

Université catholique de Louvain

Faculté des Sciences

Institut de la matière condensée et des nanosciences (IMCN)

Molecules, Solids and Reactivity (MOST)

Unité de Chimie organique et médicinale

Professeur O. Riant



Catalyse de réactions conjuguées par les complexes de cuivre (I) : méthodologies et applications

*Dissertation présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en sciences*

Thomas HERMANT

Louvain-la-Neuve

2012

COMPOSITION DU JURY :

Professeur Jean-François GOHY (Président)

Université catholique de Louvain

Docteur Angela MARINETTI

Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette

Professeur Jacqueline MARCHAND-BRYNAERT

Université catholique de Louvain

Docteur Fabien GAGOSZ

École Polytechnique de Palaiseau

Professeur Stéphane VINCENT

Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix

Professeur Benjamin ELIAS

Université catholique de Louvain

Professeur Olivier Riant (Promoteur)

Université catholique de Louvain

REMERCIEMENTS

Ça y est, on y est ! Si certaines personnes préfèrent commencer par les remerciements, j'ai préféré les écrire en dernier lieu. Cette partie est souvent la seule que les gens lisent, je vais donc essayer de n'oublier personne.

Je tenais tout d'abord à remercier le Professeur Olivier Riant pour m'avoir chaleureusement accueilli au sein de son équipe et qui m'a donné la possibilité de réaliser cette thèse. Je le remercie également ainsi que tous les membres de mon jury pour le temps qu'ils ont accordé à la lecture et à la correction de ce travail.

Je remercie également Julia Deschamp, Julien Petriguet, Raphaël Robiette, Jesús Díaz Álvarez ainsi que Alexandre Welle pour le travail préliminaire qu'ils ont fourni et qui m'a permis de réaliser cette thèse dans de très bonnes conditions.

Au cours de ces 4 années passées au sein du laboratoire, certaines personnes ont fait partie intégrante de ma formation. Car une thèse c'est du travail à la paillasse, certes, mais c'est également discuter entre collègues de choses et d'autres. Par moments de manière très sérieuse et appliquée et, parfois de manière plus détendue autour d'un petit verre.

C'est pourquoi je tenais à remercier tous les membres de l'équipe 2007-2008 pour m'avoir accueilli et aidé à mes débuts (principalement Dom qui devait visser les pincettes de ma paillasse lorsque j'avais le bras dans le plâtre...).

J'ai passé des moments inoubliables, autour du lac pour « fêter » l'arrivée du printemps, de l'été, de l'automne, de l'hiver, mais également la fin des saisons ou encore les derniers jours de beaux temps. Bref toutes les occasions étaient bonnes pour aller boire un verre autour du lac avec le meneur du mouvement : Alexandre WELLE

Je n'oublierai jamais le premier BOSS en 2008 passé tous ensemble à Genk, mon premier gros congrès. Là, j'ai appris énormément de choses dont : la technique Peter ! Et oui, Peter on pourrait le comparer à Mc Giver lorsqu'il a des pailles en main toujours prêt à organiser des réunions pour parler du boulot à la Maison des Sciences.

Et comment oublier Dom toujours présent le vendredi matin pour des discussions très « interactives ». Toujours là pour monter le sapin de Noël du bureau ou pour allumer les guirlandes au moment des fêtes afin d'impressionner le labo d'en face. J'en profite également pour remercier Rihana qui l'a poussé à monter sur scène à de nombreuses reprises !

Je remercie Fady pour ses nombreux conseils et sa présence au sein du laboratoire. Pour ses réveils « délicats » qui m'ont aidé à assister aux premières petites heures des congrès de Spa.

Un tout grand merci à Nicolas et à Jess pour leur joie de vivre et la bonne ambiance qu'ils procurent. Nicolas n'a pas été le stagiaire d'Alexandre pour rien et cela s'est vu !

Je remercie Virginie et Sébastien avec qui j'ai passé beaucoup de temps et de bons moments, je pense à notre séjour en Crête en 2011 où nous avons appris beaucoup de choses, notamment ce qu'est une « tarentule géante ». Pour les moments passés au « meilleur resto du monde » ou encore lors des welcome pot de Nuno.

Je n'oublie pas de remercier tous les membres du laboratoire qui sont partis avant moi ou qui me verront partir ! Notamment Sonia, Olivier, Caro, Patrick, Nathalie, Zainab, Yohan, Loïc, Élodie, Gégé, Isabelle, Julia, etc., avec qui j'ai passé d'excellents moments. Merci également à Claver qui a apporté son sourire et sa bonne humeur.

En dehors du laboratoire, je remercie toutes les personnes qui m'ont entouré sans qui ces 4 années n'auraient pas été aussi agréables. Un tout grand merci à Pino qui m'a supporté durant ces 8 années d'études, merci à Polocraft et à Frenchy pour les nombreuses soirées cinés et un merci particulier au 5^{ème} Mouskotaire alias Naf pour s'être autant investi et qui a toujours été là pour prendre soin de ma santé...

Je remercie le groupe de CHIM 22 à savoir Réré, Nath, Miky, Nic, Cléms, Séby et Pino ainsi que tous les autres pour ces 4 années d'études. Pour ces moments difficiles relevés ensemble et pour les « santé pino » qui ont fait que ces quatre années avec vous resteront pour toujours dans mes souvenirs.

Merci à tous les membres du kot : Ophline, Seb, Tavi, Martin, Seby, Jipsy, Lucie, Vincent, Charlotte, Sophie, Marie-Laure, Nico, Polo, Frenchy, Naf et Pino pour les soirées « très calmes » (principalement avec Lucie et Charlotte) ou pour les barbecues qui réunissaient tout le monde.

Voilà, j pense que j'ai fait à peu près tout le tour des remerciements, mais il me reste encore un tout dernier remerciement à faire en particulier. À quelqu'un sans qui je me serais sans doute inscrit à un doctorat de Droit au lieu du doctorat en Chimie. C'est évidemment de notre très chère Chanchan nationale dont je parle ! La seule personne connue de tout le monde ; même lorsqu'on part en France, on entend parler d'elle !

Je pense qu'il faut le voir pour le croire, mais notre chanchan est unique et je n'oublierai pas de garder contact avec toi surtout pour ... t'embêter avec tous mes papiers. Tu fais partie intégrante de l'équipe et sache que tout le monde (surtout moi) t'aimons très très fort !

Mes derniers remerciements vont à ma famille qui m'a permis d'effectuer ces études et qui a toujours été là pour m'apporter tout ce dont j'avais besoin. Merci pour l'éducation, l'enseignement et l'amour que vous m'avez donnés.

Un tout grand merci à Aurélie pour ton soutien quotidien et au bonheur que tu m'apportes. Merci d'être à mes côtés et d'être ce que tu es et sache que ces quelques lignes ne sont pas grand-chose par rapport à ce que tu représentes pour moi.

C'est avec plaisir mais avec de la nostalgie que j'écris les dernières lignes de cette thèse... merci à tous !

SOMMAIRE

INTRODUCTION	25
I. Les propriétés électroniques du cuivre	27
I.1. Les nombres quantiques.....	27
I.2. Règles de remplissages des orbitales.....	30
I.3. Les liaisons Métal-Ligand	31
II. Les organocuprates	39
II.1. Le réactif de Gilman	39
II.2. La structure des organocuprates.	41
II.3. Le réactif de Lipshutz	42
II.4. Le réactif de Yamamoto	43
II.5. La réactivité des organocuprates.....	44
II.6. Études mécanistiques	49
PARTIE I : LITTÉRATURE	59
I. La catalyse au cuivre(I), addition d'un dérivé allylique sur un électrophile carbonylé.....	61
I.1. Au départ d'un allylsilane	62
I.2. Au départ d'un allylborane	66
II. La catalyse au cuivre, addition d'un hydrure.....	74
II.1. Le réactif de Stryker $[(PPh_3)CuH]_6$	74
II.2. La réduction 1,4	75
II.3. La réduction 1,2	81
III. La catalyse au cuivre (I), addition d'un dérivé silylé	86
III.1. Au départ du silyllithium.....	86
III.2. Au départ de disilanes	90
III.3. Au départ de borosilanes.....	93

IV. Les complexes cationiques $[L_nM]^+ [A]^-$	106
IV.1. Formation des complexes $[L_nM]^+ [A]^-$	107
IV.2. Conditions « pseudo phases gazeuses »	111
IV.3. Solubilité des composés ioniques	114
IV.4. Liaison covalente ou ionique en solution?	115
IV.5. Sels $[L_nCu]^+ [A]^-$	120
IV.6. Mécanisme proposé	126
IV.7. Les complexes constitués d'un cation volumineux	133
V. Conclusions	141
<i>PARTIE II : RÉSULTATS ET DISCUSSION.....</i>	145
Résultats préliminaires de notre groupe.....	147
I.1. Réaction de réduction 1,2	147
I.2. Réaction domino de réduction 1,4-aldolisation	148
I.3. Réactions tandems borylation-aldolisation	150
I.4. Réactions tandems silylation-aldolisation	151
I.5. Réaction de silylcupration d'énynes	153
II. Étude théorique	159
II.1. La chimiosélectivité entre le bore et le silicium	159
II.2. Synthèse d'allènes silylés, aspect théorique	160
III. Objectifs de la thèse	164
IV. Synthèse diastéréosélective d'allènes silylés	168
IV.1. Préparation du pronucléophile	168
IV.2. Préparation des énynes	169
IV.3. Cycle catalytique	170
IV.4. Étude du mécanisme réactionnel	172
IV.5. Conclusions	202
IV.6. Application	205

V. Synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre, les complexes de 1^{ère}	
génération	206
V.1. Travail préliminaire.....	207
V.2. Synthèse d'enyne, version énantiosélective	211
V.3. Conclusions.....	218
VI. Synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre, les complexes de 2^e	
génération	219
VI.1. Introduction	219
VI.2. Stabiliser le cation par l'anion $\text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$	220
VI.3. Stabiliser le cation par l'anion HF_2^-	228
VI.4. Conclusions.....	244
VII. Synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre, les complexes de 3^e	
génération	247
VII.1. Les ligands utilisés	249
VII.2. Tableau des résultats.....	250
VII.3. Analyse des sous produits	261
VII.4. Analyses ^1H RMN des sous produits	268
VII.5. Analyse ^{31}P RMN des sous produits.....	271
VII.6. Conclusions.....	273
VIII. Synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre, Application aux	
réactions organiques.....	276
VIII.1. Réaction d'allylation	276
VIII.2. Réduction de cétone par PhSiH_3	292
VIII.3. Réduction 1,4-aldolisation intermoléculaire	294
VIII.4. Réduction 1,4 aldolisation intramoléculaire.....	295
VIII.5. Synthèse d'allènes silylés chiraux.....	296
VIII.6. Conclusions.....	307

IX. Synthèse d'un intermédiaire de la Marrubiine.....	315
IX.1. Synthèse de la cis-décaline 005	320
IX.2. Détermination de la stéréochimie	322
IX.3. Transestérification et élimination de l'alcool	325
IX.4. Protection, alkylation, déprotection	331
IX.5. Conclusions	336
X. Les dérivés sorbates	337
X.1. Addition d'un hydrure.....	337
X.2. Addition d'un dérivé boré.....	340
X.3. Addition d'un dérivé silylé	342
XI. Les composés $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ insaturés	352
XI.1. Addition d'un dérivé boré.....	352
XI.2. Addition d'un dérivé silylé	354
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	357
I. Conclusions générales	359
II. Perspectives	368
PARTIE III :	375
EXPERIMENTALE	375
Généralités.....	377
I.1. Appareillages et analyses.....	377
I.2. Solvants et réactifs.....	378
I.3. Techniques de purification	379
II. Synthèse formelle de la Marrubiine.....	380
II.1. Synthèse des aldéhydes 001	380
II.2. Synthèse de l'ylure 002.....	381

II.3. Réaction de Wittig	383
II.4. Synthèse de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$	385
II.5. Tests catalytiques.....	387
II.6. Elimination du groupement tert butylique.....	390
II.7. Alkylation de l'acide carboxylique	392
II.8. Elimination de l'alcool.....	394
II.9. Synthèse de l'éther silylé	396
II.10. Protection de la cétone.....	397
II.11. Alkylation de l'ester et déprotection de la cétone	401
III. Les Enynes.....	406
III.1. Synthèse de l'acide iodovinyle.....	406
III.2. Synthèse de l'ester iodovinyle 021	407
III.3. Synthèse de l'ester iodovinyle 022	409
III.4. Synthèse de l'ester iodovinyle 023	410
III.5. Synthèse de l'amide iodovinyle 024	412
III.6. Synthèse de l'acide iodovinyle trans.....	414
III.7. Synthèse de l'ester iodovinyle 026	415
III.8. Procédure générale pour la synthèse d'alcools propargyliques	416
III.9. Synthèse du précurseur d'imine 036	419
III.10. Synthèse de l'amide propargylique 037	420
III.11. Procédure générale pour la synthèse d'amines propargyliques	422
III.12. Synthèse des amines propargyliques 039 et 041.....	424
III.13. Synthèse de l'éther propargylique 042.....	427
III.14. Procédure générale pour la synthèse d'enynes.....	429
IV. Synthèse d'allènes silylés	449
IV.1. Préparation du borosilane 069	449
IV.2. Procédure générale pour la synthèse d'allènes silylés	451
V. Procédure générale pour l'acylation des alcools	478

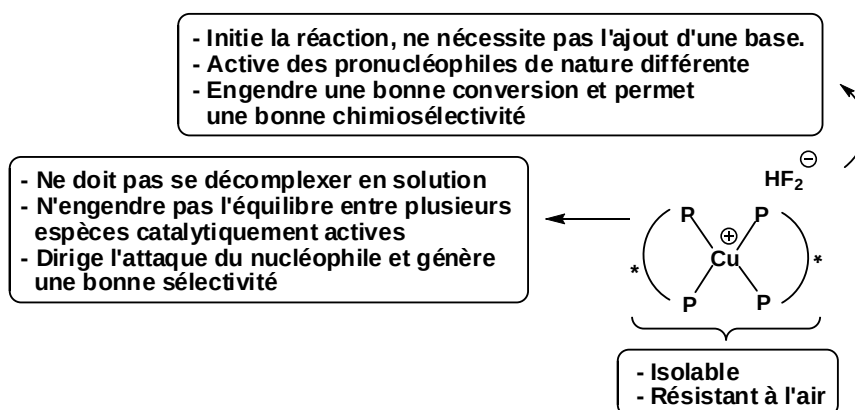
V.1. Synthèse du composé benzyloxy 087	478
V.2. Synthèse du composé acylé 088.....	481
VI. Synthèse d'alcool homoallyliques	484
VI.1. Procédure générale	484
VI.2. Test catalytique sans isoler les complexes	484
VII. Les dérivés sorbates	487
VII.2. Réaction d'hydroboration.....	491
VII.3. Réaction d'hydroboration suivie d'une oxydation	493
VII.4. Réaction d'hydroboration suivie d'une lactonisation.....	496
VII.5. Réaction d'hydrosilylation	498
VIII. Synthèse des complexes cationiques.....	500
VIII.1. Synthèse au départ du précurseur $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$	500
VIII.2. Complexes de deuxième génération	503
VIII.3. Complexes de troisième génération.....	505

RÉSUMÉ

Au cours de cette thèse, nous avons étudié l'activité catalytique des fluorures de cuivre (I) stables à l'air. Ces derniers ont été utilisés pour additionner différents nucléophiles sur divers électrophiles.

En additionnant un dérivé silylé sur un ényne porteur d'un alcool propargylique asymétrique, des allènes silylés ont été synthétisés avec un rapport diastéréoisomérique atteignant 95/5.

Nous avons également préparé un nouveau catalyseur au cuivre stable à l'air et prêt à l'emploi répondant aux critères imposés avant sa synthèse.



L'addition de nucléophiles de types alkyles, hydrures ou silylés sur des électrophiles (aldéhydes, cétones ou enynes) par la nouvelle génération de catalyseurs asymétriques a été évaluée avec succès. De très bonnes sélectivités énantiomériques ont été mesurées.

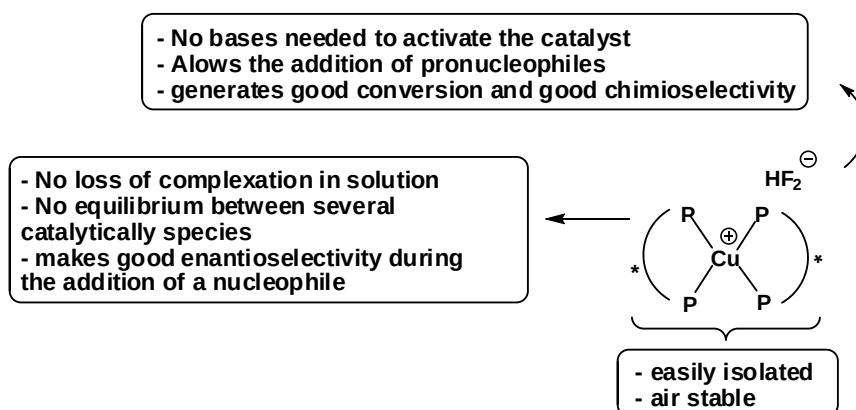
La méthodologie du laboratoire a finalement été appliquée à la préparation d'un intermédiaire de synthèse de la Marrubiine.

ABSTRACT

During this work, we studied the catalytic activity of air stable copper (I) fluoride complexes. These were used in different reactions, mainly in adding nucleophile onto a variety of electrophiles.

We synthesized silylated allenes with very good diastereomeric ration (> 95/5) by adding a silylated derivative on enynes wich contain an asymmetric propargyl alcohol.

A new air stable and ready to use copper catalyst was also prepared during this work.



Addition of nucleophilic species such as alkyl, hydrides or silyl on electrophiles (aldehydes, ketones and enynes) by this new generation of asymmetric catalysts has been evaluated successfully. Good enantiomeric selectivities are obtained

The methodology of the laboratory was finally applied to the preparation of a synthetic intermediate of Marrubiine.

ABREVIATIONS

2-EH	: 2-éthylhexanoate
APCI	: atmospheric pressure chemical ionisation
Å	: Angström
A.L.	: acide de Lewis
Ac	: acétyle
acac	: acétoacétyle
AcOEt	: acétate d'éthyle
AcOH	: acide acétique
APTS	: acide paratoluènesulfonique
Aq.	: aqueux
Ar	: aryle
atm.	: atmosphère
BINAP	: 2,2'-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalène
Bn	: benzyle
BOC	: <i>tert</i> iobutyloxycarbonyl
Bp	: Dihydridobis(1-pyrazolul)borate
Bu	: butyle
Cat.	: catalytique
CI	: chemical ionisation
CCM	: chromatographie sur couche mince
Cp	: Cyclopentadienyle
Cy	: cyclohexyle
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE : dichloroéthane
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DCM : dichlorométhane
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : diméthyléther
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
DPPB : diphénylphosphinobenzène
DPPE : diphénylphosphinoéthane
DPPF : diphénylphosphinoferrocène
E : électrophile
e.d. : excès diastéréoisomérique
e.e. : excès énantiomérique
équiv. : équivalent
ESI : electrospray ionisation
Et : ethyle
EWG : electrowithdrawing group
FHAC : hexafluoroacetylacetonate
GC : gas chromatography
h : heure
HMPA : hexaméthylphosphoramide
HRMS : high resolution mass spectroscopy
Hz : hertz

i-Pr : isopropyle
I.R. : infra-rouge
L : Ligand
LDA : diisopropylamidure de lithium
M : masse molaire
n.d. : Non déterminé
Me : méthyle
MePh₂SiH : méthyldiphénylsilane
Ms : mésyle
mmol : millimole
n-BuLi : *n*-butyllithium
NHC : *N*-heterocyclic carbene
Nu : Nucléophile
Ph : Phényle
PMHS : polyméthylhydrosilyloxane
Pr : propyle
py : pyridine
ppm : Part par million
Quinap : 1-(2-diphénylphosphino-1-naphthyl)isoquinoline
rdt : rendement
re : rapport énantiomérique
r.d. : Rapport diastéréoisomérique
RMN : résonance magnétique nucléaire
SM : spectroscopie de masse

stoech. : stoechiométrie
ta : température ambiante
TBAF : Fluorure de tetrta-*n*-butylammonium
TBAT : triphényldifluorosilicate de tetrabutylammonium
Tf : Triflate
TFA : trifluoroacétate
t-Bu : *tert*-butyle
THF : tétrahydrofurane
TMDS : 1,1,3,3-tétraméthylhydrosiloxane
TMS : triméthylsilyle
Ts : tosyle
Tol. : Toluène
TOF : turn over frequency
TON : turn over number
WCAs : Weakly coordinating anions

TABEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

TABLEAU PERIODIQUE DES ELEMENTS																	
PERIODE	GROUPE																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	1 H HYDROGENE	2 He HELIUM															
2	3 Li LITHIUM	4 Be BERYLLIUM	5 B BORE	6 C CARBONE	7 N AZOTE	8 O OXYGENE	9 F FLUOR	10 Ne NEON									
3	11 Na SODIUM	12 Mg MAGNESIUM	13 Al ALUMINIUM	14 Si SILICIUM	15 P PHOSPHORE	16 S SULFURE	17 Cl CHLORE	18 Ar ARGON									
4	19 K POTASSIUM	20 Ca CALCIUM	21 Sc SCANDIUM	22 Ti TITANE	23 V VANADIUM	24 Cr CHROME	25 Mn MANGANESE	26 Fe FER	27 Co COBALT	28 Ni NICKEL	29 Cu CUIVRE	30 Zn ZINC	31 Ga GALLIUM	32 Ge GERMANIUM	33 As ARSENIC	34 Se SELENIUM	35 Br BROME
5	37 Rb RUBIDIUM	38 Sr STRONTIUM	39 Y YTRIUM	40 Zr ZIRCONIUM	41 Nb NIOBIUM	42 Mo MOLYBDENE	43 Tc TECHNETIUM	44 Ru RUTHENIUM	45 Rh RHODIUM	46 Pd PALADIUM	47 Ag ARGENT	48 Cd CADMIUM	49 In INDIUM	50 Sn ETAIN	51 Sb ANTIMOINE	52 Te TELLOURE	53 I IODE
6	55 Cs CESIUM	56 Ba BARYUM	57-71 La-Lu Lanthanides	72 Hf HAFNIUM	73 Ta TANTALE	74 W TUNGSTENE	75 Re RHENIUM	76 Os OSMIUM	77 Ir IRIDIUM	78 Pt PLATINE	79 Au OR	80 Hg MERCURE	81 Tl THALLIUM	82 Pb PLOMB	83 Bi BISMUTH	84 Po POLONIUM	85 At ASTATE
7	87 Fr FRANCIUM	88 Ra RADIUM	89-103 Ac-Lr Actinides	104 Rf RUTHENIUM	105 Db DUBNIUM	106 Sg SEABORGIUM	107 Bh BOHRUM	108 Hs HASSIUM	109 Mt MEITNERIUM	110 Ds DUBNIUM	111 Ts TENESSIUM	112 Uub UNUNBIUM	113 Uut UNUNTRIUM	114 Uuq UNUNQUADIUM	115 Uup UNUNPENTIUM	116 Uuh UNUNHEXIUM	117 Uus UNUNSEPTIUM

INTRODUCTION

I. Les propriétés électroniques du cuivre

L'atome de cuivre (0) possède 29 protons et 29 électrons. Les électrons ne sont pas répartis aléatoirement autour du noyau, mais ils sont organisés de manière définie. Les scientifiques ont découvert qu'il y avait certaines règles à suivre pour remplir les orbitales atomiques d'électrons les uns après les autres. Ces derniers sont entièrement définis par un jeu de quatre nombres quantiques.

I.1. Les nombres quantiques

Le nombre quantique principal est représenté par la lettre « **n** », il définit l'énergie de l'électron et il situe sa couche électronique. Il correspond à la « période » du tableau périodique et peut être inclus entre 1 et 7.

Le nombre quantique secondaire (azimutal ou orbital) est représenté par la lettre « **l** ». Il définit les sous-couches électroniques de « **n** » ainsi que la forme que prennent ces dernières.

- 1) La sous-couche s appelée « sharp » prend la valeur **l** = 0
- 2) La sous-couche p appelée « principal » prend la valeur **l** = 1
- 3) La sous-couche d appelée « diffuse » prend la valeur **l** = 2
- 4) La sous-couche f appelée « fundamental » prend la valeur **l** = 3

Les orbitales possèdent des géométries différentes et les plus couramment utilisées en chimie organique sont les orbitales s, p et d :



"s" = sphère
l = 0



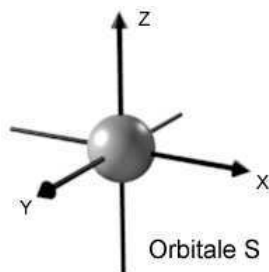
"p" = double lobe
l = 1



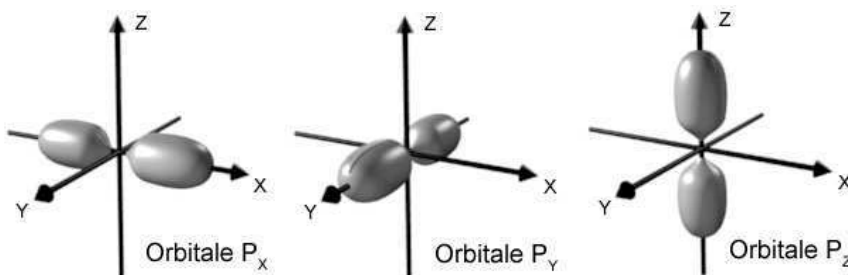
"d" = quadru lobe
l = 2

Le nombre quantique tertiaire (magnétique) est représenté par la lettre « m » et définit l'orientation des orbitales « l ». On peut noter que chacune de ces orbitales peut accepter 2 électrons.

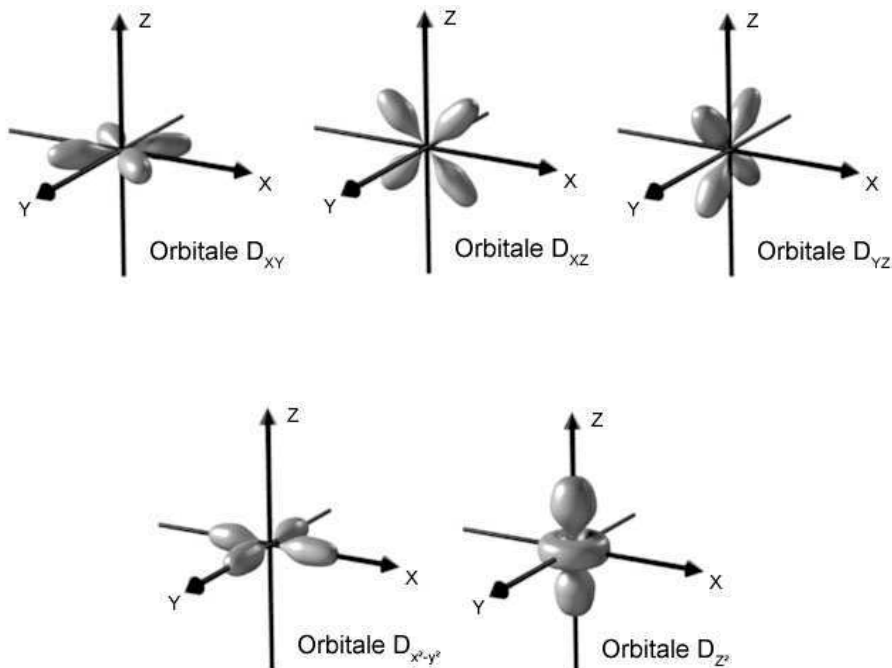
- 1) L'orbitale « s » ne peut avoir qu'une seule orientation, $m = 0$. Cette orbitale peut donc accepter 2 électrons pour un même nombre n .



- 2) Les orbitales « p » peuvent avoir 3 orientations correspondantes aux trois axes d'un système tridimensionnel, $m = -1 ; 0 ; +1$. Chacune de ces orbitales peut accepter 2 électrons. Pour un même nombre n , on peut donc y placer au total 6 électrons.



- 3) L'orbitale d peut avoir 5 orientations, $m = -2 ; -1 ; 0 ; +1 ; +2$.
Chacune de ces orbitales peut accepter 2 électrons. Pour un même nombre n , on peut donc y placer au total 10 électrons.



- 4) L'orbitale f peut avoir 7 orientations, $m = -3 ; -2 ; -1 ; 0 ; +1 ; +2 ; +3$. Chacune de ces orbitales peut accepter 2 électrons. Pour un même nombre n , on peut donc y placer au total 14 électrons.

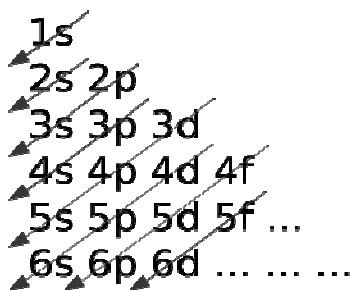
Le nombre quantique de spin est représenté par la lettre « m_s » et définit l'orientation de l'électron lui-même. L'électron peut avoir deux orientations, soit vers le « haut » soit vers le « bas » et il vaut $+1/2$ ou $-1/2$.

I.2. Règles de remplissages des orbitales

La règle de Pauli : Il ne peut exister dans un atome deux électrons qui possèdent simultanément les mêmes nombres quantiques **n**, **l**, **m** et **m_s**. En d'autres termes, deux électrons ne peuvent se trouver au même endroit au même moment.

Le principe de Aufbau : Les électrons essaient d'occuper les orbitales de plus faible énergie. C'est-à-dire que les premiers électrons rempliront préférentiellement les couches possédant un nombre « **n** » faible.

La règle de Klechkowski : Cette règle décrit l'ordre de remplissage des électrons dans les sous-couches d'un atome. Le principe d'Aufbau et la règle de Klechkowski ont permis d'établir un diagramme permettant de prédire l'ordre de remplissage des différentes couches et sous-couches d'un atome :



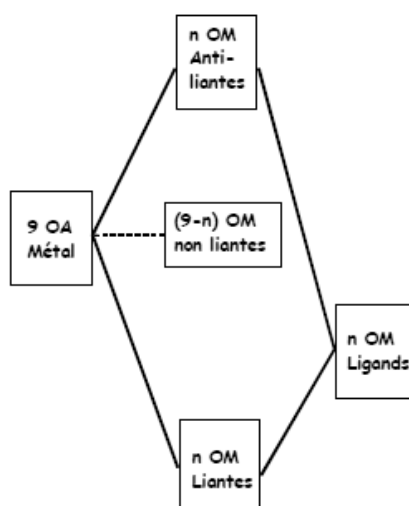
La règle de Hundt : Lorsque les électrons sont dans des orbitales atomiques de même énergie, la configuration la plus stable est celle pour laquelle le nombre de spin total est maximal. C'est-à-dire que les électrons évitent de s'apparier.

I.3. Les liaisons Métal-Ligand

I.3.1. Orbitales atomiques et moléculaires

Avec les règles de remplissage ainsi que l'explication des nombres quantiques, il nous est maintenant possible d'établir la configuration électronique complète du cuivre : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^1$. Les électrons $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6$ sont appelés électrons de cœur et ont la même configuration électronique que l'argon [Ar]. Les électrons $3d^{10} 4s^1$ sont appelés électrons de valences, c'est eux qui interviendront lors d'une liaison chimique.

Lorsqu'un ligand s'approche d'un métal, nous devons prendre en compte les interactions entre les orbitales atomiques du métal et les orbitales moléculaires des différents ligands. Concernant le métal, les orbitales qui interviendront seront donc $3d^{10} 4s^1 4p^0$. Il y a au total 5 orbitales « d », 3 orbitales « p » et 1 orbitale « s ». Concernant le ligand, le nombre d'orbitales moléculaires à prendre en compte varie en fonction du nombre de ligands présents autour du métal.



1.3.2. Nature de la liaison

En chimie organique, on utilise principalement quatre types de liaisons. La σ (sigma) et π (pi) qui sont appelées liantes, elles contiennent des électrons. La σ^* (sigma star) et π^* (pi star) qui sont appelées antiliantes, elles ne contiennent pas d'électrons.

La liaison entre un ligand et un métal est sensiblement différente. Les ligands chargés de type $-X$ (voir tableau chapitre I.3.3 ci-dessous) forment une liaison σ et feront intervenir l'orbitale dz^2 du métal. Ces composés peuvent également former une coordination π entre les paires libres du ligand et les orbitales dxz et dyz du métal.

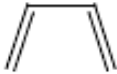
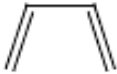
Au cours de cette thèse, nous avons travaillé avec des ligands neutres triarylphosphines de type L qui forment une liaison σ avec le métal et la paire libre du ligand. Ces composés ont la particularité de former également une coordination de type π entre les orbitales « d » du métal et les orbitales moléculaires de basse énergie σ^* du ligand.

1.3.3. Modèle covalent et ionique

Il y a deux modèles qui permettent de calculer le nombre d'électrons impliqués dans la formation d'un complexe organométallique :

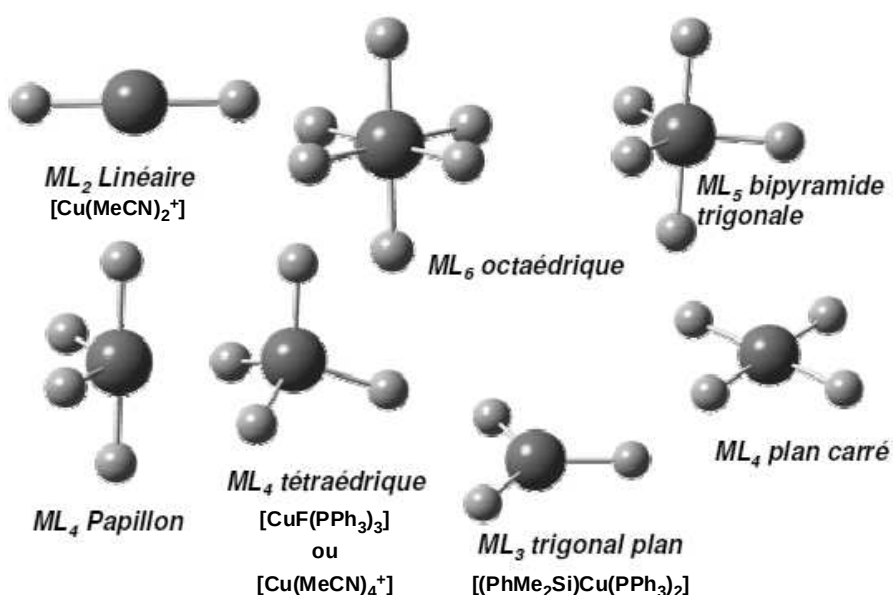
Le modèle covalent qui fait intervenir la somme des électrons de valences apportés par le métal et de ceux apportés par le ligand. Dans ce décompte, il faut également prendre en compte la charge globale du complexe quand celui-ci est ionique.

Le modèle ionique ionise la liaison métal-ligand. Il fournit donc un cation métallique et un ligand anionique sauf si ce dernier se complexe via une paire libre.

Modèle covalent		Modèle ionique	
Ligand (<i>type</i>)	Nombre d'électrons	Ligand	Nombre d'électrons
H, Cl, OR, NR ₂ , CR ₃ , CN (<i>ligands X</i>)	1 e	H ⁻ , Cl ⁻ , OR ⁻ , NR ₂ ⁻ , CR ₃ ⁻ , CN ⁻	2 e
CO, NR ₃ , PR ₃ , H ₂ , R ₂ C = CR ₂ (<i>ligands L</i>)	2 e	CO, NR ₃ , PR ₃ , H ₂ , R ₂ C = CR ₂	2 e
O, S, NR (<i>ligands X₂</i>)	2 e	O ²⁻ , S ²⁻ , NR ²⁻	4 e
 η^4 -diène (<i>ligand L₂</i>)	4 e	 η^4 -diène	4 e
 η^5 -Cp (<i>ligand L₂X</i>)	5 e	 η^5 -Cp ⁻	6 e
 η^6 -arène (<i>ligand L₃</i>)	6 e	 η^6 -arène	6 e
μ -Cl (<i>ligand LX</i>)	3 e	μ -Cl ⁻	4 e
μ -O (<i>ligand X₂</i>)	2 e	μ -O ²⁻	4 e

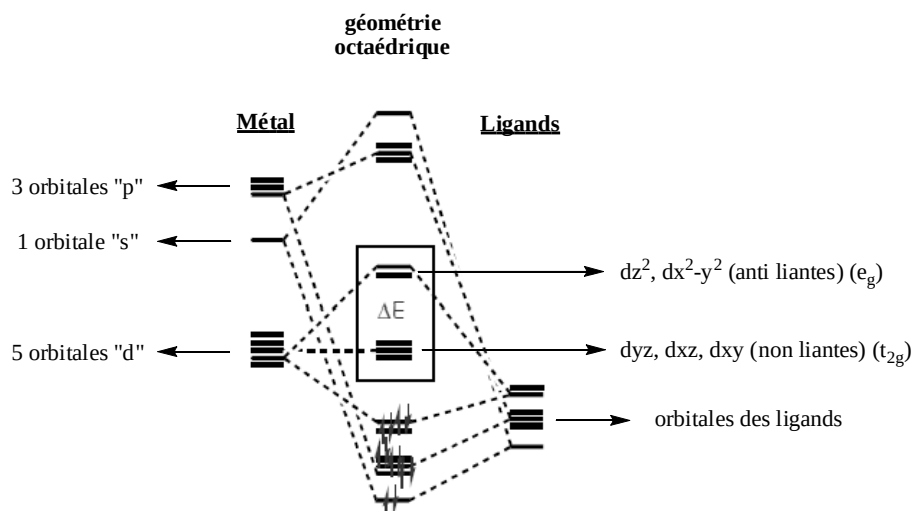
I.3.4. La géométrie des complexes

Les complexes organométalliques peuvent adopter plusieurs géométries en fonction du nombre et de la nature des ligands. L'étage d'oxydation du métal est également un facteur important. Les complexes de cuivre (I) (II) ou (III) peuvent adopter au total quatre géométries : plan carré, tétraédrique, trigonal plan ou linéaire.



Les complexes ML_6 octaédriques : c'est la géométrie la plus simple et elle permet d'anticiper un grand nombre d'autres géométries. On considère que le métal est entouré de 6 ligands de type « L » c'est-à-dire que chaque ligand apporte 2 électrons.

Lors du bilan des interactions, il est aisé de se rendre compte que les ligands pointent vers les orbitales du métal se trouvant sur les axes. C'est-à-dire les orbitales s, px, py, pz, dx^2-y^2 et dz^2 et aura pour effet de les déstabiliser.

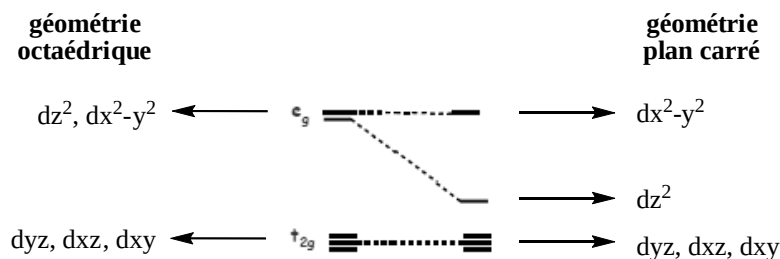


- I. 6 orbitales moléculaires liantes sont créées (au départ d'une s, de trois p et de deux d). Sur le schéma ci-dessus, on peut y retrouver les 12 électrons des ligands. Les électrons du métal ne sont pas représentés.
- II. 3 orbitales atomiques du métal sont non-liantes (les dxy, dxz et dyz). Ce niveau est nommé « t_{2g} ».
- III. 2 orbitales moléculaires antiliantes sont basses en énergie (les dx^2-y^2 et dz^2). Ce niveau est nommé « e_g ».
- IV. 4 orbitales moléculaires sont antiliantes.
- V. L'écart d'énergie ΔE explique en grande partie des propriétés électroniques des complexes. Cet écart se nomme le « champ cristallin » et dans les composés octaédriques, il est écrit ΔO .

Les complexes ML_4 plan carré : se rencontrent fréquemment avec les éléments des groupes 9 et 10. Cette géométrie est également présente pour les éléments du groupe 11 lorsque le métal est à l'étage d'oxydation (III).

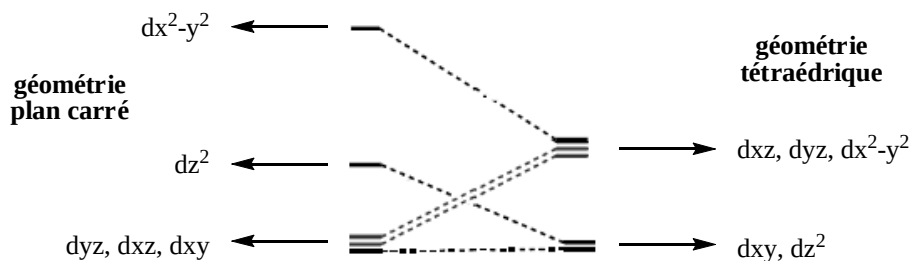
Ces complexes possèdent généralement un métal « d^8 » entouré de 4 ligands. Ils ont donc au total 16 électrons.

La structure électronique des complexes plans carrés peut être déterminée au départ de la géométrie octaédrique en procédant par « perturbation ». 2 ligands axiaux vont être retirés et cela aura comme conséquence de stabiliser l'orbitale dz^2 et p_z du métal.



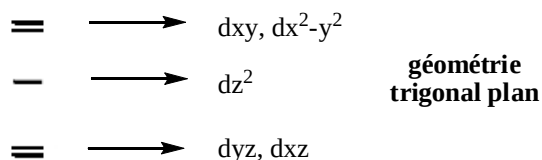
Les complexes ML_4 tétraédriques : se rencontrent fréquemment avec les éléments des groupes 10, 11 et 12. Ces complexes possèdent généralement un métal « d^{10} » entouré de 4 ligands. Ils ont donc au total 18 électrons.

Exemple : $[CuF(PPh_3)_3]$ ou $[Cu(MeCN)_4]^+$ qui est constitué d'un cuivre à l'étage d'oxydation (I). La géométrie tétraédrique peut être déduite au départ de la géométrie plan carré.



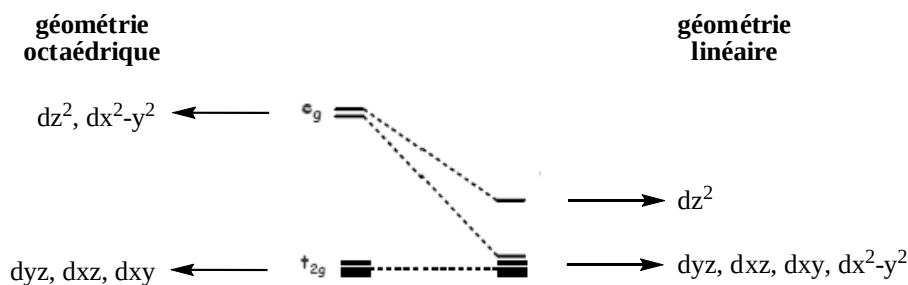
Les complexes ML_3 trigonal plan : se rencontrent avec les éléments des groupes 10 et 11. Ces complexes possèdent généralement un métal « d^{10} » entouré de 3 ligands. Ils ont donc au total 16 électrons.

Exemple : $[Ph(Me)_2SiCu(PPh_3)_2]$ qui est constitué d'un cuivre à l'étage d'oxydation (I). Dans ce complexe, l'orbitale atomique dz^2 est faiblement déstabilisée et les orbitales dxy et dx^2-y^2 sont fortement déstabilisées.



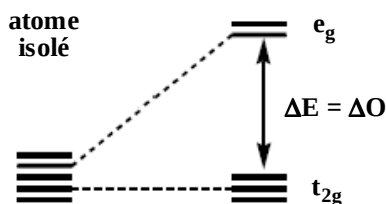
Les complexes ML_2 linéaires : se rencontrent fréquemment avec les éléments des groupes 10 et 11.

Exemple : $[Cu(MeCN)_2]^+$ qui est constitué d'un cuivre à l'étage d'oxydation (I) et qui compte au total 14 électrons. Dans ce complexe, l'orbitale atomique dz^2 du métal est déstabilisée.



1.3.5. Le Champ cristallin

Le champ cristallin trouve son origine, comme nous l'avons vu au point précédent, lorsque les ligands déstabilisent les orbitales « d » du métal.



Il existe 2 types de ligands : les ligands « à champ fort » (lorsque la différence d'énergie ΔE entre les orbitales « d » liantes et « d » antiliantes est grande) et les ligands « à champ faible » (lorsque ΔE est faible). On peut établir un classement des ligands à champ faible aux ligands à champ fort :



Cette différence d'énergie peut être influencée par trois paramètres :

- I. Plus les interactions σ sont fortes entre les ligands et le métal, plus l'éclatement des niveaux « d » est important.
- II. Les effets π donneurs : résultent de l'interaction des orbitales moléculaires de type π des ligands avec les orbitales moléculaires non liantes « d » du complexe. Ces effets diminuent ΔE car ils augmentent le niveau de la T_{2g} .
- III. Les effets π accepteurs : résultent de l'interaction d'orbitales moléculaires de faible énergie de type π^* des ligands avec les orbitales non liantes « d » du complexe. Ces effets augmentent ΔE car ils diminuent le niveau de la T_{2g} .

II. Les organocuprates

II.1. Le réactif de Gilman

Les organocuprates sont utilisés en chimie depuis le début du XX^e siècle.¹ En 1936, l'équipe de Gilman a pour la première fois préparé un monoorganocuivre au départ du PhMgI et du CuCl.² Ce produit est relativement peu réactif et il faut attendre 1952 pour que la même équipe prépare le premier diorganocuprate au départ de 2 équivalents de MeLi et de 1 équivalent de CuCl.³ Le lithium diméthylcuprate a été appelé « réactif de Gilman » ; c'est un nucléophile mou plus réactif que le monométhylcuivre.

Depuis leur découverte, les organocuivres ont été utilisés dans un grand nombre de réactions. Parmi celles-ci, on peut citer la réaction de Sandmeyer et le couplage de Ullmann⁴ ainsi que les réactions de couplages d'alcynes par les réactions de Stephen-Castro, Glaser, Eglinton et de Cadiot-Chodkiewicz.⁵

Les organocuivres sont également utilisés pour des réactions de substitution et de carbocupration. En 1968, ils ont été utilisés pour la première fois en

¹ Pour revue : N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem. Int. Engl.* **1997**, 36, 186-204

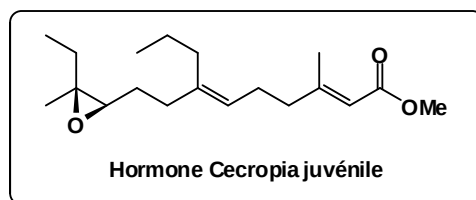
² H. Gilman, J. M. Straley, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1936**, 55, 821-834

³ H. Gilman, R. G. Janes, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1630-1634

⁴ G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1006-1019 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 977-991.

⁵ *Modern Acetylene Chemistry* (Eds. : P. J. Stang, F. Diederich), VCH, Weinheim, **1995**

synthèse totale par l'équipe de Corey pour préparer l'hormone cecropia juvénile.⁶



Une des réactions les plus importantes a été découverte par l'équipe de Karash.⁷ Elle permet d'additionner sélectivement un réactif de Grignard en position 1-4 d'une énone à l'aide d'une quantité catalytique d'un sel de cuivre (I).

⁶ E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5618-5620

⁷ M. S. Karash, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316

II.2. La structure des organocuprates.

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer la structure des complexes de cuivre.⁸ Les monoorganocuvriques forment dans la plupart des cas des espèces polymériques faiblement solubles tandis que les diorganocuprates forment généralement des agrégats sous forme de dimère. L'espèce $[\text{Li}_2[\text{Cu}_2(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_4(\text{Me}_2\text{S})_2]]$ est le premier cuprate à avoir été caractérisé par Rayons-X (Figure 1).⁹

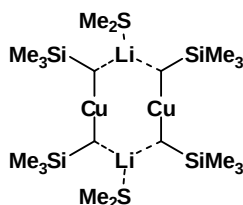


Figure 1

Des études RMN ont toutefois révélé que ces espèces dimériques pouvaient être en équilibre avec plusieurs espèces de cuivre en solution et que ces équilibres pouvaient être influencés par le solvant ou des additifs (Équation 1).¹⁰



Équation 1

⁸ G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 400, 283-301

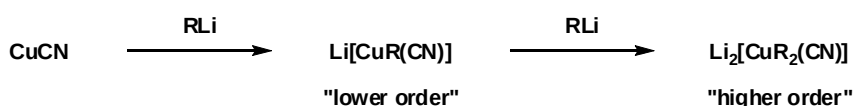
⁹ M. M. Olmstead, P. P. Power, *Organometallics* **1990**, 9, 1720-1722

¹⁰ B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, R. S. Wilhelm, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3943-3949

II.3. Le réactif de Lipshutz

Vers la fin des années 80, l'équipe de Lipshutz a introduit le CuCN comme nouvelle source de cuivre pour la synthèse des organocuprates.¹¹ Les cuprates formés au départ du CuCN sont plus stables, mais également plus réactifs que les réactifs de Gilman.

En fonction du nombre d'équivalents d'alkyle lithium, il est possible de préparer deux types de produits. Les monoanions sont appelés « Lower order » et les dianions, plus réactifs, sont appelés « higher order » (Équation 2).



Équation 2

D'après les travaux de Bertz, les groupements CN et Me de l'espèce Li[Cu(CN)Me] seraient tous les deux liés au cuivre.¹² Des études ¹³C RMN ont montré qu'il y avait un couplage de 22 Hz entre le carbone du groupement CuCN préalablement marqué et le Me.

Des études spectroscopiques plus approfondies menées par l'équipe de Lipshutz indiqueraient que ce groupement cyano serait lié au cuivre par une coordination de type π .¹³

¹¹ B. H. Lipshutz, *Synthesis* **1987**, 325-341

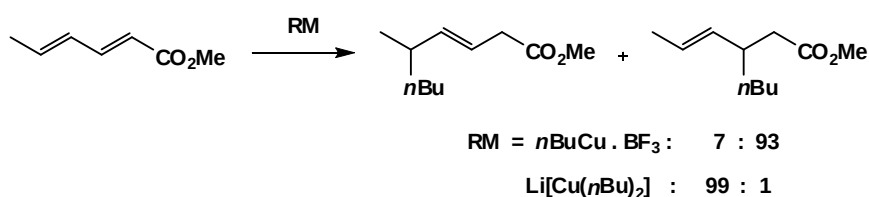
¹² S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5470-5471

¹³ B.H. Lipshutz, B. James, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7585-7587

II.4. Le réactif de Yamamoto

L'un des atouts majeurs des organocuprates c'est leur régiosélectivité. Ces composés additionnent sélectivement des nucléophiles de type alkyle permettant de former de nouvelles liaisons C-C très utiles en chimie organique.

L'addition 1-4 sur des accepteurs de Michael a été développée par l'équipe de Karash¹⁴, mais c'est l'équipe de Yamamoto¹⁵ qui a initialement développé l'addition 1-6. La première réaction de ce type a été réalisée au départ d'un dérivé sorbate sur lequel on a additionné un groupement alkyle (Équation 3)



Équation 3

Même s'il est possible d'atteindre une régiosélectivité élevée, il est très important de surveiller tous les paramètres de la réaction. Le solvant, l'espèce de cuivre, les réactifs utilisés ainsi que certains additifs peuvent influencer la régiochimie de la réaction.

Les acides de Lewis tels que le BF_3 peuvent augmenter la réactivité des organocuvriques, mais changent également leurs sélectivités. Les complexes

¹⁴ M. S. Karash, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308-2316

¹⁵ Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 119-126

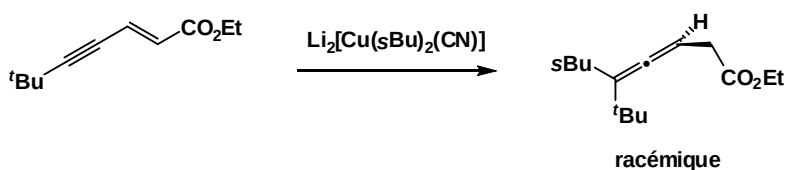
RCu.BF₃ ont été nommés « réactif de Yamamoto », ¹⁶ ils permettent l'addition de nucléophiles en positions 1-4 sur des dérivés sorbates alors que les réactifs de Gilman engendrent une addition 1-6.

II.5. La réactivité des organocuprates

II.5.1. L'addition conjuguée

Les organocuprates sont généralement utilisés pour réaliser des réactions d'addition 1,4-. Cependant, dans le contexte de cette thèse, nous nous sommes focalisés sur la synthèse d'allènes. Suite aux travaux réalisés par Yamamoto, les allènes sont obtenus en remplaçant la double liaison terminale du dérivé sorbate par une triple liaison.

Les cuprates de Gilman ainsi que les cuprates de Lipshutz additionnent des groupements alkyles en position 1-6 menant aux allènes (Équation 4). Les silylcuprates de type Cu(SiR₃)₂Li ont également été additionnés sur des enynes, mais ces derniers s'additionnent en position 1-4. ¹⁷



Équation 4

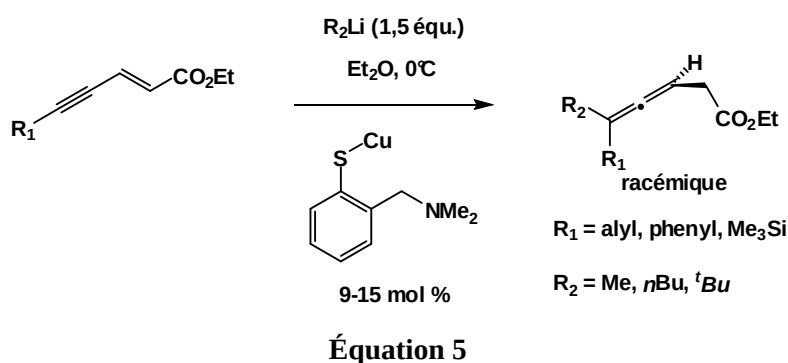
¹⁶ Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 945-957

¹⁷ M. Bergdahl, M. Eriksson, M. Nilsson, T. Olsson, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7238-7244

II.5.2. La catalyse au cuivre

Les premières réactions avec les organocuprates ont été développées en utilisant une quantité stœchiométrique de cuivre. Cependant, l'équipe de van Koten a mis au point une méthode permettant d'additionner des nucléophiles avec une quantité catalytique de cuivre.¹⁸

Le catalyseur au cuivre a été préparé au départ d'un arylthiolate. Le substrat ainsi que le nucléophile organolithien ont été introduits simultanément au milieu réactionnel afin d'obtenir un bon cycle catalytique (Équation 5).



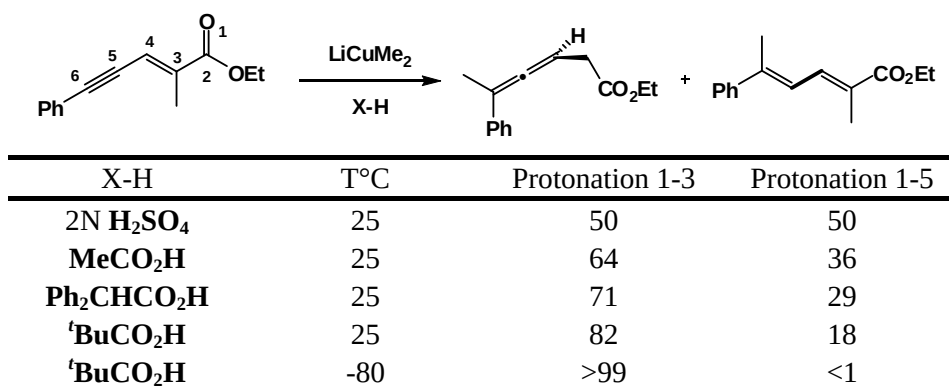
Il est également possible d'obtenir un cycle catalytique au départ des monoorganocuvivres en additionnant progressivement et simultanément le réactif de départ et l'organolithien.¹⁹

¹⁸ D. M. Knotter, H. L. van Maanen, D. M. Grove, A. L. Spek, G. van Koten, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 3309-3317

¹⁹ A. Gerold, PhD Thesis, universität Bonn, **1997**

II.5.3. Addition conjuguée et capture de l'énolate par un électrophile

Lors de l'addition conjuguée d'un nucléophile sur un dérivé de type ényne, il est possible de capturer l'intermédiaire énolate formé par un électrophile. La régiochimie de cette réaction dépend de plusieurs facteurs. Lorsque l'on capture l'énolate par un proton, la régiochimie de la réaction est influencée par les effets stériques et électroniques du substrat ainsi que la source de l'agent de protonation, mais également par le solvant et la température du milieu réactionnel (Équation 6).²⁰



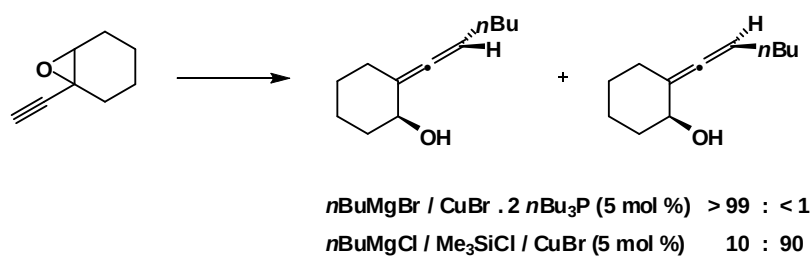
Équation 6

Lorsque l'on capture l'énolate par d'autres types d'électrophiles, la régiochimie de la réaction ne dépend plus des effets stériques et électroniques du substrat, mais elle est régie par le type d'électrophiles utilisés. Les électrophiles de type « dur » tel que les halogénures silylés réagissent sur l'oxygène de l'énol alors que les réactifs plus « mous » tels que les dérivés carbonylés réagissent en 1-3. Il est également possible de faire réagir des électrophiles de type halogénure d'allyle en position 1-5.

²⁰ M. Hohmann, N. Krause, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 851-860

II.5.4. Synthèse diastéréosélective d'allènes

Le centre allénique peut être contrôlé lorsque le substrat de départ est un dérivé propargylique chiral. Cette réaction de substitution stéréocontrôlée a été développée initialement par l'équipe d'Alexandre Alexakis (Équation 7).²¹



Équation 7

II.5.5. Synthèse énantiosélective au départ d'un organocuiivre porteur d'un ligand chiral

Version stoechiométrique :

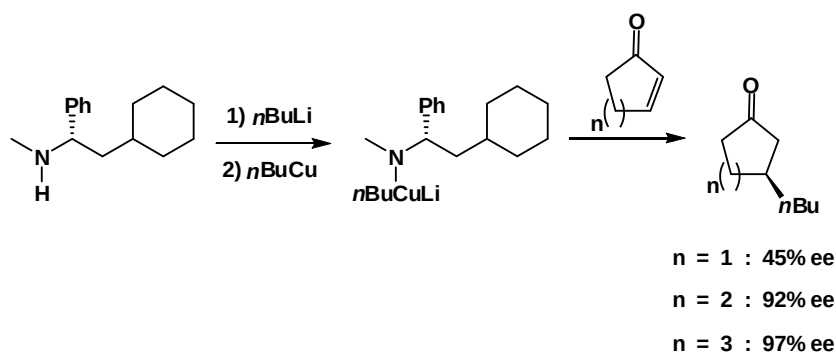
L'addition de nucléophiles, sur des accepteurs de Michael achiraux en position 1-4, par un organocuiivre porteur d'un ligand chiral en quantité stœchiométrique, a été développée par différents groupes tels que l'équipe de Bertz, Corey, Dieter, Rossiter et Tanaka.²²

Les premiers ligands chiraux « L* » du cuivre qui dirigent la réaction doivent être un groupement non transférable tel que des alcoolates ou des amides.

²¹ Revue : A. Alexakis, P. Mangeney, A. Ghiribi, I. Marek, R. Sedrani, C. Guir, J. F. Normant, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 49-56

²² Revue : B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771-806

Les premiers excès énantiomériques obtenus sont assez faibles, mais après plusieurs études sur différents ligands, l'équipe de Rossiter a découvert que des catalyseurs de type amidocuprates pouvaient mener à d'excellents résultats (Équation 8).²³



Équation 8

Version catalytique :

Par la suite, une version catalytique a été développée au départ de différents ligands. Parmi ceux-ci, on peut citer les ligands de types arylthiolate développés par l'équipe de van Koten²⁴ ou encore des ligands porteurs d'hétérocycles développés par l'équipe de Platz²⁵ (Figure 2).

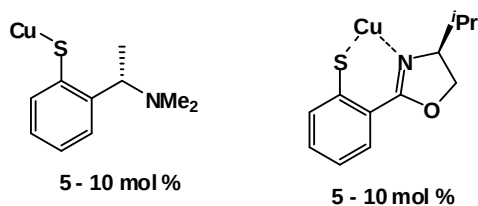


Figure 2

²³ G. Miao, B. E. Rossiter, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8424-8427

²⁴ G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1455-1462

²⁵ Q.-L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7725-7728

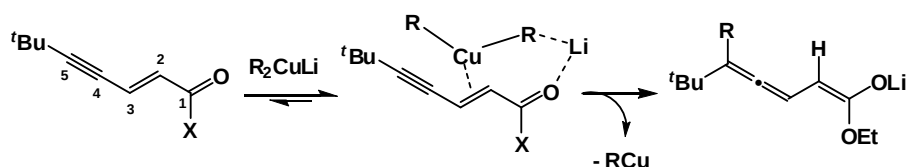
II.6. Études mécanistiques

On peut retrouver dans la littérature plusieurs exemples d'études RMN qui essayent d'expliquer le mécanisme de la réaction d'addition conjuguée au départ des organocuprates. Parmi celles-ci on peut citer les études réalisées par l'équipe de Ullenius,²⁶ Bertz,²⁷ Oehlshlager,²⁸ Smith²⁹ et de Norbert Krause.³⁰ Il existe deux chemins réactionnels controversés, mais nous nous contenterons ici de signaler les intermédiaires détectés avec certitude.

II.6.1. Addition de R_2CuLi sur un ényne

II.6.1.1. Première évaluation

Dans une première étude, l'équipe de Norbert Krause³¹ a effectué la réaction dans le THF à une température de -80°C . La réaction d'addition est généralement très rapide, mais elle peut être ralentie en partant du cuprate $t\text{Bu}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ (Équation 9).



Équation 9

²⁶ B. Christenson, T. Olsson, C. Ullenius, *Tetrahedron* **1988**, 60, 57-64

²⁷ S. H. Bertz, R. A. J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8276-8277

²⁸ S. Sharma, A. C. Oehlshlager, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1177-1184

²⁹ A. S. Vellekoop, R. A. J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2902-2913

³⁰ K. Nilson, C. Ullenius, N. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4194-4195

³¹ N. Krause, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3509-3512

La RMN ^{13}C à basse température de l'ényne en présence du cuprate, a révélé un important déplacement chimique des carbones de la double liaison vers les champs forts : (C-2 : $\Delta\delta = -80,2/-80,9$ ppm et C-3 : $\Delta\delta = -64,4/-65,4$ ppm).

Ces shifts peuvent être expliqués par une coordination de l'atome de cuivre à la double liaison. Ces résultats sont en accord avec des calculs théoriques qui affirment que le coefficient LUMO de l'ényne est considérablement plus important à la double liaison C-C par rapport à la triple liaison.³²

La seconde observation importante est le déplacement chimique du carbone du carbonyle vers les champs faibles (C-1 : $\Delta\delta = +6,9/-+8,1$). Ceci pourrait être expliqué par une coordination entre le cation lithium et l'oxygène du carbonyle.

Ces observations ont pu être réalisées jusqu'à une température de -20°C . Au-delà de cette température, l'allène se forme et aucun autre intermédiaire n'est détecté.

II.6.1.2. Seconde évaluation

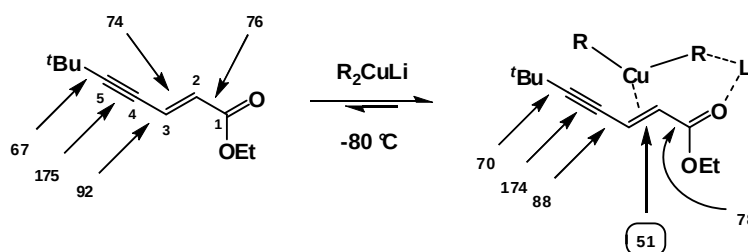
Dans une seconde étude, l'équipe de Norbert Krause³³ a marqué 3 carbones sur les énynes (C-2, C-3 et C-5) afin d'obtenir des informations supplémentaires sur la structure du complexe- π en déterminant les constantes de couplage ^{13}C - ^{13}C (Équation 10).

³² M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4899-4907

³³ R. Wagner, A. Gerold, N. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 381-382

Les constantes de couplages C-C sur les énynes de départ ont été déterminées par expérience INADEQUATE. Elles ont ensuite été comparées avec les constantes de couplage observées pour les complexes- π .

Lors de la formation du complexe- π , les constantes diminuent considérablement, passant de 74 à 51 Hz alors que les constantes de la triple liaison restent inchangées (Équation 10).



Équation 10 : constantes de couplage exprimées en Hz

Ces observations confirment donc bien l'existence d'une coordination entre le cuivre et la double liaison C-C de l'ényne. À titre de comparaison, la constante de couplage du 1,3 butadiène est de : $^1J_{1,2} = 68,6$ Hz et $^1J_{2,3} = 53,7$ Hz.³⁴

L'hybridation de la double liaison de l'ényne après complexation du cuivre serait donc comparable à une liaison simple connectée entre deux atomes de carbone hybridés sp^2 .

³⁴ Marshall, J. L. *Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR couplings*; Verlag Chemie; Deerfield Beach, FL, **1983**.

Les couplages ^{13}C ont également permis d'observer, pour la première fois, les carbones des groupements directement liés au cuivre. Ces mesures ont été réalisées au départ de la (*E*)-3- ^{13}C -6,6-diméthyle-2-hepten-4-ynenitrile, et du $\text{Me}_2\text{CuLi.LiI}$ (Figure 3).

Les deux méthyles du cuivre ont un déplacement chimique de $\delta = -5,1$ et $-10,7$. Le premier est observé sous forme de singulet alors que le second présente un couplage avec l'atome de ^{13}C marqué de $J = 12$ Hz.

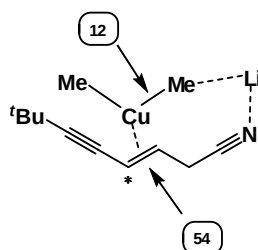


Figure 3 : constantes de couplage exprimées en Hz

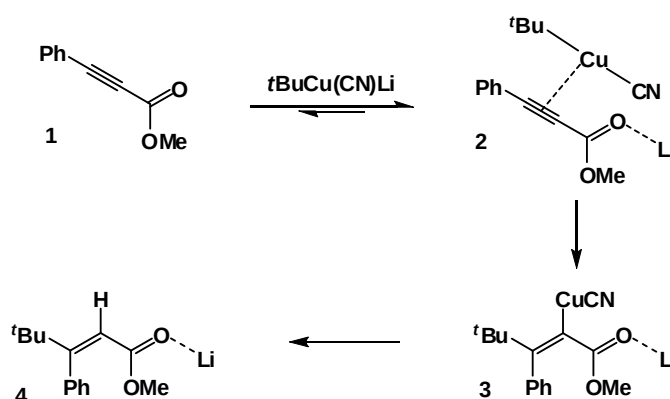
Ces résultats signifient qu'un seul des deux méthyles liés au cuivre est suffisamment proche du carbone marqué de la double liaison pour effectuer un couplage ^{13}C - ^{13}C . À titre de comparaison, c'est la moitié du couplage entre le groupement R et CN du complexe RCu(CN)Li ($J = 20\text{-}24$ Hz) décrit par l'équipe de Bertz.³⁵

³⁵ S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5470-5471

II.6.2. Addition de $RCu(CN)Li$ sur des dérivés propiolates

Une troisième étude a été réalisée par l'équipe de Norbert Krause³⁶ au cours de laquelle le dérivé ényne a été remplacé par le méthyle phénylpropiolate.

Ce dérivé a permis de mettre en évidence la formation d'un complexe- π entre le cuprate [$tBuCu(CN)Li$] et une triple liaison en marquant les carbones préalablement.



Équation 11

Composé 1 à 2 : De manière similaire à la complexation d'une double liaison, le complexe- π (2) engendre un déplacement chimique vers les champs faibles des carbones de la triple liaison (Figure 4).

Le carbone C-2 subit un déplacement chimique de $\delta = +24,6$ ppm alors que celui du C-3 est de $\delta = +43,1$ ppm. Le déplacement chimique du carbone du groupement carbonyle ($\delta = +9,1$ ppm) est également observé. Il prend une

³⁶ K. Nilson, C. Ullenius, N. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4194-4195

valeur similaire aux résultats obtenus pour les dérivés énynes et a été attribué à la complexation d'un cation lithium à l'oxygène.

A Noter : Cette complexation du lithium a été mise en évidence lors d'une expérience réalisée en RMN du lithium. Un nouveau signal à $\delta = 1,25$ ppm est apparu lorsque le complexe de cuivre a été ajouté à la solution contenant le méthyle phényle propiolate. Ce signal a été attribué à la coordination du lithium à l'oxygène.

Le marquage du C-1 a permis de mettre en évidence une diminution de la constante de couplage passant de $^1J_{1,2} = 127,3$ Hz pour le produit de départ à 104,2 Hz pour le complexe- π . Cet écart de 23,1 Hz est attribué à la réhybridation du C-2 passant d'une hybridation sp à sp^2 .

Composé 2 à 3 : La complexation du cuivre à la triple liaison est réversible, mais lorsque la température dépasse -70°C , un nouvel intermédiaire (**3**) est formé. Un déplacement chimique vers les champs faibles du carbone C-2 ($\delta = +37,7$ ppm) est alors observé.

Les références RMN de cet intermédiaire sont en accord avec les valeurs obtenues lorsqu'un atome de cuivre est lié par une liaison σ à une oléfine. En effet, lorsque l'hydrogène est remplacé par le cuivre sur une oléfine, un déplacement chimique du ^{13}C de $\delta = +45$ à $+49$ ppm est obtenu.³⁷

³⁷ R. D. Singer, M. W. Hutzinger, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4933

Composé 3 à 4 : Après hydrolyse du milieu réactionnel, seul le produit de configuration *Z* (**4**) est obtenu. Ces observations indiquent que l'intermédiaire vinyle cuivre est formé après une *syn* addition stéréosélective du cuivre.³⁸

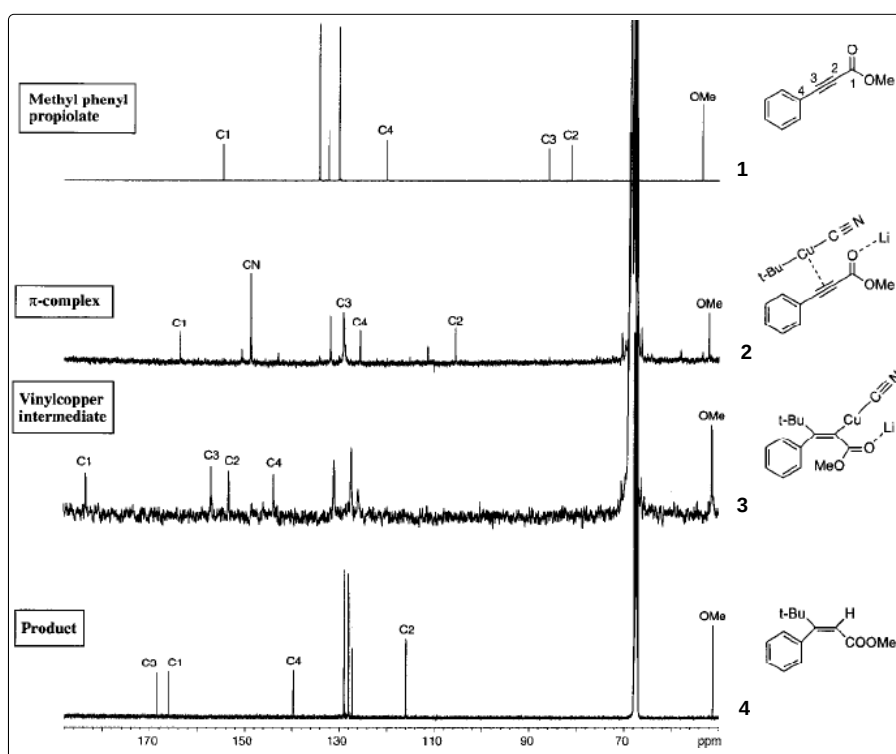


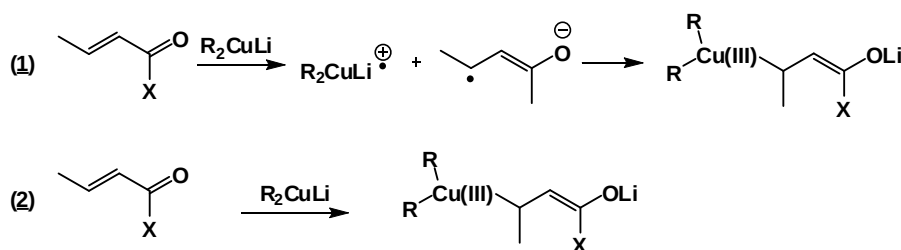
Figure 4

³⁸ Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1744

II.6.3. Mécanismes réactionnels proposés

Il y a deux mécanismes réactionnels généralement proposés pour expliquer la réaction d'addition conjuguée d'un organocuiivre sur un accepteur de Michael.

Le premier mécanisme suggère que le cuivre passe par un état d'oxydation (III)³⁹ et que l'addition sur l'accepteur de Michael se ferait (1) par transfert d'électrons⁴⁰ ou (2) par une addition nucléophile du cuivre.⁴¹ Il s'en suivrait une élimination réductrice qui régénérerait le cuivre et formerait par la même occasion la nouvelle liaison C-C (Equation 12).



Équation 12

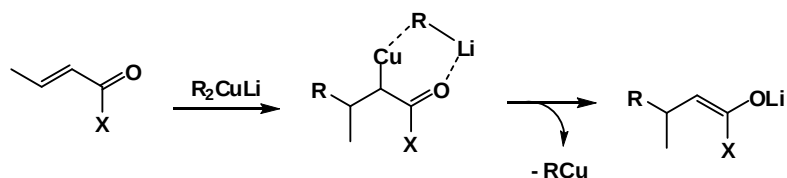
Le second mécanisme proposé par Berlan suggère une addition 1,2 du cuivre sur la double liaison C-C de l'accepteur de Michael et formerait par la même occasion la nouvelle liaison C-C. Il s'en suivrait une élimination du cuivre qui libèrerait un énolate de lithium (Équation 13).⁴²

³⁹ S. Sharma, A. C. Oehlshlager, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1177-1184

⁴⁰ H. O. House, *Acc. Chem. Res.*, **1976**, 9, 59

⁴¹ C. R. Johnson and G. A. Dutra, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7777

⁴² J. Berlan, J. Battioni, K. Koosha, *J. Orgmet. Chem.* **1978**, 152, 359-365



Équation 13

Il est important de préciser que ces mécanismes sont proposés pour une addition du cuivre sur une double liaison. Dans le cas des ényne et l'addition du cuivre sur une triple liaison, le mécanisme pourrait être totalement différent et passer par une *syn* addition du cuivre sur la triple liaison.

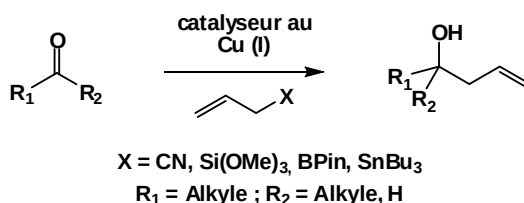
De plus, nous pouvons souligner que dans le cas des ényne, le site de complexation du cuivre (sur la double liaison C-C) et le site où s'additionne le dérivé alkyle (sur la triple liaison C-C) sont différents.

Ceci pourrait s'expliquer par un réarrangement intra- ou intermoléculaire du complexe- π jusqu'à la triple liaison ou encore par une attaque intermoléculaire d'un second cuprate sur la triple liaison avec une décomplexation simultanée du complexe- π .

PARTIE I : LITTÉRATURE

I. La catalyse au cuivre(I), addition d'un dérivé allylique sur un électrophile carbonylé

La chimie du cuivre a fortement évolué depuis la synthèse des premiers organocuprates. Il est désormais possible de préparer différents produits tels que des alcools homoallyliques avec une très bonne efficacité et de très bons excès énantiomériques (Équation 14).



Équation 14

Ces produits sont très utiles, car ils peuvent ensuite être utilisés comme intermédiaires de synthèses.⁴³ Les alcools homoallyliques secondaires ($\text{R}_2 = \text{H}$) ont été initialement préparés par des nucléophiles de type allyle d'étain, allylsilane ou allylbore.⁴⁴

Les équipes de Keck-Tagliavini-Umani-Ronchi ont ensuite étendu les réactions d'allylation aux cétones ($\text{R}_2 = \text{alkyle}$) en utilisant un catalyseur au titane et un allyle étain comme nucléophile.⁴⁵

⁴³ Revue : Y. Yamamoto, N. Asao, *J. Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207

⁴⁴ Revue : S. E. Denmark, J. Fu, *J. Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763

⁴⁵ A) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8467 B)
A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7001

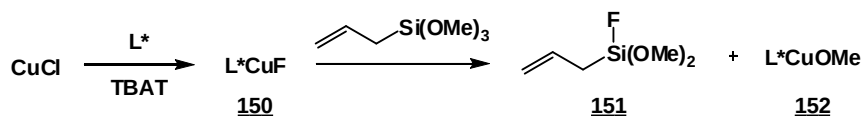
Cette méthodologie présente par contre le désavantage de nécessiter un taux catalytique élevé (20-30 mol %) et d'utiliser également des réactifs toxiques.

C'est pourquoi, en 2002, une méthode d'allylation d'aldéhydes et de cétones a été développée par l'équipe de Shibasaki au départ de réactifs moins toxiques et nécessitant des taux catalytiques plus faibles.⁴⁶

I.1. Au départ d'un allylsilane

L'équipe de Shibasaki a travaillé sur la réaction d'allylation d'aldéhydes en activant l'allyltriméthoxysilane par un fluorure de cuivre Cu-F. Lors de ce système, une espèce allylcuivre est formée et s'additionne sur l'électrophile. Le cycle catalytique de cette réaction est assez mal connu, mais des études ¹⁹F RMN ont été réalisées afin de déterminer le mécanisme de la réaction.

D'après cette étude, lorsque le TBAT est mis en présence du CuCl, un nouveau pic fluor possédant un déplacement chimique de $\delta = -155,7$ ppm apparaît. Il a été attribué au composé **150** en comparaison avec le CuF(PPh₃)₃.2EtOH connu de la littérature (Équation 15).⁴⁷



Équation 15

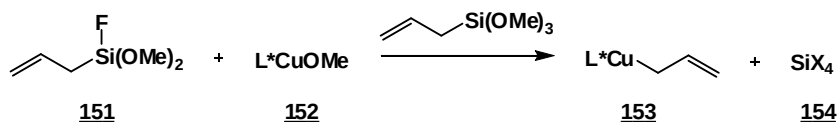
⁴⁶ S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6536

⁴⁷ D. J. Gulliner, W. Levason, M. Webster, *Inorg. Chim. Acta.* **1981**, 52, 153

Lorsque l'allyltriméthoxysilane est ajouté, le pic du CuF disparaît et un nouveau pic à $\delta = -129$ ppm apparaît. Ce nouveau signal est attribué au composé **151** en comparaison avec les valeurs connues de la littérature et par la présence d'un doublet sous forme de satellite ($J = 112$ Hz) généré par le couplage du fluor avec le ^{29}Si .

Lors de cette étape, il n'est pas impossible de passer via un atome de silicium pentacoordiné. Ceci expliquerait la nécessité d'utiliser un allyltriméthoxysilane, qui engendre avec plus de facilité une espèce pentacoordinée, par rapport à l'allyltriméthylsilane qui ne génère pas de cycle catalytique.

Après la formation du composé **152**, un second équivalent d'allyltriméthoxysilane est nécessaire pour initier le cycle catalytique en formant l'espèce allylcuivre **153** (Équation 16).



Équation 16

À ce stade du cycle catalytique, plusieurs inconnues persistent. En comparaison avec les résultats obtenus par Carreira,⁴⁸ l'ion fluorure était juste considéré comme un initiateur permettant de générer un alkoxyde de cuivre **152**.

⁴⁸ B. L. Pagenkopf, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3437.

Cet alkoxyde de cuivre, en présence de l'allyltriméthoxysilane, devrait engendrer le cycle catalytique. Cependant, aucune conversion n'est obtenue lorsqu'un alkoxyde de cuivre est mis en présence de l'allyltriméthoxysilane. Par contre, lorsque $(\text{EtO})_3\text{SiF}$, analogue de **151**, est ajouté au milieu réactionnel, un cycle catalytique apparaît.

L'ion fluorure ne serait donc pas qu'un simple initiateur, il posséderait également un rôle actif dans le cycle catalytique. L'alkoxyde de cuivre, l'allyltriméthoxysilane ainsi que le dérivé silylfluoré sont donc tous les trois indispensables pour générer le cycle catalytique.

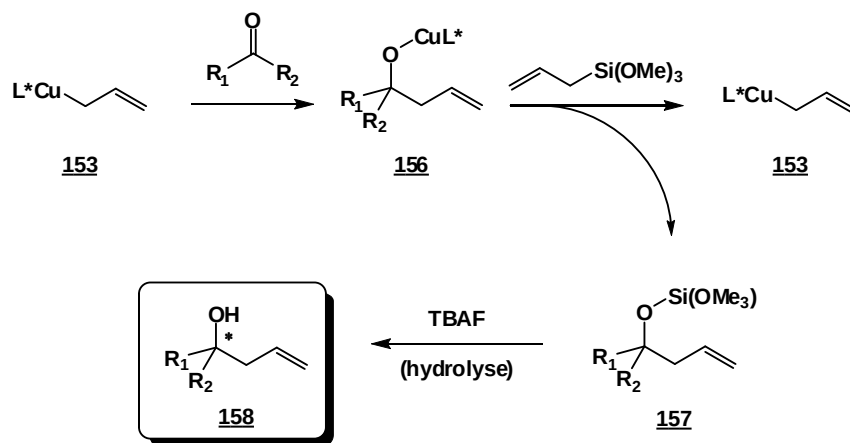
La formation du composé **153** n'a pas été détectée par RMN. Les composés allyle cuivre sont connus de la littérature,⁴⁹ mais il n'est pas impossible de passer via un système cationique de type **155** (Figure 5). La structure du composé « X_4Si » est également méconnue.



Figure 5

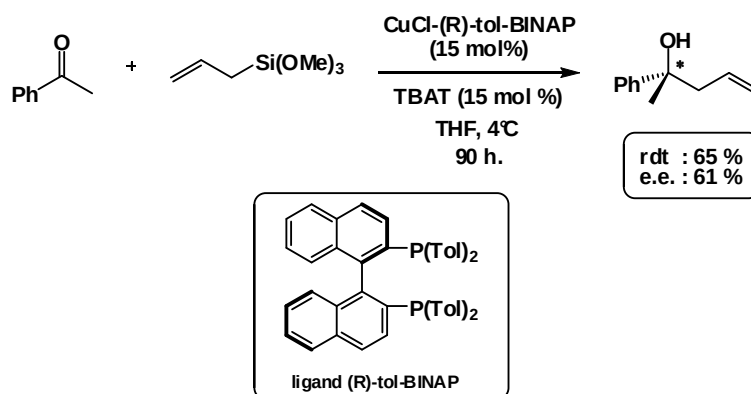
Lorsque l'allyle cuivre est formé, il réagit ensuite avec un électrophile de type aldéhyde ou cétone pour générer un dérivé homoprogargylique **156**. Une troisième molécule d'allyltriméthoxysilane permet de régénérer l'espèce active **153** et libère l'alcool propargylique désiré **158** après hydrolyse du milieu réactionnel (Équation 17).

⁴⁹ V. Russo, J. R. Herron, Z. T. Ball, *Org. Let.* Received October 25, 2009



Équation 17

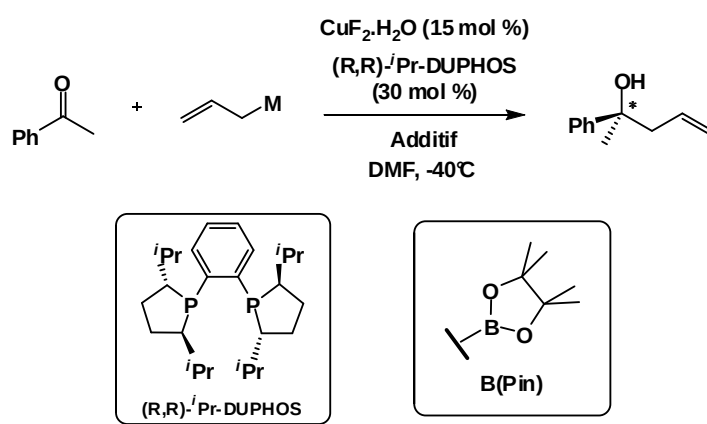
Les excès énantiomériques de cette réaction ne sont pas très élevés. Un excès de 61 % a été obtenu au départ de l'acétophénone en utilisant le ligand (*R*)-tol-BINAP. Ces faibles résultats seraient dûs à un effet de décélération de la vitesse de réaction lorsque les ligands diphosphines sont utilisés (Équation 18).



Équation 18

I.2. Au départ d'un allylborane

En 2004, l'équipe de Shibasaki a développé une méthode permettant la préparation d'alcools propargyliques secondaires ou tertiaires au départ d'un nucléophile de type allylborane (Tableau 1).⁵⁰



M	Additif	rendement	e.e.	temps
Si(OMe) ₃	non	81 %	83 %	13 h.
B(Pin)	La(O ⁱ Pr) ₃	82 %	94 %	1 h.
B(Pin)	non	79 %	42 %	20 h.
SnBu ₃	non	81 %	40 %	23 h.

Tableau 1

Dans ces conditions de réactions, le complexe de cuivre fluoré L^{*}CuF est généré en réduisant *in situ* le cuivre (II) CuF₂.H₂O par un équivalent de ligand. Cette méthodologie présente donc l'inconvénient d'utiliser 2 équivalents de ligand par rapport au cuivre.

⁵⁰ R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8910

De plus, lors de cette réduction, une phosphine oxydée est formée. Il est important de souligner que cette phosphine oxydée n'intervient dans aucun cycle catalytique décrit par Shibasaki alors que l'équipe de Charrette a prouvé son efficacité en tant que ligand pour le cuivre.⁵¹

Ces modifications ont permis de préparer des alcools homopropargyliques au départ d'allyltriméthoxysilane avec des excès énantiomériques atteignant 83 %. Elles permettent également une addition nucléophile aisée au départ d'allylborane en ajoutant l'additif $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ au milieu réactionnel.

Ce dernier joue le rôle de cocatalyseur et permet d'augmenter l'activité catalytique en favorisant l'étape de transmetallation entre le cuivre et le dérivé boré. Des études ^{11}B RMN plus approfondies ont apporté quelques éclaircissements sur le mécanisme de la réaction.

1.2.1. Mécanisme de la réaction

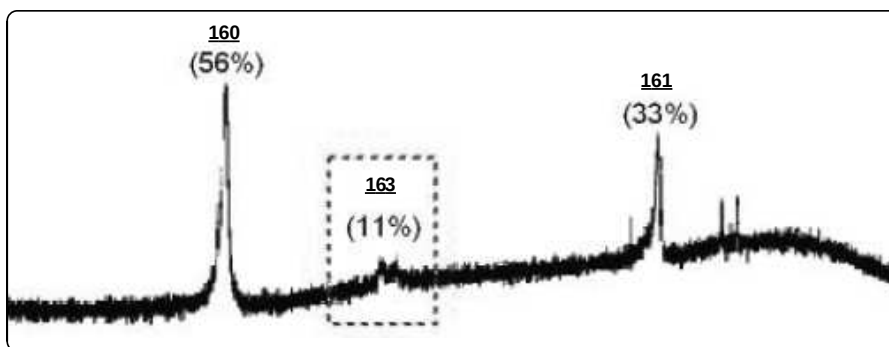
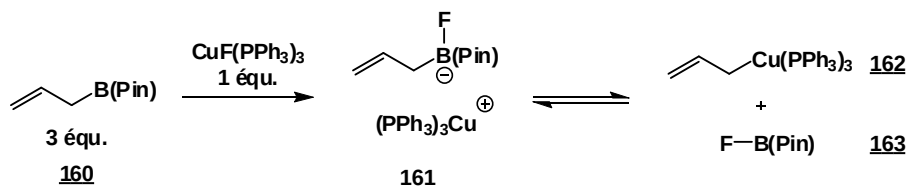
Le fluorure de cuivre $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ a été placé en solution en présence de 3 équivalents d'allylborane **160**. Après quelques minutes d'agitation, 2 nouveaux pics apparaissent (Équation 19).

Le premier signal (33 %, $\delta = -13,4$ ppm), de forte intensité, a été attribué au fluoroborate **161** qui serait généré par l'addition du fluorure sur l'allyle bore.

Le second (11%, $\delta = 4,2$ ppm), de faible intensité, a été attribué au fluoroboronate **163** et serait généré par le transfert du groupement allyle du

⁵¹ A. Côté, A. A. Boezio, A. B. Charrette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6525-6528.

bore au cuivre. Par déduction, l'espèce catalytiquement active **162** serait donc présente en très faible quantité.



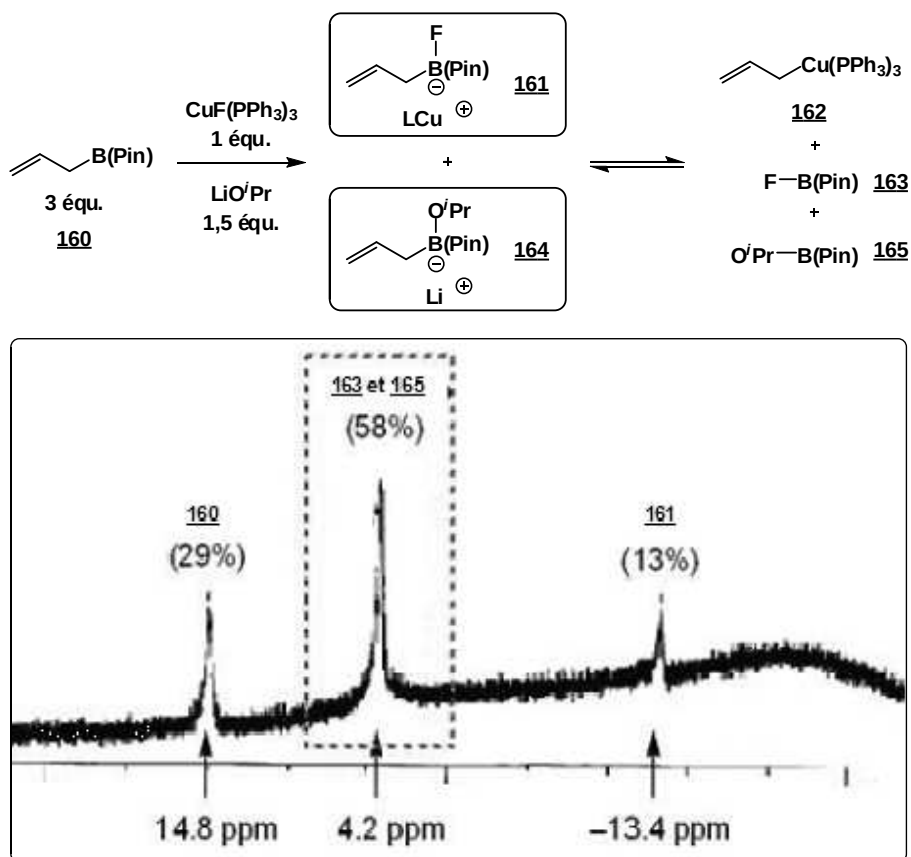
Équation 19 : ^{13}B RMN

Des études cinétiques confirment ces observations, car l'étape de transmetallation serait l'étape limitante de vitesse de la réaction. Ces résultats peuvent être expliqués par la composition du complexe fluoré CuF qui contiendrait un métal « mou » et un anion « dur ».

Le transfert de l'anion fluorure « dur », sur l'atome de bore « dur » serait donc favorisé. Par contre, le transfert du groupement allyle du bore « dur » au cuivre « mou » ne serait pas favorisé.

En présence d'un additif tel que le LiO^iPr , les études ^{11}B RMN ont révélé qu'il était possible de déplacer cet équilibre vers la formation de l'allylcuivre

162. Ces études RMN ont également révélé la formation de trois espèces (Équation 20).



Équation 20 : ^{13}B RMN

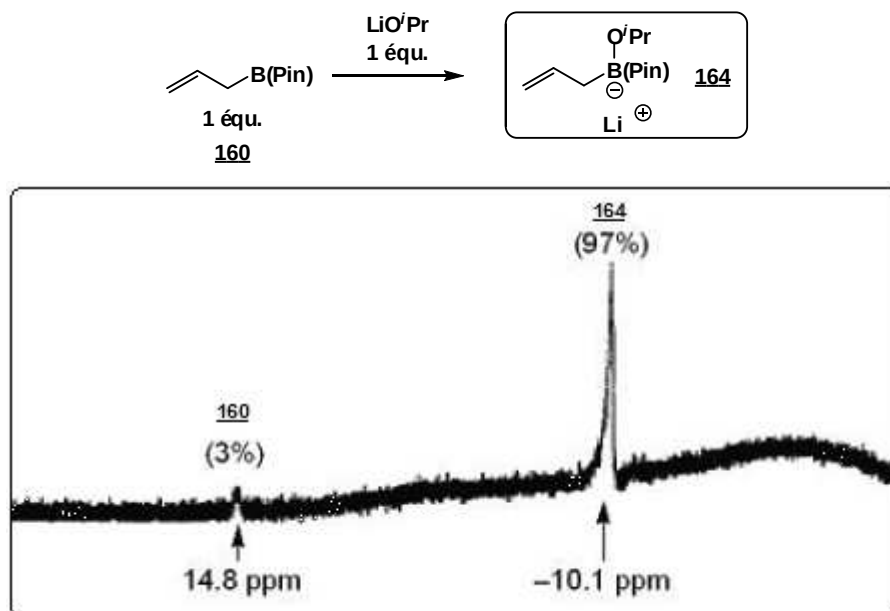
La première (13%, $\delta = -13,4$ ppm) serait l'espèce **161** observée précédemment. Sa concentration en solution serait plus faible par rapport au cas précédent.

La seconde (58%, $\delta = 4,2$ ppm) serait l'espèce **163** observée précédemment après le transfert du groupement allyle du bore vers le cuivre.

La troisième (58%, $\delta = 4,2$ ppm) aurait un déplacement chimique très proche du composé **163**, mais serait en réalité le borate **165**. La forte concentration des espèces **163** et **165** indiquerait une forte concentration de l'espèce active **162** dans le milieu réactionnel.

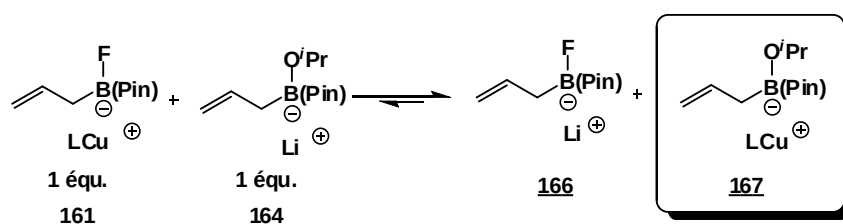
Notons que le composé **164**, généré par l'addition de l'alcoolate LiO^iPr sur l'allylborane **160** n'est pas observé sur cette RMN (Equation 20).

Le composé **164** a tout de même été isolé en additionnant l'additif LiO^iPr sur l'allylborane dans un rapport 1 : 1. En absence de CuF , aucun transfert du groupement allyle vers le groupement lithium n'est observé. En effet, le pic du composé **165** n'apparaît pas et seul le composé **164** est formé (97%, $\delta = -10.1$ ppm) (Équation 21).



Équation 21 : ^{13}B RMN

Ces résultats suggèrent donc qu'il existerait un transfert de métaux entre le composé **161** et **164**. Le nouveau produit généré serait une espèce alkoxyborate de cuivre **167** riche en électrons qui effectuerait un transfert du groupement allyle du bore vers le cuivre plus rapidement que le fluoroborate **161** (Équation 22).

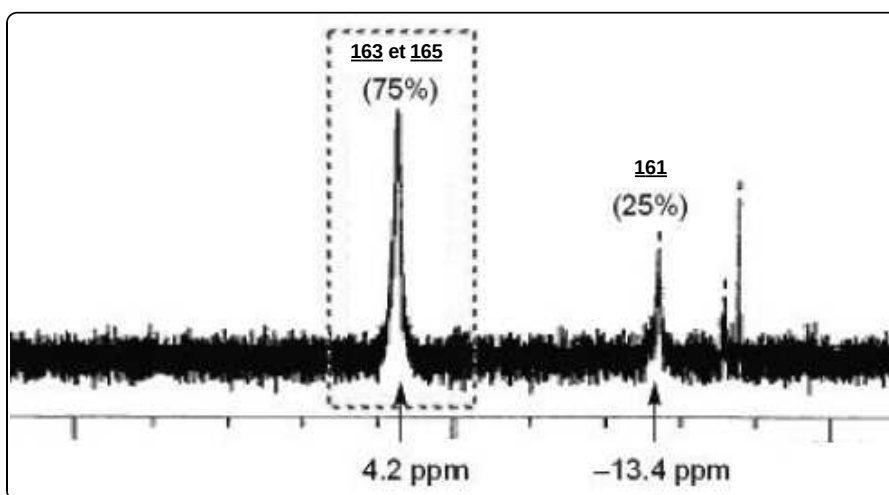
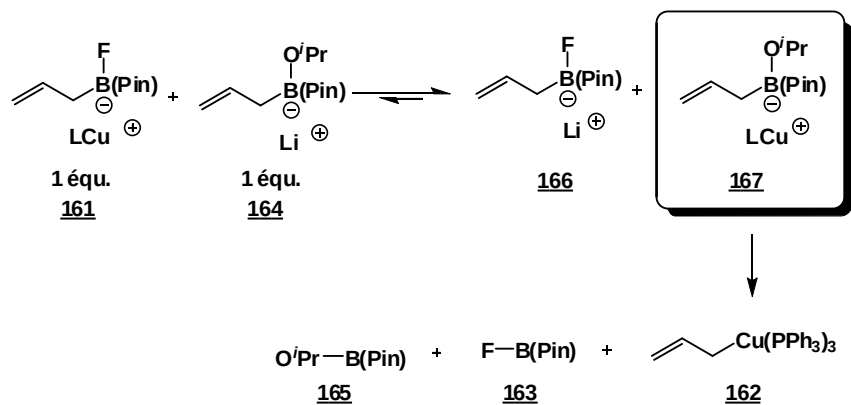


Équation 22

Pour confirmer ce raisonnement, les composés **161** et **164** ont été préparés séparément. Le composé **164** a été mis en solution et une première ^{11}B RMN identique à la précédente (Équation 21) a été obtenue.

Ensuite, 1 équivalent du composé **161** a été ajouté. Le pic du composé **164** ($\delta = -10,1$ ppm) a disparu et un nouveau pic (75 %, $\delta = 4,2$ ppm) correspondant au borane **165** (ou **163**) est apparu (Equation 23).

Notons que le pic résiduel (25 %, $\delta = -13,4$ ppm), attribué à fluoroborate **161**, pourrait également être attribué au produit **166**. L'espèce active allylcuivre **162** serait donc bien formée majoritairement via le composé **167**.

Équation 23 : ^{13}B RMN

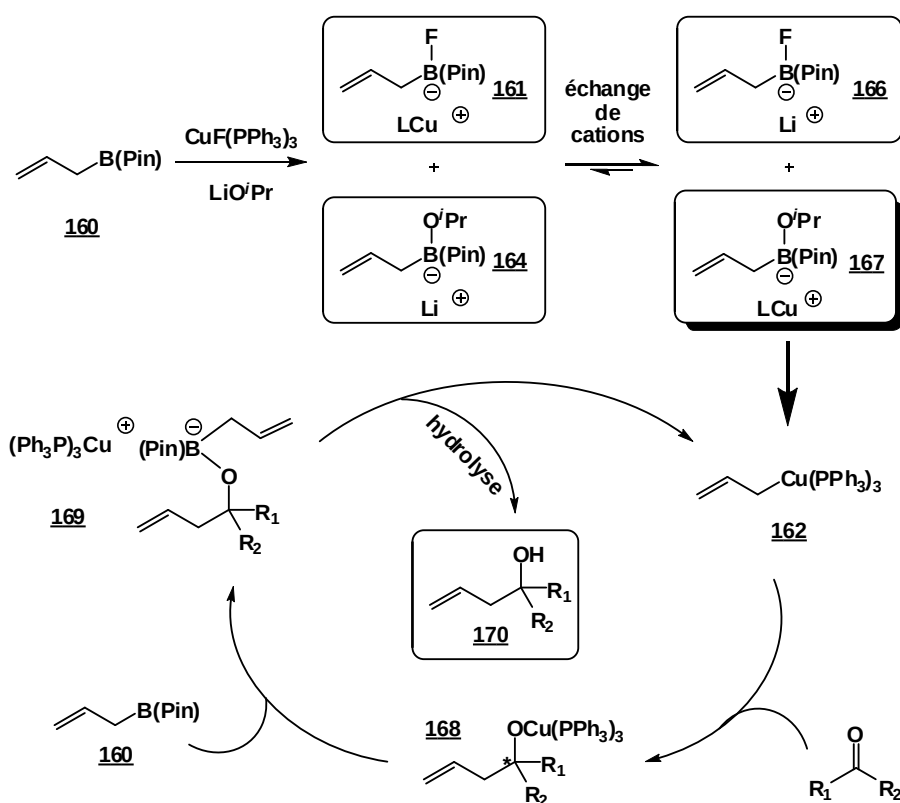
D'après ces données expérimentales, un cycle catalytique a été proposé (Équation 24) :

L'allylborane **160**, en présence d'un fluorure de cuivre et d'un alcoolate, génère deux produits (**161** et **164**). Il s'en suit un échange de cation menant à la formation d'une espèce riche en électrons **167**. Ce dernier transfère le

groupement allylique du bore au cuivre, engendrant la formation de l'espèce active **162**.

Le centre asymétrique est formé lorsque le composé allylcuivre **162** s'additionne sur l'électrophile de type aldéhyde ou cétone. L'alcoolate de cuivre **168** formé s'additionne ensuite sur l'allylboreane **160**.

Une nouvelle espèce riche en électrons **169** est à nouveau générée et le transfert du groupement allyle du bore au cuivre reforme l'espèce active **162** et libère par la même occasion l'alcool homoallylique désiré **170**.



Équation 24

II. La catalyse au cuivre, addition d'un hydrure⁵²

II.1. Le réactif de Stryker $[(PPh_3)CuH]_6$

L'addition d'un groupement hydrure par un complexe de cuivre est couramment utilisée en chimie depuis la découverte du réactif de Stryker en 1988.⁵³ Ce réactif qui peut être isolé sous forme cristalline (solide cristallin orange-rouge) est en réalité un hexamère de cuivre $[(PPh_3)CuH]_6$. Ses capacités à effectuer une réduction conjuguée régiosélective d'aldéhydes, de cétones et d'esters avec une excellente compatibilité fonctionnelle et avec de très bons rendements lui ont valu l'appellation de « réactif de l'année » en 1991 par la société Aldrich.

Initialement, le réactif de Stryker était préparé au départ de $CuCl$ et de NaO^tBu pour former l'alcoolate de cuivre CuO^tBu et la formation de l'hydrure était assurée par l'addition d'un silane. La triphénylphosphine était ajoutée au milieu réactionnel avant le silane pour assurer la stabilisation de l'hydrure de cuivre formé.

Cette méthode a ensuite été remplacée en formant l'hydrure de cuivre au départ du $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ réduit *in situ* dans le milieu réactionnel.⁵⁴ Ce mode opératoire développé par l'équipe de Yun a permis d'éviter l'utilisation de l'alcoolate de cuivre, sensible à l'air ainsi que les multiples recristallisations du complexe CuH .

⁵² Revue : C. Deutsch, N. Krause, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2916-2927

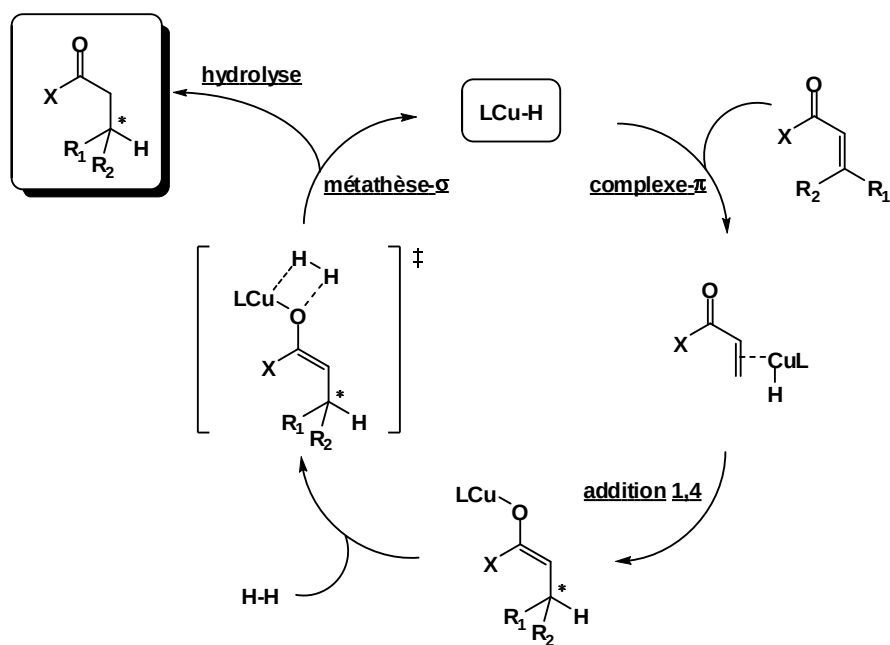
⁵³ D. M. Brestendky, D. E. Huseland, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3749-3752

⁵⁴ D. Lee, J. Yun, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2037-2039

II.2. La réduction 1,4

Le réactif de Stryker était initialement utilisé en quantité stœchiométrique pour effectuer les réactions de réduction, mais très vite des systèmes catalytiques ont été mis au point.

L'hydrogène a été la première source d'hydrure utilisée pour la réduction conjuguée de dérivés carbonylés.⁵⁵ Le cycle catalytique est relativement simple et possède des similitudes avec les cycles catalytiques décrits pour les organocuprates. Il présente par contre l'inconvénient de nécessiter une haute pression (70 bars) en hydrogène et la sur-réduction du groupement carbonyle en alcool peut être observée en quantité variable (Équation 25).



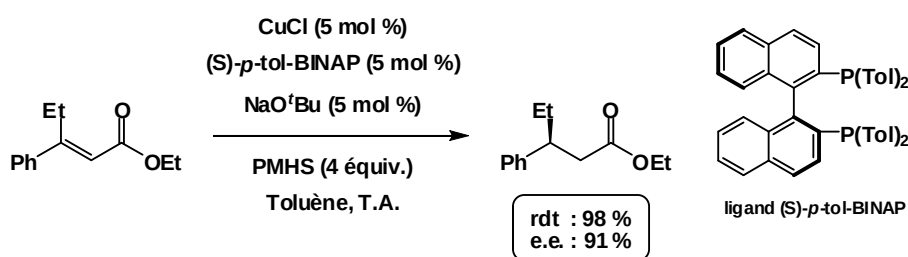
Équation 25

⁵⁵ W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823

Par la suite, l'hydrogène a été remplacé par des hydrures de silicium (TMDS ou PMHS) capables d'effectuer la transmetallation avec les énolates de cuivre.⁵⁶ Cette nouvelle source d'hydrure, qui est manipulée avec plus de facilité, permet également d'éviter les pressions élevées et n'engendre pas la réduction du groupement carbonyle.

II.2.1. Version énantiosélective

Inspiré par les travaux réalisés sur les hydrures de cuivre, l'équipe de Buchwald a développé la première réduction conjuguée énantiosélective de doubles liaisons électrophiles prochirales.⁵⁷ L'hydrure de cuivre, porteur du ligand chiral (S)-*p*-tol-BINAP a été généré *in situ* au départ de CuCl, de NaO^tBu et du PMHS. Ce système permet de réduire en position 1,4 des esters, lactones et lactames insaturés avec de très bons excès énantiomériques (e.e. > 90 %) avec un taux catalytique raisonnable (5 mol%) (Équation 26).



Équation 26

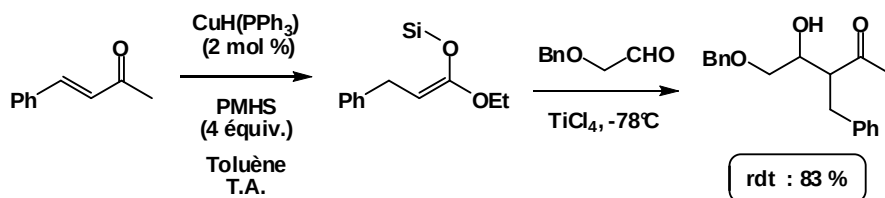
⁵⁶ B.H. Lipshutz, W. Chrisman, K. Koson, P. Papa, J. A. Scalfani, R. W. Vivan, J. M. Keith, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2779-2788

⁵⁷ G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11253-11258

II.2.2. Réactions tandem de réduction/aldolisation

L'énolate de cuivre généré lors du cycle catalytique peut être capturé par différents électrophiles après la métathèse de la liaison sigma. La première réaction de ce genre a été développée par l'équipe de Lipshutz qui a utilisé le réactif de Stryker en quantité catalytique en présence d'un silane comme source d'hydrure.

L'énol silylé formé lors de cette réaction peut ensuite réagir avec des aldéhydes en présence d'un acide de Lewis pour engendrer la formation du produit d'aldolisation.⁵⁸ Notons que si le silane est remplacé par un borane, la transmetallation génère un énolate de bore de géométrie (Z) qui peut directement réagir sur un aldéhyde et former le produit aldol de géométrie *syn* (Équation 27).⁵⁹



Équation 27

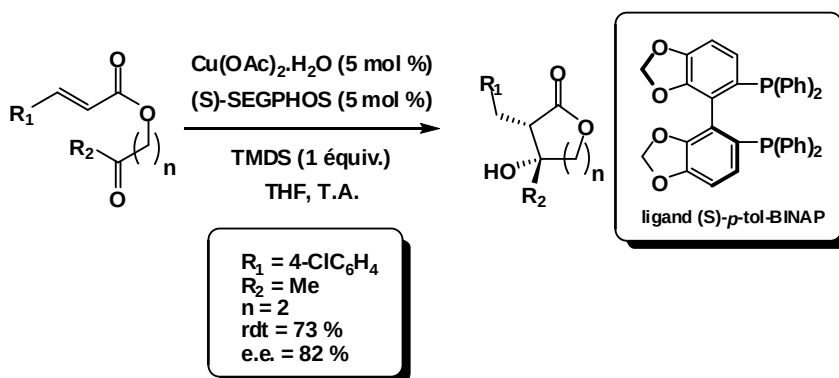
L'énolate de cuivre peut également être capturé avant la métathèse de la liaison sigma. Cette méthodologie a permis de mettre au point des réactions tandem de réduction-aldolisation diastéro- et énantiosélectives.

⁵⁸ D. M. Brestendky, D. E. Huseland, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3749-3752

⁵⁹ B. H. Lipshutz, P. Papa, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4762-4764

La première réaction énantiosélective de ce genre a été développée par l'équipe de Lam et permet de capturer les énolates de cuivre en série intramoléculaire.⁶⁰

L'hydrure de cuivre est formé *in situ* au départ du $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, du TMDS et du ligand chirale SEGPPOS⁶¹ et les excès énantiomériques pour ce type de réaction peuvent atteindre 82 %. Notons l'excellente chimiosélectivité de l'hydrure de cuivre qui ne réduit pas la cétone (Équation 28).



Équation 28

⁶⁰ H. W. Lam, P. M. Joensuu, *Org Lett*, **2005**, 7, 4225

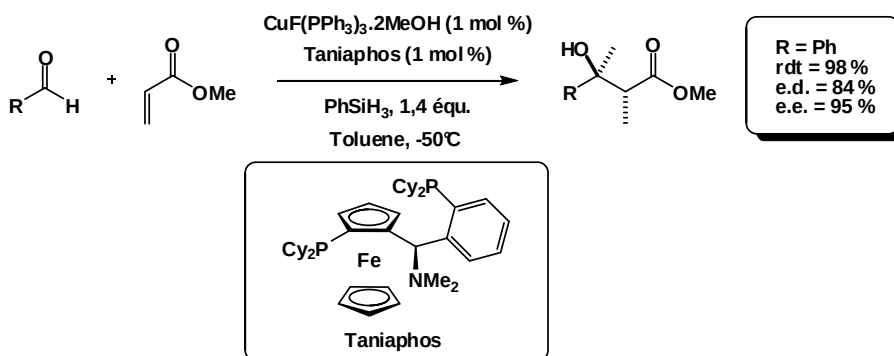
⁶¹ T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, T. Moroi, N. Sayo, T. Miura, H. Kumobayashi, *adv. Synth. Catal*, **2001**, 343, 264

II.2.3. La méthodologie développée par notre laboratoire, au départ d'un fluorure de cuivre

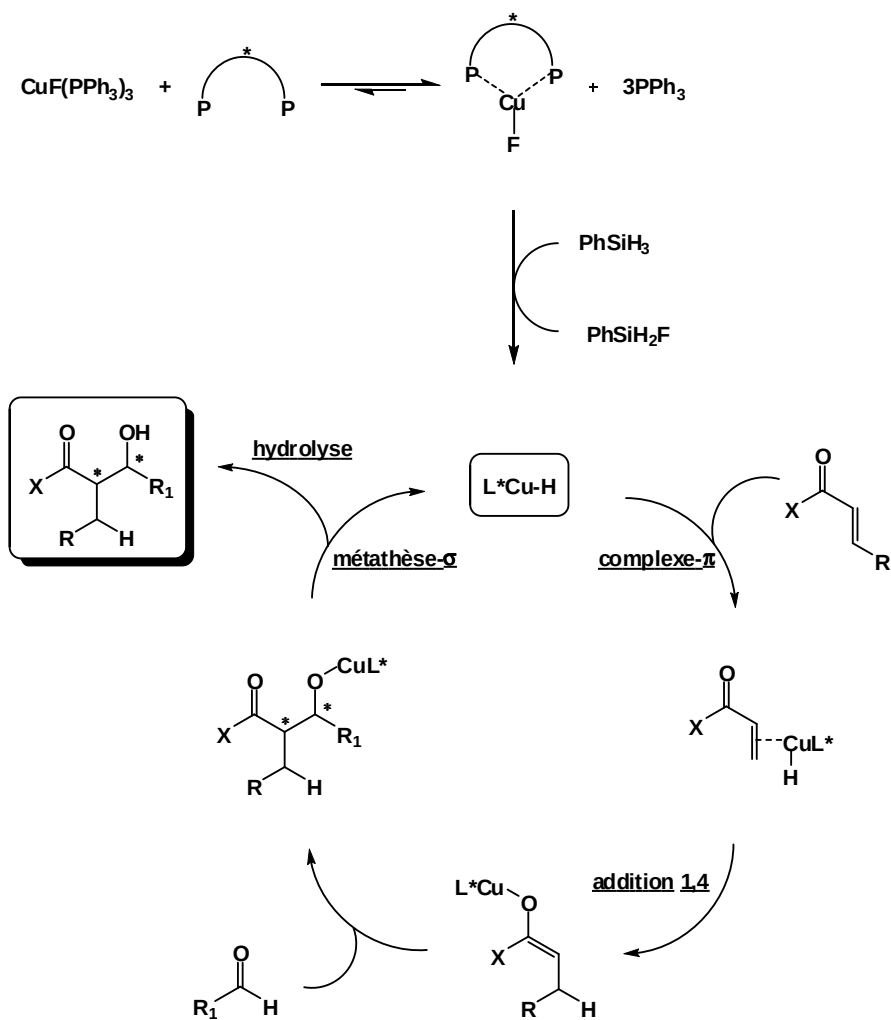
Une version intermoléculaire a ensuite été mise au point par notre groupe.⁶² Le $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$, en présence du ligand chiral Taniaphos, a été utilisé comme catalyseur. Le PhSiH_3 a été utilisé comme source d'hydrure et l'acrylate de méthyle a joué le rôle d'accepteur pour la réaction d'addition conjuguée.

Les électrophiles tels que les cétones aromatiques ont permis d'isoler des adduits aldols avec d'excellents excès diastéréoisomériques et énantiomériques.

Le cycle catalytique est légèrement différent par rapport aux précédents, car le complexe fluorure de cuivre $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ est stable à l'air et ne nécessite pas d'activation (Équation 29).



⁶² J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1292



Équation 29

II.3. La réduction 1,2

La réduction sélective de composés carbonylés suscite un intérêt particulier en chimie organique de synthèse.⁶³ L'hydrogénation ou l'hydrosilylation⁶⁴ de ces dérivés carbonylés était initialement catalysée par des métaux de transition tels que le Titane,⁶⁵ le Rhodium⁶⁶ ou encore le Ruthénium.⁶⁷

C'est à partir des années 2000 que Stryker et son équipe ont découvert qu'il était possible d'utiliser un hydrure de cuivre comme agent pour effectuer une réduction 1,2. En effet, les ligands phosphines utilisés pour stabiliser le complexe de cuivre se sont également avérés très utiles pour modifier la chimiosélectivité du catalyseur.⁶⁸

Cette observation a été réalisée lorsque des ligands alkyles ont été ajoutés au réactif de Stryker pour effectuer une réduction 1,4. Cette dernière ne s'est pas réalisée et seul le produit de réduction 1,2 a été obtenu. Les ligands alkyles rendent probablement le cuivre plus « dur » et favorise donc l'attaque du nucléophile sur le groupement carbonyle, plus « dur » que la double liaison carbon-carbon.

⁶³ Comprehensive Organic Synthesis; B.M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: 1991, Vol. 8.

⁶⁴ O. Riant, N. Mostefai, J. Courmarcel, *Synthesis* **2004**, 2943-2958

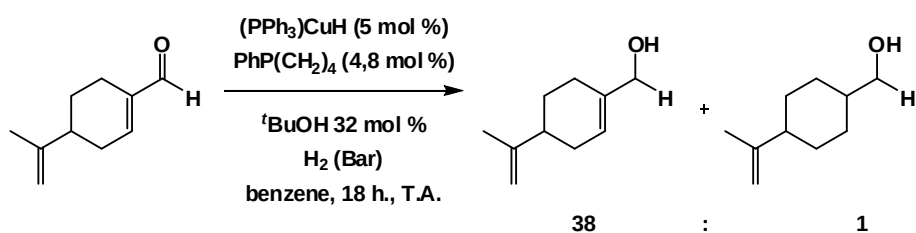
⁶⁵ P. Beagley, P. J. Davies, A. J. Blacker, C. White, *Organometallics* **2002**, 21, 5852-5858

⁶⁶ D. A. Evans, J. S. Tedrow, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3534-3543

⁶⁷ Y. Nishibayashi, I. Takei, S. Uemura, M. Hidai, *Organometallics* **1998**, 17, 3420-3422

⁶⁸ J.-X. Chen, J. F. Daeuble, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2789-2798

De plus, ce système s'est montré très tolérant pour un grand nombre de groupements fonctionnels tels que des doubles et des triples liaisons ainsi que des esters (Équation 30).⁶⁹



Équation 30

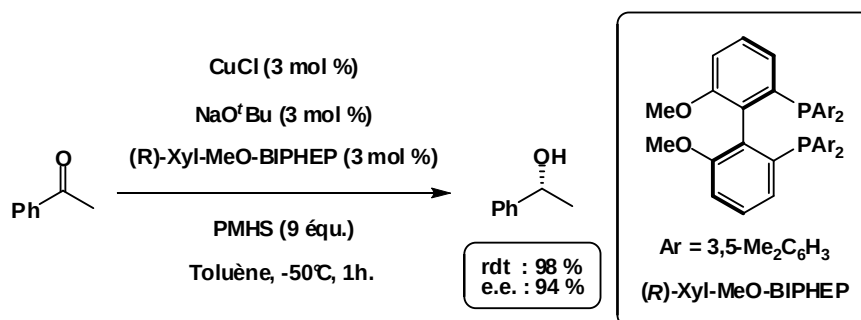
Par la suite, l'équipe de Lipshutz a découvert qu'il était possible d'effectuer cette réduction 1,2 au départ de silane comme source d'hydrure.⁷⁰ Ces derniers ont permis de réduire un groupement carbonyle (aldéhyde ou cétone) en alcool et de le protéger dans une même réaction. De plus, la chimiosélectivité est excellente, car lorsqu'un aldéhyde se trouve en présence d'une cétone dans le milieu réactionnel, seul l'aldéhyde est réduit.

⁶⁹ H. Shimizu, D. Igarashi, W. Kuriyama, Y. Yusa, N. Sayo, T. Saito, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1655-1657

⁷⁰ B. H. Lipshutz, W. Chrisman, K. Noson, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 367-371

II.3.1. Réduction énantiosélective

Peu de temps après ces travaux et encouragés par l'accélération de la réaction avec les ligands bidentés,⁷¹ une version catalytique énantiosélective a été développée par l'équipe de Lipshutz.⁷² L'hydruure de cuivre a été généré *in situ* au départ de CuCl, de NaO^tBu et du PMHS et la diphosphine (R)-Xyl-MeO-BIPHEP a été utilisée comme ligand chiral pour réduire les cétones en alcool avec de très bons rendements et de très bons excès énantiomériques (Équation 31).



Équation 31

Afin d'éviter les composés sensibles à l'air générés par le système CuCl + NaO^tBu, l'équipe de Lipshutz⁷³ ainsi que l'équipe de Yun⁷⁴ ont démontré qu'il était possible de réduire *in situ* le cuivre (II) Cu(OAc)₂·H₂O pour effectuer la réduction 1,2.

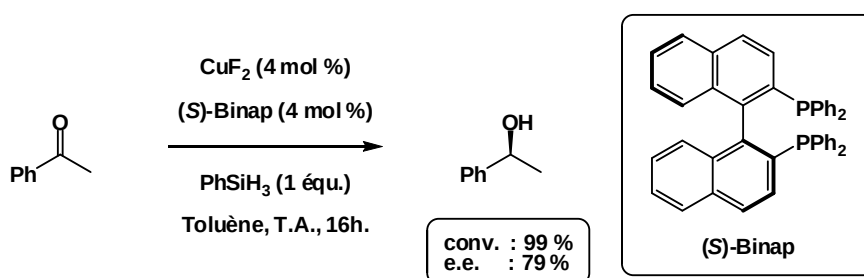
⁷¹ B. H. Lipshutz, P. Papa, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4762-4764

⁷² B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12917-12918

⁷³ B. H. Lipshutz, W. Chrisman, K. Noson, P. Papa, J. A. Scalfani, R. W. Vivian, J. M. Keith, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2779-2788

⁷⁴ D.-W. Lee, J. Yun, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5415-5417

Parallèlement à ces travaux, notre groupe a développé une méthode pour effectuer des réductions 1,2 de dérivés carbonylés au départ du CuF_2 réduit *in situ*.⁷⁵ Une catalyse énantiosélective a été observée en ajoutant un ligand diphosphine de type BIPHEP et cette réaction est accélérée en présence d'oxygène (Équation 32).⁷⁶



Équation 32

Tout comme nous l'avons mentionné pour les travaux de Shibasaki, lors de cette réduction, une phosphine oxydée est formée. Il est important de souligner que cette phosphine oxydée n'intervient dans aucun cycle catalytique alors que l'équipe de Charrette a prouvé son efficacité en tant que ligand pour le cuivre.⁷⁷

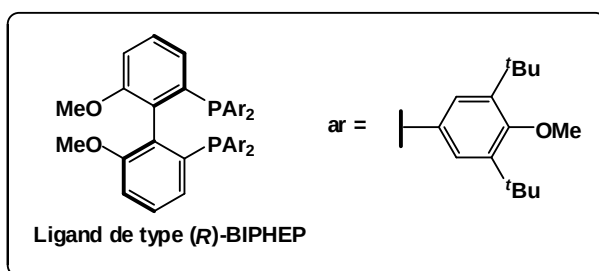
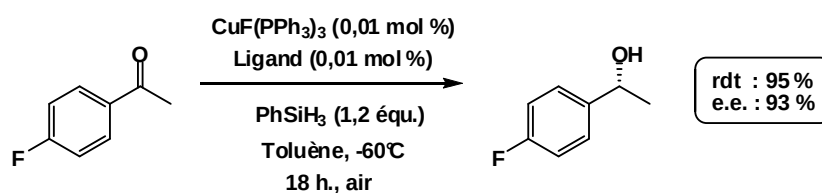
⁷⁵ A) J. Courmarcel, N. Mostefai, S. Sirol, S. Chopin, O. Riant, *Isr. J. Chem* **2002**, 41, 231-240 B) Sirol, S.; Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4111-4113

⁷⁶ N. Mostefai, S. Sirol, J. Courmarcel, O. Riant, *Synthesis*, **2007**, 1265-1271

⁷⁷ A. Côté, A. A. Boezio, A. B. Charrette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6525-6528.

II.3.2. Réduction au départ d'un fluorure de cuivre

Notre équipe a finalement développé un système catalytique très efficace en utilisant le $\text{CuF(PPh}_3)_3$ comme source de cuivre. Ce catalyseur, associé aux ligands de type BIPHEP et en présence d'un silane permet de réduire les cétones avec des excès énantiomériques supérieurs à 93 % (Équation 33).



Équation 33

III. La catalyse au cuivre (I), addition d'un dérivé silylé

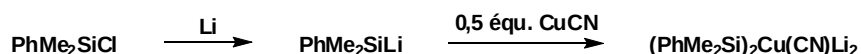
III.1. Au départ du silyllithium

Les complexes de cuivre (I) permettent, comme nous venons de le voir, d'ajouter des groupements alkyles ou hydrures, mais ils permettent également d'ajouter d'autres types de groupements tels que des dérivés silylés.⁷⁸ En 1978, l'équipe de Fleming⁷⁹ a mis au point la synthèse des premiers cuprates silylés (Équation 34).



Équation 34

Ces cuprates générés *in situ* nécessitent une quantité stœchiométrique de cuivre et deux équivalents de silyllithium ; leur réactivité est relativement faible. Une première amélioration a été apportée par l'équipe de Lipshutz qui a préparé des cuprates silylés au départ du CuCN (Équation 35).⁸⁰



Équation 35

⁷⁸ A) Revue : A. Weickgenannt, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 402-412 B)

Revue : M. Suginome, Y. Ito, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3221-3256

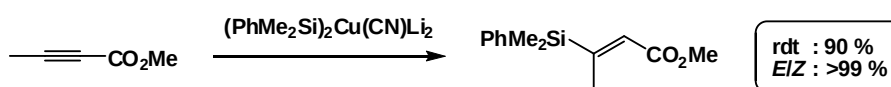
⁷⁹ D. J. Ager, I. Fleming, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 177-178

⁸⁰ I. Fleming, F. Roessler, *J. C. S. Chem. Commun.* **1980**, 276-277

III.1.1. Les premières réactions

Généralement, les cuprates synthétisés par Lipshutz sont très réactifs et peuvent réagir avec différents produits dont des esters α,β -insaturés. Cependant, lorsqu'ils sont additionnés sur des triples liaisons, les produits obtenus varient en fonction du type d'organocuiivre utilisé.

En effets, les cuprates « higher order : $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ » effectuent une *syn* addition sur des triples liaisons et permettent de préparer sélectivement des vinylsilanes de géométrie (*E*) alors que les cuprates « lower order : $(\text{Me}_3\text{Si})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}$ » génèrent un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) (Équation 36).⁸¹



Équation 36

III.1.2. Ajout du Me_2Zn

Une deuxième amélioration de ces cuprates a été apportée par l'équipe de Lipshutz en 1998 en additionnant du Me_2Zn au milieu réactionnel.⁸² Cet additif, en présence de silyllithium, forme l'espèce $(\text{PhMe}_2\text{Si})\text{Zn}(\text{Me}_2)\text{Li}$.⁸³

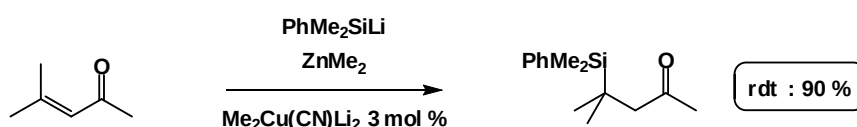
⁸¹ J. E. Audia and J. A. Marshall, *Synth. Commun.*, **1983**, 13, 531

⁸² B. H. Lipshutz, J. A. Sclafani, T. Takanami, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4021-4022

⁸³ R.A.N.C. Crump, I. Fleming, C. J. Urch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2527

L'ajout de 3 mol % du cyano cuprate $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ permet de transférer le groupement silylé sur des électrophiles avec de très bons rendements.

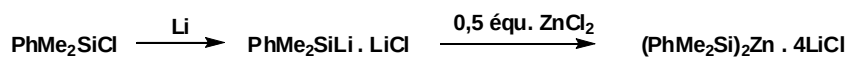
L'espèce présumée active $(\text{PhMe}_2\text{Si})(\text{Me})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ serait donc formée au départ d'un seul équivalent de silyllithium et d'une quantité catalytique de cuivre (Équation 37).



Équation 37

III.1.3. Ajout du $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{Zn}$

Une alternative à la méthodologie qui implique la manipulation du diméthylzinc, composé pyrolytique, a été développée par l'équipe de Oestreich.⁸⁴ Elle permet de générer un composé bis(triorganosilyl)zinc⁸⁵ au départ du ZnCl_2 (Équation 38).



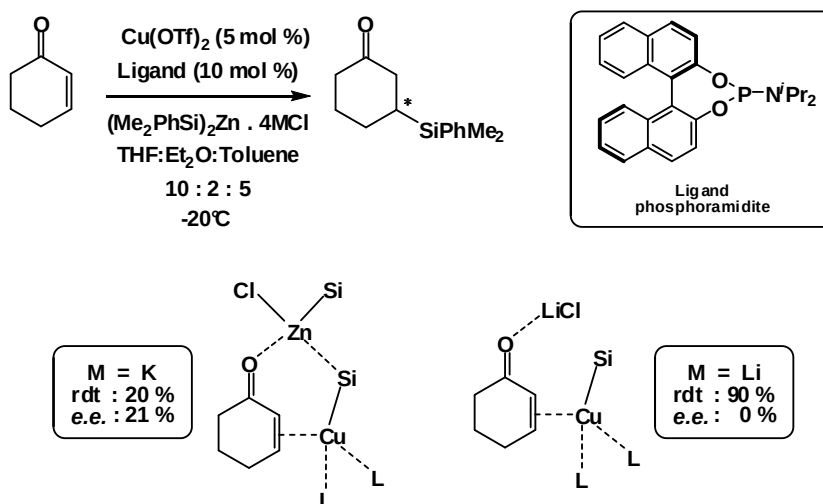
Équation 38

Cependant, le composé $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{Zn}$ additionne les dérivés silylés sur des électrophiles en absence de cuivre. Lors de la catalyse, il y a donc une compétition entre la réaction générée par l'atome de cuivre et par l'atome de zinc. Une solution à ce problème a été trouvée en déplaçant cet équilibre en

⁸⁴ Revue : A. Weickgenannt, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 402-412

⁸⁵ G. Auer, B. Weiner, M. Oestreich, *Synthesis*, **2006**, 2113-2116

faveur du cycle catalytique du cuivre par un effet d'accélération de ligand (Équation 39).



Équation 39

Lors de cette étude, l'importance de la nature du sel MCl a été démontrée. En effet, un premier excès énantiomérique a pu être observé en utilisant un ligand chiral ainsi qu'en modifiant le cation lithium par un cation potassium (la stéréochimie du centre asymétrique formé n'est pas précisée). Ces résultats s'expliqueraient par la formation d'un complexe chélate qui assurerait la rigidité conformationnelle nécessaire lors de l'étape énantiodiscriminante. Un acide de Lewis tel que le sel de lithium empêcherait la formation de ce complexe chélate.

Le mécanisme réactionnel est assez mal connu. On peut noter que la réduction du cuivre (II) en cuivre (I) ainsi que les différents sous produits formés ne sont pas pris en compte dans le cycle catalytique. De plus, 2 équivalents du dérivé silylé sont nécessaires pour effectuer cette réaction.

III.2. Au départ de disilanes

La synthèse des cuprates silylés au départ de silyllithien présente certains désavantages tels que la compatibilité fonctionnelle et le caractère basique de ces composés. De plus, les sels formés lors de leur préparation ont également un impact sur la réactivité des cuprates.

C'est pourquoi une alternative, qui permet de remplacer les composés silyllithiens par des dérivés bisilanes, a été introduite par l'équipe de Hosomi.⁸⁶ Quelques années plus tard, ce procédé a été amélioré par l'équipe de Scheid.⁸⁷

III.2.1. Le cycle catalytique

Au cours de cette réaction, les cuprates silylés **183** sont formés au départ du triflate de cuivre (I) (CuOTf)₂.C₆H₆ **180** stabilisés par des ligands de type trialkylphosphine ou pyridine (Schéma 40).

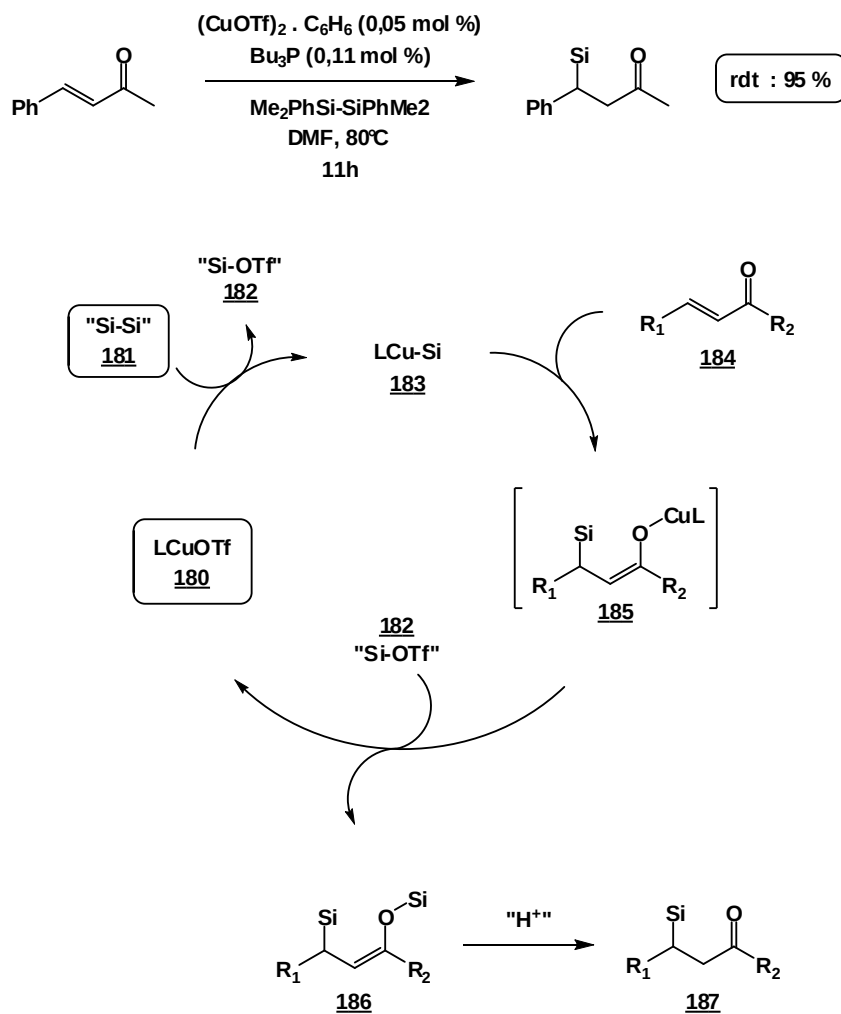
Le mécanisme de cette réaction fait intervenir une activation du composé bisilanes **181** par le contre ion triflate ce qui engendre une transmetallation qui forme la liaison cuivre-silicium.

Il s'en suit une addition conjuguée sur des dérivés α,β -insaturés **184** qui génère un énolate de cuivre **185**. Cet énolate de cuivre réagit ensuite avec le silyltriflate **182** pour régénérer le triflate de cuivre, ce qui libère l'énol silylé

⁸⁶ H. Ito, T. Ishizuka, J. I. Tateiwa, M. Sonoda, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11196-11197

⁸⁷ C. T. Clark, J. F. Lake, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 84-85

186. Après hydrolyse, le composé désiré **187** est isolé avec de très bons rendements.



Équation 40

III.2.2. Les conditions de réaction

Suite aux analyses des données expérimentales, l'équipe de Scheidt a mis en évidence l'importance de la nature du sel de cuivre pour effectuer cette réaction. Les sels de type CuPF_6 et CuOTf se sont montrés les plus attractifs alors que les sels de types CuI et CuCN engendrent la formation de produits avec de faibles rendements (<5 %).

La quantité du ligand est également un paramètre important. En absence de ligand, les rendements isolés sont faibles (<32 %), en présence de 4 équivalents aucune conversion n'est observée alors qu'en présence de 2 équivalents, de très bons rendements sont isolés.

On peut noter que la nature de ces ligands joue un rôle déterminant sur le cycle catalytique. En effet, les ligands $\text{P}(n\text{-Bu})_3$, $\text{P}(\text{OEt})_3$ et pyridine permettent d'additionner les groupements silylés avec de bons rendements alors que les ligands $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, $\text{P}(\text{Cy})_3$ et $\text{P}(\text{Ph})_3$ ne génèrent aucun cycle catalytique.

La présence et la quantité d'une base de Lewis se sont également révélés cruciaux pour activer la liaison silicium-silicium. En effet, 1 équivalent de diméthylformamide (DMF) ne permet pas de générer un cycle catalytique alors que la présence de 10 équivalents engendre de bons rendements.

Le développement de cette méthodologie au départ de sels de cuivre n'a pas été très étudié. La plupart des réactions impliquant l'addition d'un nucléophile silylé ont été réalisées au départ de métaux tels que le palladium. L'activation de la liaison silicium-silicium par un anion triflate suivit d'une

catalyse au palladium a été développée par l'équipe de Ogoshi et Kurosawa⁸⁸ alors qu'une activation du lien silicium-silicium par une addition oxydante du palladium (0) a été développée par l'équipe de Hayashi et Ito.⁸⁹

III.3. Au départ de borosilanes

Les travaux réalisés au départ des dérivés bisilanes ont permis d'additionner des nucléophiles silylés avec de bons rendements. Cependant, cette méthodologie n'a pas été très développée, car des températures élevées (80-100°C) sont requises pour obtenir une bonne conversion. Ces conditions peuvent s'expliquer par la stabilité du lien silicium-silicium.

Une des solutions à ce problème a été apportée en remplaçant le lien silicium-silicium par un lien silicium-bore. Si les composés anioniques de types borosilanes (R_3SiBEt_3Li) ont été découverts et caractérisés depuis les années 60,⁹⁰ il faut attendre la fin des années 80 pour observer la première catalyse au cuivre.⁹¹ Leur utilisation en synthèse organique n'a cependant pas été très exploitée et ce n'est qu'en 1995 que la catalyse des acides silylboroniques neutre [$R_3Si-B(OR)_2$] par des métaux de transitions a réellement été mise au point par l'équipe de Geng.⁹²

⁸⁸ S. Ogoshi, S. Tomiyasu, M. Morita, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11598-11599

⁸⁹ T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5579-5581

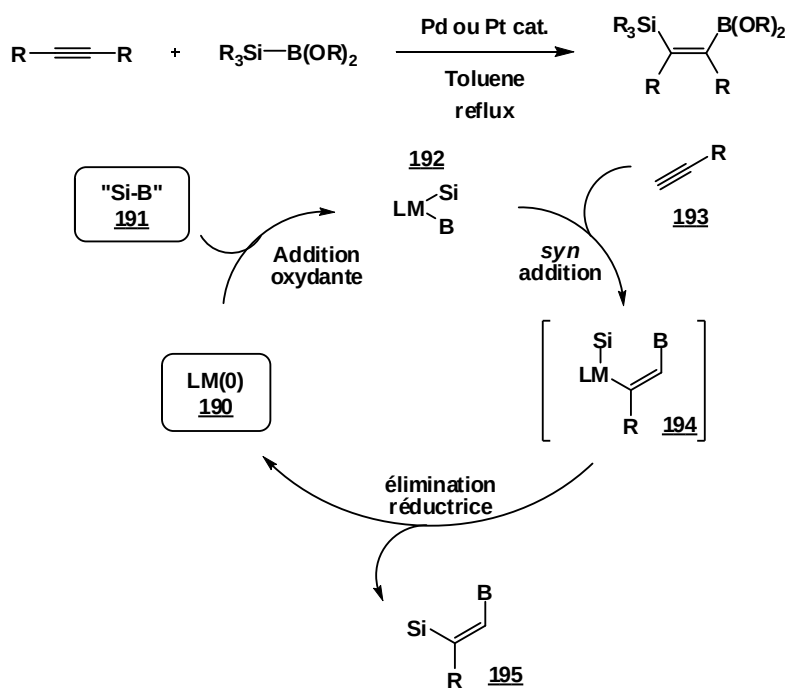
⁹⁰ A) D. Seyfeerth, H. P. Kögler, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1960**, *15*, 99 B) A. H. Cowley, H. H. Sisler, G. E. Ryschkewitsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 501

⁹¹ K. Nozaki, K. Wakamatsu, T. Nonaka, W. Tückmantel, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2007

⁹² J. D. Buynak, B. Geng, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3112

III.3.1. Au départ du Palladium ou du Platine

Les premières réactions ont été développées au départ de métaux de transitions tels que le palladium ou le platine.⁹³ Elles permettent d'ajouter la liaison silicium-bore sur une triple liaison carbone-carbone. Le mécanisme de cette réaction ferait intervenir une addition oxydante du métal (M = Pd ou Pt) **190** à travers la liaison Si-B **191** pour donner l'espèce active (boryl)(silyl)M(II) **192**. L'insertion de l'alcyne **193** génère l'espèce **194**. La régénération du métal **190** et la formation du produit désiré **195** sont effectuées via une élimination réductrice (Équation 41).

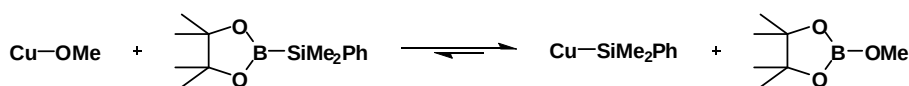


Équation 41

⁹³ A) M. Suginome, H. Nakamura, Y. Ito, *Chem. Commun.* **1996**, 2777 B) M. Suginome, T. Matsuda, H. Nakamura, Y. Ito, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8787

III.3.2. Le réactif de Suginome : $\text{PhMe}_2\text{Si-B(Pin)}$

Ce n'est que récemment que les premiers cycles catalytiques à base de cuivre ont permis d'ajouter des nucléophiles silylés au départ du réactif de Suginome⁹⁴ ($\text{Me}_2\text{PhSi-B(pin)}$) avec de bons rendements. La méthodologie développée est basée sur une métathèse σ entre un alcoolate de cuivre (Cu-O) et un borosilane (B-Si) (Équation 42).⁹⁵



Équation 42

III.3.3. Les travaux de Teck-Peng Loh

Contrairement aux dérivés disilylés, le réactif de Suginome permet d'effectuer des réactions dans des conditions neutres à température ambiante avec une très bonne compatibilité fonctionnelle (Br , CO_2R , COR , CONMe_2 et CN). Cette méthodologie a permis à l'équipe de Loh d'effectuer une hydrosilylation de dérivés alcynes au départ du CuCl et du NaO^tBu en quantité catalytique.⁹⁶

Le mécanisme de cette réaction n'a pas été très développé dans la littérature, mais il contiendrait des similitudes avec le mécanisme proposé pour la carbocupration d'alcynes.⁹⁷

⁹⁴ M. Suginome T. Matsuda, Y. Ito, *Organometallics* 2000, 19, 4647-4649

⁹⁵ T. Ohmura, M. Suginome, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 29-49

⁹⁶ P. Wang, X. L. Yeo, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1254-1256

⁹⁷ V. Liephis, A. S. E. Karlström, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2136

III.3.3.1. Mécanisme de la réaction

Le chlorure de cuivre réagirait avec l'alcoolate NaO^tBu pour former un alcoolate de cuivre CuO^tBu et une métathèse de la liaison σ avec le réactif de Sugimoto engendrerait l'espèce active silylcuivre **201** (Équation 43).

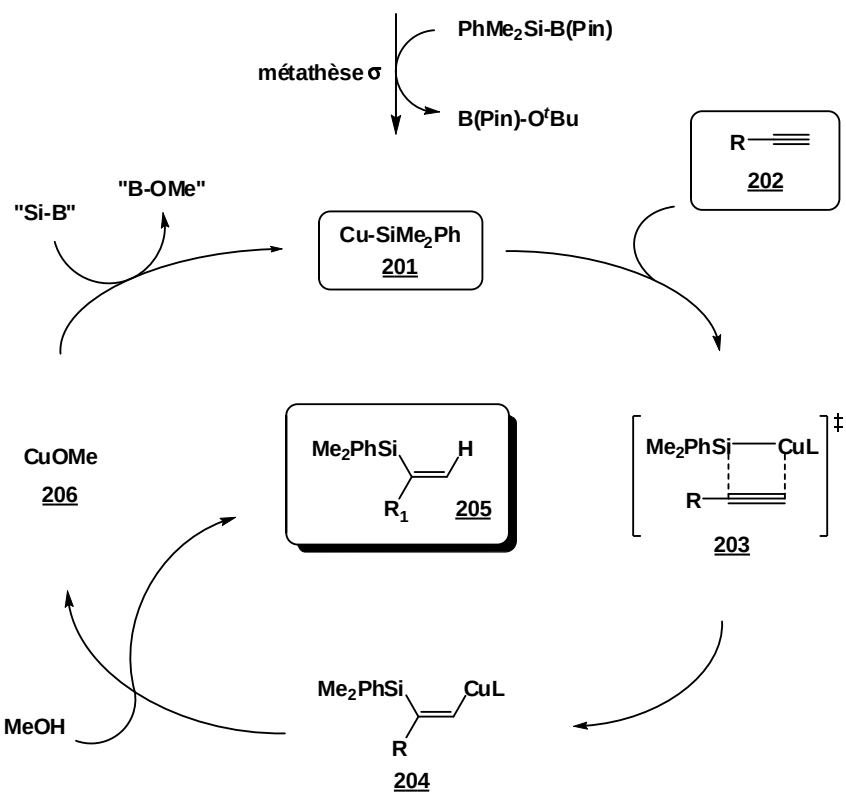
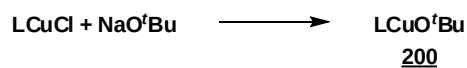
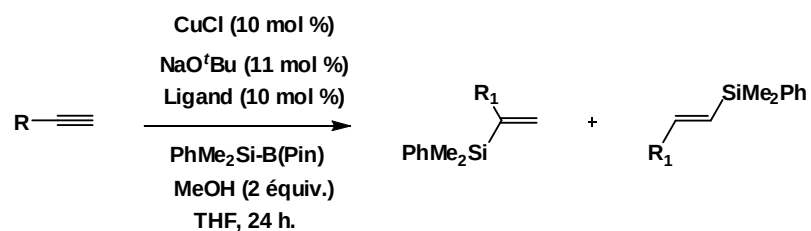
En additionnant l'alcyne **202** au milieu réactionnel, une coordination suivie d'une insertion de la triple liaison à travers la liaison Cu-Si formerait le vinylcuivre **204** via un état de transition à quatre chaînons **203**.

Cet état de transition pourrait être généré par un atome de cuivre à l'étage d'oxydation (I) et le vinyle cuivre **204** serait alors formé par une addition 1,2 de l'espèce catalytiquement active sur la triple liaison **202**. Cependant, selon les calculs théoriques réalisés par l'équipe de Nakamura, il ne serait pas impossible que l'état de transition implique un atome de cuivre à l'étage d'oxydation (III).

Le vinyle cuivre **204** serait alors formé par une addition oxydante du cuivre sur la triple liaison **202** suivie d'une élimination réductrice.⁹⁸

Le vinylsilane désiré **205** serait formé après une protonation du composé **204** par le méthanol, générant par la même occasion le catalyseur au cuivre **206**.

⁹⁸ A) E. Nakamura, S. Mori, M. Nakamura, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4887 B) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3750 C) V. Liephis, A. S. E. Karlström, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2136

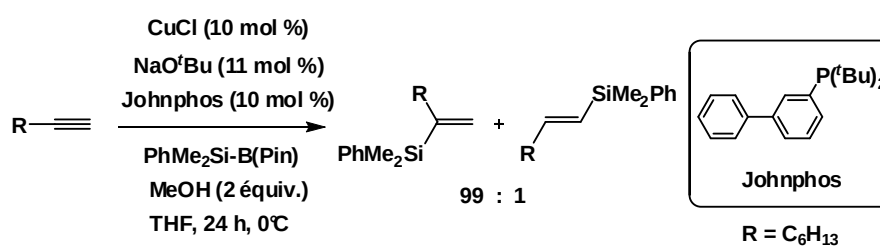


Équation 43

III.3.3.2. Les conditions de réaction

Lors de cette réaction, des problèmes de régiosélectivité sont apparus et un mélange constitué de vinylsilanes linéaires et branchés a été isolé. Cette sélectivité peut être influencée par les conditions de la réaction ou en ajoutant des ligands au cuivre.

De manière générale, les ligands monophosphine riches en électrons et encombrés ainsi que de basses températures favorisent la formation du vinylsilane branché. Dans ces conditions, des sélectivités jusque 99 : 1 ont été obtenues (Équation 44).



Équation 44

On peut également noter que la présence de groupements coordinants ou de doubles liaisons en α de la triple liaison n'influence pas (ou très peu) la sélectivité de la réaction. Cependant, une perte de la régiosélectivité est observée lorsque le groupement R appauvrit la triple liaison en électrons.

III.3.4. Les travaux de Martin Oestreich, synthèse d'allènes silylés

L'espèce active silylcuivre peut également s'additionner sur différents électrophiles tels que des chlorures allyliques ou propargyliques avec une excellente sélectivité.

Les dérivés propargyliques permettent de synthétiser des allènes silylés après une addition γ du nucléophile silylé.⁹⁹ Une synthèse énantiosélective de ces allènes a été développée par l'équipe de Oestreich mais le cycle catalytique est assez mal connu.¹⁰⁰

III.3.4.1. Mécanisme de la réaction

Le mécanisme réactionnel impliquerait la formation d'un alcoolate de cuivre **211** généré au départ d'un sel de cuivre **210** et d'un alcoolate de méthyle. Cet alcoolate de méthyle s'est révélé crucial pour l'addition des dérivés silylés sur les substrats allyliques (Équation 45).

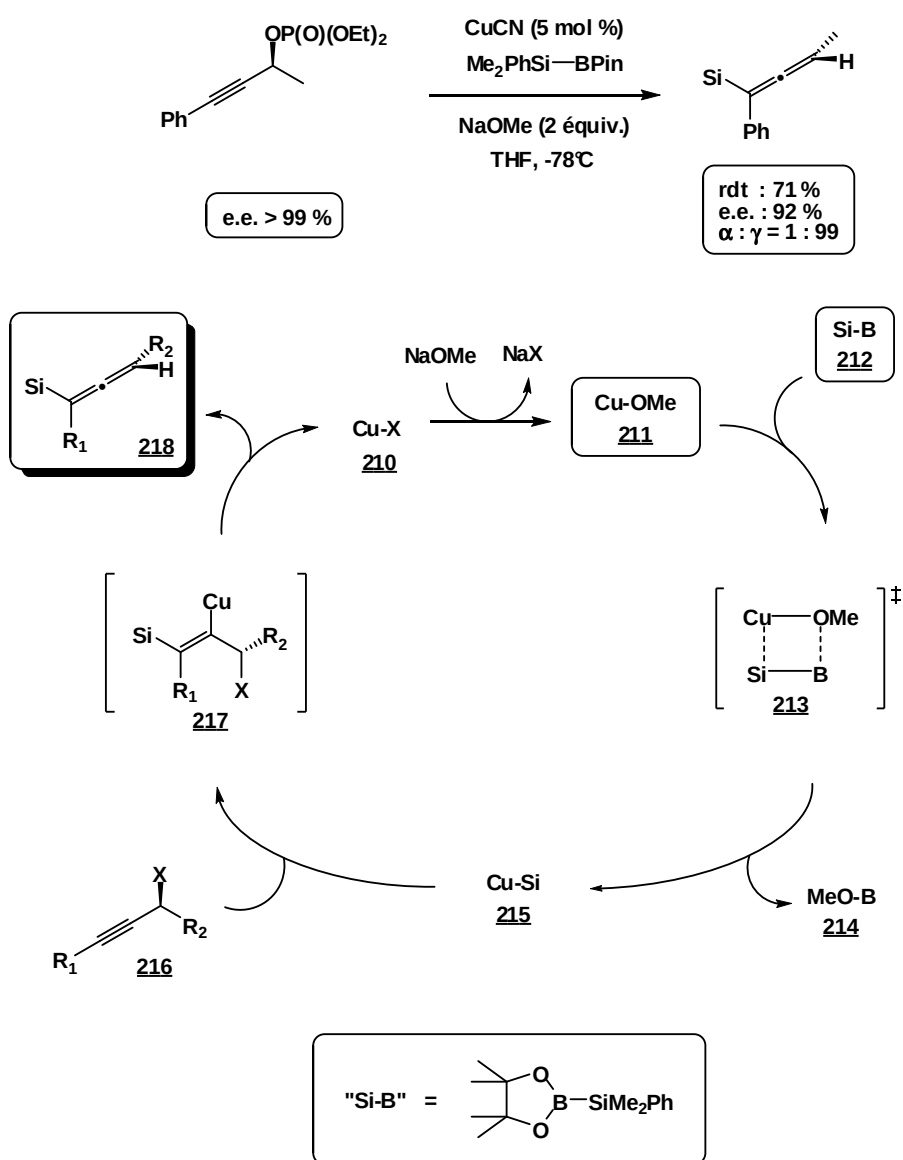
En effet, aucune conversion n'est observée en présence de NaO^tBu alors qu'une bonne conversion est obtenue avec le NaOMe. Ces conditions de réactions ont alors été appliquées aux substrats de type propargyliques.

En présence du borosilane **212**, l'alcoolate de cuivre **211** effectuerait une métathèse de la liaison σ **213** pour former le silylcuivre **215**. Ce dernier réagirait avec l'électrophile en position γ .

⁹⁹ D. J. Vyas M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8513-8515

¹⁰⁰ D. J. Vyas, C. K. Hazra, M. Oestreich, *Org. Lett.* Received July 7, **2011**

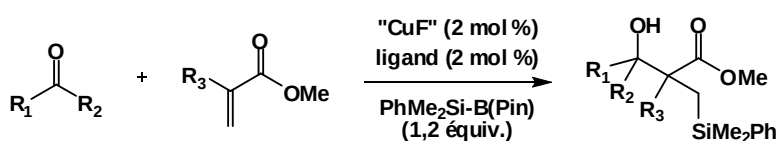
Suite à une substitution de type « S_{N2}' », l'élimination du groupement X du vinylcuivre **217** régénérerait le sel de cuivre **210** et formerait l'allène désiré **218** avec une très bonne sélectivité.



Équation 45

III.3.5. La méthodologie de notre laboratoire

Suite aux travaux réalisés sur les hydrures de cuivre,¹⁰¹ notre équipe a appliqué cette méthodologie en utilisant le réactif de Suginome.¹⁰² Lors de cette réaction, l'alcoolate de cuivre est remplacé par un fluorure de cuivre de type $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ pour initier le cycle catalytique (Équation 44).



Équation 46

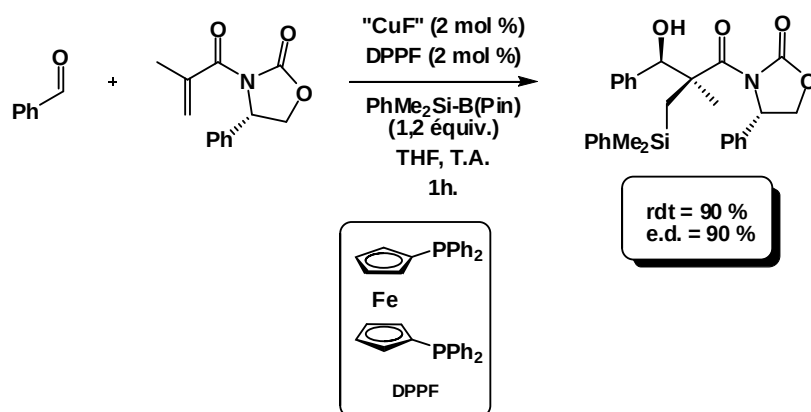
Dans ces conditions, les produits aldols ont été isolés avec de bons rendements, mais sans diastéréosélectivité. Une version énantiosélective au départ de ligands chiraux a également été étudiée, mais malheureusement sans succès.

Afin d'apporter une solution à ces problèmes, une copule chirale d'Evans a été ajoutée sur l'accepteur de Michael. Après optimisation du système catalytique, notre équipe est finalement parvenue à isoler des produits aldols avec une excellente sélectivité (Equation 47).

¹⁰¹ J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1292

¹⁰² A. Welle, J. Petrignet, B. Tinant, J. Wouters, O. Riant, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10980-10983

Parmi ceux-ci, on peut noter la formation d'un centre quaternaire chiral. La stéréochimie absolue de ces composés a été déterminée par déduction suite aux Rayons-X obtenus sur un des composés.



Équation 47

III.3.6. Les travaux de Hoveyda

Parallèlement aux travaux réalisés par notre groupe, l'équipe de Hoveyda a développé un système permettant d'additionner des dérivés silylés de manière énantiosélective en position 1,4 d'une énone sans copule chirale d'Evans. Pour ce faire, un carbène chiral de cuivre a été utilisé (Figure 6).

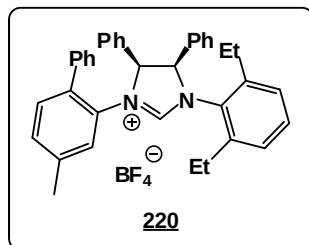


Figure 6

III.3.6.1. Mécanisme de la réaction

Pour générer le cycle catalytique, le carbène 220 préalablement synthétisé est mis en présence du chlorure de cuivre. Un alcoolate de cuivre porteur du ligand chiral 221 est alors formé *in situ* en additionnant le NaO^tBu au milieu réactionnel (Équation 48).

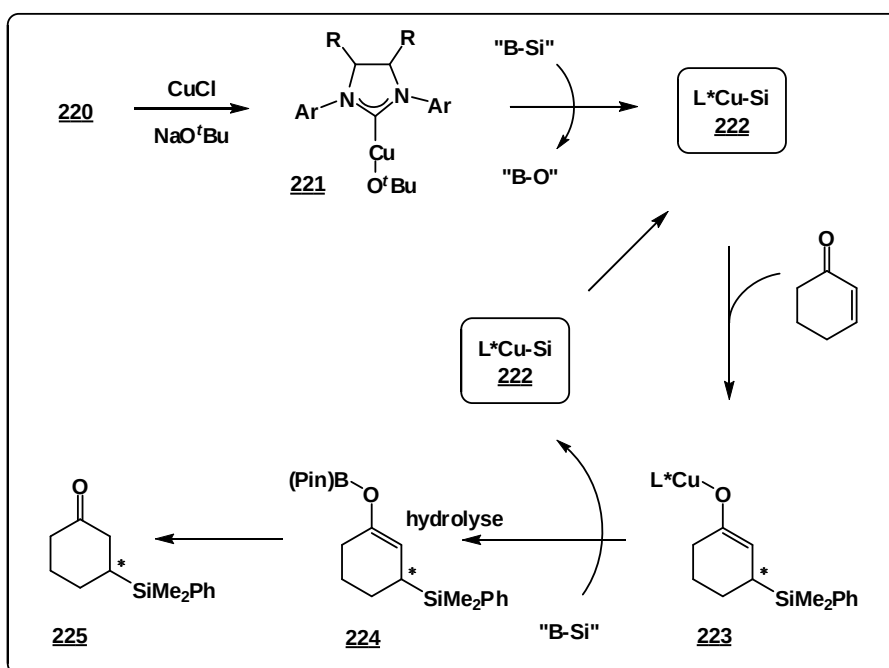
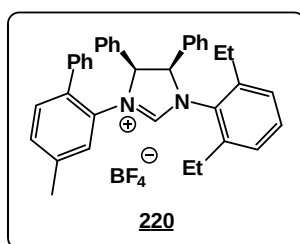
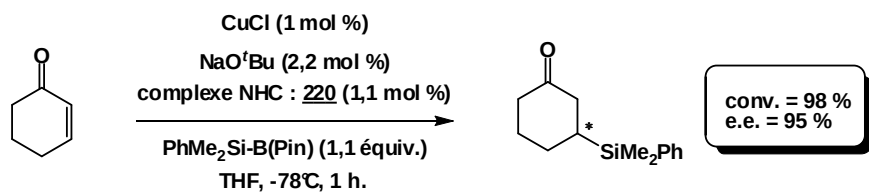
En présence du réactif de Suginome, une métathèse de la liaison σ engendre l'espèce silylcuivre 222. La formation de la liaison Cu-Si serait favorisée par rapport à la liaison Cu-B car la formation de la liaison Si-O ($\sim 110 \text{ Kcal/mol}^{-1}$) est énergétiquement moins favorisée par rapport à la liaison B-O ($\sim 125 \text{ Kcal/mol}^{-1}$).¹⁰³

Le nucléophile silylé peut ensuite être additionné énantiosélectivement sur différents électrophiles tels que des accepteurs de Michael. L'alcoolate de cuivre généré 223 réagit finalement avec le réactif de Suginome pour reformer l'espèce catalytiquement active Cu-Si 222 et libère un alcoolate de bore 224 qui est hydrolysé en fin de réaction.

On peut noter qu'aucune source d'alcool n'est nécessaire pour réaliser cette réaction contrairement aux résultats obtenus au départ de catalyseurs de type Cu-B¹⁰⁴.

¹⁰³ A) R. T. Sanderson, Chemical Bonds and Bond Energy; Academic Press: New York, 1976; p 128. B) R. T. Sanderson, Polar Covalence; Academic Press: New York, 1983; p 82.

¹⁰⁴ Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160



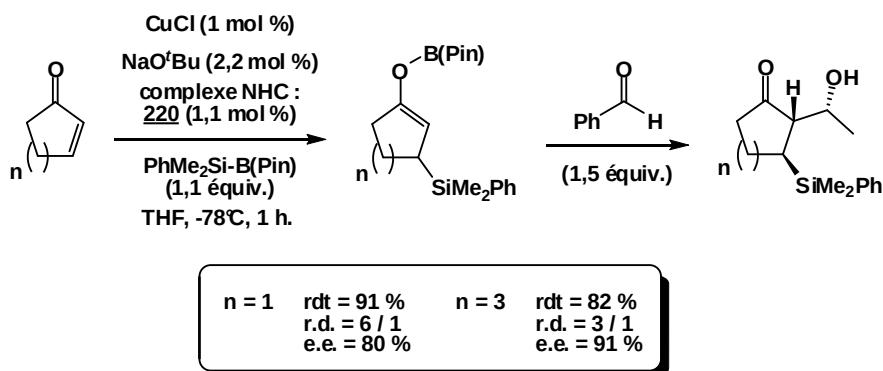
Équation 48

III.3.6.2. Extension du système à la réaction aldol

La synthèse de composés β -hydroxy carbonyles est réalisable en effectuant une réaction de type aldol lorsque l'énolate de bore réagit avec un électrophile de type aldéhyde ou cétone. Il est important de noter que la réactivité des énolates formés dépend du nucléophile additionné.

En effet, lorsque le nucléophile est un dérivé boré, seul le cycle à six chaînons réagit¹⁰⁵ alors que les cycles à 5, 6 et 7 chaînons réagissent lorsque le nucléophile est un dérivé silylé.

Ces résultats peuvent s'expliquer par le caractère donneur de la liaison C-Si qui augmenterait le caractère nucléophile de l'énolate par un effet d'hyperconjugaison alors que la liaison C-B appauvrit les énolates en électrons (Équation 49).¹⁰⁶



Équation 49

¹⁰⁵ I. H. Chen, L. Yin, W. Itano, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11664

¹⁰⁶ K. N. Houk, S. R. Moses, Y. D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880

IV. Les complexes cationiques $[L_nM]^+ [A]^-$

La plupart des réactions organométalliques impliquant un catalyseur au cuivre ont été développées au départ d'un système nécessitant une liaison covalente entre un atome de cuivre et une base. Certains développements ont permis de remplacer cette base (généralement un alcoolate) par un dérivé fluoré, mais très peu de réactions ont été mises au point au départ de composés cationiques de type $[M(L)_4]^+[A]^-$.¹⁰⁷

Les anions $[A]^-$ faiblement ou non-coordinant sont appelés en anglais : « Weakly coordination anions : **WCAs** ». Ils présentent un intérêt croissant pour la synthèse de nouveaux composés ioniques car ils permettent entre autres d'augmenter la réactivité des complexes métalliques.¹⁰⁸ Certaines applications industrielles nécessitent les « WCAs », notamment pour la polymérisation d'oléfines, augmentant ainsi l'intérêt de ces composés.¹⁰⁹

¹⁰⁷ A) Revue : S. H. Strauss, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 927-942 B) Y. Zhang, W. Sun, C. Freund, A. M. Santos, E. Herdtweck, J. Mink, F. E. Kühn, *Inorganica Chimica Acta*, **2006**, 359, 4723-4729 C) H. C. Liang, E. Kim, C. D. Incarvita, A. L. Rheingold, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 2209-2212

¹⁰⁸ A) Revue : I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2066 B) L. D. Henderson, W. E. Piers, G. J. Irvine, R. McDonald, *Organometallics*, **2002**, 21, 340 C) I. Krossing, L. van Wüllen, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 700-711 D) S. V. Ivanov, J. J. Rockwell, O. G. Polyakov, C. M. Gaudinski, O. P. Anderson, K. A. Solntsev, S. H. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4224-4225

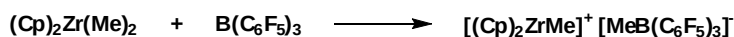
¹⁰⁹ A) J. Zhou, S. J. Lancaster, D. A. walker, S. Beck, M. Thornton-Pett, M. Bochmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 223-237 B) M. Vierle, Y. Zhang, E. Herdtweck, M. Bohnenpoll, O. Nuyken, F. E. Kühn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1307-1310

Les cations $[\text{ML}_4]^+$ sont utilisés en chimie organique pour effectuer des réactions de type Diels-Alder, addition conjuguée 1,4- ou encore des réarrangements péricycliques.¹¹⁰ Ces réactions ont initialement été réalisées au départ du complexe $[\text{Li}]^+ [\text{ClO}_4]^-$ en forte concentration (3-5M). L'apparition des « WCAs » a permis d'effectuer ces réactions en quantité catalytique, évitant la manipulation de grosses quantités de composés potentiellement explosifs tels que le $[\text{ClO}_4]^-$

IV.1. Formation des complexes $[\text{L}_n\text{M}]^+ [\text{A}]^-$

IV.1.1. Abstraction d'un groupement alkyle

Une des réactions les plus connues pour la préparation de complexes cationiques, c'est l'abstraction d'un groupement méthyle d'un métal de transition par un acide de Lewis fort (Équation 50).¹¹¹



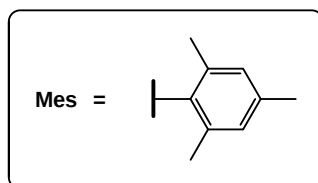
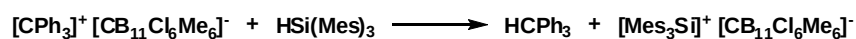
Équation 50

IV.1.2. Abstraction d'un hydrogène

Une méthode, semblable à l'abstraction d'un groupement alkyle, consiste à arracher un atome d'hydrogène afin de générer une espèce cationique (Équation 51).¹¹²

¹¹⁰ A) Revue : A.Kumar, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1 B) P. A. Grieco, J. J. Numes, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4595 B) Herdtweck, M. Bohnenpoll, O. Nuyken, F. E. Kühn, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6323-6332

¹¹¹ Revue : E. Y. X. Chen, T. J. Marks, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1391

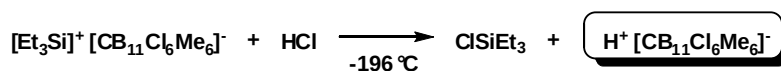


Équation 51

La formation d'une liaison C-H, plus forte qu'une liaison Si-H, serait la force motrice de cette réaction. Dans la plupart des cas, les espèces silylées sont représentées par une liaison coordinante avec l'anion, mais une structure cristalline du composé $[\text{Mes}_3\text{Si}]^+ [\text{CB}_{11}\text{Cl}_6\text{Me}_6]^-$ a permis de démontrer le contraire.

IV.1.3. Réaction avec un acide de Bronsted

La réaction d'une espèce silyliumcarborane avec un acide tel que l'HCl permet la préparation d'un « super acide ». Par cette méthode, une acidité supérieure à l' H_2SO_4 pur peut être atteinte (Équation 52).¹¹³



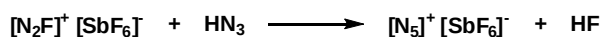
Équation 52

¹¹² K. C. Kim, C. A. Reed, D. W. Elliott, L. J. Mueller, F. Tham, L. Lin, J. B. Lambert, *Science*, **2002**, 297, 825

¹¹³ C. A. Reed, K. C. Kim, E. S. Stoyanov, D. Stasko, F. S. Tham, L. J. Mueller, P. D. W. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1796

IV.1.4. Substitution nucléophile

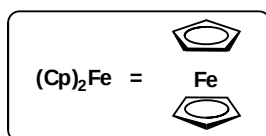
Les réactions de substitutions nucléophiles sur le cation d'un sel de type « WCA » sont assez rares. Un exemple permet d'illustrer ce type de réaction, en substituant l'atome de fluor du sel $[\text{N}_2\text{F}]^+$ par le nucléophile $[\text{N}_3]^-$ pour générer l'espèce pentacoordinée $[\text{N}_5]^+$ (schéma 53).¹¹⁴



Équation 53

IV.1.5. Oxydation d'un métal de transition

L'une des possibilités pour former un complexe cationique, c'est d'utiliser un équilibre redox. Généralement, un sel d'argent porteur d'un anion de type « WCA » est utilisé pour oxyder un métal de transition. Cette méthode permet de solubiliser des complexes cationiques dans des solvants faiblement coordinants. Cependant, le CH_2Cl_2 est largement utilisé comme solvant, car il permet d'augmenter le potentiel d'oxydation du couple Ag^+/Ag^0 (Équation 54).¹¹⁵



Équation 54

¹¹⁴ A. Vij, W. W. Wilson, V. Vij, F. S. Tham, J. A. Sheehy, K. O. Christe, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6308

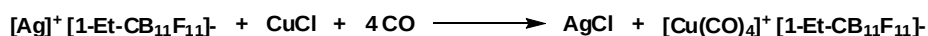
¹¹⁵ Revue : N. G. Conolly, W. E. Geiger, *Chem. Rev.* 1996, 96, 877

IV.1.6. Réaction de métathèse

Les sels « WCAs » peuvent être formés à travers une métathèse de la liaison entre un composé lié de manière labile à un halogène et un sel « $M^+ X^-$ » (M^+ est un cation univalent tel que Li^+ , Na^+ ou Ag^+ et X^- est un anion WCAs).¹¹⁶ Dans la plupart des cas, c'est le cation $M^+ = Ag^+$ qui s'est révélé le plus efficace pour arracher l'halogénure du substrat, car l'enthalpie réticulaire des halogénures d'argent est exceptionnellement élevée.

L'enthalpie réticulaire représente la stabilité d'un solide, plus elle est élevée, plus les forces de liaisons dans un solide sont fortes. Elle est quantifiée par la quantité d'énergie nécessaire pour décomposer une mole d'un solide cristallisé en ses constituants en phase gazeuse (en ions dans le cas d'un solide ionique, ou en molécules dans le cas d'un solide moléculaire). C'est une valeur toujours positive, elle représente ici la force motrice de la réaction.

Cette réaction de métathèse est très dépendante du solvant et varie en fonction des réactifs utilisés. Généralement, le benzène est utilisé lorsque des conditions strictement non basiques sont requises (Équation 55).¹¹⁷



Équation 55

¹¹⁶ S. Kainz, A. Brinkmann, W. Leitner, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6421

¹¹⁷ A) S. M. Ivanova, S. V. Ivanova, S. M. Miller, O. P. Anderson, K. A. Solntsev, S. H. Strauss, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3756 B) A. J. Lupinetti, M. D. Havighurst, S. M. Miller, O. P. Anderson, S. H. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11920

Cependant, même si ce solvant est considéré comme « non basique », il n'est pas impossible qu'il interagisse avec le cation M^+ pour donner les espèces $[Ag(C_6H_6)]^+ [1-Et-CB_{11}F_{11}]^-$ et $[(C_6H_6)Cu(CO)_2]^+ [1-Et-CB_{11}F_{11}]^-$. Il est tout de même possible de réaliser ce type de réaction dans des solvants faiblement basiques et faiblement coordinants, mais le résultat est fortement dépendant des espèces réactionnelles.

IV.2. Conditions « pseudo phases gazeuses »

IV.2.1. Une énergie réticulaire faible

L'énergie réticulaire est inversement proportionnelle à la somme des rayons ioniques qui composent les sels.¹¹⁸ Les sels de types « WCAs » sont constitués d'ions très volumineux et possèdent donc une énergie réticulaire très faible (Tableau 2).

Entrée	Sel	$V_{\text{therm}} [A^0]^3$	$U_{\text{pot.}} [kJ \text{ mol}^{-1}]$
1	$Li^+ F^-$	27	1036 ^[a]
2	$Cs^+ F^-$	43	740 ^[a]
3	$Cs^+ [AsF_6]^-$	128	568 ^[b]
4	$Cs^+ [Al(OR)_4]^-$	776	362 ^[b]
5	$[Ag(S_8)_2]^+ [Al(OR)_4]^-$	1169	326 ^[b]

V_{therm} = volume thermochimique et $U_{\text{pot.}}$ = enthalpie réticulaire de sel M^+X^-

R = C(CF₃)₃

[a] valeurs expérimentales [b] calculées à partir du volume thermochimique

Tableau 2

¹¹⁸ H. D. B. Jenkins, H. K. Roobottom, J. Passmore, L. Glasser, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3609

L'énergie réticulaire du composé $[\text{Ag}(\text{S}_8)_2]^+ [\text{Al}(\text{OR})_4]^-$ (entrée 5) est tellement faible (326 kJ mol^{-1}) qu'elle approche les valeurs d'enthalpie de sublimation de composés solides de masse atomique élevée tels que les C_{60} et C_{70} (175 et 200 kJ mol^{-1}).¹¹⁹ Pour rappel, l'enthalpie de sublimation d'un solide moléculaire est en réalité son enthalpie réticulaire. En comparaison avec les valeurs des sels LiF et CsF (1036 et 740 kJ mol^{-1} respectivement), l'environnement des ions WCAs s'approche donc plus d'une situation observée en phases gazeuses.

Ces observations pourraient être attribuées à la taille des ions dont le diamètre est généralement mesuré à l'échelle nanométrique ($1,25 \text{ nm}$ pour $[\text{Al}(\text{OR}_4)]$).¹²⁰ La séparation entre les ions en solution est donc augmentée ce qui a pour conséquence de considérablement réduire les interactions coulombiennes. L'environnement chimique de ces composés en solution est donc différent des sels classiques.

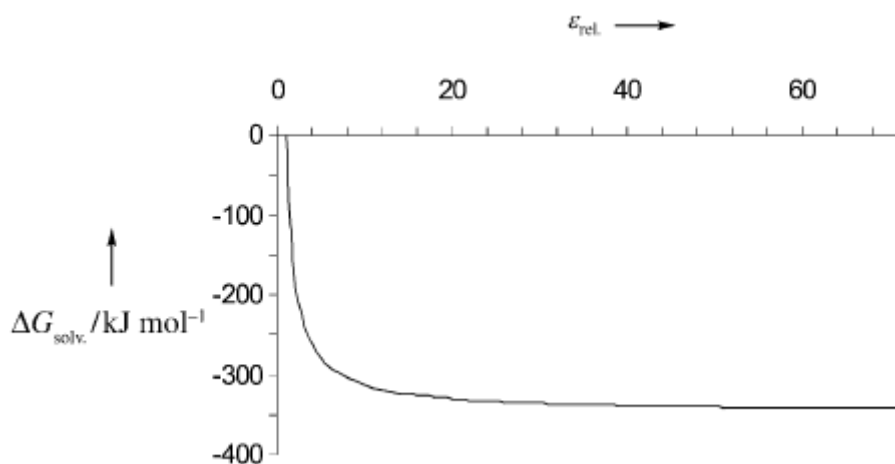
IV.2.2. Une énergie de solvation faible

En solution, les petits ions ne sont solubles que dans des solvants polaires avec des constantes diélectriques élevées telles que l'éthanol ($\epsilon_{\text{rel}} = 24$) et le MeCN ($\epsilon_{\text{rel}} = 35$). Alors que la solubilité des ions volumineux, plus élevée, permet l'utilisation de solvants moins polaires avec de faibles constantes diélectriques tels que le toluène ou le CH_2Cl_2 ($\epsilon_{\text{rel}} = 2$ et 9 respectivement). Il faut cependant faire attention, car, dans ces solvants apolaires, l'énergie de solvation qui résulte de la dissolution des ions est réduite.

¹¹⁹ T. S. Cameron, A. Decken, I. Dionne, M. Fang, I. Krossing, J. Passmore, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3386

¹²⁰ I. Krossing, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 490

Sur un graphique qui reprend l'énergie de solvation de Gibbs par rapport à la constante diélectrique du solvant, cette diminution de la stabilisation des ions par le solvant est clairement observée pour les solvants apolaires (ΔG_{solv} est faible lorsque ϵ_{rel} diminue) (Figure 7).



L'équation de Born a été utilisée afin de faire une approximation de l'énergie de Gibbs (pour plus d'explications, voir référence : ¹²¹)

Figure 7

Les composés volumineux de type WCAs, de faible enthalpie réticulaire, en combinaison avec un solvant apolaire possédant une faible énergie de solvation, peuvent donc être comparés à des molécules présentes en condition gazeuse. Pour décrire ce phénomène, le terme « conditions en pseudo phases gazeuses » est utilisé.

¹²¹ I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2066-2090

IV.3. Solubilité des composés ioniques

La solubilité élevée des sels de types « WCAs » résulte de la diminution de l'enthalpie réticulaire de ces composés constitués d'atomes volumineux. De manière générale, un sel peut être dit soluble si la somme de l'énergie de solvation de Gibbs du cation $[M]^+$ et de l'anion $[A]^-$ est supérieure à l'enthalpie réticulaire du sel M^+A^- . Les énergies réticulaires sont déterminées expérimentalement en utilisant le cycle de Born-Fajans-Haber (Figure 8)

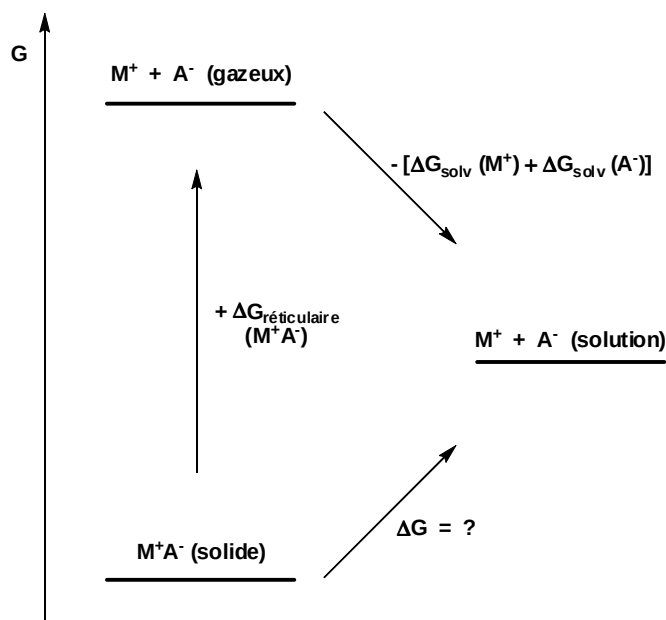


Figure 8

Si le sel « WCA » possède un $\Delta G_{\text{réticulaire}}$ plus faible que $[\Delta G_{\text{solv}} (M^+) + \Delta G_{\text{solv}} (A^-)]$, alors le ΔG recherché ($\Delta G = ?$) sera négatif et indiquera que le sel est soluble dans le solvant donné. Pour rappel, l'énergie de solvation de Gibbs dépend de la constante diélectrique du solvant.

IV.4. Liaison covalente ou ionique en solution?

La question de l'existence d'une liaison covalente ou ionique entre un cation et un anion en solution existe depuis le début des années 70.¹²² En 1973, l'équipe de Rosenthal a proposé, des preuves expérimentales à l'appui, que les anions tels que « ClO_4^- , NO_3^- et BF_4^- » qui sont non coordinants en phase aqueuse seraient en réalité coordinants dans des solvants non aqueux.

IV.4.1. Site virtuel de coordination sur $[\text{M}]^+$

En considérant qu'une espèce cationique « M^+ » se trouve isolée en solution et posséderait un site vacant de coordination, les forces coulombiennes engendreraient une forte attraction d'électrons. En présence de ligands, de l'anion et des molécules de solvants, il y aurait quatre possibilités pour représenter les espèces en équilibre (Figure 9).¹²³

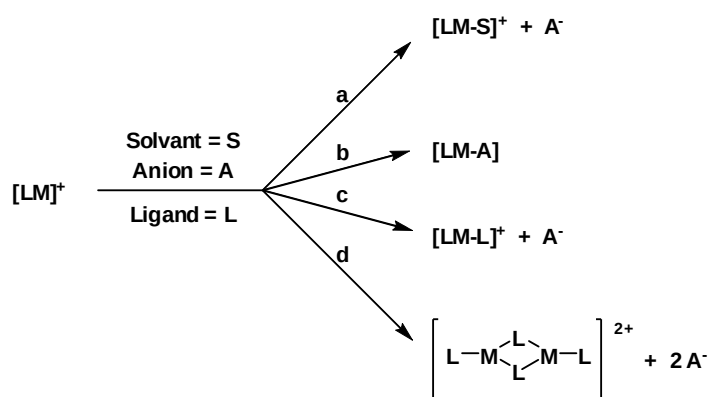


Figure 9

¹²² M. R. Rosenthal, *J. Chem. Educ.* **1973**, 50, 331

¹²³ Revue : S. H. Strauss, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 927-942

Les quatre possibilités sont représentées par les points a, b, c ou d :

- a) Le site vacant de coordination serait rempli par les électrons provenant d'une molécule de solvant.
- b) Le site vacant de coordination serait rempli par les électrons de l'anion lui-même, ce qui engendrerait la formation d'une liaison covalente entre l'anion et le métal.
- c) Le site vacant de coordination serait rempli par les électrons provenant d'un ligand devenu bidenté ou en présence d'un excès de ligands.
- d) Un pont entre deux atomes de métal pourrait être formé par deux molécules de ligands.

Ces quatre possibilités permettent de se rendre compte qu'un site vacant de coordination d'une espèce cationique ne peut exister en solution, et ce, même en présence d'un solvant ou d'un contre ion très faiblement coordonnant. Le terme le plus approprié serait donc de remplacer « site vacant de coordination » par « site virtuel de coordination ».

IV.4.2. Espèces chargées ou polarisées ?

En admettant qu'il n'y ait pas de ligands présents dans le milieu réactionnel, selon les équilibres possibles entre le cation $[M]^+$, le solvant et l'anion, la liaison la plus faible serait obtenue par une interaction de type métal-solvant. La force de cette liaison, qui doit être la plus faible possible, dépend de la capacité du solvant à donner ses électrons. Cette aptitude dépend directement de la constante diélectrique du solvant, mais si celle-ci est faible, la liaison métal-anion sera également favorisée.

Afin de favoriser cette faible liaison métal-solvant dans des milieux possédant une faible constante diélectrique, des anions très volumineux de type « WCAs » ont été utilisés. Ce type d'anions permet en effet une bonne solubilité des sels dans des solvants de faible constante diélectrique tout en permettant une liaison métal-solvant faible sans coordination entre le métal et l'anion (figure 9).

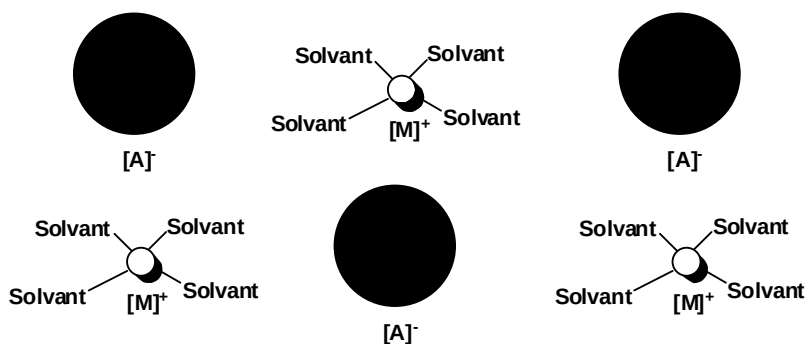


Figure 10

Il n'est cependant pas impossible, dans des milieux de très faible constante diélectrique, de former des espèces polarisées au lieu d'une espèce chargée. L'anion volumineux pourrait en effet former une liaison covalente avec le cation tout en permettant une coordination métal-solvant (figure 10)

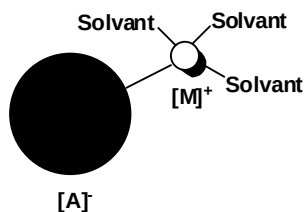


Figure 11

Pour générer ce type de situation, la liaison métal-anion doit être suffisamment faible pour permettre au solvant de se coordonner au cation. En effet, en absence de ligands et dans des solvants apolaires, les espèces chargées peuvent s'organiser par des interactions de type métal-anion-métal-anion. Une faible coordination métal-anion permettrait donc au solvant de casser ces interactions et de former une liaison métal-solvant désirée.

IV.4.3. Les propriétés idéales des « WCAs »

Les anions permettant une faible coordination avec le cation sont généralement constitués d'une faible charge totale et d'un haut degré de délocalisation de charge.

Idéalement, les « WCA » sont chargés une seule fois négativement et les électrons sont délocalisés sur l'entièreté de l'anion. C'est-à-dire que la concentration de la charge ne doit pas être localisée sur un atome ou un groupe d'atomes isolés.

De manière générale, plus l'anion est composé d'atomes, plus il est volumineux, plus la délocalisation d'électrons est importante et plus sa coordination avec le cation est faible.

La présence de sites basiques en périphérie de l'anion est également un paramètre non négligeable. À titre de comparaison, la coordination entre un cation donné et un anion sera plus faible lorsque ce dernier sera entouré d'atomes d'hydrogènes ou de fluors par rapport à des atomes d'oxygènes ou de chlores.¹²⁴

¹²⁴ M. G. Hill, W. M. Lamanna, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 4687

Une estimation de la force de coordination d'un anion peut être réalisée en mesurant la charge partielle des atomes chargés à sa surface. Les anions constitués d'atomes possédant de faibles charges partielles seront généralement faiblement coordonnant. Un encombrement stérique important autour d'un atome chargé permet également de générer de bons « WCA » faiblement coordonnant.

La charge totale, la délocalisation de la charge, la taille de l'anion, l'absence de sites basiques et l'effet stérique autour d'une charge représentent donc des paramètres très importants dans le choix de l'anion.

Mais ces paramètres ne sont pas suffisants pour permettre une réaction efficace, car la stabilité de l'anion est également un paramètre indispensable. En effet, plus l'anion est volumineux, plus il est susceptible de se scinder en parties plus petites possédant une coordination plus forte.

L'anion peut également subir une dégradation suite à une réduction ou une oxydation. Sa résistance vis-à-vis de ces dégradations déterminera en grande partie l'efficacité de l'anion utilisé. Pour rappel, les « WCA » qui possèdent une orbitale HOMO de faible énergie posséderont une résistance plus élevée à l'oxydation.

Alors que la différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO des anions déterminera sa capacité à résister à la réduction. Plus la différence d'énergie entre ces deux orbitales est élevée, plus l'anion sera résistant à la réduction.

IV.5. Sels $[\text{L}_n\text{Cu}]^+ [\text{A}]^-$

Le cation $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]^+$ peut être associé entre autres aux contre ions « BF_4^- , ClO_4^- , PF_6^- , SbF_6^- ». Les propriétés, la structure ainsi que l'activité catalytique de ces complexes sont bien connues de la littérature.¹²⁵ Le sel $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]^+$ associé au contre ion PF_6^- ¹²⁶ ou SbF_6^- ¹²⁷ a été découvert par l'équipe de Kubas alors que le sel associé au contre ion BF_4^- est connu depuis le début des années 60.¹²⁸

Par la suite, afin d'augmenter la solubilité des complexes dans les solvants possédant une faible constante diélectrique, des anions tétraarylboreés ont été préparés. Parmi ceux-ci, on peut citer le $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2)_4]^-$ et le $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ qui présentent l'avantage de fournir plus aisément des cristaux.

Ces derniers permettent une caractérisation par radiocristallographie des Rayon-X de complexes de cuivre coordonnés par des ligands donneurs neutres : $[\text{L}_n\text{Cu(I)}]^+$ (L = ligand donneur neutre) (Figure 12).¹²⁹

¹²⁵ A) C. Borriello, M. E. Cucciolito, A. Panunzi, F. Ruffo, *Tetrahedron-Asymmetr.* **2001**, 12, 2467 B) T. Ogura, *Transition Met. Chem.* **1976**, 1, 179-182

¹²⁶ G. Kubas, *J. Inorg. Synth.* **1990**, 28, 68-70

¹²⁷ G. Kubas, *J. Inorg. Synth.* **1979**, 19, 90-92

¹²⁸ A) B. J. Hathaway, D. G. Holah, J. D. Postlethwaite, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3215-3218 B) T. N. Sorrell, D. L. Jameson, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2053-2054

¹²⁹ M. A. Kopf, Y. M. Neuhold, A. D. Zuberbühler, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 3093-3102

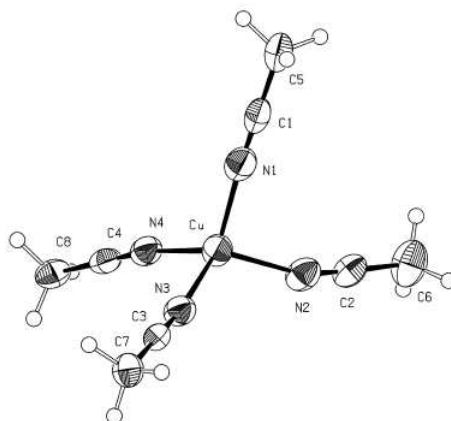


Figure 12 : $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]^+ [\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$

Lorsque ces composés sont synthétisés, ils peuvent être stockés en solution à une température de -35°C sous atmosphère inerte en prévention d'une décomposition qui pourrait intervenir suite à une oxydation. Ces composés ne sont cependant pas particulièrement sensibles à l'air lorsqu'ils sont isolés sous forme solide.

Les sels $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]^+[\text{A}]^-$ (Figure 13) sont généralement utilisés comme précurseurs pour la préparation de complexes de cuivre coordonnés par des ligands polydentés. Lorsque ces complexes sont composés de ligands azotés, ils peuvent par exemple être employés pour effectuer des études de modèles

bioinorganiques.¹³⁰ Ces sels peuvent également être utilisés comme précurseurs catalytiques lors de cyclopropanations asymétriques.¹³¹

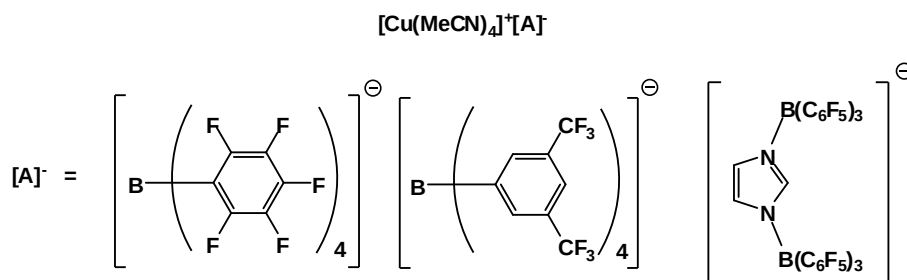


Figure 13

Les complexes cationiques au cuivre sont généralement constitués de 4 ligands acétonitrile $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]^+[\text{A}]^-$. Cependant, il est également possible d'observer des complexes constitués de seulement 2 ligands.¹³² Un composé bis-coordiné par deux molécules d'acétonitrile a été isolé et caractérisé par Rayon-X après de multiples recristallisations du composé tétraacétonitrile

¹³⁰ A) K. D. Karlin, M. S. Haka, R. W. Cruse, G. J. Meyer, A. Farooq, Y. Gultneh, J. C. Hayes, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1196-1207 B) H. C. Liang, K. D. Karlin, R. Dyson, S. Kaderli, B. Jung, A. D. Zuberbühler, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5884-5894

¹³¹ A) M. M. Diaz-Requejo, P. J. Pérez, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 110 B) M. M. Diaz-Requejo, T. R. Belderrain, M. Carmen Nicasio, F. Prieto, P. J. Pérez, *Organometallics*, **1999**, *18*, 2601-2609

¹³² A) T. N. Sorrell, D. L. Jameson, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2053-2054 B) T. N. Sorrell, D. L. Jameson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6013-6018

$[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$.¹³³ La formation d'une espèce biscoordinée a également été observée en exposant de manière prolongée le composé tétracoordiné sous pression réduite.¹³⁴

Cette espèce $[(\text{MeCN})_2\text{Cu}]^+ [\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ de géométrie linéaire possède une liaison métal-ligand plus forte que le dérivé tétraédrique. Ces résultats sont cependant variables, car une faible interaction entre l'anion et le cuivre a été observée par Rayons-X. Cette interaction engendre une variation de la force de liaison métal-ligand en fonction de l'anion (entrée 1 et 3). Il est important de noter que ces variations en fonction de l'anion sont plus faibles pour les composés tétraédriques (Tableau 3).

Entrée	Sels	$\nu_{(\text{CN})}$
1	$[(\text{MeCN})_2\text{Cu}]^+ [\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$	2302 et 2331 cm^{-1}
2	$[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]^+ [\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$	2276 et 2306 cm^{-1}
3	$[(\text{MeCN})_2\text{Cu}]^+ [\text{BF}_4]^-$	2285 cm^{-1}

Tableau 3

IV.5.1. Analyses des complexes $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]^+ [\text{A}]^-$

La structure des complexes $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}]^+ [\text{A}]^-$ a été déterminée par ^1H RMN, spectroscopie IR et par Rayons-X. Les cristaux ont été obtenus après une cristallisation dans l'acétonitrile à -35°C . Ils ont permis d'observer une

¹³³ A) L. Le Cleinche, M. Giorgi, O. Reinaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1931-1933

B) H. C. Liang, E. Kim, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 2209 volume ?

¹³⁴ T. Ogura, *Transition Met. Chem.* **1976**, 1, 179-182

géométrie tétraédrique du cation d^{10} sans coordination entre l'anion et le cation.

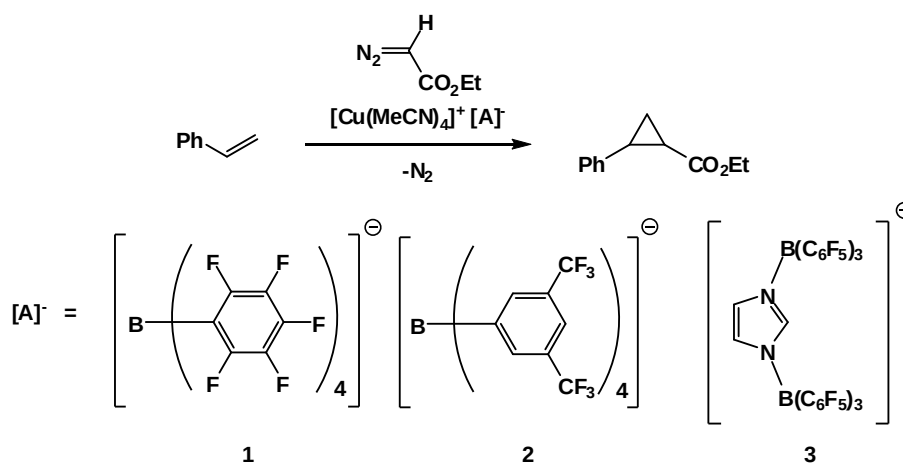
La spectroscopie IR permet de comparer la force de coordination des ligands acétonitrile entre différents complexes de cuivre, plus le shift ν_{CN} d'absorption est élevé, plus la coordination entre le ligand et le métal est forte.

Cette observation peut également être réalisée par 1H RMN, plus le shift des ligands acétonitrile est élevé par rapport au déplacement chimique de l'acétonitrile libre ($\delta = 1,83$ ppm $CDCl_3$) plus la liaison métal ligand sera forte.

IV.5.2. Influence de la force de liaison métal-ligand

Une faible force de liaison métal-ligand a un effet positif sur l'activité catalytique du métal, car elle permet un déplacement plus aisé du ligand par le substrat. Cependant, la présence d'un excès de ligand a un effet négatif, ce phénomène a été observé pour la cyclopropanation catalysée par le cuivre (I) en 2001.¹³⁵ Différentes réactions de cyclopropanation au départ de différents complexes cationiques ont permis d'observer l'influence de la force de liaison métal-ligand sur la réactivité du système. Le déplacement chimique donné est la valeur des CH_3 des ligands acétonitrile. (Tableau 4).

¹³⁵ M.M. Diaz-Requejo, P. J. Pérez, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 110



Entrée	Sels	$\nu_{(\text{CN})}$	$\delta_{(\text{ppm})}$	Rdts ^a	Cis/Trans ^a
1	1	2277 et 2308 cm ⁻¹	1,87	71	49 : 51
2	2	2286 et 2317 cm ⁻¹	2,02	42	36 : 64
3	3	2286 et 2318 cm ⁻¹	2,13	25	37 : 63

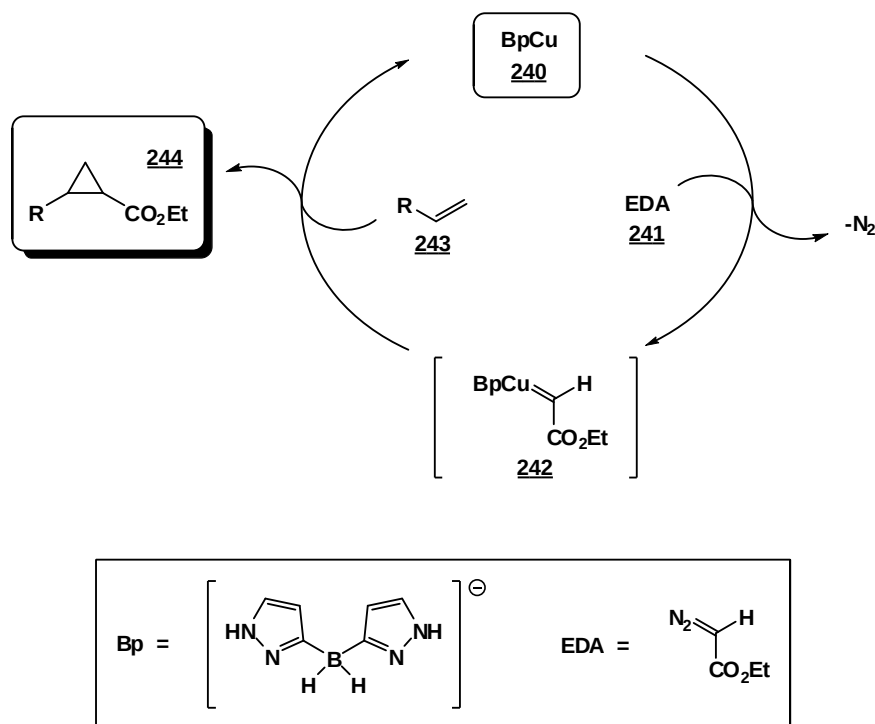
Tableau 4

L'efficacité du complexe **1** (entrée 1) peut être attribuée à une force de liaison métal-ligand plus faible par rapport au complexe **2** et **3** (entrée 2 et 3). Selon la littérature, le cycle catalytique d'une cyclopropanation serait initiée par la perte d'un ou deux ligands acétonitrile pour former une espèce à 14 e⁻ [(MeCN)₂Cu]⁺ [A]⁻.

Ces observations confirmeraient donc bien qu’une interaction métal-ligand forte diminuerait l’activité catalytique du complexe en défavorisant la dissociation du ligand, diminuant la vitesse de formation du site de coordination.

IV.6. Mécanisme proposé

Quelques études ont été réalisées sur l'utilisation de complexes cationiques pour effectuer des réactions organiques. Parmi celles-ci, en 1998, le groupe de Pérez a développé une réaction de cyclopropanation au départ d'un dérivé dihydridobis(1-pyrazolul)borate de cuivre « BpCu » et de l'EDA.¹³⁶ L'espèce présumée active serait un composé électroniquement et coordinativement insaturé à 14 électrons 240 (Équation 56).

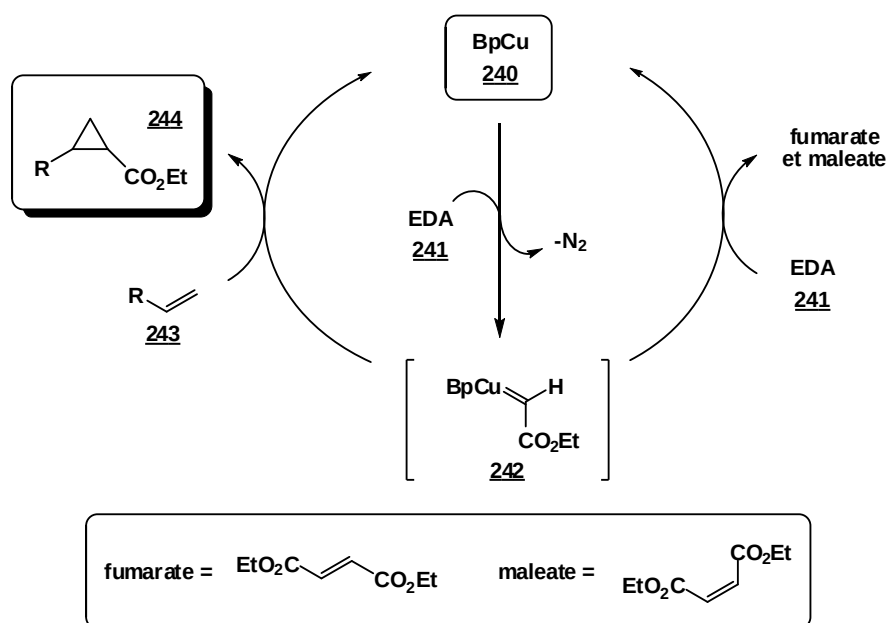


Équation 56

¹³⁶ M.M. Diaz-Requejo, M. C. Nicasio, P. J. Pérez, *Organometallics* **1998**, 17, 3051-3057

Par la suite, une seconde étude réalisée par la même équipe s'est montrée relativement intéressante.¹³⁷ En effet, une étude cinétique comparative entre la décomposition de l'EDA d'une part et la cyclopropanation d'autre part a mis en évidence une variation importante du cycle catalytique en fonction de la quantité d'oléfines et d'additifs présents dans le milieu réactionnel (Équation 57).

Ces deux paramètres ne sont donc pas négligeables et leur impact sera développé dans les points suivants de ce chapitre (une concentration importante d'oléfines ou de ligands induit une diminution de la vitesse de la réaction).



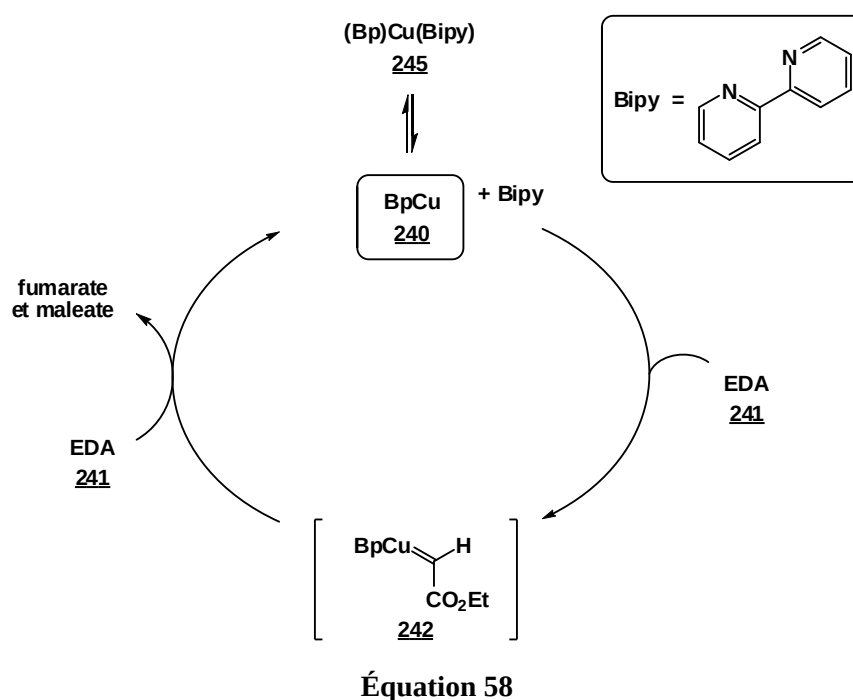
Équation 57

¹³⁷ M. M. Diaz-Requijo, T. R. Belderrain, M. C. Nicasio, F. Prieto, P. J. Pérez, **1999**, *18*, 2601-2609

IV.6.1. (Bp)Cu vs. (Bp)Cu(Bipy)

La réaction de cyclopropanation a été réalisée en présence de deux catalyseurs différents. Le premier 240 serait un complexe à 14 électrons et d'après les données expérimentales et les calculs théoriques réalisés, il s'agirait de l'espèce catalytiquement active. Le second 245 serait un complexe à 18 électrons inactif et serait complexé par un ligand « Bp » mais également par un ligand bidenté donneur de type Bipyridine (Équation 58).

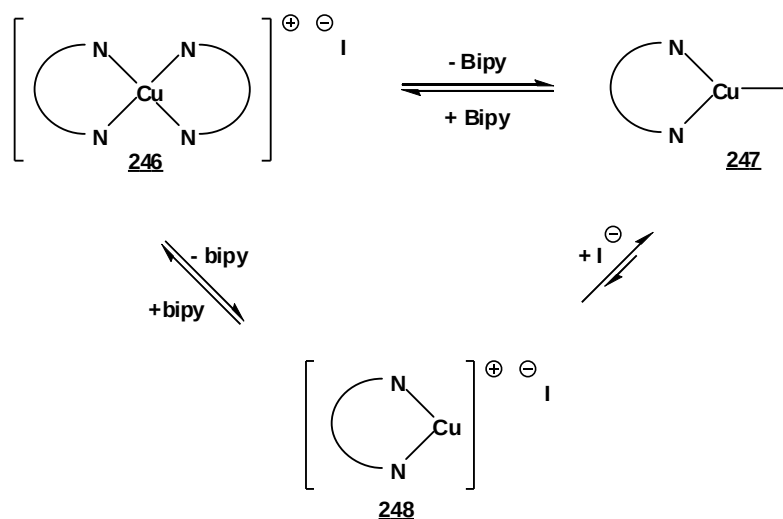
En solution, l'équilibre entre ces deux espèces diminuerait la quantité d'espèces actives, diminuant la vitesse de la réaction. Cette observation a été confirmée en observant un prolongement du temps réactionnel en fonction du nombre d'équivalents de ligand ajouté (n = 1-6 équivalents)



IV.6.2. $[(\text{Bipy})_2\text{Cu}]^+ [\text{I}]^-$ vs. $[(\text{Bipy})\text{Cu}]^+ [\text{I}]^-$ vs. $(\text{Bipy})\text{Cu-I}$

Selon les travaux effectués par Evans,¹³⁸ Masasume¹³⁹ et Katsuki,¹⁴⁰ il est possible de réaliser des réactions organiques au départ d'une source de cuivre CuOTf et d'un ligand bipyridine.

Une étude cinétique a donc été réalisée sur la décomposition de l'EDA en présence du catalyseur $[\text{Cu}(\text{Bipy})_2]^+ [\text{I}]^-$. En effet, lors de cette réaction, l'espèce catalytiquement active pourrait être isoélectronique au système $(\text{Bp})\text{Cu}$ (Équation 59).



Équation 59

¹³⁸ D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Himman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728

¹³⁹ R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005-6008

¹⁴⁰ K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2661-2664

La décomposition de l'EDA en présence du catalyseur 246 est relativement efficace. Cette observation a été imputée à la décomposition du catalyseur 246 par une dissociation d'un ligand bidenté pour former les catalyseurs 247 et 248.

Cette hypothèse a été confirmée par une analyse GC qui a permis de quantifier la quantité de bipyridine libre. Lors de cette analyse, le composé 246, préalablement isolé et cristallisé, a été solubilisé dans le dichloroéthane. Dans ces conditions, plus de 95 % du complexe est présent sous la forme dissociée, indiquant une forte décomplexation du ligand bipyridine de la sphère de coordination du cuivre.

Cette dissociation du ligand permettrait la formation de deux complexes :

- Un complexe neutre à 16 électrons 247
- Un complexe cationique à 14 électrons 248

Le cycle catalytique serait généré au départ d'un de ces deux catalyseurs. Le composé 248 est isoélectronique au composé (Bp)Cu et l'équilibre entre les complexes 247 et 248 serait généré par une dissociation/association du ligand iodure au complexe métallique.

La diminution de la vitesse de réaction lors de l'addition d'une source d'iodure serait due au déplacement de l'équilibre en faveur du composé 247, diminuant la concentration du composé 248. Cette observation permet d'appuyer l'hypothèse que l'espèce active serait bien le composé à 14 électrons 247.

IV.6.3. Cycle catalytique proposé

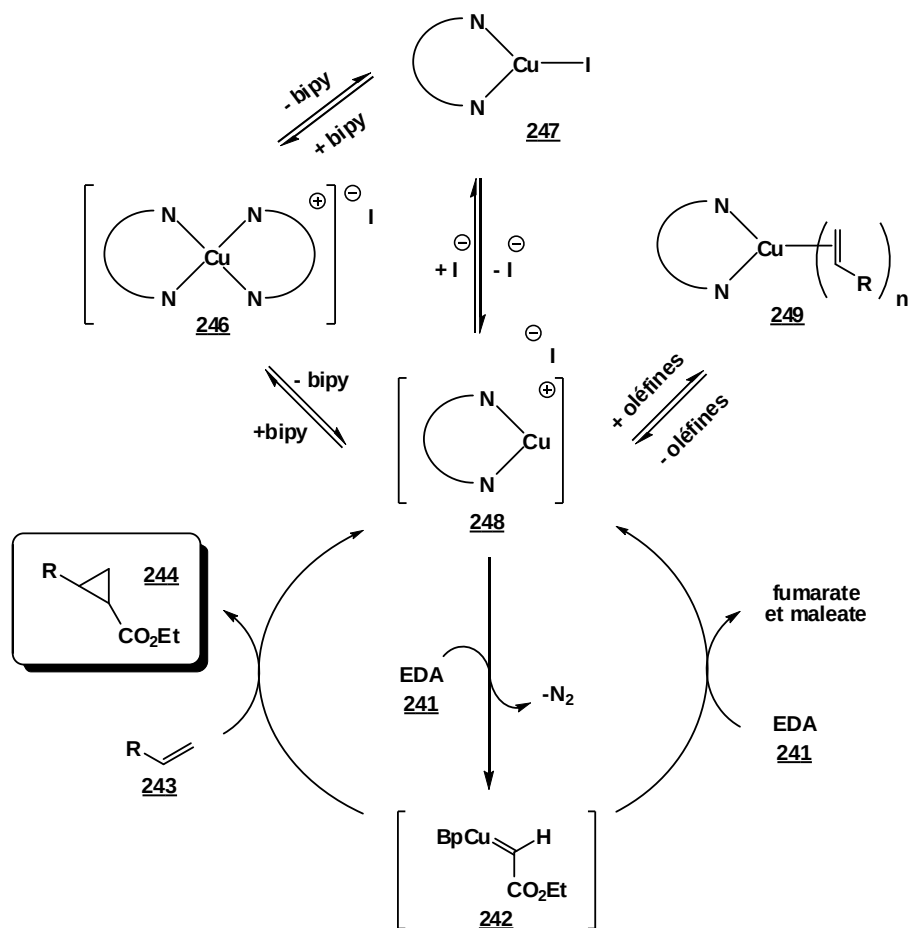
Suite aux résultats obtenus au départ du système « BpCu » et « (Bipy)₂Cu⁺ », la méthodologie a été appliquée au système développé initialement par Evans. Le catalyseur de Evans, généré *in situ* au départ du CuOTf et d'un ligand de type bis(oxazoline) a permis d'effectuer une réaction de cyclopropanation avec d'excellents excès énantiomériques.

Cependant, la vitesse de réaction ainsi que les excès énantiomériques observés dépendent du nombre d'équivalents de ligands ajoutés (Équation 60).

De manière similaire aux observations précédentes, la vitesse de réaction diminue en fonction de la quantité de ligands ajoutée. Et tant donné que le CuOTf sans ligand catalyse rapidement la réaction, 2 équivalents de bis(oxazoline) sont nécessaires pour générer de bons excès énantiomériques.

Afin de favoriser le cycle catalytique en faveur de la cyclopropanation, il a également été observé qu'une hausse des rendements était générée en additionnant lentement l'EDA au milieu réactionnel en présence d'un excès d'oléfines.

Une importante concentration d'oléfine diminue cependant la vitesse de réaction. Tous ces résultats ont permis de proposer un cycle catalytique qui est représenté à l'Équation 60.



Équation 60

Le cycle catalytique serait généré au départ d'une espèce à 14 électrons **248**. Suivant les observations effectuées au cours de l'étude de ce cycle catalytique, cette espèce **248** serait en équilibre avec le composé **246** en présence d'un excès de ligand et elle serait également en équilibre avec l'espèce à 16 électrons **247**.

La diminution de la vitesse de réaction en présence d'un excès d'oléfines pourrait être expliquée par la complexation de cette dernière avec l'espèce active pour former l'espèce 249.

Malgré tous ces équilibres, l'espèce 248 présente dans le milieu réactionnel en concentration variable engendrerait le cycle catalytique pour former le carbène de cuivre 242. Ce carbène s'additionnerait ensuite sur l'oléfine présente dans le milieu, libérerait le cyclopropane désiré 244 et régènerait l'espèce active 248.

Une addition lente de l'EDA permettrait d'éviter la formation d'un cycle catalytique indésirable engendré par la dégradation du carbène de cuivre en présence d'une seconde molécule d'EDA.

IV.7. Les complexes constitués d'un cation volumineux

Dans la littérature, la majorité des espèces cationiques utilisées en chimie organique sont formées par un petit cation et un anion volumineux. Les caractéristiques de tels composés ont longuement été expliquées au cours de ce chapitre. Néanmoins, très peu de complexes constitués d'un cation volumineux et d'un petit anion ont été décrits.

Il serait intéressant d'étudier la réactivité de tels composés. En effet, un cation volumineux pourrait être formé par des ligands autour d'un centre métallique. Ce cation pourrait apporter des propriétés similaires aux « WCAs » et effectuer également un cycle catalytique. Un petit anion aurait

alors les mêmes caractéristiques qu'un nucléophile et pourrait être utilisé pour initier la réaction (Figure 14).

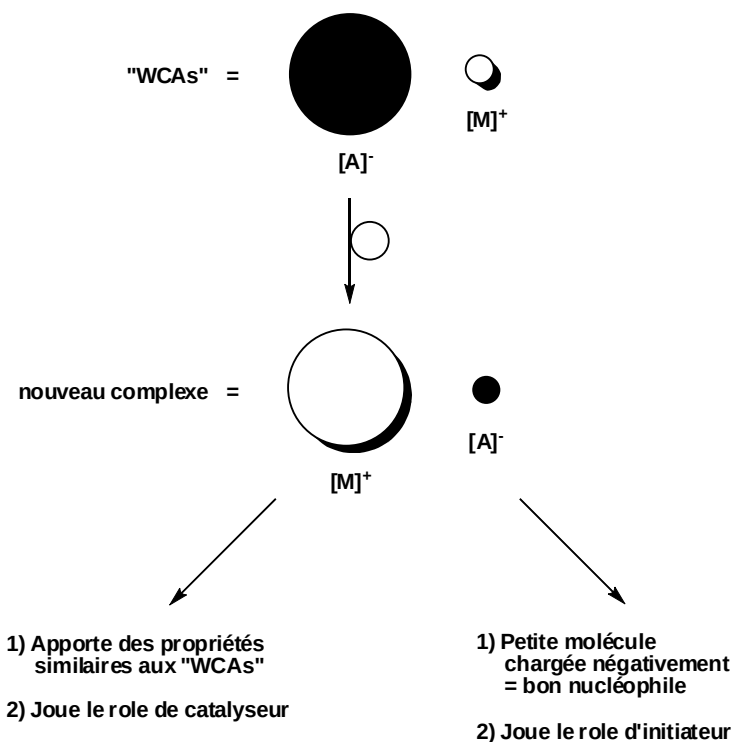


Figure 14

Au point précédent, un complexe cationique de cuivre volumineux a été utilisé pour effectuer une réaction de cyclopropanation asymétrique. Un complexe de cuivre porteur de deux ligands bidentés comporterait de bonnes propriétés pour mimer les caractéristiques des « WCAs ». En effet, les « WCAs » ont d'excellentes propriétés lorsque la charge est encapsulée par des molécules apportant une gêne stérique autour de cette charge.

L'anion $[A]^-$, petit et nucléophile, doit également apporter une stabilité suffisante pour permettre une manipulation aisée du complexe. Cette molécule doit donc être réactive, mais en même temps stable. Une résistance à l'air et à l'humidité ainsi qu'une grande solubilité dans les solvants organiques apporteraient un effet positif indéniable. De telles propriétés ne sont pas évidentes à réunir pour une même molécule, mais des recherches approfondies ont permis d'apprécier les caractéristiques des anions fluorés tels que HF_2^-

IV.7.1. Analyses de l'anion HF_2^-

L'existence des anions fluorures de type $H_xF_y^-$ est connue depuis très longtemps. L'équipe de Moissan est la première à avoir rapporté l'existence d'un solide de formule $KF \cdot 2HF$.¹⁴¹ Par la suite, des contre ions HF_2^- , $H_2F_3^-$, $H_3F_4^-$ et $H_4F_5^-$ ont été découverts.

Ces dérivés, associés à des cations stériquement encombrés, génèrent un sel dont l'interaction cation-anion est faible. Des cristaux ont également été isolés et caractérisés pour le dérivé $NMe_4^+ HF_2^-$ et l'utilisation d'un cation encombré a permis d'effectuer une analyse sans interactions entre ces deux ions (Tableau 5).¹⁴²

¹⁴¹ H. Moissan, Compt. Rend. **1888**, 106, 547

¹⁴² S. I. Troyanov, I. V. Morozov, E. Kemnitz, Z. Anorg. Allg. Chem. **2005**, 631, 1651-1654



Entrée	Atomes	Distance (Å)	Angles (°)
1	F - - - F	2,256	-
2	F - H - F	1,129 / 1,129	175

Tableau 5

La distance entre les deux atomes de fluors (entrée 1) est l'une des valeurs les plus faibles mesurées jusqu'à présent pour les complexes bifluorés. Elle s'explique par l'isolement de l'anion HF_2^- entouré de cations volumineux et peut être comparée aux conditions rencontrées en phases gazeuses (distance F-H-F en phase gazeuse = 2,278 Å).

L'angle formé par les deux liaisons F-H est de 175°, l'anion HF_2^- peut donc être considéré comme essentiellement symétrique, proche de la structure de métaux bifluorés. L'atome d'hydrogène est équitablement partagé entre les deux atomes de fluors, mais cette symétrie peut être brisée en présence de ponts hydrogènes générés par certains types de cations.¹⁴³

L'analyse de l'anion HF_2^- a également été réalisée par IR sur pastille de KBr.¹⁴⁴ Les vibrations caractéristiques de la molécule modèle KHF_2 peuvent

¹⁴³ D. Boenigk, D. Mootz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2135

¹⁴⁴ A. Paneque, E. Reguera, J. Fernandez-Bertran, J. Yee-Madeira, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2002**, 113, 1-5

être observées à 1255 et 1523 cm^{-1} . Un troisième pic d'absorption caractéristique est observé à 2100 cm^{-1} et a été attribué à une interaction forte entre l'hydrogène de HF_2^- et une molécule d'eau présent dans le milieu réactionnel.

Une analyse ^1H RMN de l'anion HF_2^- développée par l'équipe de DiMagno permet de détecter la présence d'eau dans des solvants organiques.¹⁴⁵ Cette méthode permet de générer deux équivalents d'anion HF_2^- par équivalent d'eau présent dans le milieu. L'utilité et la mise en œuvre de cette méthode sont relativement secondaires, l'analyse ^1H RMN de l'anion HF_2^- apporte cependant un outil supplémentaire à la caractérisation de ce composé (CD_3CN , $\delta = 16,4$ ppm) (Figure 15).

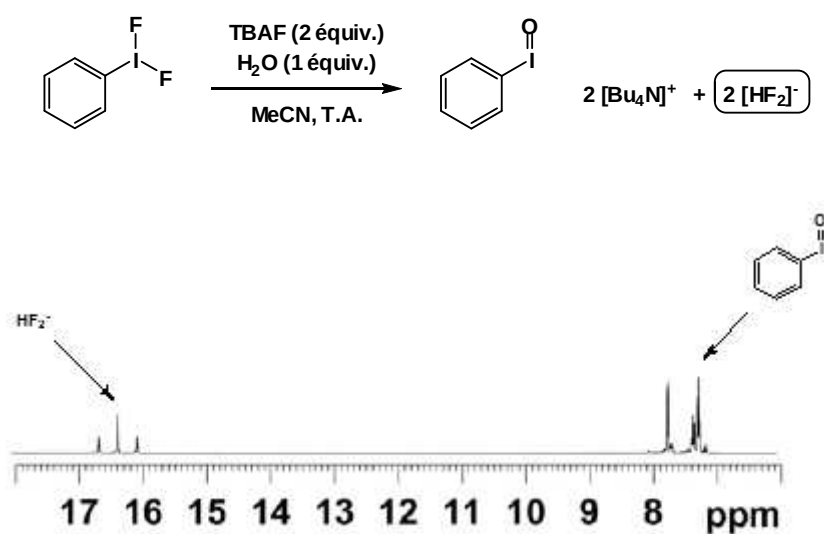


Figure 15 : RMN réalisée dans le CD_3CN

¹⁴⁵ H. Sun, B. Wang, S. G. DiMagno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4413-4416

IV.7.2. Propriétés de l'anion HF_2^-

Les réactifs fluorés sont utilisés en chimie organique pour leurs propriétés nucléophiles et faiblement basique. Cependant, certaines méthodes ont été développées afin d'accentuer le caractère nucléophile de l'ion fluorure par rapport à sa basicité qui engendre parfois la formation de produits indésirables.¹⁴⁶

Parmi ces travaux, une étude réalisée en 1985 par l'équipe de Cousseau a mis en évidence l'efficacité d'utiliser l'anion HF_2^- supporté sur polymère.¹⁴⁷ Les premières études ont été réalisées au départ de l'anion H_2F_3^- , moins stable que l'anion HF_2^- .¹⁴⁸ Une comparaison avec les réactifs de Olah¹⁴⁹ ou de Franz¹⁵⁰, décrit comme de bons électrophiles et de faibles nucléophiles, a démontré le caractère nucléophile des anions H_xF_y qui s'additionnent sur des triples liaisons activées (Équation 61).

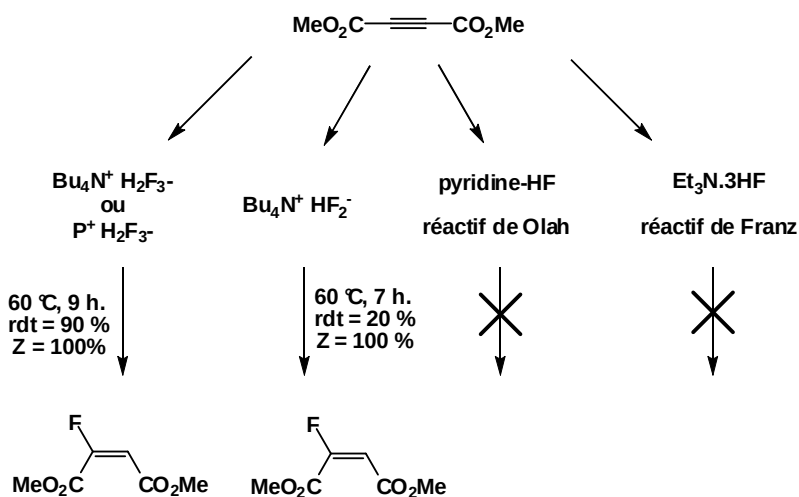
¹⁴⁶ J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 429

¹⁴⁷ P. Albert, J. Cousseau, *J. Chem. Commun.*, **1985**, 961

¹⁴⁸ A) P. A. Kollman, L. C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6101 B) J. Emsley, O. P. A. Hoyte, R. E. Overill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 225

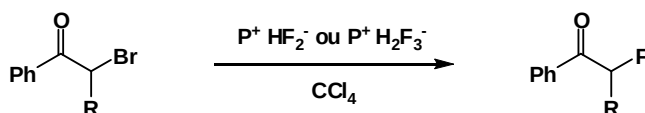
¹⁴⁹ G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3872

¹⁵⁰ R. Franz, *Fluor. Chem.* **1980**, 15, 423



Équation 61

Dans une seconde étude, la même équipe a confirmé le caractère nucléophile des anions HF_2^- et H_2F_3^- en les additionnant sur des bromocétones.¹⁵¹ La réactivité de ces deux ions est comparable malgré certaines variations (Tableau 6).



Ent.	R	Réactif	T°C	Tps	Conv.	Prod. fluoré	Prod. Sec
1	H	$\text{P}^+ \text{HF}_2^-$	70	13	96 %	85 %	15 %
2	H	$\text{P}^+ \text{H}_2\text{F}_3^-$	75	22	94 %	97 %	3 %
3	Me	$\text{P}^+ \text{HF}_2^-$	70	20	92 %	92 %	8 %
4	Me	$\text{P}^+ \text{H}_2\text{F}_3^-$	75	40	95 %	98 %	2 %

Tableau 6

¹⁵¹ P. Albert, J. Cousseau, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5380-5383

La formation d'une faible quantité de produits secondaires proviendrait d'un problème de pureté des polymères supportés. Ces derniers seraient contaminés par des traces d'eau qui persisteraient malgré les traitements effectués pour les éliminer.

Au terme de ces réactions, il est apparu que l'anion H_2F_3^- serait plus nucléophile et moins basique que l'anion HF_2^- . Le manque de caractère électrophile du proton proviendrait d'une forte liaison F-H renforcée par la présence de cations très volumineux.

Il est important de noter que ces conditions seraient également propices à présenter un caractère hygroscopique. L'anion HF_2^- reste cependant moins basique et moins nucléophile que l'ion « F^- ». La différence de réactivité par rapport à l'ion H_2F_3^- s'explique par une liaison F-H plus faible, augmentant la possibilité de libérer des ions « F^- » *in situ*.

Le choix de l'anion (HF_2^- ou H_2F_3^-) lors de réactions chimiques ou lors de la synthèse de complexes cationiques doit donc être basé sur un compromis entre réactivité et stabilité.

V. Conclusions

Les complexes de cuivre adoptent, comme énoncé dans la partie Introduction, quatre géométries différentes qui dépendent de l'étage d'oxydation du métal et des ligandes.

Ent.	Etage d'oxydation	ML _n	Complexe à	Géométrie
1	Cu (III)	ML ₄	16 e ⁻	Plan carré
2	Cu(I)	ML ₄	18 e ⁻	Tétraédrique
3	Cu(I)	ML ₃	16 e ⁻	Trigonal plan
4	Cu(I)	ML ₂	14 e ⁻	Linéaire

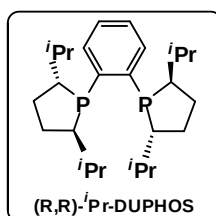
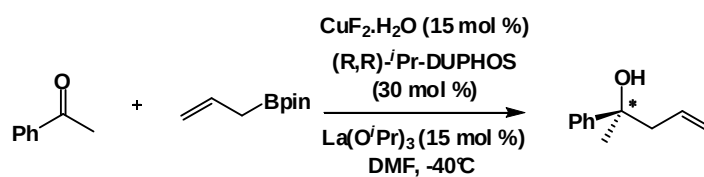
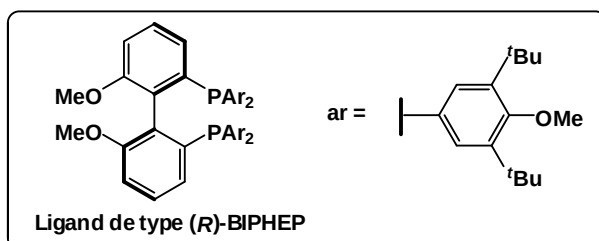
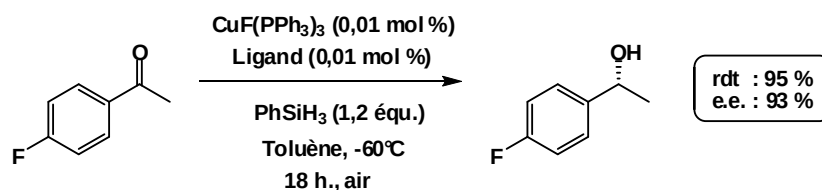
En fonction de leur constitution, leurs propriétés physicochimiques sont modifiées. En effet, les monoorganocuireux forment des polymères faiblement solubles alors que les réactifs de Gilman (des diorganocuprates) forment des agrégats de dimères. En comparaison, les réactifs de Lipshutz sont plus stables mais également plus réactifs alors que les réactifs de Yamamoto sont des réactifs plus « durs ».

Ent.	complexes	Nom	Caractéristiques
1	RCuMgX ₂	monoorganocuireux	insolubles
	R ₂ CuLi ₂	Gilman	faiblement réactifs
2	RCu(CN)Li	Lipshutz, lower order	réactifs
3	R ₂ Cu(CN)Li ₂	Lipshutz, higher order	Très réactifs
4	RCuBF ₃	Yamamoto	Très réactifs et "durs"

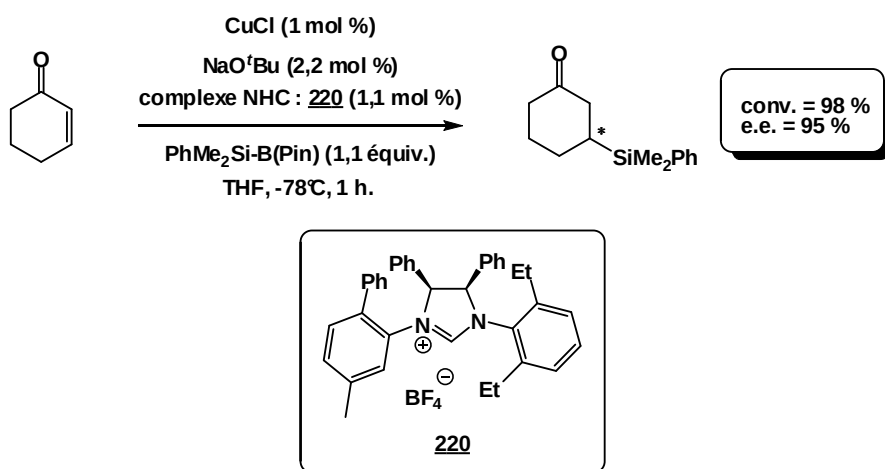
R = alkyle

Suite aux développements d'un système catalytique, couplé à la présence de ligands chiraux, des nucléophiles de natures variées ont été additionnés avec succès sur différents électrophiles. Les systèmes utilisés sont cependant très variés et nécessitent des additifs particuliers.

Les fluorures de cuivre sont utilisés pour réduire asymétriquement des dérivés carbonylés. Les excès énantiomériques et les rendements générés par ce système sont excellents, que ce soit en additionnant un nucléophile de type hydruure ou allylique.



Selon les travaux réalisés par Hoveyda, il est également possible d'additionner sélectivement des nucléophiles silylés. Cependant, ce système requiert des complexes « NHC » de cuivre. Ces ligands ne sont généralement pas commerciaux et sont synthétisés préalablement.



Les catalyseurs au cuivre sont généralement utilisés sous leur forme neutre. Cependant, certaines réactions ont été réalisées avec succès au départ de complexes cationique de cuivre [L_nCu]⁺ [A]⁻. Les méthodes de synthèse et les propriétés physicochimiques de tels composés ont largement été détaillées au IV^{ème} chapitre de cette thèse.

Les espèces faiblement ou non-coordinant sont appelés en anglais : « Weakly coordination anions : **WCAs** ». Elles permettent une bonne solubilité des espèces ionique dans des solvants apolaires.

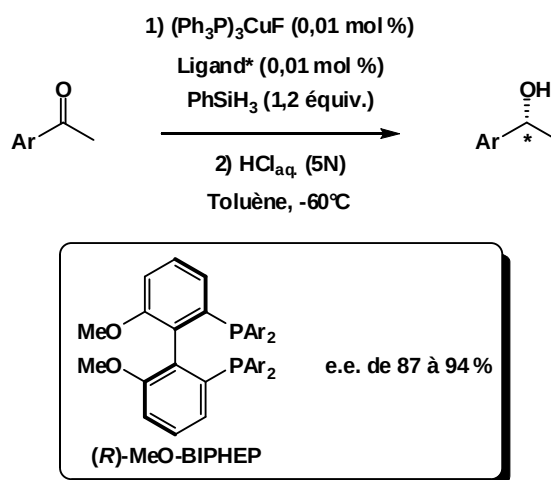
Finalement, les caractéristiques très intéressantes des anions HF₂⁻ et H₂F₃⁻ ont été étudiée en détails. Ces derniers possèdent des propriétés faiblement nucléophiles et basiques idéales pour jouer le rôle d'initiateur de réaction.

PARTIE II : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Résultats préliminaires de notre groupe

I.1. Réaction de réduction 1,2

Au cours de ces dernières années, notre laboratoire a développé un système catalytique d'hydrosilylation permettant une réaction de réduction 1,2 de cétones au départ d'un fluorure de cuivre de type $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ complexé à un ligand diphosphine. L'hydruure de cuivre est généré par métathèse de la liaison σ entre un silane et le fluorure de cuivre. Cet hydruure peut ensuite être additionné énantiosélectivement sur des cétones prochirales lorsque le cuivre est complexé à un ligand chiral (Équation 62).¹⁵²



Équation 62

¹⁵² A) Sirol, S.; Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4111-4113. B) Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Sirol, S.; Choppin, S.; Riant, O. *Israel J. Chem.* **2001**, 41, 231-240. C) Mostefai, N.; Sirol, S.; Courmarcel, J.; Riant, O. *Synthesis* **2007**, 1265-1271

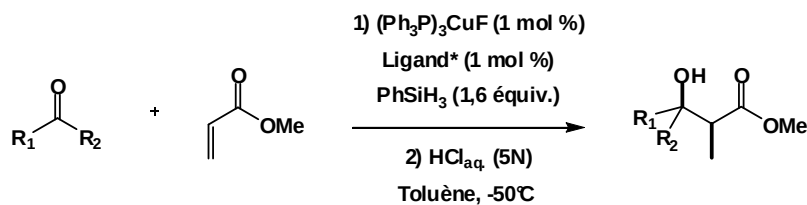
I.2. Réaction domino de réduction 1,4-aldolisation

La littérature a fait état de larges développements dans la chimie des réactions asymétriques multicomposantes durant ces dernières années.¹⁵³ Ces réactions sont en effet particulièrement intéressantes car elles permettent d'assembler en « *one pot* », plusieurs éléments d'assemblage d'une molécule cible par le biais d'une cascade de réactions successives. L'un des intérêts principaux est de pouvoir limiter le nombre d'étapes à mettre en œuvre dans la construction d'une molécule cible.

Notre équipe s'est récemment spécialisée dans ce domaine de recherche et les premiers résultats significatifs ont été publiés dans la littérature.¹⁵⁴ Nous nous sommes intéressés à développer un système catalytique efficace pour une réaction domino inter- ou intramoléculaire d'hydrosilylation 1,4-aldolisation permettant de coupler en une seule étape un accepteur de Michael et un électrophile (aldéhyde ou cétone) (Équation 63).

¹⁵³ "Asymmetric multicomponent reactions (AMCRs): The new frontier" D.J. Ramon, M.Yus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, 44, 1602

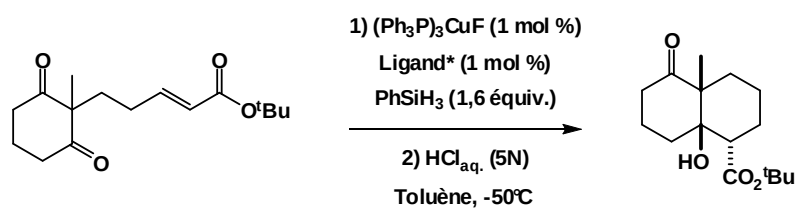
¹⁵⁴ A) »Highly Diastereo- and Enantioselective Copper-Catalyzed Domino Reduction/Aldol Reaction of Ketones with Methyl Acrylate », J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, and O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**, 45, 1292. b) "Copper (I)-Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Tandem Reductive Aldol Reaction", Olivier Chuzel, Julia Deschamp, Christophe Chausteur and Olivier Riant, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5943-5946. c) "A three-Component Tandem Reductive Aldol Reaction Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes", Alexandre Welle, Silvia Diez-Gonzalez, Bernard Tinant, Steven P. Nolan and Olivier Riant, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 6059-6062.

INTERMOLECULAIRE $\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{Me}$ $\text{R}_1 = \text{Ar}$ Syn/Anti 60/40 ee_{syn} jusque 86 % $\text{R}_1 = \text{Cy}$ Syn/Anti 88/12 ee_{syn(anti)} 97(74) %

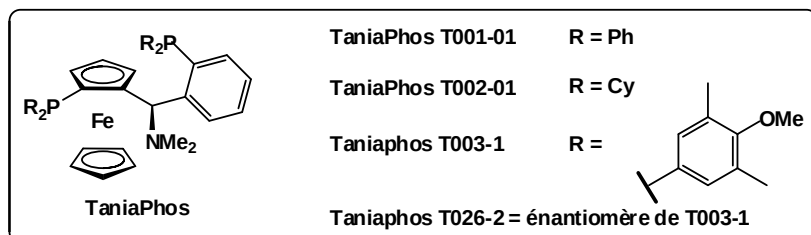
Ligand* = Taniaphos T001-01

 $\text{R}_1 = \text{Ar}$ Syn/Anti 80/20 à 96/4
ee_{anti} de 82 à 95 %

Ligand * = Taniaphos T002-01

INTRAMOLECULAIRE

1 seul Diastéréoisomère
 ee = + 95 % (Taniaphos T003-01)
 ee = - 95 % (Taniaphos T026-02)



Équation 63

I.3. Réactions tandems borylation-aldolisation

Suite aux excellents résultats obtenus lors de l'hydrosilylation, la méthodologie du laboratoire a été appliquée à l'addition de nucléophile de type boré. Pour ce faire, le phénylsilane a été remplacé par le bispinacolborane (pin)B-B(pin).

L'adduit formé, un ester boronique, est utilisé dans la littérature pour des réactions de couplages catalysés au palladium.¹⁵⁵ Il est également possible de l'oxyder en alcool avec une conservation de la stéréochimie.¹⁵⁶

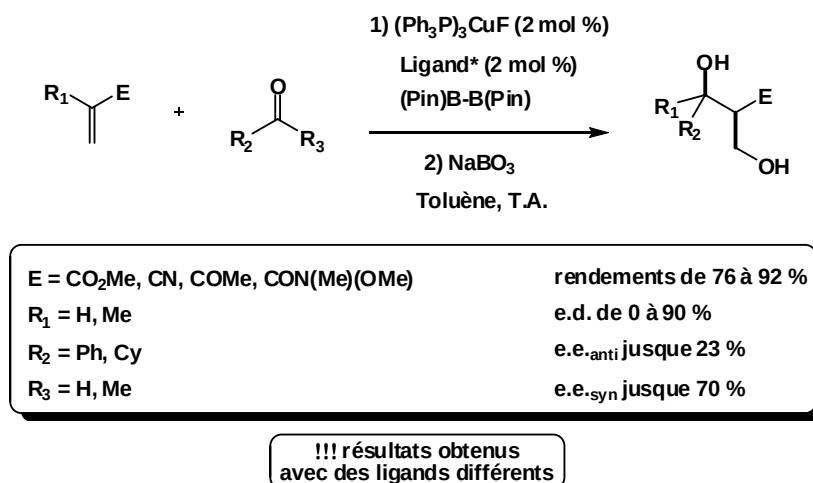
Cependant, cette réaction, développée au cours de la thèse d'Alexandre WELLE,¹⁵⁷ aboutit à des résultats relativement mitigés. En effet, malgré une compatibilité élevée vis-à-vis d'une large gamme de dérivés acryliques, des problèmes de reproductibilités et de chimiosélectivité ont été observés.

Une version asymétrique a été étudiée, mais les ligands qui génèrent de bons rapports diastéréoisomériques ne permettent pas d'isoler les adduits avec de bons excès énantiomériques. À l'inverse, les ligands induisant une bonne énantiosélectivité engendrent une faible diastéréosélectivité (Équation 64).

¹⁵⁵ J. D. Lawrence, M. Takahashi, C. Bae, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15334-15335.

¹⁵⁶ S. Mun, J. E. Lee, J. Yun, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4887-4889.

¹⁵⁷ Thèse de doctorat UCL, Alexandre Welle, 2010



Équation 64

I.4. Réactions tandems silylation-aldolisation

La méthodologie appliquée lors de l'addition de dérivé boré a également été appliquée à l'addition de dérivés silylés. Cette réaction a été réalisée en additionnant le pronucléophile « borosilane » en lieu et place du bispinacolborane.

Ce nouveau pronucléophile est synthétisé en une seule étape selon un mode opératoire modifié de la littérature.¹⁵⁸ Contrairement aux adduits obtenus précédemment, les dérivés silylés sont suffisamment stables pour être purifiés sur une colonne de silice.

¹⁵⁸ S. Michinor, M. Takanori, I. Toshihiko, *Organometallics* **2000**, 19, 4647-4649

Cependant, le système utilisant un fluorure de cuivre complexé par un ligand chiral n'induit pas d'excès diastéréo- ou énantiomériques significatifs et ce malgré une réaction rapide et générant de bons rendements (Équation 65).



E = CO₂Me, CN, COMe, CON(Me)(OMe)

R₁ = H, Me

R₂ = Ph, Cy

R₃ = H, Me

rendements de 50 à 83 %

e.d. de 0 à 40 %

e.e. = 0 %

!!! résultats obtenus
avec des ligands différents

Équation 65

Il est toutefois possible d'améliorer la sélectivité de cette réaction à condition d'utiliser une copule chirale de type oxazolidinone sur le motif acrylique. Dans ces conditions, un excès diastéréoisomérique supérieur à 90 % a été atteint (voir partie I, chapitre III.3.5).¹⁵⁹

¹⁵⁹ A. Welle, J. Petrignet, B. Tinant, J. Wouters, O. Riant, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10980-10983

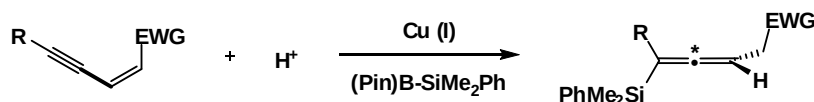
I.5. Réaction de silylcupration d'énynes

I.5.1. Introduction, travaux du laboratoire

Les excellents résultats observés lors des réactions tandems silylation-aldolisation en termes de réactivité et de chimiosélectivité nous ont poussés à élargir cette méthodologie à des électrophiles de type ényne 1,3 activés.

L'addition d'un nucléophile sur ces électrophiles en position 1,6- permettrait de générer des silanes alléniques avec un centre de chiralité axiale très intéressant en chimie organique.

Afin de s'affranchir des problèmes liés à la diastéréosélectivité, l'électrophile carbonylé utilisé lors du procédé de silylation-aldolisation a été remplacé par une simple source de proton (Équation 66).



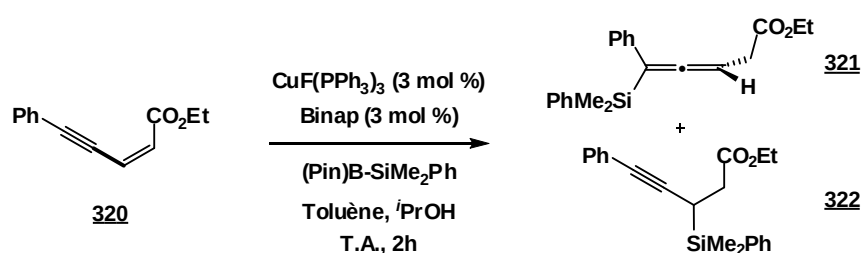
EWG = groupement électroattracteur

Équation 66

Il s'en est suivi une série de modifications des conditions réactionnelles afin d'évaluer la généralisation de cette méthode. Pour ce faire, le groupement « R », l'accepteur « EWG », la géométrie de l'ényne ainsi que la source de cuivre ont été modifiés.

1.5.2. La géométrie de la double liaison

Les premières réactions ont été effectuées au départ d'un mélange *E/Z* d'énynes. Les deux isomères ont ensuite été préparés séparément et l'influence de la géométrie de la double liaison a été évaluée. La catalyse au cuivre en présence d'un ligand diphosphine permet l'addition d'un nucléophile silylé avec une conversion totale et rapide. Cependant, la régiosélectivité de la réaction est très dépendante de la stéréochimie de la double liaison (Tableau 7).



Entrée	Séréochimie 320	Conversion	Ratio 321/322
1	<i>E/Z</i> (74/26)	100 %	25/75
2	<i>E</i>	100 %	20/80
3	<i>Z</i>	100 %	74/26

Rapport *E/Z* déterminé par ¹H RMN

Tableau 7

En effet, il est aisé de constater que l'énynne *Z* favorise le produit d'addition 1,6- **321** alors que l'énynne *E* favorise le produit d'addition 1,4- non désiré **322** (entrée 2 et 3).

1.5.3. Influence de la nature du groupement R

La géométrie de la double liaison étant déterminée, l'impact de la nature du groupement R sur la réaction de silylation a ensuite été étudié. Différents énynes constitués d'un groupement « R » alkyle, aromatique ou constitués d'hétéroatomes ont été synthétisées. La synthèse des énynes sera expliquée ultérieurement (partie II : Chapitre IV.2) (Tableau 8).

Entrée	R	Conversion	Ratio <u>324/325</u>	Rendements
1	TMS	64 %	>5/<95	n.d.
2	<i>n</i> -Bu	63 %	38/62	n.d.
3	Ph	100 %	74/26	68%
4	<i>p</i> -MeOAr	100 %	90/10	74%
5	<i>p</i> -CF ₃ Ar	100 %	> 95/<5	86%
6	BnOCH₂	100 %	> 95/<5	64%

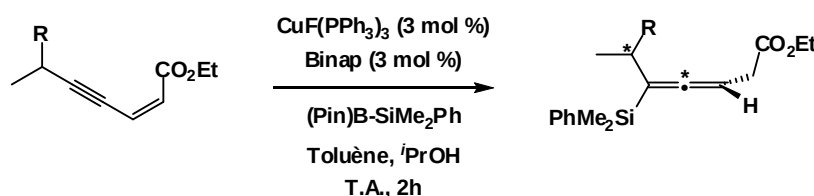
Rapport *E/Z* déterminé par ¹H RMN

Tableau 8

De manière générale, les groupements « R » qui appauvrissent le système conjugué en électrons favorisent la conversion, l'addition 1,6- désirée ainsi que les rendements (entrée 3-6). Une sélectivité quasi totale est observée en présence d'un hétéroatome en position propargylique, laissant supputer une complexation entre l'hétéroatome et le catalyseur (entrée 6).

1.5.4. Version diastéréosélective

La géométrie de la double liaison ainsi que la présence d'un hétéroatome en position propargylique ont permis de préparer sélectivement des allènes silylés. À la suite de ces résultats, une étude sur l'influence de la stéréochimie de la position propargylique a été réalisée. Cette dernière, en supposant une coordination entre l'hétéroatome et le catalyseur, pourrait influencer la stéréochimie du centre allénique (Tableau 9).



Entrée	R	Ratio addition	r.d.	Rendements
		<u>1,6</u> / <u>1,4</u>		
1	OBn	> 95/5	50/50	65 %
2	OBz	> 95/5	50/50	67 %
3	OH	> 95/5	60/40	84%
4	F	> 95/5	56/44	n.d.

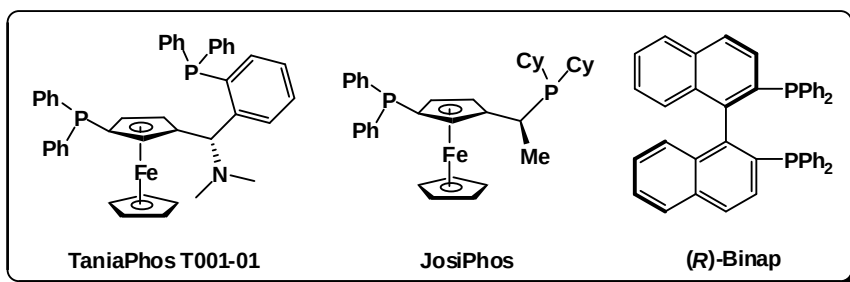
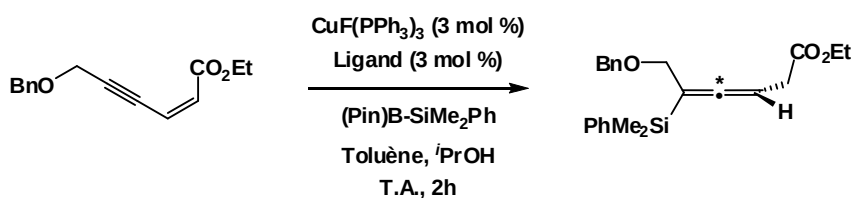
Rapport E/Z et diastéréoisomérique déterminé par ¹H RMN

Tableau 9

Quelle que soit la nature du groupement R, une excellente régiosélectivité a été obtenue. Les rendements sont relativement bons, mais la stéréochimie de la position propargylique ne permet cependant pas d'influencer significativement la stéréochimie du centre allénique. De très faibles rapports diastéréoisomériques ont été observés lorsque l'alcool n'est pas protégé ou en utilisant un hétéroatome fluoré (entrée 3 et 4).

1.5.5. Version énantiosélective

La présence d'un ligand asymétrique complexé au cuivre pourrait être une seconde possibilité pour contrôler la stéréochimie du centre allénique. Pour réaliser cette étude, un ényne sans centre asymétrique a été choisi (Tableau 10).



Entrée	Ligand	Conversion	Ratio addition	e.e.
			<u>1,6 / 1,4</u>	
1	(R)-Binap	100 %	> 95/5	5 %
2	Josiphos	100 %	> 95/5	3 %
3	Taniaphos	100 %	> 95/5	0%

Rapport énantiomérique déterminé par HPLC chirale

Tableau 10

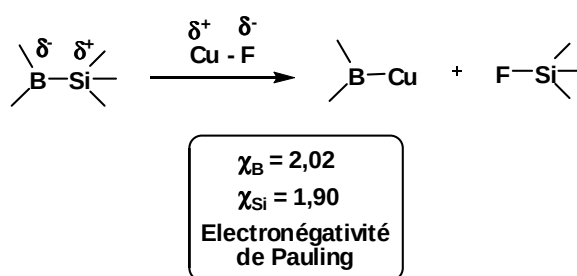
En analysant les résultats, et de manière similaire aux réactions de silylation-aldolisation, aucun excès énantiomérique significatif n'est observé. Ce manque de sélectivité lors de l'addition d'un nucléophile silylé a poussé notre laboratoire à s'atteler au développement d'une méthodologie permettant la synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre.

L'objectif de ces derniers sera de pallier les problèmes engendrés par le système « $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ + ligands » ; c'est-à-dire l'absence d'énantiosélectivité lors de l'addition de nucléophiles silylés. La synthèse des nouveaux complexes ainsi que leurs applications seront développées au cours de cette thèse.

II. Étude théorique

II.1. La chimiosélectivité entre le bore et le silicium

Lors des réactions au départ du borosilane, il est étonnant de remarquer que l'addition du groupement silicium est unique. En effet, en utilisant ce type de pronucléophile, le groupement boré n'est pas additionné sur l'électrophile. Or, en comparant les électronégativités de Pauling, la charge négative partielle se trouve sur l'atome de bore et la charge positive partielle se trouve sur l'atome de silicium (Équation 67).

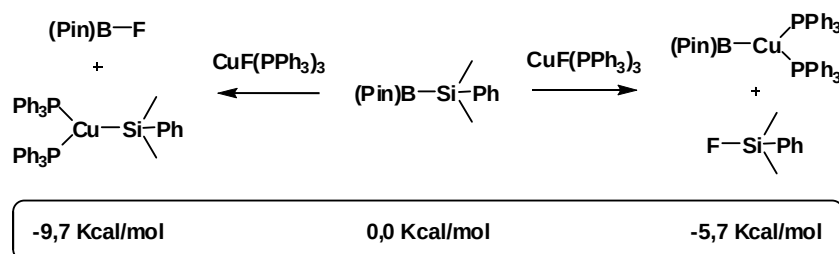


Équation 67

D'après les travaux réalisés par le Professeur Raphaël ROBIETTE,¹⁶⁰ la sélectivité de la réaction s'expliquerait par une stabilisation thermodynamique plus élevée lorsque le cuivre est lié au silicium et lorsque le bore est lié au fluor (Équation 68).¹⁶¹

¹⁶⁰ UCLouvain, Unpublished results

¹⁶¹ Thèse de doctorat UCL, Alexandre Well, 2010, P.451



Équation 68

Cette sélectivité peut également être expliquée par le concept « HSAB », acronyme de *Hard and Soft Acids and Bases*. Ce concept est utilisé en chimie pour expliquer la stabilité des composés en fonction des propriétés « dur-mou ». Les atomes dits « durs » se lieront préférentiellement à d'autres atomes « durs », il en est de même pour les atomes « mous ».

Le catalyseur au cuivre « Cu-F » serait représenté par une liaison « mou-dur » et le pronucléophile « B-Si » serait représenté par une liaison « dur-mou ». Selon la théorie « HSAB » le cuivre se liera donc préférentiellement au silicium et le fluor au bore.

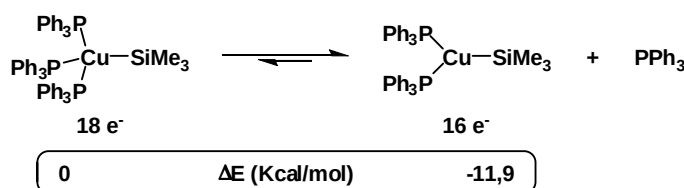
II.2. Synthèse d'allènes silylés, aspect théorique

Parallèlement aux travaux expérimentaux réalisés par le Docteur Julien PETRINET, une étude mécanistique et théorique lors de l'addition du nucléophile silylé sur les enynes a été réalisée par le Professeur Raphaël ROBIETTE.¹⁶² Il est important de noter que l'espèce la plus stable n'est pas nécessairement la plus réactive.

¹⁶² Method : BP86/6-311+G**(Toluene)//BP86/6-31G*

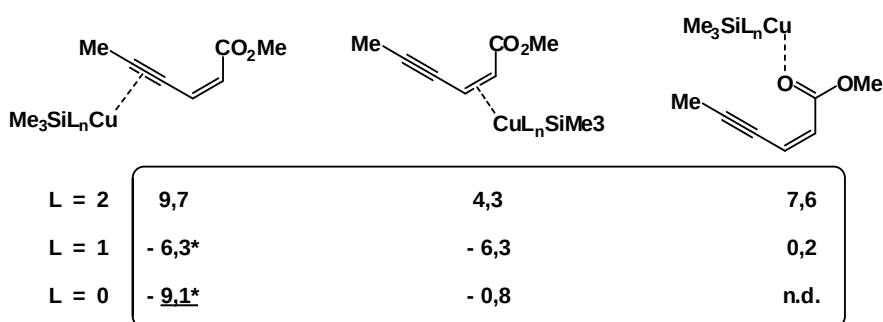
II.2.1. Mécanisme proposé

- Après métathèse de la liaison σ , l'espèce catalytiquement active serait complexée par 2 ligands. Il s'agirait donc d'un complexe à 16 électrons de géométrie trigonale plan (Équation 69).



Équation 69

- En présence de l'ényne, l'espèce catalytiquement active formerait un nouveau complexe en se coordonnant à triple liaison du système conjugué. Ce complexe ne comporterait pas de ligand phosphine, les électrons seraient apportés par la triple liaison, le silicium et l'oxygène du groupement ester. Il s'agirait également d'une espèce à 16 électrons de géométrie trigonale plan. (Équation 70).



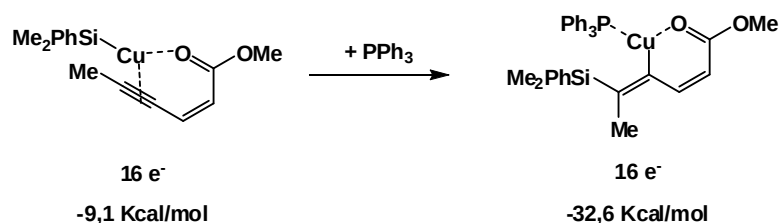
*le cuivre est également complexé à l'ester

Valeurs exprimées en Kcal/mol

Équation 70

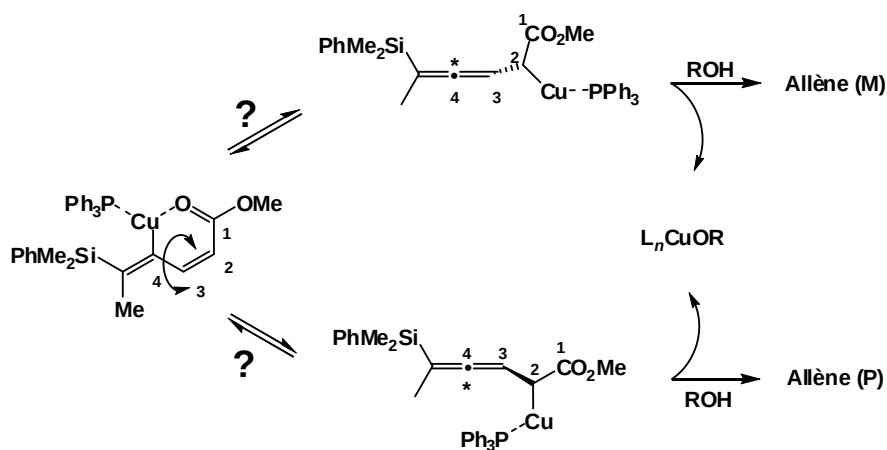
- Suite à la complexation entre le cuivre et la triple liaison, il s'en suivrait une *syn* addition du nucléophile silylé, générant une espèce vinyle cuivre. À ce stade du mécanisme réactionnel, l'intermédiaire serait formé par un cuivre lié à un carbone et complexé à l'oxygène de l'ester, mais également avec un seul ligand phosphine.

La présence d'un seul ligand complexant le cuivre pourrait expliquer en partie l'absence d'excès énantiomérique mesuré lors de l'étude réalisée par le Docteur Julien PETRIGNET. En effet, ce dernier a utilisé des ligands diphosphines, incompatibles avec le mécanisme proposé (Équation 71).



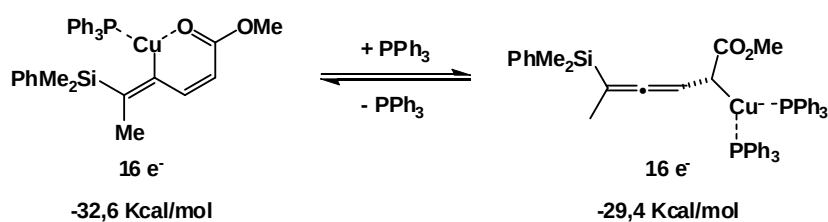
Équation 71

- L'isomérisation de ce vinyle cuivre en énolate de cuivre, formant le centre allénique, représente l'étape énantiodiscriminante de la réaction. L'isomérisation du cuivre s'effectue après une rotation de la liaison joignant les carbones 3 et 4 afin d'aligner les orbitales. C'est le sens de la rotation de cette liaison qui déterminera *in fine* la stéréochimie de l'allène (Équation 72).



Équation 72

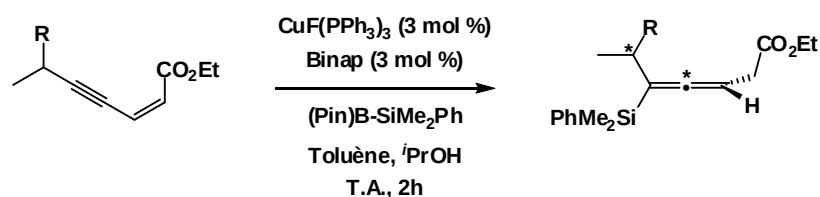
Les calculs ont été réalisés pour un C-énolate de cuivre porteur d'un seul ligand phosphine et il n'est pas impossible qu'un équilibre se forme entre le vinyle cuivre et l'énolate de cuivre (une complexation de cet énolate par un deuxième ligand est également envisageable (Équation 73)).



Équation 73

III. Objectifs de la thèse

- I. Le premier objectif de ce travail sera de tenter de comprendre la raison pour laquelle les additions de nucléophiles silylés s'effectuent sans aucune énantiosélectivité.
- II. Lors du second objectif, nous tenterons d'expliquer l'origine d'une sélectivité en présence d'un groupement alcool non protégé alors que l'absence de sélectivité est observée en présence d'un groupement alcool protégé (Tableau 11).



Ent.	R	Ratio add. <u>1,6/1,4</u>	r.d.	Rendements
1	OBn	> 95/5	50/50	65 %
2	OBz	> 95/5	50/50	67 %
3	OH	> 95/5	60/40	84%

Tableau 11

- III. Après la version diastéréosélective, nous examinerons de plus près la version énantiosélective ; et suite aux travaux réalisés par le Professeur Raphaël ROBIETTE, nous réaliserons l'addition de nucléophiles silylés en présence de monophosphines chirales.

IV. L'un des objectifs principaux de cette thèse sera de réaliser la synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre. Un travail préliminaire développé par le Docteur Julien PETRIGNET et le Docteur Alexandre WELLE sera présenté et servira de point de départ pour l'élaboration d'une nouvelle méthodologie de synthèse. Ces complexes devront répondre à certaines normes recherchées par le laboratoire.

Parmi celles-ci, le catalyseur devra être isolable et résistant à l'air ; il devra être prêt à l'emploi et initier seul la réaction ; sa synthèse doit être aisée, reproductible et permettre l'incorporation de différents ligands chiraux.

Son application à l'addition de différents types de nucléophiles devra être réalisée avec succès, avec une bonne conversion, une bonne chimiosélectivité et une bonne sélectivité (Figure 16).

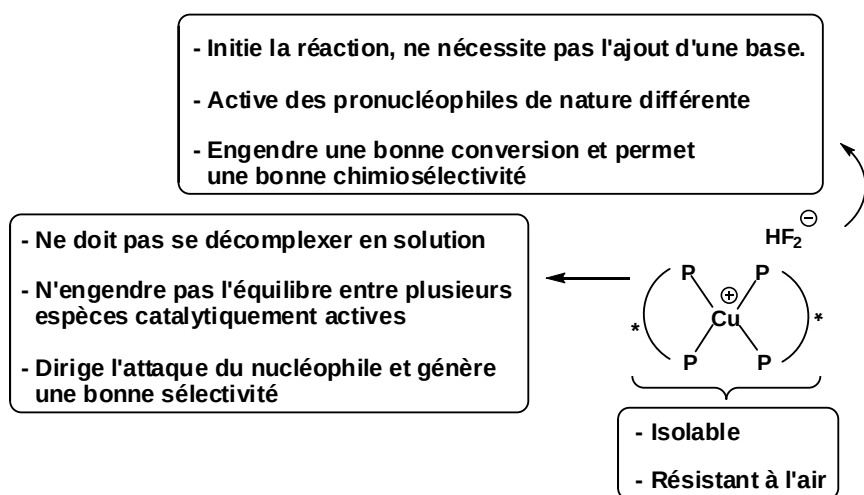
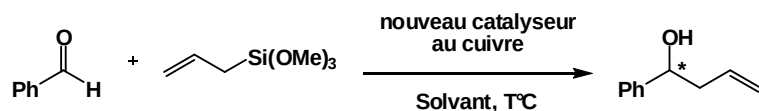


Figure 16

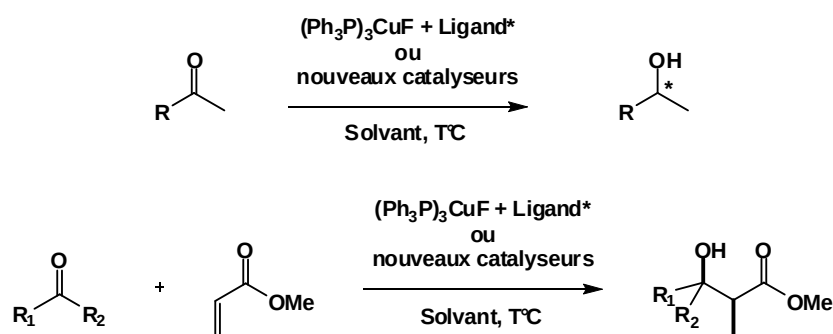
- V. Le cinquième objectif de la thèse consistera à évaluer l'efficacité des nouveaux catalyseurs au cuivre.

La réaction d'allylation d'aldéhyde, pour son côté pratique, sa mise en œuvre aisée et l'analyse rapide des produits, servira de référence afin d'évaluer la performance des catalyseurs (Équation 74).



Équation 74

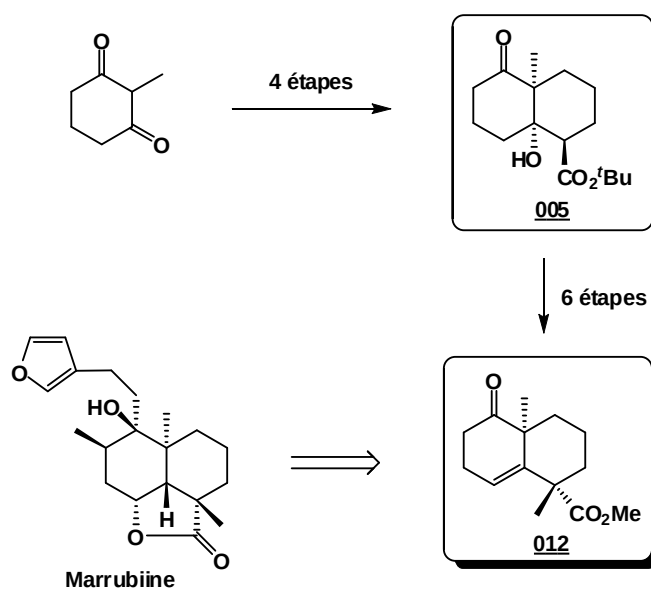
Les réactions de réduction 1,2 de cétones prochirales et 1,4 d'accepteurs de Michael par un hydruure de cuivre permettront de comparer les différences entre le système « $\text{CuF(PPh}_3)_3$ + Ligands asymétriques » et les nouveaux complexes. Ces réactions permettront également de juger la chimiosélectivité des nouveaux catalyseurs en présence du pronucléophile silane (Équation 75).



Équation 75

- VI. Le dernier objectif sera de valoriser la chimie du laboratoire en appliquant notre méthodologie à la préparation d'un intermédiaire de synthèse d'un produit d'origine naturelle possédant des vertus thérapeutiques.

En collaboration avec le laboratoire de pharmacologie du Professeur Quentin Leclercq, la molécule cible sera l'intermédiaire **012**.¹⁶³ La synthèse totale de la Marrubiine à partir de cet intermédiaire est connue de la littérature¹⁶⁴ (Équation 76).



Équation 76

¹⁶³ El Bardai, S. ; Wibo, M. ; Hamaide, M. C. ; Lyoussi, B. ; Quetin-Leclercq, J. ; Morel, N. *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 140, 1211-1216

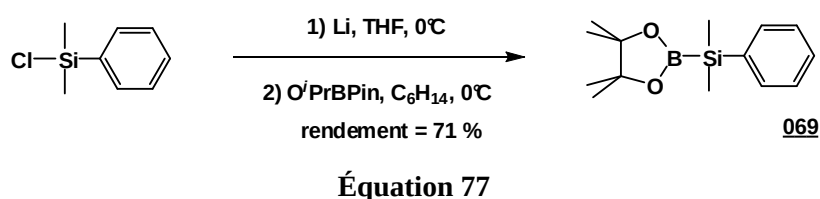
¹⁶⁴ A) L. Mangoni, M. Adinolfi, G. Laonigro, R. Caputo, *Tetrahedron*, **1972**, 28, 611-621 B) M. Mangoni, M. adinolfi, G. Laonigro, E. Doria, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 4167-4168 C) L. Xangoni, M. Adinolfi, *Tetrahedron Letters*, 269-273

IV. Synthèse diastéréosélective d'allènes silylés

IV.1. Préparation du pronucléophile

Comme il a été énoncé au cours de la première partie de cette thèse, il est possible d'ajouter un nucléophile silylé au départ de différents pronucléophiles. Le plus efficace d'entre eux est sans doute le borosilane, car il permet la mise en place d'un cycle catalytique efficace, il ne nécessite pas l'utilisation de réactifs toxiques tels que les dérivés du zinc et la source de silicium peut être additionnée en quantité stœchiométrique. De plus, son efficacité a d'ores et déjà été prouvée par différentes équipes.¹⁶⁵

Le borosilane est un réactif commercial, mais relativement onéreux c'est pourquoi il a été préparé au laboratoire en une seule étape. Sa synthèse débute par la formation d'un silyllithien en agitant le chlorosilane avec le lithium métallique. L'addition de ce dernier sur l'ester borique commercial conduit à la formation du borosilane désiré. Ce dérivé est sensible à l'air, sa synthèse doit donc être effectuée à l'abri de l'oxygène. En fin de réaction, la solution est filtrée et distillée afin d'éliminer les sels LiCl et LiOⁱPr (Équation 77).

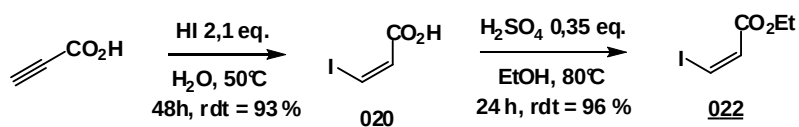


¹⁶⁵ A) K. S. Lee, Amir H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2898-2900 B) A. Welle, J. Petrignet, B. Tinant, J. Wouters, O. Riant, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10980-10983

IV.2. Préparation des énynes

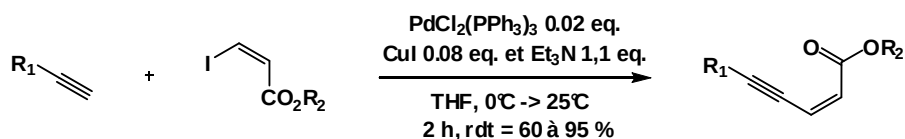
Les énynes ont été préparés en 3 étapes au départ de l'acide propiolique commercial. La première étape consiste à préparer l'acide iodo vinylique de stéréochimie Z 020. Pour ce faire, l'acide iodhydrique est agité en présence de l'acide propiolique en solution dans l'eau durant 48 heures à 50°C.

Dans ces conditions, le produit est isolé avec un rendement de 93 % et une stéréochimie E/Z supérieur à un rapport 5/95 déterminé par ^1H RMN.¹⁶⁶ Dans une seconde étape, cet acide 020 est estérifié de manière classique dans des conditions acides en présence de l'alcool adéquat avec un rendement de 96 % (Équation 78).¹⁶⁷



Équation 78

Cet ester 022 est ensuite couplé avec un alcyne terminal par une réaction de Sonogashira. Cette réaction permet une conservation totale de la stéréochimie de la double liaison et génère les énynes avec d'excellents rendements (60 à 95% suivant les groupements R_1 et R_2) (Équation 79).¹⁶⁸



Équation 79

¹⁶⁶ Takeuchi, R. ; Tanabe, K. ; Tanaka, S. ; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1558-1561

¹⁶⁷ Shengming, M. ; Xiyan, L. and Zhigang, L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 709-713

¹⁶⁸ Thorand, S. ; Norbert, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551-8553

IV.3. Cycle catalytique

Le mécanisme réactionnel de la synthèse des allènes silylés a été étudié par des calculs théoriques réalisés par le Professeur Raphaël ROBIETTE, Chercheur Qualifié du F.R.S. –FNRS.¹⁶⁹

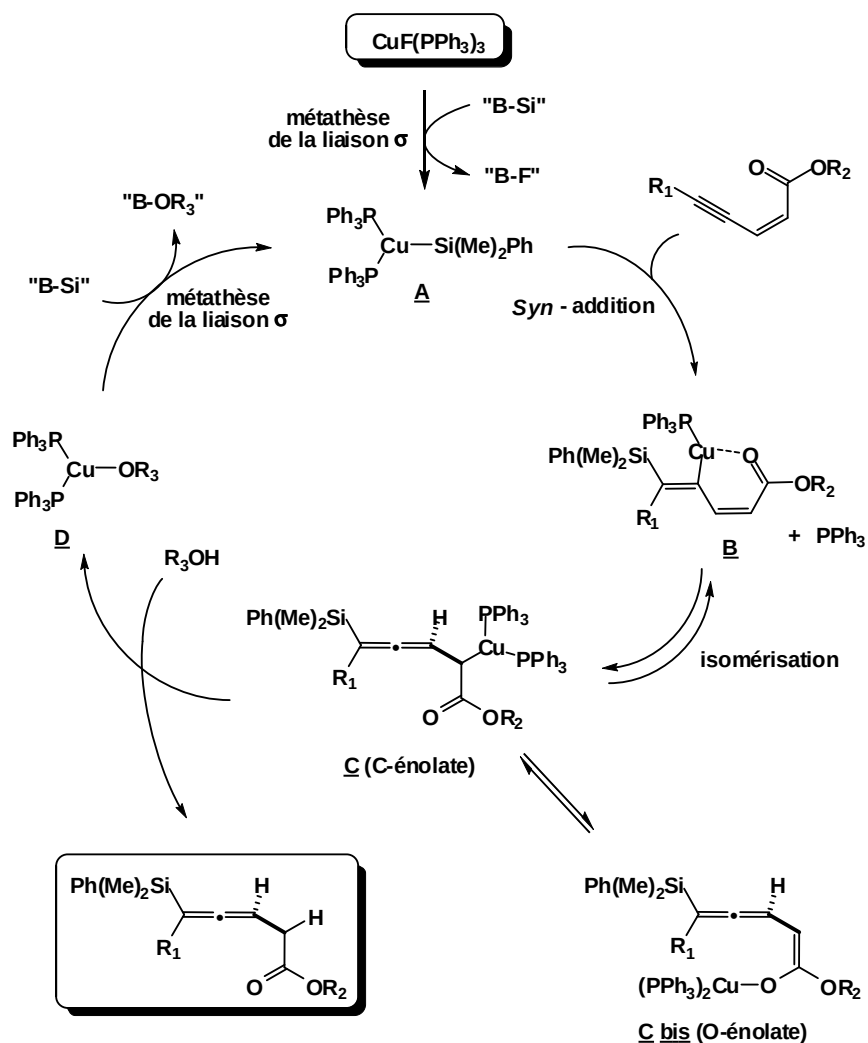
Le cuivre $\text{CuF(PPh}_3)_3$, en présence du borosilane, subirait une métathèse de la liaison σ pour générer l'espèce catalytiquement active **A** à 16 électrons. Cette espèce **A** formerait un complexe de coordination avec l'ényne avant d'effectuer une *syn* addition sur la triple liaison, engendrant l'intermédiaire vinyle cuivre **B** (Équation 80).

D'après les calculs réalisés, ce vinyle cuivre serait complexé par l'oxygène de l'ester. Ce complexe, à 16 électrons, aurait une géométrie trigonale plan et ne comporterait qu'une seule phosphine pour des raisons d'encombrements stériques.

Le centre allénique serait ensuite formé lors de l'isomérisation de ce vinyle cuivre en énolate de cuivre **C**. A l'heure actuelle, il n'est pas encore possible de déterminer s'il s'agit d'un C-énolate de cuivre ou d'un O-énolate de cuivre. Un équilibre entre ces trois intermédiaires (**B**, **C** et **C bis**) est également envisageable.

¹⁶⁹ Raphaël Robiette, Chercheur Qualifié du F.R.S.-FNRS Using DFT calculations with BP86/6-311+G**(toluene)//BP86/6-31G*

Après protonation par un alcool R_3OH , l'espèce catalytiquement active est régénérée par une métathèse de la liaison σ entre l'alcoolate de cuivre **D** et le borosilane. Le produit désiré est finalement obtenu après hydrolyse du milieu réactionnel.



R_1, R_2 et R_3 = alkyle.
 "B-Si" = (Pin)B-Si(Me)₂Ph

Équation 80

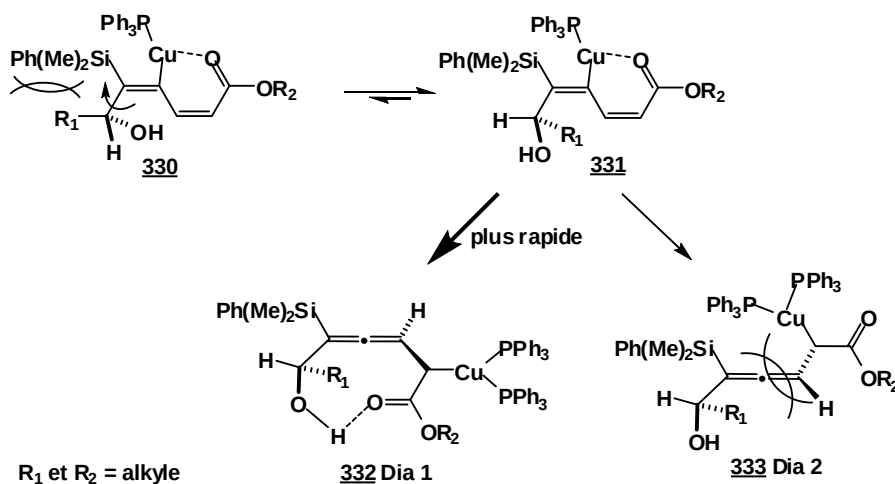
IV.4. Étude du mécanisme réactionnel

IV.4.1. Origines de la diastéréosélectivité

Avant de débiter la synthèse diastéréosélective d'allènes silylés, nous avons tenté de répondre à une question : pourquoi un rapport diastéréoisomérique non nul peut être obtenu lorsque l'alcool en position propargylique est déprotégé alors que le produit est isolé sans sélectivité en le protégeant ?

D'après les calculs réalisés et d'après les modèles moléculaires, il semblerait que 2 paramètres interviendraient dans la diastéréosélectivité de la réaction (Équation 81) :

1. l'encombrement stérique du groupement R_1 .
2. la formation d'un pont hydrogène entre l'alcool et l'ester.

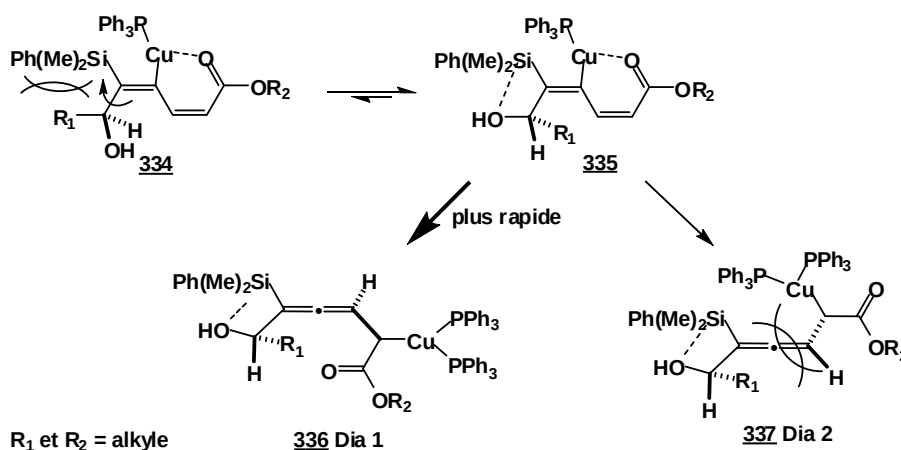


Équation 81

En effet, l'encombrement stérique du groupement alkyle R_1 engendrerait un équilibre entre les conformères **330** et **331**. Ce dernier, possédant moins d'interactions stériques, serait favorisé.

Le cuivre pourrait alors s'isomériser pour former le centre allénique. La présence d'un groupement « R_1 » bloquant une des 2 faces et la formation d'un pont hydrogène entre l'ester et l'alcool favoriserait la formation du composé **332** **Dia 1** (Équation 81). Il est important de noter que cette explication est fondée sur une hypothèse et qu'aucune preuve expérimentale n'a été apportée pour ce mécanisme.

Il est également probable que l'équilibre entre les conformères **334** et **335** soit influencé par la proximité entre l'atome d'oxygène et de silicium. Il est en effet connu de la littérature que l'oxygène possède une forte affinité pour le silicium. La détermination de la configuration absolue des composés **332** ou **336** (inversée au centre propargylique) permettrait d'éliminer une de ces deux hypothèses (Équation 82).

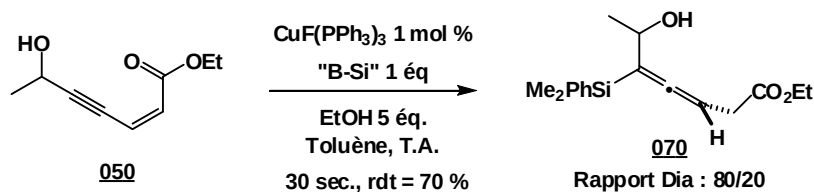


Équation 82

IV.4.2. Influence du ligand bidenté

La présence d'une seule phosphine complexant le cuivre lors de la formation du centre asymétrique est probablement l'une des observations les plus surprenantes. En effet, pour des raisons stériques, une seule phosphine se complexerait au cuivre avant l'isomérisation du vinyle cuivre 335.

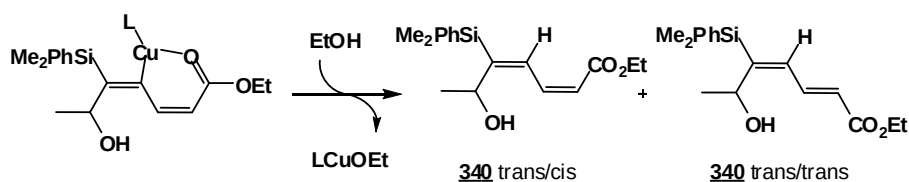
La présence d'un ligand bidentate pourrait gêner la formation préférentielle d'un des deux diastéréoisomères. Nous avons donc décidé de supprimer l'addition de ligand bidenté au milieu réactionnel (Équation 83).



Équation 83

Le résultat est plutôt surprenant, car non seulement la vitesse de réaction est largement augmentée (passant de 2 heures à 30 secondes), mais la sélectivité de la réaction est également plus élevée (passant d'un r.d. de 60/40 à 80/20).

En absence d'un ligand bidenté, la formation de l'allène est réalisée avec une addition exclusive du nucléophile en position 1,6 (l'addition en position 1,4 n'a pas été détectée par ^1H RMN). Cependant, deux produits secondaires 340 trans/cis et 340 trans/trans, inséparables sur colonne de silice flash, ont été observés (Équation 84).



Équation 84

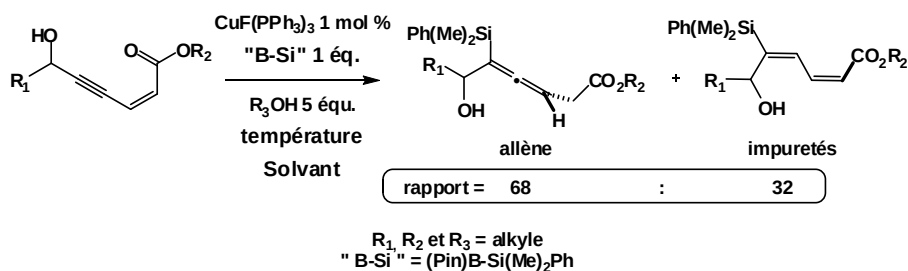
Ces impuretés sont également observées en présence d'un ligand bidenté, mais en quantité plus faible. La caractérisation de ces impuretés sera développée ultérieurement (Partie II, Chapitre IV.4.5).

IV.4.3. Optimisation

La présence ou non de pont hydrogène lors du cycle catalytique devrait être influencé par les conditions opératoires, notamment par la nature du solvant. Afin de mieux comprendre le système catalytique, nous avons donc modifié plusieurs paramètres.

Important : Les deux diastéréoisomères de l'allène **070** ainsi que les impuretés **340 trans/trans** et **340 trans/cis** étant inséparables sur colonne de silice, les rendements ont été mesurés sur la fraction purifiée contenant tous les produits. En effet, ces composés possèdent la même masse molaire et les rendements sont représentatifs de la quantité d'addition du nucléophile en position 1,6.

La proportion entre ces composés a été déterminée par ^1H RMN 500 MHz quantitative et les rapports diastéréoisomériques ont été confirmés par HPLC.

Exemple :

Équation 85

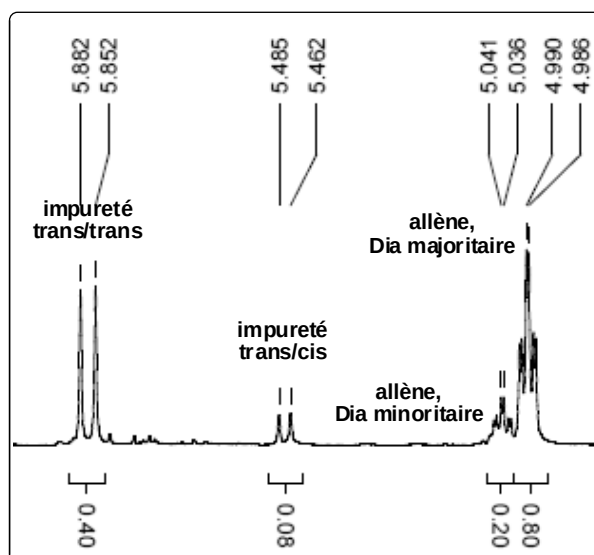
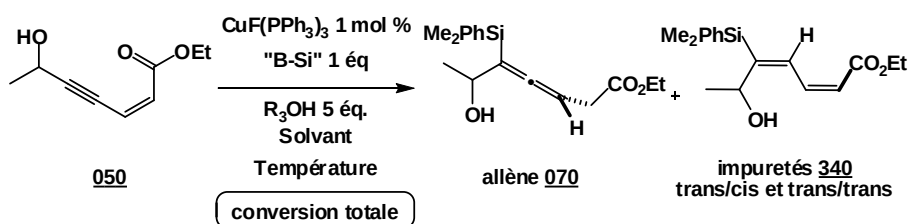


Figure 17

Dans cet exemple, il est aisé de constater un rapport diastéréoisomérique de l'allène de 80/20. L'impureté **trans/trans** est présente à hauteur de 27 % et la **trans/cis** à hauteur de 5,4 % par rapport à l'allène (Figure 17). Les rendements ont été mesurés sur cette fraction contenant les 4 produits. Le rapport entre l'allène et les impuretés est de 68/32 ; c'est-à-dire que dans cette fraction il y a 68% d'allène et 32% d'impureté.

Optimisation :**1. Influence du solvant ($\text{R}_3\text{OH} = \text{EtOH}$; Température = 25°C)**

Ent.	Solvant	Rendement <u>070 + 340</u>	Proportion <u>070 / 340</u>	Rapport Dia. de l'allène <u>070</u>
1	EtOH	90 %	82 / 18	65 / 35
2	Et ₂ O	80 %	58 / 42	70 / 30
3	Toluène	70 %	77 / 23	80 / 20
4	Hexane	60 %	79 / 21	82 / 18

La variation du solvant permet d'observer une modification du rapport diastéréoisomérique entre les deux diastéréoisomères de l'allène **070**. En fonction de la nature du solvant, il est possible d'augmenter ce rapport diastéréoisomérique de 65/35 à 82/18 (entrées 1 à 4). Ces résultats pourraient être expliqués par la formation du pont hydrogène favorisé dans un solvant apolaire tels que le toluène ou l'hexane (entrées 3 et 4).

Il est à noter que des problèmes de solubilité sont apparus lorsque l'hexane a été utilisé comme solvant (entrée 4), c'est pourquoi les tests catalytiques futurs seront réalisés dans le toluène. Il est également remarquable que ce cycle catalytique puisse être réalisé dans l'éthanol pur avec de bons rendements (entrée 1).

2. Influence de R₃OH (Solvant = Toluène ; Température = 25°C)

Ent.	R ₃ OH	Rendement <u>070</u> + <u>340</u>	Proportion <u>070</u> / <u>340</u>	Rapport Dia. de l'allène <u>070</u>
5	-	n.d.*	n.d.*	80 / 20
6	MeOH	70 %	84 / 16	80 / 20
7	EtOH	70 %	78 / 22	80 / 20
8	^t AmOH	70 %	71 / 29	80 / 20

* n.d. = non déterminé. En absence d'alcool, une quantité très importante d'impuretés est formée. La nature et la quantité de ces impuretés n'ont pas été déterminées, seul des traces d'allène ont été observées.

La nature de l'alcool utilisé pour la protonation de l'énolate de cuivre n'a pas un impact significatif sur les produits formés. Aucune variation du rapport diastéréoisomérique n'a été observée. De manière générale, un alcool possédant un encombrement stérique faible favorisera la formation de l'allène 070 par rapport aux impuretés 340 (entrées 6, 7 et 8).

3. Influence de la température (R₃OH = EtOH ; Solvant = Toluène)

Ent.	T (°C)	Rendement <u>070</u> + <u>340</u>	Proportion <u>070</u> / <u>340</u>	Rapport Dia. de l'allène <u>070</u>
9	50	n.d.*	n.d.*	80 / 20
10	25	70 %	69 / 31	80 / 20
11	0	70 %	79 / 21	80 / 20
12	- 20	70 %	59 / 41	80 / 20
13	- 78	- **	-	-

* n.d. = non déterminé. Une quantité très importante d'impuretés est formée. La nature et la quantité de ces impuretés n'ont pas été déterminées.

** Pas de réaction en dessous de - 20°C

La réaction a été réalisée avec succès à diverses températures sans altérer les résultats. À une température inférieure à -20°C, aucune conversion n'est observée et lorsque cette température repasse au dessus de -20°C, une conversion totale est observée (entrée 13).

Lorsque la température du milieu réactionnel atteint 50°C, une conversion totale est observée et l'allène peut être détecté par RMN. Toutefois sa formation est accompagnée de nombreux produits secondaires (entrée 9).

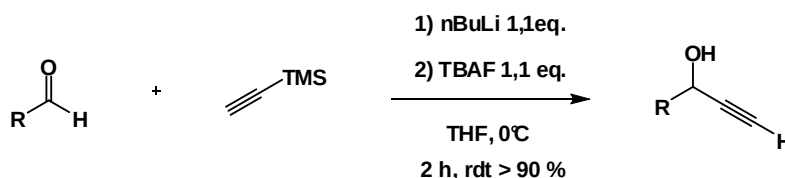
La température n'influence pas les rendements mais modifie légèrement la proportion d'allène **070** par rapport aux impuretés **340** (entrées 10 à 12). Le rapport le plus élevé (79/21) en faveur de l'allène **070** a été atteint pour une température de 0°C (entrée 11).

La quantité de produits secondaires formés est très variable en fonction des conditions réactionnelles. De manière générale, leur formation est atténuée dans des solvants apolaires à une température de 0°C avec une source de proton possédant un encombrement stérique faible.

IV.4.4. Influence de l'encombrement stérique du groupement « R »

Comme nous l'avons souligné au point IV.4.1., la formation préférentielle d'un des deux diastéréoisomères devrait être influencée par l'encombrement stérique du groupement « R » porté par le carbone asymétrique de l'alcool. Nous avons donc entrepris la synthèse de plusieurs ényne comportant des groupements « R » d'encombrement stérique différent afin de vérifier cette hypothèse. Les ényne comportant un alcool propargylique sont préparés à partir des aldéhydes correspondants en 2 étapes.

La première étape consiste à déprotomer l'alcyne protégé, par du *n*-Butyl lithium. Son addition sur l'aldéhyde suivie de sa déprotection permet de générer dans un processus monotope, le produit d'addition avec des rendements supérieurs à 90 % (Équation 86).¹⁷⁰

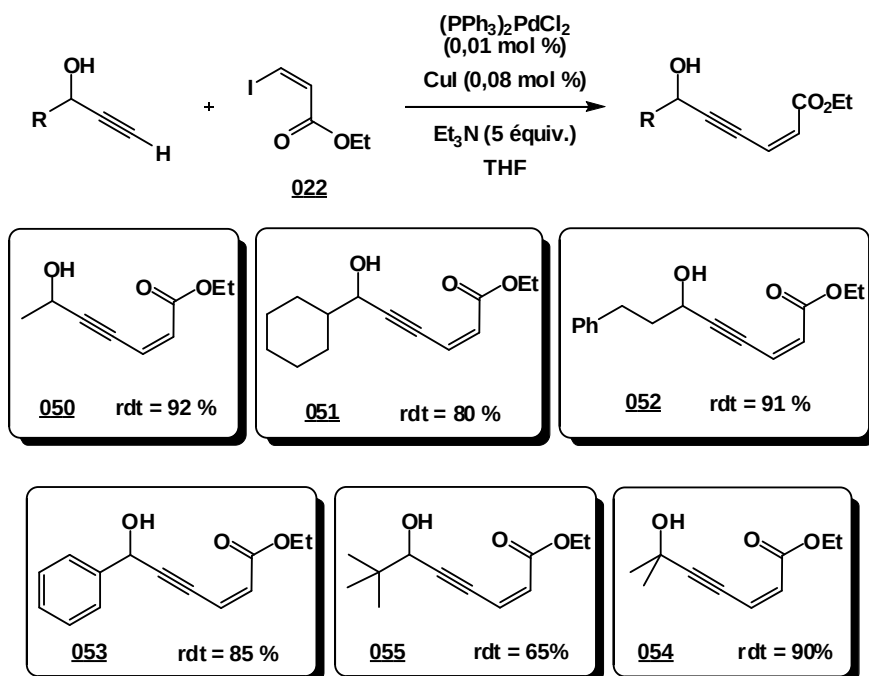


Équation 86

Un couplage de Sonogashira permet ensuite de générer l'ényne avec des rendements oscillants entre 65 et 92 % en fonction des substrats (Équation 87).¹⁷¹

¹⁷⁰ K. S. Feldman, M. M. Bruendl, K. Schildknegt, A. C. Bohnstedt, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5440-5452.

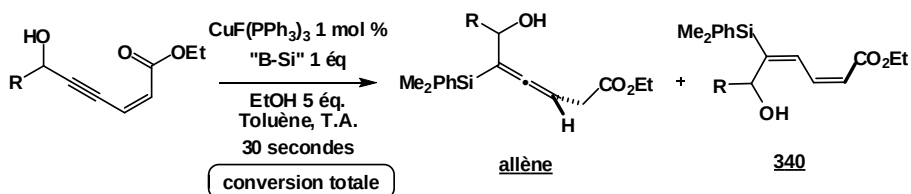
¹⁷¹ Nielsen, T. ; Thomas, E. ; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6366-6371.



Équation 87

Les énynes de groupement « R » d'encombrement stérique différent ont ensuite été transformés en allène dans les conditions standard (Tableau 12).

Important : Les composés formés étant inséparables sur colonne de silice, les rendements ont été mesurés sur la fraction purifiée contenant tous les produits. En effet, ces composés possèdent la même masse molaire.



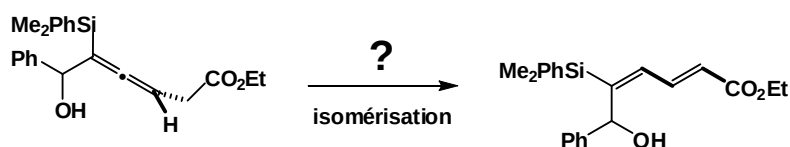
Ent.	R	Rendement <u>allène + 340</u>	Proportion <u>allène / 340</u>	Rapport Dia. de l'allène	N°
1	Me	70 %	77 / 53	80 / 20	<u>070</u>
2	Cy	87 %	89 / 11	90 / 10	<u>071</u>
3	PhCH ₂ CH ₂	85 %	93 / 7	92 / 8	<u>072</u>
4	Ph	82 %	26 / 74	n.d.*	<u>073</u>
5	Alcool tertiaire	92 %**	Add. 1,4	-	<u>074</u>
6	^t Bu	88 %**	Add. 1,4	-	<u>075</u>

* Dégradation de l'allène

** Rendement de l'addition 1,4. L'addition 1,6 générant l'allène n'est pas observée

Tableau 12

Suite à ces résultats, il est aisé de se rendre compte de l'importance de l'encombrement stérique du groupement « R ». Les groupements stériquement encombrés génèrent un allène avec une diastéréosélectivité élevée (entrée 1-3). Le dérivé aromatique génère également une conversion totale, mais le produit isolé n'est pas stable et se dégrade (entrée 4). Le système allénique s'isomérise probablement en système conjugué (Équation 88).



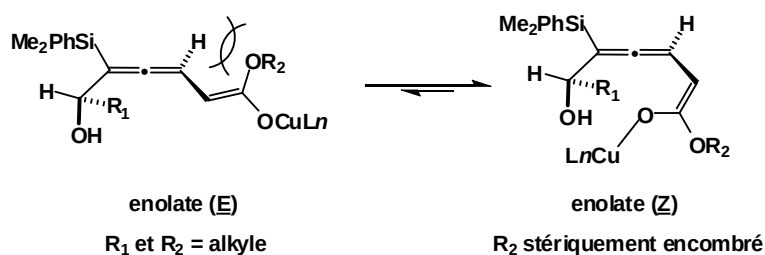
Équation 88

Les groupements très encombrants (entrée 5 et 6) ne permettent pas la formation d'un centre allénique. En effet, pour ces substrats, seule l'addition 1,4 est observée.

IV.4.5. Influence de la nature du groupement capteur

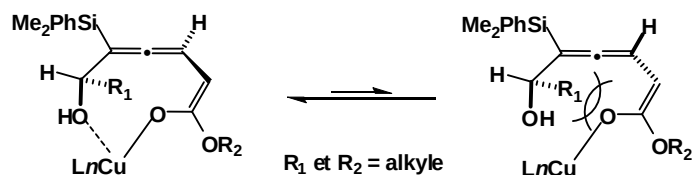
Selon les hypothèses émises pour expliquer la diastéréosélectivité de la réaction, l'encombrement stérique du groupement ester devrait influencer la sélectivité de la réaction.

En effet, cet encombrement stérique a un impact direct sur l'équilibre *E/Z* de l'énolate formé ; les groupements volumineux induiront la formation préférentielle de l'énolate de géométrie (*Z*) (Équation 89).



Équation 89

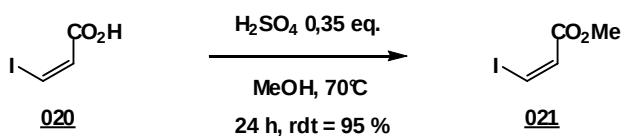
Dans cette configuration, et en admettant un équilibre entre la forme énol et le vinylcuivre, l'isomère approchant l'énolate de cuivre de l'alcool devrait être favorisé. À l'inverse, le second isomère approcherait l'énolate de cuivre d'un groupement « R₁ » volumineux et serait défavorisé (Équation 90).



Équation 90

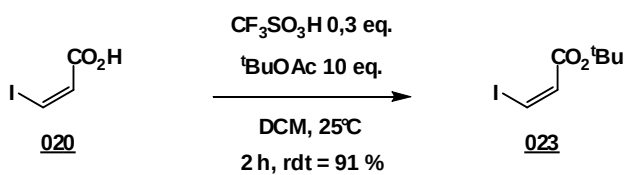
L'insertion d'un groupement électrocapteur de nature et d'encombrement stérique différents a été réalisée à partir de l'acide iodovinyle **020**.

1. Synthèse de l'ester méthylique (Équation 91).¹⁷²



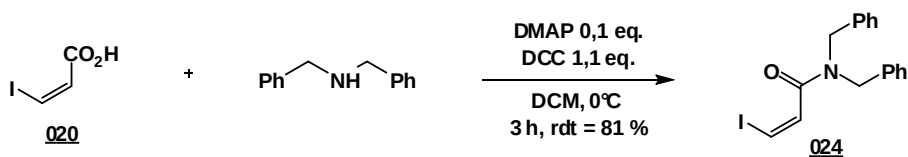
Équation 91

2. Synthèse de l'ester tert-butylique (Équation 92).¹⁷³



Équation 92

3. Synthèse d'un amide (Équation 93).

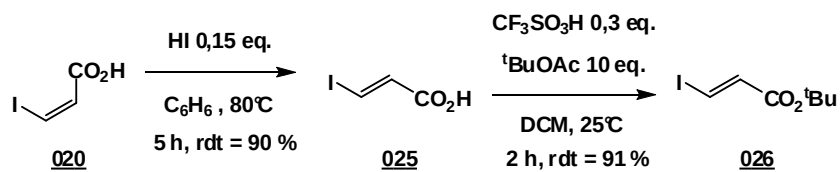


Équation 93

¹⁷² Takeuchi, R. ; Tanabe, K. ; Tanaka, S. ; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1558-1561

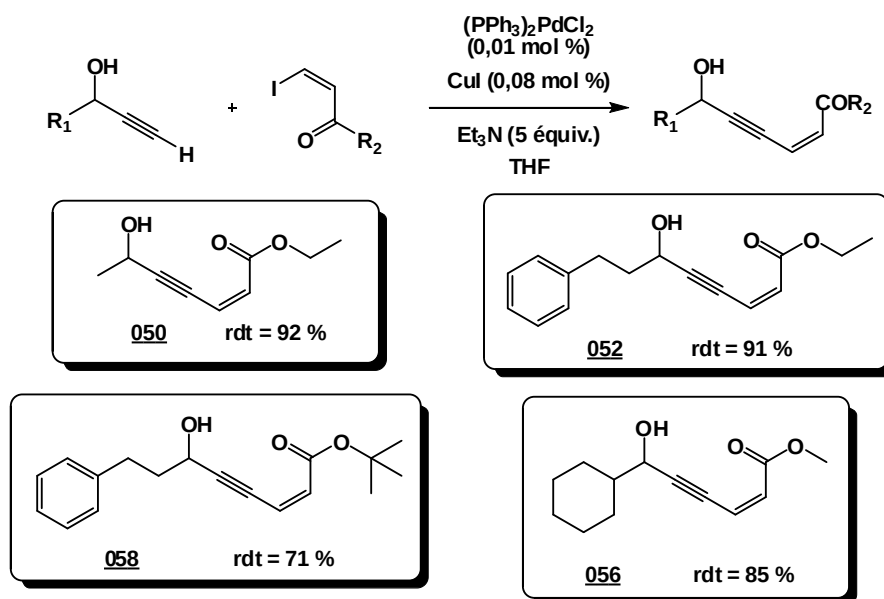
¹⁷³ Dixon, D.J. ; Ley, S.V. ; Longbottom, D.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, 16, 2231-2232

4. Synthèse de l'acide iodovinyle trans, 82 % de rendement sur deux étapes (Équation 94).¹⁷⁴

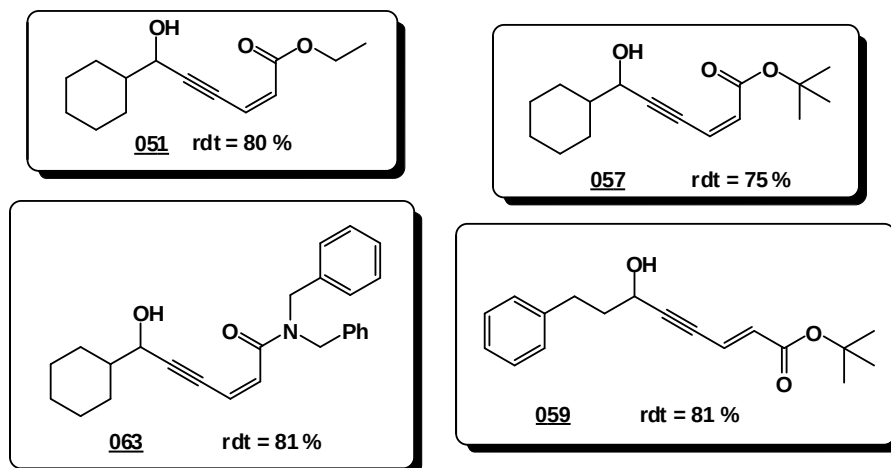


Équation 94

Les molécules iodoalcènes formées ont ensuite été couplées par une réaction de Sonogashira aux alcynes terminaux avec des rendements oscillants entre 71 et 92 % en fonction des substrats (Equation 94 bis).



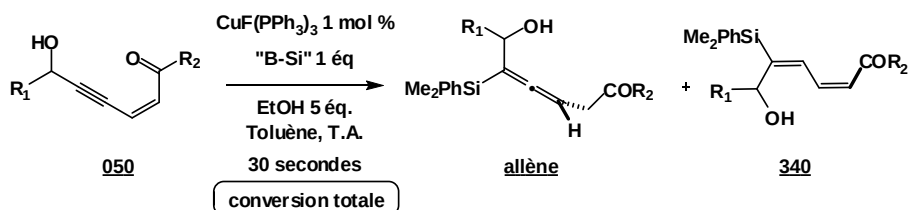
¹⁷⁴ Batsanov, A.S. ; Knowles, J.P. ; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2525-2532



Equation 94 bis

Les énynes possédant une fonction électrocapteur de nature différente ont ensuite été transformés en allène dans les conditions standards. Les résultats sont repris dans le tableau 13.

Important : Les produits formés étant inséparables sur colonne de silice, les rendements ont été mesurés sur la fraction purifiée contenant tous les produits. En effet, ces composés possèdent la même masse molaire et les rendements sont représentatifs de la quantité d'addition du nucléophile en position 1,6.



Ent.	R ₁	R ₂	Rendement <u>allène + 340</u>	Proportion <u>allène / 340</u>	Rapport Dia. de l'allène	N°
1	Me	OEt	70 %	77 / 23	80 / 20	<u>070</u>
2	PhCH ₂ CH ₂	OEt	85 %	93 / 7	92 / 8	<u>072</u>
3	PhCH ₂ CH ₂	O ^t Bu	60 %	33 / 67	95 / 5	<u>078</u>
4	Cy	OMe	85 %	98 / 2	73 / 27	<u>076</u>
5	Cy	OEt	87 %	90 / 10	90 / 10	<u>071</u>
6	Cy	O ^t Bu	70 %	85 / 15	93 / 7	<u>077</u>
7	Cy	N(R) ₂	36 %	<5 / >95 ⁽ⁱ⁾	-	<u>081</u>
8 ⁽ⁱⁱ⁾	PhCH ₂ CH ₂	O ^t Bu	n.d. ⁽ⁱⁱⁱ⁾	n.d. ⁽ⁱⁱⁱ⁾	-	n.d.

⁽ⁱ⁾ Système α,β et γ,δ insaturé de stéréochimie Z

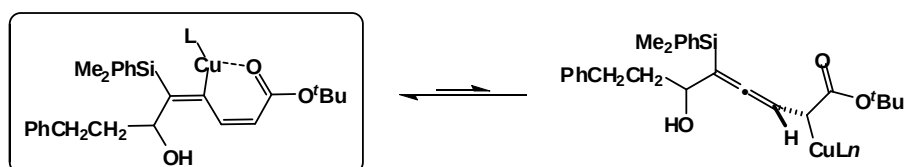
⁽ⁱⁱ⁾ Enyne de départ de stéréochimie E (N°059). Le produit formé lors de cette réaction n'a pas été isolé.

⁽ⁱⁱⁱ⁾ n.d. = non déterminé. Seul des traces d'impuretés 340 trans/cis et trans/trans ont été observées en RMN parmi un nombre élevé de sous produits dont la nature et la quantité n'ont pas été déterminées.

Tableau 13

Après analyse des résultats, on peut observer une hausse de la sélectivité proportionnellement à l'encombrement stérique de l'ester (entrées 2,3 et 4-6). Cette sélectivité est cependant obtenue au détriment du rendement ; le rapport entre la quantité d'allène et de produits secondaires est également influencé.

La sélectivité la plus élevée (95/5) est obtenue avec de faibles rendements et une très faible proportion d'allènes. Ces résultats pourraient être expliqués par une isomérisation difficile du dérivé vinyle cuivre en allène, probablement causée par de trop fortes interactions stériques (Équation 95).

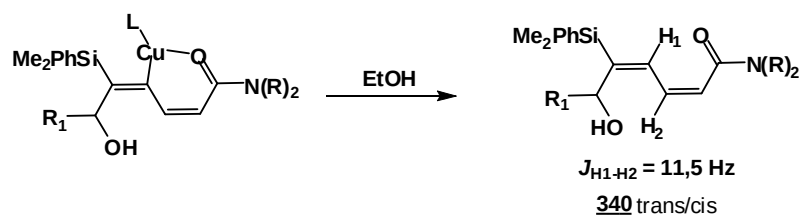


Équation 95

Les produits secondaires des entrées 1 à 6 n'ont pas été isolés, car ils coéluent avec les allènes. Leur nature a été déterminée par extrapolation des résultats observés aux entrées 7 et 8.

Lorsque le groupement ester est remplacé par un groupement amide (entrée 7), aucune trace d'allène n'est détectée. Dans ces conditions, seul un des produits secondaires observés aux entrées 1 à 6 est formé.

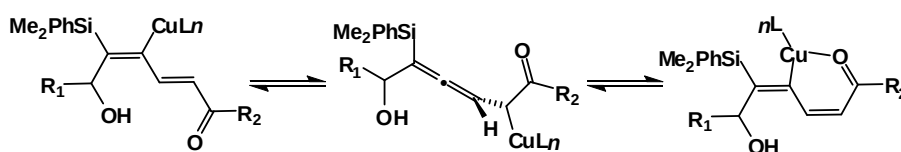
Après analyse, le produit a été attribué au composé **340** trans/cis. Sa formation serait imputée à une stabilité trop élevée du dérivé vinyle cuivre, probablement complexé à l'oxygène de la fonction amide riche en électrons. La nature du produit **340** trans/cis a été confirmée par HRMS et par couplage proton-proton ($J = 11,5$ Hz) (entrée 7) (Équation 96).



Équation 96

Il est étonnant de noter qu'aucune trace d'allène n'est observée au départ d'un ényne de stéréochimie (*E*) (entrée 8). Dans ces conditions, un mélange complexe de produits est isolé. Parmi ceux-ci, il est possible de distinguer les pics caractéristiques des dérivés **340** trans/cis et **340** trans/trans

Cette information est relativement importante, car au départ d'un ényne constitué d'une double liaison de stéréochimie (*E*) en α,β de l'ester, il serait possible d'observer un sous produit dont la stéréochimie de la double liaison serait (*Z*). Ces résultats pourraient être attribués à la formation d'un équilibre entre le vinylcuivre et l'énolate de cuivre (Équation 97).



Équation 97

Les deux produits secondaires **340** trans/cis et **340** trans/trans rencontrés dans la plupart des cas (entrées 1-6) seraient donc formés par une hydrolyse des composés vinylcuivre. L'un serait de stéréochimie (*E,E*) et le second serait de stéréochimie (*E,Z*).

Les composés regroupant le meilleur compromis entre rendements, proportion d'allènes et diastéréosélectivité comportent un groupement R_1 de types « PhCH_2CH_2 » ou cyclohexyle et un groupement R_2 de types « OEt » ou « O^tBu » (entrée 2 et 6).

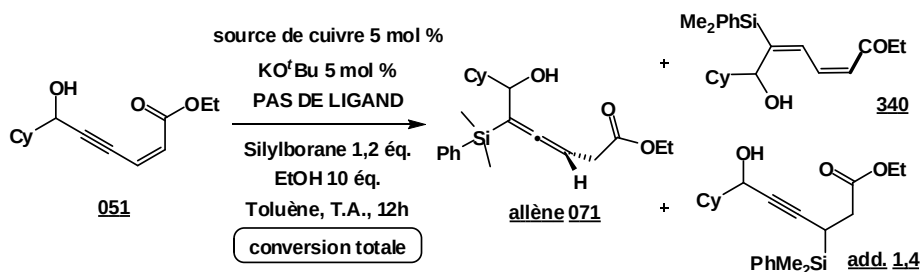
IV.4.6. Influence de la source de cuivre Cu-X

Au cours des différentes optimisations réalisées, il est aisé de constater que les produits isolés sont très dépendants des conditions opératoires. Un test préliminaire sur un ényne ne comportant pas de centre asymétrique a permis de mettre en évidence l'importance de la source de cuivre. En effet, n'importe quelle source de cuivre, en présence du borosilane et d'une base de type ^tBuOK permet de catalyser la réaction.

Le cycle a été initié à partir de cuivre (I) tels que les CuX (X = halogènes), CuOAc, MsCu ... mais également à partir de cuivre (II) tels que CuF₂, CuSO₄ et même à partir d'oxyde de cuivre provenant d'une pièce de deux cents ! La conversion, les rendements et la sélectivité 1,4- 1,6- observés sont cependant très dépendants de cette source de cuivre.

Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d'allène en version diastéréosélective. Les sources de cuivre ont été choisies pour observer l'impact de l'ion « X⁻ » présent dans le milieu réactionnel. Il est important de noter que ces réactions ont été réalisées sans ajouter de ligands et que les rendements n'ont pas été calculés. Seule la proportion entre les différents produits et les rapports diastéréoisomériques sont repris et ont été déterminés par ¹H RMN (Tableau 14).

Remarque : si le rapport diastéréoisomérique et la proportion de produits secondaires (qui coéluent ensemble) ont été déterminés sur la fraction purifiée, il n'en est pas de même pour la quantité d'adduit 1,4. Ce dernier a été déterminé au départ du brut réactionnel. Les valeurs de l'addition 1,4 ont donc plus un caractère qualitatif que quantitatif.



Ent.	Cuivre	Proportion	Rapport Dia.
		Allène / 340 / add. 1,4	de l'allène 071
1	Pas de cuivre	-	-
2	CuF(PPh₃)₃⁽ⁱ⁾	90 / 10 / 0	90 / 10
3	CuCl	30 / 17 / 53	85 / 15
4	CuI	12 / 22 / 66	84 / 16
5	(CuOTf) ₂ .Toluène	47 / 21 / 32	80 / 20
6	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	42 / 17 / 41	74 / 26

⁽ⁱ⁾ fonctionne sans base

Tableau 14

De manière similaire aux résultats observés au départ d'énynes ne possédant pas de centre asymétrique, un cycle catalytique a été initié au départ de n'importe quelle source de cuivre. Il est rassurant de remarquer que cette réaction ne peut être réalisée en absence de cuivre (entrée 1)

Le fluorure de cuivre (complexé par une phosphine et qui n'a pas été activé par la base K-O^tBu et qui donc, ne génère pas de sel K-X) permet une sélectivité totale en faveur de l'addition 1,6 (entrée 2).

Par contre, le sel K-X formé lors de la réaction entre le cuivre Cu-X et le tertbutanolate de potassium K-O^tBu a un impact non négligeable sur la sélectivité de l'addition 1,4- 1,6- (entrée 3-6). La forte proportion d'addition 1,4 pourrait également être expliquée par la présence d'un alcoolate de cuivre Cu-O^tBu « plus dur » généré en même temps que le sel K-X.

Cette hypothèse est cependant à exclure car les sels Cu-F et Cu-OR ne représentent pas l'unité catalytiquement active. En effet, cette dernière est générée par une réaction entre les sels de cuivre Cu-F ou Cu-OR et le borosilane pour former LCu-Si. Après la reprotonation de l'énolate de cuivre par un alcool ROH, l'espèce formée est la même dans les deux cas : un alcoolate de cuivre Cu-OR. En admettant que le cycle catalytique proposé soit correct, la forte proportion d'additions 1,4 devrait donc être attribuée à la présence du sel MX et non à l'espèce Cu-OR.

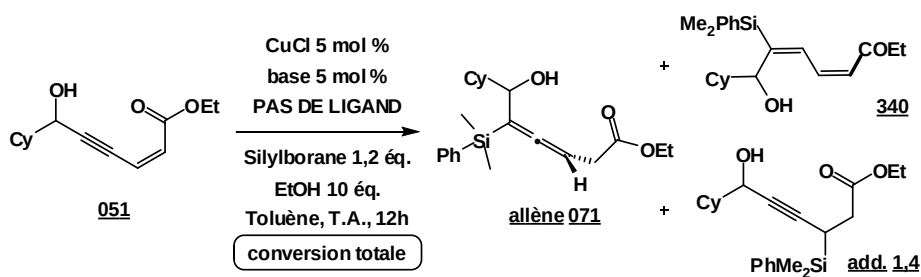
Une troisième explication de cette sélectivité pourrait être apportée par la formation du sous-produit lors de la réaction entre le Cu-F ou Cu-OR et le borosilane. La différence entre ces deux systèmes, c'est la formation d'un ester fluoroborique d'une part F-B(OR)₂ et d'un ester borique B(OR)₃ d'autre part. L'importance de dérivés fluorés dans le milieu réactionnel a été mise en évidence par l'équipe de Shibasaki (Partie I : Littérature, Chapitre I.I.1).¹⁷⁵

En absence de ligands (entrée 3-6) une légère variation du rapport diastéréoisomérique, passant de 85/15 à 74/26, a été attribuée à la nature de l'ion « X⁻ » présent dans le milieu réactionnel.

¹⁷⁵ S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6536

IV.4.7. Influence de la nature de la base « MOR »

La nature du sel de cuivre Cu-X ayant une influence sur la sélectivité de la réaction, la nature de la base M-O^tBu a été modifiée. Les tests catalytiques ont été réalisés au départ du CuCl en absence de ligands phosphine. Les rendements n'ont pas été calculés, seule la proportion entre les différents produits et les rapports diastéréoisomériques sont repris et ont été déterminés par ¹H RMN (Tableau 15).



Ent.	base	Proportion	Rapport Dia.
		<u>allène</u> / <u>340</u> / add. 1,4	de l'allène <u>071</u>
1	LiO ^t Bu ⁽ⁱ⁾	35 / 31 / 34	70 / 30
2	LiO ^t Bu	15 / 25 / 60	81 / 19
3	NaO ^t Bu	50 / 22 / 28	83 / 17
4	KO ^t Bu	30 / 17 / 53	85 / 15
5	KO ^t Bu ⁽ⁱⁱ⁾	47 / 15 / 38	82 / 18
6	KO ^t Bu ⁽ⁱⁱⁱ⁾	45 / 19 / 36	44 / 56

⁽ⁱ⁾ 1 équivalent de LiO^tBu

⁽ⁱⁱ⁾ 1 équivalent de CuCl

⁽ⁱⁱⁱ⁾ Réaction réalisée en présence d'un éther couronne 18-C-6

Tableau 15

La nature de l'ion « M^+ » provenant de la base utilisée pour initier le cycle catalytique a un impact négligeable sur la diastéréosélectivité de la réaction, passant d'un rapport diastéréoisomérique de 81/19 à 85/15. Elle induit cependant une forte variation de la sélectivité 1,4- 1,6- passant de 28% à 60% d'addition 1,4 (entrées 2-4).

La quantité des ions en présence est également un paramètre non négligeable. L'augmentation de la quantité du sel « CuX » améliore légèrement la sélectivité 1,6 et augmente la proportion d'allènes formés sans modifier la diastéréosélectivité de manière significative (entrée 5).

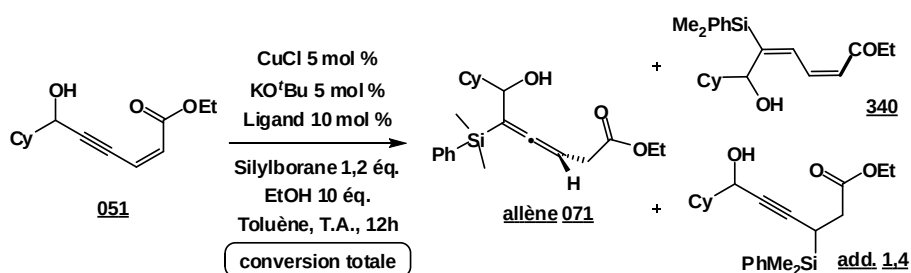
L'augmentation de la quantité de l'ion « M^+ » a quant à elle un impact plus important que ce soit en termes de diastéréosélectivité (plus faible avec plus de « Li^+ ») ou en termes de sélectivité 1,4- 1,6. Cependant, si la quantité d'additions 1,4 diminue, la proportion d'allènes reste inchangée (entrée 1).

Il est étonnant de remarquer qu'aucune diastéréosélectivité n'est obtenue en présence d'un éther couronne (entrée 6). Ces résultats appuient donc bien l'importance de l'ion « M^+ » sur la synthèse d'allènes silylés au départ d'un sel de cuivre.

IV.4.8. Influence du ligand

Au cours de l'évaluation de l'influence du sel de cuivre sur la sélectivité de la réaction, il a été observé que le complexe $CuF(PPh_3)_3$ n'engendrait pas d'addition 1,4- à l'inverse des autres sels. Cette sélectivité peut être expliquée par la présence d'un ion fluorure ou d'un ligand phosphine ou encore de la combinaison des deux.

Afin de valider l'hypothèse qu'un ligand peut influencer la sélectivité de l'addition du nucléophile, une série de tests catalytiques au départ du CuCl en présence de ligand de nature différente a été réalisée. Les rendements n'ont pas été calculés, seule la proportion entre les différents produits et les rapports diastéréoisomériques sont repris et ont été déterminés par ^1H RMN (Tableau 16).



Ent.	Ligand	Proportion	Rapport Dia.
		<u>allène / add. 1,4 / 340</u>	<u>de l'allène 071</u>
1	-	30 / 17 / 53	85 / 15
2	P(OEt) ₃	28 / 8 / 64	87 / 13
3	P(Ph) ₃	29 / 5 / 66	90 / 10
4	P ^t Bu	n.d. ⁽ⁱⁱ⁾	50 / 50
5	Pyridine ⁽ⁱ⁾	n.d. ⁽ⁱⁱ⁾	47 / 53

⁽ⁱ⁾ 1 équivalent de ligand sans ajouter de base

⁽ⁱⁱ⁾ La présence de nombreuses impuretés ne permet pas de quantifier les différents produits par RMN. Seul le rapport entre les deux diastéréoisomères a été déterminé.

Tableau 16

La réaction en absence de ligand génère l'allène à hauteur de 30 % avec un rapport diastéréoisomérique de 85/15 (entrée 1). L'addition d'un ligand triéthoxy ou triaryle phosphine n'influence pas la proportion d'allènes formés. Par contre, la présence d'un ligand diminue l'hydrolyse du vinyle

cuivre qui forme le sous produit **340** et augmente légèrement la proportion **d'addition 1,4** ainsi que le rapport diastéréoisomérique (entrées 2 et 3).

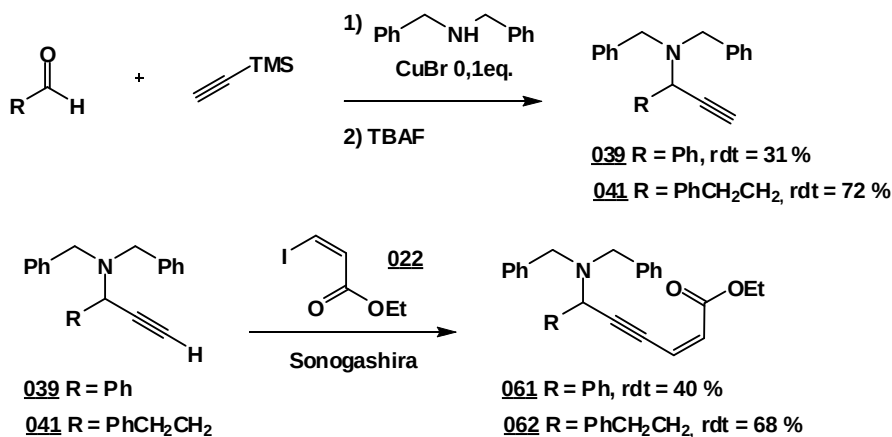
Suite à ces résultats, il serait judicieux de ne pas attribuer la sélectivité 1,4-1,6- de la réaction à la présence de ligands phosphines. En effet, même en leur présence, une sélectivité médiocre est observée (entrées 2 et 3). L'excellente sélectivité 1,6 du complexe $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ n'est donc pas due à la complexation du cuivre par le ligand PPh_3 .

Le ligand fortement encombré P^tBu engendre la formation d'une très faible quantité d'allène et d'un nombre important de sous-produits qui ne permettent pas une quantification des différentes espèces par RMN. L'allène est cependant formé sans diastéréosélectivité (entrée 4). Il est étonnant de remarquer que le cycle catalytique peut être initié au départ du sel de cuivre CuCl en modifiant la nature du ligand et sans ajouter de base. En effet, l'allène a été observé en activant le cuivre par le ligand pyridine. Cette réaction ne génère cependant pas l'allène en quantité significative ; seul des traces ont été détectées par RMN (entrée 5).

IV.4.9. Variation du groupement propargylique

Si la présence d'un pont hydrogène entre l'alcool et l'ester permet d'augmenter la sélectivité de la formation du centre allénique, la présence d'une amine tertiaire en lieu et place de l'alcool devrait diminuer cette sélectivité. La synthèse d'amine propargylique est connue de la littérature et peut être réalisée en 3 étapes avec un rendement global de 50 % (Équation 98).¹⁷⁶

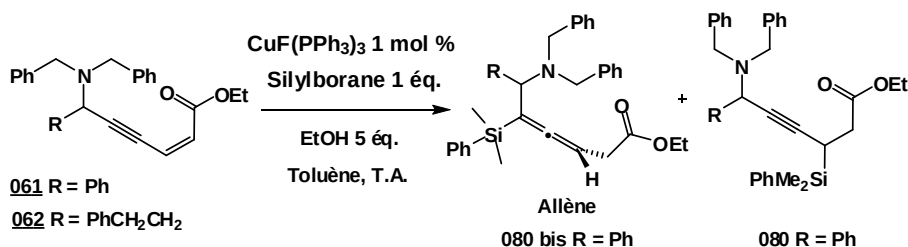
¹⁷⁶ C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2651-2654



Équation 98

La première étape consiste à additionner l'aldéhyde (1 équiv.), l'alcyne (1,2 équiv.) et l'amine secondaire (1,2 équiv.) dans le Toluène durant 2 jours en présence d'un tamis moléculaire 4A°. Ces 3 composants sont assemblés avec un rendement de 41 % et 81 % et l'alcène est ensuite déprotégé par une source de fluorure pour générer les composés 039 et 041 avec un rendement global de 31 % et 72 % respectivement. Une réaction de Sonogashira permet de coupler ces alcynes avec le composé 022 avec un rendement de 40 % pour le composé 061 et 68 % pour le 062.

Ces énynes ont ensuite été engagés dans notre cycle catalytique afin de former les allènes silylés correspondants. Malheureusement, de gros problèmes de régiosélectivité ont été rencontrés, car le produit d'addition 1,4 a été observé majoritairement. Les rendements ont été déterminés pour la fraction purifiée contenant l'allène et le produit d'addition 1,4 inséparables sur colonne de silice flash. La proportion entre ces deux produits a été évaluée au départ du spectre ¹H RMN (Tableau 17).



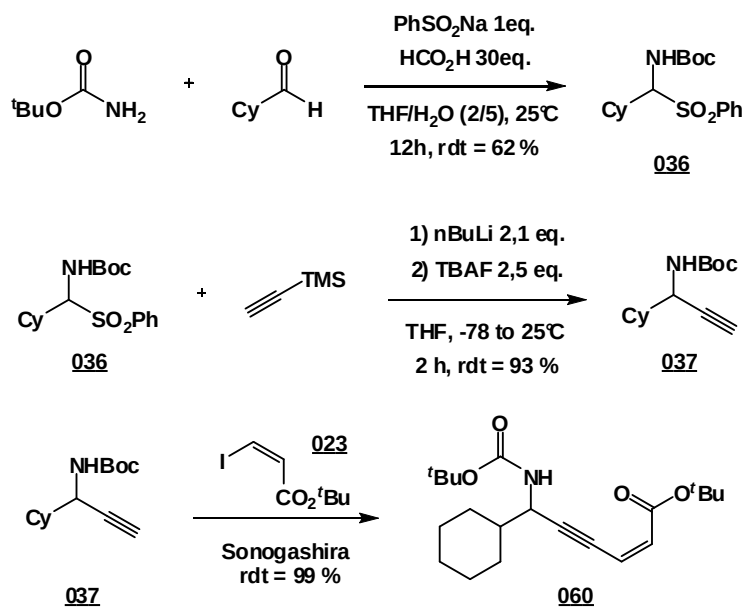
Ent.	R	Rdt.	Proportion allène / add. 1,4	Rapport Dia. de l'allène 071
1	Ph	78 %	17 / 83	50 / 50
2	PhCH ₂ CH ₂	n.d.	< 5 / > 95	-

Tableau 17

Le produit d'addition 1,4 est largement majoritaire avec le groupement R = Ph, mais des traces d'allène silylé ont tout de même été observées (entrée 1). Avec le groupement R = Ph-CH₂-CH₂, seul le produit d'addition 1,4 est isolé (entrée 2).

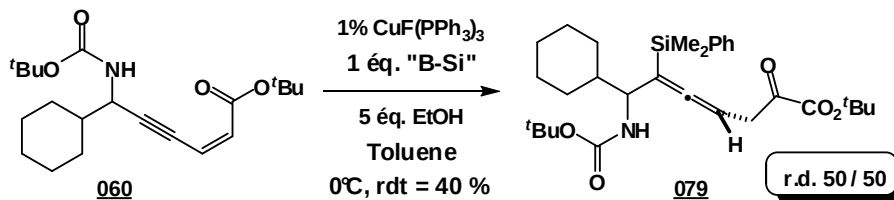
Un rapport diastéréoisomérique de 50/50 a été constaté (entrée 1), indiquant une absence de sélectivité totale lorsqu'un pont hydrogène ne peut pas être formé. Cependant, il n'est pas impossible que ce manque de sélectivité soit également attribué aux fortes interactions stériques alors que la différence de réactivité entre ces deux enynes peut s'expliquer par des effets électroniques. En remplaçant une amine tertiaire par un groupement amide, l'addition 1,6 pourrait être favorisée par l'effet électronique que procure ce groupement. De plus, la présence d'un pont hydrogène pourrait engendrer une bonne diastéréosélectivité. Ce type de substrat est facilement préparé en 3 étapes avec un rendement total de 57 % (Équation 99).¹⁷⁷

¹⁷⁷ E. S. Lee, H. S. Yeom, J. Hwang, S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503-3507



Équation 99

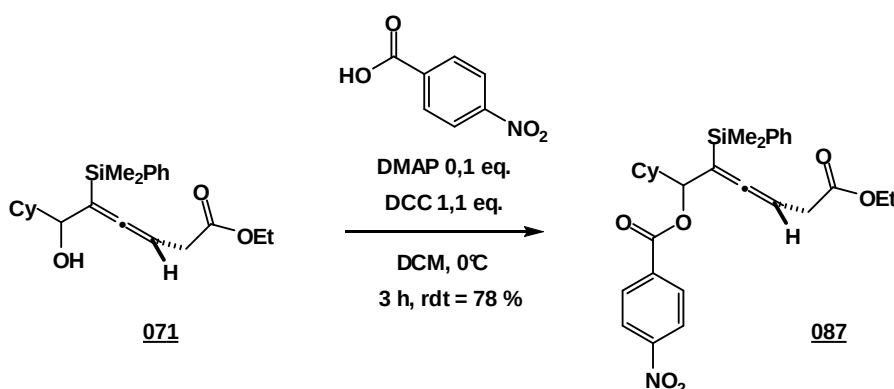
L'utilisation de ce substrat pour la synthèse de l'allène silylé **079** s'est révélée très efficace d'un point de vue de la régiosélectivité, car l'addition 1,4 n'a pas été observée. Cependant, aucune induction de diastéréosélectivité n'a été mesurée et cette absence de sélectivité serait attribuée à un encombrement stérique trop important du groupement carbamate qui empêcherait le pont hydrogène de se former (Équation 100).



Équation 100

IV.4.10. Cristallisation des allènes

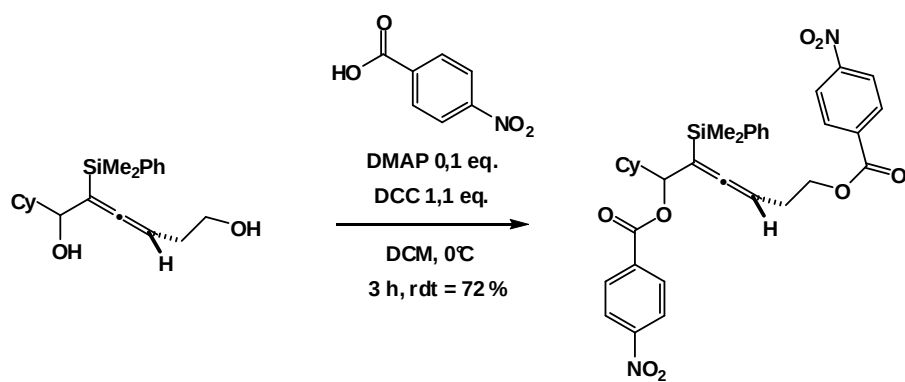
Les allènes formés sont des produits isolés sous forme huileuse incapable de cristalliser. Afin de déterminer la configuration relative des allènes, le dérivé paranitrobenzoïque connu de la littérature pour favoriser la formation de cristaux a été ajouté sur l'alcool. Le composé **087** a été synthétisé en une seule étape au départ de l'allène silylé **071** avec 78 % de rendement. Malheureusement, aucun cristal de bonne qualité n'a été obtenu (Équation 101).



Équation 101

Au cours d'un mémoire réalisé par M. Claver FATAKANWA,¹⁷⁸ un dérivé protégé par deux groupements paranitrobenzoïque a été préparé avec un rendement de 72 %. Le produit formé reste cependant sous forme huileuse et ne permet pas la formation de cristaux (Équation 102).

¹⁷⁸ Mémoire UCL, Claver FATAKANWA, 2010-2011



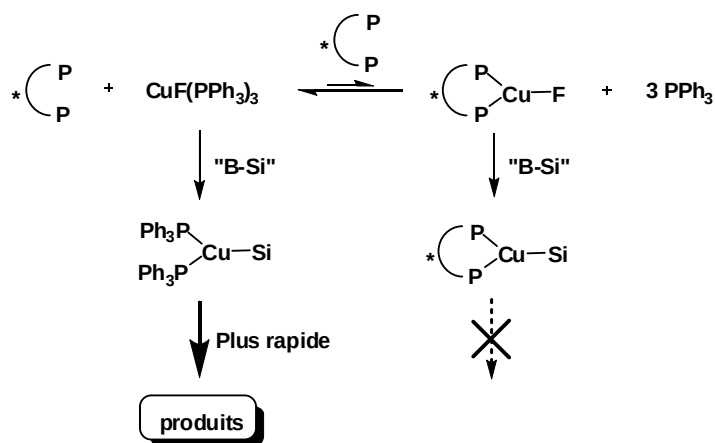
Équation 102

IV.5. Conclusions

1. La réponse au premier objectif de la thèse, qui était d'expliquer l'absence d'énantiosélectivité lors de l'addition de nucléophiles silylés, a été apportée par les calculs théoriques réalisés par le Docteur Raphaël ROBIETTE et confirmée expérimentalement.

En effet, contrairement au système très efficace mis en place lors de l'hydrosilylation au départ du système « $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ + Ligands », l'addition de nucléophiles silylés est favorisée en absence de ligand diphosphine.

Le cycle catalytique rapide généré par le cuivre non complexé ou complexé par une ou deux monophosphines achirales empêche toute induction de symétrie du ligand asymétrique diphosphine (Équation 103).



Équation 103

2. La réponse au second objectif, qui était d'expliquer l'induction de diastéréosélectivité des alcools non protégés lors de la synthèse d'allènes silylés, a également été apportée au cours de ce chapitre.

Les calculs théoriques ont permis d'orienter les recherches expérimentales afin d'augmenter la sélectivité de la réaction, passant d'un rapport diastéréoisomérique de 60/40 à 95/5.

Chacune des hypothèses émises pour augmenter la sélectivité de la réaction a été vérifiée avec succès. L'encombrement stérique du centre propargylique ainsi que l'influence de la géométrie *E/Z* de l'énolate de cuivre en passant par la caractérisation des sous produits et l'implication d'un pont hydrogène n'apportent pas de preuves irréfutables, mais bien une explication plausible du mécanisme réactionnel.

3. Au cours de cette évaluation, chaque paramètre réactionnel a trouvé son importance. Que ce soit le solvant, la température, la source de cuivre, la base utilisée, la présence de ligands ou encore l'encombrement stérique du centre propargylique et de l'ester ; tous ces paramètres ont apporté leur contribution à augmenter les rendements, la sélectivité de l'addition 1,4- 1,6, la diastéréosélectivité de l'allène silylé ainsi que la faible production de produits secondaires.

La diastéréosélectivité de la réaction a été augmentée en utilisant un solvant apolaire en absence de ligands diphosphine. Ce paramètre est également influencé par la présence de monophosphine, par la nature de l'ion du sel de cuivre « X^- » et par la quantité de l'ion de la base « M^+ ». La quantité du sel Cu-X et la nature de « M^+ » n'apportent pas de variations significatives de la diastéréosélectivité.

La sélectivité 1,4- 1,6 a été fortement influencée par la présence de sels M-X (en admettant que le cycle catalytique proposé soit correct). En effet, les fluorures de cuivre, qui ne génèrent pas de sels ont montré une sélectivité 1,6 bien plus élevée que les alcoolates de cuivre formé de manière concomitante avec les sels M-X.

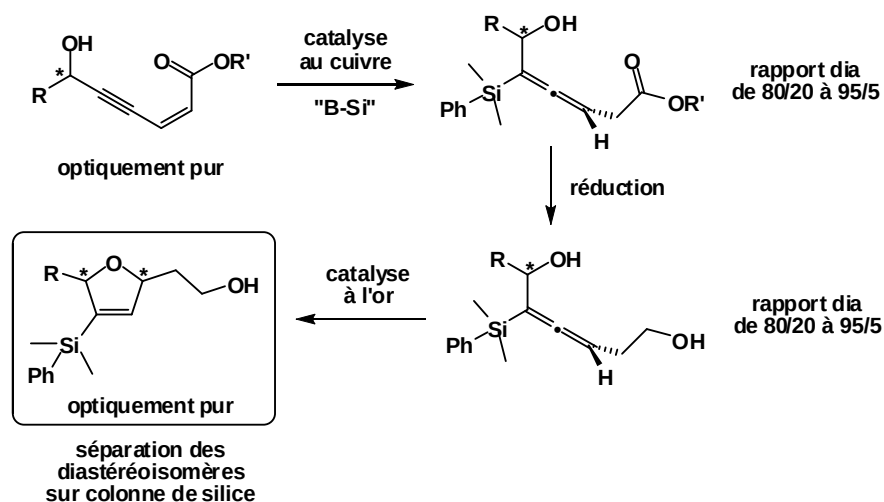
La nature et la quantité du sel Cu-X n'influencent que légèrement cette sélectivité 1,4- 1,6- qui est plus fortement perturbée par la nature de l'ion « M^+ ».

La quantité de sous produits formées et donc « *in fine* » la capacité du catalyseur à ne pas s'hydrolyser avant la formation de l'énolate de cuivre est influencée par la température qui doit être proche de 0°C, par l'encombrement stérique de la source de proton (qui doit être faible), par la présence de ligands phosphines, par le substrat en lui-même qui ne doit pas être stériquement trop encombré et par la quantité du cation de la base « M^+ » qui ne doit pas être trop élevée.

IV.6. Application

Les bons résultats obtenus lors de l'addition d'un nucléophile silylé sur un ényne activé pour former un allène silylé avec un contrôle du centre asymétrique ont servi de point de départ pour l'élaboration d'un sujet de mémoire. Les travaux de ce mémoire ont été réalisés par Claver FATAKANWA¹⁷⁹ et ont permis d'appliquer la méthodologie du laboratoire à la synthèse de 2,5-dihydrofurane avec une excellente diastéréo- et énantiosélectivité après purification sur gel de silice.

Le chemin réactionnel mis au point consiste à utiliser un catalyseur d'or pour permettre l'induction de la diastéréosélectivité des allènes silylés aux dérivés dihydrofurane (Équation 104).



Équation 104

¹⁷⁹ Mémoire UCL, Claver FATAKANWA, 2010-2011

V. Synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre, les complexes de 1^{ère} génération

L'analyse des résultats obtenus lors de la synthèse d'allènes silylés en version diastéréosélective a permis de mettre en évidence les problèmes et les avantages rencontrés par le système « $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 + \text{Ligand}$ ».

Les avantages de ce système se trouvent dans sa simplicité et la facilité avec laquelle les composés sont manipulés. Le complexe fluorure de cuivre est stable à l'air et ne nécessite pas d'activation par une base. Ce système génère donc des conditions moins basiques que celles rencontrées lors de la préparation des alcoolates de cuivre. De plus, le fluorure de cuivre ne nécessite pas d'activation par une base (exemple : KO^tBu). Il n'y a donc pas de formation de sel de type KX qui génère des problèmes de régiosélectivité.

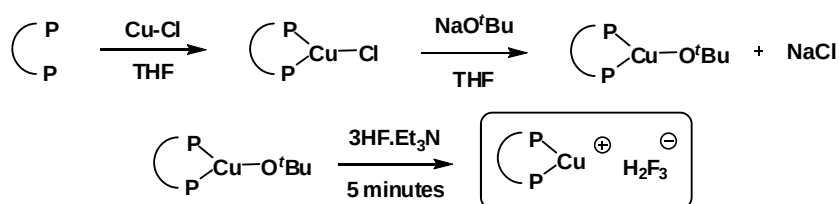
Les inconvénients de ce système se trouvent dans les équilibres générés en présence de ligands diphosphines. En effet, si la régiosélectivité de ce catalyseur est excellente, l'induction de chiralité est quant à elle très faible lorsque des nucléophiles silylés sont additionnés. Ces problèmes d'énantiosélectivité ont été expliqués par la présence de monophosphines achirales (PPh_3) complexées au cuivre. Ces équilibres sont également influencés par la stœchiométrie entre le ligand bidenté et le cuivre qui sont pesés séparément avant leur incorporation dans le milieu réactionnel.

L'objectif de ce chapitre est donc de mettre au point un nouveau fluorure de cuivre possédant les avantages du système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ mais sans ses inconvénients.

V.1. Travail préliminaire

V.1.1. Préparation des catalyseurs

Les premiers travaux sur les complexes cationiques de cuivre ont été réalisés par les Docteurs Julien PETRIGNET et Alexandre WELLE. Ils ont mis au point un système permettant de remplacer l'ion chloré du sel Cu-Cl par un fluorure. Il faut savoir que les fluorures de cuivre (I) sans ligands n'existent pas dans le commerce, leur préparation est donc une étape indispensable. La synthèse de ce fluorure de cuivre est réalisée en présence d'une diphosphine qui joue le rôle de ligand (Équation 105).



Équation 105

La préparation « *in situ* » du complexe diphosphine LCuCl est réalisée dans le THF. L'ion chlorure est ensuite remplacé par un alcoolate en additionnant en excès la base NaO^tBu au milieu réactionnel. Le sel formé NaCl est enlevé du milieu réactionnel par filtration sous argon sur millipore. Un léger excès d'acide fluorhydrique stabilisé par la triéthylamine est finalement ajouté et après réaction avec l'alcoolate, un fluorure de cuivre est formé.

Le produit est purifié par une cristallisation dans l'acétonitrile et les cristaux blancs, stables à l'air sont isolés avec un rendement de 65 % lorsque le ligand MeOBiphep est utilisé (Figure 18). Les analyses ¹⁹F RMN indiquent

clairement la présence de fluorures, mais l'analyse cristallographique a révélé l'absence de liaison entre ces fluorures et le cuivre. Le dérivé cuivré, complexé par le ligand diphosphine et par deux molécules d'acétonitrile, serait donc une espèce cationique dont l'anion semblerait être de type hydrofluoré H_2F_3^- (Figure 18).

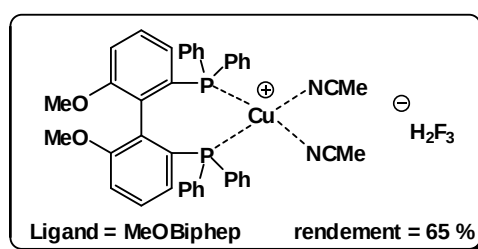


Figure 18

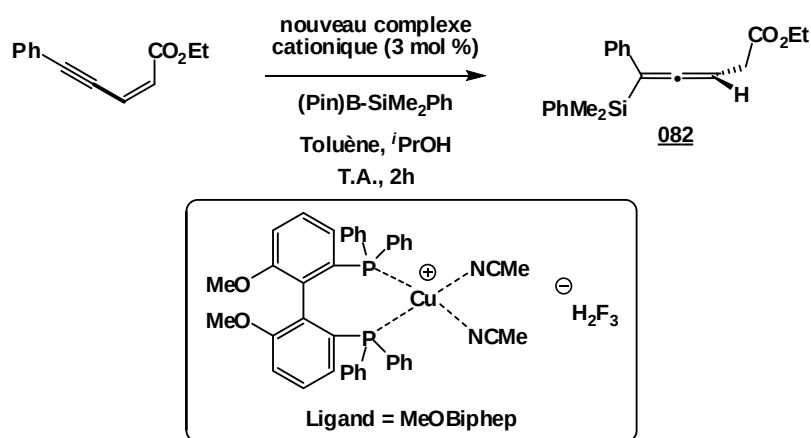
Si la détermination de la structure du cation a été élucidée par les analyses cristallographiques, une certaine inconnue demeure tout de même sur la structure précise de l'anion. En effet, la faible pureté des cristaux n'a pas permis d'établir une configuration précise de ce composé. De plus, l'agent de fluoration utilisé ne permet pas d'affirmer la présence d'un seul contre ion. Les « polymères » hydrofluorés sont en effet connus de la littérature sous différentes formes, « F^- , HF_2^- , H_2F_3^- , H_3F_4^- , ... »¹⁸⁰

La présence de chlorure de cuivre n'ayant pas réagi ou d'une certaine quantité de sel NaCl ou de base NaO^tBu n'ayant pas été totalement éliminée n'est également pas à exclure.

¹⁸⁰ A. Azman, A. Ocvirk, D. Hadzi, *Canadian Journal of Chemistry*, **1967**, 45, 1347-1350

V.1.2. Première application

Les complexes cationiques ont tout d'abord été utilisés pour effectuer des réactions en version racémique. L'objectif fixé est d'obtenir un cycle catalytique actif ne nécessitant pas l'addition de base (Tableau 18).



Ent.	Séréochimie	Rdt.	Proportion <u>allène</u> / add. 1,4
1	<i>E</i>	63 %	95 / 5
2 ⁽ⁱ⁾	<i>E</i>	n.d.	30 / 70
3	<i>Z</i>	n.d.	95 / 5

⁽ⁱ⁾ réaction réalisée en présence de 5 % de triphénylphosphine

Tableau 18

Les résultats observés sont très encourageants, car la réaction a été initiée sans l'ajout de base. De plus, contrairement au système CuF(PPh₃)₃, une excellente sélectivité 1,6- est engendrée que ce soit avec l'ényne de stéréochimie *E* ou *Z* (entrées 1 et 3). Il est important de noter que l'ajout de triphénylphosphine déplace probablement le ligand bidenté pour reproduire les sélectivités du système CuF(PPh₃)₃ (entrée 2).

Suite à l'excellente réactivité et à la très bonne sélectivité des complexes cationiques, une version énantiosélective a été évaluée. Cependant, la séparation des deux énantiomères des allènes silylés étant très fastidieuse par HPLC chirale, le substrat a été légèrement modifié (Tableau 19).

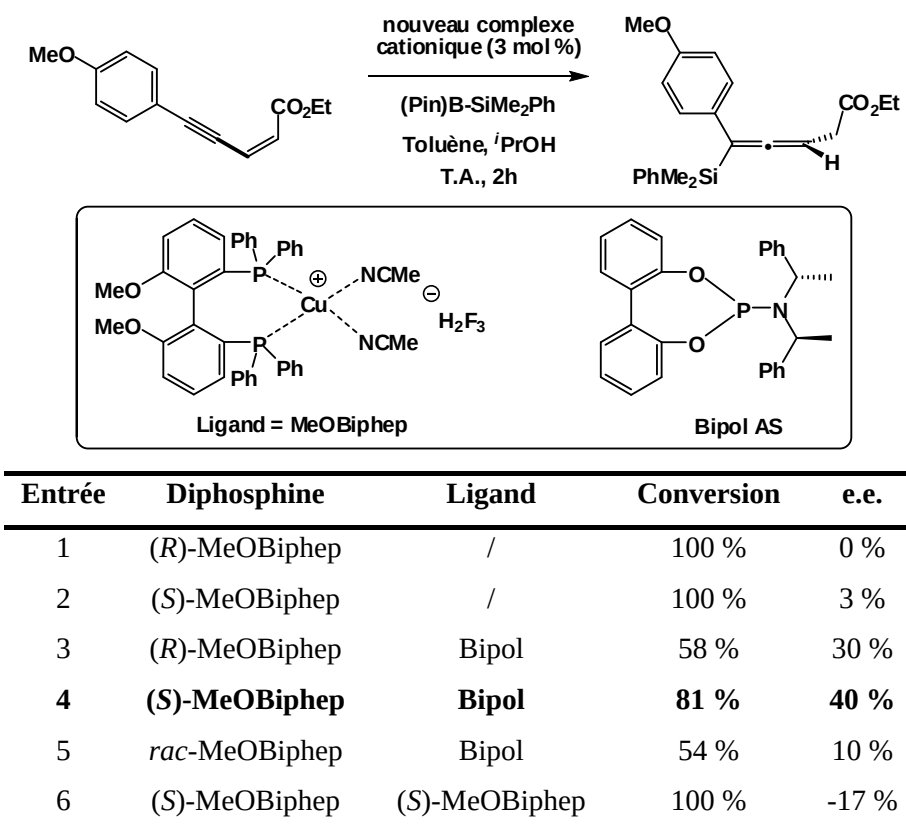


Tableau 19

On remarque tout d'abord que l'utilisation de complexes chiraux synthétisés seuls ne permet pas d'obtenir d'excès énantiomériques significatifs (entrée 1 et 2). En revanche, en additionnant une monophosphine chirale (ligand BIPOL), les équilibres en présence permettent d'atteindre un excès énantiomérique de 40 % (entrée 4).

Des différences d'énantiosélectivités notables obtenues avec la BIPOl et en utilisant les complexes avec des ligands MeOBiphep de configurations opposées ou racémiques ont été mesurées (entrée 3-5). Ces résultats montrent que le ligand bidentate n'est pas seulement impliqué dans la stabilisation du complexe de départ et dans les équilibres avec le ligand monodentate.

Ces ligands ont également une influence sur l'étape énantiodiscriminante de la réaction. Nous avons donc cherché à développer un système mettant à profit cet effet pour réaliser l'optimisation des réactions de catalyse énantiosélectives sur ces systèmes.

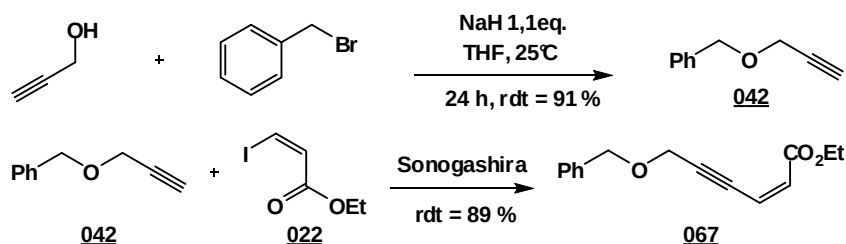
V.2. Synthèse d'enynes, version énantiosélective

V.2.1. Introduction

Le déplacement « *in situ* » de la diphosphine du complexe cationique par une monophosphine chirale, générant les premiers excès énantiomériques, a fait l'objet d'un projet de collaboration qui a été réalisé lors d'un stage à Gif-sur-Yvette dans l'Institut de Chimie des Substances Naturelles au sein de l'équipe du Dr. Angela Marinetti.

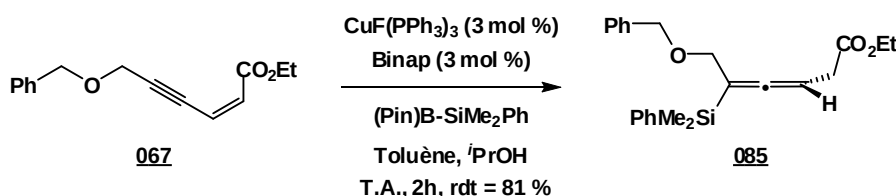
Nous avons décidé de mettre au point les réactions de catalyse sur un ényne modèle possédant un atome d'oxygène en beta de la triple liaison. Les premières réactions ont permis de préparer l'ényne **067** en 2 étapes. L'éther propargylique **042** a tout d'abord été préparé selon une procédure décrite

dans la littérature avec un rendement de 91 %.¹⁸¹ Le dérivé propargylique **042** a ensuite été couplé par une réaction de Sonogashira avec l'ester iodovinyle avec 89 % de rendements (Équation 106).



Équation 106

Afin de déterminer les conditions de séparation par HPLC chirale des deux énantiomères, l'allène silylé **085** a été préparé dans les conditions standards au départ du fluorure de cuivre $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ avec 81 % de rendement (Équation 107).



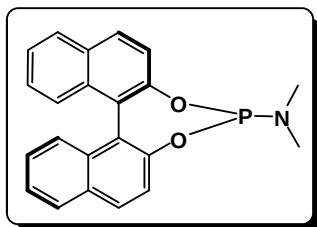
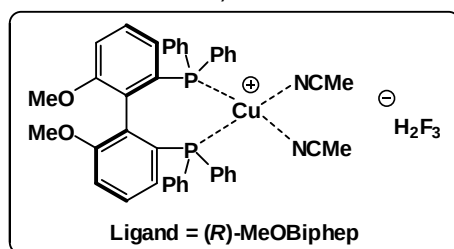
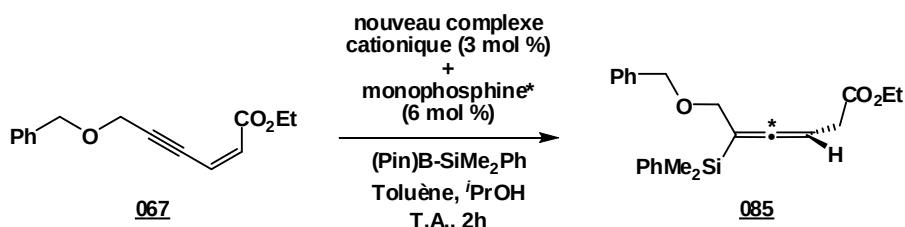
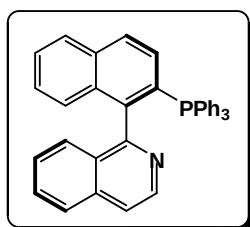
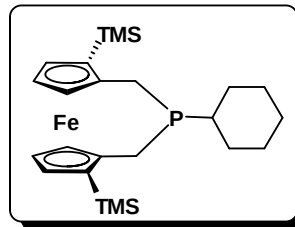
Équation 107

Une partie importante du temps attribué à la réalisation du stage a été consacrée à la séparation des deux énantiomères. Après une longue optimisation, c'est la colonne HPLC chirale de type OJ-H (Hept/ i PrOH 99,5/5) qui s'est montrée la plus efficace.

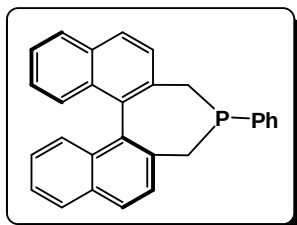
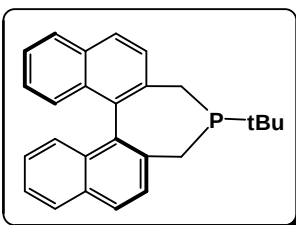
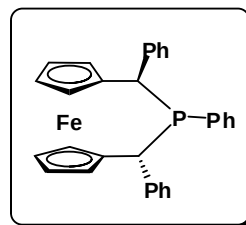
¹⁸¹ Farran, D. ; Slawin, A.M.Z. ; O'Hagan, D. ; Kirsch, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7168-7171

V.2.2. Au départ d'un complexe cationique

Suite à la détermination des références des deux énantiomères, les réactions ont été réalisées en version asymétrique. Parmi les monophosphines utilisées, quatre ont été préparées par le groupe de Angela Marinetti et deux étaient commerciales, la (*R*)-phosphoramidite* 1 et la (*R*)-Quinap * 2 (Tableau 20).

(*R*)-phosphoramidite * 1(*R*)-Quinap * 2

monophosphine * 3

(*S*)-monophosphine * 4(*S*)-monophosphine * 5

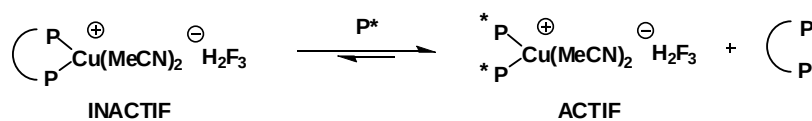
monophosphine * 6

Ent.	Diphosphine	Monophosphine	Conv.	Tps.	e.e.
1	(R)-MeOBiphep	/	0 %	/	/
2	(R)-MeOBiphep	Phosphoramidite* 1	100 %	12 h.	30 %
3	(R)-MeOBiphep	Quinap* 2	100 %	12 h.	25 %
4	(R)-MeOBiphep	Monophosphine* 3	0 %	/	/
5	(R)-MeOBiphep	Monophosphine* 4	100 %	1 min.	0 %
6	(R)-MeOBiphep	Monophosphine* 5	< 30 %	12 h.	0 %
7	(R)-MeOBiphep	Monophosphine* 6	0 %	/	/

Tableau 20

La première réaction a été réalisée au départ du complexe cationique formé par la *rac*-MeOBiphep en absence de monophosphine (entrée 1) mais aucune conversion n'est observée. L'ajout de monophosphines de type ferrocéniques n'induit pas de cycle catalytique et seul le produit de départ **067** est isolé (entrée 4 et 7).

Une conversion est cependant obtenue au départ des monophosphines 1,2,4 et 5 qui génèrent probablement le cycle catalytique en déplaçant le ligand bidenté (entrée 2,3, 5 et 6) (Équation 108).



Équation 108

La présence d'un hétéroatome en position α du phosphore semble apporter un effet bénéfique à la sélectivité de la réaction. En effet, des excès

énantiomériques de 30 et 25 % ont été observés au départ des monophosphines 1 et 2 respectivement (entrées 2 et 3).

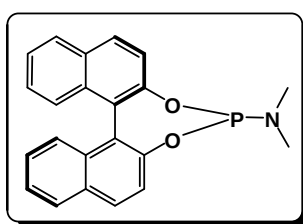
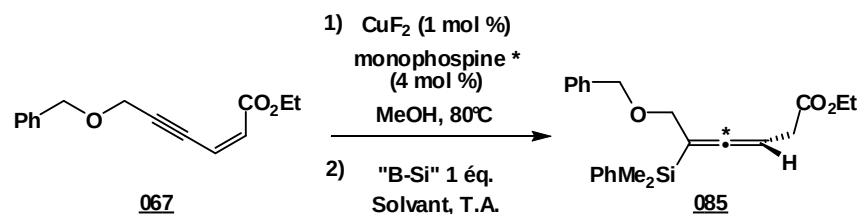
Les deux phosphines possédant un squelette binaphtyle ont des réactivités très différentes. La présence d'un groupement phényle en lieu et place du groupement ^tBu apporte un effet bénéfique indéniable sur la vitesse de réaction. Cette différence peut être attribuée à un encombrement stérique moindre, mais ce paramètre n'influence que la vitesse de la réaction, car une sélectivité nulle est générée dans les deux cas (entrée 5 et 6).

V.2.3. Au départ du CuF_2

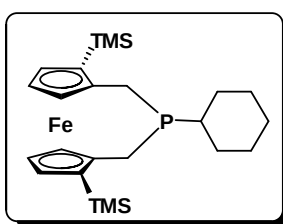
Suite à ces résultats plutôt décevants, une nouvelle approche qui consiste à consommer 0,5 équivalent de phosphine pour réduire 1 équivalent le cuivre (II) en cuivre (I) a été testée. Cette méthode est décrite dans la littérature, mais elle présente le désavantage d'engendrer une étape supplémentaire, mais également des produits secondaires tels que l'oxyde de phosphine.¹⁸²

Dans une première étape, le Cu (II) est réduit en présence d'une monophosphine au reflux du MeOH durant 3 heures. Dans une seconde étape, le solvant est évaporé sous atmosphère inerte et le résidu est ensuite repris dans le Toluène. L'ényne et le Borosilane sont finalement ajoutés et le milieu réactionnel est placé sous agitation (Tableau 21).

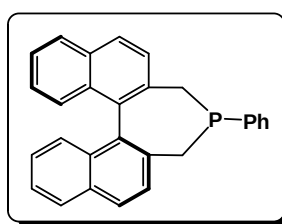
¹⁸² D. Tomita, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4138-4139



(R)-phosphoramidite * 1



monophosphine * 3



(S)-monophosphine * 4

Entrée	monophosphine	Solvant	Conv.	Tps.	e.e.
1	Phosphoramidite* 1	MeOH	100 %	4 h.	0 %
2	Monophosphine* 3	MeOH	0 %	12 h.	/
3	Monophosphine* 4	MeOH	100 %	1 min.	/
4	Phosphoramidite* 1	Toluène	100 %	12 h.	0 %
5	Monophosphine* 3	Toluène	85 %	12 h.	0 %
7	Monophosphine* 4	Toluène	100 %	3 h.	0 %

Tableau 21

Les trois premières réactions ont été réalisées sans évaporer le solvant, l'ényne et le Borosilane ont été additionnés après avoir redescendu le MeOH à température ambiante.

La réduction du cuivre a été réalisée au départ de 3 monophosphines différentes. La phosphoramidite*1 permet un cycle catalytique complet en

seulement 4 heures de réaction, mais l'allène n'est formé qu'à hauteur de 50 % sans sélectivité (+50 % de produit d'hydrolyse du vinylcuivre) (entrée 1).

La monophosphine*3 n'engendre aucun cycle catalytique et seul le produit de départ est isolé (entrée 2). La monophosphine*4 permet quant à elle une réaction très rapide (< 1 minute), mais seul le produit d'hydrolyse du vinylcuivre est isolé (entrée 3).

Afin d'éviter la formation du produit secondaire, le MeOH a été évaporé et le résidu a été repris dans le toluène. Les temps réactionnels sont allongés dans le toluène et la monophosphine*4 engendre un cycle catalytique plus rapide que les autres monophosphines (entrée 7).

Malheureusement, suite aux analyses HPLC, il a été constaté que tous les allènes silylés étaient racémiques. Aucun excès énantiomérique n'a été observé au cours de ces réactions.

V.3. Conclusions

Au cours de ce chapitre V, nous avons réalisé le 3^{ème} objectif de cette thèse qui était d'additionner des nucléophiles silylés en présence de monophosphines chirales.

Le travail préliminaire sur la synthèse des complexes cationiques de cuivre a été expliqué et l'efficacité de ces derniers a été évaluée ; répondant en partie aux attentes énoncées lors du 4^{ème} objectif de cette thèse.

Les points positifs sont tout de même nombreux, car un fluorure de cuivre (I) stable à l'air et prêt à l'emploi a été préparé sans triphénylphosphine. L'absence de monophosphines achirales et la complexation du cuivre par un ligand diphosphine asymétrique diminue fortement les équilibres entre les espèces en présence. L'utilisation de ce catalyseur pour additionner des nucléophiles silylés a été réalisée avec succès sans ajouter de bases de type NaO^tBu avec une très bonne régiosélectivité.

Malheureusement, malgré une synthèse rapide et aisée, certains problèmes de reproductibilités ont été observés. La structure des composés formés n'a pas été élucidée et même si le cation $[M]^+$ a été déterminé par Rayon-X, il n'en est pas de même pour l'anion $[A]^-$. La présence de plusieurs espèces ainsi que des traces de CuCl, NaCl ou NaO^tBu est également envisageable. De plus, aucune induction de symétrie n'a été observée ce qui indiquerait qu'une décomplexation des ligands du cuivre serait possible.

Sur base de ces résultats, une 2^{ème} génération de catalyseur a été préparée dans le but de diminuer les points négatifs énumérés ci-dessus.

VI. Synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre, les complexes de 2^e génération

VI.1. Introduction

L'absence de sélectivité ainsi que les problèmes de reproductibilités rencontrés avec les complexes cationiques de 1^{ère} génération nous ont poussés à revoir notre méthodologie et à modifier l'approche synthétique de ces composés.

Certaines informations sont néanmoins très importantes et doivent être prises en compte pour la préparation des complexes de 2^{ème} génération. Parmi celles-ci, on peut citer l'aspect cationique du complexe qui ne doit pas être négligé.

En effet, les propriétés physicochimiques des complexes cationiques ont été largement documentées dans la partie bibliographie de cette thèse (partie I, chapitre IV). Les espèces chargées ont des solubilités et des environnements chimiques très différents par rapport aux espèces liées par des liaisons covalentes.

Leur réactivité en est également modifiée et certains paramètres tels que la force de coordination d'une molécule de solvant, le nombre d'équivalents de ligand et de substrat, la présence d'additifs tels que des ions ou des bases de Lewis ainsi que la structure du contre ion du complexe et la présence d'agents de transferts sont tous des paramètres indispensables à contrôler pour générer une réaction reproductible.

VI.2. Stabiliser le cation par l'anion $\text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$

La préparation de nouveaux catalyseurs doit être réalisée de manière efficace et reproductible. La source de fluorure précédemment utilisée $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ engendre la formation de « polymères hydrofluorés ».

D'après les premières analyses effectuées, l'anion majoritairement présent sur les complexes serait H_2F_3^- . Leur synthèse exclusive n'est cependant pas garantie et il ne serait pas judicieux d'exclure la présence d'autres espèces anioniques. Afin de résoudre ce problème, nous nous sommes fixés pour objectif de préparer des complexes stabilisés par différents anions.

Notre première idée repose sur l'anion triphényldifluorosilicate « $\text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$ » connu de la littérature. Associé au cation tétra *n*-butyle ammonium, il donne un sel stable (TBAT, commercial). Ce sel est utilisé comme source de fluorure anhydre et liposoluble.

Nous avons donc tout d'abord tenté de préparer nos complexes cationiques en leur associant ce contre anion. Cet anion est en général préparé avec différent type de contre cations en faisant réagir le fluorotriphénylsilane commercial avec un fluorure. Nous allons donc nous inspirer de ces synthèses pour les appliquer à notre problématique.

Équation 109

VI.2.2. Au départ du AgF et FSiPh₃

Il n'est pas impossible que l'inactivité réactionnelle entre le KF et le CuCl soit attribuée à la différence d'énergie réticulaire entre le KF ($\Delta E_r = \sim 800$ kJ/mol) et le KCl ($\Delta E_r = \sim 700$ kJ/mol). Cette valeur n'est cependant pas la seule à prendre en compte pour déterminer le sens de l'équilibre d'une réaction. La solubilité des composés n'est pas négligeable et la formation d'un précipité pourrait être la force motrice d'une réaction.

Cette méthodologie a donc été appliquée en remplaçant le KF par de l'AgF. Les sels d'argent sont connus de la littérature pour effectuer des réactions de métathèse, favorisée par une énergie réticulaire des halogénures d'argent particulièrement élevée ($\Delta E_r = \sim 917$ kJ/mol pour AgCl).

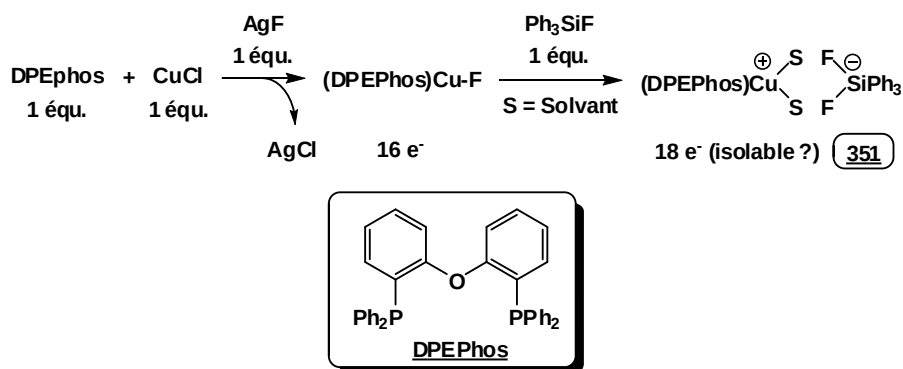
Malgré une énergie réticulaire du fluorure d'argent plus élevée ($\Delta E_r = \sim 966$ kJ/mol) la réaction pourrait être favorisée par la différence de solubilité entre AgF (172 gr. /100gr H₂O) et AgCl ($1,9 \times 10^{-4}$ gr. /100gr H₂O). Il est important de noter que cette réaction a été réalisée dans le THF et non dans l'eau, ces valeurs doivent donc être interprétées avec prudence (Équation 110).¹⁸³

¹⁸³A) <http://www.rod.beavon.clara.net/solubility.htm>

B) http://www.wadsworthmedia.com/marketing/sample_chapters/053499766X_ch09.pdf

C) <http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/lattice-energies> (Huheey, pps. 99-134.)

D) http://fr.wikipedia.org/wiki/Bromure_d'argent#cite_note-CRC-10 (David R. Lide, *Handbook of Chemistry and Physics*, CRC, 2005, 86^e éd., Cleveland)



Équation 110

Cependant, des problèmes de réactivité similaires ont été observés. La réaction de métathèse étant très dépendante du solvant et des substrats, le THF a été remplacé par l'acétonitrile et le CuCl par du CuI. Dans ces conditions, une certaine réactivité a été observée et les analyses RMN ont mis en évidence la formation de certaines espèces fluorées 352.

VI.2.3. Analyses RMN

Afin de comparer les différents complexes, un tableau reprenant les valeurs importantes est présenté ci-dessous. Le « Solvant » est le solvant utilisé pour la RMN et les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (Tableau 22).

Important : toutes les réactions ont été réalisées dans des ballons en verre préalablement séchés à la flamme. Les solvants ont été fraîchement distillés et il est conseillé de les dégazer également. Le sel de cuivre complexé par le ligand et le sel d'argent ont été agités ensemble à l'abri de la lumière durant 2 heures et les déplacements chimiques, exprimés en ppm, dépendent fortement du solvant utilisé pour effectuer la RMN.

Ent.	composé	Solvant	¹ H	¹⁹ F	³¹ P
1	CuF(PPh ₃) ₃	CDCl ₃	-	-201	-3,6
2	H ₂ F ₃ ⁻⁽ⁱ⁾	CD ₃ CN	-	- 164	-
3	Ph ₃ SiF	CDCl ₃	-	-170 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	-
4	Ph ₃ SiF ₂ ⁻	DMSO	-	- 96	-
5	L = DPEPhos	CDCl ₃	-	-	-16,7 ⁽ⁱⁱⁱ⁾
6	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	CD ₃ CN	1,99	-	-
7	LCu(MeCN) ₂ PF ₆	CD ₃ CN	1,99	-	n.d.
		CDCl ₃	2,17	-	-15,2
350	LCuCl + KF + Ph ₃ SiF	CDCl ₃	-	-170 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	-16,8 ⁽ⁱⁱⁱ⁾
351	LCuCl + AgF + Ph ₃ SiF	CDCl ₃	-	-141 ⁽ⁱⁱⁱ⁾ -170 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	dd ⁽ⁱⁱ⁾
352 ^(v)	LCuI + AgF + Ph ₃ SiF	CD ₃ CN	-	-127 -138	-15,7
		CDCl ₃	-	-135 -140 ^(iv)	-16,8

⁽ⁱ⁾ analyse ¹⁹F des complexes cationiques de 1^{ère} génération (avec différents ligands)

⁽ⁱⁱ⁾ + doublet de doublets attribué à une liaison Ag-L : δ = -7,69 ppm (²J = 17,9 Hz) et -9,75 (²J = 17,9 Hz) ppm (³¹P, CDCl₃) (**voir composé 360**)

⁽ⁱⁱⁱ⁾ pic très fin

^(iv) + trace de Ph₃SiF à -170 ppm (³¹P, CDCl₃)

^(v) Réaction réalisée dans MeCN

Tableau 22

Les premières entrées ont été introduites dans le tableau en tant que référence (entrées 1-7) (Figure 19). Ces références, comparées aux valeurs des complexes 350, 351 et 352, donnent une indication sur leur nature.

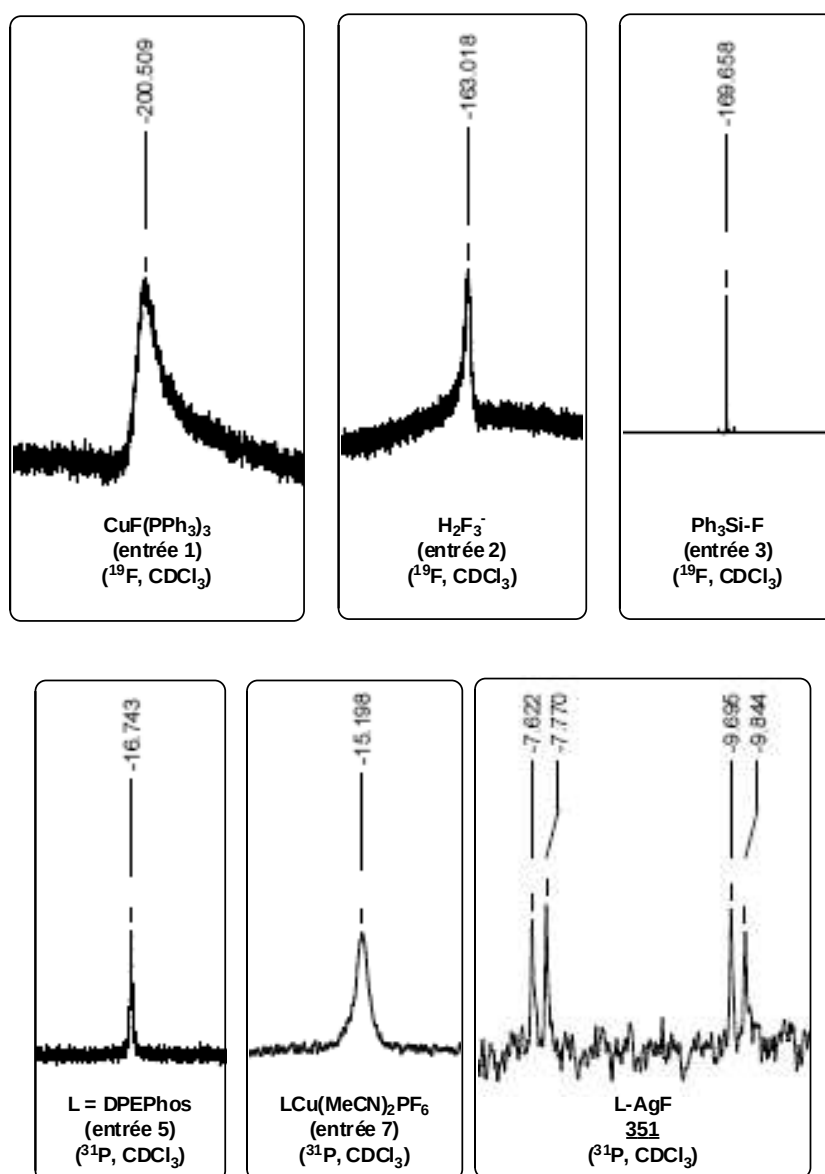


Figure 19

350 (solvant réactionnel = THF) : Les analyses du composé **350** indiquent clairement la présence du substrat Ph_3SiF $\delta = -170$ ppm (^{19}F , CDCl_3)¹⁸⁴ et du ligand non complexé $\delta = -16,8$ ppm (^{31}P , CDCl_3). Aucune réaction n'a donc été observée.

351 (solvant réactionnel = THF) : L'échange du sel KF par de l'AgF n'apporte pas de fortes variations des résultats. Le résidu **351**, selon les interprétations spectroscopiques, serait composé de Ph_3SiF $\delta = -170$ ppm (^{19}F , CDCl_3) en présence du **ligand complexé à l'argent** $\delta = -7,69$ ppm ($^2J = 17,9$ Hz) et $-9,75$ ppm ($^2J = 17,9$ Hz) (^{31}P , CDCl_3) (Figure 19). Le pic fin $\delta = -140,7$ (^{19}F , CDCl_3) a été attribué à une liaison LAg-F. Il est donc envisageable que le ligand se décomplexe du cuivre.

352 En effectuant la réaction dans l'acétonitrile et non dans le THF, il est possible d'observer l'apparition de nouveaux pics lors de l'analyse du spectre ^{19}F du composé **352**. Le pic $\delta = -170$ ppm (^{19}F , CDCl_3) correspond au triphénylfluorosilane alors que les pics $\delta = -140$ et -135 ppm (^{19}F , CDCl_3) sont fortement élargis (Figure 20).

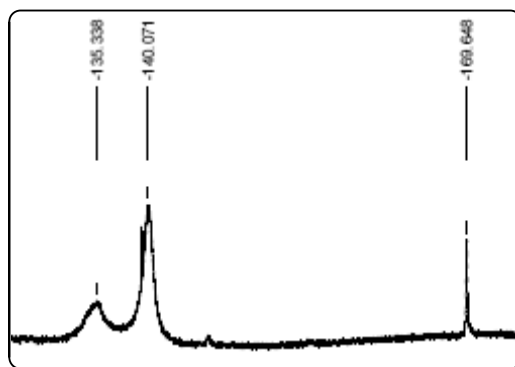


Figure 20 : composé **352** (^{19}F , CDCl_3)

¹⁸⁴ C. J. Handy, Y.-F. Lam, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3542-3543

La présence d'un seul composé est donc à exclure, mais l'élargissement du pic en phosphore $\delta = -16,8$ ppm (^{31}P , CDCl_3) est annonciateur d'une liaison cuivre-ligand (Figure 21). L'élargissement des signaux en RMN ^{31}P dû au moment quadrupolaire du cuivre est en effet connu de la littérature.

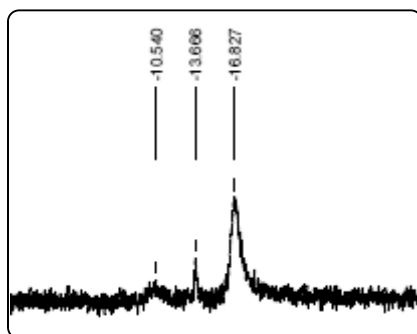


Figure 21 : composé 352 (^{31}P , CDCl_3)

D'après la référence $\text{DPEPhosCu}(\text{MeCN})_2\text{PF}_6$ (entrée 7), les pics caractéristiques de MeCN prennent une valeur différente en fonction du solvant utilisé pour effectuer la RMN.

Dans le CD_3CN cette valeur est de $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN) alors que dans le CD_3Cl elle est de $\delta = 2,17$ ppm (^1H , CDCl_3) (entrée 7). Le complexe 352 préparé dans l'acétonitrile présente des traces de MeCN mais en faible quantité ; le complexe isolé n'aurait donc pas la structure $(\text{DPEPhos})\text{Cu}(\text{MeCN})_2^+ \text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$.

Un complexe $(\text{DPEPhos})\text{Cu}^+ \text{F}_2\text{SiPh}_3$ est envisageable, car en comparaison avec les valeurs du fluorure de cuivre $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ $\delta = -201$ ppm (^{19}F , CDCl_3) (entrée 1), il n'y aurait pas de liaisons covalentes Cu-F (Figure 22).

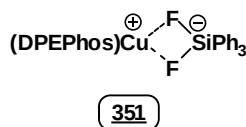


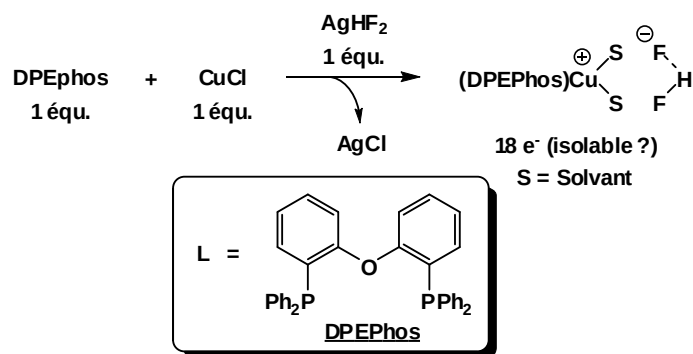
Figure 22

Les problèmes de réactivités ainsi que la formation non contrôlée de diverses espèces nous ont poussés à modifier notre stratégie en remplaçant l'anion $\text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$ par l'anion HF_2^- .

VI.3. Stabiliser le cation par l'anion HF_2^-

Comme il a été expliqué dans la partie bibliographie (Partie I, chapitre IV.7.1 et IV.7.2), l'anion H_2F_3^- est connu de la littérature pour ses propriétés nucléophiles et faiblement basiques, idéales pour initier une réaction. Cependant, il possède une stabilité plus faible que le composé HF_2^- . L'objectif de ce chapitre étant de préparer de manière efficace et reproductible un nouveau complexe cationique, nous avons décidé d'utiliser l'anion HF_2^- .

La méthodologie appliquée est similaire aux cas précédents. La source de cuivre CuCl et le ligand DPEPhos ont été agités ensemble dans le THF durant 30 minutes et la source de bifluorure commerciale AgHF_2 a ensuite été additionnée. Une filtration sur millipore et sous argon permet l'élimination du sel formé et le solvant est évaporé pour laisser apparaître une poudre blanche (Équation 111).

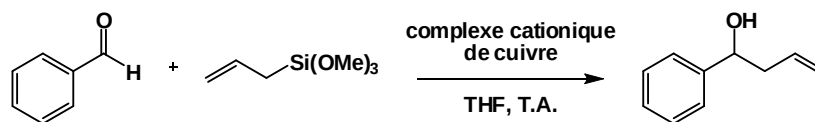


Équation 111

Cette poudre blanche a été caractérisée par ^1H RMN, ^{19}F RMN et ^{31}P RMN et a permis d'émettre l'hypothèse qu'un complexe cationique de cuivre a bien été formé. Cette réaction a été effectuée en variant le solvant réactionnel et différents complexes, stables à l'air ont été isolés. Cependant, des problèmes de dégradation en solution sont apparus.

Afin de comparer les différents complexes, un tableau reprenant les valeurs importantes est présenté ci-dessous. Le solvant entre parenthèses « Composés (solvant) » est le solvant dans lequel la réaction a été effectuée. Le solvant deutéré indiqué est celui utilisé pour la RMN et les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Le ligand **DPEphos** utilisé précédemment est représenté par la lettre « **L** » (Tableau 23).

L'activité catalytique des complexes formés a été évaluée par une réaction d'allylation d'aldéhydes (Équation 112)



Équation 112

Important : toutes les réactions ont été réalisées dans des ballons en verre préalablement séchés à la flamme. Les solvants ont été fraîchement distillés et il est conseillé des les dégazer également. Le sel de cuivre et le sel d'argent ont été agités ensemble à l'abri de la lumière **durant 2 heures** et les déplacements chimiques dépendent fortement du solvant utilisé pour effectuer la RMN. Sauf indications contraires, les complexes ont été isolés en évaporant le solvant sous pression réduite en évitant tout contact avec l'air.

Ent.	Composés (solvant)	Solv.	^1H	^{19}F	^{31}P
<u>354</u>	L+CuCl+AgHF ₂ (THF)	CDCl ₃	1,85 3,75	-132	-5,1
<u>355</u>	L+CuI+AgHF ₂ (DMF)	CDCl ₃	-	-	-
<u>356</u>	L+CuI+AgHF ₂ (Et ₂ O)	CDCl ₃	-	-	-
<u>357</u>	L+CuI+AgHF ₂ (MeOH)	CDCl ₃	-	-132	n.d.
		CD ₃ CN	-	-124	-2,5
<u>358*</u>	L+CuI+AgHF ₂ (THF) ⁽ⁱ⁾	CDCl ₃	1,85 3,75	-141 -195	-18,4 ⁽ⁱⁱⁱ⁾
<u>359*</u>	L+CuI+AgHF ₂ (THF)	CDCl ₃	1,85 3,75	-141 -190	-18,4 ^(iv)
		CD ₂ Cl ₂	n.d.	-140 -187	-18,1 ^(iv)
		CD ₃ CN	14,0 ^(v)	-164	n.d.

<u>360</u>	L+AgHF ₂ (MeCN)	CD ₃ CN	13,88	- 166	dd ^(iv)
<u>361*</u>	L+CuI+AgHF ₂ (MeCN)	CDCl ₃	n.d.	-140 -191	-17,6
		CD ₂ Cl ₂	n.d.	-185	-17,6
		CD ₃ CN	14,1 ^(vi)	-163	-14,7
<u>362*</u>	L+CuI+AgHF ₂ ⁽ⁱⁱ⁾	CD ₃ CN	14,1	-163	-14,7
<u>363*</u>	CuI + AgHF ₂ (CD ₃ CN)	CD ₃ CN	14,1	-167	
<u>364</u>	SiF ₆ (LCu(MeCN) ₂) ₂	CDCl ₃	2,1	-131	-15,6
		CD ₂ Cl ₂	2,0	-132	-16,5
<u>365</u>	(DPPF)Cu-I + AgHF ₂	CDCl ₃	-	-	-
		CD ₂ Cl ₂	-	-	-
		CD ₃ CN	-	-	-
Ent.	Composés (solvant)	Solv.	¹H	¹⁹F	³¹P

⁽ⁱ⁾ complexe isolé par précipitation en ajoutant de l'hexane dans le THF

⁽ⁱⁱ⁾ Solubiliser L dans le THF et additionner sur CuI en solution dans MeCN

⁽ⁱⁱⁱ⁾ pic très fin

^(iv) + doublet de doublets attribué à une liaison Ag-L : $\delta = -7,61$ ppm ($^2J = 17,9$ Hz) et $-9,73$ ($^2J = 18,8$ Hz) ppm (^{31}P , CDC₃)

^(v) + trace de THF à $\delta = 1,85$ et $3,75$ ppm

^(vi) + trace de MeCN à $1,199$ ppm

* catalyseur actif en catalyse

Tableau 23

- **354** : l'analyse ^1H indique la présence de THF qui s'explique soit par une complexation au cuivre soit par une exposition trop courte du résidu sous pression réduite. Le complexe est stable quelques heures dans le CD_3CN , mais se dégrade au bout de 5 minutes dans le CDCl_3 . Une dégradation du complexe est observée lorsque le solvant est évaporé en présence d'oxygène. Le pic $\delta = -132$ ppm (^{19}F , CDCl_3) a été attribué à l'anion SiF_6^{2-} (voir composé **364**).
- **355-357** : La réaction de métathèse a été réalisée dans trois solvants différents. La DMF et l'éther ne sont pas de bons solvants, car de gros problèmes de solubilité ont été rencontrés. Le méthanol par contre indique une certaine réactivité, mais le complexe isolé est instable et se dégrade en solution. Des problèmes de solubilité ont également été rencontrés. Le pic $\delta = -132$ ppm (^{19}F , CDCl_3) a été attribué à l'anion SiF_6^{2-} (voir composé **364**).
- **358** : Cette réaction a été effectuée dans le THF, mais à la différence des autres tests, le complexe a été isolé par précipitation en ajoutant de l'hexane dans le THF après filtration. La poudre blanche obtenue est insoluble dans la plupart des solvants et seul le CDCl_3 a permis une analyse de ce composé. Une dégradation rapide est également observée lorsque ce composé est en solution.

Malgré sa très faible solubilité, ce complexe est tout de même actif en catalyse et se solubilise en présence des réactifs. L'ion moléculaire de la partie cationique « DPEPhosCu^+ » a été détecté par spectrométrie de masse ($[\text{M}]^+ = 601,20$; 65 %).

La ^{19}F apporte une information très encourageante, car le pic $\delta = -195$ ppm (^{19}F , CDCl_3) s'approche des valeurs d'une liaison covalente « Cu-F » ($\delta = -201$ ppm (^{19}F , CDCl_3) pour $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$) (Figure 23).

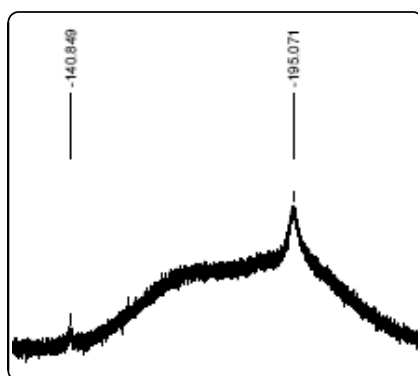


Figure 23 : composé 358 (^{19}F , CDCl_3)

De plus, ce type de spectre fluor a déjà été observé au sein de notre laboratoire lors de l'évaluation de cette méthodologie sur les carbènes de cuivre. La configuration de ce type de complexe a été déterminée par radiocristallographie des Rayons-X (Figure 24).¹⁸⁵

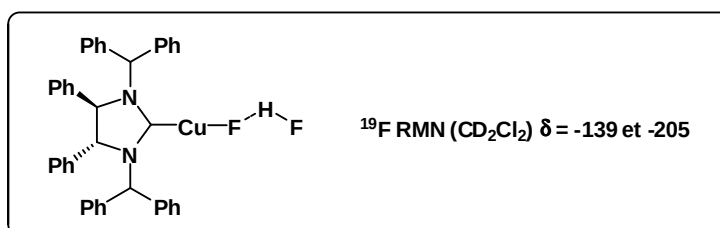
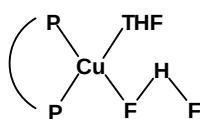


Figure 24

¹⁸⁵ T. Vergote, F. Nahra, A. Welle, M. Luhmer, J. Wouters, N. Mager, O. Riant, T. Leyssens, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 793-798.

L'analyse ^1H révèle des pics caractéristiques du THF dont l'intégration indiquerait une présence stœchiométrique par rapport au ligand. Selon ces données, il n'est pas impossible de représenter le complexe par une structure à 18 électrons complexé par une molécule de solvant (Figure 25).



RMN dans le CDCl_3

Figure 25

- **359** : Cette réaction a été réalisée dans le THF et le produit a été isolé en évaporant le solvant après filtration sur millipore. La poudre blanche obtenue est soluble dans le CD_2Cl_2 et le CDCl_3 , mais des problèmes de dégradation en solution sont observés après 5 minutes. Dans le CD_3CN , l'aspect de la solution reste satisfaisant durant quelques heures.

En fonction de ces solvants, la ^{19}F laisse présager une liaison covalente Cu-F dans le CDCl_3 et le CD_2Cl_2 ($\delta = -140$ et -190 ppm) alors que ce complexe deviendrait cationique dans le CD_3CN ($\delta = -163,5$ ppm). (Figure 26).

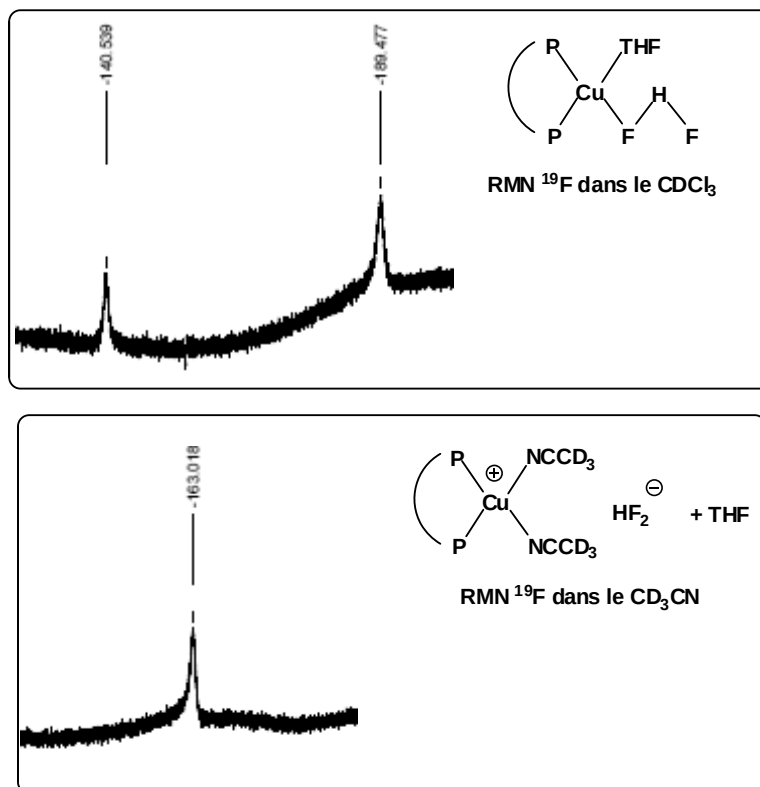
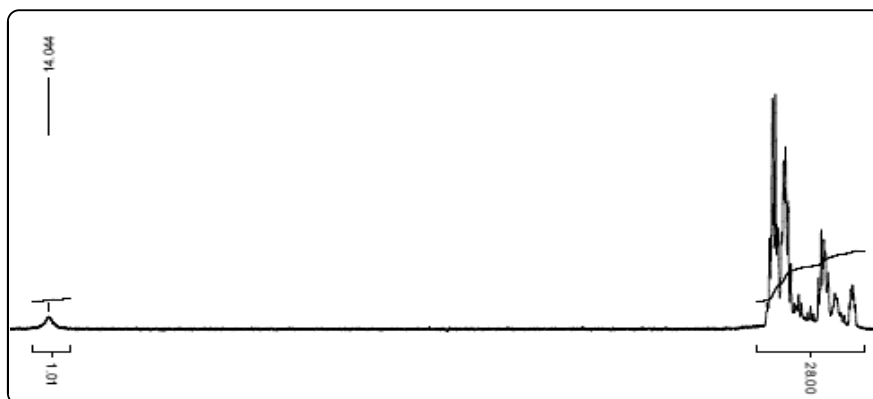
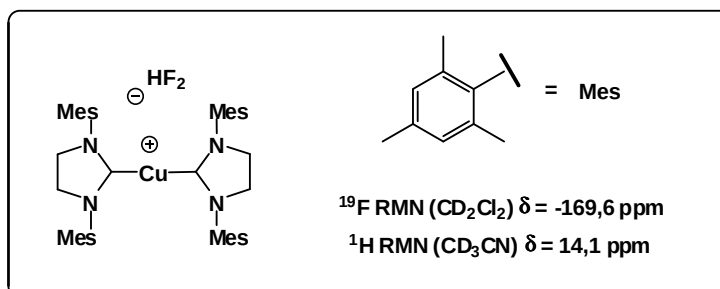


Figure 26

Cette hypothèse est fondée par la présence du pic $\delta = 14,0$ ppm (^1H , CD_3CN) caractéristique du proton HF_2 (Figure 27) et en comparant les valeurs ^{19}F de ce complexe avec ceux développés au laboratoire et possédant une structure cationique $(\text{NHC})_2\text{Cu}^+$ (Figure 28). La structure de ces complexes NHC a été identifiée par Radiocristallographie des Rayons-X et confirme bien la présence d'un anion bifluorure.¹⁸⁶

¹⁸⁶ T. Vergote, F. Nahra, A. Welle, M. Luhmer, J. Wouters, N. Mager, O. Riant, T. Leyssens, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 793-798.

Figure 27 : composé 359 (^1H , CD_3CN)Figure 28 : complexe $(\text{NHC})_2\text{Cu}^+ \text{HF}_2^-$

L'analyse ^1H indique la présence d'une molécule de THF en quantité stœchiométrique par rapport au ligand, mais ces intégrations sont à interpréter avec prudence, car cet échantillon est pollué par une quantité non négligeable d'argent.

Le complexe L-Ag a été identifié en phosphore $\delta = -7,61$ ppm ($^2J = 17,9$ Hz) et $-9,73$ ppm ($^2J = 18,8$ Hz) (^{31}P , CDCl_3) (Figure 29) et la spectrométrie de masse a confirmé la présence de l'ion « DPEphosAg $^+$ » ($[\text{M}]^+ = 645,22$; 35 %) ainsi que le complexe de

cuivre « DPEPhosCu⁺ » ([M]⁺ = 601,21 ; 100 %). Ce complexe est actif en catalyse.

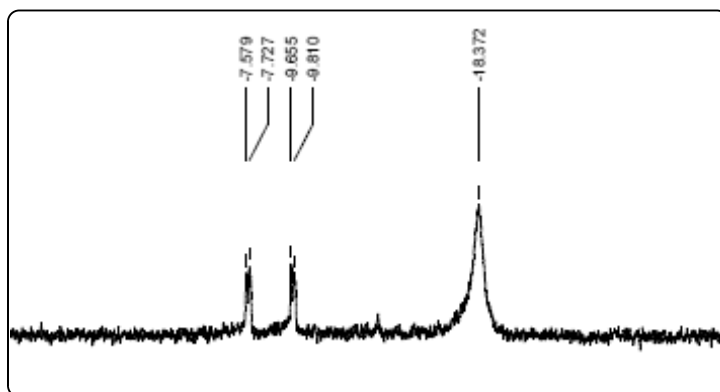
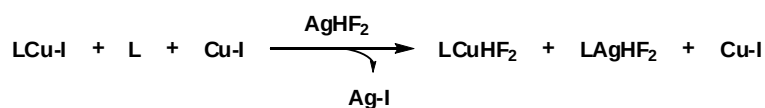


Figure 29 : composé 359 (³¹P, CDCl₃)

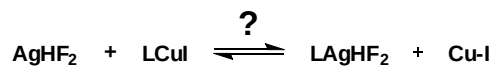
Note : il est possible d'expliquer la contamination de l'échantillon par des sels d'argent par deux hypothèses :

- Une certaine quantité de ligands ne se serait pas complexée au cuivre et se complexerait à l'argent (Équation 113).



Équation 113

- En présence de sels d'argent, un équilibre de transfert du ligand du cuivre à l'argent se formerait (Équation 114).



Équation 114

- **360** : Il est étonnant de remarquer la présence de sel d'argent de manière aléatoire dans les échantillons analysés. Le sel d'argent AgHF_2 n'est pas soluble dans le CD_3CN (voir composé **377**) cependant, il est soluble dans l'acétonitrile.

La qualité des lots commandés varie également en fonction de la date d'ouverture de ce dernier. Une conversion plus faible entre le Cu-I et l' AgHF_2 est en effet observée lorsqu'on utilise des lots de réactifs ouvert depuis un certain temps.

Le composé **360** a donc été préparé en solubilisant AgHF_2 dans l'acétonitrile. Après une filtration pour éliminer les composés solides, le ligand DPEPhos a été additionné en excès. Après une seconde filtration pour éliminer l'excès de ligand, le complexe est isolé en évaporant le solvant sous pression réduite à l'abri de l'oxygène.

La poudre blanche, stable à l'air a ensuite été analysée par spectroscopie RMN. Ces analyses révèlent la présence de l'anion HF_2^- $\delta = -13,88$ (^1H , CD_3CN) et $\delta = -166$ (^{19}F , CD_3CN) ainsi qu'une liaison Ag-L caractérisée par un doublet de doublet en RMN du phosphore $\delta = -7,71$ ppm ($^2J = 17,8$ Hz) et $-9,78$ ppm ($^2J = 17,8$ Hz) (^{31}P , CD_3CN) (Figure 30).

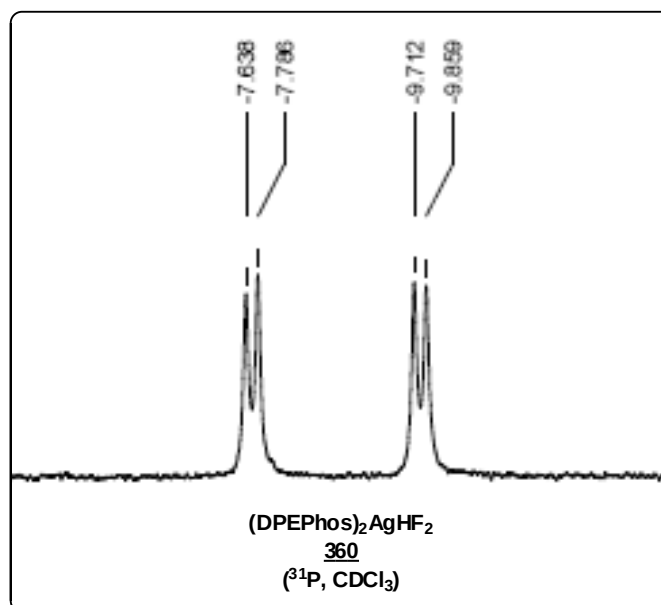
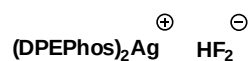


Figure 30

La composition de ce complexe a été confirmée par HRMS dont l'ion moléculaire « $(\text{DPEPhos})_2\text{Ag}^+$ » a été mesuré à $([\text{M}]^+ = 1183,23 ; 100 \%)$.

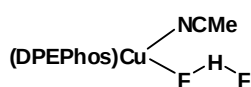


Important : le composé $(\text{DPEPhos})_2\text{AgHF}_2$ est stable à l'air et en solution. Il ne se dégrade pas et son activité catalytique n'a pas été mesurée. Sa présence en quantité variable dépend de facteurs non contrôlés jusqu'à présent.

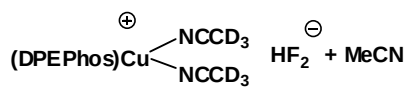
- **361** : L'utilisation du solvant MeCN génère des résultats comparables au composé **359** qui lui, a été préparé dans le THF. Le complexe isolé est soluble dans le CDCl_3 ou le CD_2Cl_2 , mais il n'est pas stable et se dégrade après 5 minutes.

En comparaison avec les spectres ^{19}F précédents, il semblerait que ce composé adopte également un caractère covalent dans le CDCl_3 ou le CD_2Cl_2 ($\delta = -140$ et -191 ppm) et un caractère cationique dans le CD_3CN ($\delta = -163$ ppm). Ce caractère cationique est appuyé par le proton acide du l'anion HF_2^- $\delta = 14,1$ ppm (^1H , CD_3CN).

Les spectres ^1H réalisés dans le CD_3CN indiquent la présence d'une molécule d'acétonitrile en quantité stoechiométrique par rapport au ligand ($\delta = 1,99$ ppm) mais ces intégrations sont à interpréter avec prudence, car l'analyse spectrométrique de masse indique la présence d'au moins deux complexes : le cation « DPEphosCu^+ » ($[\text{M}]^+ = 601,20$; 100 %) et « DPEphosAg^+ » ($[\text{M}]^+ = 645,16$; 17 %). Il est étonnant de remarquer que le cation « DPEphosAg^+ » n'a pas été observé en ^{31}P . Le complexe est actif en catalyse



RMN dans le CDCl_3

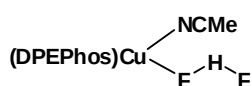


RMN dans le CD_3CN

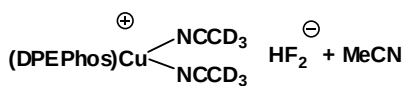
- **362** : Le ligand DPEphos n'étant pas soluble dans l'acétonitrile et l'iodure de cuivre n'étant pas soluble dans le THF, une nouvelle approche a été testée. Le ligand et l'iodure de cuivre ont préalablement été solubilisés dans le THF et le MeCN

respectivement. Sur ces deux solutions regroupées, l'AgHF₂ a été additionné.

De façon similaire aux précédents complexes, la poudre blanche isolée est soluble et stable quelques heures dans le CD₃CN alors qu'une forte dégradation est observée dans le CDCl₃ et le CD₂Cl₂ après 5 minutes. Les analyses spectroscopiques sont comparables au composé **359** et l'analyse ¹H RMN indique également la présence d'une quantité stœchiométrique d'une molécule MeCN par rapport au ligand (pas de trace de THF). Ce complexe est actif en catalyse.

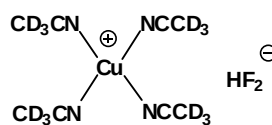


RMN dans le CDCl₃



RMN dans le CD₃CN

- **363** : Une réaction entre l'iodure de cuivre et l'AgHF₂ a été effectuée en utilisant le CD₃CN comme solvant. Après filtration, l'analyse ¹H et ¹⁹F a confirmé le déplacement chimique du proton de l'anion « HF₂⁻ » qui a une valeur de δ = 14,1 ppm (¹H, CD₃CN) et du fluorure qui a une valeur de δ = -163 ppm (¹⁹F, CD₃CN). Ce complexe est très actif en catalyse, mais n'est pas isolable.



RMN dans le CD₃CN

- **364** : cas particulier des expériences **354** et **357** :

Toutes les tentatives de cristallisation des complexes LCuHF_2 (**354** à **363**) ont échoué. Les complexes, instables et parfois insolubles, se dégradent rapidement en solution.

Seuls les composés **354** et **357** nous ont permis d'isoler un composé solide possédant un déplacement stable en RMN du fluor $\delta = -132$ ppm (^{19}F , CDCl_3). Des cristaux ont été obtenus et la structure a été établie par radiocristallographie des Rayons-X. Cette analyse a permis d'identifier le composé $\text{SiF}_6(\text{DPEPhosCu}(\text{MeCN})_2)_2$ (Figure 31).

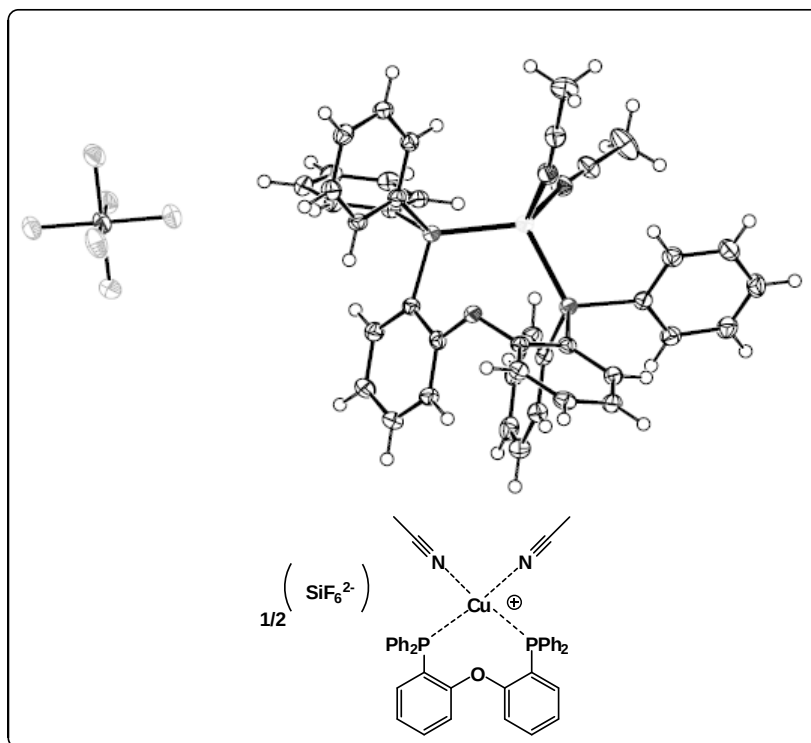


Figure 31

La présence d'un anion hexafluorosilicate a été attribuée à la réaction du bifluorure avec la verrerie employée lors de la synthèse et des cristallisations. Cette observation nous a poussés par la suite à employer des réacteurs ne contenant pas de silicates pour éviter ce problème.

L'anion « SiF_6^- » a donc été attribué aux pics $\delta = -131$ ppm (^{19}F , CDCl_3) alors que le phosphore du ligand DPEPhos complexé au cuivre prend une valeur $\delta = -15,6$ ppm (^{31}P , CDCl_3)

- **365** : L'iodure de cuivre complexé par le ligand DPPF (Figure 33) a été préparé et isolé avant son introduction au milieu réactionnel. Après une agitation durant 2 heures en présence du sel d'argent AgHF_2 dans l'acétonitrile, un solide jaune stable à l'air a été isolé. Malheureusement, ce complexe est instable et totalement insoluble et aucune analyse RMN n'a pu être réalisée.

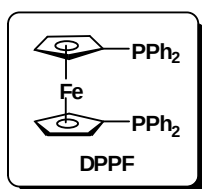


Figure 32

VI.4. Conclusions

Les premières tentatives pour stabiliser les complexes de cuivre par un dérivé fluorotriphénylsilane ont échoué. Cette inactivité a été expliquée par le manque de réactivité entre les dérivés KF ou AgF et le CuCl dans le THF. Une certaine activité réactionnelle a tout de même été détectée entre l'AgF et le CuI en effectuant la réaction dans l'acétonitrile. Mais la formation de différents sous-produits n'est pas en accord avec les objectifs fixés.

Une certaine amélioration de cette procédure a été apportée en remplaçant l'anion $\text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$ par HF_2^- . L'utilisation du précurseur AgHF_2 permet une réaction de métathèse efficace et génère un fluorure de cuivre de manière reproductible (voir composés **358** à **363**). Les nouveaux complexes synthétisés reprennent les qualités des complexes cationiques de première génération, mais ils génèrent également de nouveaux problèmes.

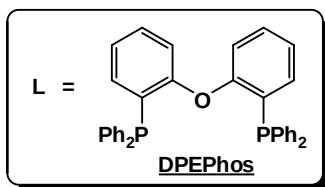
Ces complexes, même s'ils sont stables à l'air, se dégradent rapidement en solution. Cette dégradation est plus ou moins rapide en fonction du solvant et de manière générale l'acétonitrile permet une stabilité acceptable. Le solvant semble également générer différentes espèces en fonction de sa nature. Les solvants chlorés de type CDCl_3 ou CD_2Cl_2 produiraient des espèces covalentes alors que l'acétonitrile formerait une espèce cationique.

La manière d'isoler les complexes n'est pas négligeable. En évaporant le solvant, des traces d'argent complexé par un ligand ont été détectées par ^{31}P ou par spectrométrie de masse. Une précipitation des complexes de cuivre en solution dans le THF a été générée en ajoutant de l'hexane, évitant la contamination de l'échantillon par des sels d'argent. Malheureusement, la très faible solubilité du composé formé rend son analyse très délicate.

Important : Lors de la synthèse du composé **362**, préparé en solubilisant le ligand dans le THF d'une part et l'iodure de cuivre dans l'acétonitrile d'autre part, le complexe a été isolé très proprement et sans trace de sel d'argent. Il serait donc intéressant d'appliquer cette méthodologie en version asymétrique.

Toutes les tentatives de cristallisation ont échoué, rendant impossible la détermination de la configuration des nouveaux catalyseurs. Seul le produit **364** constitué d'un anion de type SiF_6^{2-} inactif en catalyse a été formellement identifié par Rayon-X, apportant un certain doute sur la fiabilité de la verrerie utilisée.

Au terme de cette première série de tests, quelques déplacements chimiques d'espèces connues ont tout de même été identifiés (**L = DPEPhos**) (Tableau 24)



Composé, L = DPEPhos	δ (ppm)	RMN
$\text{CuF(PPh}_3)_3$	- 201	^{19}F , CDCl_3
$(\text{LCu}^+(\text{MeCN})_2)_2 \text{SiF}_6^{2-}$	- 132	^{19}F , CDCl_3
$\text{L}_2\text{Ag}^+ \text{HF}_2^-$	- 166	^{19}F , CD_3CN
L	- 16,7	^{31}P , CDCl_3
L-Cu(MeCN)$_2^+$ PF$_6^-$	- 15,2	^{31}P , CDCl_3
L$_2$Ag$^+$ HF$_2^-$	dd ⁽ⁱ⁾	^{31}P , CD_3CN
LCu(MeCN)$_2^+$ PF$_6^-$	2,17	^1H , CDCl_3
	1,99	^1H , CD_3CN
L$_2$Ag$^+$ HF$_2^-$	13,9	^1H , CD_3CN

⁽ⁱ⁾ $\delta = -7,71$ ppm ($^2J = 17,8$ Hz) et $-9,78$ ppm ($^2J = 17,8$ Hz)

Tableau 24

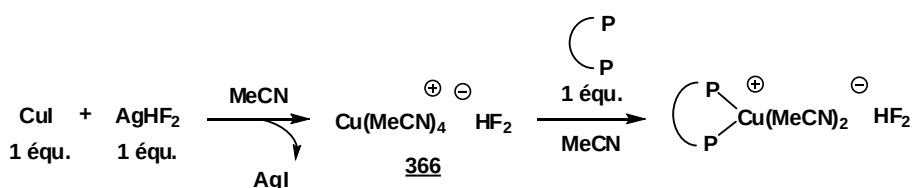
VII. Synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre, les complexes de 3^e génération

La méthodologie développée pour la préparation des complexes de 2^e génération présente le désavantage de générer des complexes instables en solution. Cette dégradation s'expliquerait par la présence de sels d'argent complexés par le ligand diphosphine.

Afin d'éviter la contamination des échantillons par des impuretés, les complexes de 3^e génération ont été synthétisés en préparant tout d'abord le complexe tetrakis-acétonitrile cuivre cationique associé au contre anion bifluorure **366** (Equation 115).

Le ligand diphosphine est ensuite additionné au milieu réactionnel après la réaction de métathèse et l'élimination des sels d'iodure d'argent par filtration sur membrane.

Le temps réactionnel a également été diminué, passant de 2 heures à 2 minutes (Equation 115).



Équation 115

Le composé **366**, stabilisé par quatre ligands acétonitrile est indispensable pour le succès de cette réaction. La métathèse entre le CuI et l'AgHF₂ n'est pas réalisable si le solvant acétonitrile est remplacé par du THF.

Ce composé est ensuite débarrassé des sels par une filtration sur millipore avant l'ajout du ligand. Il est important de noter que la préparation de ces nouveaux catalyseurs fluorés doit être réalisée dans des récipients en polypropylène ou en téflon afin d'éviter la formation de l'anion SiF_6^{2-} pouvant se former dans la verrerie classique (composé **364**).

VII.1. Les ligands utilisés

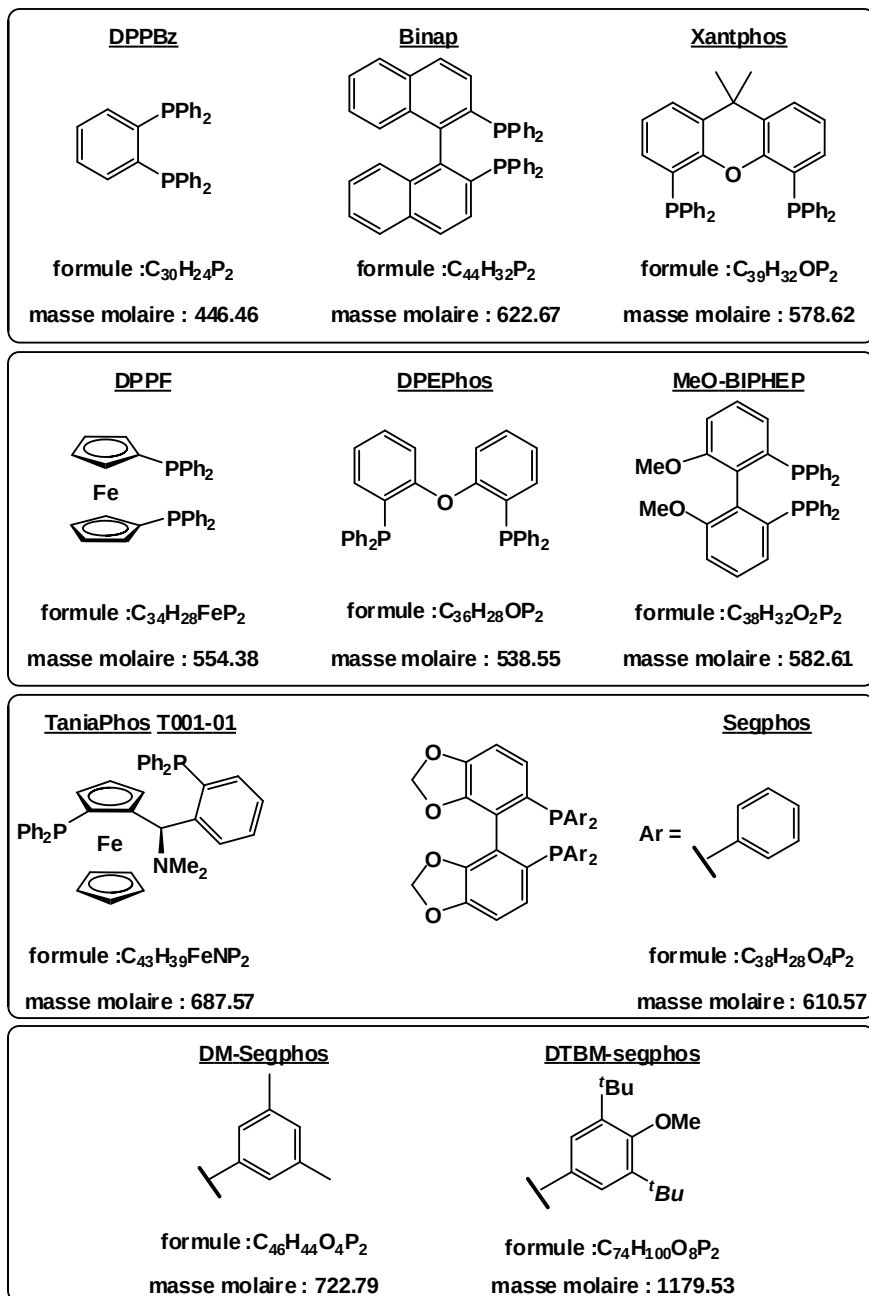


Figure 33

VII.2. Tableau des résultats

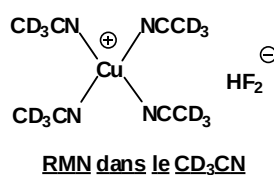
Ent.	Ligand du complexe	Solv.	¹ H	¹⁹ F	³¹ P
<u>366</u>	CD ₃ CN	CD ₃ CN	14,1	-167	-
<u>371</u>	DPEPhos	CD ₃ CN	14,11 ⁽¹⁾	- 166	- 14,6
<u>372</u>	XantPhos	CD ₃ CN	13,55 ⁽¹⁾	- 167	- 15,3 ⁽²⁾
<u>373</u>	DPPBz	CD ₃ CN	13,70 ⁽¹⁾	- 166	9,3
<u>374</u>	Binap	CD ₃ CN	13,73 ⁽¹⁾	- 166	- 1,6
<u>375</u>	DPPF	CD ₃ CN	13,75 ⁽¹⁾	- 165	- 12,2
<u>376</u>	Taniaphos T001-01	CD ₃ CN	14,12 ⁽¹⁾	- 163	- 13,9 ⁽³⁾
		CD ₂ Cl ₂	n.d.	- 130 - 186	- 16,3
<u>377</u>	AgHF ₂ + Taniaphos ⁽⁴⁾	CD ₃ CN	n.d.	- 130	n.d.
		CDCl ₃	n.d.	n.d.	2,9 -0,6
<u>378</u>	Taniaphos seul ⁽⁴⁾	CD ₃ CN	n.d.	-	dd ⁽³⁾
<u>379</u>	(R)-MeOBiphep	CD ₃ CN	13,50 ⁽¹⁾	-168	- 3,7 ⁽⁵⁾
		CD ₂ Cl ₂	n.d.	- 140 -172	dd ⁽⁵⁾
<u>380</u>	(S)-DM-Segphos ⁽⁶⁾	CD ₃ CN	13,7 ⁽¹⁾	- 166	3,2 -8,6
<u>381</u>	(S)-DTBM-Segphos ⁽⁶⁾	CD ₃ CN	13,7 ⁽¹⁾	-166	-3,11 ⁽⁷⁾
		CD ₂ Cl ₂	n.d.	-146 -193	-3,1 -13,7

- ⁽¹⁾ + trace de MeCN à ,199 ppm
- ⁽²⁾ + doublet de doublets attribué à une liaison Ag-P : $\delta = -7,85$ ppm ($^2J = 17,9$ Hz) et $-9,95$ ($^2J = 17,8$ Hz) ppm (^{31}P , CD_3CN)
- ⁽³⁾ + doublet de doublets à $-18,41$ ppm ($^2J = 18,3$ Hz) et $-24,24$ ppm ($^2J = 18,4$ Hz) attribué **au ligand « Taniaphos »**
- ⁽⁴⁾ problèmes de solubilité, RMN effectuée après 12h en solution
- ⁽⁵⁾ + doublet de doublets attribué à une liaison Ag-P : $\delta = 11,53$ ppm ($^2J = 17,2$ Hz) et $13,52$ ppm ($^2J = 17,8$ Hz) (^{31}P , CD_3CN)
- ⁽⁶⁾ au moins 2 espèces (LCu , L_2Cu ou LCuI)
- ⁽⁷⁾ + doublet de doublets attribué à une liaison Ag-P : $\delta = 7,78$ ppm ($^2J = 28,0$ Hz) et $11,14$ ppm ($^2J = 28,4$ Hz) (^{31}P , CD_3CN) et singulet à $-15,0$ ppm attribué au ligand seul (^{31}P , CD_3CN)

Tableau 25

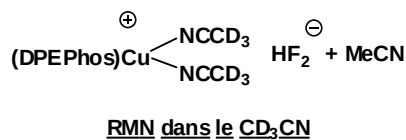
Important : toutes les réactions ont été réalisées dans des piluliers en plastiques. Les solvants ont été fraîchement distillés et il est conseillé des les dégazer également. Le sel de cuivre et le sel d'argent ont été agités ensemble à l'abri de la lumière durant 2 minutes et les déplacements chimiques, exprimés en ppm, dépendent fortement du solvant utilisé pour effectuer la RMN. Sauf indications contraires, les complexes ont été préparés dans l'acétonitrile et isolés en évaporant le solvant sous pression réduite en évitant tout contact avec l'air. Tous les complexes de cuivre sont stables en solution et actifs en catalyse

- **366** : La préparation du composé **366** a été réalisée dans le solvant deutéré CD_3CN car toutes les tentatives pour l'isoler ont échoué. L'analyse de ce composé révèle la présence des pics $\delta = -14,1 \text{ ppm}$ (^1H , CD_3CN) et $\delta = -166 \text{ ppm}$ (^{19}F , CD_3CN) correspondants à l'anion « HF_2^- ».



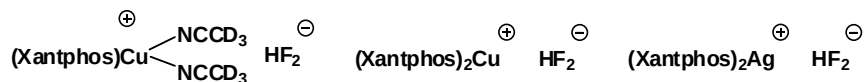
- **371** : Le premier complexe de 3^e génération a été préparé au départ du ligand modèle DPEPhos. L'analyse ^1H et ^{19}F de la poudre blanche isolée révèle la présence du proton « HF_2^- » et d'une quantité stœchiométrique d'acétonitrile par rapport au ligand $\delta = 1,99 \text{ ppm}$ (^1H , CD_3CN). Le pic $\delta = -14,7 \text{ ppm}$ (^{31}P , CD_3CN) est en accord avec les valeurs des complexes de 2^e génération (composés **358** à **363**).

Selon la spectrométrie de masse, deux ions ont été détectés : « DPEPhosCu^+ » ($[\text{M}]^+ = 601,16$; 100 %) et « $\text{DPEPhosCuHF}_2 + \text{H}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 641,16$; 37 %). Ce composé est actif en catalyse et ne se dégrade pas en solution



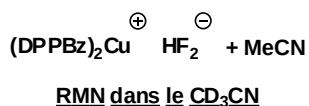
- **372** : Les analyses ^1H et ^{19}F indiquent la présence de l'anion « HF_2^- » ainsi qu'une certaine quantité d'acétonitrile par rapport au ligand $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN). Le pic $\delta = -15,3$ ppm (^{31}P , CD_3CN) est identique au composé **371**, mais un doublet de doublets $\delta = -7,85$ ppm ($^2J = 17,9$ Hz) et $-9,95$ ppm ($^2J = 17,8$ Hz) (^{31}P , CD_3CN) attribué à une liaison Ag-P est observé.

Selon la spectrométrie de masse, plusieurs espèces seraient présentes : « XantphosCu^+ » ($[\text{M}]^+ = 641,17$; 100 %), « $(\text{Xantphos})_2\text{Cu}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 1218,72$; 53 %) et « $(\text{Xantphos})_2\text{Ag}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 1264,74$; 18 %). Ce composé est actif en catalyse et il est étonnant de remarquer qu'il ne se dégrade pas en solution malgré la présence de sels d'argent.



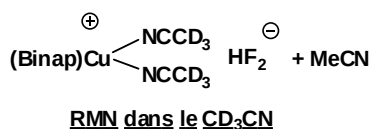
- **373** : Les analyses ^1H et ^{19}F révèlent la présence de l'anion « HF_2^- » mais également une quantité stœchiométrique d'acétonitrile par rapport à 2 équivalents de ligands $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN). Le pic ^{31}P subit un important déplacement chimique vers les champs faibles $\delta = 9,3$ ppm (^{31}P , CD_3CN).

Un ion moléculaire a été détecté par spectrométrie de masse : « $(\text{DPPBz})_2\text{Cu}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 954,99$; 100 %). Ce composé est actif en catalyse et ne se dégrade pas en solution.



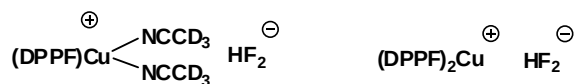
- **374** : Les analyses ^1H et ^{19}F indiquent la présence de l'anion « HF_2^- » ainsi qu'une quantité stœchiométrique d'acétonitrile par rapport au ligand $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN). Le pic ^{31}P subit un déplacement chimique vers les champs faibles et prend une valeur intermédiaire entre les composés **372** et **373** $\delta = -1,6$ ppm (^{31}P , CD_3CN).

Un ion moléculaire a été détecté par spectrométrie de masse : « $\text{BinapCuHF}_2 + \text{H}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 725,50$; 100 %). Ce composé est actif en catalyse et ne se dégrade pas en solution.



- **375** : Les analyses ^1H et ^{19}F révèle la présence de l'anion « HF_2^- » mais également une certaine quantité d'acétonitrile par rapport au ligand $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN). Le pic ^{31}P prend une valeur comparable au composés **371** et **372** $\delta = -12,2$ ppm (^{31}P , CD_3CN).

Plusieurs complexes ont été identifiés par spectrométrie de masse : « DPPFCu^+ » ($[\text{M}]^+ = 617,13$; 100 %), « $\text{DPPFCuHF}_2 + \text{H}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 657,01$; 27 %) et « $(\text{DPPF})_2\text{Cu}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 1170,59$; 27 %). Ce composé est actif en catalyse et ne se dégrade pas en solution.



- **376** : Ce complexe est le premier synthétisé au départ d'une diphosphine chirale. Les analyses ^1H et ^{19}F révèlent la présence de l'anion HF_2^- $\delta = -166$ ppm (^{19}F , CD_3CN) (Figure 34), mais également une certaine quantité d'acétonitrile. De manière similaire aux complexes de 2^e génération, il semblerait qu'il forme le complexe neutre bifluorure LCuFHF dans les solvants deutérés chlorés $\delta = -130$ et -186 ppm (^{19}F , CD_2Cl_2) (Figure 35) (Équation 116).

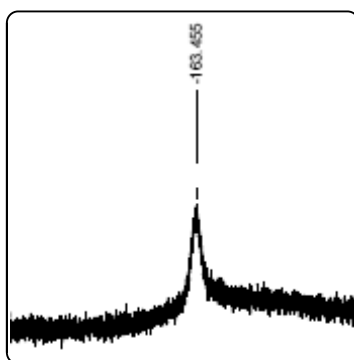


Figure 34 : **376** (^{19}F , CD_3CN)

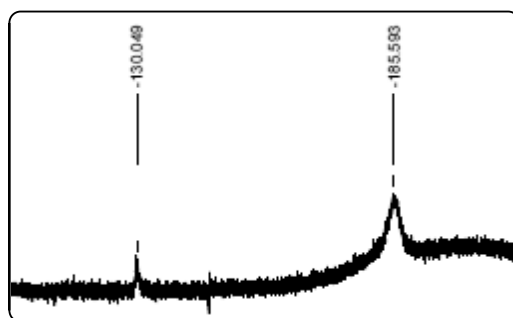
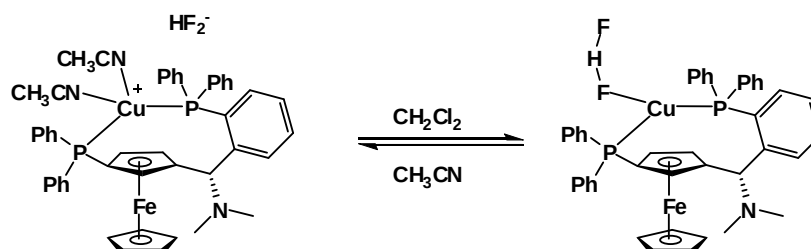


Figure 35 : **376** (^{19}F , CDCl_3)



Équation 116

Les valeurs ^{31}P sont en accord avec les résultats précédemment observés $\delta = -13,9$ ppm (^{31}P , CD_3CN), mais un doublet de doublets est présent en phosphore (attribué au ligand, voir composé **378**). Ce composé est actif en catalyse, ne se dégrade pas en solution et donne un excès énantiomérique de 50 % lors de la réaction modèle d'allylation d'aldéhydes (Partie II : Résultats et discussion : Chapitre VIII.1).

- **377** : Cette expérience a été menée dans le but de tester la solubilité des sels d'argents en présence d'un ligand diphosphine. L' AgHF_2 est insoluble dans le CD_3CN , mais en présence du ligand et après 12 h, une faible quantité de complexes a été analysée.

Les valeurs des pics $\delta = -130$ (^{19}F , CD_3CN) et phosphore $\delta = 2,9$ et $-0,6$ (^{31}P , CDCl_3) ne correspondent à aucune autre valeur observée pour les complexes de 3^e génération et pourraient être attribués à un sel d'argent (Figure 36). Il est important de noter que ces espèces sont restées 12 h dans un tube classique pour spectroscopie RMN et qu'une forte dégradation a été observée.

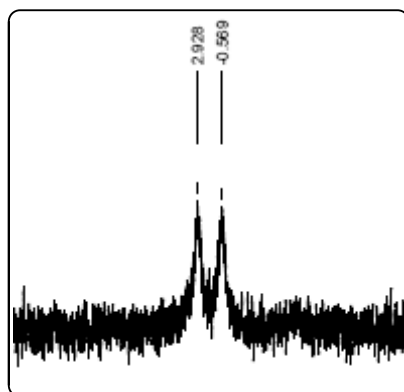


Figure 36 : 377 (^{31}P , CDCl_3)

- **378** : Ce test a été réalisé afin de déterminer les valeurs spectroscopiques du ligand Taniaphos dans l'acétonitrile deutéré. Les diphosphines ne sont pas solubles dans ce solvant, mais après 12 h, une faible quantité a tout de même été détectée. Le doublet de doublets $\delta = -18,41$ ppm ($^2J = 18,3$ Hz) et $-24,24$ ppm ($^2J = 18,4$ Hz) (^{31}P , CD_3CN) est identique au doublet de doublets observé pour le composé **376**. Ces valeurs sont également observées lorsque l'analyse est effectuée dans le solvant CDCl_3 (Figure 37).

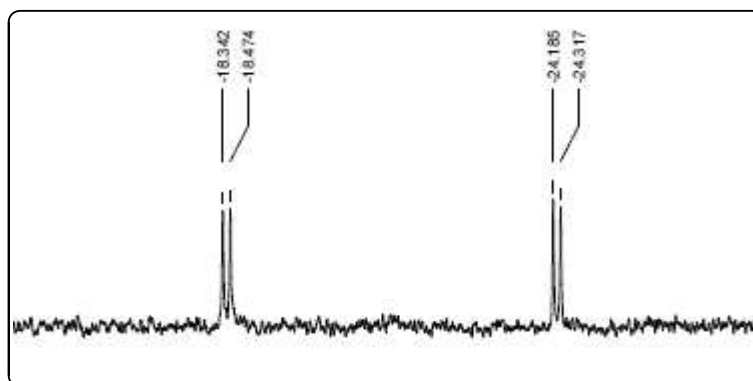


Figure 37 : ligand Taniaphos (^{31}P , CD_3CN)

Important : suite à cette observation, l'attribution exclusive de ce doublet de doublets à un complexe d'argent serait une erreur. En effet, généralement, les ligands génèrent un singulet en RMM ^{31}P cependant, certains ligands tels que la Taniaphos génèrent un doublet de doublets en RMN ^{31}P . Afin de faire la différence entre l'attribution d'un pic au ligand seul ou à une liaison Ag-P, il faudrait faire la RMN de tous les ligands afin d'obtenir leurs références.

Exemples : La Taniaphos dans le CDCl_3 présente un doublet de doublets $\delta = -18,01$ et $-24,45$ ppm (^{31}P , CD_3CN) alors que la DPEPhos présente un singulet $\delta = -16,70$ ppm (^{31}P , CDCl_3)

- **379** : L'analyse du catalyseur **379** complexé par le ligand MeOBiphep indique la présence de l'anion « HF_2^- » et d'une quantité stœchiométrique d'acétonitrile par rapport au ligand $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN). La ^{31}P présente un important déplacement chimique vers les champs faibles $\delta = -3,7$ ppm (^{31}P , CD_3CN) et un doublet de doublets $\delta = 11,53$ ppm ($^2\text{J} = 17,2$ Hz) et $13,52$ ppm ($^2\text{J} = 17,8$ Hz) (^{31}P , CD_3CN).

De manière similaire aux complexes de 2^e génération, lorsque le composé est en solution dans le CD_2Cl_2 il prend un aspect covalent $\delta = -140$ et -172 ppm (^1H , CD_2Cl_2) et serait sous forme cationique dans le CD_3CN .

La spectrométrie de masse indique la présence d'un ion moléculaire « $\text{MeOBiphepCuHF}_2 + \text{H}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 685,47$; 13 %). Ce composé est actif en catalyse, donne un excès énantiomérique de 80 % lors de la

réduction de cétones prochirales (Partie II, Chapitre VIII.1) et il est étonnant de remarquer qu'il ne se dégrade pas en solution malgré la présence de sels d'argent.

- **380** : L'analyse du catalyseur **380** complexé par le ligand DM-Segphos indique la présence de l'anion « HF_2^- » et d'une certaine quantité d'acétonitrile $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN). La ^{31}P présente un important déplacement chimique vers les champs faibles et laisse supposer la formation d'au moins 2 complexes $\delta = 3,2$ et $-8,6$ ppm (^{31}P , CD_3CN).

La spectrométrie de masse indique la présence des ions moléculaires « $\text{DM-SegphosCuHF}_2 + \text{H}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 825,61$; 100%) et « DM-SegphosCu » ($[\text{M}]^+ = 785,32$; 15%). Ce composé est actif en catalyse, ne se dégrade pas et donne un excès énantiomérique de 50 % lors de la réaction d'allylation de cétones prochirales (Partie II, Chapitre VIII.1).

- **381** : L'analyse du catalyseur **381** complexé par le ligand DTBM-Segphos indique la présence de l'anion « HF_2^- » et d'une certaine quantité d'acétonitrile $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN). La ^{31}P présente un important déplacement chimique vers les champs faibles $\delta = -3,11$ ppm (^{31}P , CD_3CN) ; un doublet de doublets attribué à une liaison Ag-P $\delta = 7,78$ ppm ($^2J = 28,0$ Hz) et $11,14$ ppm ($^2J = 28,4$ Hz) (^{31}P , CD_3CN) et un singulet attribué au ligand non complexé $\delta = -15,0$ ppm (^{31}P , CD_3CN).

De manière similaire aux complexes de 2^e génération, lorsque le composé est en solution dans le CD_2Cl_2 , il formerait un complexe

neutre covalent LCuHFH $\delta = -146$ et -193 ppm (^1H , CD_2Cl_2) mais serait sous forme cationique dans le CD_3CN .

La spectrométrie de masse indique la présence d'un ion moléculaire « $\text{DTBM-SegphosCuHF}_2 + \text{H}^+$ » ($[\text{M}]^+ = 1283,20$; 100 %). Ce composé est actif en catalyse, donne un excès énantiomérique de 93 % lors de la réduction de cétones prochirales (Partie II, Chapitre VIII.1) et il est étonnant de remarquer qu'il ne se dégrade pas en solution malgré la présence de sels d'argent.

Micro-analyse : $\text{DTBM-SegphosCuHF}_2 \cdot \text{MeCN}$ (Tableau 26)

Formule : $\text{C}_{76}\text{H}_{104}\text{O}_8\text{P}_2\text{CuF}_2\text{N}$

Masse : 1323,11

	théorique	trouvé	Δ
<u>C</u>	68,93 %	68,19 %	0,74 %
<u>H</u>	7,86 %	7,80 %	0,06 %
<u>P</u>	4,68 %	4,62 %	0,06 %
<u>F</u>	2,87 %	2,32 %	0,55 %
<u>N</u>	1 %	< 0,10 %	~ 0,9 %

Tableau 26

Équation 117

Ent.	Complexes ⁺	Solv.	¹ H	¹⁹ F	³¹ P
<u>385</u>	(Segphos) ₂ CuHF ₂ brut	CD ₃ CN ⁽ⁱ⁾	13,60	- 167	5,5 -8,4
<u>386</u>	(Segphos)CuI	CD ₃ CN	-	-	-10,3
<u>387</u>	(Segphos) ₂ CuHF ₂ purifié	CD ₃ CN ⁽ⁱ⁾	13,66	- 166	6,1 ⁽ⁱⁱ⁾
		CDCl ₃	n.d.	-140 -170	5,2
		CD ₂ Cl ₂	n.d.	-140 ⁽ⁱⁱⁱ⁾ -169	5,6
		acétone	n.d.	-138 ⁽ⁱⁱⁱ⁾ -168	6,2
<u>388</u>	L ₂ CuHF ₂ + LCuI	CD ₃ CN	13,70	- 166	5,2 -9,4
<u>389</u>	(Segphos)CuHF ₂	CD ₃ CN ⁽ⁱ⁾	13,74	- 166	-5,0

⁽ⁱ⁾ + trace de MeCN à ,199 ppm

⁽ⁱⁱ⁾ + doublet de doublets attribué à une liaison Ag-P : $\delta = 10,46$ ppm ($^2J = 17,3$ Hz) et 12,48 ppm ($^2J = 17,3$ Hz) (^{31}P , CD₃CN)

⁽ⁱⁱⁱ⁾ pic très fin

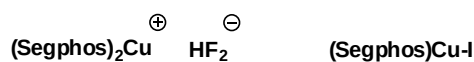
Tableau 27

Important : pour un aperçu de spectres ¹H et ³¹P, voir Partie II : Résultats et discussion, Chapitres VII.4 et VII.5.

- **385** : Le complexe bis ligaté **385** a été préparé en additionnant un excès de ligand sur le composé Cu(MeCN)₄HF₂⁻ **366**. Le ligand n'étant pas soluble, il est aisément séparé des produits par une simple filtration sur millipore. Une simple évaporation du solvant à

l'abri de l'oxygène engendre la formation d'une poudre blanche stable à l'air.

Les analyses ^1H et ^{19}F sont en accord avec les valeurs de l'anion HF_2^- mais la ^{31}P indique clairement la présence de 2 composés $\delta = 5,5$ et $-8,4$ ppm (^{31}P , CD_3CN). L'analyse ^1H indique une certaine quantité d'acétonitrile $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN) (intégration non quantitative, car présence d'impuretés).



RMN dans le CD_3CN

Ce complexe est actif en catalyse, ne se dégrade pas en solution et donne un excès énantiomérique de 70 % lors de l'allylation de cétones prochirales (Partie II, Chapitre VIII.1).

- **386** : Afin d'éviter la contamination des échantillons par des sels d'argent, le temps réactionnel a été fortement diminué, passant de 2 heures à 2 minutes. Le second produit observé lors de la préparation du composé **385** pourrait donc provenir d'une réaction incomplète entre l'iodure de cuivre et le sel d'argent. Cette hypothèse a été confirmée en comparant les données des composés **385** et **386** dont les spectres ^{31}P correspondent $\delta = -8,4$ et $-10,3$ ppm (^{31}P , CD_3CN) respectivement.

(Segphos)Cu-I

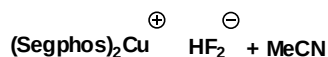
RMN dans le CD_3CN

- **387** : Le ligand Segphos a été choisi, car il forme des complexes isolables par précipitation alors que nous n'avons pu mettre au point de bonnes conditions de purification avec les autres ligands. Après l'ajout d'un excès de ligand sur le complexe **366**, il y aurait donc la formation du composé biscoordiné $L_2Cu^+ HF_2^-$ et de l'iodure de cuivre complexé LCu-I.

En additionnant de l'éther sur la solution d'acétonitrile contenant les deux complexes, il est possible de faire précipiter L_2CuHF_2 . Après une filtration, l'iodure de cuivre est donc extrait du produit désiré.

La valeur $\delta = 6,1$ ppm (^{31}P , CD_3CN) a été attribuée au complexe biscoordiné par deux ligands diphosphine, mais la présence d'un doublet de doublets $\delta = 10,46$ ppm ($^2J = 17,3$ Hz) et $12,48$ ppm ($^2J = 17,3$ Hz) (^{31}P , CD_3CN) est annonciateur d'une contamination par des sels d'argent.

L'analyse 1H révèle la présence d'une quantité stœchiométrique d'acétonitrile par rapport à deux équivalents de ligand $\delta = 1,99$ ppm (1H , CD_3CN).



RMN dans le CD_3CN

De manière similaire aux complexes de 2^e génération, lorsque le composé est en solution dans le $CDCl_3$, il semblerait que le cuivre forme un lien covalent avec un atome de fluor $\delta = -140$ et -170 ppm (1H , CD_2Cl_2).

Une analyse HRMS du composé confirme la présence de sels d'argent, et ce, malgré un temps réactionnel court et une purification par précipitation :

Ions moléculaires « SegphosCu⁺ » ($[M]^+ = 673,08$; 10 %), « (Segphos)₂Cu⁺ » ($[M]^+ = 1283,22$; 100 %) et « (Segphos)₂Ag⁺ » ($[M]^+ = 1329,20$; 20 %). Ce composé est actif en catalyse, donne un excès énantiomérique de 70 % lors de l'allylation de cétones prochirales (Partie II : Résultats et discussion, Chapitre VIII.1)

Il est étonnant de remarquer que ce catalyseur ne se dégrade pas en solution malgré la présence de sels d'argent. La présence d'iodure de cuivre n'interfère pas sur les excès énantiomériques de la réaction d'allylation de cétones.

La structure du complexe **387** a été déterminée par radiocristallographie des Rayons-X (Figure 38). Un des atomes de fluor possède une densité partagée entre deux points et il est aisé de constater qu'une molécule de solvant cocristallise avec le complexe.

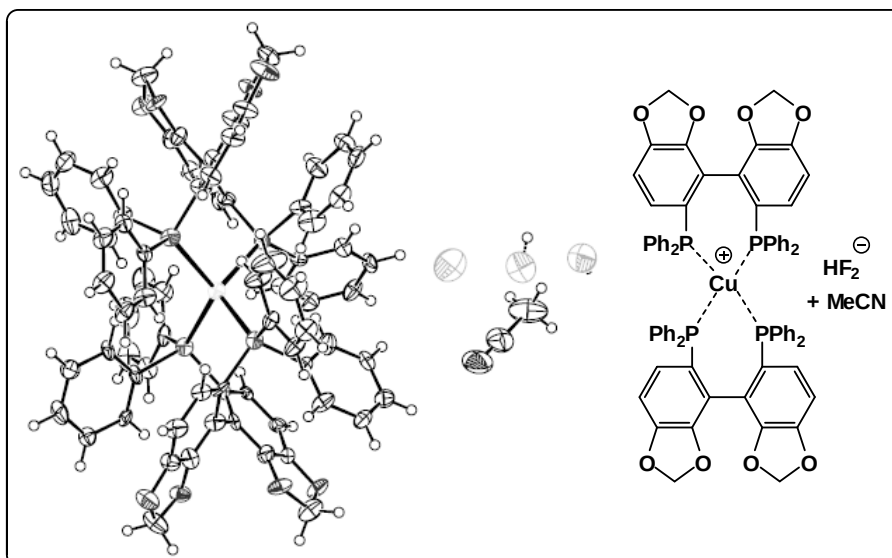
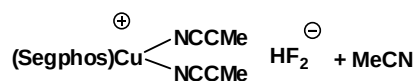


Figure 38

- **388** : la présence de l'iodure de cuivre a été confirmée en mixant les dérivés **386** LCu-I et **387** L_2CuHF_2 purifié. Des conditions similaires au produit **385** L_2CuHF_2 brut ont été observées.
- **389** : La concentration du précurseur **366** n'est pas connue avec précision en solution. En effet, la quantité formée de l'intermédiaire **366** dépend en partie de la qualité des sels d'argents AgHF_2 . Le catalyseur monoliganté a donc été préparé en additionnant le ligand en défaut ($<0,5$ équivalent de ligand par rapport au Cu-I et à l' AgHF_2). Il n'est pas possible de faire précipiter ce complexe, il a donc été isolé par évaporation du solvant sous pression réduite à l'abri de l'oxygène.

Le produit isolé est très propre, et un seul complexe serait formé. Le résidu obtenu devrait également contenir des traces d'iodure de cuivre et de sels d'argents non complexés. Il n'est cependant pas possible d'observer ces derniers lors des analyses RMN.

Les analyses ^1H et ^{19}F confirment la présence de l'anion « HF_2^- » et le déplacement chimique $\delta = -5,0$ ppm (^{31}P , CD_3CN) a été attribué aux complexes porteurs d'un seul ligand « Segphos ». L'analyse ^1H révèle la présence d'une quantité stœchiométrique d'acétonitrile par rapport à trois équivalents de ligand $\delta = 1,99$ ppm (^1H , CD_3CN). Une analyse HRMS a également confirmé la formation du composé « SegphosCu^+ » ($[\text{M}]^+ = 674,08$; 55 %).

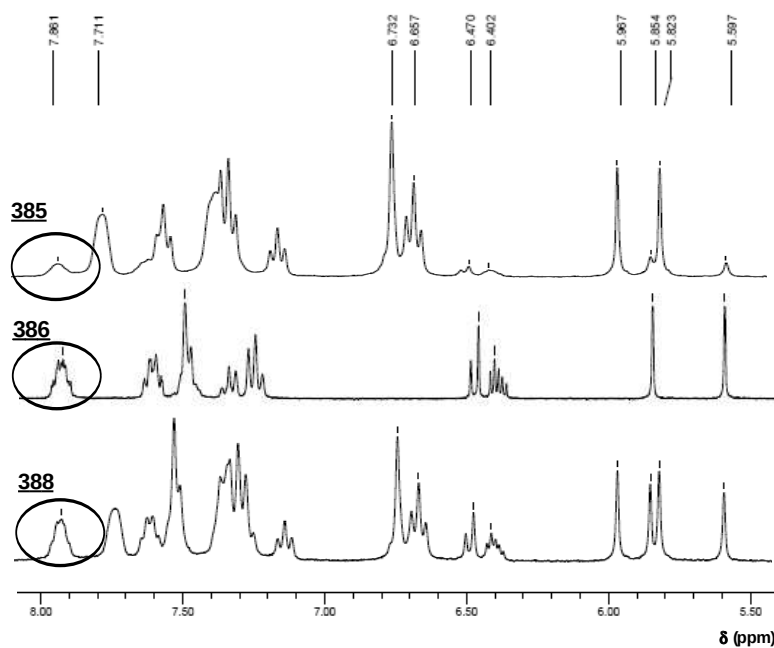


Ce composé est très actif en catalyse, ne se dégrade pas en solution et donne un excès énantiomérique de 33 % lors de l'allylation de cétones prochirales (Partie II : Traitement des résultats, Chapitre VIII.1.2 Allylation de cétones). Il n'est pas impossible que les excès énantiomériques, plus faibles par rapport au composé L_2Cu , s'expliquent par la présence d'impuretés qui catalyseraient la réaction.

VII.4. Analyses ^1H RMN des sous produits

La synthèse des complexes monoligantés ou biligantés a été effectuée au départ du ligand « Segphos », car il permet de différencier les sous produits formés.

- Première comparaison :
 - 1) L_2CuHF_2 brut **385**,
 - 2) LCu-I **386**
 - 3) L_2CuHF_2 brut + LCu-I **388**

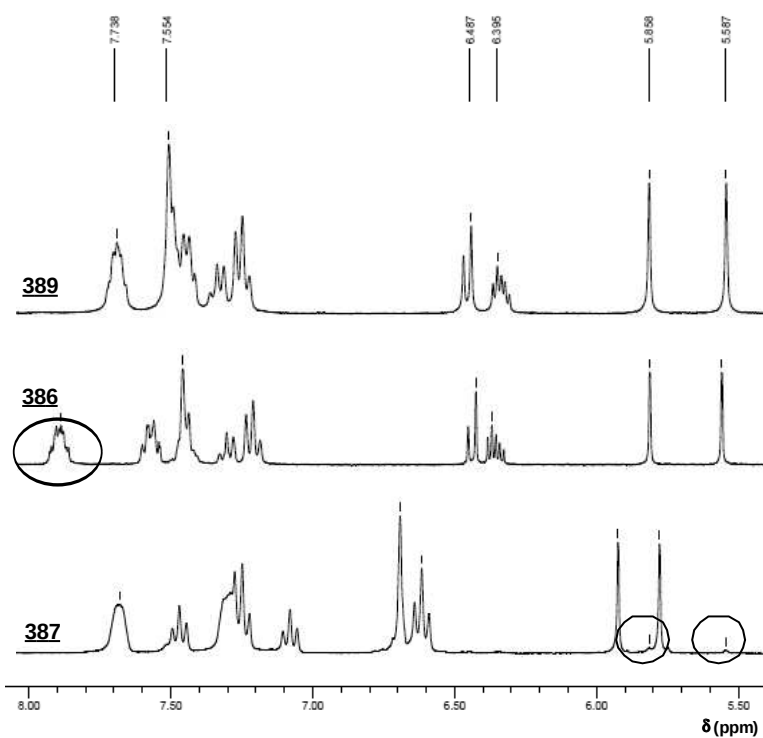


En comparant les composés **385** (L_2CuHF_2 brut ; en haut) et **386** (LCu-I ; au milieu) il est aisé de se rendre compte que l'échantillon **385** est pollué par de l'iodure de cuivre. Le mélange de ces deux produits (L_2CuHF_2 + LCu-I) est représenté sur le spectre RMN du bas, il s'agit du composé **388**.

Les pics $\delta = 7,71$; $6,73$; $6,66$; $5,97$ et $5,82$ ppm (^1H , CD_3CN) sont caractéristiques du composé bisligaté $(\text{Segphos})_2\text{CuHF}_2$ alors que les pics $\delta = 7,86$; $6,47$; $6,40$; $5,85$ et $5,60$ ppm (^1H , CD_3CN) sont caractéristiques du composé iodé $(\text{Segphos})\text{Cu-I}$ **386**.

- Seconde comparaison :

- 1) LCuHF_2 **389**
- 2) LCu-I **386**
- 3) L_2CuHF_2 purifié **387**



La comparaison entre le complexe monoliganté LCuHF_2 **389** (en haut) et le dérivé iodé LCu-I **386** (au milieu) est plus délicate à réaliser, car la plupart des pics possèdent le même déplacement chimique. Seul le pic entouré d'un cercle $\delta = 7,86$ (^1H , CD_3CN) est présent sur le complexe LCu-I **386** alors qu'il est absent sur le composé LCuHF_2 **389**.

Après une purification par précipitation, le complexe bisliganté **387**, représenté par le spectre RMN ^1H du bas, présente des traces d'une impureté dont les pics caractéristiques ont été entourés par un cercle. Suivant les analyses réalisées à la première comparaison RMN, il s'agirait de traces d'iodure de cuivre.

VII.5. Analyse ^{31}P RMN des sous produits

Les conclusions tirées en analysant les spectres ^1H sont également valables lors de l'analyse des spectres ^{31}P . Le composé 385 L_2CuHF_2 brut serait bien constitué de l'iodure de cuivre LCu-I 386 et du complexe bisligaté L_2CuHF_2 387 (Figure 39)

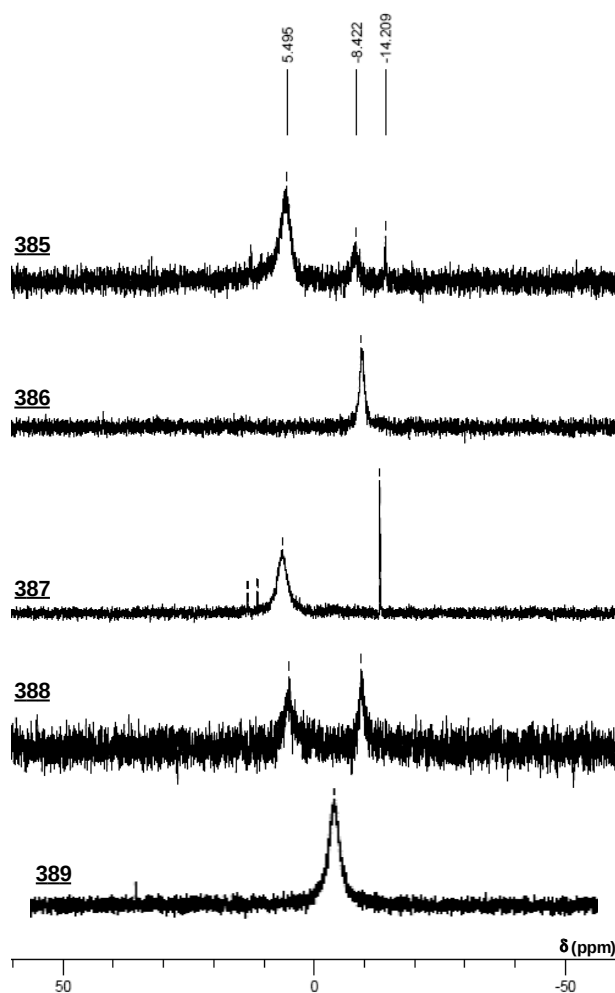


Figure 39

385 : L'échantillon du complexe L_2CuHF_2 brut est composé de 3 pics. Le premier $\delta = 5,5$ ppm a été attribué à L_2CuHF_2 ; le second $\delta = -8,4$ ppm a été attribué à LCu-I et le troisième $\delta = -14,2$ a été attribué au ligand seul.

386 : Le composé LCu-I possède un déplacement chimique $\delta = -10,3$ ppm. La légère différence entre le déplacement chimique des échantillons **385** et **386** s'explique par la largeur du pic ^{31}P engendré par le moment quadropolaire du cuivre.

387 : Le déplacement chimique ^{31}P du complexe L_2CuHF_2 purifié confirme bien l'attribution du pic $\delta = 5,5$ ppm au complexe bisliganté L_2CuHF_2 . Le doublet de doublets a été attribué à la présence de sels d'argent alors que le singulet $\delta = -14,2$ (^{31}P , CD_3CN) appartient au ligand non complexé.

388 : En réalisant une analyse ^{31}P d'une mixture constituée de L_2CuHF_2 purifié et de LCu-I, il est possible d'obtenir un spectre ^{31}P similaire au complexe **385** L_2CuHF_2 brut

389 : Le complexe monoliganté **389** est très propre et un seul pic $\delta = -5,0$ (^{31}P , CD_3CN) est présent. En comparaison avec les valeurs précédentes, il ne se formerait que lorsque le ligand est ajouté en défaut au milieu réactionnel.

Important : Dans les conditions classiques (stœchiométrie : $CuI/AgHF_2/Ligand = 1/1/1$), il y a un problème entre la quantité de ligand ajouté et la quantité de l'intermédiaire **366** $Cu(MeCN)_4HF_2$ présent dans le milieu. La concentration de ce dernier n'est pas connue avec précision et elle est probablement surévaluée, car seul le composé L_2CuHF_2 n'est pas formé.

VII.6. Conclusions

La méthodologie développée pour la préparation des complexes de 3^{ème} génération varie en trois points importants en comparaison avec la synthèse des complexes de 2^{ème} génération.

- I. La verrerie est utilisée pour la 2^{ème} génération de catalyseurs alors que des tubes en plastiques ont été utilisés pour la 3^{ème} génération, évitant la dégradation de l'anion fluoré lors de la cristallisation.
- II. Lors de la formation des complexes de 2^{ème} génération, l'équilibre de formation entre les complexes de cuivre LCuHF_2 et d'argent LAgHF_2 n'est pas contrôlé. Cet équilibre est généré lorsque 1 équivalent de sel d'argent est ajouté à un milieu réactionnel constitué d'1 équivalent de ligand et d' 1 équivalent de sel de cuivre.

En passant par l'intermédiaire **366** $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{HF}_2$ et en filtrant la solution, il est possible de minimiser la quantité de sels d'argent présent dans l'échantillon. La formation du composé LAgHF_2 lors de l'ajout du ligand devient donc négligeable par rapport aux complexes de cuivre.

- III. L'analyse spectrométrique de masse des sous-produits des catalyseurs de 2^{ème} génération révèle la présence de sel d'argent monoliganté LAgHF_2 alors que ces sels sont bisligantés L_2AgHF_2 pour la 3^{ème} génération.

La sélectivité des complexes de 2^{ème} génération en version asymétrique n'a pas été mesurée, car l'objectif initial était la formation de catalyseurs stables.

Cependant, il se pourrait que la stabilité entre ces deux générations soit expliquée par la composition de ces sels d'argent.

En effet, si les propriétés du sel L_2AgHF_2 , stable et isolable, sont connues, il n'en est pas de même pour le composé $LAgHF_2$. Les signes de dégradations (précipité noir qui se forme) pourraient simplement provenir de la dégradation du sel d'argent et non du complexe.

Cette hypothèse est appuyée par le fait que les complexes de 3^{ème} génération, préparés dans de la verrerie, ne se dégradent pas et que les complexes monoligandés tels que $SegphosCuHF_2$ sont stables. La différence majeure entre ces deux générations réside donc dans la composition de ses impuretés : $LAgHF_2$ ou L_2AgHF_2 .

En conclusion, il est primordial de maîtriser les équilibres, la conversion et la stœchiométrie lors de la réaction entre les sels $AgHF_2$ et $Cu-I$. Un excès d'iodure de cuivre devrait diminuer la quantité du sel d'argent $AgHF_2$. La conversion de la réaction de métathèse étant variable en fonction de la pureté des réactifs de départ, il est très difficile d'évaluer la concentration du composé **366** en solution. Il est donc préférable d'ajouter un excès de ligand afin de former exclusivement les complexes L_2CuHF_2 et $LCu-I$. Une méthode efficace pour éliminer les dérivés iodés permet finalement d'isoler des complexes d'une pureté tout à fait acceptable.

Une certaine inconnue réside toutefois sur l'activité des complexes d'argents. Par manque de temps, cette évaluation n'a pas été réalisée. Il est donc très important de maîtriser la contamination des échantillons par ces

composés. Leur présence est généralement faible et varie de manière aléatoire.

Au terme de tous ces différents tests, quelques déplacements chimiques d'espèces connues ont été identifiés (Tableau 28)

Composés	δ (ppm)	RMN
$\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$	- 201	^{19}F , CDCl_3
$(\text{LCu}^+(\text{MeCN})_2)_2 \text{SiF}_6^{2-}$	- 132	^{19}F , CDCl_3
$\text{L}_2\text{Ag}^+ \text{HF}_2^-$	- 166	^{19}F , CD_3CN
DPEPhos	- 16,7	^{31}P , CDCl_3
Taniaphos	dd ⁽ⁱ⁾	^{31}P , CDCl_3
DPEPhosCu(MeCN)$_2^+$ PF$_6^-$	- 15,2	^{31}P , CDCl_3
(DPEPhos)$_2$Ag$^+$ HF$_2^-$	dd ⁽ⁱⁱ⁾	^{31}P , CD_3CN
(Segphos)CuI	-10,3	^{31}P , CD_3CN
(Segphos)CuHF$_2$	-5,0	^{31}P , CD_3CN
(Segphos)$_2$CuHF$_2$	6,1	^{31}P , CD_3CN
DPEPhosCu(MeCN)$_2^+$ PF$_6^-$	2,17	^1H , CDCl_3
	1,99	^1H , CD_3CN
$\text{L}_2\text{Ag}^+ \text{HF}_2^-$	13,9	^1H , CD_3CN

⁽ⁱ⁾ δ = -18,41 ppm (2J = 18,3 Hz) et -24,24 ppm (2J = 18,4 Hz) attribué au ligand « Taniaphos »

⁽ⁱⁱ⁾ δ = -7,71 ppm (2J = 17,8 Hz) et -9,78 ppm (2J = 17,8 Hz) attribué à une liaison Ag-P

Tableau 28

VIII. Synthèse de nouveaux catalyseurs au cuivre, Application aux réactions organiques

VIII.1. Réaction d'allylation

Les réactions d'allylation au départ de fluorures de cuivre sont connues de la littérature¹⁸⁷ et ont été traitées dans la première partie de cette thèse. Au cours de ces travaux, cette réaction a été étudiée en tant que réaction modèle pour le développement de nouveaux catalyseurs au cuivre. En effet, sa mise en œuvre aisée ainsi que l'analyse rapide des alcools homoallyliques ont permis d'élaborer un screening de nombreux paramètres réactionnels.

L'analyse chromatographique sur couche mince (CCM) a permis d'observer l'activité catalytique des nouveaux complexes de cuivre et elle a également permis de mesurer le temps réactionnel.

La conversion a été déterminée par RMN du brut réactionnel et par CCM. Le taux catalytique a été fixé à 5 mol % et l'électrophile ainsi que le dérivé allyle silane ont été ajoutés dans un rapport (1 / 1,5). Les réactions ont été effectuées au départ de 0.24 mmoles d'électrophiles (~25 mg) et les rendements n'ont pas été déterminés, car l'objectif fixé est bien d'obtenir une activité catalytique ainsi qu'un excès énantiomérique.

L'allylation d'aldéhydes peut être initiée, comme expliquée dans la première partie de ce travail, au départ d'un fluorure de cuivre. La nécessité d'utiliser

¹⁸⁷ S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536

un léger excès d'allyle silane par rapport à l'électrophile a été démontrée par l'équipe de Shibasaki en 2002.

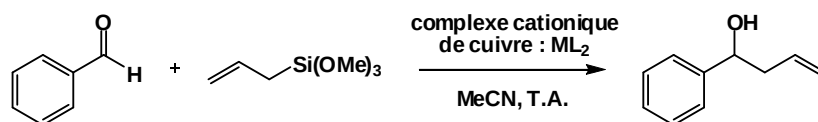
Les excès énantiomériques ont été déterminés par analyse HPLC avec une colonne CHIRALPAK IB (isohexane/EtOH : 95/5, 0,7 ml/min, 205 nm, t_{R1} = 8,6 min, t_{R2} = 9,2 min (minor))

Important : La constitution des complexes cationiques de 3^{ème} génération n'étant pas exactement connue, la stoechiométrie du ligand par rapport au cuivre a été fixée à 2/1. Le taux catalytique proposé n'est donc pas quantitatif. Cependant, l'évaluation d'un taux catalytique oscillant entre 1 et 10 % n'influence pas, ou très peu, les résultats.

VIII.1.1. Allylation d'aldéhydes

VIII.1.1.1. Variation du ligand

Les premières réactions d'allylation ont été réalisées dans l'acétonitrile, car ce solvant permet une très bonne solubilité et stabilité des complexes cationiques de cuivre. Plusieurs complexes synthétisés au départ de divers ligands ont permis d'isoler des alcools homoallyliques avec de bonnes conversions (Tableau 29).



Entrée	L	Solvant	Tps	Conversion	e.e.
1	DPEPhos	MeCN	24 h.	86 %	-
2	Xantphos	MeCN	48 h.	86 %	-
3	DPPbenzène	MeCN	24 h.	93 %	-
4	BINAP	MeCN	24 h.	95 %	-
5	DPPF	MeCN	6 h.	61 %	-
6 ⁽ⁱ⁾	MeCN	MeCN	1 min.	100 %	-
7	Taniaphos (1)	MeCN	48 h.	100 %	4 %

⁽ⁱ⁾ Réaction effectuée au départ du catalyseur : $\text{Cu}(\text{MeCN})_4^+\text{HF}_2^-$ en solution dans MeCN

Taniaphos (1) : Complexe préparé avec un temps de réaction long (15 minutes pour former $\text{Cu}(\text{MeCN})_4^+\text{HF}_2^-$ et 15 minutes pour complexer le ligand)

Tableau 29

Au cours de ces réactions, on peut observer un effet d'accélération de la vitesse de réaction en absence de ligands diphosphines (entrée 6). Malgré une bonne solubilité et une bonne stabilité des complexes cationiques dans l'acétonitrile, les temps réactionnels sont relativement longs et le cycle catalytique est incomplet (entrées 1 à 5). Ces résultats peuvent être expliqués par la dégradation progressive des complexes cationiques générée en présence des réactifs.

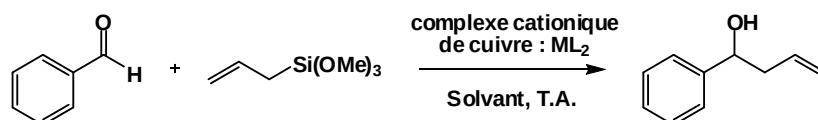
Parmi les différents ligands diphosphines, les ligands ferrocéniques semblent être les plus efficaces, car ils engendrent un cycle catalytique rapide au détriment de la conversion (entrée 5). Cependant, peu de dégradation est observée pour ces complexes et une version énantiosélective au départ du ligand Taniaphos T001-01 (ligand ferrocénique) a donc été étudiée (entrée 7).

Ce complexe cationique « L_2CuHF_2 , $L = \text{Taniaphos}$ » a engendré un cycle catalytique avec une conversion totale après 48 heures de réaction. Il n'a pas généré d'excès énantiomériques et ces résultats pourraient être expliqués par une décomplexation du ligand chiral.

En effet, contrairement au complexe « L_2CuHF_2 , $L = \text{DPPF}$ », le catalyseur formé au départ de la « Taniaphos » génère un cycle catalytique plus lent et des produits de décompositions sont observés dans le milieu réactionnel. Cette décomposition pourrait provoquer la formation du complexe $(MeCN)_4Cu^+HF_2^-$, très actif en catalyse.

VIII.1.1.2. Variation du solvant

Suite à la décomposition progressive des complexes cationiques en présence des réactifs dans l'acétonitrile, le solvant de la réaction a été modifié. Les réactions ont été réalisées à température ambiante et les résultats ont été repris dans le tableau ci dessous (Tableau 30)



Entrée	L	Solvant	Tps	Conversion	e.e.
1	Taniaphos (1)	DME	-	-	-
2	Taniaphos (1)	DMF	-	-	-
3	Taniaphos (1)	MeCN	48 h.	100 %	4 %
4	Taniaphos (1)	EtOH	120 h.	< 5 %	24 %
5	Taniaphos (1)	Dioxane	18 h.	100 %	26 %
6	Taniaphos (1)	THF	3 h.	100 %	33 %
7	Taniaphos (1)	DCM	18 h.	70 %	40 %
8 ⁽ⁱ⁾	Taniaphos (1)	Et ₂ O	3 h.	100 %	50 %
9 ⁽ⁱ⁾	Taniaphos (1)	Hexane	18 h.	100 %	52 %

⁽ⁱ⁾ Problème de solubilité des complexes cationiques

Taniaphos (1) : Complexe préparé avec un temps de réaction long (15 minutes pour former $\text{Cu}(\text{MeCN})_4^+ \text{HF}_2^-$ et 15 minutes pour complexer le ligand)

Tableau 30

La nature du solvant lors des réactions d'allylation a un impact important sur les résultats obtenus. En effet, le DME et la DMF ne permettent pas d'engendrer un cycle catalytique (entrée 1 et 2) et l'éthanol ne permet pas d'obtenir un cycle catalytique significatif (entrée 4). Le temps réactionnel a été diminué au départ de divers solvants (entre 5-9) mais le THF et l'éther se sont montrés les plus efficaces pour engendrer un cycle catalytique rapide (entrée 6 et 8)

La variation du solvant a également permis d'augmenter l'excès énantiomérique des alcools homoallyliques formés. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans l'hexane et l'éther, mais ces derniers engendrent de légers problèmes de solubilité des complexes cationiques (entrée 8 et 9). Le DCM permet une bonne sélectivité au détriment de la conversion et le THF

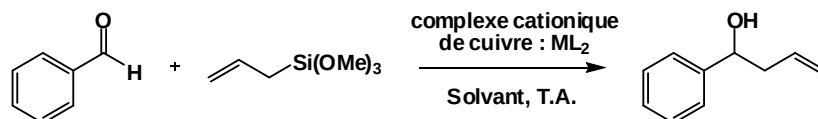
s'est révélé un solvant très attractif et offre un bon compromis entre solubilité, stabilité des complexes cationiques, conversion et sélectivité de la réaction (entrée 6).

VIII.1.1.3. Variation de la préparation des complexes de troisième génération

La reproductibilité est l'un des problèmes majeurs rencontrés lors de l'utilisation des complexes cationiques. S'il faut attendre les complexes cationiques de troisième génération pour obtenir de bons résultats en termes de stabilité, activité catalytique et sélectivité, il faut également attendre une bonne méthode de purification pour observer les premiers résultats reproductibles.

Lors de la préparation des complexes de troisième génération, différentes espèces indésirables peuvent être synthétisées. Parmi celles-ci, on peut citer l'espèce LCu-I qui serait générée par une réaction incomplète de l'iodure de cuivre avec AgHF_2 ainsi que l'espèce monoligantée LCuHF_2 qui serait en équilibre avec l'espèce bisligantée L_2CuHF_2 . La formation et la présence de complexes d'argent LAgHF_2 et/ou L_2AgHF_2 ne sont également pas à exclure.

Ces espèces indésirables auraient pour effet d'altérer la reproductibilité et la sélectivité de la réaction d'allylation. Une bonne méthode de purification pour séparer les trois espèces de cuivre LCu-I ; LCuHF_2 et L_2CuHF_2 ainsi que les complexes d'argent LAgHF_2 et L_2AgHF_2 sont donc indispensables. Pour ce faire, différentes purifications ont été mise en œuvre et les complexes formés ont été engagés dans une réaction d'allylation (Tableau 31)



Entrée	L	Solvant	Tps	Conversion	e.e.
1	Taniaphos (1)	THF	18 h.	100 %	33 %
2	Taniaphos (2)	THF	3 h.	100 %	50 %
3	AgHF ₂ + Taniaphos	THF	3 h.	100 %	0 %
4	Taniaphos (3)	THF	3 h.	100 %	50 %
5	Taniaphos (4)	THF	18 h.	100 %	0 %
6	Taniaphos (5)	THF	48 h.	100 %	30 %
7 ⁽ⁱ⁾	Précipité	THF	-	-	-
8 ⁽ⁱ⁾	Précipité	DCM	-	-	-
9	Cu(MeCN) ₄ HF ₂ + Taniaphos	THF	3 h.	100 %	50 %

- Taniaphos (1) : Complexe préparé avec un temps de réaction long (15 minutes pour former Cu(MeCN)₄⁺HF₂⁻ et 15 minutes pour complexer le ligand), isolé en évaporant tout le solvant
- Taniaphos (2) : Complexe préparé avec un temps de réaction court (2 minutes pour former Cu(MeCN)₄⁺HF₂⁻ et 5 minutes pour complexer le ligand), isolé en évaporant tout le solvant à la pompe à vide
- Taniaphos (3) : Taniaphos (2) mais isolé en évaporant tout le solvant sous flux d'argon

- Taniaphos (4) : complexe préparé en ajoutant $\text{Cu}(\text{MeCN})_4^+\text{HF}_2^-$ sur une solution de THF contenant le ligand Taniaphos et isolé en évaporant le solvant à la pompe à vide
- Taniaphos (5) : Taniaphos (2) préparé dans des piluliers en verre

⁽ⁱ⁾ Le précipité a été récupéré lors de la formation du complexe cationique. Il est formé lorsqu'une quantité importante de Taniaphos est additionnée sur le cuivre $\text{Cu}(\text{MeCN})_4^+\text{HF}_2^-$ en solution dans l'acétonitrile.

Tableau 31

Important : Tous ces complexes ont des spectres RMN ^1H , ^{19}F et ^{31}P sensiblement identiques. Seules trois différences ont été notées :

- Le catalyseur « Taniaphos (1) » préparé en mixant le CuI et AgHF_2 durant 15 minutes présente des traces d'une liaison Ag-L en RMN ^{31}P : $\delta = -3,8$ et $-7,1$ ppm (^{31}P , CD_3CN) (Figure 40).

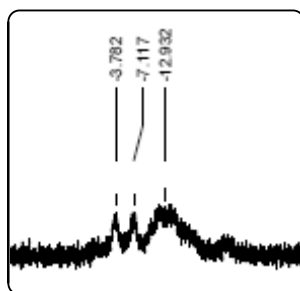


Figure 40 : composé « Taniaphos (1) » (^{31}P , CD_3CN)

- Le catalyseur « Taniaphos (4) » préparé en solubilisant le ligand dans le THF présente des traces du solvant THF en RMN ^1H : $\delta = 3,6$ et $1,8$ ppm (^{31}P , CD_3CN).

- Le catalyseur « Taniaphos (5) » préparé dans des piluliers en verre présente des traces d'une impureté en RMN ^{19}F : $\delta = -152$ ppm (^{19}F , CD_3CN) (Figure 41).

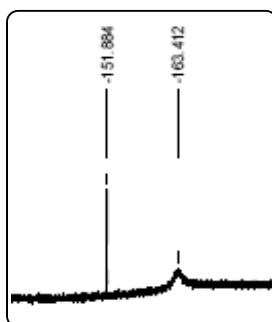


Figure 41

La première observation importante a été réalisée en variant le temps réactionnel de la formation du complexe $(\text{MeCN})_4\text{CuHF}_2$. Un excès énantiomérique plus faible est observé lorsque le Cu-I et AgHF_2 sont agités ensemble durant 15 minutes en comparaison avec le complexe formé lorsque ces deux espèces sont agitées durant un temps réactionnel court (entrée 1 et 2). Ce résultat pourrait être expliqué par la présence de trace d'argent en solution qui catalyserait la réaction sans sélectivité (entrée 3).

De bons résultats ont donc été obtenus en préparant les complexes avec des temps réactionnels courts et en les isolant par évaporation du solvant sous pression réduite (entrée 2) ou sous flux d'argon (entrée 4).

Différentes méthodes pour la préparation des complexes ont également été testées. La première consiste à ajouter le complexe $(\text{MeCN})_4\text{CuHF}_2$ en solution dans l'acétonitrile sur une solution de THF contenant le ligand

chiral. Après agitation, tout le solvant est évaporé sous pression réduite (entrée 5). Le complexe de cuivre obtenu est ensuite testé lors d'une réaction d'allylation et de manière très étonnante, malgré une conversion totale, aucun excès énantiomérique n'a été constaté.

La seconde méthode consiste à préparer les complexes cationiques dans des piluliers en verre à la place de tubes en plastique. Le mode opératoire est identique à la synthèse du complexe « Taniaphos (2) » mais le composé isolé engendre un cycle catalytique plus lent et les excès énantiomériques sont également plus faibles (entrée 6).

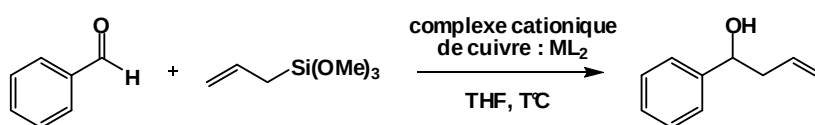
Le temps réactionnel, le solvant ainsi que le récipient utilisé pour la préparation des complexes sont donc trois paramètres déterminants pour obtenir de bons résultats et une bonne sélectivité. Les réactions d'allylations peuvent être réalisées dans de la verrerie et en utilisant le THF comme solvant, car le fluorure est consommé immédiatement par l'allylsilane dans la première étape d'activation du précatalyseur. **Par contre**, la préparation des complexes cationiques ne peut pas être réalisée dans de la verrerie et en utilisant du THF pour solubiliser le ligand.

Deux autres tests ont été réalisés en effectuant une réaction au départ des précipités formés lors de la préparation des complexes cationiques. Ce précipité apparaît lorsque le ligand est ajouté sur une solution d'acétonitrile contenant le $(\text{MeCN})_4\text{CuHF}_2$. Après filtration, ce solide n'engendre pas de réaction, car il s'agit très majoritairement du ligand non complexé (entrée 7 et 8).

Le dernier test a été réalisé en préparant le catalyseur en additionnant séparément et de manière stœchiométrique le ligand chiral et le complexe $(\text{MeCN})_4\text{CuHF}_2$ (entrée 9). Les excès énantiomériques ainsi que la vitesse de réaction obtenus par cette méthode sont similaires aux résultats obtenus en utilisant les complexes « Taniaphos (2) et Taniaphos (3) » (entrée 2 et 4).

VIII.1.1.4. Modification des conditions réactionnelles

L'optimisation de la réaction d'allylation n'est pas l'objectif de ces travaux. Le développement de cette réaction ainsi que son extension à d'autres aldéhydes n'ont donc pas été étudiés. Cependant, 2 tests ont tout de même été réalisés afin d'observer l'impact de la température du milieu réactionnel ainsi que la nature du contenant de la réaction (Tableau 32).



Entrée	L	T°C	Tps	Conversion	e.e.
1	Taniaphos (2)	25	3 h.	100 %	50 %
2	Taniaphos (2)	0	18 h.	100 %	54 %
3 ⁽ⁱ⁾	Taniaphos (2)	25	48 h.	90 %	30 %

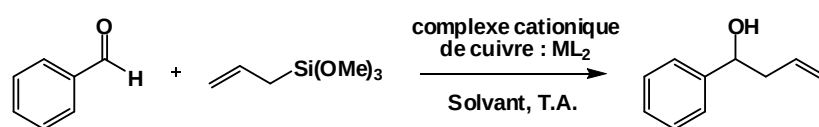
⁽ⁱ⁾ Réaction effectuée dans un tube en polypropylène à la place d'un ballon en verre.

Tableau 32

Les réactions d'allylations ne peuvent être réalisées à une température inférieure à -20°C. Les excès énantiomériques observés ne varient cependant pas de manière significative (entrées 1 et 2). Lorsque la réaction est effectuée dans un tube en plastique et non dans de la verrerie, la vitesse de réaction, la conversion et les excès énantiomériques diminuent (entrée 3).

VIII.1.1.5. Variation du ligand chiral

Suite aux résultats encourageants obtenus en préparant les complexes au départ du ligand chiral Taniaphos, trois autres complexes chiraux ont été préparés par les ligands MeOBiphep, Segphos et DTBM-Segphos (Tableau 33).



Ent.	L	Solvant	Tps	Conversion	e.e.
1 ⁽ⁱ⁾	MeOBiphep	Hex / Et ₂ O	18 h.	100%	10 %
2 ⁽ⁱ⁾	Segphos	Hex / Et ₂ O	18 h.	100 %	8 %
3 ⁽ⁱ⁾	DTBM-Segphos	Hex / Et ₂ O	18 h.	100 %	34 %
4	MeOBiphep	THF	18 h.	100%	9 %
5	Segphos	THF	18 h.	100 %	5 %
6	DTBM-Segphos	THF	18 h.	100 %	40 %
7 ⁽ⁱⁱ⁾	Cu(MeCN) ₄ HF ₂ + MeOBiphep	THF	36 h.	100%	8 %
8 ⁽ⁱⁱ⁾	Cu(MeCN) ₄ HF ₂ + Segphos	THF	36 h.	100 %	0 %
9 ⁽ⁱⁱ⁾	Cu(MeCN) ₄ HF ₂ + DTBM-Segphos	THF	-	-	-

- (i) Pas de conversion observée lorsque l'hexane est utilisé comme solvant, observation d'une conversion en ajoutant de l'éther. Des problèmes de solubilité des complexes ont été rencontrés lors de ces réactions
- (ii) Les complexes cationiques n'ont pas été isolés, la réaction a été effectuée en mélangeant *in situ* le ligand et le cuivre : $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{HF}_2$ en solution dans l'acétonitrile

Tableau 33

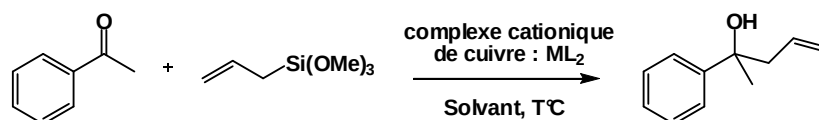
Les excès énantiomériques les plus élevés ont été obtenus dans l'hexane (Tableau 30). Les trois premiers tests ont donc été réalisés dans ce solvant. Malheureusement, en raison d'un problème de solubilité, aucune conversion n'a été observée. En ajoutant de l'éther au milieu réactionnel, une conversion a été obtenue, mais les excès énantiomériques sont faibles (entrée 1, 2 et 3).

Le solvant de réaction a donc été remplacé par le THF qui s'est révélé très efficace pour solubiliser les complexes cationiques tout en permettant des excès énantiomériques satisfaisants. Le plus élevé a été obtenu pour le ligand DTBM-Segphos, mais ils restent tout de même inférieurs à l'excès obtenu par le complexe « Taniaphos (2) » (entrée 4-6).

Les trois derniers tests ont été réalisés en préparant le catalyseur en additionnant séparément et de manière stœchiométrique le ligand chiral et le complexe $(\text{MeCN})_4\text{CuHF}_2$ (entrée 7-9). Les excès énantiomériques obtenus par cette méthode sont relativement comparables aux résultats observés en isolant les complexes. Cependant, de manière surprenante, aucune réaction n'a été observée pour le ligand DTBM-Segphos (entrée 9).

VIII.1.2. Allylation de cétones

Le développement de la méthodologie permettant la synthèse des complexes cationiques a permis une allylation d'aldéhydes avec un excès énantiomérique de 50 % en utilisant le THF comme solvant et le complexe « Taniaphos (2) » comme catalyseur. Afin d'évaluer l'efficacité de ces nouveaux complexes cationiques, une réaction d'allylation sur des électrophiles de type cétone a été mise en œuvre (Tableau 34).



Entrée	L	Solvant	Tps	Conversion	e.e.
1	MeOBiphep	THF	72 h.	10%	14 %
2	Taniaphos (2)	THF	72 h.	10 %	10 %
3	DTBM-Segphos	THF	72 h.	30 %	39 %
4	Segphos (1)	THF	18 h.	100 %	70 %
5	Segphos (1)	THF, -20°C	24 h.	80 %	70 %
6	Segphos (1)	DMF	-	-	-
7	Segphos (1)	Et ₂ O	72 h.	90 %	54 %
8	DM-Segphos	Et ₂ O	72 h.	80 %	50 %
9	Segphos (2)	THF	18 h.	100 %	61 %
10	Segphos (3)	THF	18 h.	100 %	70 %
11	Segphos (4)	THF	1 h.	100 %	33 %

- Segphos (1) : Complexe préparé avec un temps de réaction court (2 minutes pour former $\text{Cu}(\text{MeCN})_4^+\text{HF}_2^-$ et 5 minutes pour complexer le ligand), isolé en évaporant tout le solvant à la pompe à vide (présence de L^*CuI)
- Segphos (2) : Segphos (1) mais isolé en évaporant partiellement l'acétonitrile, repris avec un minimum de THF et précipité avec de l'hexane
- Segphos (3) : Segphos (1) mais isolé en le précipitant avec de l'éther (trace de L^*CuI)
- Segphos (4) : Complexe de cuivre monoliganté (ML^+ déterminé par HRMS) préparé en ajoutant 0,5 équivalent de ligand et isolé en évaporant tout le solvant à la pompe à vide

Tableau 34

Les premières réactions ont été réalisées au départ des catalyseurs formés par les ligands chiraux MeOBiphep, Taniaphos T001-01, DTBM-Segphos et Segphos. Les trois premiers catalyseurs se sont montrés actifs en catalyse malgré une vitesse de réaction lente et de faibles excès énantiomériques (entrée 1-3).

En comparaison avec les réactions d'allylation d'aldéhydes, l'allylation de cétones est moins efficace lorsque le complexe « Taniaphos (2) » est utilisé. Par contre, une bonne activité catalytique du complexe « Segphos (1) » a permis de préparer des alcools homoallyliques avec un temps réactionnel relativement court et de bons excès énantiomériques (entrée 4).

La diminution de la température du milieu réactionnel (entrée 5) ou l'utilisation du solvant DMF ou Et_2O (entrée 6 et 7) n'a pas permis d'améliorer la sélectivité de la réaction. La synthèse du complexe DM-Segphos, intermédiaire stérique entre la Segphos et la DTBM-Segphos, n'a pas engendré de meilleurs résultats (entrée 8)

Le complexe « Segphos (1) » s'est révélé très intéressant, car il peut être précipité en ajoutant un mélange THF/Hexane (entrée 9) ou simplement de l'éther (entrée 10) lorsqu'il est en solution dans l'acétonitrile. Ce procédé de précipitation est très intéressant, car le complexe LCu-I ainsi que le complexe monoligaté LCuHF₂ ne précipitent pas et restent dans le filtrat. Ils peuvent donc être séparés du catalyseur L₂CuHF₂ aisément.

La sélectivité de la réaction n'est cependant pas améliorée après la purification des complexes cationiques (entrée 9 et 10) et ces résultats ont été attribués au fait que l'espèce LCu-I n'interférerait pas lors du cycle catalytique.

L'espèce monoligatée LCuFH₂ a également été préparée en additionnant 0,5 équivalent de ligand et a été déterminée par HRMS. Cette espèce s'est révélée très active en catalyse et permet une conversion totale en moins d'une heure de réaction. Les excès énantiomériques sont cependant faibles et pourraient être attribués à la décomplexation du ligand (entrée 11). La présence d'impuretés n'est également pas à exclure, car il n'a pas été possible de faire précipiter ce complexe ; tout le solvant a donc été évaporé sous pression réduite.

VIII.2. Réduction de cétone par PhSiH_3

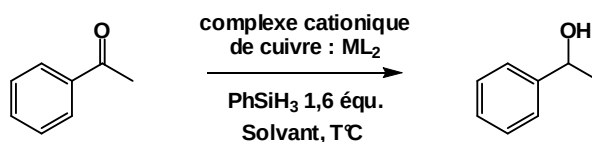
L'addition de dérivés alkyles au départ des nouveaux complexes cationiques s'est révélée très efficace et d'excellents résultats ont été atteints. En effet, les complexes se sont révélés actifs en catalyse, ils ont offert une bonne conversion de la réaction et une bonne sélectivité sur deux types d'électrophiles (aldéhydes et cétones).

Comme il a été présenté dans la partie bibliographique de cette thèse, différentes réactions ont été réalisées avec succès au départ de diverses sources de cuivre, mais en nécessitant parfois l'ajout d'additifs. L'un des objectifs principaux de ces nouveaux catalyseurs au cuivre serait d'ajouter plusieurs types de nucléophiles sur différents électrophiles au départ d'un seul type de catalyseur et sans ajout d'additifs. Après l'addition de dérivés alkyles, notre étude s'est donc tournée vers l'addition de dérivés hydrures.

En comparaison avec les résultats connus de la littérature,¹⁸⁸ la réduction de cétones au départ d'une source d'hydrures de type PhSiH_3 par les complexes cationiques de cuivre a été testée (Tableau 35).

Le rapport énantiomérique est déterminé par GC chirale (gradient de 130 à 170°C ; ratio de 0,5°C/min ; débit de 1,2 ml/min ; $t_1 = 9,047$ min et $t_2 = 9,388$ min).

¹⁸⁸ N. Mostefai, S. Sirol, J. Courmarcel, O. Riant, *Synthesis*, **2007**, 1265-1271



Ent.	L	Solvant, T°C	Tps	Conv.	e.e.
1	MeOBiphep	Toluène, 25°C	48 h.	100%	80 %
2	Taniaphos (T001-01)	Toluène, 25°C	48 h.	100 %	0 %
3	DTBM-Segphos	Toluène, 25°C	48 h.	100 %	80 %
4	DTBM-Segphos	THF, -50°C	6 h.	100 %	93 %

Tableau 35

Selon les résultats connus de la littérature, il est possible d'atteindre d'excellent excès énantiomérique en utilisant le Toluène comme solvant à une température de -50°C. Les trois premières réactions ont donc été réalisées dans ce solvant, mais à température ambiante afin d'observer l'activité catalytique de ces complexes pour ce type de réaction.

Au terme de deux jours de réactions, une bonne conversion a été atteinte et de très bons excès énantiomériques ont été observés. Les conditions optimales connues de la littérature n'ont pas été testées mais le THF s'étant révélé très efficace pour les réactions d'allylation, une réaction a été effectuée à basse température dans ce solvant. Dans ces conditions, un excès énantiomérique de 93 % a été atteint avec une très bonne vitesse de réaction au départ du complexe formé par le ligand DTBM-Segphos (entrée 4).

VIII.3. Réduction 1,4-aldolisation intermoléculaire

L'addition d'un nucléophile de type hydrure a été réalisée avec succès au départ des complexes cationiques de cuivre sur des électrophiles de type cétones avec d'excellents résultats. L'application de cette méthodologie à une réaction de réduction 1,4- suivit d'une aldolisation permettrait de créer une nouvelle liaison carbone-carbone. Cette réaction a été développée dans le laboratoire du Professeur Riant au départ du système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ + Taniaphos (Tableau 36).¹⁸⁹

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OMe} + \text{Cyclohexane}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{Toluène, 25°C}]{\text{catalyseur (5 mol \%), PhSiH}_3 (1,6 \text{ équ.})} \text{Cyclohexane}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$

Ent.	catalyseur	Conv.	Syn/Anti	e.e. _(Syn)	e.e. _(Anti)
1	$\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ + Taniaphos	90%	68 / 32	67 %	39 %
2	$(\text{Taniaphos})_2\text{CuHF}_2$	90%	64 / 36	67 %	48 %

Tableau 36

En comparaison avec les résultats connus de la littérature (entrée 1), le produit d'aldolisation est formé avec une sélectivité similaire au départ du complexe cationique (entrée 2).

Il est important de noter que selon la littérature, une sélectivité syn/anti de 88/12 avec un excès énantiomérique de 97 % et 74 % respectivement ont été obtenus lorsque la réaction a été effectuée à -50°C dans le toluène.

¹⁸⁹ J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1292

Cependant, l'objectif de ces travaux n'est pas l'optimisation des conditions réactionnelles, mais bien l'application de notre méthodologie à différents types de réactions. Les résultats étant similaires en comparaison avec la littérature, l'étude de ces réactions n'a pas été approfondie.

VIII.4. Réduction 1,4 aldolisation intramoléculaire

La réduction 1,4-intermoléculaire étant réalisable au départ des complexes cationiques de cuivre, une version intramoléculaire a été développée en comparaison avec les résultats connus de la littérature.

Cette réaction a été réalisée dans le but de l'appliquer à une synthèse formelle d'un intermédiaire de la Marrubiine, un produit naturel qui possède des vertus thérapeutiques. Cependant, la synthèse de cet intermédiaire sera décrite à la fin de ces travaux (Tableau 37).¹⁹⁰

Ent.	Catalyseur	Conv.	Cis/Trans	e.e. _(Cis)	e.e. _(Trans)
1	CuF(PPh ₃) ₃ + Taniaphos	100 %	100 / 0	86 %	-
2	Taniaphos (2)	100 %	87 / 13	86 %	76 %

Tableau 37

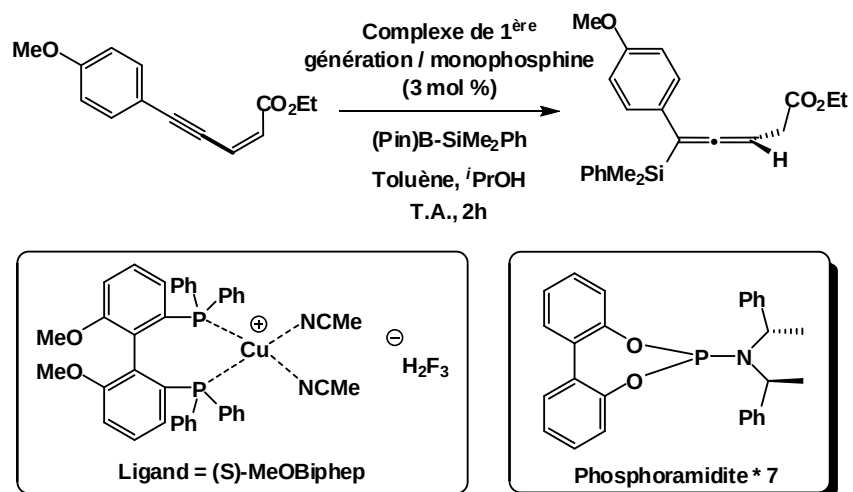
¹⁹⁰ J. Deschamp, T. Hermant, O. Riant, Tetrahedron, available online 21 july 2011

La méthode utilisant le catalyseur $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ + Taniaphos ou le catalyseur cationique de cuivre permettent tous les deux d'aboutir aux produits d'aldolisation intermoléculaire avec de très bons résultats. Les excès énantiomériques sont comparables malgré une sélectivité cis/trans plus faible pour le complexe cationique (entrée 1 et 2).

VIII.5. Synthèse d'allènes silylés chiraux

La synthèse des nouveaux complexes cationiques de cuivre a été entreprise au cours du travail préliminaire réalisé par le Docteur Julien PETRIGNET. L'objectif initial de ce projet était d'ajouter un nucléophile silylé sur des électrophiles de type enynes en version asymétrique.

Malgré de nombreuses tentatives, aucun excès énantiomérique significatif n'a été mesuré. Seul le complexe de 1^{ère} génération constitué d'un ligand (S)-MeOBiphep a généré un excès énantiomérique de 40 % à condition d'inclure dans le milieu réactionnel la monophosphine chirale « phosphoramidite * 7 » (Équation 118)

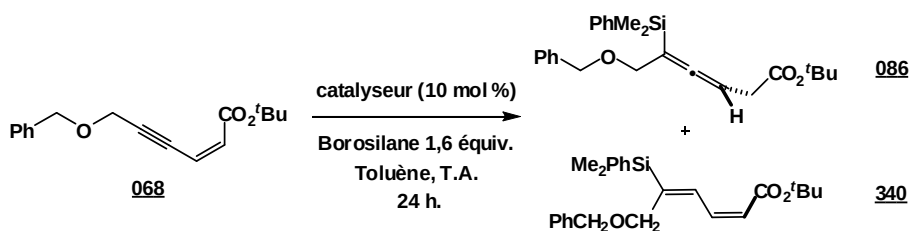


Équation 118

Suite à la méthodologie développée au cours de cette thèse, il est maintenant possible de préparer de manière reproductible de nouveaux catalyseurs au cuivre porteur de ligands chiraux.

VIII.5.1. Première approche

Le catalyseur ayant déjà fait ses preuves lors de réactions d'allylation ou de réduction, il a été utilisé pour additionner un nucléophile silylé afin de former des allènes silylés chiraux (Tableau 38).



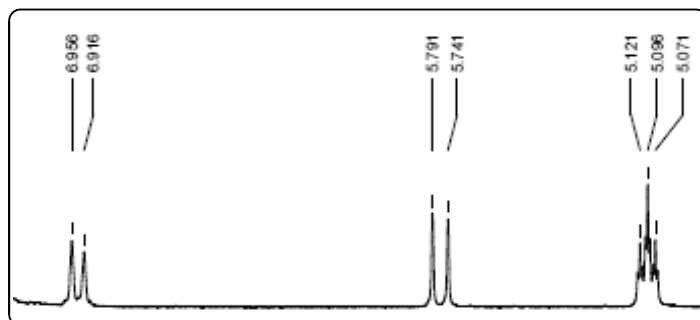
Ent.	Catalyseur	Conv.	Proportion <u>allène / 340</u>	e.e. de l'allène <u>086</u>
1	CuF(PPh ₃) ₃	100 %	24 / 76	0 %
2	(Segphos) ₂ CuHF ₂	100 %	64 / 44	0 %
3	(DTBM-Segphos) ₂ CuHF ₂	0 %	-	-
4	(MeOBiphep) ₂ CuHF ₂	100 %	84 / 16	0 %
5	(Taniaphos) ₂ CuHF ₂	0 %	-	-

Tableau 38

Important : Les complexes cationiques n'ont pas été purifiés, ils ont été isolés en évaporant le solvant (entrées 2-5). Il s'agit des complexes décrits précédemment (Partie II : Résultats et discussion, Chapitres VII.3 et VII.4). Ces réactions ont été réalisées sur petites quantités pour mesurer les excès énantiomériques, les rendements n'ont donc pas été déterminés et la conversion ainsi que le rapport entre l'allène et les produits secondaires ont été déterminés par ¹H RMN après une filtration du brut réactionnel sur silice.

Les premières réactions ont été réalisées au départ du composé 068. La synthèse de ce type de composé a été expliquée précédemment (Partie II : Résultats et discussion, Chapitre V.3). Le Toluène a été utilisé comme solvant, mais il a généré des problèmes pour solubiliser les catalyseurs.

L'analyse ¹H RMN révèle aisément la présence du pic caractéristique de l'allène $\delta = 5,10$ ppm (¹H, CDCl₃) ainsi que les pics caractéristiques du dérivé sorbate de stéréochimie trans/trans $\delta = 5,77$ et $6,93$ ppm (¹H, CDCl₃) (entrée 4) (Figure 42).

Figure 42 : entrée 4 (^1H , CDCl_3)

La formation du produit secondaire de type sorbate serait expliquée par l'hydrolyse du vinylcuivre avant son isomérisation en allène (Figure 43).

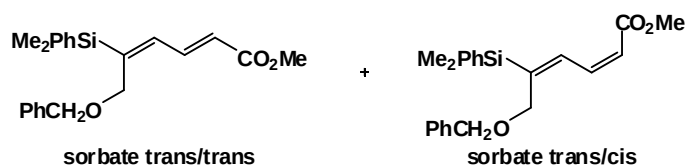


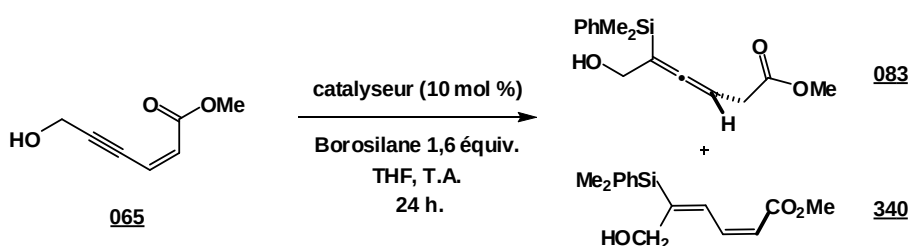
Figure 43

Le catalyseur $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ engendre la formation d'un mélange de sous produits de stéréochimie trans/trans et trans/cis (entrée 1) alors que les complexes de 3^{ème} génération ne génèrent qu'un seul sous produit de stéréochimie trans/trans (entrée 2 et 4) (Figure 43).

Malgré une bonne conversion, aucun excès énantiomérique n'a été mesuré, que ce soit au départ du catalyseur complexé par le ligand Segphos ou par le ligand MeOBiphep (entrée 2 et 4).

VIII.5.2. Seconde approche

Les problèmes de solubilité rencontrés dans le Toluène ainsi que l'encombrement stérique important du substrat **068** nous ont poussés à modifier le solvant réactionnel et à réaliser les tests catalytiques à partir du substrat **065** (Tableau 39).



Ent.	Catalyseur	Conv.	Proportion allène / 340	e.e. de l'allène 083
1	CuF(PPh ₃) ₃	100 %	30 / 70	0 %
2	(Segphos) ₂ CuHF ₂	100 %	25 / 75	0 %
3	(DM-Segphos) ₂ CuHF ₂	100 %	8 / 92	0 %
4	(DTBM-Segphos) ₂ CuHF ₂	0 %	-	-
5	(MeOBiphep) ₂ CuHF ₂	0 %	-	-
6	(Taniaphos) ₂ CuHF ₂	0 %	-	-

Tableau 39

Important : Les complexes cationiques n'ont pas été purifiés, ils ont été isolés en évaporant le solvant (entrées 2-6). Il s'agit des complexes décrits précédemment (Partie II : Résultats et discussion, Chapitres VII.3 et VII.4). Ces réactions ont été réalisées sur petites quantités pour mesurer les excès énantiomériques, les rendements n'ont donc pas été déterminés et la

conversion ainsi que le rapport entre l'allène et les produits secondaires ont été déterminés par ^1H RMN après une filtration du brut réactionnel sur silice. En effet, l'encombrement stérique de l'ényne **068** pourrait être à l'origine de l'absence de sélectivité en provoquant une décomplexation du ligand asymétrique. Le substrat **065** a donc été préparé par un couplage de Sonogashira entre l'alcyne terminal et le dérivé iodovinyle correspondant

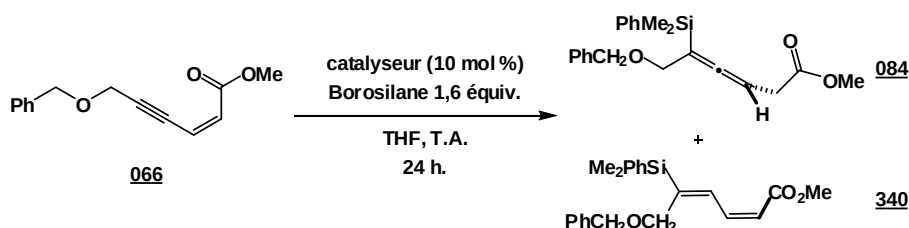
Malheureusement, ce substrat de départ n'est pas idéal pour la synthèse d'allènes, car les produits secondaires de type sorbate ont été isolés majoritairement (entrées 1-3). Seul le catalyseur complexé par le ligand Segphos a généré l'allène en quantité non négligeable, mais aucun excès énantiomérique n'a été mesuré (entrée 2).

Dans les autres cas, seul le produit de départ a été observé (entrées 4-6).

La formation importante des produits secondaires pourrait être expliquée par la présence de l'alcool propargylique non protégé qui favoriserait l'hydrolyse du vinylcuivre avant son isomérisation en allène.

VIII.5.3. Troisième approche

Afin d'augmenter la proportion d'allènes formés, l'alcool a été protégé par un groupement benzyle. La synthèse de ce type de substrat a été expliquée préalablement (Partie II : Résultats et discussion, Chapitre V.5).



Ent.	Catalyseur	Conv.	Proportion allène / 340	e.e. de l'allène 084
1	CuF(PPh ₃) ₃	100 %	73 / 27	0 %
2	(Segphos) ₂ CuHF ₂	93 %	72 / 28	0 %
3	(DM-Segphos) ₂ CuHF ₂	0 %	-	-
4	(DTBM-Segphos) ₂ CuHF ₂	0 %	-	-
5	(MeOBiphep) ₂ CuHF ₂	92 %	83 / 17	0 %
6	(Taniaphos) ₂ CuHF ₂	0 %	-	-

Tableau 40

Important : Les complexes cationiques n'ont pas été purifiés, ils ont été isolés en évaporant le solvant (entrées 2-5). Il s'agit des complexes décrits précédemment (Partie II : Résultats et discussion, Chapitres VII.3 et VII.4). Ces réactions ont été réalisées sur petites quantités pour mesurer les excès énantiomériques, les rendements n'ont donc pas été déterminés et la conversion ainsi que le rapport entre l'allène et les produits secondaires ont été déterminés par ¹H RMN après une filtration du brut réactionnel sur silice.

En protégeant l'alcool, une amélioration significative en faveur de la formation de l'allène a été mesurée. Au départ du substrat **066**, il est en effet possible de générer l'allène majoritairement, et ce, quel que soit le catalyseur employé.

Les catalyseurs complexés par les ligands Segphos ou MeoBiphep se sont montrés les plus efficaces pour générer l'allène désiré de manière significative (entrée 2 et 5).

En ^1H RMN, il est aisé d'observer le proton allénique $\delta = 5,1$ ppm (^1H , CDCl_3) ; le produit de départ $\delta = 6,16$ ppm (^1H , CDCl_3) ainsi que le produit secondaire de stéréochimie trans/trans $\delta = 5,83$ et $6,95$ ppm (^1H , CDCl_3) (entrée 5) (Figure 44)

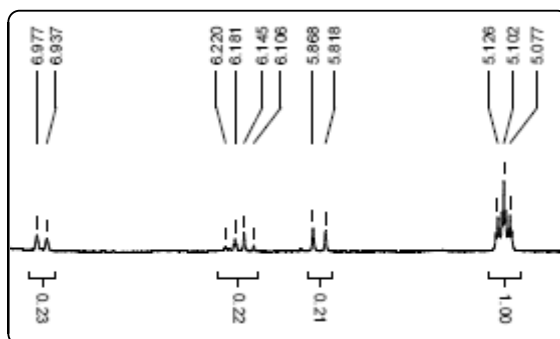


Figure 44 : entrée 5 (^1H , CDCl_3)

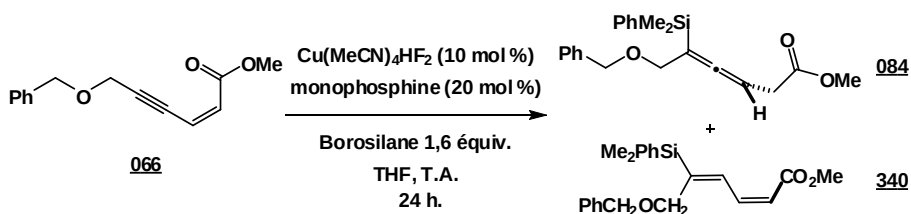
Les complexes constitués du ligand (DM)-Segphos, (DTBM)-Segphos et Taniaphos se sont montrés inefficaces et n'ont pas engendré de cycle catalytique (entrées 3,4 et 6). Au cours de toutes ces réactions, aucun excès énantiomérique n'a été mesuré.

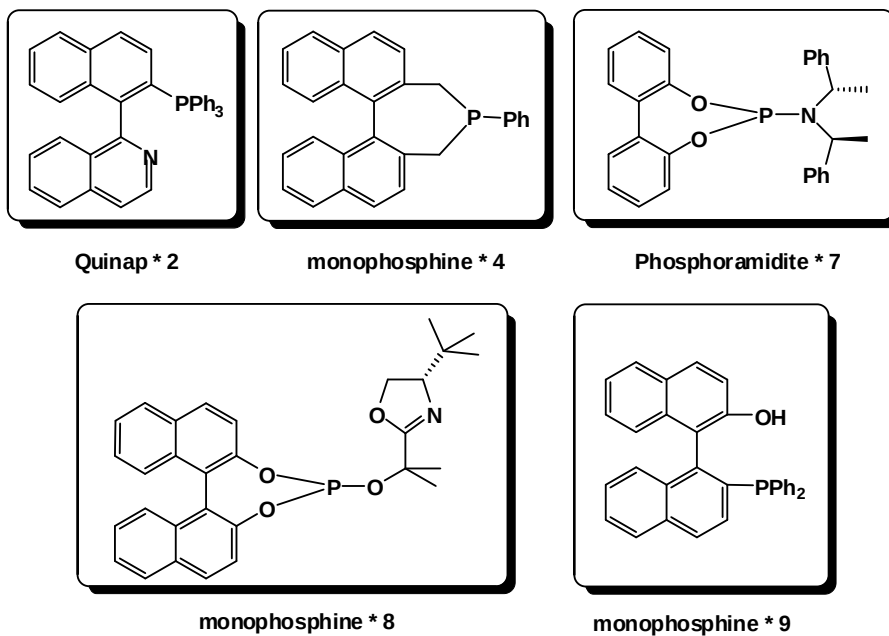
VIII.5.4. Quatrième approche

La synthèse d'allènes silylés chiraux n'a pas été réalisée avec succès au départ de diphosphines chirales. Le développement de notre méthodologie s'est donc tourné vers l'utilisation de monophosphines chirales. Devant l'échec établi lors de l'utilisation des complexes de 1^{ère} génération (Partie II : résultats et discussions, chapitre V.3.2), nous nous sommes tournés vers le composé **366** $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{HF}_2$ pour initier le cycle catalytique.

Ce complexe a donc été préparé en mixant le Cu-I et l' AgHF_2 dans l'acétonitrile pour former l'intermédiaire désiré. Après filtration, le bifluorure de cuivre **366** a été additionné en présence de deux équivalents de monophosphines. Le milieu réactionnel a ensuite été agité durant 15 minutes avant l'ajout du pronucléophile et du substrat (Tableau 41).

Important : Les complexes cationiques ont été préparés *in situ* en additionnant $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{HF}_2$ au milieu réactionnel contenant le ligand chiral. Le substrat suivi du borosilane ont ensuite été ajoutés. Ces réactions ont été réalisées sur petites quantités pour mesurer les excès énantiomériques, les rendements n'ont donc pas été déterminés et la conversion ainsi que le rapport entre l'allène et les produits secondaires ont été déterminés par ^1H RMN après une filtration du brut réactionnel sur silice.





Ent.	Catalyseur	Conv.	Proportion <u>allène / 340</u>	e.e. de l'allène <u>084</u>
1	Quinap * 1	14 %	47 / 53	0 %
2	Monophosphine * 4	100 %	79 / 21	0 %
3	Phosphoramidite * 7	42 %	57 / 43	0 %
4	Monophosphine * 8	100 %	97 / 3	0 %
6	Monophosphine * 9	63 %	52 / 48	42%

Tableau 41

La conversion de la réaction varie en fonction de la nature de la monophosphine utilisée. Cette observation est encourageante, car elle permet de supposer une complexation entre les ligands et le cuivre.

Le ligand Quinap et la phosphoramidite * 7 diminuent l'activité catalytique qui ne dépasse pas les 50 % de conversion (entrée 1 et 3). Les ligands Monophosphine * 4 et Monophosphine * 8 induisent une très bonne activité catalytique et offrent une conversion totale (entrées 2 et 4).

Le ligand monophosphine * 8, en plus d'engendrer une conversion totale, permet une excellente isomérisation du vinylcuivre en allène $\delta = 5,14$ ppm (^1H , CDCl_3) sans formation significative de dérivés sorbates indésirables $\delta = 6,62$ et $6,75$ ppm (^1H , CDCl_3) (entrée 4) (Figure 45). Note : ce ligand forme le dérivé sorbate de stéréochimie trans/cis, mais pas le trans/trans et n'induit pas d'énantiosélectivité.

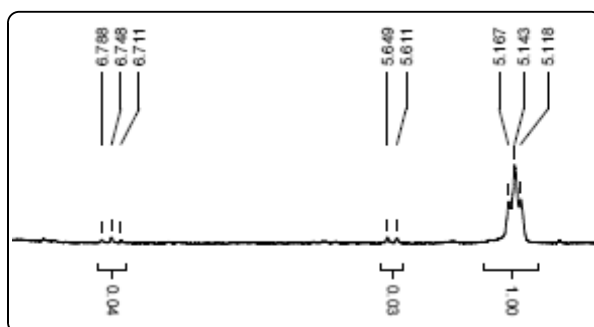


Figure 45 : entrée 4 (^1H , CDCl_3)

La dernière monophosphine utilisée n'offre pas une excellente conversion et génère la formation de l'allène avec une forte proportion de dérivé sorbate de stéréochimie trans/cis. Cependant, et pour la première fois après un nombre élevé de tentatives, il a enfin été possible d'induire une certaine sélectivité (e.e. = 42 %) lors de la formation de l'allène (entrée 5).

VIII.6. Conclusions

Ce 8^{ème} chapitre répond au 5^{ème} objectif de cette thèse qui consiste à évaluer l'efficacité des nouveaux catalyseurs au cuivre lors de l'addition de nucléophiles variés et sur différents électrophiles.

En combinaison avec le chapitre 7, le 4^{ème} objectif de cette thèse a également été atteint. En effet, la synthèse reproductible de catalyseurs efficaces a été réalisée avec succès (Figure 46).

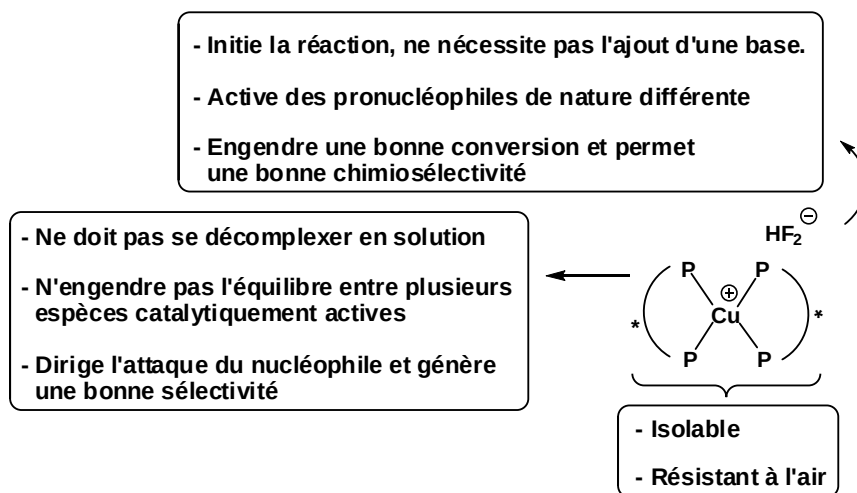


Figure 46

Parmi tous les paramètres requis, seuls les phénomènes de décomplexation en solution et la formation d'équilibre entre plusieurs espèces catalytiquement actives ne sont pas maîtrisés.

Cependant, le mécanisme réactionnel de ce type de composé ainsi que leurs propriétés physicochimique ont largement été développés dans la première partie de cette thèse. Une décomplexation d'un des deux ligands pour initier la réaction est donc envisageable.

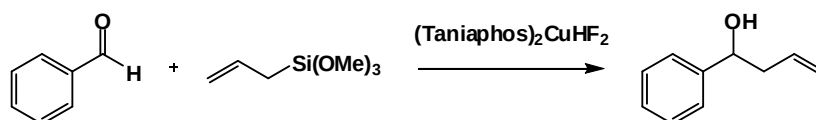
VIII.6.1. Alkylation d'aldéhydes

Lors de la réaction d'alkylation d'aldéhydes, la sélectivité varie en fonction de nombreux paramètres. En version racémique, la nature du ligand apporte un effet sur la stabilité du complexe et la conversion de la réaction. Les ligands de type ferrocéniques génèrent une conversion plus faible, mais apportent une stabilité plus élevée.

En version asymétrique, les ligands ferrocéniques se sont également révélés très performants. La méthode utilisée pour la préparation des catalyseurs s'est révélée déterminante. En effet, des sélectivités plus élevées ont été mesurées en préparant les complexes avec des temps réactionnels courts, en utilisant des récipients en plastique et en utilisant uniquement l'acétonitrile comme solvant.

Le solvant utilisé pour la préparation des complexes est donc très important, mais le solvant dans lequel la réaction d'alkylation est effectuée joue également un rôle important. Le meilleur compromis en termes de solubilité, stabilité, conversion et sélectivité est obtenu en utilisant le THF. L'hexane et l'éther sont également efficaces, mais les problèmes de solubilité qu'ils génèrent engendrent des réactions non reproductibles.

Une première approche sur l'activité des sels d'argent a été évaluée en mixant le ligand chiral Taniaphos avec l'AgHF₂. Une activité catalytique a bien été mesurée, mais le produit est isolé sans aucune énantioinduction. Cette même réaction a été réalisée en utilisant l'intermédiaire **366** Cu(MeCN)₄HF₂ préparé *in situ* en lieu et place du sel d'argent AgHF₂ et dans ces conditions, le produit est isolé avec une sélectivité identique au complexe cationique de 3^{ème} génération (50 % e.e.) (Équation 119).

**préparation du complexe :**

- temps réactionnel : 2 minutes
- récipient en polypropylène
- solvant : MeCN exclusivement
- purification : évaporer tout le solvant

préparation de la réaction :

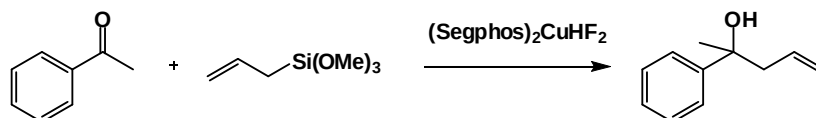
- solvant : THF
- température : 0°C
- conversion : 100 %
- excès énantiomérique : 54 %

Équation 119

VIII.6.2. Allylation de cétones

Les conditions développées pour l'allylation d'aldéhydes ont été appliquées à la synthèse d'alcools homoallyliques tertiaires. Au cours de cette évaluation, la nature du ligand complexé au cuivre a principalement été étudiée.

Le complexe (Segphos)₂CuHF₂ s'est révélé le plus efficace en termes de sélectivité, car l'excès énantiomérique mesuré s'élève à 70 %. L'utilisation du catalyseur monoligaté (Segphos)CuHF₂ s'est révélée moins efficace (e.e. = 33 %) alors que la présence d'iodure de cuivre (Segphos)Cu-I n'interfère pas les résultats obtenus (Équation 120).

**préparation du complexe :**

- temps réactionnel : 2 minutes
- récipient en polypropylène
- solvant : MeCN exclusivement
- purification : précipitation par Et₂O

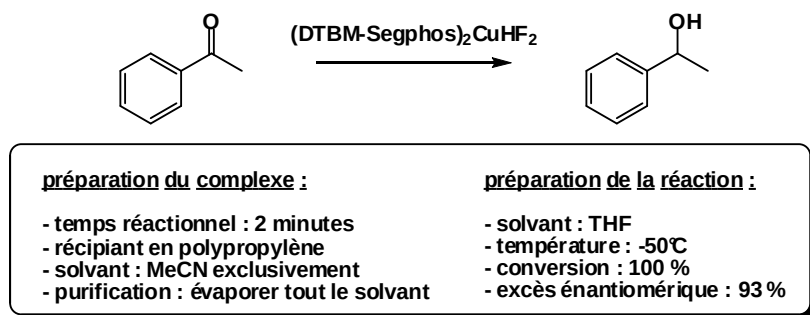
préparation de la réaction :

- solvant : THF
- température : 25°C
- conversion : 100 %
- excès énantiomérique : 70 %

Équation 120

VIII.6.3. Réduction de cétones prochirales

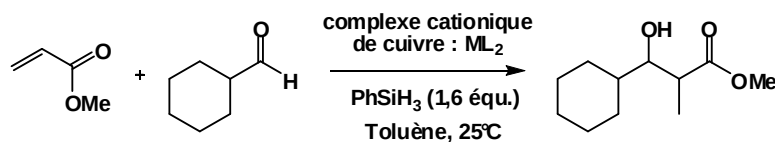
La réduction de cétones prochirales a été réalisée dans le but d'ajouter un nucléophile de type hydruure sur des cétones prochirales au départ des complexes cationiques de 3^{ème} génération. Ces derniers se sont montrés très sélectifs, car des excès énantiomériques de 93 % ont été atteints par le complexe $(\text{DTBM-Segphos})_2\text{CuHF}_2$, et ce, sans optimisation des conditions réactionnelles (Équation 121).



Équation 121

VIII.6.4. Réduction 1,4-aldolisation intermoléculaire

Suite au succès des réactions d'allylation et d'hydrosilylation de cétones prochirales, les complexes cationiques de 3^{ème} génération ont été utilisés avec succès lors d'une réduction 1,4-aldolisation intermoléculaire. Les résultats sont identiques au système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 + \text{Ligands}$ dans des conditions non optimisées et cette réaction n'a pas fait l'objet d'une étude plus approfondie (Équation 122).

**préparation du complexe :**

- temps réactionnel : 2 minutes
- récipient en polypropylène
- solvant : MeCN exclusivement
- purification : précipitation par Et₂O

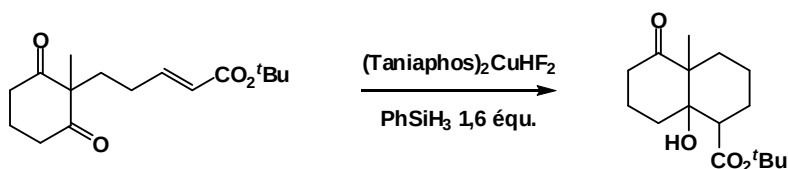
préparation de la réaction :

- conversion : 90 %
- Syn/Anti : 64/36
- e.e.(syn) = 67 % / e.e.(anti) = 48 %

Équation 122

VIII.6.5. Réduction 1,4-aldolisation intramoléculaire

La version intermoléculaire ayant été réalisée avec succès, une version intramoléculaire a été développée. Cette réaction a été réalisée dans le but de l'appliquer à une synthèse formelle d'un intermédiaire de la Marrubiine, un produit naturel qui possède des vertus thérapeutiques. Cette synthèse sera développée dans le chapitre suivant et a fait l'objet d'une publication (Équation 123).¹⁹¹

**préparation du complexe :**

- temps réactionnel : 2 minutes
- récipient en polypropylène
- solvant : MeCN exclusivement
- purification : évaporer tout le solvant

préparation de la réaction :

- solvant : Toluène
- température : -50°C
- Sélectivité cis/trans : 87 / 13
- excès énantiomérique : 86 %

Équation 123

¹⁹¹ J. Deschamp, T. Hermant, O. Riant, Tetrahedron, available online 21 july 2011

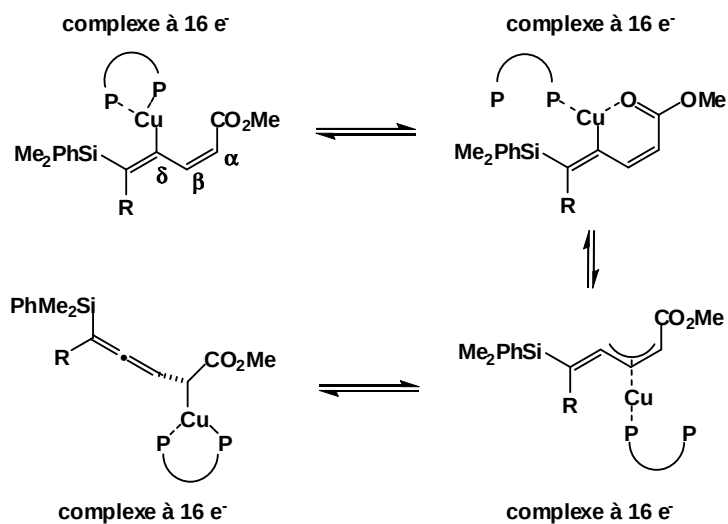
VIII.6.6. Synthèse d'allènes silylés chiraux

La synthèse asymétrique d'allènes silylés n'a pas été réalisée avec succès au départ des fluorures de cuivre complexés par des ligands diphosphines chiraux, et ce, même au départ des complexes cationiques de 3^{ème} génération.

L'absence de sélectivité a été expliquée lors des travaux réalisés par le Professeur Raphaël ROBIETTE et serait imputée à la décomplexation du ligand diphosphine asymétrique avant l'étape d'isomérisation du vinylcuivre en allène.

En effet, selon l'étude théorique développée préalablement (Partie II : Résultats et discussion, Chapitre II.2), le cuivre ne serait complexé que par une seule phosphine pour des raisons d'encombrement stérique. En compensation, ce dernier serait complexé par l'oxygène du groupement carbonyle voisin.

L'isomérisation du cuivre, passant du carbone δ au carbone α s'effectuerait par une complexation de type π -allyle. Ce ligand possède une haptacité « η^3 » et apporte 4 électrons lorsqu'il s'agit d'un anion allyle. En atteignant le carbone α , la seconde phosphine se coordonnerait à nouveau au cuivre (Équation 124).



Équation 124

Les résultats présentés précédemment (Partie II : Résultats et discussion, Chapitre VIII.5) reprennent bien l'hypothèse émise ci-dessus. Les complexes de cuivre porteur d'un ligand diphosphine seraient incapables d'induire une sélectivité suite à une décomplexation d'une des deux phosphines. En revanche, la monophosphine * 9 est idéale pour ce chemin réactionnel (Figure 47).

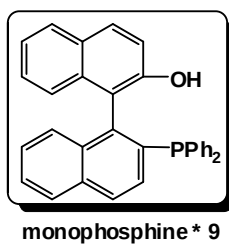
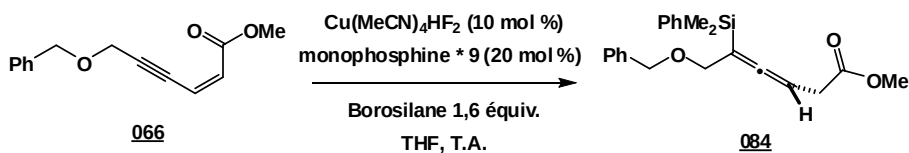


Figure 47

Sans optimisation des conditions réactionnelles, il est possible d'atteindre un excès énantiomérique très encourageant de 42 % (Équation 125)



préparation de la réaction :

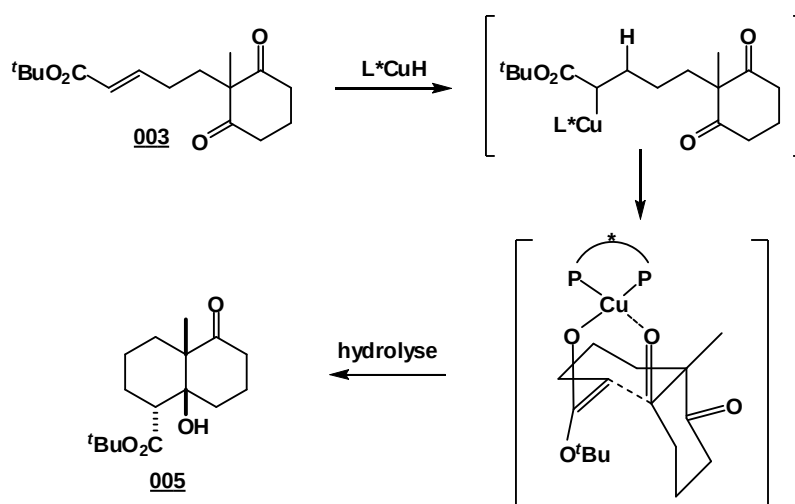
- conversion : 63 %
- produit secondaire : 48 %
- allène : 52 %
- excès énantiomérique : 42 %

Équation 125

IX. Synthèse d'un intermédiaire de la Marrubiine

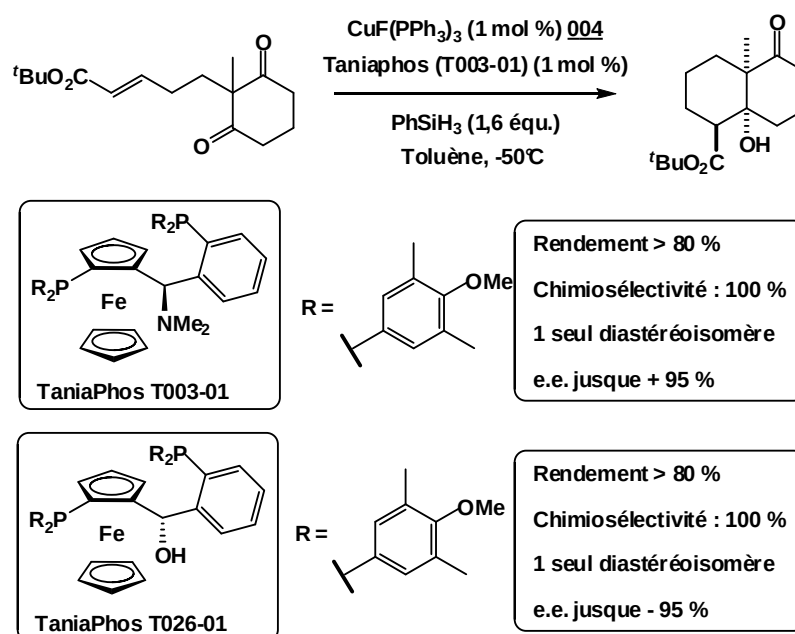
Depuis plusieurs années, notre laboratoire a développé un système catalytique efficace pour une réaction domino de réduction 1,4 aldolisation intramoléculaire permettant de coupler en une seule étape un accepteur de Michael et un électrophile (cétone).

Le mécanisme supposé de cette réaction fait intervenir la formation d'un hydruire de cuivre (I) chiral qui va s'additionner sur l'accepteur de Michael **003** pour générer un énolate de cuivre porteur du ligand chiral. Celui-ci va ensuite s'additionner sur l'électrophile pour donner l'alcoolate de cuivre. Il s'en suit une métathèse de la liaison σ entre l'alcoolate de cuivre et le silane pour régénérer l'hydruire de cuivre et libérer l'alcoolate silylé. Après hydrolyse du milieu réactionnel, la cis-décaline **005** est isolée avec d'excellents résultats (Equation 126) (cycle catalytique décrit au chapitre II.2.3, Partie I : Littérature).



Équation 126

Après optimisation des paramètres de réaction, nous avons pu montrer que ce système catalytique conduisait à d'excellentes chimiosélectivités, diastéréo- et énantiosélectivités (> 95 %). Ces résultats ont été obtenus avec un taux catalytique de 1 mol % (Équation 127).¹⁹²

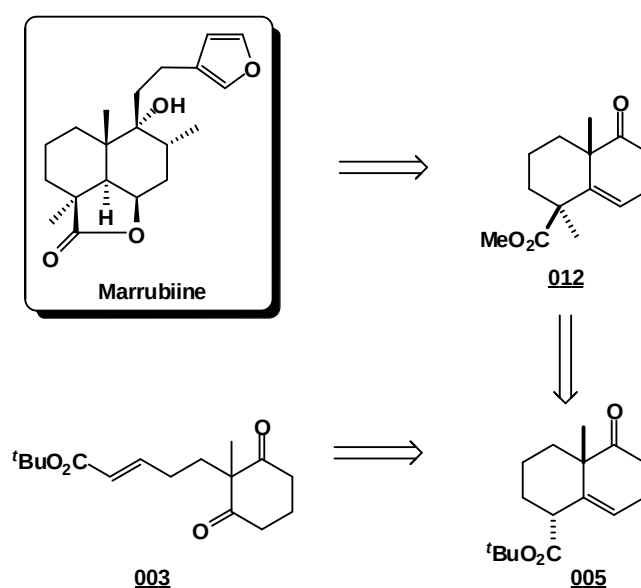


Équation 127

La réduction-1,4 en intramoléculaire a conduit à la formation de β-hydroesters cycliques. Ces motifs peuvent être intéressants pour la synthèse de molécules biologiquement actives. En effet, ce squelette se retrouve dans un grand nombre de produits d'origine naturelle ou de synthèse, comme les terpènes ou encore les stéroïdes.

¹⁹² Thèse de doctorat UCL, Julia Deschamp, 2007

C'est en collaboration avec le laboratoire de pharmacologie du professeur Quentin-Leclercq¹⁹³ que nous avons décidé de choisir la Marrubiine comme modèle de synthèse (Équation 128).



La Marrubiine est une lactone diterpénique extraite du Marrube blanc (nom français) ou *Marrubium Vulgare L.* (nom latin). C'est une plante herbacée et vivace à odeur de thym qui fait partie de la famille de Laminacée et peut atteindre une hauteur de 60 cm. On la retrouve principalement autour du bassin méditerranéen et elle est connue depuis la plus haute antiquité.¹⁹⁴

¹⁹³ El Bardai, S. ; Wibo, M. ; Hamaide, M. C. ; Lyoussi, B. ; Quetin-Leclercq, J. ; Morel, N. *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *140*, 1211-1216

¹⁹⁴ <http://uiabotanique.free.fr/activite/plantesimple/marrub.htm>

Cette plante (Figure 48) n'a pas été considérée par Gilibert comme « l'une des meilleures plantes d'Europe » en 1798 pour rien. En effet, elle possède de nombreuses vertus thérapeutiques et est utilisée comme anticancéreux, antidouleur, antihypertenseur, antiinflammatoire, antioxydant, fluidifiant bronchique, hypocholestérolémiant, hypoglycémiant, vasodilatateur et cette liste est loin d'être exhaustive.¹⁹⁵

Le composé actif principal de cette plante est la Marrubiine. Elle est présente à hauteur de 0,7 % dans les fleurs séchées de la plante et possède une saveur amère. Ce principe actif est insoluble dans l'eau, il est donc généralement extrait par de l'acétone.¹⁹⁶



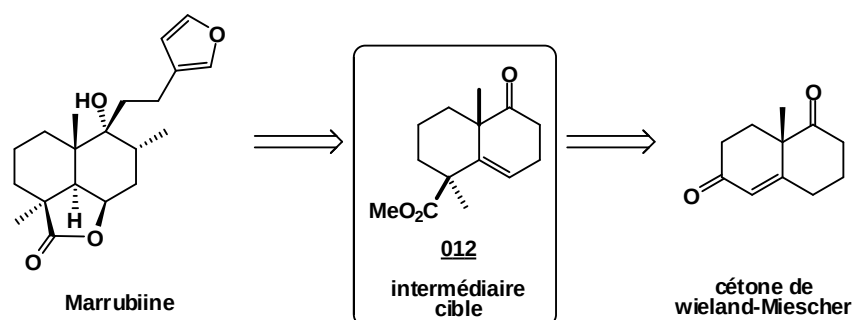
Figure 48

¹⁹⁵ <http://www.phytotherapie-online.com>

¹⁹⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1218690/pdf/9291117.pdf>

Le laboratoire de pharmacologie du professeur Quentin-Leclercq a récemment découvert en cette molécule une activité antihypertensive très intéressante. Malheureusement, la quantité de Marrubiine extraite de cette plante est relativement faible et est insuffisante pour effectuer d'autres tests complémentaires.

C'est pourquoi une synthèse organique a été entreprise afin de produire la molécule cible à l'échelle du gramme. Une première synthèse a été réalisée par le groupe de Mangoni, mais elle date de 1972 et a été réalisée en 24 étapes.¹⁹⁷ Le squelette carboné de cette molécule a été préparé au départ de la cétone de Wieland-Miescher.¹⁹⁸ La synthèse de cette dernière est décrite dans la littérature en version racémique¹⁹⁹ ainsi qu'en version énantiopure (Équation 129).²⁰⁰



Équation 129

¹⁹⁷ Mangoni, L.; Adinolfi, M.; Laonigro, G.; Caputo, R. *Tetrahedron* **1972**, 28, 611-621

¹⁹⁸ Wieland, P.; Miescher, K. *Helvetica Chimica Acta* **1950**, 33, 2215-2228.

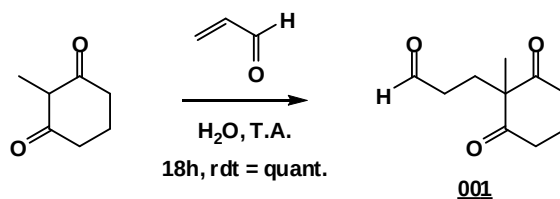
¹⁹⁹ Telschow, J. E.; Reusch, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 862-865.

²⁰⁰ A) Eder, U.; Sauer, G.; Wieschert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496-497.
B) Hajos, Z. H.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1612-1621. C) Hagiwara, H.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2308-2311.

IX.1. Synthèse de la cis-décaline 005

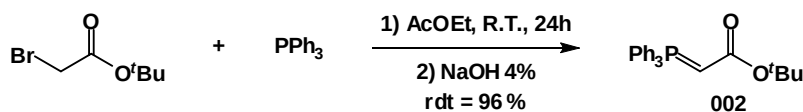
Important : La synthèse de la Marrubiine n'étant pas l'objectif principal de cette thèse, nous nous sommes contenté de valoriser la méthodologie de notre laboratoire à la préparation de l'intermédiaire cible 012.

Le précurseur de cyclisation 003 a été formé en 3 étapes. La première étape consiste à additionner l'acroléine sur la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione commerciale afin de générer l'aldéhyde 001 de manière quantitative (Équation 130).²⁰¹



Équation 130

L'ylure 002 est préparé quantitativement dans une seconde étape à partir du bromoacétate d'éthyle commercial (Équation 131).²⁰²

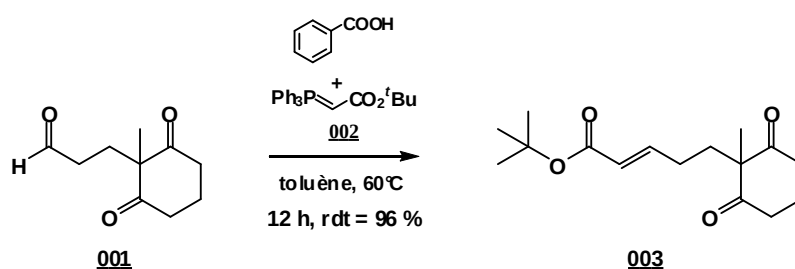


Équation 131

²⁰¹ Huddleston, R. R. ; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1143-1146

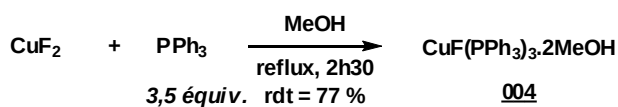
²⁰² Werkhoven, T. M. ; van Nispen, R. ; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2909-2914

La réaction de Wittig entre l'ylure et l'aldéhyde permet ensuite d'accéder au dérivé α,β -insaturé **003**, précurseur de cyclisation avec une sélectivité $E/Z > 95/5$ et un rendement de 96 % après purification (Équation 132).²⁰³



Équation 132

Le catalyseur au cuivre **004** permettant d'engendrer la cyclisation asymétrique est préparé après réduction du fluorure de cuivre CuF_2 commercial. Celui-ci est mis en présence de triphénylphosphine et est solubilisé dans le méthanol. Après 2 h 30 à reflux et une cristallisation, le catalyseur est récupéré avec 77 % de rendement (Équation 133).²⁰⁴

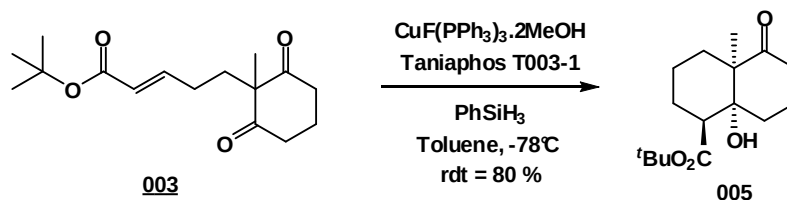


Équation 133

²⁰³ Thiemann, T. ; Umeno, K. ; Wang, J. ; Tabuchi, Y.; Arima, K.; Watanabe, M.; Tanaka, Y.; Gorohmaru, H.; Mataka, S. *J. chem.. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2090-2110

²⁰⁴ Gulliver, D. J.; Levason, W.; Webster, M. *Inorganica chimica Acta* **1981**, 52, 153-159.

Après la synthèse des précurseurs et après optimisation,²⁰⁵ le bicyclic **005** constituant le squelette de la Marrubiine a été synthétisé avec un rendement de 80 %. Une sélectivité diastéréoisomérique de 100/0 en faveur du composé *cis* et un excès énantiomérique supérieur à 95 % ont été obtenus en utilisant la Taniaphos T003-01 comme ligand avec un taux catalytique de 1 mol % (Équation 134).



Équation 134

Important : Le ligand « Taniaphos T003-01 » engendre la formation de l'énantiomère de la molécule cible. La synthèse de cet énantiomère a été entreprise pour des raisons de disponibilité du ligand.

IX.2. Détermination de la stéréochimie

La stéréochimie du bicyclic **005** a été déterminée par extrapolation des observations réalisées par le Docteur Julia DESCHAMP. Celle-ci a réalisé une étude sur les dérivés constitués d'un ester éthylique. La cyclisation de ces substrats engendre la formation de deux produits dont la position des divers groupements a été élucidée par deux expériences RMN.

²⁰⁵ Thèse de doctorat UCL, Julia Deschamp, 2007

Le spectre RMN ^1H indique que le proton H_1 couple avec le proton H_{2a} avec une constante de couplage de $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2a}} = 12,6 \text{ Hz}$ (composé majoritaire) et $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2a}} = 12,4 \text{ Hz}$ (composé minoritaire). Ceux-ci sont caractéristiques d'un couplage axial-axial. De plus, la valeur de la constante de couplage entre H_1 et H_{2b} est quant à elle caractéristique d'un couplage axial-équatorial $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2b}} = 3,5 \text{ Hz}$ (composé majoritaire) et $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2b}} = 3,5 \text{ Hz}$ (composé minoritaire) (Figure 49 et 50)

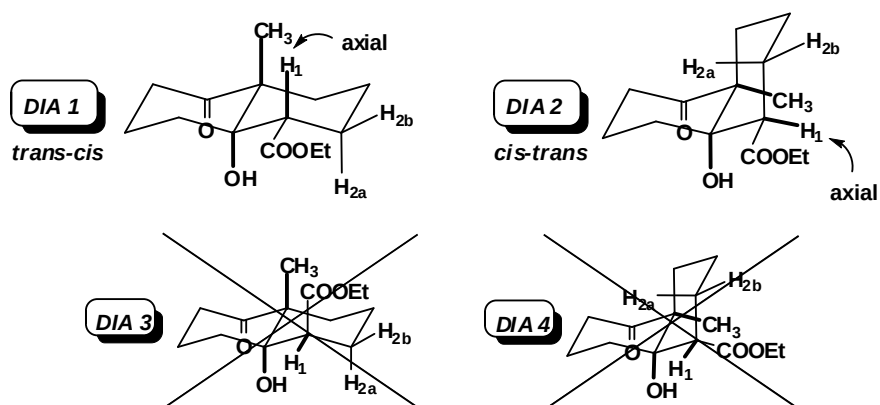


Figure 49

Sur les quatre diastéréoisomères possibles, seulement deux présentent la bonne configuration pour engendrer un couplage axial-axial ; le **DIA 1** et le **DIA 2** (Figure 50).

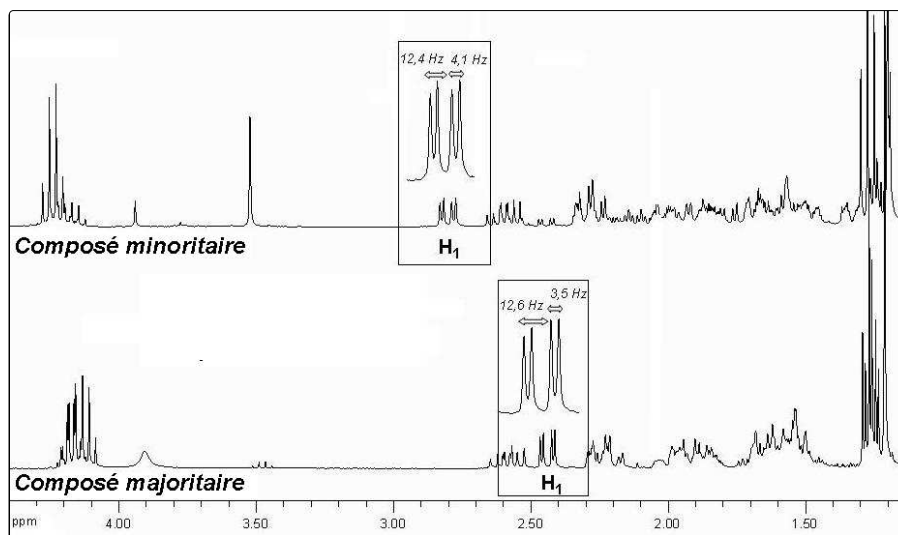


Figure 50

Ensuite, une irradiation (nOe)²⁰⁶ a été menée sur les deux composés afin de mettre en évidence les couplages spatiaux. Lors de l'irradiation du composé majoritaire **DIA 1**, aucune différence significative n'a été observée, la distance entre ces deux groupements serait donc supérieur à la distance maximale pour répondre à l'irradiation nOe : ($1/r^6 : < 5\text{-}6 \text{ \AA}$). Par contre, un couplage a été observé entre les groupements **Me**, **OH** et **H₁** sur le composé minoritaire. La configuration du **DIA 2** a donc été attribuée au diastéréoisomère minoritaire (Figure 51).

²⁰⁶ Les expériences RMN ont été réalisées par le docteur D. Chapon du laboratoire de RMN à l'UCL.

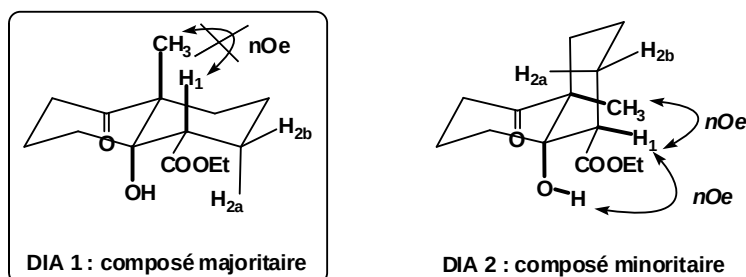
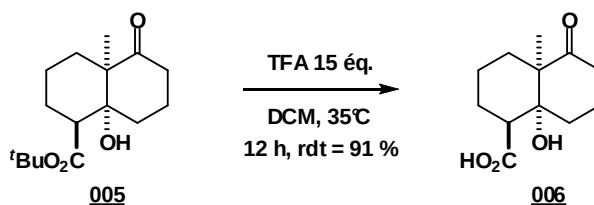


Figure 51

IX.3. Transestérification et élimination de l'alcool

Le groupement $t\text{Bu}$ de la *cis*-décaline **005** a été éliminé dans des conditions classiques.²⁰⁷ En solution dans le DCM et en présence de 15 équivalents de TFA, l'acide correspondant a été isolé avec 91 % de rendement. Il est possible de réaliser cette réaction sans purifier la *cis*-décaline **005** (Equation 135).



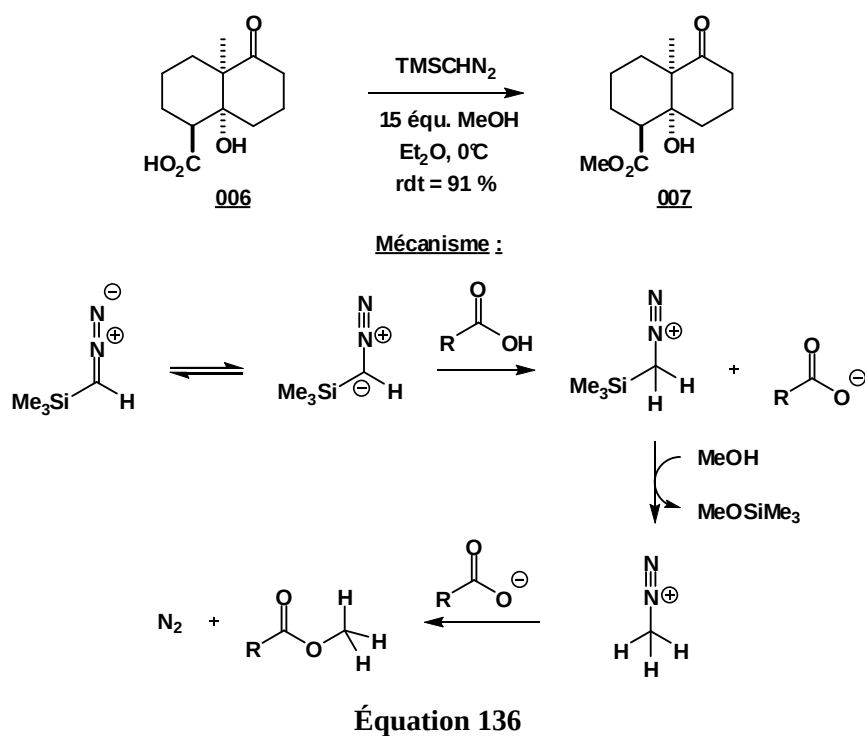
Équation 135

En effet, cette dernière ne doit pas être isolée, car, après sa synthèse, une simple évaporation partielle du toluène suivi de l'ajout du DCM et du TFA permet l'élimination du groupement $t\text{Bu}$ ainsi qu'une hydrolyse concomitante de l'alcool silylé et des sels de cuivre formés lors du cycle

²⁰⁷ Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9045-9050

catalytique. Un traitement aqueux basique et l'élimination des phases organiques polluées suivie d'une extraction de la phase aqueuse acidifiée permettent d'isoler le bicyclic **006** proprement.

L'acide **006** a ensuite été alkylé par une réaction entre l'acide carboxylique et le triméthylsilyldiazométhane. Cette alkylation est très rapide et aisément réalisée. L'ester méthylique **007** est isolé sans purification sur gel de silice avec un rendement de 91 % (Équation 136).²⁰⁸



²⁰⁸ N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 1475

Important : l'alcool tertiaire présent sur la *cis*-décaline n'est pas éliminé en condition acide et n'est pas alkylé avec le triméthylsilyldiazométhane.

L'alcool tertiaire du composé **007** est un alcool très encombré et en fonction du mécanisme impliqué lors de son élimination, 2 composés sont susceptibles de se former ; le **008** ainsi que le **008 bis** (Figure 52).

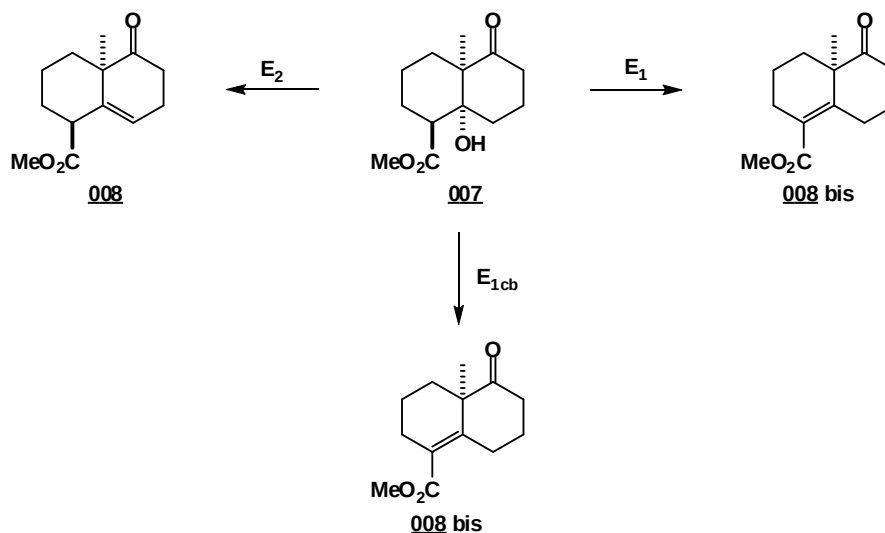


Figure 52

Au cours de cette synthèse, cette étape n'a pas été réalisable dans les conditions classiques. En effet, la déshydratation de l'alcool au départ de la combinaison entre la triphénylphosphine et l'iode, connue de la littérature pour éliminer les alcools tertiaires, s'est révélée inefficace.²⁰⁹

²⁰⁹ E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chboun, E. Cabrera Torres, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, A. Haidour, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4453-4455.

Des résultats similaires ont été observés lors de l'utilisation de l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ également connu de la littérature pour éliminer les alcools tertiaires.²¹⁰

L'élimination d'ordre 1 n'étant pas réalisable, nous nous sommes tournés vers une réaction de type $\text{E}_{1\text{cb}}$ (Elimination conjugate base). Cette réaction est envisageable lorsqu'un carbone en position α d'un groupement capteur est porteur d'un hydrogène acide et lorsque le groupement partant se trouve sur le carbone en position β (Figure 53).

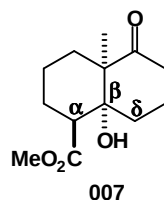


Figure 53

L'alcool a donc été transformé en groupe partant par une réaction avec du chlorure de mésyle ou avec son équivalent anhydre Ms_2O . Dans ces conditions, et après une longue optimisation, le produit insaturé **008** a été isolé avec une conversion totale (Équation 137).



Équation 137

²¹⁰ G. H. Posner, E. M. Shulman-Roskes, C. Ho Oh, J. C. Carry, J. V. Green, A. B. Clark, H. Dai, T. E. N. Anjeh, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 45, 6489-6492

Ce mode opératoire nécessite 20 équivalents de MsCl qui sont ajoutés par portion de 4 équivalents toutes les heures.²¹¹ Seul le produit d'élimination E₂ est formé et aucune trace du composé **008 bis** n'a été détectée. Ces résultats confirment donc bien la configuration du bicyclic qui ne présente pas d'hydrogène antipériplanaire en position α (Figure 54).

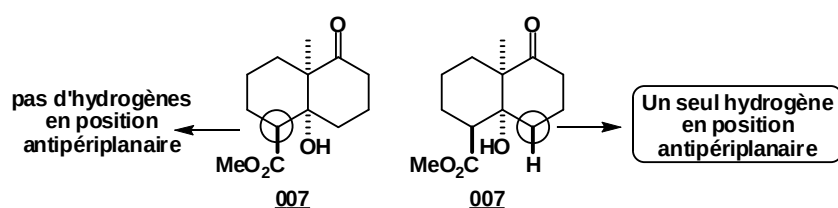


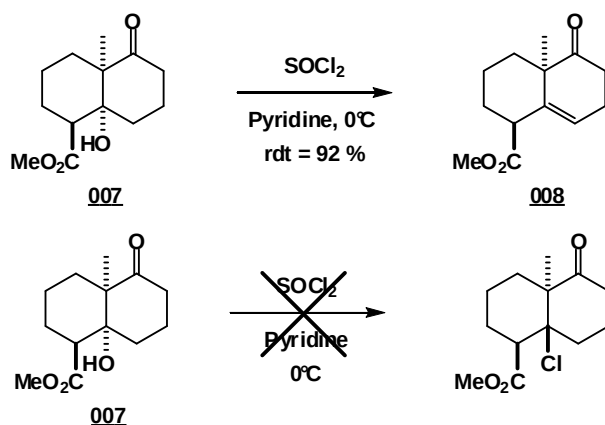
Figure 54

Cette méthodologie est applicable sur une petite quantité de produits (~100 mg ou 0,4 mmol de substrat **007**). Malheureusement, de gros problèmes de conversion sont observés lorsque la déshydratation a été réalisée sur plus d'un gramme de produits (> 4 mmol de substrat **007**).

Une alternative à ce problème a été trouvée en remplaçant le chlorure de mésyle par du chlorure de thionyle. Ce dernier est également connu de la littérature pour engendrer la déshydratation d'un alcool tertiaire par une élimination d'ordre 2 (Équation 138).²¹²

²¹¹ Thèse de doctorat UCL, Julia Deschamp, 2007

²¹² T. Katoh, S. Mizumoto, M. Fudesaka, M. Takeo, T. Kajimoto, M. Node, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 1655-1662



Équation 138

Dans ces conditions, le produit insaturé **008** est isolé exclusivement avec un rendement de 92 % après purification sur gel de silice, et ce, même si l'hydrogène en position α est plus acide que celui se trouvant en position δ . Cette réaction est très rapide et a été réalisée avec deux équivalents de chlorure de thionyle.

Ce dernier permet une transformation efficace de l'alcool en groupe partant et la pyridine joue le rôle d'une base. La réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 qui permettrait de remplacer l'alcool par un atome de chlore n'est pas observée à cause de l'encombrement stérique trop important (Équation 138).

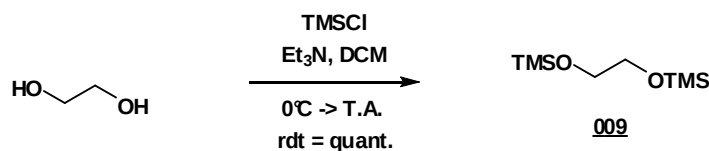
Important : Au cours de ces réactions, **aucune** épimérisation des centres asymétriques n'a été observée. L'excès énantiomérique de toutes les *cis*-décalines (excepté l'acide **006**) a été suivi par GC chiral et reste supérieur à 95 %.

IX.4. Protection, alkylation, déprotection

La dernière étape pour atteindre l'objectif fixé, c'est-à-dire la synthèse de l'intermédiaire **012**, consiste à alkyler sélectivement l'ester en position α . Cette réaction est décrite dans la littérature, mais les conditions fortement basiques nécessitent la protection préalable de la cétone.

Cette cétone est peu réactive et ne peut être protégée dans les conditions classiques. Après l'optimisation des conditions réactionnelles par le Docteur Julia DESCHAMP lors de sa thèse,²¹³ seules les conditions de Noyori se sont révélées efficaces.²¹⁴

Ces conditions nécessitent la synthèse d'un éther de silicium, préparé quantitativement au départ de l'éthylène glycol et du chlorure de triméthylsilyle (Équation 139).²¹⁵



Équation 139

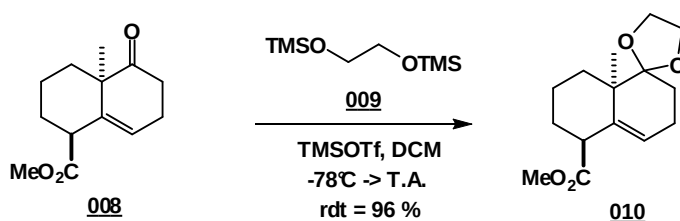
La cétone **008** est ensuite protégée avec un très bon rendement (> 96 %) à condition d'ajouter un large excès d'éther silylé. Le produit protégé **010** est isolé sous forme d'huile qui cristallise lorsque la pureté est suffisamment

²¹³ Thèse de doctorat UCL, Julia Deschamp, 2007

²¹⁴ T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tet. Lett.* **1980**, 1357

²¹⁵ M. Vanderwalle, J. Van der Eycken, W. Oppolzer, ans C. Vullioud, *Tetrahedron*, **42**, 4035 (1986)

élevée. Le mécanisme réactionnel de protection est identique aux réactions de protection de cétones en milieu acide, à l'exception que le proton H^+ généré en milieu acide est remplacé par le cation Me_3Si^+ dans les conditions de Noyori (Équation 140).



Équation 140

Cette réaction étant très propre et ne nécessitant pas de purification par colonne sur gel de silice, des cristaux ont été isolés et la structure a été établie, par radiocristallographie des Rayons-X. la configuration absolue du composé a été déterminée : centre (S) pour le carbone au pied de l'ester et (R) pour le second centre asymétrique (Figure 55).

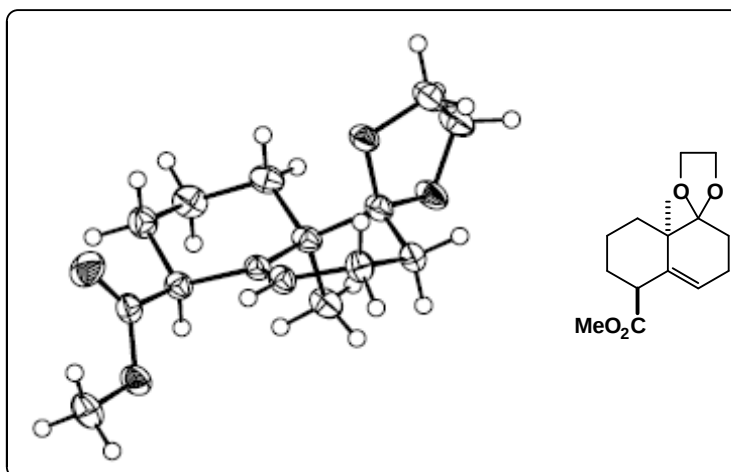
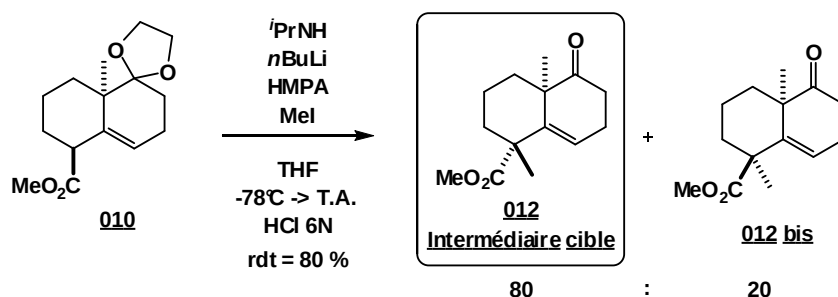


Figure 55

La cétone étant protégée, le composé **010** a été alkylé selon la procédure décrite dans la littérature.²¹⁶ Lors de l'alkylation, 2 isomères sont formés, le **012** (produit cinétique) ainsi que le **012 bis** (produit thermodynamique) dans un rapport 80/20 séparables par chromatographie sur gel de silice. L'hydrolyse du milieu réactionnel a également permis de déprotéger la cétone de manière concomitante. Les isomères **012** et **012 bis** ont finalement été isolés séparément, après purification sur gel de silice, avec un rendement de 64 % et 16 % respectivement (Équation 141)



Équation 141

La sélectivité en faveur du composé **012** s'explique par les conditions réactionnelles. De manière générale, le produit cinétique est formé plus aisément que le produit thermodynamique, car il possède une énergie d'activation plus faible. Les conditions cinétiques regroupent plusieurs paramètres et nécessitent une base forte et encombrée (tel que le LDA), une faible température et un temps réactionnel court. Dans le cas présent, il est important de noter que l'énolate formé est identique, que ce soit dans les

²¹⁶ N. Boyer, J. Reddy, B. Deschênes-Simard, S. Hanessian, *Org. Lett.* **2009**, *20*, 4640-4643

conditions cinétiques ou thermodynamique. Seule l'approche de l'électrophile différencie les produits synthétisés (Figure 56).

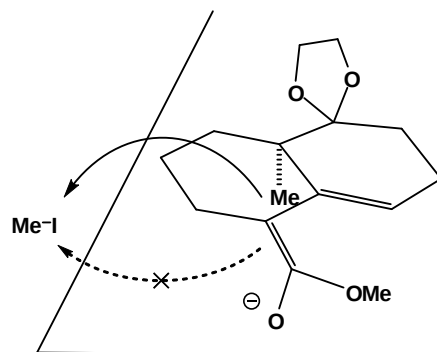


Figure 56

La proportion entre les deux diastéréoisomères dépend en partie de la vitesse de la réaction. Lorsque des additifs aprotiques dipolaires (tel que le HMPA) sont présents dans le milieu réactionnel, les cations sont fortement solvatés alors que les anions ne le sont pas. L'énolate se trouve alors fortement dissocié de son cation, il est donc très réactif et favorise le produit cinétique.

Le problème des composés aprotique dipolaire, c'est qu'ils favorisent la O-alkylation. La différence de réactivité entre la O-alkylation et la C-alkylation est expliquée dans la plupart des cas par le principe « HSAB ». Les solvants aprotiques apolaires (tel que le THF) engendrent des énolates « mous » et favorisent donc la C-alkylation qui est plus « molle » que la O-alkylation. Cette sélectivité envers la C-alkylation est également fortement dépendante de l'électrophile et sera favorisée en présence de réactifs « mous » tels que les dérivés halogénés (Me-I).

Tous ces paramètres permettent une bonne sélectivité en faveur du produit désiré. Malgré la présence de HMPA qui devrait favoriser la O-alkylation, aucun sous-produit n'a été détecté. L'intermédiaire cible a donc finalement été isolé, purifié et caractérisé par radiocristallographie des Rayons-X, complétant le dernier objectif de cette thèse (Figure 57).

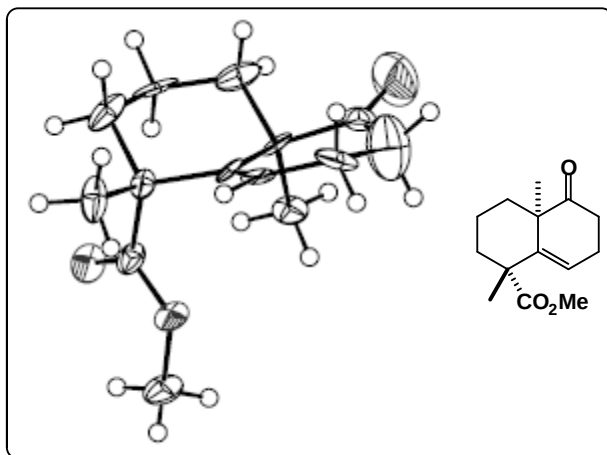


Figure 57

IX.5. Conclusions

Le IX^{ème} chapitre de cette thèse termine le VI^{ème} objectif qui consistait à valoriser la chimie du laboratoire en appliquant notre méthodologie à la préparation d'un intermédiaire de synthèse d'un produit d'origine naturelle.

L'intermédiaire cible **012** (énantiomère 1) a été préparé avec succès en 9 étapes successives avec un excellent rendement total de 32 %, une grande pureté énantiomérique (> 95 %) sous la forme d'un seul diastéréoisomère. De plus, la préparation de cet intermédiaire ne nécessite que 3 purifications sur gel de silice, ce qui contribue à l'élaboration d'une synthèse aisée. La configuration de ce dernier a également été confirmée par radiocristallographie des Rayons-X (Figure 58).

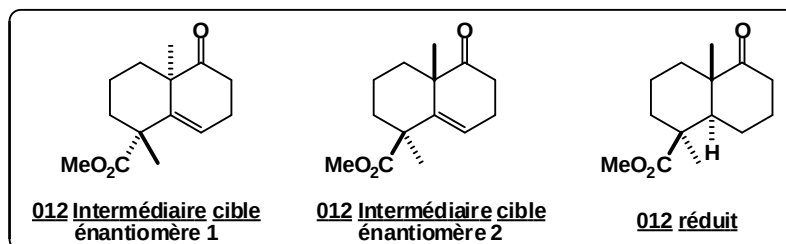


Figure 58

La molécule cible que nous avons synthétisée donne également accès à d'autres composés connus de la littérature comme intermédiaires clefs pour la préparation de divers terpénoïdes biologiquement actifs. Par exemple, l'intermédiaire **012 réduit** donne accès à l'acide acanthoïc, un agent anti-inflammatoire, ainsi qu'à ses dérivés.²¹⁷

²¹⁷ T. Lam, T. Ling, C. Chowdhury, T. H. Chao, F. R. Bahjat, G. K. Lloyd, L. L. Moldawer, M. A. Palladino, E. A. Teodorakis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3217-3221

X. Les dérivés sorbates

X.1. Addition d'un hydrure

Les premiers tests sur les dérivés sorbates (figure 59) ont été réalisés en utilisant un hydrure comme pronucléophile. L'espèce active Cu-H est formée au départ du fluorure de cuivre $\text{CuF(PPh}_3)_3$ et d'un silane PhSiH_3 . La présence d'un ligand bidenté diphosphine permet de stabiliser le catalyseur qui génère une addition 1,6- (déterminée par $^1\text{H RMN}$) largement majoritaire sur le dérivé sorbate. L'énolate de cuivre formé lors de l'addition du pronucléophile peut ensuite réagir en 1,3- avec un électrophile de type aldéhyde ou cétone avec de bons rendements (> 90 % non isolé).

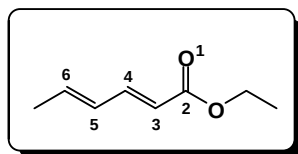
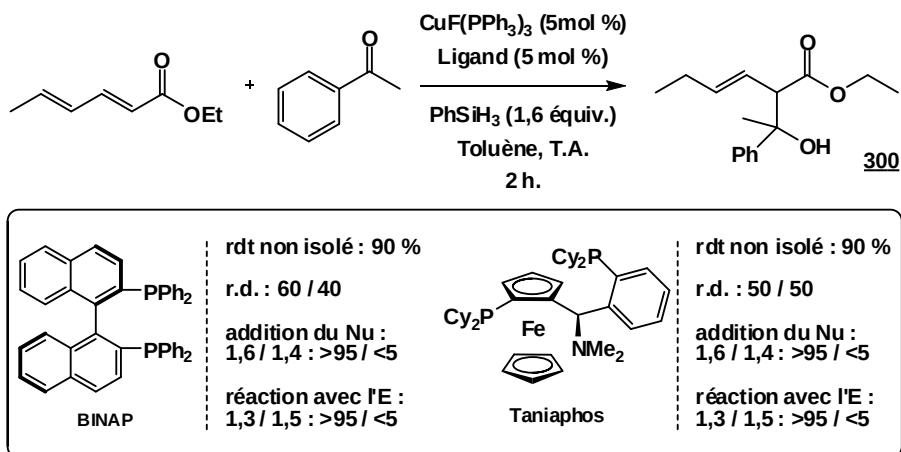


Figure 59

X.1.1. Réaction avec une cétone

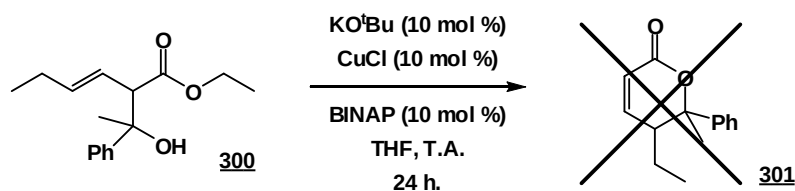
Lorsque cette réaction est réalisée en présence d'un électrophile de type cétone, l'adduit aldol est isolé avec une diastéréosélectivité de 60/40 qui n'est pas satisfaisante et des sous produits sont également observés. Il est important de souligner que les deux dia et les impuretés ne sont pas séparables sur colonne de silice flash et que l'énolate de cuivre ne réagit pas en position 1,5- (Équation 142).



Équation 142

Le THF a été utilisé comme solvant, mais ce dernier engendre un mélange complexe de produits alors que le Toluène permet d'obtenir une réaction plus propre. Le ligand Taniaphos SL-T003-1 permet de supprimer une partie des produits secondaires, mais diminue le rapport dia qui est alors de un pour un. On peut noter que l'excès énantiomérique n'a pas été mesuré pour ce ligand.

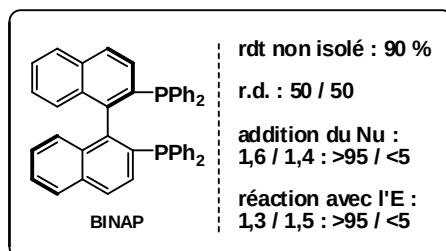
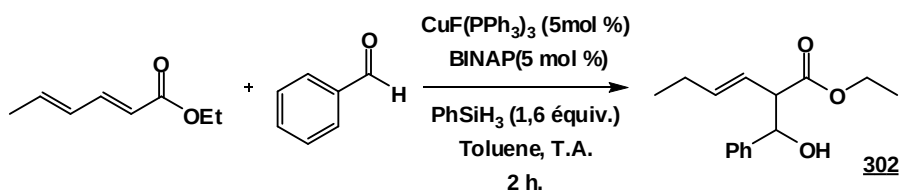
Selon la littérature, il est possible de faire réagir les produits de type **300** en présence d'un alcoolate de cuivre pour générer une réaction rétro aldol qui redonnerait un aldéhyde et un énolate de cuivre. Ce dernier réagirait ensuite en position 1,5 pour former une lactone à 6 chaînons **301**. Malheureusement, seule la réaction de rétro aldolisation a été observée et aucune lactone n'a été isolée (Équation 143).



Équation 143

X.1.2. Réaction avec un aldéhyde

Lors de cette réaction d'hydrosilylation, un électrophile de type aldéhyde peut également réagir avec l'énolate de cuivre. Cette réaction a été réalisée dans le Toluène en utilisant la BINAP comme ligand (Équation 144).



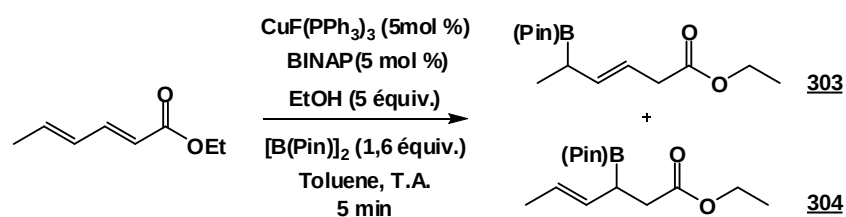
Équation 144

Les rendements obtenus sont élevés (>90 % non isolé), mais des traces de produits secondaires sont toujours présentes. Ces impuretés pourraient entre autres provenir d'une addition 1,4- du pronucléophile ou d'une isomérisation de la double liaison.

Les deux diastéréoisomères sont formés avec un rapport un pour un et peuvent être séparés sur colonne de silice flash. Lorsque le THF est utilisé au cours de cette réaction, l'énolate de cuivre se forme, mais ne réagit pas avec l'aldéhyde et seul le produit de réduction est isolé.

X.2. Addition d'un dérivé boré

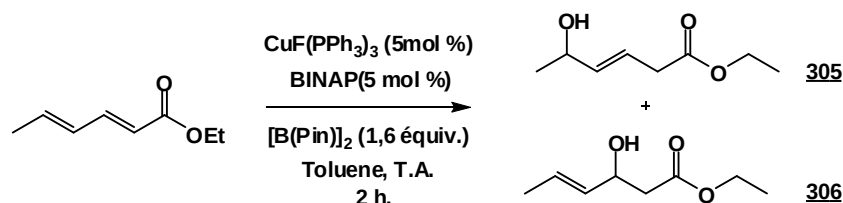
Le catalyseur $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ permet d'additionner des nucléophiles borés sur des dérivés sorbates en remplaçant la source d'hydrure par une source de bore tel que le bispinacol borane $[\text{B}(\text{Pin})]_2$. Au cours de cette réaction, des allyles boranes sont formés, mais ces derniers ne sont pas très stables et sont difficilement isolables. La réaction est rapide (< 5 min), mais des problèmes d'addition 1,4- 1,6- sont observés (rapport 303/304 : 60/40 déterminé par ^1H RMN). On peut également noter que l'ordre d'addition des réactifs est très importante. Lorsque le dérivé sorbate est ajouté en dernier, aucun cycle catalytique n'est constaté alors qu'une conversion totale est obtenue lorsque le cuivre ou de bisboronate sont ajoutés après tous les autres réactifs (Équation 145).



Équation 145

X.2.1. Oxydation en alcool

Afin de caractériser les adduits **303** et **304**, les allyles boranes ont été oxydés en alcool en présence du NaBO₃ selon la méthode décrite dans la littérature.²¹⁸ Après purification sur colonne de silice flash, les isomères **305** et **306** ont été identifiés avec un rapport **60/40** déterminé par H¹ RMN en faveur du composé **305**. Ces produits ne sont cependant pas séparables dans ces conditions de purification (Équation 146).

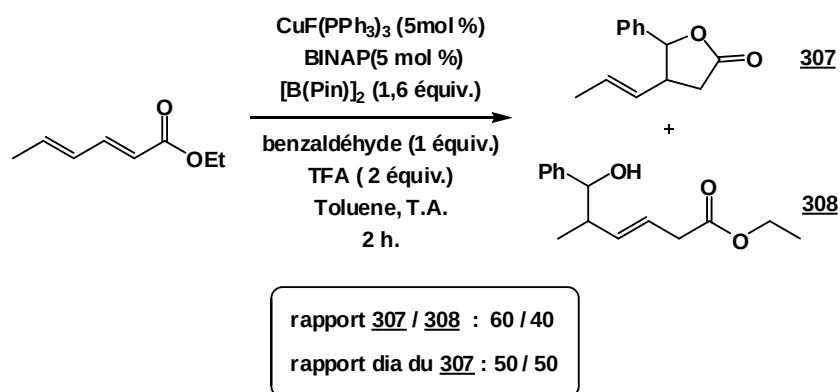


Équation 146

X.2.2. Réaction avec un aldéhyde

Il est possible de faire réagir ces allyles boranes avec des électrophiles de type aldéhydes en présence d'un acide tel que le TFA. En contrôlant l'addition 1,6- suivit d'une réaction sur un aldéhyde, il serait possible de former des lactones à 5 chaînons en une seule étape. Malheureusement, les problèmes de régiosélectivité 1,6- 1,4- n'ont pas été résolus et un mélange de produits a été isolé. La présence de la lactone **307** a tout de même été observée, mais les différents produits ne sont pas séparables sur colonne de silice flash et aucune diastéréosélectivité n'est observée (Équation 147).

²¹⁸ C. N. Farthing, S. P. Marsden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4235-4238



Équation 147

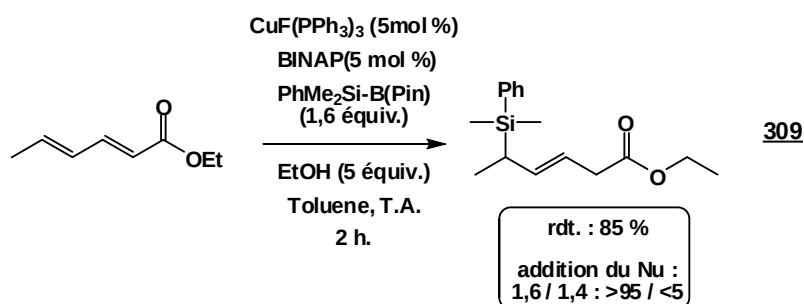
X.3. Addition d'un dérivé silylé

X.3.1. Introduction

Le catalyseur au cuivre $\text{CuF(PPh}_3)_3$ permet d'additionner des nucléophiles de type silylés sur des dérivés sorbates. En présence d'un ligand chiral, cette réaction permettrait de générer des allyles silanes porteurs d'un centre asymétrique en position α du silicium couramment utilisés en chimie organique.²¹⁹

Pour réaliser cette réaction, l'espèce active LCu-Si a été générée au départ du fluorure de cuivre $\text{CuF(PPh}_3)_3$ et du réactif de Suginome $\text{PhMe}_2\text{Si-B(Pin)}$ en présence du ligand bidenté BINAP. L'ajout du dérivé sorbate et d'une source de proton EtOH engendre une addition en position 1,6- du nucléophile avec de bons rendements (> 85 %) (Équation 148).

²¹⁹ I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063-2192



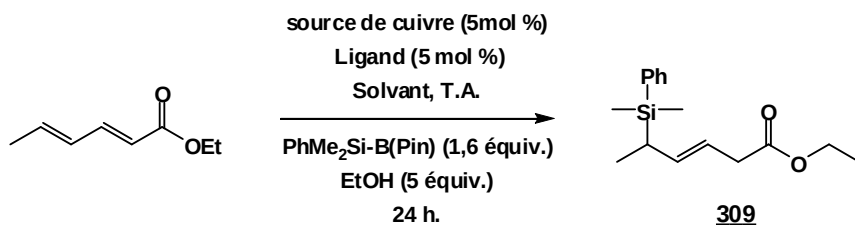
Équation 148

X.3.2. Optimisation des conditions de réaction

Les résultats obtenus au départ des nucléophiles silylés ont été très encourageants, car ils permettent de s'affranchir des problèmes de sélectivité 1,4- 1,6- rencontrés lors de la formation des allyles boranes. Cependant, il n'est pas possible d'obtenir un cycle catalytique complet lors de l'addition de dérivés silylés. En effet, des traces du produit de départ sont identifiées sur CCM, indiquant une conversion incomplète.

Afin de résoudre ces problèmes de conversion, différents tests ont été réalisés sur très petite quantité (~10 mg de dérivés sorbate) en modifiant les paramètres de réactions tels que la source de cuivre, le ligand utilisé, le solvant, l'ordre d'addition des réactifs ou la présence d'additifs.

Notons que ces résultats sont uniquement qualitatifs, ils ont été réalisés dans le but d'aboutir à des conditions permettant d'engendrer une conversion complète. Sauf indications contraires (entrées 11-13), les réactions ont été réalisées dans le toluène en présence de 5 équivalents d'alcool avec un taux catalytique de 5 mol % (Tableau 42).



Entrée	Source de cuivre	Ligand	Additif	conversion
1 ⁽ⁱ⁾	Cu(2-ethylhexanoate) ₂	-	-	incomplète
2 ⁽ⁱ⁾	Cu(2-ethylhexanoate) ₂	Taniaphos	-	incomplète
3 ⁽ⁱ⁾	Cu(2-ethylhexanoate) ₂	Taniaphos	^t BuOK 5%	incomplète
4 ⁽ⁱ⁾	Cu(2-ethylhexanoate) ₂	Taniaphos	TBAT 5%	incomplète
5	Cu(FHAC) ₂	-	-	-
6	Cu(FHAC) ₂	-	^t BuOK 1 équ.	-
7 ⁽ⁱ⁾	Cu(FHAC) ₂	Taniaphos	^t BuOK 5%	incomplète
8 ^{(i) (ii)}	Cu(FHAC) ₂	Taniaphos	^t BuOK 1 équ.	Totale
9 ^{(ii) (iii)}	CuX	Taniaphos	^t BuOK 5%	incomplète
10 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	CuF(PPh ₃) ₃	-	Toluène	incomplète
11 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	CuF(PPh ₃) ₃	-	THF	incomplète
12 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	CuF(PPh ₃) ₃	-	Et ₂ O	incomplète
13	CuF(PPh ₃) ₃	-	EtOH	Totale
14 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	CuF(PPh ₃) ₃	BINAP	-	incomplète
15 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	CuF(PPh ₃) ₃	DPPF	-	incomplète
16 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	CuF(PPh ₃) ₃	Taniaphos	-	incomplète
17 ^(iv)	CuF(PPh ₃) ₃	Taniaphos	-	Totale

- (i) Accélération de la réaction en présence d'oxygène
- (ii) Problème de sélectivité 1,4- 1,6-
- (iii) Conversion totale en présence de 1 équivalent de ^tBuOK
- (iv) Addition lente de 2 équivalents de borosilane (1 goutte / 10 minutes)

Tableau 42

Les observations du tableau ci-dessus permettent de remarquer qu'il est possible de générer un cycle catalytique au départ de cuivre (II) [Cu(2-ethylhexanoate) et Cu(FHAC)]. Cette réaction est accélérée en présence d'oxygène et pourrait être initiée par la réduction du cuivre (II) en cuivre (I) en présence du réactif de Suginome (entrées 1-4, 7 et 8). Il est important de souligner qu'aucun cycle catalytique n'est observé en absence de ligand lorsque le Cu(FHAC) est utilisé comme source de cuivre, et ce, même en présence d'une base telle que le ^tBuOK (entrée 6).

Ces deux sources de cuivre permettent d'isoler les allyles silanes avec une bonne sélectivité 1,4- 1,6 mais ne permettent pas d'induire un cycle catalytique complet. Une solution à cet inconvénient a été trouvée en ajoutant 1 équivalent de ^tBuOK au milieu réactionnel (entrée 8). De manière similaire à la réaction de Suzuki,²²⁰ la base présente dans le milieu réactionnel permettrait probablement d'activer le dérivé boré, ce qui augmenterait la nucléophilie du dérivé silylé. Cette activation aurait pour conséquence de favoriser le transfert du silicium vers le cuivre. Cependant, la conversion totale de la réaction est obtenue au détriment de la sélectivité 1,4- 1,6-.

²²⁰ A) N. Miyaura, Tetrahedron lett. 1979, 3437 B) N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Chommun. 1979, 866

D'autres sources de cuivre (entrée 9) tel que les sels CuX (CuCl, CuBr, CuI, CuPF₆) activés par un alcoolate génèrent également des problèmes de sélectivité 1,4- 1,6.

Seuls les fluorures de cuivre tels que le CuF(PPh₃)₃ permettent d'obtenir une très bonne sélectivité en faveur de l'addition 1,6. Une conversion totale est obtenue en utilisant l'éthanol comme solvant (entrée 13) ou en ajoutant 1 équivalent de ^tBuOK sans perte de sélectivité (entrées 10-12, 14-16).

Il est également possible d'obtenir une conversion totale en ajoutant lentement (1 goutte / 10 minutes) le borosilane au milieu réactionnel. Cette méthode permet d'éviter d'utiliser un solvant protique tel que l'éthanol et l'utilisation d'une base ^tBuOK, mais elle nécessite une quantité plus importante de pronucléophile (> 2 équivalents) (entrée 17).

De manière générale, un bon cycle catalytique est donc obtenu en solubilisant un fluorure de cuivre dans un solvant protique ; ou dans un solvant aprotique en présence d'un ligand de type diphosphine. L'importance de l'ordre d'addition des réactifs ainsi que la vitesse et la quantité d'addition du borosilane sont des paramètres non négligeables.

X.3.3. Version énantiosélective

Suite à l'optimisation des conditions de la réaction, une version énantiosélective a été étudiée afin de générer des composés allyles silanes énantiomériquement enrichis.

Les premières réactions ont été réalisées dans les conditions standards (Tableau 42, entrées 2-4, 7 et 9). Les excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC chiral sur une colonne OD-H (hexane/EtOH : 99,5/0,5, 0,7 ml/min, 205 nm, $t_R = 7,47$ min, $t_R = 8,12$ min).

Dans ces conditions, les deux énantiomères de l'allène silylé ont clairement été identifiés malgré la présence d'impuretés et d'une faible quantité de produits de départ. Malheureusement, aucun excès énantiomérique significatif n'a été observé.

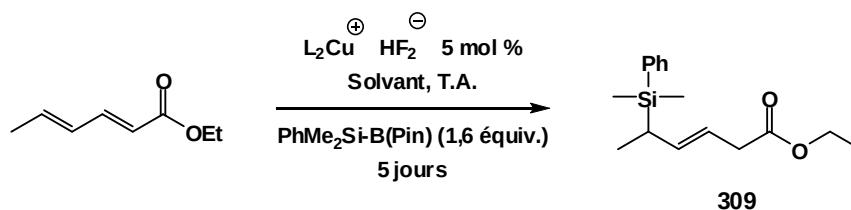
Les excès énantiomériques ont ensuite été mesurés pour les réactions réalisées dans des conditions permettant d'obtenir un cycle catalytique complet (entrées 8, 16⁽ⁱⁱⁱ⁾ et 17). Malheureusement, aucun excès énantiomérique significatif n'a été observé.

Ce manque de sélectivité s'explique par une compétition entre un cycle catalytique généré par un atome de cuivre sans ligand diphosphine en équilibre avec un cycle catalytique généré par un atome de cuivre porteur d'un ligand diphosphine chiral. Il est en effet possible d'ajouter des nucléophiles silylés au départ d'une source de cuivre ne comportant pas de ligands (entrées 1, 10-13).

X.3.4. Au départ des complexes cationiques de troisième génération sans purification

Suite au développement de la méthodologie, l'addition de dérivés silylés a été réalisée par des complexes de cuivre de troisième génération sans purification avec un taux catalytique de 5 mol %.

Ces complexes contiennent un contre ion fluoré qui devrait nous affranchir des problèmes de sélectivité 1,4- 1,6- rencontrés lors de l'ajout d'additifs tels que la base ^tBuOK. De plus, ces derniers sont porteurs de ligands chiraux complexés au cuivre ; ce qui aurait pour conséquence de diminuer fortement l'activité catalytique générée au départ de cuivre non ligandés (Tableau 43).



Entrée	Ligand (L)	Solvant	Additif	conversion
1	Segphos	EtOH	-	< 5 %
2	DM-Segphos	EtOH	-	< 5 %
3	DTBM-Segphos	EtOH	-	< 5 %
4	MeOBiphep	EtOH	-	-
5	Taniaphos	EtOH	-	-
6	Segphos	EtOH	TBAT 5%	-
7 ⁽ⁱ⁾	Segphos	Toluène	-	-
8 ⁽ⁱ⁾	Segphos	THF	-	-

9 ⁽ⁱ⁾	Segphos	Et ₂ O	-	-
10 ⁽ⁱ⁾	Segphos	Et ₂ O	TBAT 1 éq.	-
11 ⁽ⁱ⁾	Segphos	Et ₂ O	^t BuOK 1 éq.	-
12 ⁽ⁱⁱ⁾	Segphos	EtOH	-	-

⁽ⁱ⁾ Aucune conversion même en présence de 10 équ. d'éthanol

⁽ⁱⁱ⁾ Addition lente du borosilane (1 goutte / 15 minutes)

Tableau 43

Aucune conversion supérieure à 5 % n'a été observée au cours de ces réactions (entrées 1-3). Cette inactivité réactionnelle s'expliquerait par la présence de trace d'iodure de cuivre qui inhiberait le cycle catalytique et par des problèmes de solubilités rencontrés lors de la dissolution des complexes de cuivre dans le solvant réactionnel (entrées 7, 9-11).

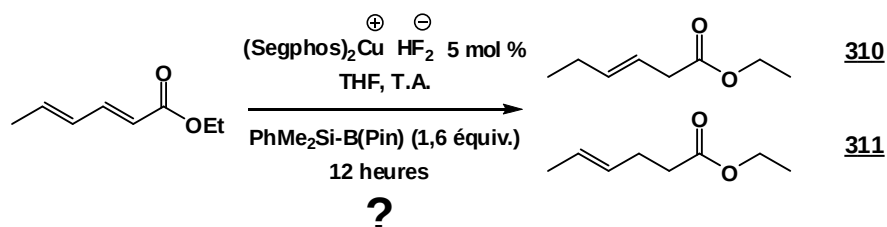
Il est étonnant de remarquer qu'aucune conversion n'a été observée, et ce, même en présence d'additifs tels que la base ^tBuOK qui s'est pourtant révélée très bénéfique lors des précédents tests (entrées 6, 10-11). Il en est de même pour une addition lente du borosilane (entrée 12).

Les excès énantiomériques des faibles quantités de produits obtenues ont toutefois été mesurés par HPLC chiral sur une colonne OD-H (hexane/EtOH : 99,5/0,5, 0,7 ml/min, 205 nm, t_R = 7,47 min, t_R = 8,12 min). Malheureusement, aucun excès énantiomérique significatif n'a été observé.

Il est important de noter que la structure des complexes cationiques a été attribuée par déduction suite aux analyses effectuées sur le complexe contenant le ligand Segphos. En effet, la structure de ce dernier a été déterminée par Rayons-X, HRMS et par ¹H RMN à basse température.

X.3.5. Au départ de complexes cationiques de troisième génération avec purification

Suite aux développements apportés lors de la synthèse des complexes cationiques, il a été possible d'enlever les traces d'iodure de cuivre soupçonnées d'inhiber le cycle catalytique. Différents tests de solubilités des complexes dans divers solvants ont ensuite permis d'identifier le THF comme solvant de choix pour effectuer les réactions (Tableau 44).



Entrée	alcool	Additif	conversion
1	-	-	-
2	-	TBAT 1éq.	-
3	10 éq EtOH	-	Totale
4 ⁽ⁱ⁾	10 éq EtOH	Sans « B-Si »	-
5 ⁽ⁱ⁾	10 éq MeOH	-	-
6 ⁽ⁱ⁾	10 éq ⁱ PrOH	-	-

(i) Aucune conversion même en présence d'1 équ. de « ^tBuOK »

Tableau 44

Le complexe cationique de type $(\text{Segphos})_2\text{Cu}^+ \text{HF}_2^-$ est actif en catalyse et offre une conversion totale en présence de 10 équivalents d'éthanol (entrée 3). Cependant, le produit isolé n'est pas l'allyle silane attendu, mais une mixture de produit qui semblerait être les dérivés de réduction 1,4- 1,6- par

un hydrure. Ces composés ne sont pas séparables sur gel de silice flash et ont été déterminés par H^1 RMN. Ils sont très odorants, volatiles et très apolaires.

En absence d'alcool, aucune conversion n'est observée (entrées 1-2) et de manière surprenante, aucune conversion n'est observée en présence de méthanol ou d'isopropanol (entrées 5-6).

La réduction de composés insaturés par un alcool tel que l'éthanol est une méthode décrite dans la littérature au départ de métaux tels que le Rhodium. La formation de cet hydrure proviendrait de l'oxydation de l'éthanol. C'est une réaction très intéressante en chimie organique et la réduction de dérivés sorbates en absence de borosilane et en présence d'éthanol a donc été testée (entrée 4). Malheureusement, aucune conversion n'a été observée. Il serait intéressant d'effectuer des réactions complémentaires en activant l'alcool par des dérivés borés ou silylés afin de mimer l'effet du borosilane et réduire ainsi des composés insaturés.

XI. Les composés $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ insaturés

Suite au manque de réactivité ou de sélectivité des complexes cationiques vis-à-vis des dérivés sorbates, l'étude de l'addition de nucléophiles a été étendue au départ de dérivés de type $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ insaturés plus réactifs (figure 60).

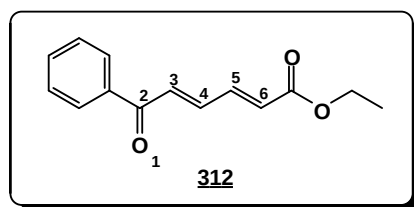
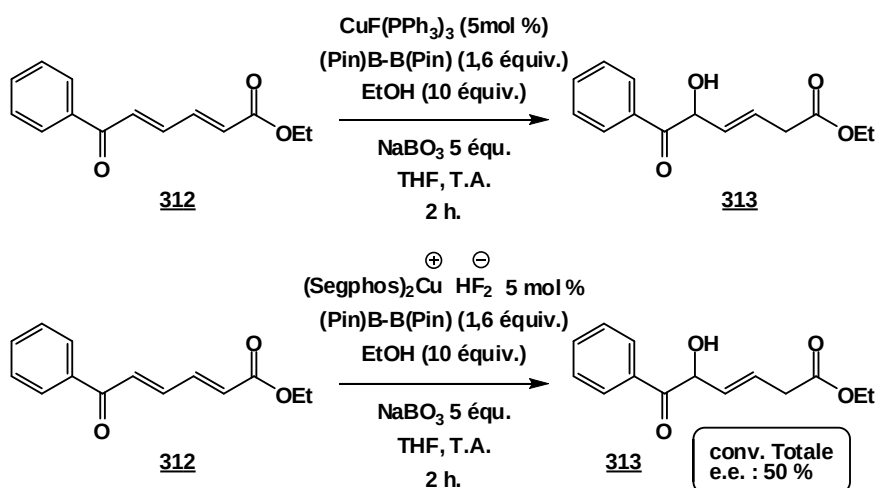


Figure 60

Ces composés ont été synthétisés par l'équipe du Docteur Angela Marinetti et présente la caractéristique de posséder deux groupements capteurs qui appauvrissent le système conjugué en électrons. Ces deux groupements capteurs sont de nature différente et ne devrait donc pas générer de problèmes de sélectivité 1,4- 1,6.

XI.1. Addition d'un dérivé boré

Les premières réactions au départ du composé **312** ont été réalisées sur faible quantité afin d'observer l'activité catalytique des complexes cationiques. Une première addition d'un dérivé boré a été effectuée au départ du complexe achiral $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ et une seconde addition a été effectuée au départ du complexe cationique de troisième génération avec purification $(\text{Segphos})_2\text{Cu}^+ \text{HF}_2^-$ (Équation 149).



Équation 149

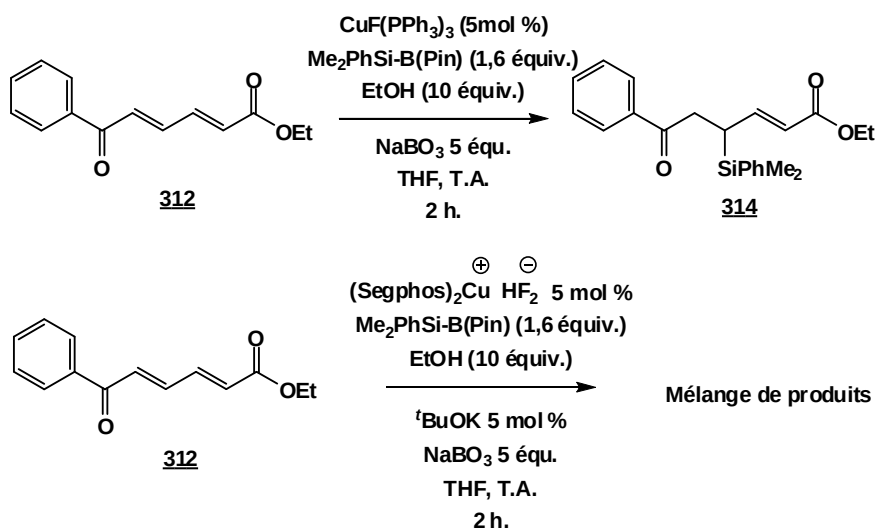
Les deux sources de cuivre utilisées lors de ces réactions se sont montrées efficaces et une conversion totale de la réaction a été observée après 2 h. L'addition du dérivé boré suivi d'une oxydation mènerait à la formation de l'alcool allylique **313** majoritairement avec un excès énantiomérique de 50% lorsque le complexe $(\text{Segphos})_2\text{Cu}^+\text{HF}_2^-$ est utilisé. Cette structure n'a été déterminée que par ^1H RMN et des analyses complémentaires sont nécessaires afin d'affirmer la structure proposée, mais il semblerait que les problèmes de sélectivité 1,4- 1,6- rencontrés lors de l'étude des dérivés sorbates ont été résolus.

Les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC avec une colonne OD-H (isohexane/EtOH : 95/5, 0,7 ml/min, 205 nm, t_R = 7,73 min (major), t_R = 9,09 min (minor)).

XI.2. Addition d'un dérivé silylé

Le dérivé **312**, qui peut être considéré comme un « sorbate activé » a été étudié dans le but de résoudre l'inactivité catalytique des complexes de cuivre de troisième génération. Suite aux résultats encourageants obtenus lors de l'addition de dérivés borés, le nucléophile a été remplacé par un dérivé silylé.

Une première réaction en version achirale a été développée au départ du fluorure de cuivre $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ suivit d'une version chirale développée au départ du complexe cationique de troisième génération purifié $(\text{Segphos})_2\text{Cu}^+ \text{HF}_2^-$ (Équation 150).



Équation 150

Contrairement aux résultats obtenus lors de l'addition d'un nucléophile silylé, la version chirale et achirale ne mène pas au même produit. En effet,

alors que la version achirale semble additionner le nucléophile en position 1,4-, la version chirale génère un mélange de produits.

Ces résultats s'expliqueraient par l'absence de ligands diphosphine lorsque le fluorure de cuivre $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ est utilisé. Il est important de constater que le produit formé contient également un motif allyle silane.

Contrairement à l'étude de dérivé sorbates « non activés », un cycle catalytique a été obtenu en utilisant le complexe de cuivre de troisième génération. Ce dernier est cependant inactif en absence d'une base de type $t\text{BuOK}$. Parmi le mélange de produits formés, il n'est pas improbable qu'un des composés possède un motif allyle silane. Il serait donc intéressant de varier les conditions réactionnelles afin d'affiner la sélectivité de la réaction.

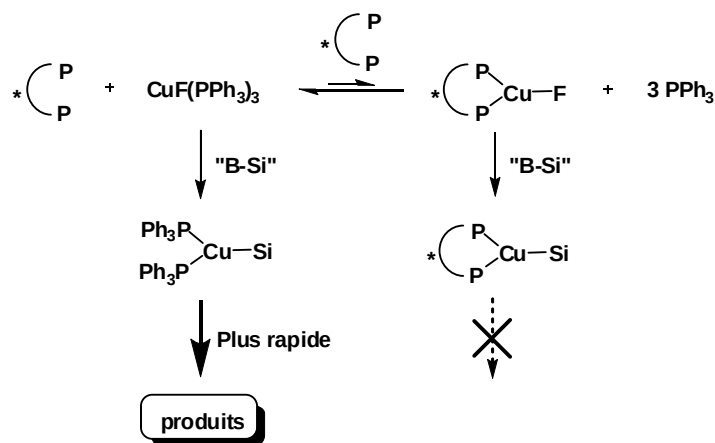
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

I. Conclusions générales

Au terme de cette thèse, chacun des objectifs fixés a été atteint :

- I. Le premier objectif consistait à expliquer l'absence d'énantiosélectivité lors de l'addition de nucléophiles silylés au départ du système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ + Ligands. Sur base des calculs théoriques expliqués par le Professeur Raphaël ROBIETTE, l'absence de sélectivité serait due à la présence du ligand triphénylphosphine.

En effet, le cuivre complexé par un ligand diphosphine asymétrique aurait une activité catalytique plus faible par rapport au cuivre complexé par la triphénylphosphine (Équation 151).

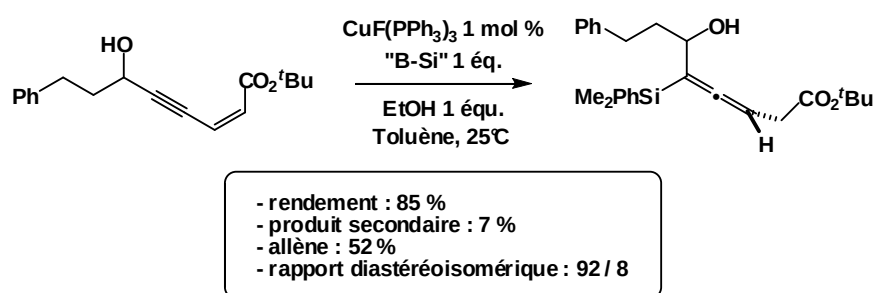


Équation 151

- II. Le second objectif de cette thèse consistait à expliquer l'induction de la diastéréosélectivité des alcools non protégés lors de la synthèse d'allènes silylés. Aucune preuve concrète n'a été apportée sur le mécanisme de cette réaction, par contre, des calculs théoriques ont permis d'orienter nos recherches afin d'augmenter la diastéréosélectivité d'un rapport 60/40 à 95/5.

L'optimisation des conditions réactionnelles a également permis de s'affranchir, en partie, des problèmes de sélectivité d'addition 1,4-1,6- ainsi que la formation de produits secondaires indésirables

Le meilleur compromis en termes de rendement et de sélectivité tout en générant un très bon rapport diastéréoisomérique a été trouvé en utilisant les conditions décrites ci-dessous (Équation 152)

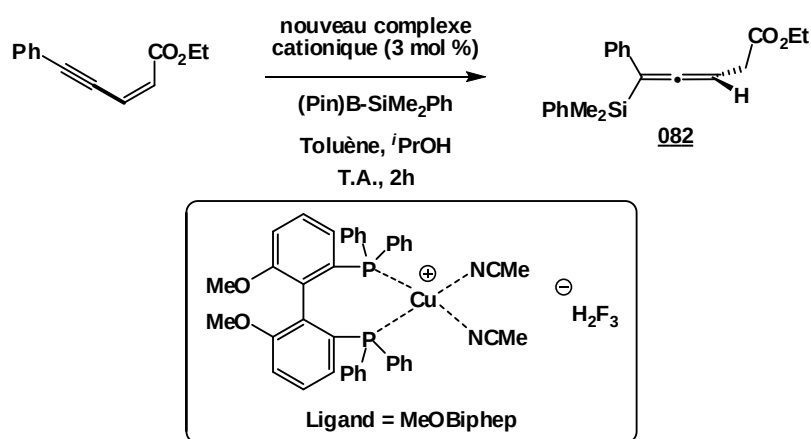


Équation 152

Lors de cette optimisation, chaque paramètre réactionnel (tel que par exemple la nature du ligand, du sel de cuivre, du solvant et du substrat) a trouvé son importance. Il est donc crucial de bien contrôler toutes les espèces impliquées lors de l'élaboration de ce type de réaction.

- III. Le III^{ème} objectif consistait à additionner des dérivés silylés par un fluorure de cuivre en absence du ligand triphénylphosphine, responsable de la perte de sélectivité. Une première génération de nouveaux catalyseurs au cuivre a donc été préparée.

Ces catalyseurs sont constitués d'un complexe formé par un cuivre (I) cationique, porteur d'un ligand diphosphine, et un anion fluoré. Ils ont été utilisés pour additionner des nucléophiles silylés sur des enynes en version asymétrique. Malheureusement, aucune induction d'asymétrie n'a été mesurée. (Équation 153).



Équation 153

Une seconde approche a été tentée en essayant de déplacer le ligand diphosphine par une monophosphine chirale, mais aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu. Cette absence de résultats a été imputée aux problèmes de reproductibilité liés à la synthèse des catalyseurs.

IV. La suite des travaux sur les complexes cationiques consistait à développer une méthode efficace et reproductible pour la préparation d'un catalyseur de cuivre fluoré qui répondrait à certains critères (Figure 61)

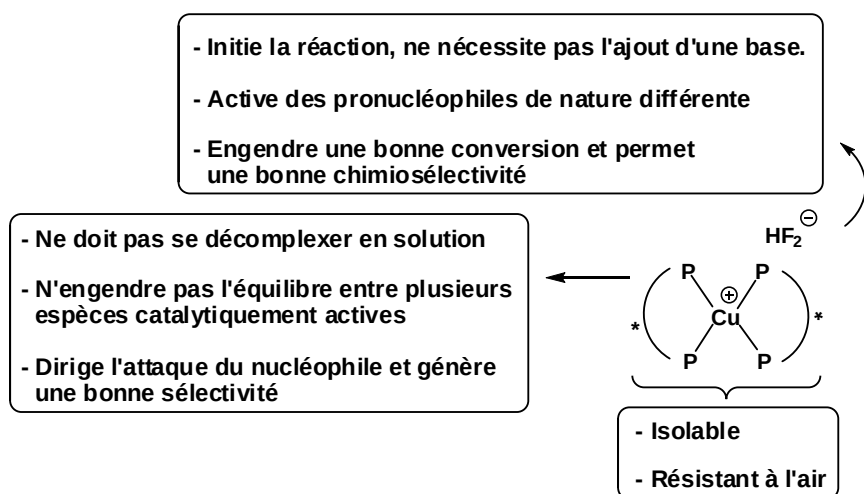
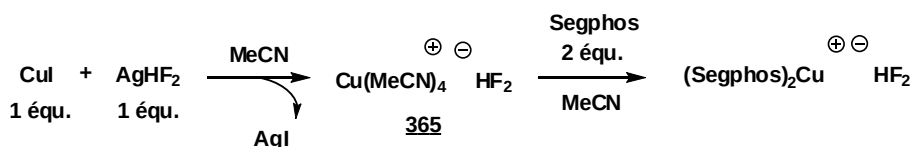


Figure 61

V. Au terme de 3 générations de catalyseurs, un complexe constitué d'un atome de cuivre (I) cationique porteur de deux équivalents de ligands asymétriques et d'un anion « HF₂⁻ » a été préparé avec succès. La structure de ce dernier a été déterminée par radiocristallographie des Rayons-X (Équation 154).



Équation 154

Les propriétés physicochimiques de ce type de composé ont été décrites dans la partie bibliographie de cette thèse. Cependant, une certaine inconnue réside dans la détermination de la structure de certains catalyseurs complexés par d'autres ligands.

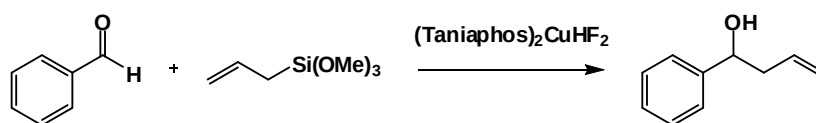
Ils présentent des caractéristiques similaires lorsqu'ils sont en solution. Les solvants chlorés de type CDCl_3 ou CD_2Cl_2 génèrent des espèces liées par une liaison covalente Cu-FHF alors que dans l'acétonitrile, cette liaison serait cationique $\text{Cu}^+ \text{HF}_2^-$.

Une importance particulière a également été apportée à la méthode de purification des complexes. De manière générale, il est possible de les isoler selon trois procédures : évaporer tout le solvant ; évaporer partiellement le solvant et y ajouter du THF et de l'hexane ; ajouter directement de l'éther sur le complexe en solution dans l'acétonitrile. La dernière procédure s'est révélée particulièrement efficace lorsque le catalyseur est complexé par la Segphos. Cependant, elle n'est pas applicable à tous les complexes, car leur solubilité est fortement variable.

En effet, des problèmes de dégradation de l'anion fluoré ont été constatés dans la verrerie classique du laboratoire. Pour y remédier, cette dernière a été remplacée par des tubes en plastiques, inerte vis-à-vis des dérivés fluorés. Un problème de contamination des complexes cationiques par des sous produits tels que des halogénures de cuivre ou des sels d'argent a également été observé, mais aucune alternative efficace n'a pu être développée.

VI. L'avant-dernier objectif a été complété par le 8^{ème} chapitre de cette thèse et consistait à utiliser les nouveaux catalyseurs pour additionner différents nucléophiles sur divers électrophiles.

L'addition d'un nucléophile allylique a été réalisée sur un électrophile de type aldéhyde ou cétone. Les complexes cationiques se sont révélés particulièrement efficaces d'un point de vue de l'activité catalytique ainsi que de la conversion de la réaction. Un excès énantiomérique de 54 % a été mesuré lorsque l'électrophile est un aldéhyde et de 70 % lorsque ce dernier est une cétone (Équation 155).

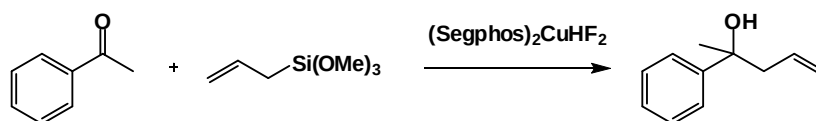


préparation du complexe :

- temps réactionnel : 2 minutes
- récipient en polypropylène
- solvant : MeCN exclusivement
- purification : évaporer tout le solvant

préparation de la réaction :

- solvant : THF
- température : 0°C
- conversion : 100 %
- excès énantiomérique : 54 %



préparation du complexe :

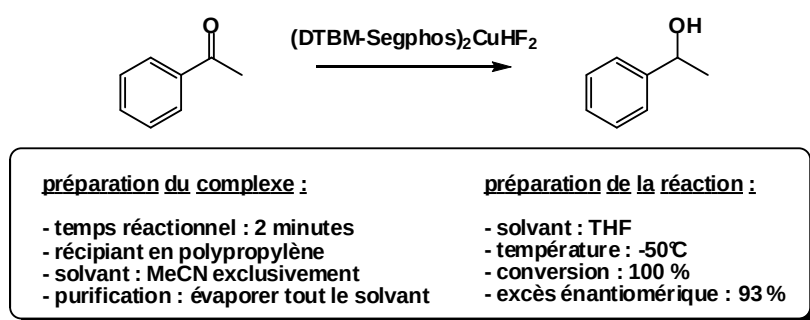
- temps réactionnel : 2 minutes
- récipient en polypropylène
- solvant : MeCN exclusivement
- purification : précipitation par Et_2O

préparation de la réaction :

- solvant : THF
- température : 25°C
- conversion : 100 %
- excès énantiomérique : 70 %

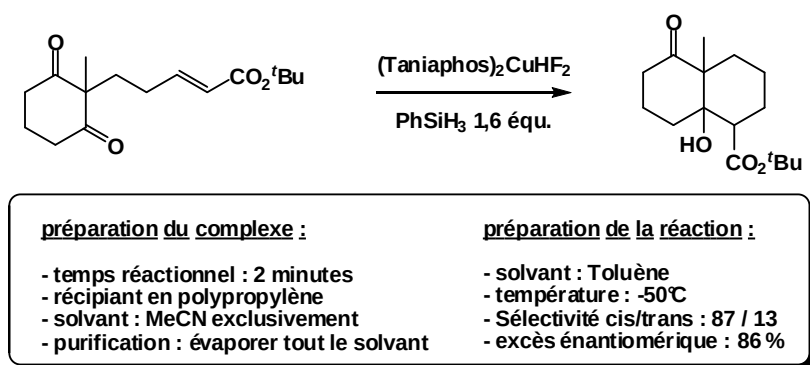
Équation 155

La réduction de cétones prochirales par un hydruure de cuivre a également été réalisée avec une excellente sélectivité. Une conversion totale ainsi qu'un excès énantiomérique de 93 % ont été mesurés en utilisant le catalyseur complexé au ligand DTBM-Segphos (Équation 156).



Équation 156

Les nouveaux complexes cationiques ont été utilisés avec succès lors de la réalisation d'une réaction domino de réduction-aldolisation inter- ou intramoléculaire avec une excellente sélectivité (Équation 157).



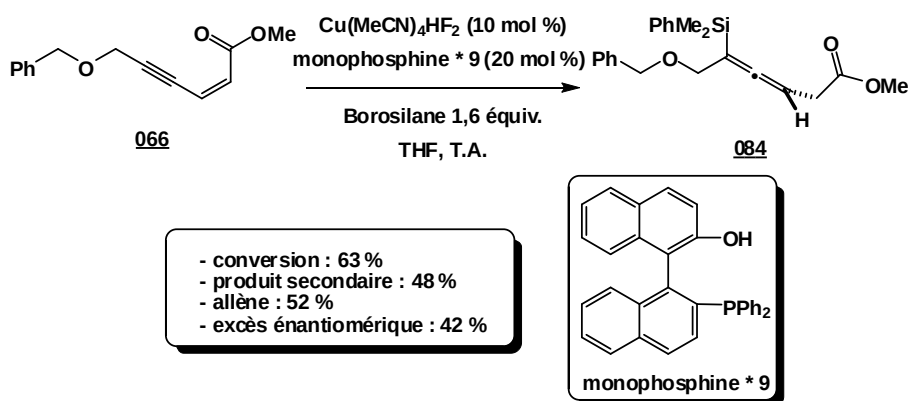
Équation 157

Les réactions d'allylation, de réduction ou d'aldolisation ayant été réalisées avec de très bons résultats ; la méthodologie a été appliquée à l'addition de nucléophiles silylés dans le but de former des allènes silylés chiraux.

Malheureusement, le mécanisme réactionnel supposé empêcherait toute induction d'asymétrie d'un ligand diphosphine, car ce dernier se décomplexerait du cuivre avant l'étape énantiodiscriminante.

Afin de contourner ce problème, l'addition du dérivé silylé a été effectuée en complexant l'espèce catalytiquement active $(\text{MeCN})_4\text{Cu}^+ \text{HF}_2^-$ avec une monophosphine chirale offerte par le laboratoire du Docteur Angela MARINETTI.

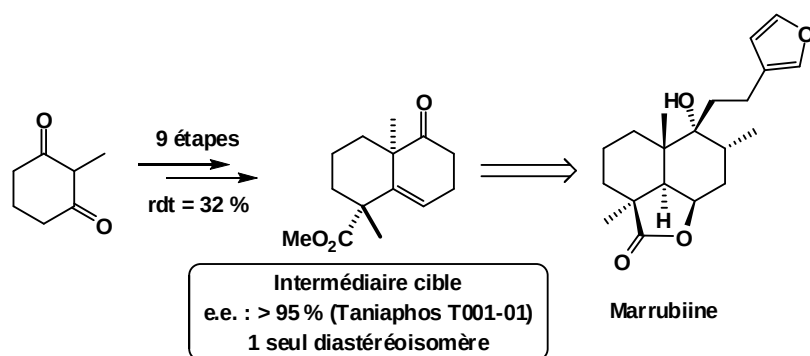
Sans optimisation des conditions réactionnelles, il a été possible d'atteindre un excès énantiomérique très encourageant de 42 % (Équation 158)



Équation 158

Le VI^{ème} et dernier objectif de cette thèse a consisté à valoriser la méthodologie de notre laboratoire en l'appliquant à la formation d'un intermédiaire de synthèse d'origine naturelle.

L'intermédiaire cible, qui permet la synthèse de la Marrubiine, a été préparé en 9 étapes successives avec un excellent rendement total de 32 % et un très bon excès énantiomérique (> 95 %) sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Équation 159).

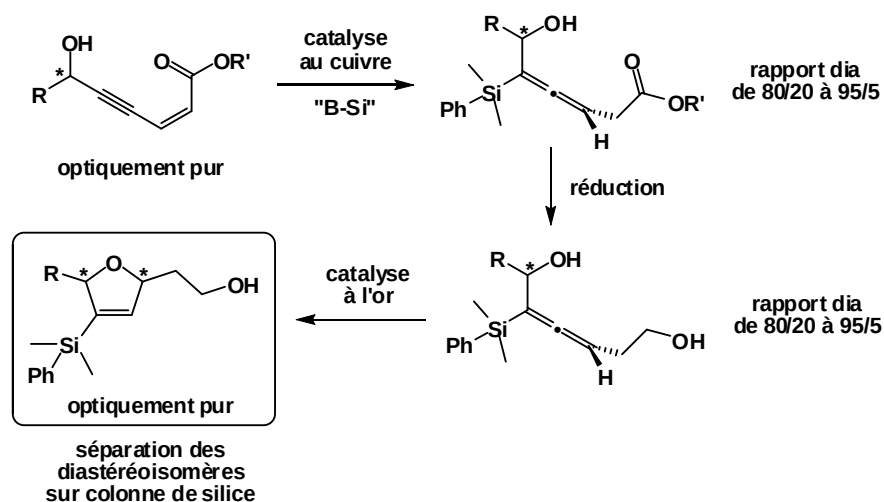


Équation 159

Il est important de noter que, pour des raisons de disponibilité de ligand, nous avons préparé l'énantiomère de l'intermédiaire utilisé pour la synthèse de la Marrubiine. Ce dernier est cependant synthétisable au départ du ligand Taniaphos T026-01. La configuration du produit synthétisé a été déterminée par radiocristallographie des Rayons-X

II. Perspectives

1. Une première application des résultats obtenus au cours de cette thèse a déjà fait l'objet d'un sujet de mémoire réalisé par Claver FATAKANWA.²²¹ Ses travaux ont permis la synthèse de 2,5-dihydrofurane au départ d'allène silylés avec une excellente diastéréo- et énantiosélectivité après purification sur gel de silice (Équation 160).



Équation 160

2. La préparation des allènes silylés chiraux au départ du catalyseur $(\text{MeCN})_4\text{Cu}^+ \text{HF}_2^-$ et d'une monophosphine chirale a apporté un premier excès énantiomérique très encourageant de 42 %. En variant le substrat, le solvant et le ligand une augmentation de cette sélectivité est envisageable.

²²¹ Mémoire UCL, Claver FATAKANWA, 2010-2011

Le screening des ligands doit être focalisé sur des dérivés monophosphines porteur d'un hétéroatome de type monophosphine * 9 (Figure 62).

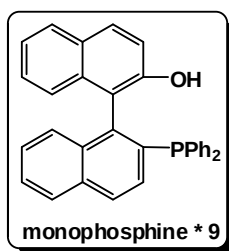


Figure 62

Il serait également intéressant de développer la synthèse permettant d'isoler un complexe cationique de cuivre porteur d'une monophosphine chirale. En effet, la méthodologie appliquée pour la synthèse des complexes de 3^{ème} génération n'est pas applicable lorsque des monophosphines sont utilisées.

3. La préparation des complexes cationiques de 3^{ème} génération permet la formation de complexes stables. Cependant, le mode opératoire utilisé pour leur synthèse ainsi que pour leur purification doit encore être optimisé. En effet, l'apparition de sel d'argent et d'halogénure de cuivre est encore difficilement évitée.

Afin d'améliorer la sélectivité des catalyseurs, il serait donc intéressant d'arriver à les préparer proprement, sans contamination par d'autres espèces.

Pour ce faire, une proposition de synthèse par une méthode d'oxydation/réduction a été proposée. Ce type de mécanisme a été

présenté (partie I : littérature, Chapitre IV.I) et ferait intervenir la réduction d'un fluorure d'argent (I) et l'oxydation du cuivre (0).

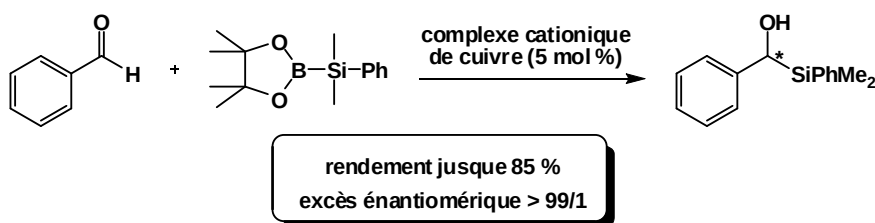
Si cette réaction est réalisable dans l'acétonitrile, il serait alors aisé d'isoler le composé $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{HF}_2$ sans impuretés. L'apparition d'une couche argentée dans le milieu réactionnel serait une très bonne indication de la faisabilité de cette réaction. Ce type de mécanisme éviterait la contamination des échantillons par des sels de cuivre de type iodure de cuivre (Equation 161).



Équation 161

4. L'utilisation des complexes de 3^{ème} génération a d'ore et déjà fait ses preuves, car des nucléophiles de nature différente ont été additionnés avec une très bonne sélectivité sur différents électrophiles.

Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d' α -alkoxysilanes avec un excès énantiomérique remarquable supérieur à 99 %. Cette réaction est en cours de développement et fait l'objet d'un sujet de thèse réalisé par Virginie CIRRIEZ (Équation 162)

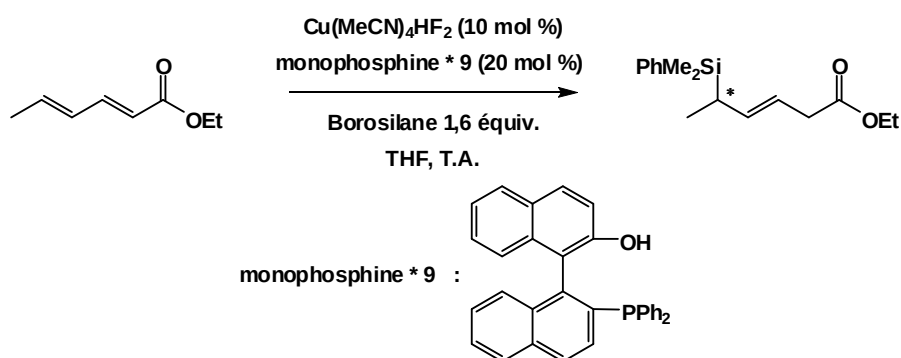


Équation 162

5. L'addition sélective de nucléophiles silylés par les complexes de cuivre de 3^{ème} génération sur des dérivés sorbates a également fait l'objet d'un sujet de stage de trois mois au sein de notre équipe, réalisé par Élodie DEVOS.

En effet, les produits formés, des allyles silanes, sont très utilisés en chimie organique.²²² Ces produits ont été préparés en version racémique et une version asymétrique est en cours de développement.

Malheureusement, lors de cette étude, des problèmes de réactivité ont été rencontrés. Afin d'améliorer ce procédé, la méthodologie utilisée pour la préparation d'allènes silylés pourrait être appliquée. C'est-à-dire que l'addition du nucléophile silylé sur un dérivé sorbate pourrait être catalysée par un fluorure de cuivre porteur d'une monophosphine chirale de type monophosphine * 9 (Equation 163).

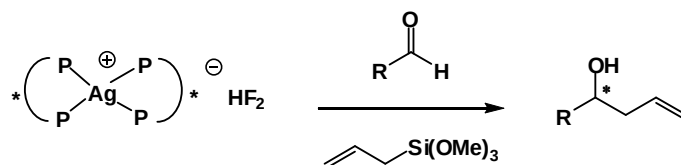


Équation 163

²²² I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063-2192

6. Au cours de cette thèse, nous nous sommes limités au développement de réactions catalysées par le cuivre. Cependant, une méthode efficace a été mise au point pour préparer des complexes d'argent stables à l'air.

Leur activité catalytique n'a pas été évaluée mais il serait très intéressant d'isoler ces composés en les complexant à des ligands chiraux et de les utiliser comme catalyseurs (Equation 164).



Équation 164

L'efficacité de certains sels d'argent en catalyse asymétrique à d'ores et déjà été mise en valeur.²²³

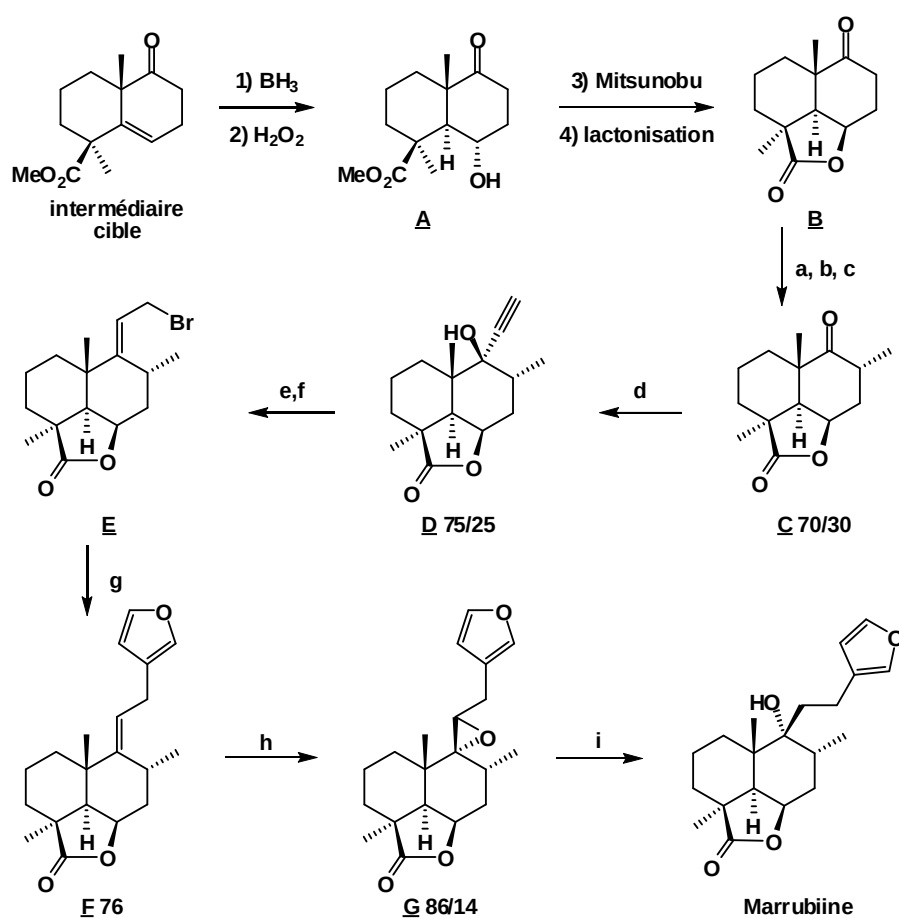
7. Au terme de ce travail, nous avons développé la préparation d'un intermédiaire de synthèse, connu de la littérature pour accéder à la Marrubiine, un composé d'origine naturelle.

Cependant, la synthèse de cette dernière remonte à 1972 ; les quatre premières étapes ont donc été proposées par notre laboratoire. La suite de la synthèse a été décrite dans la littérature et elle permet, en 9 étapes, d'atteindre la Marrubiine.²²⁴

²²³ Revue : M. Naodovic, H. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132-3148

²²⁴ Mangoni, L.; Adinolfi, M.; Laonigro, G.; Caputo, R. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 611-

Lors de cette synthèse, les isomères du composé **C**, formé dans un rapport 70/30, sont séparables sur chromatographie sur gel de silice. Les deux isomères du composé **D** sont tous les deux impliqués dans la réaction suivante et les composés **G** ont été séparés par une cristallisation (Équation 165).



- a) NaH , HCO_2Et b) $n\text{-BuSH}$, APTS c) Ni Raney d) $\text{Li-C}\equiv\text{C-}$, TMEDA, dioxane
e) H_2 , Pd/BaSO_4 f) PBr_3 , Pyr g) , THF h) $m\text{-CPBA}$, benzène i) Li , EtNH_2

Équation 165

PARTIE III :
EXPERIMENTALE

Généralités

I.1. Appareillages et analyses

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton (^1H) et du carbone (^{13}C) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker-250, Bruker-300 et Bruker-500. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du phosphore (^{31}P) et du fluor (^{19}F) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker-300. Les spectres ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) sauf mention contraire, en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne pour la RMN du proton et du carbone. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm). La multiplicité est transcrite comme suit : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), sextuplet (sext), septuplet (sept), multiplet (m), doublet de doublets (dd), doublet de doublets de doublets (ddd), doublet de doublets qui apparaît comme un triplet ($\text{dd} \rightarrow \text{t}$), quadruplet de triplet (qt). Les constantes de couplage J (valeurs absolues) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les analyses de chromatographie gazeuse (GC) ont été réalisées sur un HRGC 5300 avec Intégrateur chromato D-2500 ou un appareil ThermoFinnigan Trace GC utilisant une colonne de type CHIRALSIL-DEX CB (25m, 0,25 mm, 25 μm).

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu FTIR-8400S. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} . Les

produits ont été analysés sous forme de films sur l'ATR soit purs, soit en solution dans CH_2Cl_2 .

Les spectres de masse ont été enregistrés respectivement au moyen d'un spectromètre de masse FINNIGAN-MAT TSQ-7000 pour les chemical ionization (CI) ou FINNIGAN-MAT LCQ (electrostray ionization (ESI) et atmospheric pressure chemical ionization (APCI). Ils ont été réalisés par le service spectroscopie de masse de l'Université catholique de Louvain.

Les masses hautes résolutions (HRMS) ont été réalisées par le docteur Lisa D. Harris à la Faculté de Spectrométrie de Masse au Collège Universitaire de Londres.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241 MC et les concentrations sont données en g / 100 mL.

Les purifications par distillation horizontale (four à boules) ont été réalisées à l'aide d'un appareil Büchi GKR 50 ou GKR 51.

I.2. Solvants et réactifs

Les solvants utilisés sont de qualité p.a. ou distillés avant emploi :

Le toluène est distillé sur sodium sous atmosphère d'argon. L'éther diéthylique et le THF sont distillés sur sodium/benzophénone sous atmosphère d'argon. L'acétonitrile, la triéthylamine et la pyridine sont distillés sur CaH_2 sous argon. Le dichlorométhane est distillé sur P_2O_5 .

Les réactifs commerciaux sont fournis par les firmes Acros, Sigma- Aldrich, Fluka, ABCR, TCI, Apolo scientifique et STREM et sont utilisés tels quels sauf mention contraire.

Les ligands ont été fournis par les firmes Aldrich et STREM. Les ligands des familles JOSIPHOS, WALPHOS, MANDYPHOS et TANIAPHOS et les ligands de la famille de la MeO-BIPHEP nous ont été généreusement donnés respectivement par la firme SOLVIAS et Hoffmann-LaRoche. Les ligands phosphonites ont été généreusement fournis par le prof. Reetz.

I.3. Techniques de purification

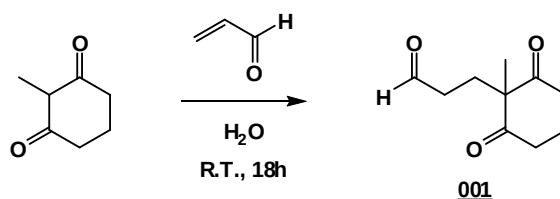
Les chromatographies flash sur colonne ont été réalisées sur gel de silice ROCC 60 (40-63 μm). Les solvants utilisés lors de ces purifications chromatographiques sont de qualité technique, mais sont distillés avant utilisation.

Les chromatographies analytiques sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur plaques de silices commerciales (plaques d'aluminium recouvertes de silice de types MERCK 5179, 250 mesh, avec indicateur fluorescent 60 PF254, 0,25 mm d'épaisseur) et révélées à l'UV à 254 nm et à l'aide d'une solution de *para*-anisaldéhyde dans l'éthanol (10 % p/v) ou d'une solution basique de KMnO_4 .

II. Synthèse formelle de la Marrubiine

II.1. Synthèse des aldéhydes 001

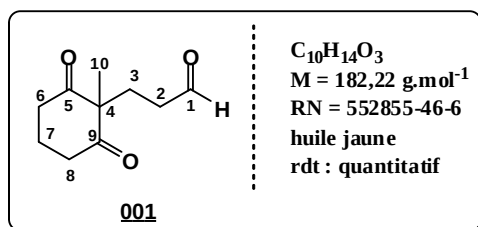
L'aldéhyde a été obtenu par la méthode décrite dans la littérature.²²⁵



A une solution de 2-méthylcyclohexane-1,3-dione (10 mmoles ; 1 équ. ; 1,26 gr.) dans l'eau (100 ml) est ajoutée goutte à goutte l'acroléine (30 mmoles ; 3 équ. ; 2 ml), puis le mélange est agité pendant 18 h à température ambiante. Le dichlorométhane (100 ml) est rajouté au milieu réactionnel. Après 15 minutes d'agitation les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée avec 3 x 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite regroupées et lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 ml), puis séchées (MgSO_4), filtrées et évaporées sous pression réduite. L'excès d'acroléine est évaporé sous pression réduite et l'aldéhyde est isolé quantitativement. Le produit est une huile jaune odorante et il est utilisé tel quel pour l'étape suivante. (CCM : E_2O 100% ; rf = 0,74)

²²⁵ Huddleston, R. R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1143-1146.

☼ **3-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)propanal 001**



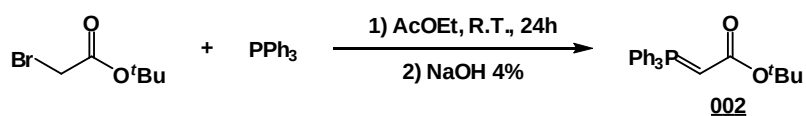
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (s, 3H, H_{10}) ; 1,97 (m, 2H, H_7) ; 2,12 (m, 2H, H_3) ; 2,36 (m, 2H, H_2) ; 2,69 (m, 4H, H_6 et H_8) ; 9,70 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17,5 (C_7) ; 21,5 (C_{10}) ; 27,2 (C_3) ; 37,8 (C_6 et C_8) ; 39,3 (C_2) ; 65,0 (C_4) ; 201,0 (C_1) ; 209,8 (C_5 et C_9).

MS (+CI/ CH_4) : $[M+H]^+ = 183,1$.

II.2. Synthèse de l'ylure 002

L'ylure 002 a été synthétisé par la méthode décrite dans la littérature.²²⁶

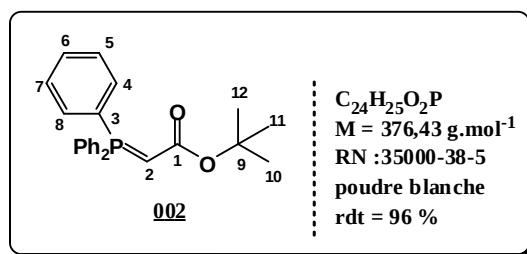


A une solution de triphénylphosphine (22,5 mmoles ; 1,5 équ. ; 5,9 gr. ; 262,29 g.mol⁻¹) dans de l'acétate d'éthyle (250 ml) est ajoutée une solution de bromoacétate de tert-butyle (15 mmoles ; 1 équ. ; 2,42 ml ; 195,05 g.mol⁻¹).

²²⁶ Werkhoven, T. M.; van Nispen, R.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2909-2914.

1 ; $d = 1,208$). La formation d'un précipité blanc est observée après 1 h de réaction. Après agitation 24 h à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le solide est rincé avec 2 x 100ml d'acétate d'éthyle froid puis est séché sous vide. Le solide est ensuite dissous dans du dichlorométhane (100 ml) puis est ajoutée une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 4 % (2 équ.). La solution est agitée vigoureusement pendant 15 min, puis les phases sont séparées. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 ml), puis est séchée (MgSO_4), filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide est repris dans l'éther, puis le mélange est filtré sur fritté. Le solide est ensuite séché sous vide et le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec 96% de rendement.

✿ **2-(triphenylphosphoranylidene)acétate de *tert*-butyle 002**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (sl, 9H, H_{10} , H_{11} , H_{12}) ; 2,70 (sl, 1H, H_2) ; 7,63 (m, 15H, H_{Ar}).

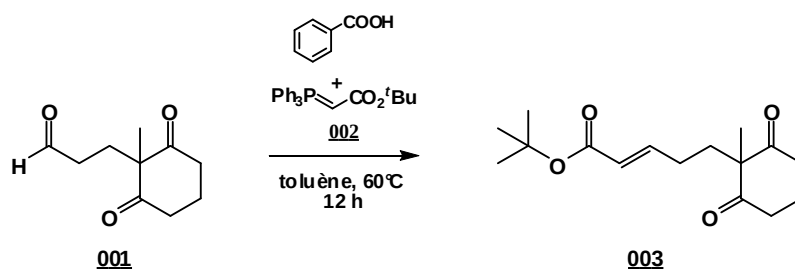
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 28,7 (C_{10} , C_{11} et C_{12}) ; 31,3 (d, $^1J_{\text{C}2-\text{P}} = 101 \text{ Hz}$, C_2) ; 76,2 (C_9) ; 128,4 (d, $^1J_{\text{C}3-\text{P}} = 92 \text{ Hz}$, C_3) ; 128,5 (d, $^3J_{\text{C}5-\text{P}} = 12 \text{ Hz}$, C_5 et C_7) ; 131,6 (d, $^4J_{\text{C}6-\text{P}} = 3 \text{ Hz}$, C_6) ; 132,8 (d, $^2J_{\text{C}4-\text{P}} = 10 \text{ Hz}$, C_4 et C_8).

RMN ^{31}P (120 MHz, CDCl_3) δ 17,1 (sl).

MS (ESI) : $[\text{M}]^+ = 376,93$.

II.3. Réaction de Wittig

Le couplage de Wittig a été réalisé en présence de l'ylure stabilisé **002** et d'acide benzoïque selon la littérature.²²⁷

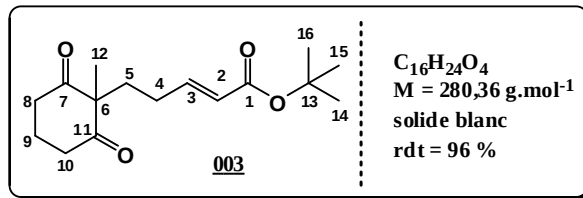


A une solution d'aldéhyde **001** (9,44 mmoles, 1 équ., 1,72 gr.) dans le toluène (100 ml) sont ajoutés successivement l'ylure **002** (14,16 mmoles, 1,5 équ. 5,33 gr.) et l'acide benzoïque (9,44 mmoles, 1 équ., 1,15 gr.). Le mélange est ensuite chauffé à 60°C pendant 12 h. Après avoir refroidi le mélange réactionnel à température ambiante, celui-ci est traité avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (100 ml). La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50ml de diéthyléther et les phases organiques sont ensuite regroupées. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 ml), puis est séchée (MgSO_4), filtrée et

²²⁷ Thiemann, T.; Umeno, K.; Wang, J.; Tabuchi, Y.; Arima, K.; Watanabe, M.; Tanaka, Y.; Gorohmaru, H.; Mataka, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2090-2110.

éaporée sous pression réduite. Le résidu est alors repris avec un minimum de dichlorométhane et du diéthyléther (50 ml) est ajouté, le précipité blanc (O=PPh_3) est ensuite éliminé par filtration et le filtrat est placé en chambre froide (4°C) durant 12h. Ensuite le résidu est filtré, lavé avec du diéthyléther (50 ml) et évaporé sous pression réduite. Le produit est ensuite purifié sur gel de silice (E.P./Et₂O 3/1) ; (CCM : E.P./Et₂O 1/2 ; $\text{rf}_{(Z)} = 0,44$ et $\text{rf}_{(E)} = 0,38$). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc avec 96 % de rendement. Le rapport *E/Z* est déterminé par GC (150°C ; débit de 1,2 ml/min ; $t_1 = 10,32$ min et $t_2 = 13,94$ minutes) = 94/6.

✿ ***E*-5-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)pent-2-énoate de *tert*-butyle 003**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (s, 3H, H_{12}) ; 1,46 (s, 9H, H_{14} , H_{15} et H_{16}) ; 1,95 (m, 6H, H_4 , H_5 et H_9) ; 2,67 (m, 4H, H_8 et H_{10}) ; 5,68 (dt, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^4J_{\text{H}_2-\text{H}_4} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,75 (dt, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

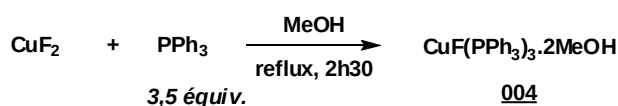
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,5 (C_9) ; 20,8 (C_{12}) ; 27,3 et 34,4 (C_4 et C_5) ; 28,1 (C_{14} , C_{15} et C_{16}) ; 37,9 (C_8 et C_{10}) ; 64,9 (C_6) ; 80,3 (C_{13}) ; 123,7 (C_2) ; 146,0 (C_3) ; 165,7 (C_1) ; 209,8 (C_7 et C_{11}).

MS (ESI) : $[M]^+ = 280,21$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2975, 2933, 1726, 1650, 1319, 1284, 1255, 1155.

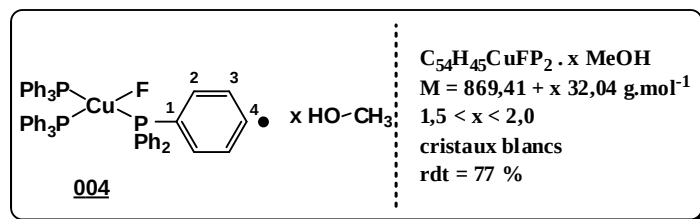
II.4. Synthèse de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$

Le complexe a été préparé selon le mode opératoire décrit par Gulliver.²²⁸



Dans un ballon monocol rodé de 250 ml, muni d'un barreau magnétique, surmonté d'un réfrigérant et d'un ballon d'argon, le fluorure de cuivre (II) hydraté (1,03 g, 10,0 mmol, 1,0 équiv.) et la triphénylphosphine (9,18 g, 35,0 mmol, 3,5 équiv.) sont mis en suspension dans le méthanol non distillé (100 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux durant 2h30. La solution est ensuite filtrée à chaud pour éliminer tout résidu solide encore présent, puis le méthanol est réduit à un volume de 40 ml. Après une nuit en chambre froide à 4°C, des cristaux blancs sont formés. Ces derniers sont filtrés, rincés avec un peu de méthanol froid puis séchés à l'air. Les eaux mères sont à nouveau concentrées sous vide dans le méthanol (20 ml). Après une nuit en chambre froide, des cristaux blancs sont à nouveau isolés.

²²⁸ Gulliver, D. J.; Levason, W.; Webster, M. *Inorganica chimica Acta* **1981**, 52, 153-159.



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,44 (s, 3 H ($x = 1,5$), CH_3) ; 7,30 (m, 45 H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 50,8 (s, CH_3) ; 128,6 (d, $^3J_{cp} = 10,5 \text{ Hz}$, C_3) ; 129,5 (s, C_4) ; 134,1 (d, $^2J_{cp} = 18,7_5 \text{ Hz}$, C_2) ; 136,2 (d, $^1J_{cp} = 5,8 \text{ Hz}$, C_1).

RMN ^{31}P (202,4 MHz, $CDCl_3$) : δ -3,55 (s).

Note : le nombre de molécules de méthanol complexées au fluorure de cuivre (I) varie selon la préparation. L'analyse RX réalisée par Monsieur Bernard Tinant nous a permis de montrer que $x = 2$ donc deux molécules de méthanol et l'une d'elles est fortement liée à l'atome de fluor par liaison hydrogène.

RX $C_{56}H_{49}CuFO_2P_3$, $Mr = 929.40$, orthorhombic, $Pc2_1n$, $a = 13.119(5)$, $b = 19.841(7)$, $c = 18.523(7) \text{ \AA}$, $V = 4821(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.28 \text{ gcm}^{-3}$. A total of 74644 reflections were collected using a MAR345 image plate detector and Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$). $T = 293K$. 7629 independent reflections ($R_{int} = 0.059$), $2\theta_{max} = 49^\circ$. The structure was isomorphous with the EtOH analogue [3]. It was refined omitting firstly the 2 EtOH molecules by least square using F2 values and anisotropic thermal

parameters for non hydrogen atoms with SHELXL-97 [1]. The MeOH molecules were localized and included in the refinement. H atoms were calculated with AFIX and included in the refinement with a common isotropic temperature factor. The H atoms of the solvent molecules were not localized. The final R values are $R = 0.035$ for 7025 observed reflections and $WR2 = 0.096$ all data. [1] Sheldrick GM. 1997; SHELXS-97 and SHELXL-97. Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.

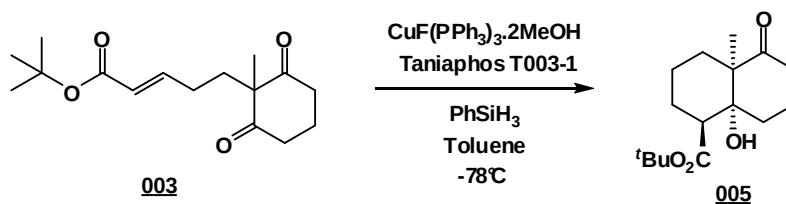
[2] Spek, A. : PLATON, Molecular Geometry Program University of Utrecht, The Netherlands 1998

[3] structure RX du complexe avec EtOH

II.5. Tests catalytiques

II.5.1. Procédure générale

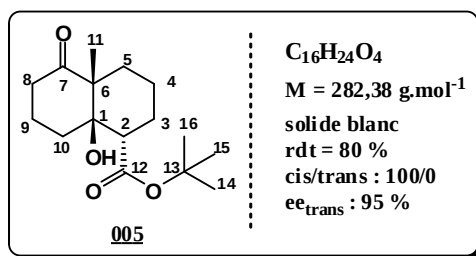
Réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire.



Dans un ballon sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (0,071 mmoles ; 0,01 équ. ; 67mg ; 900 g.mol⁻¹) et le ligand (0,086 mmoles ; 0,012 équ. ; 79 mg). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (100 ml) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min (coloration jaune citron). Le mélange

est placé à -78°C et l'ester insaturé (7,13 mmoles ; 1 équ. ; 2 gr. ; 280 g.mol^{-1}) est ensuite ajouté dans le toluène suivi par le phénylsilane (8,56 mmoles ; 1,2 équ. ; 1 ml ; $d = 0,878$; $108,22\text{ g.mol}^{-1}$). Après agitation à -78°C sous argon pendant 15 min, le mélange réactionnel est lentement remonté à T.A. Ensuite, il est dilué dans le THF (100 ml) avant d'être hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 6N (100 ml). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant environ 4 heures. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 ml de diéthyléther. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 ml), puis elles sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash (DCM 100% puis DCM/AcOEt 97/3) ; (CCM : DCM/AcOEt 97/3 ; $r_f = 0,35$). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc avec 80 % de rendement. Le rapport cis/trans est déterminé par GC (200°C ; débit de 1,2 ml/min ; $t = 13,57\text{ min}$) = 100/0. Le rapport énantiomérique est déterminé par GC chirale (gradient de 140 à 170°C ; ratio de $0,5^{\circ}\text{C/min}$; débit de 1,2 ml/min ; $t_1 = 30,71\text{ min}$ et $t_2 = 31,79\text{ min}$) = 97.5/2.5.

❁ **2-*tert*-butoxycarbonyl-1-hydroxy-6-méthylbicyclo-[4,4,0]-
décan-7-one 005**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (s, 3H, H_{11}) ; 1,22-1,26 (d, $^2J_{\text{H}_{10a}-\text{H}_{10b}}$ = 13,5 Hz 1H, H_{10a}) ; 1,49 (s, 9H, H_{14} , H_{15} et H_{16}) ; 1,45-1,68 (m, 4H, H_{3a} , H_{4a} , H_{4b} et H_{5a}) ; 1,75-1,90 (m, 3H, H_{5b} , H_{9a} et H_{10b}) ; 1,97-2,13 (qt, $^2J_{\text{H}_{9b}-\text{H}_{9a}}$ = $^3J_{ax-ax}$ = $^3J_{ax-ax}$ = 13,5 Hz et $^3J_{ax-éq}$ = $^3J_{ax-éq}$ = 3,9 Hz, 1H, H_{9b}) ; 2,16-2,26 (m, 2H, H_{3b} et H_{8a}) ; 2,46-2,58 (ddd $\rightarrow$ td, $^2J_{\text{H}_{8a}-\text{H}_{8b}}$ = $^3J_{ax-ax}$ = 14,1 Hz et $^3J_{ax-éq}$ = 6,6 Hz, 1H, H_{8b}) ; 2,60-2,65 (dd, $^3J_{ax-ax}$ = 12,6 Hz et $^3J_{ax-éq}$ = 3,9 Hz, 1H, H_2) ; 3,72 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,8 (C_{11}) ; 20,0 et 20,1 (C_4 et C_9) ; 25,1 (C_5) ; 28,1 (C_{14} , C_{15} et C_{16}) ; 28,2 (C_3) ; 34,1 (C_{10}) ; 36,9 (C_8) ; 48,8 (C_2) ; 54,5 (C_6) ; 77,16 (C_1) ; 82,2 (C_{13}) ; 173,6 (C_{12}) ; 214,5 (C_7).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 283,3$.

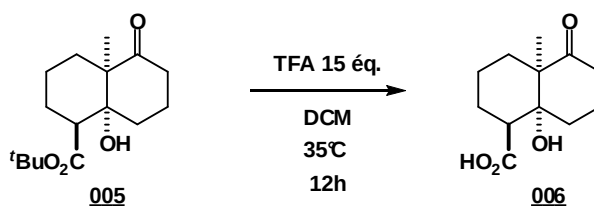
IR (film, cm^{-1}) ν 3487, 2958, 2929, 1707, 1429, 1367, 1151, 1058.

HRMS (+CI) : MH^+ , found 283,190935 $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_4$ requires 283,189863.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -31 (c 5,4 CH_2Cl_2)

II.6. Elimination du groupement tert butylique

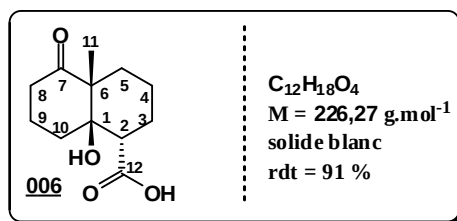
L'élimination du groupement ^tBu a été réalisée selon les conditions de la littérature²²⁹



A une solution de beta-hydroxyester (5,45 mmoles ; 1 équ. ; 1,54 gr.) dans le dichlorométhane (50 ml) est ajouté à température ambiante l'acide trifluoroacétique (81,8 mmoles ; 15 équ. ; 6,3 ml) au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 35°C et la réaction est suivie par CCM. La réaction est lavée avec 3 x 25 ml d'eau et les phases aqueuses sont extraites avec 3 x 25 ml de diéthyléther. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (25 ml) puis elles sont séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporée sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc avec 91 % de rendement. (CCM : DCM/AcOEt 97/3 ; rf = 0,35).

²²⁹ Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9045-9050

❖ (1R,4aS,8aS)-8a-hydroxy-4a-methyl-5-oxodecahydronaphthalene-1-carboxylic acid 006



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 3H, H₁₁) ; 1,38-1,43 (d, ²J_{H10a-H10b} = 13,4 Hz 1H, H_{10a}) ; 1,59-1,85 (m, 4H, H_{3a}, H_{4a}, H_{4b} et H_{5a}) ; 1,85-2,2 (m, 4H, H_{5b}, H_{9a}, H_{9b} et H_{10b}) ; 2,29-2,43 (m, 2H, H_{3b} et H_{8a}) ; 2,60-2,72 (ddd → td, ²J_{H8a-H8b} = ³J_{ax-ax} = 14,1 Hz et ³J_{ax-éq} = 6,99 Hz, 1H, H_{8b}) ; 2,71 (dd, ³J_{ax-ax} = 12,3 Hz et ³J_{ax-éq} = 3,8 Hz, 1H, H₂) ; 8,16 (sl, 1H, CO₂H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14,7 (C₁₁) ; 20,0 et 20,1 (C₄ et C₉) ; 25,1 (C₅) ; 5,1 (C₃) ; 34,5 (C₁₀) ; 36,9 (C₈) ; 48,5 (C₂) ; 54,9 (C₆) ; 80,0 (C₁) ; 179,8 (C₁₂) ; 217,4,5 (C₇).

MS (-ESI) : [M-H]⁺ : 225,16.

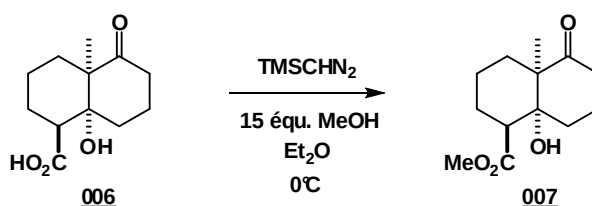
IR (film, cm⁻¹) ν 3473, 2950, 2875, 1780, 1693, 1448, 1384, 1319, 1211.

HRMS (+CI): MH⁺, found 227.12858 C₁₂H₁₉O₄ requires 227.12833.

[α]_D²⁰ -34 (c 4,3 CH₂Cl₂)

II.7. Alkylation de l'acide carboxylique

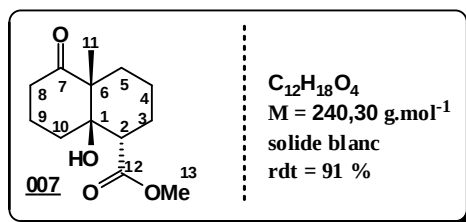
L'ester méthylique **007** a été préparé selon le mode opératoire décrit dans la littérature.²³⁰



L'acide carboxylique (4,42 mmoles ; 1 équ. ; 1 gr.) est dilué dans un ballon sec muni d'un barreau aimanté et sous atmosphère inerte. Le diéthyléther (50 ml) et le méthanol (66 mmoles ; 15 équ. ; 2,7 ml) sont ajoutés à température ambiante et le milieu réactionnel est ensuite placé sous agitation à 0°C. Le trimethylsilyldiazométhane (4,86 mmoles ; 1,1 équ. ; 0,72 ml) est additionné au goutte à goutte et un dégagement gazeux est observé. La solution prend une coloration jaune citron. Après 15 minutes de réaction, une solution non saturée en NaHCO₃ (50 ml) est ajoutée au milieu réactionnel. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 25 ml de diéthyléther et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (25 ml) et sont séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash (DCM 100% puis DCM/AcOEt 90/10) ; (CCM : DCM/AcOEt 97/3 ; rf = 0,13). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc avec 91 % de rendement. Le produit ne passe pas en GC.

²³⁰ N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 1475

❖ (1S,4aR,8aR)-methyl 8a-hydroxy-4a-methyl-5-oxodecahydronaphthalene-1-carboxylate 007



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (s, 3H, H_{11}) ; 1,32-1,37 (d, $^2J = 13,5 \text{ Hz}$, 1H, H_{10a}) ; 1,46-1,51 (m, 1H, H_{3a}) ; 1,54-1,63 (qt mais on ne voit qu'un dt, $^2J_{H4a-H4b} = ^3J_{ax-ax} = ^3J_{ax-ax} = 13,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = ^3J_{ax-éq} = 3,9 \text{ Hz}$, 1H, H_{4a}) ; 1,65-1,72 (m, 1H, H_{5a}) ; 1,77-1,90 (m, 2H, H_{4b} et H_{9a}) ; 1,92-2,05 (m, 2H, H_{5b} et H_{10b}) ; 2,08-2,19 (qt mais on ne voit qu'un dt, $^2J_{H4a-H4b} = ^3J_{ax-ax} = ^3J_{ax-ax} = 13,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = ^3J_{ax-éq} = 3,9 \text{ Hz}$, 1H, H_{9b}) ; 2,23-2,33 (m, 2H, H_{3b} et H_{8a}) ; 2,54-2,65 (ddd $\rightarrow$ td, $^2J_{H8a-H8b} = ^3J_{ax-ax} = 14,1 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 6,99 \text{ Hz}$, 1H, H_{8b}) ; 2,71 (dd, $^3J_{ax-ax} = 12,3 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 3,8 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 3,64 (s, 1H, CO_2Me).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,8 (C_{11}) ; 20,0 et 20,2 (C_4 et C_9) ; 25,2 (C_5) ; 28,4 (C_3) ; 34,2 (C_{10}) ; 36,9 (C_8) ; 48,7 (C_2) ; 52,2 (C_{13}) ; 54,5 (C_6) ; 77,1 (C_1) ; 174,9 (C_{12}) ; 217,4 (C_7).

MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 241,04$.

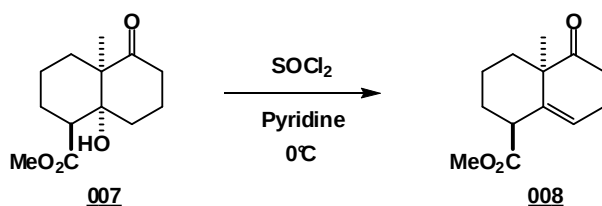
IR (film, cm^{-1}) ν 3392, 2941, 1693, 1726, 1434, 1317, 1249, 1209, 1157.

HRMS (-EI) : $M-H^+$, found 239,1273 $C_{12}H_{16}N_4Na$ requires 239,1273.

$[\alpha]_D^{20}$ -34 (c 4,3 CH_2Cl_2)

II.8. Elimination de l'alcool

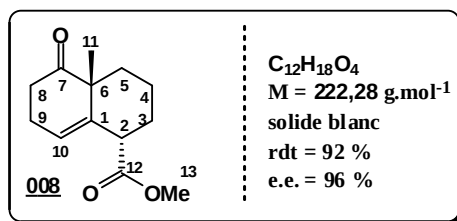
La réaction d'élimination de l'alcool tertiaire a été réalisée en présence de SOCl_2 dans la pyridine selon la procédure décrite dans la littérature.²³¹



A une solution de beta-hydroxyester (3,62 mmoles ; 1 équ. ; 0,87 gr.) dans la pyridine (30 ml) refroidie à 0°C est ajouté goutte à goutte le chlorure de thionyle (7,24 mmoles ; 2 équ. ; 0,53 ml). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 5 minutes. Celui-ci est refroidi à 0°C, puis, est hydrolysé, avec précautions, au goutte à goutte avec de l'eau (30 ml). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 25 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (25 ml) et sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash (E.P./Et₂O 3/1) ; (CCM : E.P./Et₂O 7/2 ; r_f = 0,33). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc avec 92 % de rendement. Le rapport énantiomérique est déterminé par GC chirale (gradient de 130 à 170°C ; ratio de 0,5°C/min ; débit de 1,2 ml/min ; t = 30,76 min) = 98/2.

²³¹ Katoh, T.; Mizumoto, S.; Fudesaka, M.; Takeo, M.; Kajimoto, T.; Node, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17, 1655-1662.

❁ (1S,4aR)-methyl 4a-methyl-5-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalene-1-carboxylate 008



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (s, 3H, H₁₁) ; 1,21-1,35 (m, 1H, H_{3axial})
 1,38-1,48 (dt, ²J_{H5a-H5b} = ³J_{ax-ax} = 12,3 Hz et ³J_{ax-éq} = 4,2 Hz 1H, H_{5axial})
 ; 1,56-1,91 (m, 4H, H_{3b}, H_{5b}, H_{4a} et H_{4b}) ; 2,36-2,47 (m, 3H, H_{8a}, H_{9b} et H_{9b}) ;
 2,54-2,63 (ddd → dt, ²JH_{8a-H8b} = 13,8 Hz et ³J_{ax-ax} = ³J_{ax-éq} = 7,2 Hz, 1H, H_{8b})
 ; 3,24-3,28 (m, 1H, H₂) ; 5,36 (s, 1H, H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 20,5 (C₄) ; 21,9 (C₁₁) ; 24,8 (C₉) ; 30,5 (C₅) ;
 34,7 (C₃) ; 35,5 (C₈) ; 46,4 (C₂) ; 48,1 (C₆) ; 51,8 (C₁₃) ; 118,9 (C₁₀) ; 140,7
 (C₁) ; 174,4 (C₁₂) ; 214,3 (C₇).

MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 222,97.

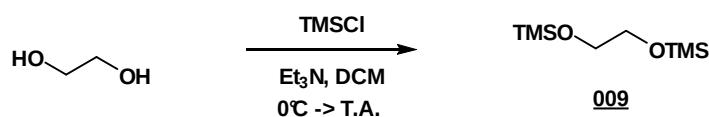
IR (film, cm⁻¹) ν 3392, 2941, 1726, 1693, 1434, 1317, 1249, 1209, 1157.

HRMS (+CI): MH⁺, found 223.13440. C₁₃H₁₉O₃ requires 223.13342.

[α]_D²⁰ +26 (c 3,4 CH₂Cl₂)

II.9. Synthèse de l'éther silylé

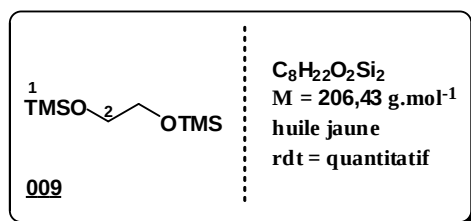
La synthèse de l'ester silylé **009** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²³²



A une solution d'éthylène glycol (8,06 mmoles ; 1 équ. ; 0,5 gr.) dans le dichlorométhane (100 ml) et refroidi à 0°C est ajoutée la triéthylamine (24,17 mmoles ; 3 équ. ; 2,45 gr.) suivi du TMSCl (20,14 mmoles ; 2,5 équ. ; 2,23 gr.) au goutte à goutte. Un précipité blanc est formé et la réaction est placée sous agitation durant 30 minutes. Le bain de glace est ensuite enlevé et l'agitation est maintenue durant 1h à température ambiante. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé partiellement sous pression réduite et le résidu est repris avec du diéther (100 ml). La solution est ensuite filtrée et le précipité est rincé avec du diéther (50 ml) Le solvant est finalement évaporé sous pression réduite, mais le produit ne peut pas être placé à la pompe à vide (produit volatil). Le produit est isolé sous la forme d'une huile jaune quantitativement.

²³² M. Vanderwalle, J. Van der Eycken, W. Oppolzer, ans C. Vullioud, *Tetrahedron*, **42**, 4035 (1986)

☼ **2,2,7,7-tetramethyl-3,6-dioxa-2,7-disilaoctane 009**

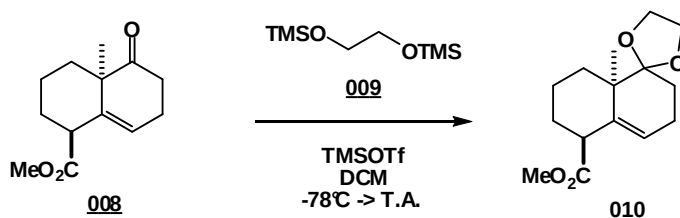


RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.20 (s, 18H, H_1) ; 3.72 (s, 4H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -0,30 (C_1) ; 64.02 (C_2).

II.10. Protection de la cétone

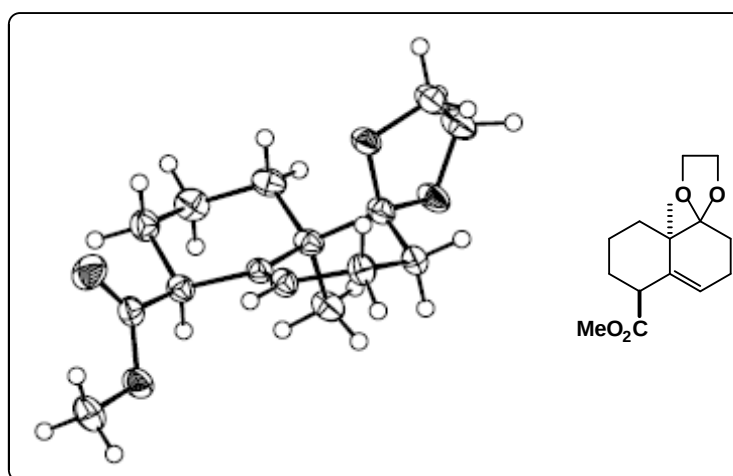
La protection de la cétone 008 a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²³³



La cétone (2,65 mmoles ; 1 équ. ; 0,7 gr.) est solubilisée dans le dichlorométhane (25 ml) à -78°C et le TMSOTf (0,13 mmoles ; 0,05 équ. ; 0,024 ml) est ajouté au milieu réactionnel qui est placé sous agitation. L'ester silylé (5,30 mmoles, 2 équ. ; 1 gr.) est finalement additionné au goutte à goutte et la solution est agitée à -78°C durant 1h. Le bain froid est remonté

²³³ T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tet. Lett.* **1980**, 1357

lentement à température ambiante et l'agitation est maintenue durant 12h. La pyridine (1 ml) est ajoutée au milieu réactionnel et ce dernier est ensuite versé sur une solution saturée en NaHCO_3 (25 ml). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 25 ml de diéthyléther et les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (25 ml), séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et sont évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash préalablement passivée à la triéthylamine (DCM 100% puis DCM/AcOEt 97/3); (CCM : DCM/AcOEt 97/3 ; $r_f = 0,36$). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune avec 96 % de rendement. Le rapport énantiomérique est déterminé par GC chirale (gradient de 130 à 170°C ; ratio de 0,5°C/min ; débit de 1,2 ml/min ; $t_1 = 44,05$ min) = 98/2.



RX $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$, $M_r = 266.33$, orthorhombic, $P2_12_12_1$, $a = 6.2070(12)\text{\AA}$, $b = 10.600(2)\text{\AA}$, $c = 20.754(4)\text{\AA}$, $V = 1365.5(5)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_x = 1.296\text{ g cm}^{-3}$. A total of 37135 reflections were collected using a MAR345 image plate

detector and Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å). T = 120K. 2765 (>2 σ (I)) independent reflections ($R_{\text{int}} = 0.0846$), $2\Theta_{\text{max}} = 52.8^\circ$.

The structure was solved by direct methods SHELXS97⁽¹⁾ and refined by full-matrix block least-squares on F^2 using SHELXL97⁽¹⁾. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at calculated positions and refined isotropically with temperature factors fixed at 1.2 $U_{\text{(eq)}}$ of the parent atom (1.5 $U_{\text{(eq)}}$ for methyl groups). Final R-values are: $R_1 = 0.0483$ for 2765 observed reflections (>2 σ (I)); R_1 (all data) = 0.0483, $\omega R_2 = 0.0929$ S = 1.212.

Refined flack parameter 0.1(12).

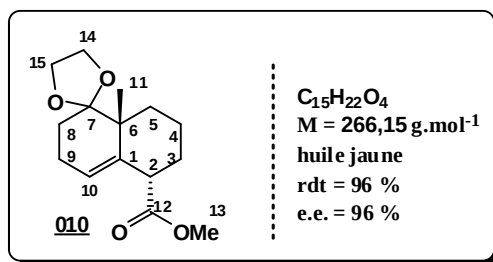
The combination of the light elements (C H O) and the molybdenum radiation does not allow the determination of the absolute configuration, even though a sufficient data redundancy (on average 18) and a friedel pair coverage of 99%, is measured, the relative configuration will not change. The Hooft parameter, which often calculated for this combination of element types and radiation, is reported as 0.2(2). The standard deviation on the parameter is however too large to be conclusive.

[1] Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* (2008). **A64**, 112-122.

[2] Spek, A. *Acta Cryst.* 2009, **D65**, 148-155.

☼ (5'S,8a'R)-methyl 8a'-methyl-3',5',6',7',8',8a'-hexahydro-
2'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,1'-naphthalene]-5'-carboxylate

010



NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (s, 3H, H_{11}) ; 1,46-1,87 (m, 8H, H_{3a} , H_{3b} , H_{4a} , H_{4b} , H_{5a} , H_{5b} , H_{8a} et H_{8b}) ; 2,03-2,29 (m, 2H, H_{9a} , et H_{9b}) ; 3,21-3,25 (m, 1H, H_2) ; 3,69 (s, 1H, H_{13}) ; 3,89-4,03 (m, 4H, H_{14a} , H_{14b} , H_{15a} et H_{15b}) ; 5,10 (s, 1H, H_{10}).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 20,8 (C_4) ; 21,9 (C_{11}) ; 24,1 (C_9) ; 26,9 (C_5) ; 30,4 (C_3) ; 30,4 (C_8) ; 43,8 (C_6) ; 47,4 (C_2) ; 51,7 (C_{13}) ; 64,9 (C_{14}) ; 65,5 (C_{15}) ; 112,0 (C_7) ; 118,8 (C_{10}) ; 140,0 (C_1) ; 175,1 (C_{12}).

MS (+APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267,04$.

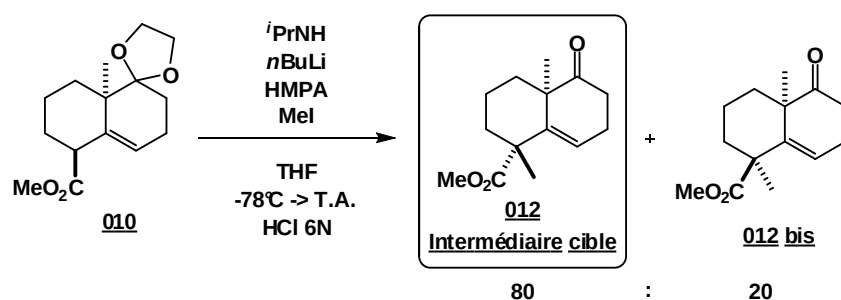
IR (film, cm^{-1}) ν 2947, 2603, 2497, 1731, 1442, 1375, 1311, 1263, 1201.

HRMS (+EI) : MH^+ , found 289.1418 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ requires 289.1416.

$[\alpha]_D^{20}$ +57 (c 5,3 CH_2Cl_2)

II.11. Alkylation de l'ester et déprotection de la cétone

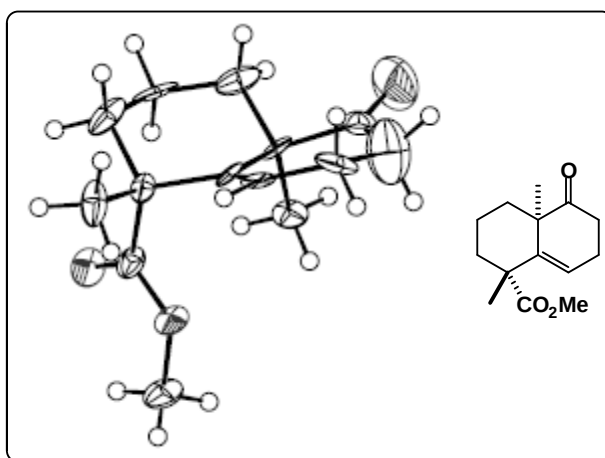
L'alkylation de l'ester **010** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²³⁴



Le HMPA (10,0 mmoles ; 5 équ. ; 1,89 ml) est ajouté à une solution de LDA ($i\text{PrNH}$ = 9,8 mmoles, 4,5 équ. ; 1,37 ml et $n\text{BuLi}$ 2,5M = 8,7 mmoles ; 4 équ. ; 3,48 ml) fraîchement préparée dans le tétrahydrofurane (25 ml). Celle-ci est placée sous agitation durant 30 minutes à température ambiante. L'ester (2,18 mmoles ; 1équ. ; 0,58 gr.) est ensuite introduit au goutte à goutte et l'agitation est maintenue durant 2h. Le milieu réactionnel est ensuite placé à -78°C et l'iodure de méthyle (21,78 mmoles ; 10 équ. ; 1,36 ml) est additionné au goutte à goutte. Le bain froid est remonté lentement à température ambiante et l'agitation est maintenue durant 12h. La réaction est finalement hydrolysée à 0°C durant 2 heures par une solution d'HCl 6N (25 ml) additionnée avec précaution. La phase aqueuse est ensuite extraite avec 1 x 25 ml de diéthyldéther et 2 x 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec une solution saturée de

²³⁴ Boyer, N. ; Reddy, J. ; Deschênes-Simard, B.; Hanessian, S. *Org. Lett.* **2009**, 20, 4640-4643

chlorure de sodium (25 ml) puis séchées (MgSO_4), filtrée (fritté) et évaporées sous pression réduite. Les deux diastéréoisomères sont ensuite purifiés sur gel de silice par chromatographie flash (DCM/AcOEt 97/3); (CCM : DCM/AcOEt 97/3 ; $\text{rf}_{\text{dia majoritaire}} = 0,44$ et $\text{rf}_{\text{dia minoritaire}} = 0,42$). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune avec 80 % de rendement et le rapport entre les deux diastéréoisomères a été déterminé par RMN du brut réactionnel. Le rapport énantiomérique de l'isomère majoritaire est déterminé par GC chirale (gradient de 130 à 170°C ; ratio de 0,8°C/min ; débit de 1,2 ml/min ; $t_1 = 20,31$ min et $t_2 = 30,42$) = 98/2. Le rapport énantiomérique de l'isomère minoritaire est déterminé par GC chirale (gradient de 130 à 170°C ; ratio de 0,8°C/min ; débit de 1,2 ml/min ; $t_1 = 31,00$ min et $t_2 = 32,35$) = 98/2.



RX (012) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$, Mr = 236.30, orthorhombic, $P2_12_12_1$, $a = 7.3821$ (6) Å, $b = 8.8968$ (8) Å, $c = 19.7280$ (2) Å, $V = 0.71073$ Å³, $Z = 4$, $\rho_x = 1.211$ gcm⁻³. A total of 4146 reflections were collected using a MAR345 image plate detector and Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073$ Å). $T = 110\text{K}$. 1356 (1284 >2sigma(I)) independent reflections ($R_{\text{int}} = 0.0469$), $2\Theta_{\text{max}} = 41.62^\circ$.

The structure was solved by direct methods SHELXS97⁽¹⁾ and refined by full-matrix block least-squares on F^2 using SHELXL97⁽¹⁾. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at calculated positions and refined isotropically with temperature factors fixed at 1.2 U_{eq} of the parent atom (1.5 U_{eq} for methyl groups). Final R-values are: $R_1 = 0.1402$ for 1284 observed reflections ($>2\sigma(I)$); R_1 (all data) = 0.1452, $\omega R_2 = 0.3416$ $S = 1.115$.

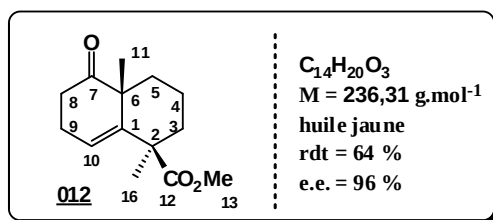
Refined flack parameter 6(9).

The measured crystals were of poor quality and diffracted to 1Å. The errors between the data and the model (high R-values) only allow the identification of the compound; questions about the absolute configuration or individual bond lengths or angle information will remain open.

[1] Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* (2008). A64, 112-122.

[2] Spek, A. *Acta Cryst.* 2009, D65, 148-155.

✱ **(1R,4aR)-methyl 1,4a-dimethyl-5-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalene-1-carboxylate 012**



NMR ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,02-1,07 (ddd $\rightarrow$ dt, $^2J_{\text{H}3\text{a}-\text{H}3\text{b}} = ^3J_{\text{ax-ax}} = 13,4 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{ax-}\epsilon\text{q}} = 4,2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{3\text{axial}}$) ; 1,07 (s, 3H, H_{11}) ; 1,29 (s, 3H, H_{16}) ; 1,32-1,38 (ddd $\rightarrow$ dt, $^2J_{\text{H}5\text{a}-\text{H}5\text{b}} = ^3J_{\text{ax-ax}} = 13,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{ax-}\epsilon\text{q}} = 4,2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{5\text{axial}}$) ; 1,54-1,57 (m, 1H, $\text{H}_{4\text{équatorial}}$) ; 1,73-1,76 (dq, $^2J_{\text{H}5\text{a}-\text{H}5\text{b}} = 13,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{eq-ax}} = ^3J_{\text{eq-}\epsilon\text{q}} = 3,7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{5\text{équatorial}}$) ; 1,80-1,88 (qt, $^2J_{\text{H}5\text{a}-\text{H}5\text{b}} = ^3J_{\text{ax-ax}} = ^3J_{\text{ax-ax}} = 13,8 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{eq-ax}} = ^3J_{\text{eq-}\epsilon\text{q}} = 3,7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{4\text{axial}}$) ; 2,26-2,29 (dq, $^2J_{\text{H}5\text{a}-\text{H}5\text{b}} = 13,4 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{eq-ax}} = ^3J_{\text{eq-}\epsilon\text{q}} = 2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{3\text{équatorial}}$) ; 2,33-2,41 (m, 2H, $\text{H}_{8\text{équatorial}}$ et $\text{H}_{9\text{équatorial}}$) ; 2,46-2,54 (m, 1H, $\text{H}_{9\text{axial}}$) ; 2,62-2,68 (m, 1H, $\text{H}_{8\text{axial}}$) ; 3,62 (s, 1H, H_{13}) ; 5,83 (s, 1H, H_{10}).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 18,73 (C_4) ; 23,00 (C_{11}) ; 25,22 (C_9) ; 27,28 (C_{16}) ; 34,79 (C_5) ; 35,38 (C_8) ; 37,27 (C_3) ; 46,80 (C_6) ; 48,95 (C_2) ; 51,97 (C_{13}) ; 122,07 (C_{10}) ; 143,43 (C_1) ; 177,24 (C_{12}) ; 214,95 (C_7).

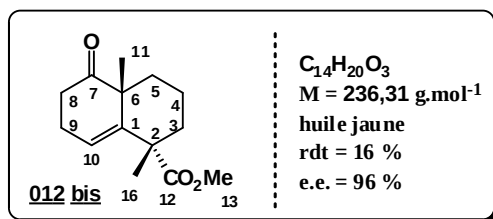
MS (+APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237,07$.

IR (film, cm^{-1}) ν 1724, 1706, 1456, 1247, 1139.

HRMS (+CI): MH^+ , found 237.14972. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3$ requires 237.14907.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -64 (c 2,9 CH_2Cl_2)

✱ (1S,4aR)-methyl 1,4a-dimethyl-5-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalene-1-carboxylate **012bis**



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (s, 3H, H_{11}) ; 1,44 (s, 3H, H_{16}) ; 1,50-1,58 (m, 2H, H_{3a} et H_{5a}) ; 1,67-1,73 (m, 2H, H_{4a} , H_{4b}) ; 1,77-1,80 (m, 1H, H_{5b}) ; 2,02-2,07 (m, 1H, H_{3b}) ; 2,29-2,40 (m, 2H, H_{8a} et H_{9a}) ; 2,43-2,50 (m, 1H, H_{9b}) ; 2,63-2,68 (m, 1H, H_{8b}) ; 3,67 (s, 1H, H_{13}) ; 5,51 (t, $^3J_{H3a-H3b} = 3,6$ Hz, 1H, H_{10}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 16,99 (C_4) ; 23,74 (C_9) ; 25,96 (C_{11}) ; 26,07 (C_{16}) ; 31,78 (C_5) ; 34,51 (C_3) ; 35,01 (C_8) ; 47,34 (C_2) ; 49,46 (C_6) ; 52,15 (C_{13}) ; 122,48 (C_{10}) ; 144,03 (C_1) ; 177,59 (C_{12}) ; 214,83 (C_7).

MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 237,00$.

IR (film, cm^{-1}) ν 1726, 1712, 1454, 1253, 1126.

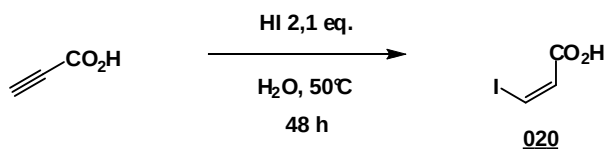
HRMS (+CI): MH^+ , found 237.15023. $C_{14}H_{21}O_3$ requires 237.14907.

$[\alpha]_D^{20} +64$ (c 2,9 CH_2Cl_2)

III. Les Enynes

III.1. Synthèse de l'acide iodovinyle

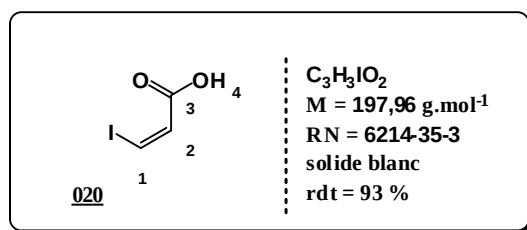
La synthèse de l'acide iodovinyle **020** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²³⁵



A une solution d'acide propiolique (50 mmoles ; 1équ. ; 3,5 gr.) dissout dans l'eau (250 ml) et l'acide iodhydrique 57% (105 mmoles ; 2,1 équ. ; 23,6 gr.) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu est placé sous agitation et chauffé à 50°C durant 48 h. Le mélange réactionnel est extrait avec 3 x 125 ml de diéthyldéther. Les phases organiques combinées sont lavées avec 3 x 125 ml d'une solution 10 % en Na₂S₂O₃ et avec une solution saturée en NaCl (125 ml), séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'un solide jaune pâle avec 93% de rendement et un rapport Z/E de 97/3. L'acide est utilisé tel quel pour l'étape suivante (CCM : E₂O 100% ; rf = 0,66).

²³⁵ Shengming, M. ; Xiyan, L. and Zhigang, L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 709-713

❁ (Z)-3-iodoacrylic acid **020**



RMN 1H : (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 6,99 (d, $^3J_{H1-H2} = 9,1 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 7,69 (d, $^3J_{H1-H2} = 9,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1).

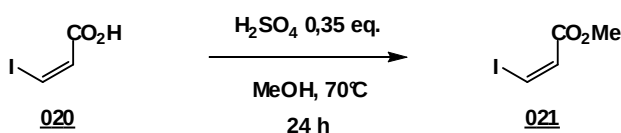
RMN ^{13}C : (75 MHz, $CDCl_3$) : 98,2 (C_1) ; 129,4 (C_2) ; 169,7 (C_3).

IR (film, cm^{-1}) ν = 1670,2 (C=O) ; 1593,1 (C=C).

MS (+CI/ CH_4) : $[M+H]^+ = 198,0$.

III.2. Synthèse de l'ester iodovinyle **021**

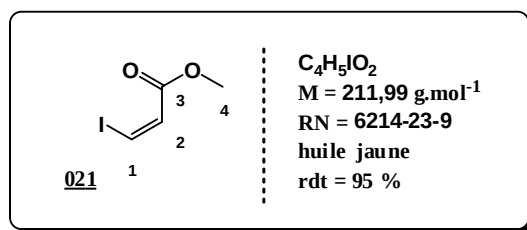
L'estérification de l'acide iodovinyle **020** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²³⁶



²³⁶ Takeuchi, R. ; Tanabe, K. ; Tanaka, S. ; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1558-1561

A une solution d'acide iodovinyle (5 mmoles ; 1 équ. ; 1 gr.) dissout dans le méthanol (50 ml) est ajouté au goutte à goutte l'acide sulfurique concentré (1,75 mmoles ; 0,35 équ. ; 0,18 gr.). Le milieu est placé sous agitation et chauffé à 70°C durant 24 h. Le mélange réactionnel est extrait avec 3 x 25 ml de diéthyléther. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaHCO₃ (25 ml) et avec une solution saturée en NaCl (25 ml), séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec 95% de rendement. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (E.P./Et₂O 5/1) ; (CCM : E.P./Et₂O 5/1 ; rf = 0.7).

✿ (Z)-methyl 3-iodoacrylate 021

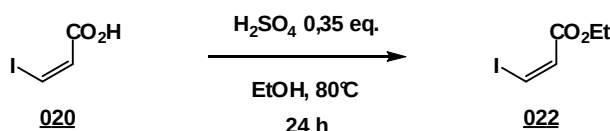


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,79 (s, 3H, H₄) ; 6.92 (d, ³J_{H1-H2} = 9,0 Hz, 1H, H₂) ; 7.48 (d, ³J_{H1-H2} = 9,0 Hz, 1H, H₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 51,70 (C₄) ; 95,37 (C₁) ; 129,48 (C₂) ; 164,93 (C₃).

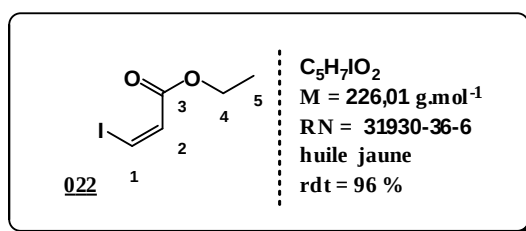
III.3. Synthèse de l'ester iodovinyle 022

L'estérification de l'acide iodovinyle 020 a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²³⁷



A une solution d'acide iodovinyle (5 mmoles ; 1 équ. ; 1 gr.) dissout dans l'éthanol (50 ml) est ajouté au goutte à goutte l'acide sulfurique concentré (1,75 mmoles ; 0,35 équ. ; 0,18 gr.). Le milieu est placé sous agitation et chauffé à 80°C durant 24 h. Le mélange réactionnel est extrait avec 3 x 25 ml de diéthyléther. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaHCO₃ (25 ml) et avec une solution saturée en NaCl (25 ml), séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec 96% de rendement. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (E.P./Et₂O 5/1) ; (CCM : E.P./Et₂O 5/1 ; rf = 0.8).

❁ (Z)-ethyl 3-iodoacrylate 022



²³⁷ Takeuchi, R. ; Tanabe, K. ; Tanaka, S. ; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1558-1561

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (t, $^3J_{\text{H4-H5}} = 7,1$ Hz, 3H, H_5) ; 4,27 (q, $^3J_{\text{H4-H5}} = 7,1$ Hz, 2H, H_4) ; 6,92 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 9,1$ Hz, 1H, H_2) ; 7,46 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 9,1$ Hz, 1H, H_1).

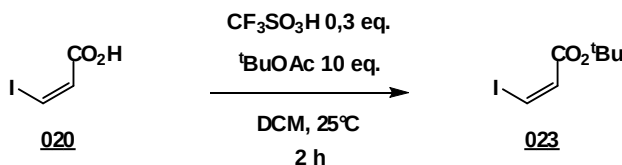
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1 (C_5) ; 60,7 (C_4) ; 94,6 (C_1) ; 129,8 (C_2) ; 164,5 (C_3).

MS (+CI/ CH_4) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 227,0$.

IR (film, cm^{-1}) ν 1716,5 (C=O) ; 1596,9 (C=C).

III.4. Synthèse de l'ester iodovinyle 023

L'estérification de l'acide iodovinyle 020 a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²³⁸



A une solution d'acide iodovinyle cis (15,15 mmol ; 1 équ. ; 3 gr.) dissout dans le dichlorométhane (150 ml) est ajouté l'acétate de tert-butyle (151,5 mmol ; 10 équ. ; 17,8 gr.) et l'acide trifluorométhanesulfonique au goutte à goutte (4,5 mmol ; 0,3 équ. ; 0,67 gr.). Le milieu est placé sous agitation à 25°C durant 2 h. Le mélange est lavé avec une solution saturée en NaHCO_3 (75 ml) ajoutée avec précaution. La phase aqueuse est ensuite

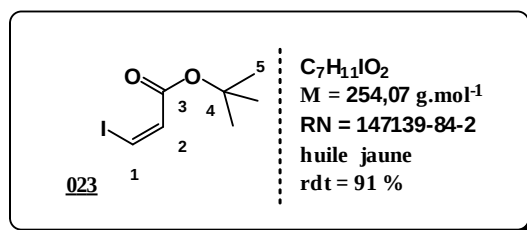
²³⁸ Dixon, D.J. ; Ley, S.V. ; Longbottom, D.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, 16, 2231-2232

extraite avec 3 x 75 ml de dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en NaCl (75 ml), séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec 91% de rendement. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (E.P./ Et_2O = 19/1) ; (CCM : E.P./ Et_2O 19/1 ; r_f = 0.8).

Note 1 : ne pas placer le produit à la pompe à vide.

Note 2 : ce mode opératoire est identique en tout point en partant d'un acide iodovinyle de stéréochimie trans.

❁ (Z)-tert-butyl 3-iodoacrylate 023

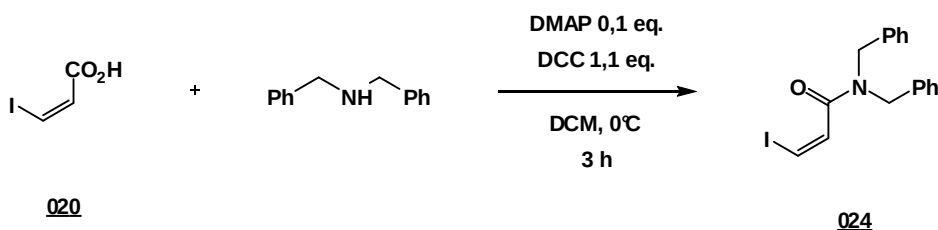


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H, H_5) ; 6,8 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 8,9 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 7,29 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 8,9 \text{ Hz}$, 1H, H_1).

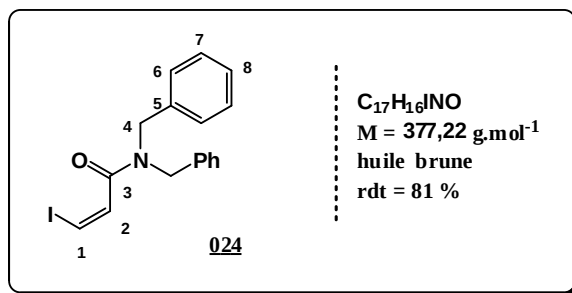
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 28,26 (C_5) ; 81,89 (C_4) ; 92,78 (C_1) ; 131,54 (C_2) ; 163,96 (C_3).

MS (+CI/ CH_4) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254,8$.

III.5. Synthèse de l'amide iodovinyle 024



A une solution d'acide iodovinyle (3,03 mmoles ; 1,1 équ. ; 0,6 gr.) dissout dans le dichlorométhane (30 ml) à 0°C est ajouté la dibenzylamine (2,75 mmoles ; 1 équ. ; 0,54 gr.), la 4-diméthylaminopyridine (0,27 mmoles ; 0,1 équ. ; 0,034 gr.) et la N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide (3,03 mmoles ; 1,1 équ. ; 0,63 gr.). Le milieu est placé sous agitation durant 3 h. Le mélange est ensuite filtré sur fritté et le filtrat est lavé avec solution HCl 0,5M (30 ml). La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 x 15 ml de dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium (15 ml), séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile brune avec 81% de rendement. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/Et₂O/E.P. 1/1/5) ; (CCM : DCM/Et₂O/E.P. 1/1/5 ; *r_f* = 0.22).

❁ (Z)-tert-butyl 3-iodoacrylate 024

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (s, 2H, H₄) ; 4.61 (s, 2H, H₄) ; 6.87 (d, ³J_{H1-H2} = 8,9 Hz, 1H, H₂) ; 7.20 (d, ³J_{H1-H2} = 8,9 Hz, 1H, H₁) ; 7.31 (m, 5H, H₆₋₈).

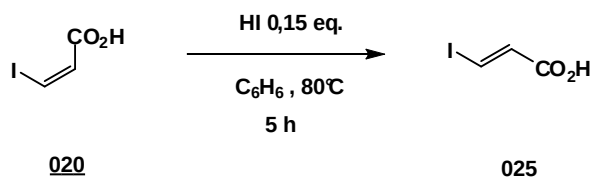
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 47,14 (C₄) ; 50,13 (C₄) ; 87,77 (C₁) ; 127,00-127,62-127,87-128,60-128,72-128,97 (C₆₋₈) ; 134,13 (C₂) ; 135,85-136,39 (C₅) ; 167,30 (C₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 2931, 1699, 1633, 1494, 1423, 1209, 1080

MS (-ESI) : [M+Na]⁺ : 400,04

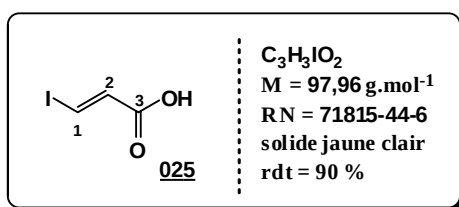
III.6. Synthèse de l'acide iodovinyle trans

La synthèse de l'acide iodovinyle de stéréochimie trans a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²³⁹



A une solution d'acide iodhydrique 57 % (3,79 mmoles ; 0.15 équ. ; 0,85 gr.) dissout dans le benzène (250 ml) est ajouté l'acide iodovinyle 020 (25,5 mmoles ; 1 équ. ; 5 gr.). Le milieu est placé sous agitation à 80°C durant 5 h. Le mélange est lavé avec de l'eau distillée (250 ml). La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 x 125 ml de diéthyléther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec 3 x 125 ml d'une solution 10% en Na₂S₂O₃ et une solution saturée en chlorure de sodium (125 ml). Elles sont ensuite séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est finalement lavé avec de l'hexane (100 ml) pour conduire à un solide jaune clair avec 90% de rendement. Le produit est une huile jaune odorante et il est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

✿ (E)-3-iodoacrylic acid 025

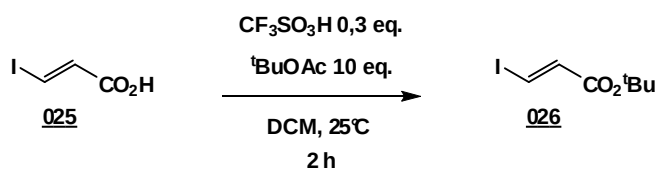


²³⁹ Batsanov, A.S. ; Knowles, J.P. ; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2525-2532

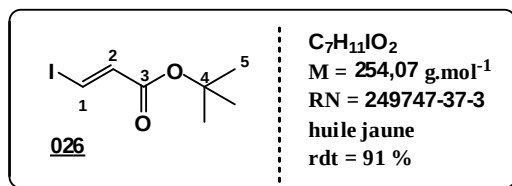
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,94 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 14,8$ Hz, 1H, H_2) ; 8,13 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 14,8$ Hz, 1H, H_1).

III.7. Synthèse de l'ester iodovinyle 026

L'iodoacrylate de tert butyl trans 026 a été obtenu selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de l'iodoacrylate de tert butyl cis 023.



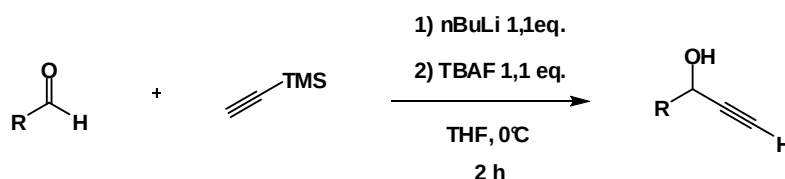
❁ (E)-tert-butyl 3-iodoacrylate 026



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H, H_4) ; 6,79 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 14,8$ Hz, 1H, H_2) ; 7,75 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 14,8$ Hz, 1H, H_1).

III.8. Procédure générale pour la synthèse d'alcools propargyliques

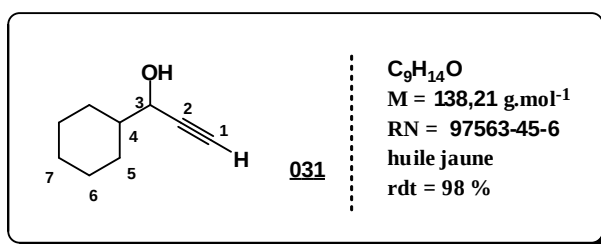
La synthèse des alcools propargyliques a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²⁴⁰



A une solution de triméthylsilylacétylène (3,7 mmol ; 1 équ. ; 0,363 gr.) dissout dans le tétrahydrofurane (50 ml) à 0°C est ajouté le *n*BuLi 2,5M (4,07 mmol ; 1,1 équ. ; 1,128 gr.) au goutte à goutte. La solution est placée sous agitation durant 30 minutes et ensuite l'aldéhyde (R = Cy : 3,7 mmol ; 1 équ. ; 0,423 gr.) ; (R = CH₂-CH₂-Ph : 3,7 mmol ; 1 équ. ; 0,501 gr.) ; (R = ^tBu : 3,7 mmol ; 1 équ. ; 0,338 gr.) est additionné au goutte à goutte. Après agitation durant 1 h, le TBAF 1M (4,07 mmol ; 1,1 équ. ; 3,610 gr.) est ajouté et la réaction est agitée à 25°C 10 minutes. Le mélange est lavé avec une solution saturée en NH₄Cl (50 ml). La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 x 25 ml de diéthyléther. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un bon rendement (R = Cy : 98%) ; (R = CH₂-CH₂-Ph : 98%) ; (R = ^tBu : 91%). Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (E.P./Et₂O 3/2).

²⁴⁰ Nielsen, T. ; Thomas, E. ; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6366-6371

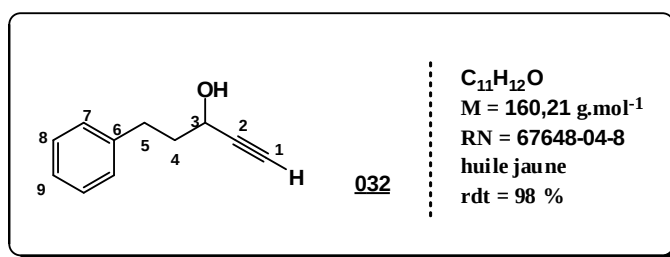
☼ 1-cyclohexylprop-2-yn-1-ol 031



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20-1,96 (m, 11H, H₄₋₇) ; 2,46 (d, ⁴J_{H1-H3} = 2,13 Hz, 1H, H₁) ; 4,16 (dd, ³J_{H3-H4} = 6,03 Hz et ⁴J_{H1-H3} = 2,13 Hz, 1H, H₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 25,92-25,95-26,43-28,05-28,51 (C₅₋₇) ; 43,99 (C₄) ; 67,14 (C₃) ; 73,77 (C₁) ; 84,05 (C₂).

☼ 5-phenylpent-1-yn-3-ol 032



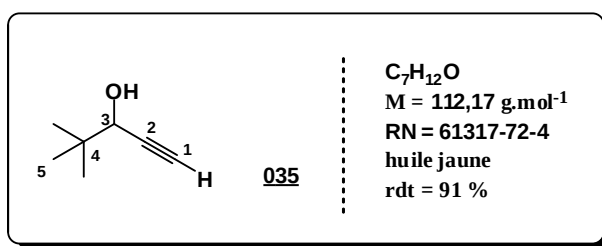
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,94 (s, 1H, OH) ; 2,04 (m, 2H, H₄) ; 2,50 (d, ⁴J_{H1-H3} = 2,1 Hz, 1H, H₁) ; 2,80 (t, ³J_{H4-H5} = 7,8 Hz, 2H, H₅) ; 4,37 (dt, ³J_{H3-H4} = 6,6 Hz et ⁴J_{H1-H3} = 2,1 Hz, 1H, H₃) ; 7,23 (m, 5H, H₇₋₉).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 31,35 (C_5) ; 39,17 (C_4) ; 61,64 (C_3) ; 73,45 (C_1) ; 84,77 (C_2) ; 126,16-128,59-128,61 (C_{7-9}) ; 141,22 (C_6) .

MS (+APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 160,91$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3288, 2925, 1602, 1496, 1454, 1041.

✿ **4,4-dimethylpent-1-yn-3-ol 035**



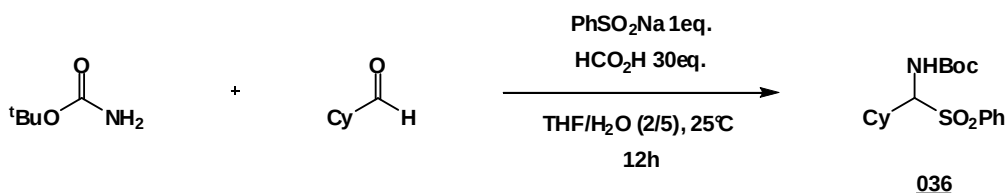
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (s, 9H, H_5) ; 2,45 (d, $^4J_{\text{H}_1-\text{H}_3} = 2,1 \text{ Hz}$ 1H, H_1) ; 4,01 (d, $^4J_{\text{H}_1-\text{H}_3} = 2,1 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 25,26 (C_5) ; 35,75 (C_4) ; 71,29 (C_3) ; 73,85 (C_1) ; 83,70 (C_2).

MS (+CI/ CH_4) : $[\text{M}-\text{OH}]^+ = 95,1$.

III.9. Synthèse du précurseur d'imine **036**

La synthèse du dérivé **036** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²⁴¹

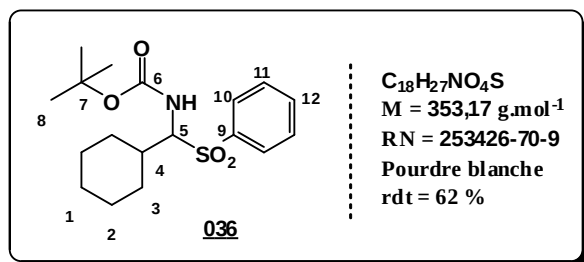


A une solution de tert-butyl carbamate (4,27 mmoles ; 1 équ. ; 0,500 gr.) dissout dans un mélange tétrahydrofurane/eau (2/5) (70 ml) à 25°C est ajouté le phénylsulfinat de sodium (4,27 mmoles ; 1 équ. ; 0,700 gr.), l'aldéhyde (3,84 mmoles ; 0,9 équ. ; 0,431 gr.) et l'acide formique au goutte à goutte (128,1 mmoles ; 30 équ. ; 5,893 gr.). La solution est placée sous agitation durant 12h et le solide blanc formé au cours de la réaction est ensuite filtré sur fritté. Le résidu est purifié par cristallisation (hexane/AcOEt 4/1). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 62 %.

²⁴¹ A) Mecozzi, T. ; Petrini, M. ; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8970-8972. B) Lee, E-S. ; Yeom, H-S. ; Hwang, J-H. ; Shin, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503-3507

☼ **Tert-butyl cyclohexyl(phenylsulfonyl)methylcarbamate**

036

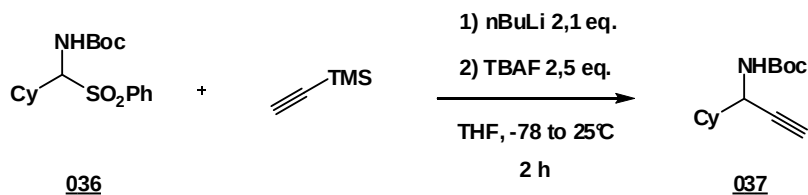


RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06-2,47 (m, 11H, H_{1-4}) ; 1,22 (s, 9H, H_8) ; 5,16 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,1 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,50-7,90 (m, 5H, H_{10-12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 25,77-25,90-26,16-28,12 (C_{1-3}) ; 30,75 (C_4) ; 27,46 (C_8) ; 74,44 (C_5) ; 80,85 (C_7) ; 129,08-129,30-133,79 (C_{10-12}) ; 138,23 (C_9) ; 154,12 (C_6) .

III.10. Synthèse de l'amide propargylique **037**

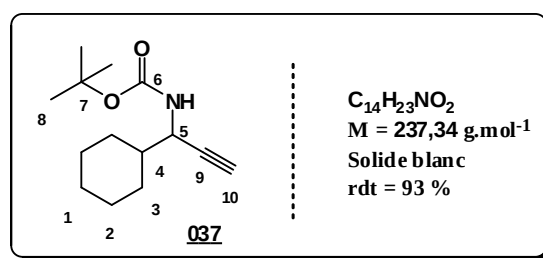
La synthèse du composé **037** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²⁴²



²⁴² A) Mecozzi, T. ; Petrini, M. ; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8970-8972. B) Lee, E-S. ; Yeom, H-S. ; Hwang, J-H. ; Shin, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503-3507

A une solution de triméthylsilylacetylene (1,9 mmol ; 2 équ. ; 0,189 gr.) dissout dans le tétrahydrofurane (25 ml) à 0°C est ajouté le *n*BuLi 2,5M (2,0 mmol ; 2,1 équ. ; 0,129 gr.) au goutte à goutte. La solution est placée sous agitation durant 30 minutes et la température du milieu est ensuite descendue à -78°C. La sulfone préalablement synthétisée (0,96 mmol ; 1 équ. ; 0,340 gr.) est additionnée. Après agitation durant 1 h, le TBAF 1M (2,4 mmol ; 2,5 équ. ; 2,217 gr.) est ajouté. La réaction est ensuite agitée 1 h en laissant la température remonter à 25°C. Le mélange est lavé avec une solution saturée en NH₄Cl (25 ml). La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 x 15 ml de diéthyléther. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec 93 % de rendement. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (E.P./AcOEt 4/1) ; (CCM : E.P./Et₂O 22/3 ; *r_f* = 0,65).

✿ **Tert-butyl 1-cyclohexylprop-2-ynylcarbamate 037**



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,80 (m, 11H, H₄₋₁) ; 1,46 (s, 9H, H₈) :
 2,26 (s, 1H, H₁₀) ; 4,31 (s, 0,5H, H_{5a}) ; 4,78 (s, 0,5H, H_{5b})

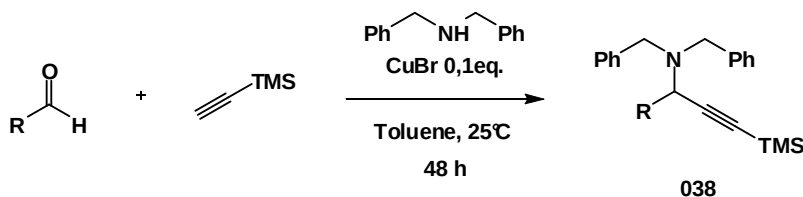
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 25,91-26,31-28,36-29,17 (C_{1-3}) ; 28,48 (C_8) ; 42,66 (C_4) ; 47,97 (C_5) ; 71,77 (C_{10}) ; 79,90 (C_7) ; 82,64 (C_9) ; 155,12 (C_6)

IR (film, cm^{-1}) ν 3309, 2927, 1693, 1494, 1452, 1365, 1245, 1164

MS (-ESI) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 260,07

III.11. Procédure générale pour la synthèse d'amines propargyliques

La synthèse du composé **038** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²⁴³



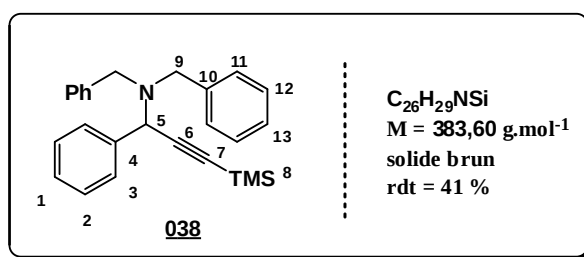
A une solution de CuBr (0,3 mmoles ; 0,1 équ. ; 0,043 gr.) en suspension à 25°C dans le toluène (40 ml) est ajouté le tamis moléculaire 4A°, le triméthylsilylacétylène au goutte à goutte (3,6 mmoles ; 1,2 équ. ; 0,354 gr.), l'aldéhyde au goutte à goutte (R = Ph-CH₂-CH₂- : 3,0 mmoles ; 1 équ. ; 0,403 gr.) ; (R = Ph : 3,0 mmoles ; 1 équ. ; 0,318 gr.) et l'amine (addition très lente durant 30 minutes au pousse seringue) (3,6 mmoles ; 1,2 équ. ; 0,710 gr.). Après agitation durant 2 jours, le milieu réactionnel qui a pris une coloration vert pomme est filtré sur célite. Le filtrat est séché (MgSO_4), filtré (fritté) et évaporé sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme

²⁴³ C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, 114. 2651-2654

d'un solide brun avec un rendement acceptable ($R = \text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} = 81\%$) ;
 ($R = \text{Ph} : 41\%$). Le résidu est utilisé tel quel pour l'étape suivante ; (CCM :
 E.P./Et₂O 4/1 ; $r_f = 0,87$).

✱ **N,N-dibenzyl-1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine**

038



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,32 (s, 9H, H₈) ; 3,40 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H, H_{9a}) ; 3,69 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H, H_{9b}) ; 4,70 (s, 1H, H₅) ; 7,21-7,66 (m, 1H, H₁₅).

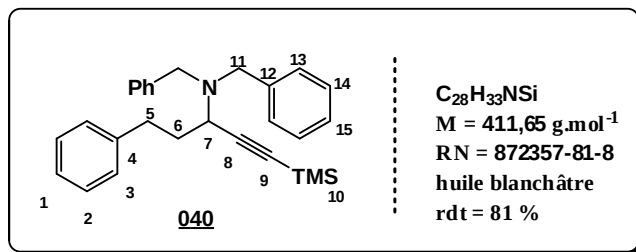
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 0,56 (C₈) ; 54,60 (C₉) ; 56,35 (C₅) ; 93,26 (C₆) ; 100,97 (C₇) ; 127,12-127,55-128,18-128,39-129,02 (C₁₋₃ et C₁₁₋₁₃) ; 138,97-139,67 (C₄ et C₁₀).

MS (+Cl/CH₄) : $[M+H]^+ = 384,0$.

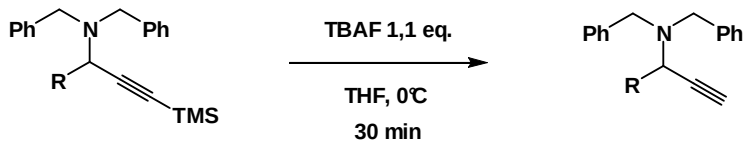
IR (film, cm⁻¹) ν 3028, 2958, 2833, 2162, 1602, 1492, 1452, 1249.

✱ **N,N-dibenzyl-5-phenyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-amine**

040



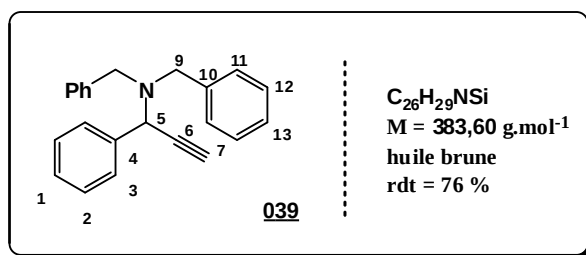
III.12. Synthèse des amines propargyliques 039 et 041



A une solution du dérivé triméthylsilylacétylène ($R = \text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$: 3,16 mmoles ; 1 équ. ; 1,3 gr.) ; ($R = \text{Ph}$: 3,16 mmoles, 1 équ. 1,212 gr.) dissout dans le tétrahydrofurane (40 ml) à 0°C est ajouté le TBAF au goutte à goutte (3,48 mmoles ; 1,1 équ. ; 3,08 gr.). Le milieu est placé sous agitation durant 1h. Le mélange est lavé avec une solution saturée en NH_4Cl (40 ml). La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 x 20 ml de diéthyléther. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un bon rendement ($R = \text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$: 89 %) ; ($R = \text{Ph}$: 76 %). Le

résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (E.P./Et₂O 19/1) ; (CCM : E.P./Et₂O 19/1 ; $r_f = 0.71$).

✿ **N,N-dibenzyl-1-phenylprop-2-yn-1-amine 039**



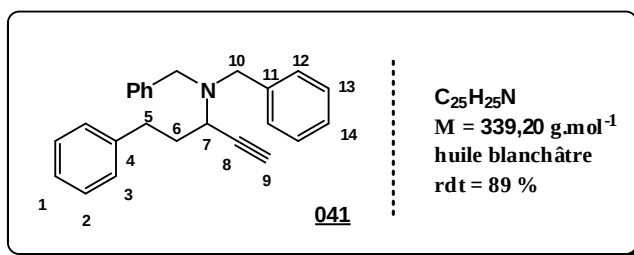
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,64 (d, $^3J_{H_5-H_7} = 2,2 \text{ Hz}$ 1H, H₇) ; 3,44 (d, $J = 13,5 \text{ Hz}$ 2H, H_{9a}) ; 3,73 (d, $J = 13,5 \text{ Hz}$ 2H, H_{9b}) ; 4,73 (s, 1H, H₅) ; 7,19-7,68 (m, 15H, H₁₋₃ et H₁₁₋₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 54,52 (C₉) ; 55,50 (C₅) ; 76,27 (C₇) ; 78,88 (C₆) ; 127,18-127,67-128,25-128,44-129,00 (C₁₋₃ et C₁₁₋₁₃) ; 138,68-139,53 (C₄ et C₁₀).

MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 312,03$.

IR (film, cm⁻¹) ν 3296, 3028, 2923, 1602, 1492, 1452.

☼ **N,N-dibenzyl-5-phenylpent-1-yn-3-amine 041**



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,87-2,10 (m, 2H, H₆) ; 2,32 (d, , ⁴J_{H1-H3} = 2,1 Hz 2H, H₄) ; 2,56-2,65 (m, 1H, H_{5a}) ; 2,56-2,65 (m, 1H, H_{5a}) ; 3,41 (d, J = 13,7 Hz 2H, H_{10a}) ; 3,46 (dt, ³J_{H6-H7} = 7,2 Hz et ⁴J_{H7-H9} = 2,1 Hz, 1H, H₇) ; 3,85 (d, J = 13,7 Hz 2H, H_{10b}) ; 7,00-7,39 (m, 15H, H₁₋₃ et H₁₂₋₁₄).

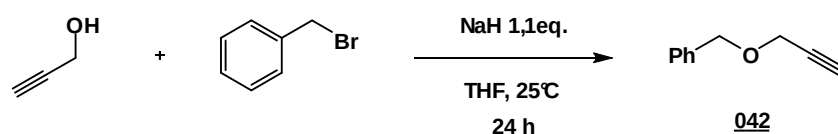
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 32,66 (C₅) ; 35,68 (C₆) ; 51,33 (C₇) ; 55,05 (C₁₀) ; 73,05 (C₉) ; 81,86 (C₈) ; 125,89-127,09-128,41-128,49-129,00 (C₁₋₃ et C₁₂₋₁₄) ; 139,65-141,81 (C₄ et C₁₁).

IR (film, cm⁻¹) ν 3301, 3028, 2835, 1602, 1494, 1454, 1371, 1116

MS (-ESI) : [M+Na]⁺ : 340,20

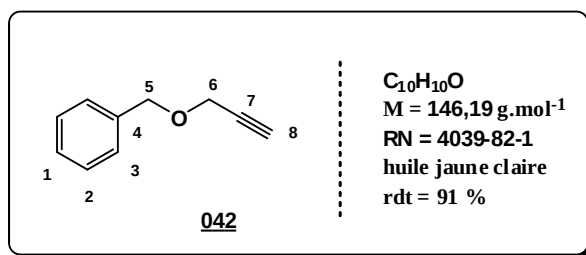
III.13. Synthèse de l'éther propargylique **042**

La synthèse de l'éther propargylique **042** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²⁴⁴



A une solution d'alcool propargylique (35,7 mmoles ; 1 équ. ; 2,000 gr.) dissout à 0°C dans le tétrahydrofurane (250 ml) est ajouté le NaH 60% (39,27 mmoles ; 1,1 équ. 1,569 gr.) dilué dans le tétrahydrofurane au goutte à goutte. Après agitation durant 15 minutes, le bromure de benzyle (35,7 mmoles ; 1 équ. ; 6,101 gr.) est ajouté et la réaction est agitée à 25°C 24 h. Le mélange est lavé avec une solution saturée en NH₄Cl (50 ml). La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 x 25 ml de diéthyldéther. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune avec 91 % de rendement. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (E.P./Et₂O 19/1) ; (CCM : E.P./Et₂O 19/1 ; rf = 0,56).

²⁴⁴ Farran, D. ; Slawin, A.M.Z. ; O'Hagan, D. ; Kirsch, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7168-7171

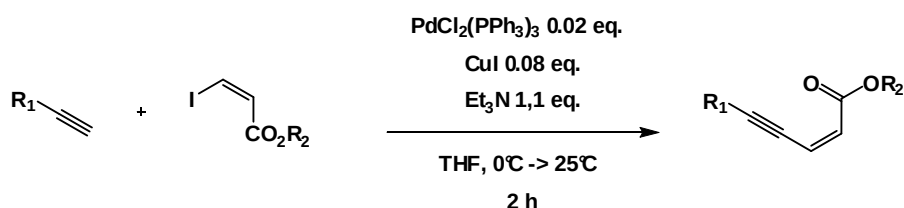
❁ ((prop-2-ynyloxy)methyl)benzene 042

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,46 (t, $^4J_{H6-H8} = 2,3$ Hz 1H, H₈) ; 4,16 (d, $^4J_{H6-H8} = 2,3$ Hz, 2H, H₆) ; 4,60 (s, 2H, H₅) ; 7,28-7,36 (m, 5H, H₁₋₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 57,16 (C₆) ; 71,62 (C₅) ; 74,74 (C₈) ; 79,75 (C₇) ; 128,02-128,22-128,56 (C₁₋₃) ; 137,36 (C₄).

III.14. Procédure générale pour la synthèse d'énynes

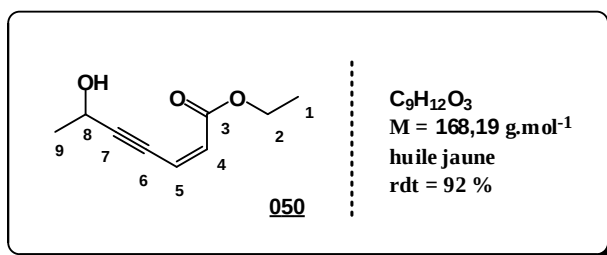
La synthèse des énynes a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²⁴⁵



A une solution du dérivé iodovinilyque (1 équ.) solubilisé dans le tétrahydrofurane [0,1M] à $0^\circ C$ est ajouté le CuI (0,08 équ.) et le $PdCl_2(PPh_3)_3$ (0,02 équ.). La réaction est placée sous agitation et la triéthylamine (1,5 équ.) est ajoutée au goutte à goutte. Après 15 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est remonté à $25^\circ C$ et l'alcyne terminal (1 équ.) est ajouté lentement (45 minutes au pousse seringue en solution de le tétrahydrofurane). L'agitation est maintenue durant 45 minutes et le mélange est ensuite lavé avec une solution saturée en NH_4Cl . La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 x dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées ($MgSO_4$), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (E.P./ Et_2O 3/2) ; (CCM : E.P./ Et_2O 3/2 ; $rf = 0,22$). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune foncée.

²⁴⁵ Thorand, S. ; Norbert, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551-8553

☼ (Z)-ethyl 6-hydroxyhept-2-en-4-ynoate **050**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 1,52 (d, $^3J_{\text{H8-H9}} = 6,7 \text{ Hz}$, 3H, H_9) ; 3,20 (s, 1H, OH) ; 4,22 (q, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 4,75 (qd, $^3J_{\text{H8-H9}} = 6,7 \text{ Hz}$ et $^4J_{\text{H5-H8}} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_8) ; 6,09 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,17 (dd, $^3J_{\text{H4-H5}} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H5-H8}} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5).

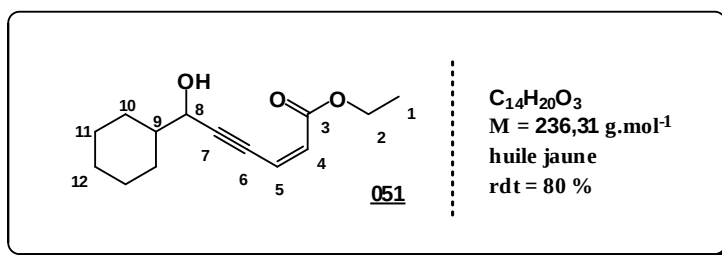
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,28 (C_1) ; 23,84 (C_9) ; 58,70 (C_8) ; 60,74 (C_2) ; 80,58 (C_7) ; 104,07 (C_6) ; 123,12 (C_5) ; 128,53 (C_4) ; 164,99 (C_3).

MS (+CI/ CH_4) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168,9$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3451, 2918, 1724, 1371, 1301, 1184, 1026.

HRMS (+EI) : MH^+ , found 169,08550 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3$ requires 169,08647.

✱ (Z)-ethyl 6-cyclohexyl-6-hydroxyhex-2-en-4-ynoate **051**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 1,10-1,92 (m, 11H, H_{9-12}) ; 2,61 (s, 1H, OH) ; 4,24 (q, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 4,37 (dd, $^3J_{H8-H9} = 6,1 \text{ Hz}$ et $^4J_{H5-H8} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_8) ; 6.07 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,18 (dd, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H8} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5).

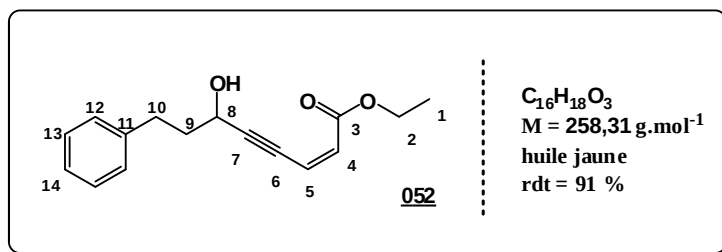
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,36 (C_1) ; 26,01-26,45-28,30-28,66 (C_{10-12}) ; 44,12 (C_9) ; 60,64 (C_2) ; 67,86 (C_8) ; 82,44 (C_7) ; 102,39 (C_6) ; 122,81 (C_5) ; 128,70 (C_4) ; 164,84 (C_3).

MS (+CI/ CH_4) : $[M+H]^+$: 237,0.

IR (film, cm^{-1}) ν 3427, 2927, 1712, 1631, 1556, 1450, 1178, 1026.

HRMS (+CI) : MH^+ , found 237,14954 $C_{14}H_{21}O_3$ requires 237,14907.

☼ (Z)-ethyl 6-hydroxy-8-phenyloct-2-en-4-ynoate 052



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 2,06-2,14 (m, 2H, H_9) ; 2,85 (t, $^3J_{H9-H10} = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, H_{10}) ; 4,21 (q, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 4,60 (d, $^3J_{H8-H9} = 6,6 \text{ Hz}$, 1H, H_8) ; 6.10 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,17 (dd, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H8} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,16-7,31 (m, 5H, H_{12-14}).

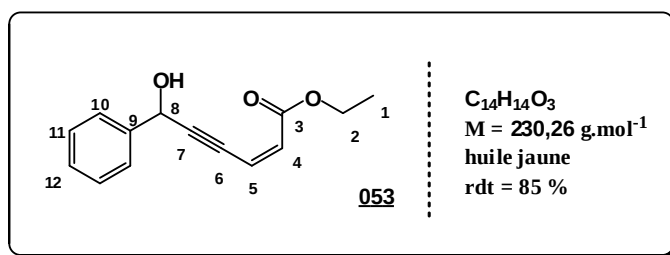
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,35 (C_1) ; 31,42 (C_{10}) ; 39,01 (C_9) ; 60,70 (C_2) ; 62,32 (C_8) ; 81,92 (C_7) ; 102,72 (C_6) ; 122,84 (C_5) ; 128,90 (C_4) ; 126,08-128,53-128,68 (C_{12-14}) ; 141,43 (C_{11}) ; 164,83 (C_3).

MS (+CI/ CH_4) : $[M+H]^+ = 259,0$ (MH^+).

IR (film, cm^{-1}) ν 3429, 2929, 1706, 1608, 1409, 1184.

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 281,1150 $C_{16}H_{18}O_3Na$ requires 281,1154.

☼ (Z)-ethyl 6-hydroxy-6-phenylhex-2-en-4-ynoate **053**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 3,48 (s, 1H, OH) ; 4,17 (q, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 5,68 (s, 1H, H_8) ; 6.11 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,19 (dd, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H8} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,26-7,57 (m, 5H, H_{10-12}).

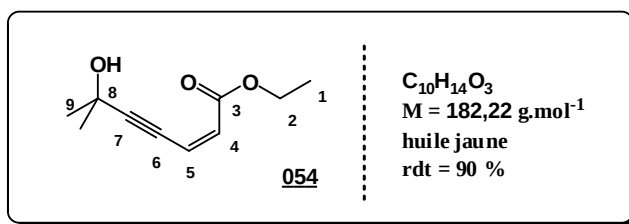
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,35 (C_1) ; 60,78 (C_2) ; 65,11 (C_8) ; 83,04 (C_7) ; 101,31 (C_6) ; 122,65 (C_5) ; 129,25 (C_4) ; 126,92-128,48-128,72 (C_{10-12}) ; 140,20 (C_9) ; 164,86 (C_3).

MS (+CI/ CH_4) : $[M+H]^+ = 231,0$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3419, 2981, 1704, 1610, 1452, 1407, 1234, 1182.

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 253,0847 $C_{14}H_{14}O_3Na$ requires 253,0841.

☼ (Z)-ethyl 6-hydroxy-6-methylhept-2-en-4-ynoate **054**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 1.59 (s, 6H, H_9) ; 3.16 (s, 1H, OH) ; 4.22 (q, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 6.07 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6.16 (dd, $^3J_{\text{H4-H5}} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H5-H8}} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5).

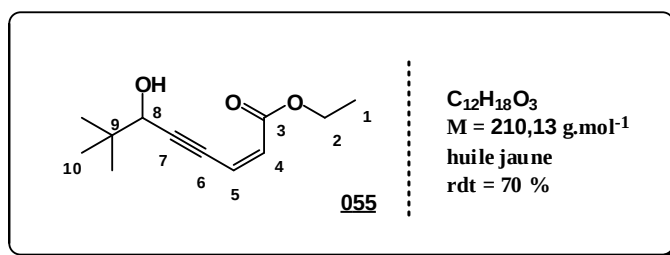
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,37 (C_1) ; 31,07 (C_9) ; 60,66 (C_2) ; 65,60 (C_8) ; 78,98 (C_7) ; 106,53 (C_6) ; 123,04 (C_5) ; 128,54 (C_4) ; 164,91 (C_3).

MS (+CI/ CH_4) : $[\text{M-OH}]^+ = 165,1$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3440, 2981, 2212, 1708, 1610, 1384, 1164.

HRMS (+CI) : $[\text{M-OH}]^+$, found 165,09155 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ requires 165,09155

☼ (Z)-ethyl 6-hydroxy-7,7-dimethyloct-2-en-4-ynoate 055



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (s, 9H, H₁₀) ; 1,30 (t, ³J_{H1-H2} = 7,1 Hz, 3H, H₁) ; 2,62 (s, 1H, OH) ; 4,22 (q, ³J_{H1-H2} = 7,1 Hz, 2H, H₂) ; 4,24 (s, 1H, H₈) ; 6,09 (d, ³J_{H4-H5} = 11,5 Hz, 1H, H₄) ; 6,17 (dd, ³J_{H4-H5} = 11,5 Hz et ³J_{H5-H8} = 1,5 Hz, 1H, H₅).

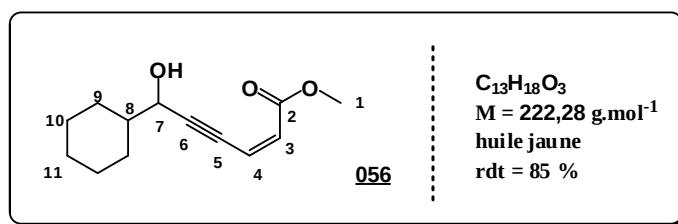
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14,36 (C₁) ; 25,49 (C₁₀) ; 36,26 (C₉) ; 60,63 (C₂) ; 72,03 (C₈) ; 82,49 (C₇) ; 102,11 (C₆) ; 122,79 (C₅) ; 128,74 (C₄) ; 164,8 (C₃).

MS (+CI/CH₄) : [M+H]⁺ = 211,0 .

IR (film, cm⁻¹) ν 3448, 2956, 1708, 1610, 1386, 1180.

HRMS (+EI) : MNa⁺, found 233,1151 C₁₂H₁₈O₃Na requires 233,1154.

✱ (Z)-methyl 6-cyclohexyl-6-hydroxyhex-2-en-4-ynoate **056**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14-1,93 (m, 11H, H_{8-11}) ; 2,62 (s, 1H, OH) ; 3,76 (s, 3H, H_1) ; 4,38 (dd, $^3J_{H7-H8} = 6,1 \text{ Hz}$ et $^4J_{H4-H7} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_7) ; 6,10 (d, $^3J_{H3-H4} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_3) ; 6,19 (dd, $^3J_{H3-H4} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H4-H7} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26,01-26,46-28,25-28,67 (C_{9-11}) ; 44,16 (C_8) ; 51,70 (C_1) ; 67,87 (C_7) ; 82,39 (C_6) ; 102,56 (C_5) ; 123,12 (C_4) ; 128,23 (C_3) ; 165,28 (C_2).

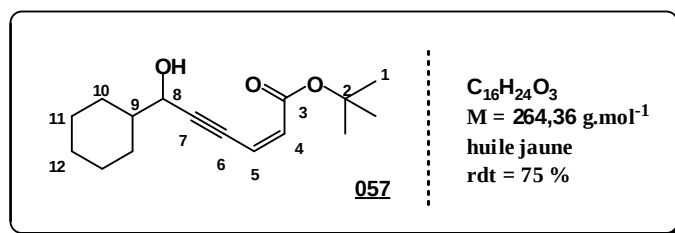
MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 222,9$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3440, 2910, 1714, 1614, 1438, 1166, 1012.

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 245,1162 $C_{13}H_{18}O_3Na$ requires 245,1154.

☼ (Z)-tert-butyl 6-cyclohexyl-6-hydroxyhex-2-en-4-ynoate

057



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10-1,91 (m, 11H, H_{9-12}) ; 1,50 (s, 9H, H_1) ; 3,27 (s, 1H, OH) ; 4,36 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 1H, H_8) ; 6,00 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,19 (dd, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H8} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5).

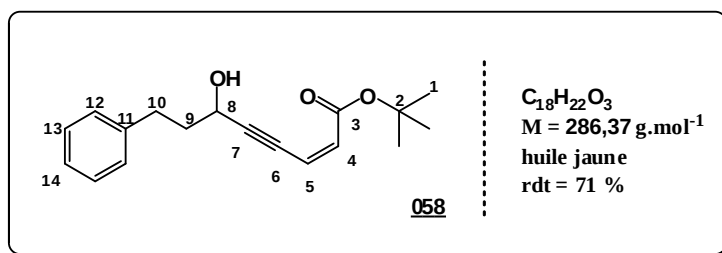
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26,00-26,43-28,31-28,67 (C_{10-12}) ; 28,21 (C_1) ; 44,13 (C_9) ; 67,67 (C_8) ; 81,12 (C_7) ; 82,26 (C_2) ; 101,85 (C_6) ; 121,61 (C_5) ; 130,43 (C_4) ; 164,17 (C_3).

MS (+CI/ CH_4) : $[M+H]^+ = 264,9$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3388, 2929, 1714, 1629, 1556, 1450, 1367, 1151.

HRMS (+EI) : MH^+ , found 287,1628 $C_{16}H_{24}O_3Na$ requires 287,1623.

✱ (Z)-tert-butyl 6-hydroxy-8-phenyloct-2-en-4-ynoate **058**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (s, 9H, H_1) ; 2,05-2,13 (m, 2H, H_9) ; 2,80 (s, 1H, OH) ; 2,85 (t, $^3J_{H9-H10} = 8 \text{ Hz}$, 2H, H_{10}) ; 4,56-4,62 (m, 1H, H_8) ; 6,00 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,08 (dd, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H8} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 6,90-7,25 (m, 5H, H_{12-14}).

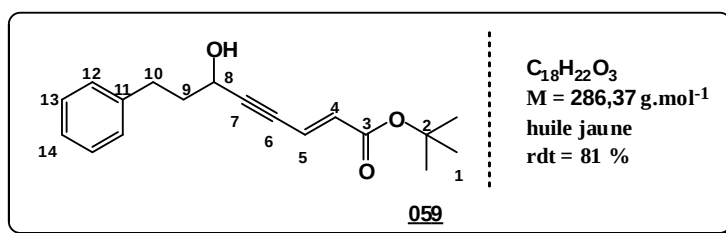
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 28,29 (C_1) ; 31,43 (C_{10}) ; 39,08 (C_9) ; 62,39 (C_8) ; 81,21 (C_7) ; 82,06 (C_2) ; 101,90 (C_6) ; 121,44 (C_5) ; 126,08-128,54-128,71 (C_{12-14}) ; 130,93 (C_4) ; 141,51 (C_{11}) ; 164,09 (C_3).

MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 286,97$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3461, 29,72, 1712, 1631, 1556, 1496, 1454, 1367, 1151.

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 309,1451 $C_{18}H_{22}O_3Na$ requires 309,1467.

✱ (E)-tert-butyl 6-hydroxy-8-phenyloct-2-en-4-ynoate 059



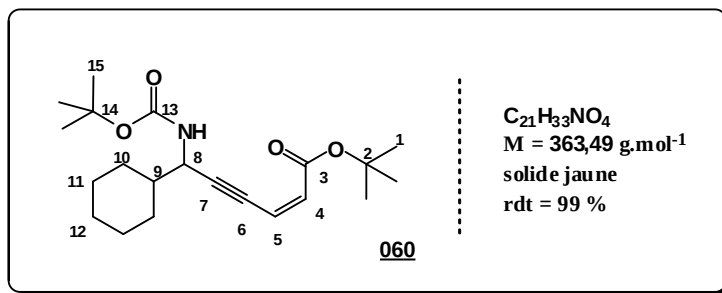
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9H, H_1) ; 2,00-2,07 (m, 2H, H_9) ; 2,73-2,81 (m, 3H, H_{10} et OH) ; 4,48-4,53 (m, 1H, H_8) ; 6,15 (d, $^3J_{H4-H5} = 15,9 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,70 (dd, $^3J_{H4-H5} = 15,9 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H8} = 1,7 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,18-7,28 (m, 5H, H_{12-14}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 28,14 (C_1) ; 31,44 (C_{10}) ; 38,99 (C_9) ; 62,04 (C_8) ; 81,37 (C_7) ; 82,07 (C_2) ; 98,80 (C_6) ; 123,72 (C_5) ; 126,14-128,56 (C_{12-14}) ; 132,64 (C_4) ; 141,13 (C_{11}) ; 165,27 (C_3).

IR (film, cm^{-1}) ν 3492, 2977, 1710, 1620, 1454, 1367, 1307, 1151

MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 286,91$.

✱ (Z)-tert-butyl 6-(tert-butoxycarbonylamino)-6-cyclohexylhex-2-en-4-ynoate **060**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10-1,83 (m, 11H, H_{9-12}) ; 1,42-1,47 (s, 9H, H_1 et H_{15}) ; 4,46-4,50 (m, 1H, H_8), 4,88 (d, $^3J_{H9-H10} = 8,3 \text{ Hz}$, NH) ; 5,95 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,01 (dd, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H8} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5).

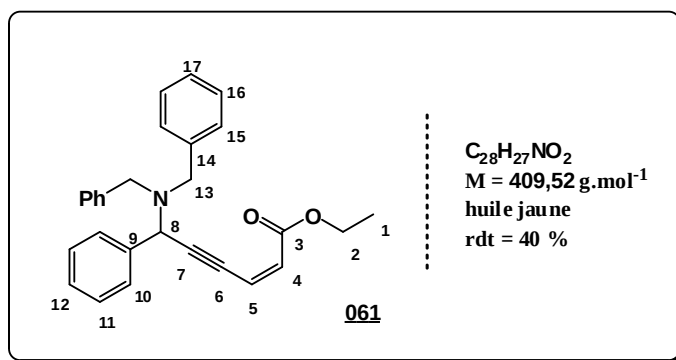
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 25,96-26,05-26,26-29,17 (C_{10-12}) ; 28,23-28,46 (C_1 et C_{15}) ; 43,07 (C_9) ; 49,01 (C_8) ; 79,73-80,63 (C_2 et C_{14}) ; 80,95 (C_7) ; 99,75 (C_6) ; 121,09 (C_5) ; 130,93 (C_4) ; 155,07 (C_{13}) ; 164,00 (C_3).

MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 363,83$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3361, 2931, 1693, 1608, 1498, 1365, 1242, 1147.

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 386,2310 $C_{21}H_{33}NO_4Na$ requires 386,2307.

✱ (Z)-ethyl 6-(dibenzylamino)-6-phenylhex-2-en-4-ynoate **061**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 2,56 (d, $J = 13,5 \text{ Hz}$, 2H, H_{13a}) ; 3,76 (d, $J = 13,5 \text{ Hz}$ 2H, H_{13b}) ; 4,29 (q, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 4,94 (s, 1H, H_8) ; 6,20 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,38 (dd, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H8} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,22-7,73 (m, 15H, H_{10-12} et H_{15-17}).

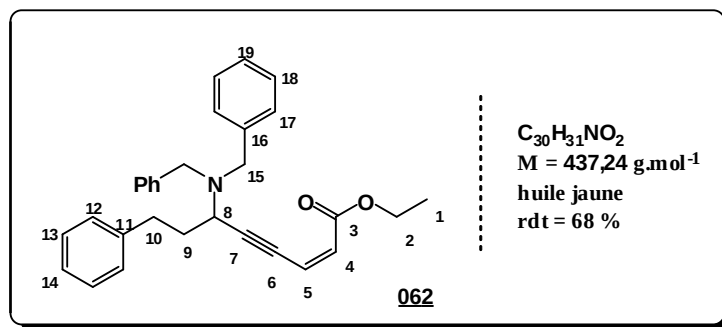
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,49 (C_1) ; 54,55 (C_8) ; 56,61 (C_{13}) ; 60,58 (C_2) ; 85,11 (C_7) ; 98,23 (C_6) ; 122,67 (C_5) ; 127,12-127,65-128,25-128,40-129,05 (C_{10-12} et C_{15-17} et C_4) ; 138,81-139,68 (C_9 et C_{14}) ; 164,8 (C_3).

MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 409,91$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2918, 1722, 1610, 1492, 1452, 1180.

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 432,1922 $C_{28}H_{27}O_2Na$ requires 432,1939.

☼ (Z)-ethyl 6-(dibenzylamino)-8-phenyloct-2-en-4-ynoate **062**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 1,94-2,16 (m, 2H, H_9) ; 2,61-2,84 (m, 2H, H_{10}) ; 3,52 (d, $J = 13,5 \text{ Hz}$ 2H, H_{15a}) ; 3,66 (t, $^3J_{H8-H9} = 7,5 \text{ Hz}$ 1H, H_8) ; 3,89 (d, $J = 13,5 \text{ Hz}$ 2H, H_{15b}) ; 4,24 (q, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 6.11 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,23 (dd, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H8} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,04-7,42 (m, 15H, H_{12-14} et H_{17-19}).

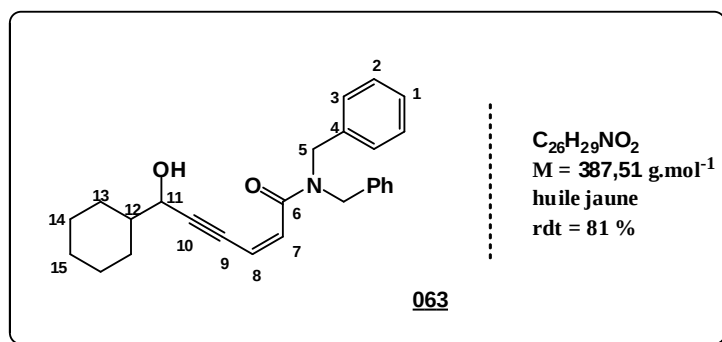
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,48 (C_1) ; 32,64 (C_{10}) ; 35,46 (C_9) ; 52,49 (C_8) ; 55,13 (C_{15}) ; 60,41 (C_2) ; 82,35 (C_7) ; 101,38 (C_6) ; 122,95 (C_5) ; 125,83-127,03-128,37-128,52-129,05-129,98 (C_{12-14} et C_{17-19} et C_4) ; 139,77-141,86 (C_{11-16}) ; 164,70 (C_3).

IR (film, cm^{-1}) ν 3026, 2206, 1714, 1602, 1494, 1454, 1164

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 438,18

HRMS (+EI) : MH^+ , found 438,2420 $C_{30}H_{32}NO_2$ requires 438,2433.

✱ (Z)-N,N-dibenzyl-6-cyclohexyl-6-hydroxyhex-2-en-4-ynamide **063**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06-1,88 (m, 11H, H_{12-15}) ; 2,64 (s, 1H, OH) ; 3,27 (s, 1H, OH) ; 4,27 (d, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{11}) ; 4,47 (s, 2H, H_{5a}) ; 4,60 (s, 2H, H_{5b}) ; 5,93 (dd, $^3J_{H7-H8} = 11,7 \text{ Hz}$ et $^3J_{H8-H11} = 1,9 \text{ Hz}$, 1H, H_8) ; 6,43 (d, $^3J_{H7-H8} = 11,7 \text{ Hz}$, 1H, H_7) ; 7,15-7,36 (m, 10H, H_{1-3}).

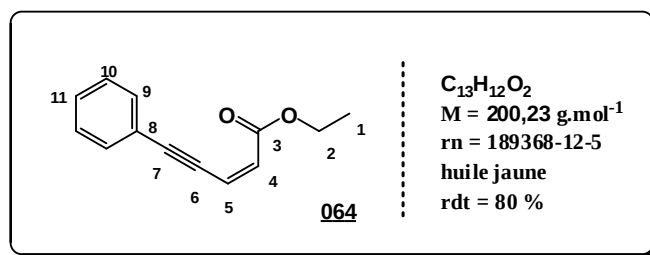
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26,03-26,47-28,36-28,64 (C_{13-15}) ; 44,14 (C_{12}) ; 47,30 (C_{5a}) ; 50,53 (C_{5b}) ; 67,62 (C_{11}) ; 81,76 (C_{10}) ; 99,14 (C_9) ; 117,09 (C_8) ; 127,08-127,68-127,90-128,44-128,72-129,04 (C_{1-3}) ; 131,81 (C_7) ; 136,34-137,03 (C_4) ; 166,98 (C_6).

MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 388,03$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3419, 2921, 1631, 1494, 1450, 1359, 1207, 1080, 1027.

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 410,2095 $C_{26}H_{29}NO_2Na$ requires 410,2096.

☼ (Z)-ethyl 5-phenylpent-2-en-4-ynoate **064**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 4,26 (q, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 6,13 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,36 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,33-7,53 (m, 5H, H_{9-11}).

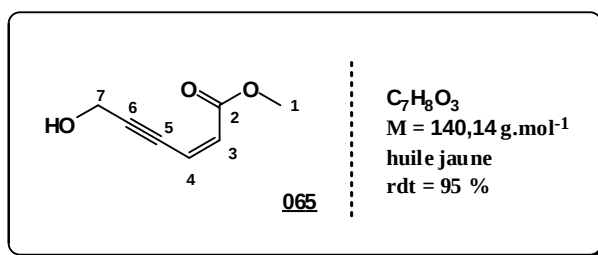
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,41 (C_1) ; 60,55 (C_8) ; 86,47 (C_7) ; 101,29 (C_6) ; 122,94 (C_5) ; 128,49 (C_4) ; 128,34-129,29-132,15 (C_{8-11}) ; 164,94 (C_3).

MS (+APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201,01$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2981, 2200, 1712, 1614, 1488, 1442, 1411, 1159, 1026.

HRMS (+IC) : MH^+ , found 201,09167 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2$ requires 201,09155.

☼ (Z)-methyl 6-hydroxyhex-2-en-4-ynoate **065**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,50-3,54 (t, $^3J_{OH-H7} = 6,1 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 3,77 (s, 3H, H_1) ; 4,50-4,54 (dd, $^3J_{H7-OH} = 6,1 \text{ Hz}$ et $^5J_{H7-H4} = 1,7 \text{ Hz}$, 2H, H_7) ; 6,10-6,14 (d, $^3J_{H3-H4} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_3) ; 6,18-6,24 (dt, $^3J_{H4-H3} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^5J_{H4-H7a} = ^5J_{H4-H7b} = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H_4)

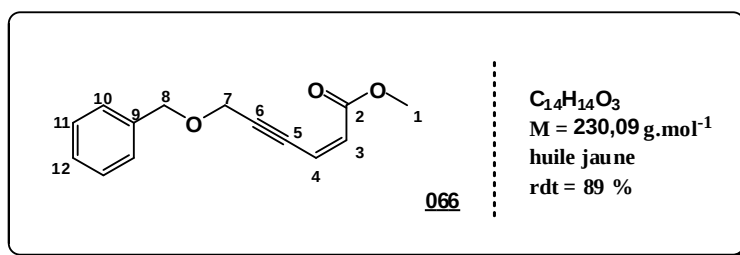
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 51,47 (C_1) ; 51,70 (C_7) ; 81,99 (C_5) ; 100,75 (C_6) ; 123,34 (C_3) ; 128,01 (C_4) ; 165,39 (C_2)

MS (+ESI) : $[M+H]^+ = 141,07$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3433, 2952, 1712, 1633, 1556, 1438

HRMS (+EI) : MH^+ , found 141,05554 $C_7H_9O_3$ requires 141,05517.

☼ (Z)-methyl 6-(benzyloxy)hex-2-en-4-ynoate **066**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,75 (s, 3H, H_1) ; 4,40-4,41 (d, $^5J_{H7-H4} = 1,5$ Hz, 2H, H_7) ; 4,68 (s, 2H, H_8) ; 6,11-6,15 (d, $^2J_{H3-H4} = 11,5$ Hz, 1H, H_3) ; 6,18-6,23 (dt, $^2J_{H4-H3} = 11,5$ Hz et $^5J_{H4-H7a} = ^5J_{H4-H7b} = 1,7$ Hz, 1H, H_4) ; 7,25-7,41 (m, 5H, H_{10-12})

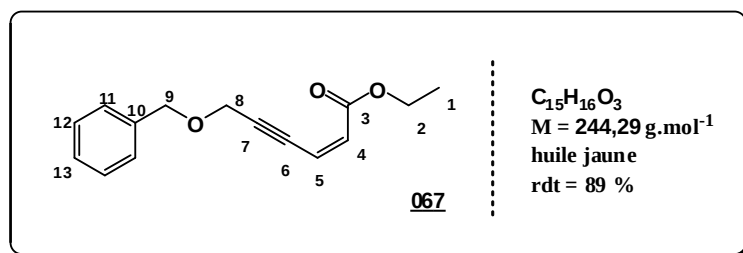
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 51,57 (C_1) ; 57,87 (C_7) ; 71,61 (C_8) ; 83,22 (C_5) ; 97,99 (C_6) ; 122,71 (C_3) ; 127,92 (C_4) ; 128,26-128,46 (C_{10-12}) ; 137,40 (C_9) ; 164,98 (C_2)

MS (+ESI) : $[M+H]^+ = 231,30$

IR (film, cm^{-1}) ν 1730, 1612, 1438, 1402, 1353, 1193

HRMS (+EI) : MH^+ , found 231,10231 $C_{14}H_{15}O_3$ requires 231,10212.

☼ (Z)-ethyl 6-(benzyloxy)hex-2-en-4-ynoate **067**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 4,22 (q, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 4,40 (d, $^4J_{H5-H8} = 1,7 \text{ Hz}$, 2H, H_8) ; 4,67 (s, 2H, H_9) ; 6,11 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,19 (dt, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^4J_{H5-H8} = 1,7 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,26-7,40 (m, 5H, H_{11-13}).

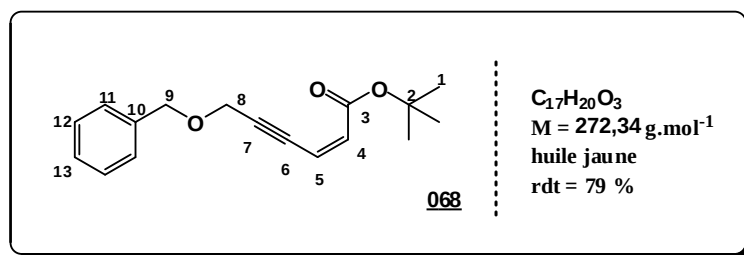
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,29 (C_1) ; 57,94 (C_8) ; 60,62 (C_2) ; 71,73 (C_9) ; 83,32 (C_7) ; 97,83 (C_6) ; 122,51 (C_5) ; 127,99-128,33-128,52-129,01 (C_{11-13} et C_4) ; 137,41 (C_{10}) ; 164,71 (C_3).

MS (+APCI) : $[M+H]^+ = 245,00$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3450, 2929, 1714, 1608, 1454, 1259, 1180, 1026.

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 267,0994 $C_{15}H_{16}O_3Na$ requires 267,0997.

☼ (Z)-tert-butyl 6-(benzyloxy)hex-2-en-4-ynoate **068**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (s, 9H, H_1) ; 4,40 (d, $^4J_{H5-H8} = 1,7 \text{ Hz}$, 2H, H_8) ; 4,67 (s, 2H, H_9) ; 6,02 (d, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,11 (dt, $^3J_{H4-H5} = 11,5 \text{ Hz}$ et $^4J_{H5-H8} = 1,7 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,27-7,39 (m, 5H, H_{11-13}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 28,20 (C_1) ; 58,03 (C_8) ; 71,70 (C_9) ; 81,03 (C_2) ; 83,42 (C_7) ; 97,13 (C_6) ; 121,19 (C_5) ; 127,93-128,48 (C_{11-13}) ; 130,96 (C_4) ; 137,49 (C_{10}) ; 163,91 (C_3).

MS (+ESI) : $[M+\text{Na}]^+ = 294,99$.

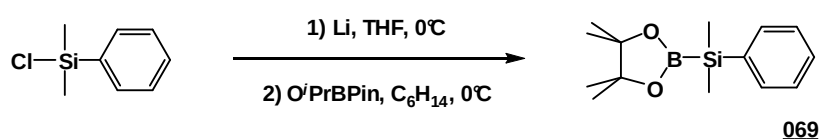
IR (film, cm^{-1}) ν 2977, 1714, 1606, 1454, 1367, 1151.

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 295,1310 $C_{17}H_{20}O_3\text{Na}$ requires 295,1310.

IV. Synthèse d'allènes silylés

IV.1. Préparation du borosilane **069**

La synthèse du borosilane **069** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²⁴⁶

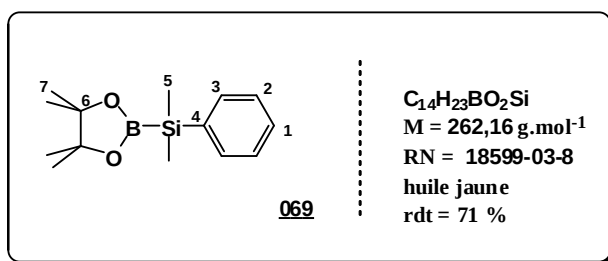


Dans un Schlenk de 100 ml soigneusement séché à la flemme sont introduit 30 ml de THF. Le lithium (119,1 mmols, 4 équ., 0,83 gr., 18 cm.) préalablement lavé à l'éther et coupé en petits morceaux et le chlorodiméthylphénylsilane (29,8 mmols, 1 équ., 5,09 gr.) sont ajoutés successivement sous argon et à 0°C. La température du milieu réactionnel est lentement remontée à température ambiante et l'agitation est maintenue durant 12h. Ensuite, dans un ballon tricol de 100 ml préalablement séché à la flemme sont introduit l'hexane (30 ml) et le 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (59,6 mmols, 2 équ., 11,1 gr.). La solution contenant le lithiumdiphénylsilane est ajoutée sous argon via une canule sur la solution contenant le dérivé borate et la suspension est placée sous agitation à température ambiante durant 12h. Le solvant est ensuite évaporé à la pompe à vide et le résidu est repris avec de l'hexane (20ml). La suspension est filtrée sous argon et sur célite préalablement séchée à l'étuve durant une nuit et est récoltée dans un bicol de 250 ml préalablement séché à

²⁴⁶ Michinori, S. ; Takanori, M. ; Yoshihiko, I. *Organometallics*. **2000**, 19, 4647-4649

la flemme. Cette suspension est nettoyé et rincé avec 5 x 20 ml d'hexane et le solvant est évaporé à la pompe à vide. Le produit est finalement purifié par distillation au four à bouille sous argon et est obtenu sous la forme d'un liquide incolore.

✱ **dimethyl(phenyl)(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silane 069**

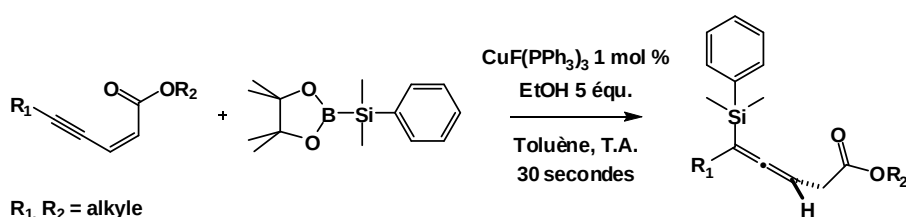


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,33 (s, 6H, H₅) ; 12,06 (s, 12H, H₇) ; 7,31-7,58 (m, 5H, H₁₋₃)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ -3,01 (C₅) ; 25,11 (C₇) ; 83,50 (C₆) ; 127,83-128,66-134,27 (C₁₋₃) ; 139,19 (C₄)

IV.2. Procédure générale pour la synthèse d'allènes silylés

La synthèse des allènes silylés est effectuée suivant un mode opératoire modifié du docteur Julien Petrignet.²⁴⁷

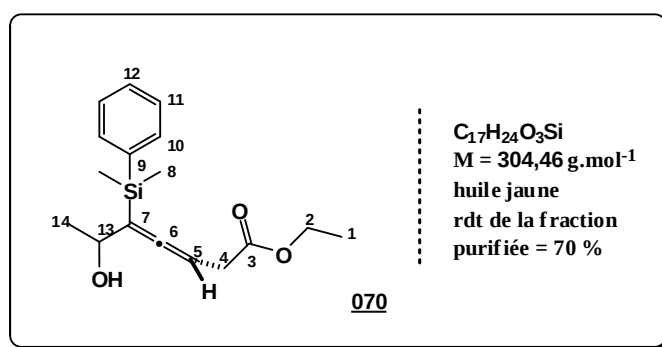


A une solution d'ényne (1 équ.) solubilisé dans le Toluène [0,1M] à 25°C est ajouté le $\text{CuF(PPh}_3)_3$ (0,01 équ.) et l'alcool (10 équ.). La réaction est placée sous agitation et la borosilane (1,3 équ.) est ajoutée au goutte à goutte. L'agitation est maintenue durant 5 minutes et le mélange est ensuite traité avec une solution aqueuse d' NaBO_3 (5 équ.). De l'éther de pétrole est rajouté au milieu réactionnel et une agitation très lente est maintenue durant 12h. Après séparation des phases, la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée en NaHCO_3 et une solution saturée en NH_4Cl . Les phases aqueuses combinées sont ensuite extraites avec de l'éther de pétrole. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice et par dépôt solide.

²⁴⁷ Post-doc, UCL, Julien Petrignet, 2008

Les rendements indiqués dans l'encadré ont été déterminés à partir des fractions purifiées. Ces fractions sont composées des deux diastéréoisomères et d'une impureté inséparable par chromatographie sur gel de silice. Les proportions de ces différents produits ont été déterminées par RMN quantitative et sont exprimées en pour cent.

✱ **(4R)-ethyl 5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxyhepta-3,4-dienoate 070**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 500 MHz quantitative (C₆D₆) : 80/20

- Dia majoritaire formé à hauteur de 61,9 %

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 0,37 (s, 3H, H_{8a}) ; 0,44 (s, 3H, H_{8b}) ; 0,85-0,90 (m, 6H, H₁ et H₁₄) ; 2,63-2,67 (dd, ²J_{H4a-H4b} = 16,34 et ³J_{H4a-H5} = 7,34 Hz, 1H, H_{4a}) ; 2,73-2,78 (dd, ²J_{H4a-H4b} = 16,27 et ³J_{H4b-H5} = 6,9 Hz, 1H, H_{4b}) ; 3,82-3,87 (q, ³J_{H2-H1} = 7,18 Hz, 2H, H₂) ; 4,24-4,33 (m, 1H, H₁₃) ; 4,97-5,00 (dt, ³J_{H5-H4} = 7,08 et ⁵J_{H5-H13} = 2,3 Hz, 1H, H₅) ; 7,12-7,18 (m, 5H, H₁₀₋₁₂)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -2,22- -0.44 (C_8) ; 14,33 (C_1) ; 24,26 (C_{14}) ; 34,08 (C_4) ; 61,01 (C_2) ; 66,88 (C_{13}) ; 82,59 (C_5) ; 104,75 (C_7) ; 128,01-128,22-129,42-133,94 (C_{9-11}) ; 172,06 (C_3) ; 205,57 (C_6)

MS (-ESI) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 327,12

IR (film, cm^{-1}) ν 3401, 2958, 1944, 1712, 1301, 1257

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 327,1400 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NaSi}$ requires 327,1392.

- Pics caractéristiques du dia minoritaire formé à hauteur de 15,5 %

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 3,87-3,92 (q, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 7,08$ Hz, 2H, H_2) ; 5,02-5,06 (dt, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 7,2$ Hz et $^5J_{\text{H}_5-\text{H}_{13}} = 2,5$ Hz, 1H, H_5)

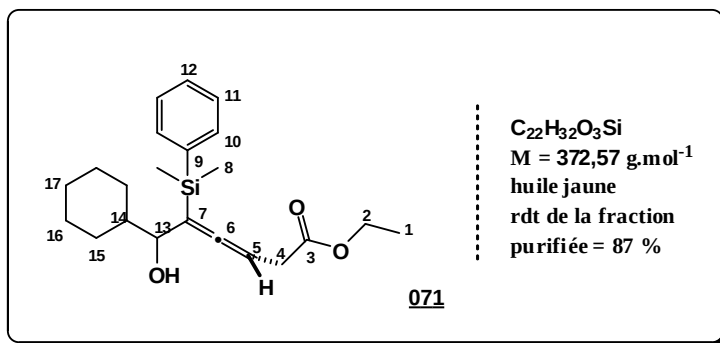
- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans (20,7 %) :

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,85-5,88 (d, $J = 15$ Hz, 1H) ; 6,92-6,95 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (1,9 %) :

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,48-5,51 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H) ; 6,73-6,78 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H) ; 8,48-8,51 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H)

☼ **(4R)-ethyl 5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxyhepta-3,4-dienoate 071**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 500 MHz quantitative (C₆D₆) : 90/10

- Dia majoritaire formé à hauteur de 80,4 %

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 0,40 (s, 3H, H_{8a}) ; 0,44 (s, 3H, H_{8b}) ; 0,88-0,90 (t, ³J_{H1-H2} = 7,14 Hz 3H, H₁) ; 0,99-1,99 (m, 11H, H₁₄₋₁₇) ; 2,65-2,69 (dd, ²J_{H4a-H4b} = 16,44 Hz et ³J_{H4a-H5} = 7,35 Hz, 1H, H_{4a}) ; 2,76-2,80 (dd, ²J_{H4a-H4b} = 16,44 Hz et ³J_{H4a-H5} = 6,83 Hz, 1H, H_{4b}) ; 3,83-3,88 (q, ³J_{H2-H1} = 7,12 Hz, 2H, H₂) ; 3,99 (s, 1H, H₁₃) ; 4,97-5,00 (dt, ³J_{H5-H4} = 7,12 Hz et ⁵J_{H5-H13} = 1,99 Hz, 1H, H₅) 7,12-7,55 (m, 5H, H₁₀₋₁₂)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ -0,39- -0,19 (C₈) ; 14,32 (C₁) ; 26,10-26,54-30,51 (C₁₅₋₁₇) ; 33,98 (C₄) ; 43,42 (C₁₄) ; 61,09 (C₂) ; 75,29 (C₁₃) ; 81,85 (C₅) ; 102,15 (C₇) ; 127,92-129,35-133,90 (C₁₀₋₁₂) ; 137,87 (C₉) ; 172,04 (C₃) ; 206,29 (C₆)

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 395,2

IR (film, cm^{-1}) ν 3483, 2920, 1938, 1731, 1427, 1247

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 395,2002 $C_{22}H_{32}O_3NaSi$ requires 395,2018.

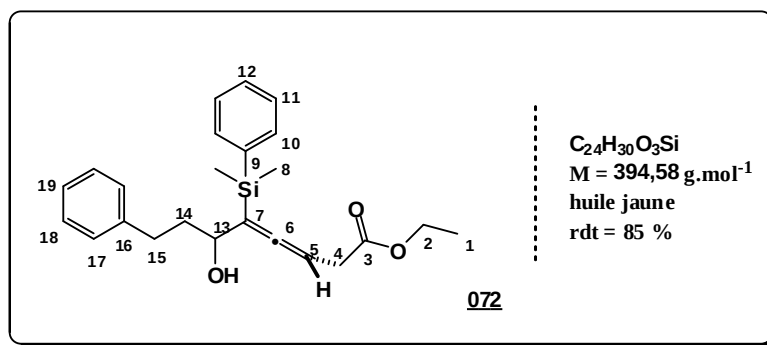
- Pics caractéristiques du dia minoritaire formé à hauteur de 8,9 %

RMN 1H (500 MHz, C_6D_6) δ 4,06-4,07 (d, $^5J_{H_{13}-H_5} = 4,35$ Hz, 1H, H_{13}) ;
5,04-5,07 (dt, $^3J_{H_5-H_4} = 7,39$ Hz et $^5J_{H_5-H_{13}} = 2,35$ Hz, 1H, H_5)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (10,7 %) :

RMN 1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,46-5,49 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H) ; 6,78-6,82 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H) ; 8,35-8,37 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H)

☼ **(4R)-ethyl 5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxy-8-phenylocta-3,4-dienoate 072**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 500 MHz quantitative (C_6D_6) : 92/8

- Dia majoritaire formé à hauteur de 85,2 %

RMN 1H (500 MHz, C_6D_6) δ 0,40 (s, 3H, H_{8a}) ; 0,41 (s, 3H, H_{8b}) ; 0,90-0,93 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,13 \text{ Hz}$ 3H, H_1) ; 1,80-1,96 (m, 2H, H_{14}) ; 2,66-2,88 (m, 4H, H_4 et H_{15}) ; 3,86-3,90 (q, $^3J_{H2-H1} = 7,13 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 4,24 (s, 1H, H_{13}) ; 5,01-5,04 (dt, $^3J_{H5-H4} = 7,08 \text{ Hz}$ et $^5J_{H5-H13} = 2,05 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,03-7,56 (m, 10H, H_{10-12} et H_{17-19})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -2,55- -2,25 (C_8) ; 14,28 (C_1) ; 31,80 (C_{15}) ; 33,94 (C_4) ; 39,46 (C_{14}) ; 61,15 (C_2) ; 69,80 (C_{13}) ; 82,49 (C_5) ; 103,44 (C_7) ; 125,75-128,04-128,36-128,58-129,45-133,92 (C_{10-12} et C_{17-19}) ; 137,64-142,21 (C_9 et C_{16}) ; 172,06 (C_3) ; 206,05 (C_6)

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 417,17

IR (film, cm^{-1}) ν 3461, 2952, 1938, 1731, 1427, 1249, 1157

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 417,1868 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaSi}$ requires 417,1862.

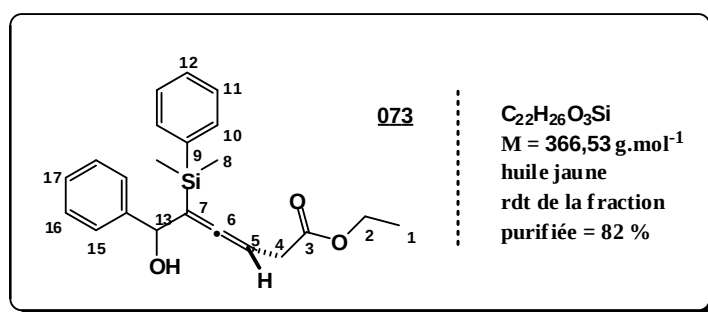
- Pics caractéristiques du dia minoritaire formé à hauteur de 7,4 %

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,09-5,12 (dt, $^3J_{\text{H5-H4}} = 7,31$ Hz et $^5J_{\text{H5-H13}} = 2,41$ Hz, 1H, H_5)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (7,4 %) :

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,51-5,54 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H) ; 6,79-6,84 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H) ; 8,55-8,58 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H)

☼ **(4R)-ethyl 5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxy-6-phenylhexa-3,4-dienoate 073**



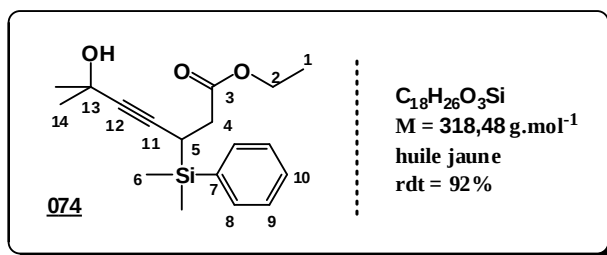
- Pics caractéristiques de l'allène formé à hauteur de 26 %

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,98-3,03 (dd, $J = 9,9 \text{ Hz}$ et $J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 5,16-5,17 (d, $J = 2,5 \text{ Hz}$, 1H, H_{13}) ; 5,23-5,29 (dt, $J = 7,1 \text{ Hz}$ et $J = 2,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans inséparable par chromatographie sur gel de silice (74 %) :

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,89-5,94 (d, $J = 15,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,87-5,91 (d, $J = 11,7 \text{ Hz}$, 1H)

✱ ethyl 3-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxy-6-methylhept-4-ynoate **074**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.40 (s, 6H, H_6) ; 1,20-1,25 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,5$ Hz, 3H, H_1) ; 1,45 (s, 6H, H_{14}) ; 2,99-2,40 (m, 3H, H_{4-5}) ; 2,50 (s, 1H, OH) ; 4,05-4,13 (q, $^3J_{\text{H5-H4}} = 7,5$ Hz, 2H, H_2) ; 7,34-7,70 (m, 5H, H_{8-9})

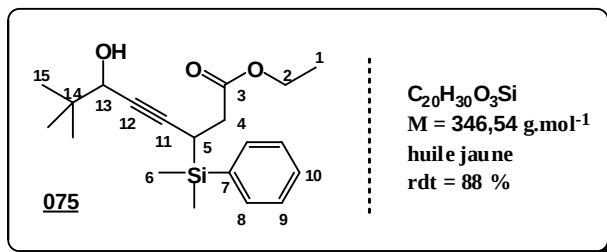
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,25- -4,55 (C_6) ; 14,29 (C_1) ; 15,95 (C_5) ; 31,74 (C_{14}) ; 34,90 (C_4) ; 60,63 (C_2) ; 65,25 (C_{12}) ; 82,51 (C_{13}) ; 86,81 (C_{11}) ; 127,86-129,65-134,08 (C_{8-10}) ; 135,75 (C_7) ; 172,60 (C_3)

IR (film, cm^{-1}) ν 3415, 2983, 2229, 1731, 1608, 1427, 1369, 1249, 1168

MS (-ESI) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 341,21

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 341,1557 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NaSi}$ requires 341,1549.

✱ ethyl 3-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxy-7,7-dimethyloct-4-ynoate **075**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.44 (s, 6H, H_6) ; 0.95 (s, 9H, H_{15}) ; 1.22-1.27 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 2.06 (s, 1H, OH) ; 2.33-2.49 (m, 3H, H_{4-5}) ; 3.99 (s, 1H, H_{13}) ; 4.07-4.14 (q, $^3J_{\text{H2-H1}} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 7.38-7.72 (m, 5H, H_{8-10})

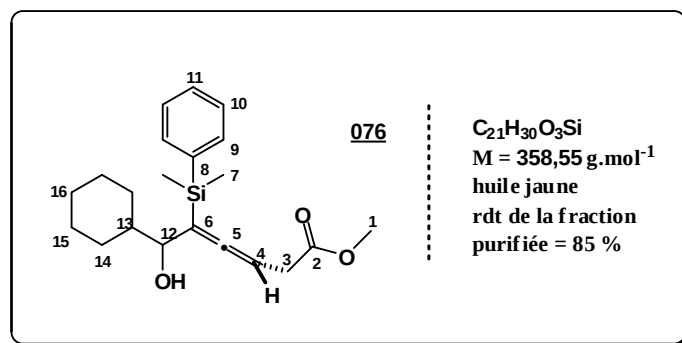
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,10- -4,34 (C_6) ; 14,25 (C_1) ; 16,21 (C_5) ; 25,34 (C_{15}) ; 35,07 (C_4) ; 60,70 (C_2) ; 71,62 (C_{13}) ; 71,86 (C_{12}) ; 81,63 (C_{14}) ; 86,09 (C_{11}) ; 127,94-129,69-134,03 (C_{8-10}) ; 135,71 (C_7) ; 172,63 (C_3)

IR (film, cm^{-1}) ν 3467, 2966, 2217, 1728, 1612, 1479, 1427, 1365, 1249

MS (-ESI) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 369,19

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 369,1875 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaSi}$ requires 369,1862.

☼ **(4R)-methyl 6-cyclohexyl-5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxyhexa-3,4-dienoate 076**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 500 MHz quantitative (C₆D₆) : 73/27

- Dia majoritaire formé à hauteur de 71,5 %

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 0,40 (s, 3H, H_{7a}) ; 0,42 (s, 3H, H_{7b}) ; 0,99-2,54 (m, 11H, H₁₃₋₁₆) ; 2,62-2,81 (m, 2H, H₃) ; 3,25 (s, 3H, H₁) ; 3,99 (s, 1H, H₁₂) ; 4,94-4,97 (dt, ³J_{H4-H3} = 7,06 Hz et ⁵J_{H4-H12} = 1,95 Hz, 1H, H₄) ; 7,13-7,54 (m, 5H, H₉₋₁₁)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ -2,50- -2,17 (C₇) ; 26,10-26,49-26,52-26,59 (C₁₄₋₁₆) ; 33,72 (C₁₃) ; 43,41 (C₁₃) ; 52,13 (C₁) ; 75,32 (C₁₂) ; 81,73 (C₄) ; 102,28 (C₆) ; 127,92-129,35-137,84 (C₉₋₁₁) ; 137,84 (C₈) ; 172,43 (C₂) ; 206,23 (C₅)

MS (-ESI) : [M+Na]⁺ : 381,19

IR (film, cm^{-1}) ν 3462, 2923, 1938, 1739, 1427, 1259

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 381,1869 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaSi}$ requires 381,1862.

- Pics caractéristiques du dia minoritaire formé à hauteur de 26,5 %

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 3,28 (s, 3H, H_1) ; 5,00-5,04 (dt, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,21$ Hz et $^5J_{\text{H4-H12}} = 2,32$ Hz, 1H, H_4)

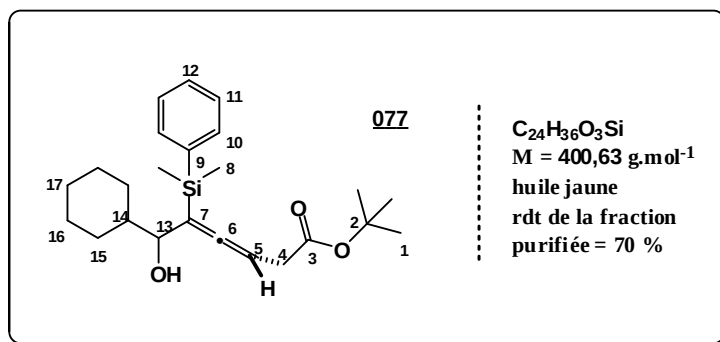
- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans (1 %) :

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,85-5,88 (d, $J = 15$ Hz, 1H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (1 %) :

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,43-5,45 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H) ; 6,77-6,82 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H) ; 8,32-8,35 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H)

☼ **(4R)-tert-butyl 6-cyclohexyl-5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxyhexa-3,4-dienoate 077**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 500 MHz quantitative (C_6D_6) : 93/7

- Dia majoritaire formé à hauteur de 78,9 %

RMN 1H (500 MHz, C_6D_6) δ 0,40 (s, 3H, H_{8a}) ; 0,41 (s, 3H, H_{8b}) ; 1,30 (s, 3H, H_1) ; 1,03-1,89 (m, 11H, H_{14-17}) ; 2,64-2,69 (dd, $^2J_{H4a-H4b} = 16,31 \text{ Hz}$ et $^3J_{H4a-H5} = 7,48 \text{ Hz}$, 1H, H_{4a}) ; 2,76-2,81 (dd, $^2J_{H4a-H4b} = 16,31 \text{ Hz}$ et $^3J_{H4a-H5} = 6,87 \text{ Hz}$, 1H, H_{4b}) ; 3,99 (s, 1H, H_{13}) ; 4,99-5,02 (dt, $^3J_{H5-H4} = 7,18 \text{ Hz}$ et $^5J_{H5-H13} = 1,95 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,12-7,55 (m, 5H, H_{10-12})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -2,49- -2,09 (C_8) ; 26,12-26,58-30,54 (C_{15-17}) ; 28,20 (C_1) ; 35,09 (C_4) ; 43,41 (C_{14}) ; 75,17 (C_{13}) ; 81,26 (C_2) ; 82,29 (C_5) ; 101,83 (C_7) ; 127,92-129,33-133,91 (C_{10-12}) ; 137,95 (C_9) ; 171,36 (C_3) ; 206,31 (C_6)

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 423,09

IR (film, cm^{-1}) ν 3452, 2925, 1938, 1728, 1450, 1367, 1247, 1145

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 423,2326 $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{NaSi}$ requires 423,2331.

- Pics caractéristiques du dia minoritaire formé à hauteur de 5,9 %

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,06-5,10 (dt, $^3J_{\text{H5-H4}} = 7,50$ Hz et $^5J_{\text{H5-H13}} = 2,38$ Hz, 1H, H₅)

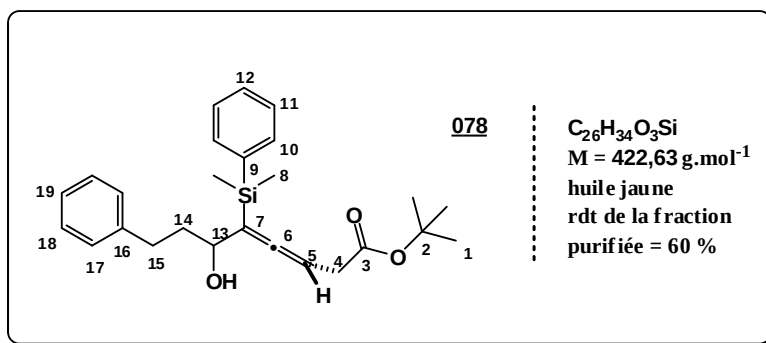
- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans (7 %) :

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,82-5,85 (d, $J = 15$ Hz, 1H) ; 6,82-6,84 (d, $J = 12$ Hz, 1H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (8,2 %) :

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,44-5,47 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 6,73-6,76 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H) ; 8,33-8,36 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H)

☼ **(4R)-tert-butyl 5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxy-8-phenylocta-3,4-dienoate 078**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 500 MHz quantitative (C_6D_6) : 95/5

- Dia majoritaire formé à hauteur de 31,2 %

RMN 1H (500 MHz, C_6D_6) δ 0,30 (s, 6H, H_8) ; 1,28 (s, 9H, H_1) ; 1,75-1,91 (m, 2H, H_{14}) ; 2,62-2,69 (m, 2H, H_{15}) ; 2,72-2,79 (m, 2H, H_4) ; 4,20 (s, 1H, H_{13}) ; 4,99-5,02 (dt, $^3J_{H_5-H_4} = 7,14 \text{ Hz}$ et $^5J_{H_5-H_{13}} = 2,00 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,01-7,58 (m, 10H, H_{10-12} et H_{17-19})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -2,51- -2,18 (C_8) ; 28,19 (C_1) ; 31,82 (C_{15}) ; 35,10 (C_4) ; 39,48 (C_{14}) ; 69,78 (C_{13}) ; 81,38 (C_2) ; 82,92 (C_5) ; 103,10 (C_7) ; 125,73-142,28 (C_{10-12} et C_{17-19}) ; 171,39 (C_3) ; 206,09 (C_6)

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 445,07

IR (film, cm^{-1}) ν 3451, 2975, 1938, 1709, 1614, 1427, 1392, 1313, 1250

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 445,2168 $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{NaSi}$ requires 445,2175.

- Pics caractéristiques du dia minoritaire formé à hauteur de 1,6 %

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,06-5,10 (dt, $^3J_{\text{H5-H4}} = 7,44$ Hz et $^5J_{\text{H5-H13}} = 2,26$ Hz, 1H, H₅)

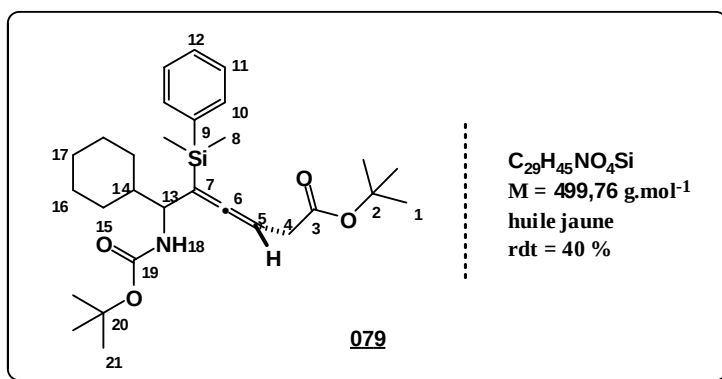
- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans séparable par chromatographie sur gel de silice (16,1 %) :

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 4,14 (s, 1H) ; (5,82-5,85 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (51,1 %) :

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 5,45-5,47 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 6,71-6,76 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H) ; 8,49-8,51 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H)

✱ **(4R)-tert-butyl 6-(tert-butoxycarbonylamino)-6-cyclohexyl-5-(dimethyl(phenyl)silyl)hexa-3,4-dienoate 079**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 500 MHz quantitative (C_6D_6) : 50/50

- Dia 1 formé à hauteur de 50 %

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,40 (s, 3H, H_{8a}) ; 0,42 (s, 3H, H_{8b}) ; 1,41 (s, 9H, H_1) ; 1,47 (s, 9H, H_{21}) ; 0,83-1,82 (m, 11H, H_{15-17}) ; 2,88 (m, 2H, H_4) ; 3,97 (m, 1H, H_{13}) ; 4,57-4,61 (d, $^3J_{H_{18}-H_{13}} = 9,73$ Hz, 1H, H_{18}) ; 5,05-5,14 (m, 1H, H_5) ; 7,34-7,52 (m, 5H, H_{10-12})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -2,61- -2,69 (C_8) ; 26,06-26,31-26,37-27,12-30,79-30,94 (C_{15-17} dia 1 et dia 2) ; 28,16 (C_1) ; 28,49 (C_{21}) ; 35,26-35,58 (C_4 dia 1 et dia 2) ; 42,42-42,56 (C_{14} dia 1 et dia 2) ; 54,69-54,86 (C_{13} dia 1 et dia 2) ; 78,72-78,82 (C_{20} dia 1 et dia 2) ; 80,90 (C_5) ; 82,28-82,28 (C_2 dia 1 et dia 2) ; 99,18-99,37 (C_7 dia 1 et dia 2) ; 127,84-128,05-129,22-133,82-133,85-134,11 (C_{10-12} dia 1 et dia 2) ; 137,75 (C_9) ; 155,38 (C_{19}) ; 170,98-170,98 (C_3 dia 1 et dia 2) ; 206,59-206,89 (C_6 dia 1 et dia 2)

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 522,12

IR (film, cm^{-1}) ν 2925, 1938, 1712, 1494, 1365, 1247, 1143

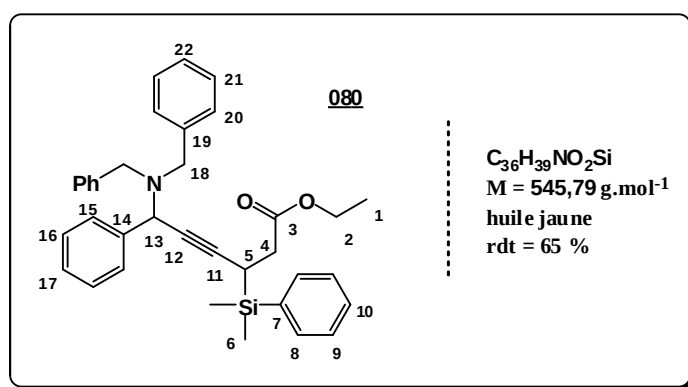
HRMS (+EI) : MNa^+ , found 522,3015 $C_{29}H_{45}NO_4NaSi$ requires 522,3016.

- Pics caractéristiques du dia 2 formé à hauteur de 50 %

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,70-4,73 (d, $^3J_{H_{18}-H_{13}} = 9,73$ Hz, 1H, H_{18})

✱ ethyl 6-(dibenzylamino)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-phenylhex-4-ynoate **080**

- Produit d'addition 1,4 formé à hauteur de 83 %



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,41 (s, 3H, H_{6a}) ; 0,42 (s, 3H, H_{6b}) ; 1,29-1,35 (m, 3H, H_1) ; 2,55-2,84 (m, 3H, H_{4-5}) ; 3,40-3,44 (d, $^3J = 13,5 \text{ Hz}$, 2H, H_{18a}) ; 3,70-3,75 (d, $^3J = 13,5 \text{ Hz}$, 2H, H_{18b}) ; 4,21-4,31 (m, 2H, H_2) ; 4,75 (s, 1H, H_{13})

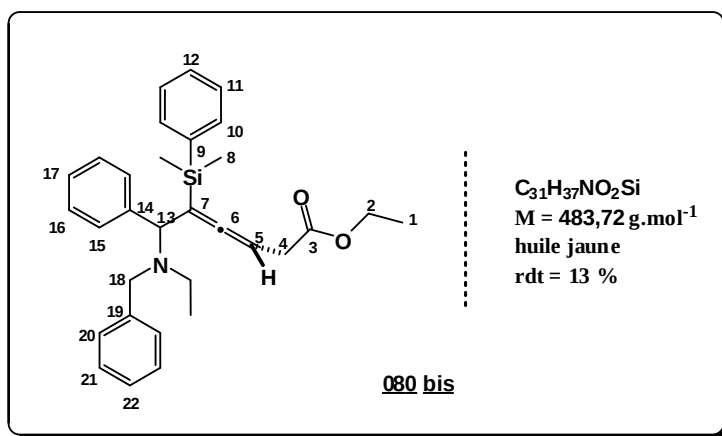
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -4,63- -4,20 (C_6) ; 14,41 (C_1) ; 16,64 (C_5) ; 35,73 (C_4) ; 54,51 (C_{18}) ; 55,78 (C_{13}) ; 60,85 (C_2) ; 76,34 (C_{12}) ; 88,72 (C_{11}) ; 126,97-127,23-127,80-127,96-128,13-128,29-128,37-128,52-128,68-128,96-129,81 (C_{8-9} et C_{20-22}) ; 132,26-134,20-139,88 (C_7 et C_{19}) ; 172,81

IR (film, cm^{-1}) ν 2935, 1731, 1492, 1452, 1369, 1249, 1172, 1116

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 546,02

HRMS (+EI) : MH^+ , found 546,2831 $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{Si}$ requires 546,2828.

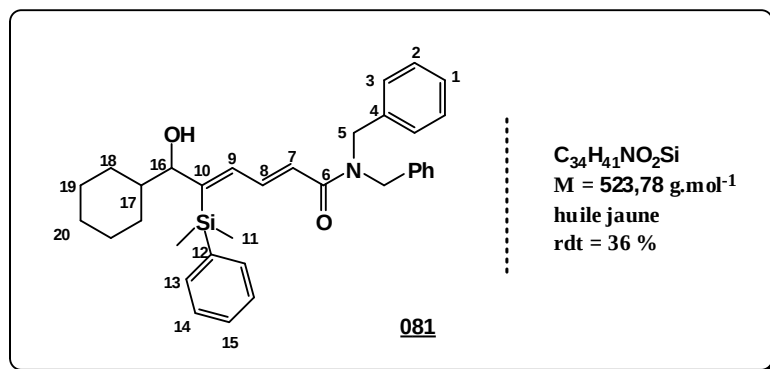
- Pics caractéristiques de l'allène inséparable par chromatographie sur gel de silice (17 %)



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 300 MHz (CDCl_3) : 50/50

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,25-5,31 (dt, $^3J = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3J = 2,2 \text{ Hz}$, 1H)
; 5,34-5,39 (dt, $^3J = 7,4 \text{ Hz}$ et $^3J = 2,7 \text{ Hz}$, 1H)

❁ (2E,4Z)-N,N-dibenzyl-6-cyclohexyl-5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxyhexa-2,4-dienamide **081**



- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (100 %)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,46 (s, 6H, H_{11}) ; 0,86-1,89 (m, 11H, H_{17-20}) ; 4,07 (s, 1H, H_{16}) ; 4,39 (s, 2H, H_{5a}) ; 4,59 (s, 2H, H_{5b}) ; 5,92-5,96 (d, $^3J_{H7-H8} = 11,42 \text{ Hz}$, 1H, H_7) ; 5,51-5,58 (dd $\rightarrow$ t, $^3J_{H8-H7} = ^3J_{H8-H9} = 11,73 \text{ Hz}$, 1H, H_8) ; 7,10-7,51 (m, 16H, H_{1-3} et H_{13-15} et H_9)

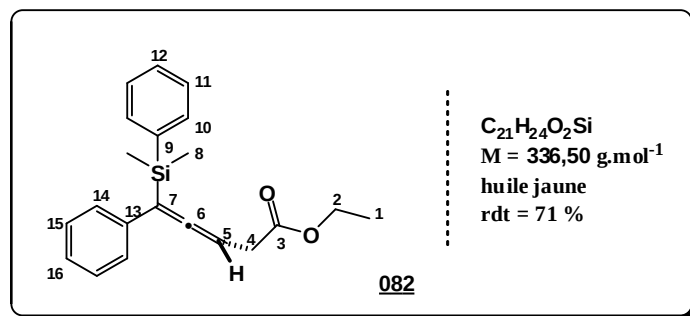
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 0,10-0,16 (C_{11}) ; 26,24-26,52-27,35-30,81 (C_{18-20}) ; 42,68 (C_{17}) ; 47,32-50,53 (C_5) ; 82,07 (C_{16}) ; 122,22 (C_7) ; 126,95-127,59-127,77-128,06-128,58-128,75-128,96-129,13-133,90-136,10-136,93-139,04 (C_{1-4} et C_9 et C_{12-15}) ; 151,34 (C_8) ; 168,01 (C_6)

MS (+APCI) : $[M+H]^+$: 524,13

IR (film, cm^{-1}) ν 3471, 2918, 1714, 1631, 1494, 1450, 1427, 1359, 1251

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 546,2795 $C_{34}H_{41}NO_2NaSi$ requires 546,2804.

✱ **(R)-ethyl 5-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-phenylpenta-3,4-dienoate 082**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,46 (s, 3H, H_{8a}) ; 0,47 (s, 3H, H_{8b}) ; 1,22-1,26 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 3,08-3,11 (dd, $^3J_{H4-H5} = 7,4 \text{ Hz}$ et $J = 2,7 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 4,11-4,18 (q, $^3J_{H2-H1} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 5,34-5,39 (t, $^3J_{H5-H4} = 7,4 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 7,12-7,60 (m, 10H, H_{10-12} et H_{14-16})

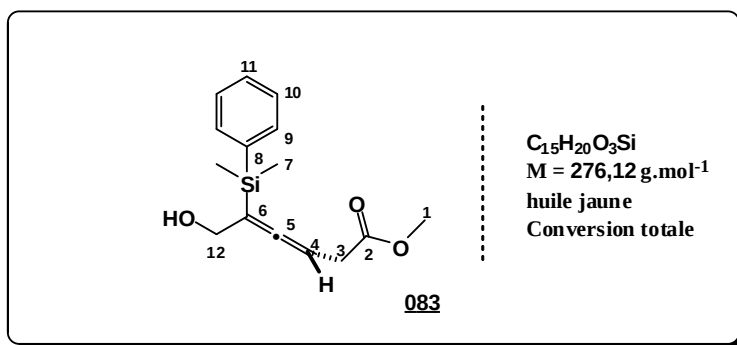
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -1,78- -1,71 (C_8) ; 14,30 (C_1) ; 34,35 (C_4) ; 60,92 (C_2) ; 81,26 (C_5) ; 99,90 (C_7) ; 126,54-128,01-128,07-128,48-129,33-134,01 (C_{10-11} et C_{14-16}) ; 136,60-138,22 (C_9 et C_{13}) ; 171,54 (C_3) ; 209,83 (C_6)

MS (+APCI) : $[M+H]^+$: 337,06

IR (film, cm^{-1}) ν 2977, 1930, 1730, 1595, 1427, 1249, 1161, 1110

HRMS (+EI) : M^+ , found 337,1639 $C_{21}H_{25}O_2Si$ requires 337,1639.

✱ (R)-methyl 5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-hydroxyhexa-3,4-dienoate **083**



- Pics caractéristique de l'allène formé à hauteur de 30,2 %

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,43 (s, 6H, H_7) ; 3,01-3,06 (m, 2H, H_3) ; 3,72 (s, 3H, H_1) ; 4,13 (s, 2H, H_{12}) ; 5,24 (m, 1H, H_4) ; 7,39-7,56 (m, 5H, H_{9-11})

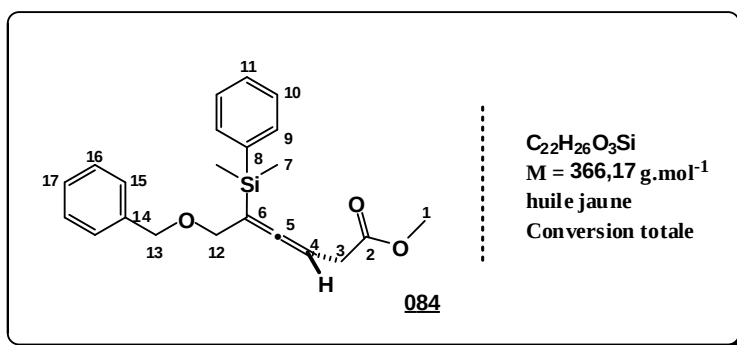
- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans (50,8 %) :

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,56 (s, 6H) ; 4,32 (s, 2H) ; 5,86-5,81 (d, $J = 15,1 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,95-6,99 (d, $J = 11,3 \text{ Hz}$, 1H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (19 %) :

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,51 (s, 6H) ; 4,38 (s, 2H) ; 5,61-5,65 (d, $J = 11,3 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,73-6,81 (t, $J = 11,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 8,04-8,08 (d, $J = 12,0 \text{ Hz}$, 1H)

✱ (R)-methyl 6-(benzyloxy)-5-(dimethyl(phenyl)silyl)hexa-3,4-dienoate **084**



- Allène formé à hauteur de 73 %

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,46 (s, 6H, H_7) ; 3,04-3,07 (dd, $^3J_{H3-H4} = 7,4$ Hz et $^6J_{H3-H12} = 1,5$ Hz, 2H, H_3) ; 3,71 (s, 3H, H_1) ; 4,11-4,12 (d, $^6J_{H12-H3} = 2,2$ Hz, 2H, H_{12}) ; 4,42 (s, 2H, H_{13}) ; 5,12-5,18 (tt, $^3J_{H4-H3a} = ^3J_{H4-H3b} = 7,3$ Hz et $^5J_{H4-H12a} = ^5J_{H4-H12b} = 2,2$ Hz, 1H, H_4) ; 7,24-7,67 (m, 10H, H_{9-11} et H_{15-17})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -2,79- -2,75 (C_7) ; 33,98 (C_3) ; 51,91 (C_1) ; 69,73 (C_{12}) ; 71,80 (C_{13}) ; 79,62 (C_4) ; 95,25 (C_6) ; 127,48-127,76-128,28-129,18-133,02-133,90 (C_{9-11} et C_{15-17}) ; 137,50-138,18 (C_8 et C_{14}) ; 171,99 (C_2) ; 207,54 (C_5)

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 389,21

IR (film, cm^{-1}) ν 2950, 1942, 1737, 1454, 1427, 1249, 1157, 1112

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 389,1566 $C_{22}H_{26}O_3NaSi$ requires 389,1549.

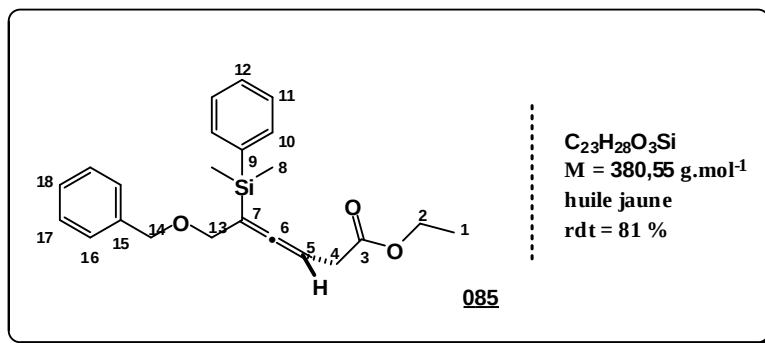
- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans (13,9 %) :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,86-5,91 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H) ; 6,98-7,02 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (13,1 %) :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,62-5,66 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 6,72-6,79 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H) ; 8,09-8.13 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H)

✱ **(R)-ethyl 6-(benzyloxy)-5-(dimethyl(phenyl)silyl)hexa-3,4-dienoate 085**



- Allene formé à hauteur de 56,8 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,44 (s, 6H, H_8) ; 1,24-1,30 (m, 3H, H_1) ; 3,01-3,04 (dd, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 7,4$ Hz et $^6J_{\text{H}_4-\text{H}_{13}} = 2,2$ Hz 2H, H_4) ; 4,09-4,10 (d, $^6J_{\text{H}_{13}-\text{H}_4} = 2,23$ Hz, 2H, H_{13}) ; 4,40 (s, 3H, H_{14}) ; 5,10-5,17 (tt, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_{4a}} = ^3J_{\text{H}_5-$

$_{\text{H4b}} = 7,4 \text{ Hz}$ et $^5J_{\text{H5-H13a}} = ^5J_{\text{H5-H13b}} = 2,2 \text{ Hz}$ 1H, H₅) ; 7,26-7,64 (m, 10H, H₁₀₋₁₂ et H₁₆₋₁₈)

J AI PAS LA CARBONE

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ

MS (-APCI) : [M+H]⁺ : 381,01

IR (film, cm⁻¹) ν 2990, 1942, 1732, 1427, 1253

HRMS (+EI) : MNa⁺, found 403,1705 C₂₃H₂₈O₃NaSi requires 403,1705.

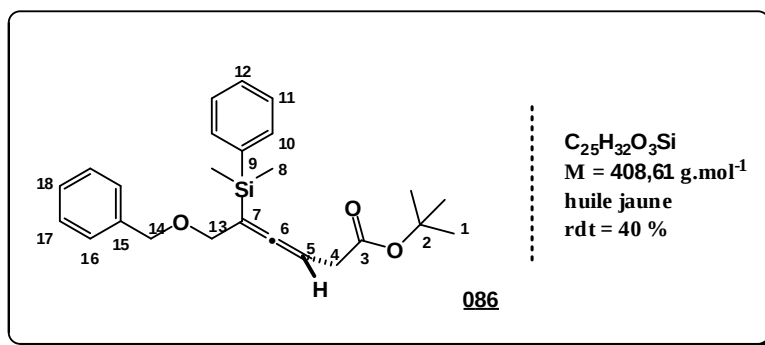
- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans (43 %) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.53 (s, 6H, H₈) ; 4,15 (s, 3H, H₁₃) ; 4,47 (s, 3H, H₁₄) ; 5,83-5,88 (d, $J = 15,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,96-7,00 (d, $J = 12,0 \text{ Hz}$, 1H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (17 %) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.49 (s, 6H, H₈) ; 4,17 (s, 3H, H₁₃) ; 4,49 (s, 3H, H₁₄) ; 5,59-5,62 (d, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,68-6,76 (t, $J = 11,7 \text{ Hz}$, 1H) ; 8,07-8,11 (d, $J = 12,0 \text{ Hz}$, 1H)

✱ **(R)-tert-butyl 6-(benzyloxy)-5-(dimethyl(phenyl)silyl)hexa-3,4-dienoate 086**



- Allene formé à hauteur de 24,7 %

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,42 (s, 6H, H_8) ; 1,44 (s, 9H, H_1) ; 2,90-2,94 (dd, $^3J_{H4-H5} = 7,5 \text{ Hz}$ et $^6J_{H4-H13} = 4,1 \text{ Hz}$ 2H, H_4) ; 4,06-4,07 (d, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 2H, H_{13}) ; 4,37 (s, 2H, H_{14}) ; 5,06-5,12 (tt, $^3J_{H5-H4a} = ^3J_{H5-H4b} = 7,5 \text{ Hz}$ et $^5J_{H5-H13a} = ^5J_{H5-H13b} = 2,1 \text{ Hz}$ 1H, H_5) ; 7,19-7,56 (m, 10H, H_{10-12} et H_{16-18})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -2,64- -2,60 (C_8) ; 28,20 (C_1) ; 35,58 (C_4) ; 69,98 (C_{13}) ; 71,84 (C_{14}) ; 80,23 (C_5) ; 80,85 (C_2) ; 94,85 (C_7) ; 127,54-127,87-128,35-129,24-134 (C_{10-12} et C_{16-18}) ; 137,77-138,32 (C_9 et C_{15}) ; 170,90 (C_3) ; 207,76 (C_5)

IR (film, cm^{-1}) ν 2923, 1942, 1731, 1456, 1367, 1255, 1147

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 431,06

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 431,2004 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{NaSi}$ requires 431,2018.

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans (21,4 %) :

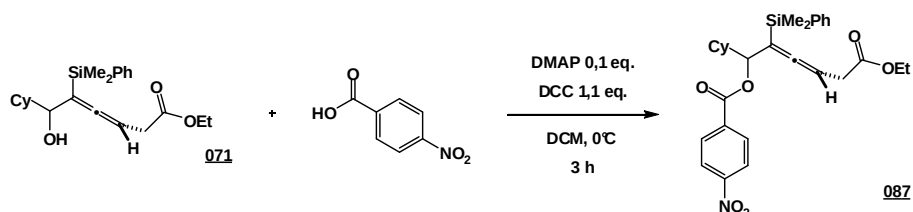
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,77-5,82 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H) ; 6,95-6,99 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis séparable par chromatographie sur gel de silice (53,9 %) :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,47 (s, 6H, H_8) ; 1,46 (s, 9H, H_1) ; 4,23 (s, 2H, H_{13}) ; 4,46 (s, 2H, H_{14}) ; 5,49-5,53 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 6,58-6,66 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H) ; 8,02-8,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H)

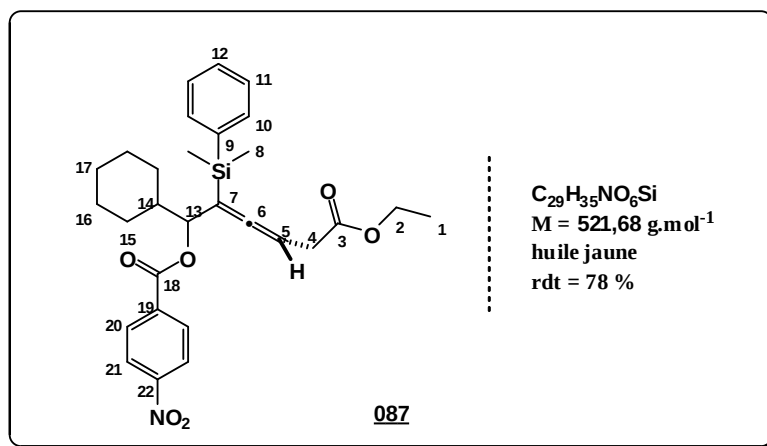
V. Procédure générale pour l'acylation des alcools

V.1. Synthèse du composé benzyloxy 087



Dans un ballon de 20 ml muni d'un barreau aimanté et préalablement brulé à la flamme sont solubilisés l'allène (0,27 mmoles, 1 équ., 0,1 gr.) et l'acide benzoïque (0,54 mmoles, 2 équ., 0,090 gr.) dans le dichlorométhane (5 ml). Le 4-amino diméthyle pyridine (0,027 mmoles, 0,1 équ., 0,003 gr.) suivi du dicyclohexylcarbodiimide (0,59 mmoles, 2,2 équ., 0,122 gr.) sont ajoutés successivement et la réaction est placée sous agitation à 0°C pendant 3h. Le mélange est lavé avec une solution HCl 0,5M (5 ml) et après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 ml de dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en NaCl (5 ml), séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec 78 % de rendement. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice préalablement (E.P./DCM/Et₂O = 10/1/1) ; (CCM = E.P./DCM/Et₂O = 5/1/1 ; rf = 0.16).

☼ ((3R)-1-cyclohexyl-2-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-ethoxy-6-oxohexa-2,3-dienyl 4-nitrobenzoate 087



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 300 MHz ($CDCl_3$) : 90/10

- Dia majoritaire formé à hauteur de 90 %

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,40 (s, 3H, H_{8a}) ; 0,47 (s, 3H, H_{8b}) ; 1,19-1,24 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 1,03-1,75 (m, 11H, H_{14-17}) ; 2,87-2,91 (dd, $^3J_{H4-H5} = 7,5 \text{ Hz}$ et $^6J_{H4-H13} = 3,2 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 4,03-4,10 (q, $^3J_{H4-H5} = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 5,17-5,22 (t, $^3J_{H5-H4} = 7,5 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 5,35-5,37 (d, $^3J_{H13-H14} = 6 \text{ Hz}$, 1H, H_{13}) ; 7,26-7,50 (m, 5H, H_{10-12}) ; 7,98-8,00 (d, $^3J_{H20-H21} = 8,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{20a} et H_{20b}) ; 8,19-8,22 (d, $^3J_{H21-H20} = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{21a} et H_{21b})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -2,32- -2,09 (C_8) ; 14,29 (C_1) ; 25,92-26,13-26,30-27,84-30,10 (C_{15-17}) ; 34,06 (C_4) ; 41,64 (C_{14}) ; 60,86 (C_2) ; 79,47 (C_{13}) ; 81,57 (C_5) ; 97,04 (C_7) ; 123,44 (C_{21}) ; 127,88-129,36-133,85 (C_{10-12}) ;

130,66 (C₂₂) ; 135,98-137,33 (C₉ et C₁₉) ; 150,41 (C₂₂) ; 163,96 (C₁₈) ;
171,19 (C₃) ; 207,83 (C₆)

MS (-ESI) : [M+Na]⁺ : 544,04

IR (film, cm⁻¹) ν 2929, 1944, 1720, 1606, 1529, 1344, 1259, 1159, 1099

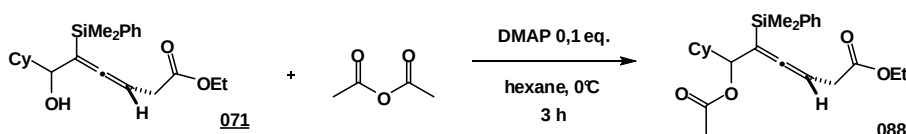
HRMS (+EI) : MNa⁺, found 544,2133 C₂₉H₃₅NO₆NaSi requires 544,2131.

- Pics caractéristiques du dia minoritaire formé à hauteur de 10 %

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 3,03-3,06 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 4,11-4,19 (q, J = 7,5 Hz, 2H) ; 5,45-5,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H)

V.2. Synthèse du composé acylé **088**

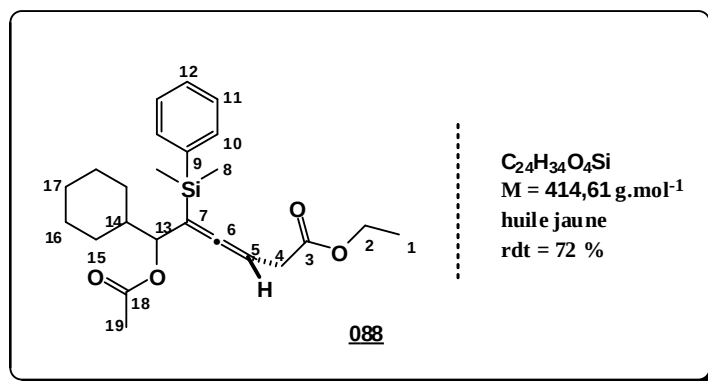
La synthèse du composé acylé **088** a été réalisée selon la procédure décrite dans la littérature.²⁴⁸



Dans un ballon de 20 ml muni d'un barreau aimanté et préalablement brulé à la flamme sont solubilisés l'allène (0,35 mmoles, 1 équ., 0,141 gr.) et l'anhydride acétique (0,53 mmoles, 1,5 équ., 0,054 gr.) dans l'hexane (5 ml). Le 4-amino diméthyle pyridine (0,035 mmoles, 0,1 équ., 0,004 gr.) est ajouté et la réaction est placée sous agitation à 0°C pendant 3h. Le mélange est lavé avec une solution saturée en NaHCO₃ (5 ml) et après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 ml d'hexane. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en NaCl (5 ml), séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec 72 % de rendement. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice préalablement passivée à la triéthylamine (E.P./DCM/Et₂O = 11/1/1) ; (CCM = E.P./DCM/Et₂O = 5/1/1 ; rf = 0.24).

²⁴⁸ Sakakura, A. ; Kawajiri, K. ; Ohkubo, T.; Kosugi, Y. ; Ishihara, K. *J Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14775-14779

☼ **(4R)-ethyl 6-acetoxy-6-cyclohexyl-5-(dimethyl(phenyl)silyl)hexa-3,4-dienoate 088**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 300 MHz ($CDCl_3$) : 90/10

- Dia majoritaire formé à hauteur de 74,4 %

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,39 (s, 3H, H_{8a}) ; 0,44 (s, 3H, H_{8b}) ; 1,24-1,29 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 0,88-1,71 (m, 11H, H_{14-17}) ; 1,78 (s, 3H, H_{19}) ; 2,93-2,97 (dd, $^3J_{H4-H5} = 7,4 \text{ Hz}$ et $^6J_{H4-H13} = 2,5 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 4,11-4,18 (q, $^3J_{H4-H5} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 5,08-5,17 (m, 2H, H_5 et H_{13}) 7,33-7,54 (m, 5H, H_{10-12})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ -2,33- -1,95 (C_8) ; 14,32 (C_1) ; 20,87 (C_{19}) ; 25,91-26,10-26,32-27,97-29,84 (C_{15-17}) ; 34,21 (C_4) ; 41,48 (C_{14}) ; 60,84 (C_2) ; 77,88 (C_{13}) ; 81,00 (C_5) ; 97,21 (C_7) ; 127,82-129,25-133,88 (C_{10-12}) ; 137,87 (C_9) ; 170,38 (C_{18}) ; 171,47 (C_3) ; 207,72 (C_6)

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 437,10

IR (film, cm^{-1}) ν 2914, 1942, 1716, 1450, 1427, 1367, 1236, 1155, 1112

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 437,2125 $C_{24}H_{34}O_4NaSi$ requires 437,2124.

- Pics caractéristiques du dia minoritaire formé à hauteur de 8,3 %

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,99-3,03 (dd, $J = 7,4$ Hz et $J = 3,6$ Hz, 2H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/trans (9,1 %) :

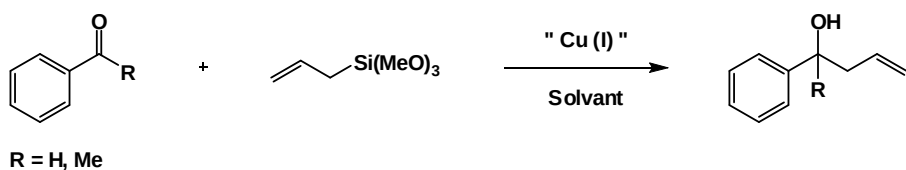
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,77-5,82 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H) ; 6,73-6,77 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H)

- Pics caractéristiques du dérivé sorbate trans/cis (8,2 %) :

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,53-5,56 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H) ; 6,63-6,71 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H) ; 7,93-7,97 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H)

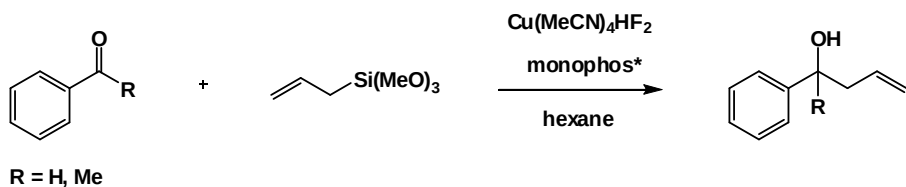
VI. Synthèse d'alcool homoallyliques

VI.1. Procédure générale



Dans un ballon sec, l'électrophile (1 équ.) et l'allyltriméthoxysilane (1 équ.) sont solubilisés dans le solvant fraîchement distillé. Le Cu (I) est ajouté au milieu réactionnel et la solution est placée sous agitation. La solution est suivie par CCM. Le mélange est ensuite lavé avec une solution saturée en NH_4Cl et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther et les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en NaCl , séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. $\text{R} = \text{H}$ (CCM : E.P./ Et_2O 17/3 ; $r_f = 0,24$). $\text{R} = \text{Me}$ (CCM : E.P./ Et_2O 21/4 ; $r_f = 0,38$).

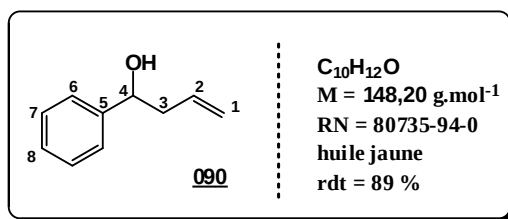
VI.2. Test catalytique sans isoler les complexes



Dans un ballon sec, le complexe de cuivre $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{HF}_2$ fraîchement préparé est solubilisé dans le solvant. Le ligand est ajouté et le milieu

réactionnel est placé sous agitation durant 30 minutes. L'aldéhyde (1 équ.) et l'allyltriméthoxysilane (1 équ.) sont additionnés au goutte à goutte et l'agitation est maintenue 18 heures. Le mélange est ensuite lavé avec une solution saturée en NH_4Cl et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther et les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en NaCl , séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. R = H (CCM : E.P./ Et_2O 17/3 ; rf = 0,24). R = Me (CCM : E.P./ Et_2O 21/4 ; rf = 0,38).

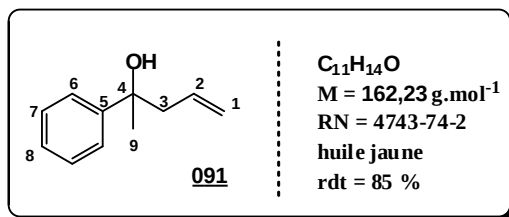
✿ **1-phenylbut-3-en-1-ol 090**



Les excès énantiomérique ont été déterminé par HPLC avec une colonne CHIRALPAK IB (isohexane/ EtOH : 95/5, 0,7 ml/min, 205 nm, $t_R = 8,6$ min (major), $t_R = 9,2$ min (minor))

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,51-2,57 (m, 2H, H_3) ; δ 4,74-4,77 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 6,4$ Hz, 1H, H_4) ; 5,16-5,22 (m, 2H, H_1) ; 5,77-5,91 (m, 1H, H_2) ; 7,38 (s, 5H, H_{6-8})

☼ **2-phenylpent-4-en-2-ol 091**



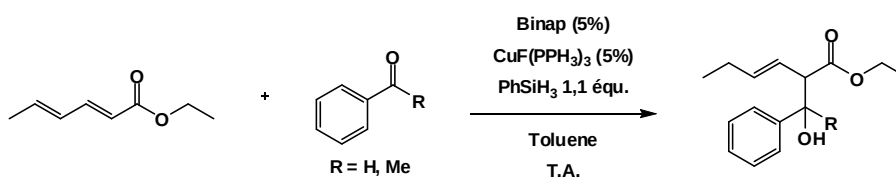
Le rapport énantiomérique est déterminé par GC chirale (125°C ; débit de 1,2 ml/min ; $t_1 = 11,385$ min et $t_2 = 11,593$) ou par HPLC chirale avec une colonne OJ-H (isohexane/EtOH : 98/2, 0,4 ml/min, 205 nm, $t_R = 4,46$ min (minoritaire), $t_R = 5,84$ min (majoritaire))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (s, 3H, H₉) ; 2,06 (s, 1H, OH) ; 2,49-2,57 (dd, $^3J_{H_{3a}-H_{3b}} = 13,7$ Hz et $^3J_{H_{3a}-H_2} = 8,3$ Hz, 1H, H_{3a}) ; 2,69-2,75 (dd, $^3J_{H_{3b}-H_{3a}} = 13,7$ Hz et $^3J_{H_{3b}-H_2} = 6,4$ Hz, 1H, H_{3b}) ; 5,13-5,19 (m, 2H, H₁) ; 5,58-5,72 (m, 1H, H₂) ; 7,24-7,49 (m, 5H, H₆₋₈)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 30,03 (C₉) ; 48,59 (C₃) ; 73,75 (C₄) ; 119,61 (C₁) ; 124,89-126,75-128,30 (C₆₋₈) ; 133,80 (C₂) ; 147,76 (C₅)

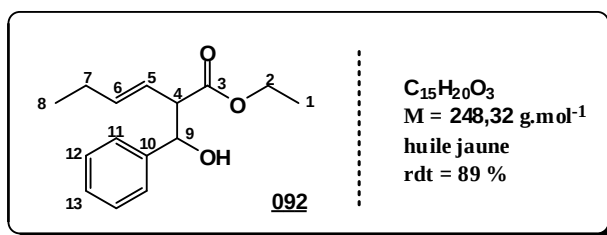
VII. Les dérivés sorbates

VII.1.1. Réaction de réduction 1,6 suivit d'une aldolisation 1,3



Dans un ballon sec, le complexe de cuivre $\text{CuF(PPh}_3)_3$ (5 mol%) et le ligand (5 mol%) sont solubilisés dans le toluène [0,1M] et la solution est placée sous agitation durant 30 minutes. Le phénylsilane (1,1 équ.) est ajouté et la réaction prend une coloration rouge. Un mélange contenant le dérivé sorbate (1 équ.) et l'aldéhyde (1 équ.) est ensuite ajouté au goutte à goutte au milieu réactionnel. L'agitation est maintenue à température ambiante durant 12h. La solution est ensuite traitée 15 minutes avec une solution HCl (1M) et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec 3 x Et_2O et les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée en NH_4Cl , NaHCO_3 et NaCl . Elles sont ensuite séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite à température ambiante. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice $\text{R} = \text{H}$ et $\text{R} = \text{Me}$: (E.P./ Et_2O 7/3) ; (CCM : E.P./ Et_2O 4/1 ; $\text{rf P}_1 = 0,29$ et $\text{P}_2 = 0,18$). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune. Remarque : problème de rétro-aldolisation, ne pas chauffer lors de l'évaporation.

☼ (E)-ethyl 2-(hydroxy(phenyl)methyl)hex-3-enoate **092**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 300 MHz ($CDCl_3$) et séparable par chromatographie sur gel de silice : 50/50

- Dia le moins polaire

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94-0,99 (t, $^3J_{H8-H7} = 7,5 \text{ Hz}$, 3H, H_8) ; 1,07-1,12 (t, $^3J_{H1-H2} = 7,0 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 2,02-2,11 (m, 2H, H_7) ; 2,89 (s, 1H, OH) ; 3,21-3,26 (dd $\rightarrow$ t, $^3J_{H4-H5} = ^3J_{H4-H9} = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 3,99-4,06 (q, $^3J_{H2-H1} = 7,5 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 4,92-4,94 (d, $^3J_{H9-H4} = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, H_9) ; 5,58-5,63 (m, 2H, H_5 et H_6) ; 7,28-7,34 (m, 5H, H_{11-13})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13,48-14,09 (C_1 et C_8) ; 25,77 (C_7) ; 57,79 (C_4) ; 60,87 (C_2) ; 74,34 (C_9) ; 122,49 (C_5) ; 126,73-127,93-128,41 (C_{11-13}) ; 139,12 (C_{10}) ; 140,91 (C_6) ; 173,03 (C_6)

MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 271,14

IR (film, cm^{-1}) ν 3488, 2943, 1728, 1454, 1371, 1170

HRMS (+EI) : MNa^+ , found 249,14843 $C_{15}H_{21}O_3$ requires 249,14907.

- Dia le plus polaire

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,81-0,86 (t, $^3J_{\text{H8-H7}} = 7,4$ Hz, 3H, H_8) ; 1,21-1,26 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,0$ Hz, 3H, H_1) ; 1,87-1,97 (m, 2H, H_7) ; 2,96 (s, 1H, OH) ; 3,31-3,36 (dd $\rightarrow$ t, $^3J_{\text{H4-H5}} = ^3J_{\text{H4-H9}} = 8,1$ Hz, 1H, H_4) ; 4,14-4,21 (q, $^3J_{\text{H2-H1}} = 7,4$ Hz, 2H, H_2) ; 4,87-4,91 (m, 1H, H_9) ; 5,28-5,49 (m, 2H, H_5 et H_6) ; 7,27-7,35 (m, 5H, H_{11-13})

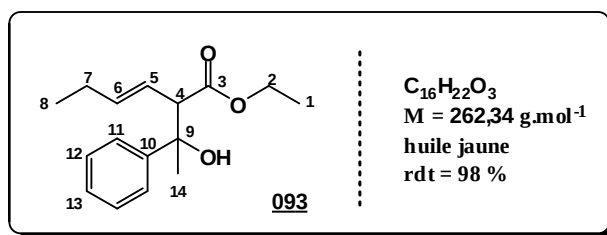
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13,38-14,26 (C_1 et C_8) ; 25,64 (C_7) ; 57,06 (C_4) ; 61,04 (C_2) ; 75,76 (C_9) ; 122,91 (C_5) ; 126,76-127,94-128,35 (C_{11-13}) ; 137,65 (C_6) ; 173,04 (C_6)

MS (-ESI) : $[\text{M}+\text{Na}]^+ : 271,13$

IR (film, cm^{-1}) ν 3429, 2910, 1731, 1454, 1371, 1159

HRMS (+EI) : MH^+ , found 249,14830 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3$ requires 249,14907.

☼ (E)-ethyl 2-(1-hydroxy-1-phenylethyl)hex-3-enoate **093**



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 300 MHz ($CDCl_3$) et inséparable par chromatographie sur gel de silice : 51/49

- Diastéréoisomère 1

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,87-0,92 (t, $^3J_{H8-H7} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_8) ; 1,21-1,25 (t, $^3J_{H8-H7} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 1,59 (s, 3H, H_{14}) ; 1,82-1,91 (m, 2H, H_7) ; 3,29-3,32 (d, $^3J_{H8-H7} = 7,7 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 3,80-3,94 (m, 2H, H_2), 4,04 (s, 1H, OH) ; 5,73-5,77 (m, 2H, H_5 et H_6) ; 7,17-7,58 (m, 5H, H_{11-13}).

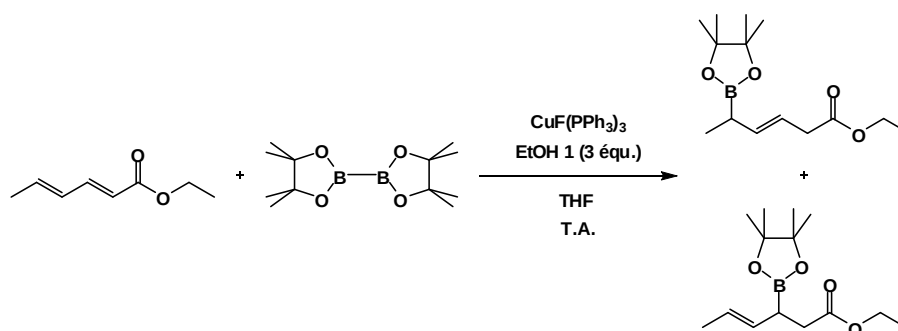
MS (-ESI) : $[M+Na]^+$: 285,11

HRMS (+EI) : MH^+ , found 263,16505 $C_{16}H_{23}O_3$ requires 263,16472.

- Diastéréoisomère 2

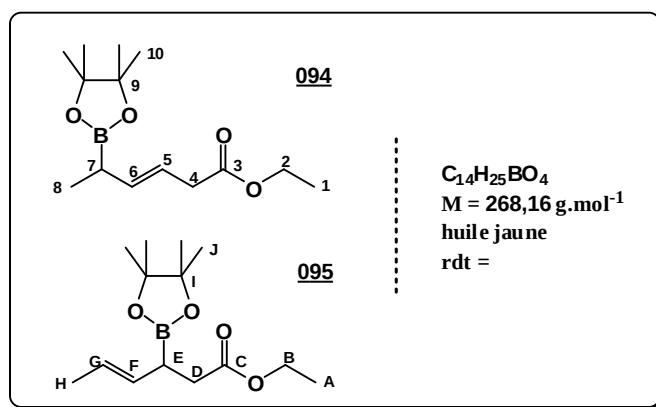
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,75-0,80 (t, $^3J_{H8-H7} = 7,5 \text{ Hz}$, 3H, H_8) ; 1,00-1,05 (t, $^3J_{H8-H7} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 1,40 (s, 3H, H_{14}) ; 2,07-2,16 (m, 2H, H_7) ; 3,46-3,49 (d, $^3J_{H8-H7} = 8,3 \text{ Hz}$, 3H, H_4) ; 4,11-4,22 (m, 2H, H_2) ; 4,35 (s, 1H, OH) ; 5,33-5,39 (m, 2H, H_5 et H_6) ; 7,17-7,58 (m, 5H, H_{11-13}).

VII.2. Réaction d'hydroboration



Dans un ballon sec, le dérivé sorbate (1 équ.) est solubilisé dans le tétrahydrofurane [0,1M]. Le bispinacolborane (1,5 équ.) est ajouté au milieu réactionnel suivi de l'alcool (3 équ.). Le catalyseur au cuivre (0,05 équ.) est additionné à la réaction et l'agitation est maintenue 1h à température ambiante. Une solution d' H_2O déminéralisée est ensuite ajoutée au milieu réactionnel [0,1M] et l'agitation est maintenue très lentement durant 12h. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x diéthyléther et les phases organiques regroupées sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. (CCM : E.P./ Et_2O 3/1 ; rf $P_1 = 0,62$ et $P_2 = 0,53 = 0,31$).

- ☛ (E)-ethyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-3-enoate **094** et (E)-ethyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-4-enoate **095**



Rapport entre le produit d'addition 1,4 et 1,6 déterminé par RMN 300 MHz ($CDCl_3$) et inséparable par chromatographie sur gel de silice : 58/42

- Produit d'addition 1,6 **094**

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08-1,10 (d, $^3J_{H8-H7} = 7,3 \text{ Hz}$, 3H, H_8) ; 1,23 (s, 12H, H_{10}) ; 1,84-1,93 (m, 1H, H_7) ; 3,01-3,04 (d, $^3J_{H4-H5} = 6,8 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 4,07-4,16 (m, 2H, H_2) ; 5,42-5,79 (m, 2H, H_5 et H_6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,27 (C_1) 18,24 (C_8) ; 24,70 (C_{10}) ; 38,44 (C_4) ; 60,45 (C_2) ; 83,23 (C_9) ; 119,65-125,06-129,78-136,58 (C_{5-6} et C_{F-G}) ; 172,37 (C_3)

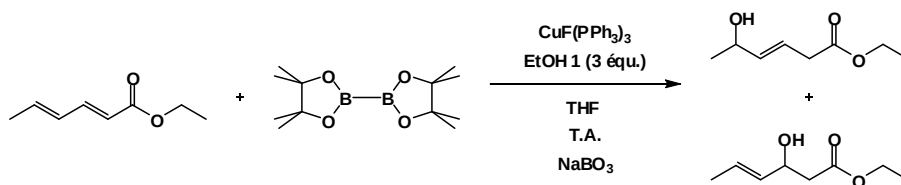
MS (-ESI) : $[M+H]^+$: 269,03

- Produit d'addition 1,4 **095**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (s, 12H, H_I) ; 1,63-1,64 (m, 3H, H_H) ; 2,08-2,15 (m, 1H, H_E) ; 2,40-2,58 (m, 2H, H_D) ; 4,07-4,16 (m, 2H, H_B) ; 5,42-5,79 (m, 2H, H_F et H_G)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,82 (C_A) ; 24,70-24,75 (C_H et C_J) ; 35,81 (C_D) ; 60,27 (C_B) ; 83,23 (C_I) ; 119,65-125,06-129,78-136,58 (C_{5-6} et $\text{C}_{\text{F-G}}$) ; 173,63 (C_C)

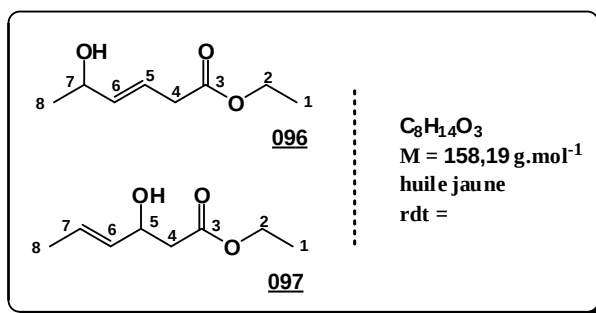
VII.3. Réaction d'hydroboration suivie d'une oxydation



Dans un ballon sec, le dérivé sorbate (1 équ.) est solubilisé dans le tétrahydrofurane [0,1M]. Le bispinacolborane (1,5 équ.) est ajouté au milieu réactionnel suivi de l'alcool (3 équ.). Le catalyseur au cuivre (0,05 équ.) est additionné à la réaction et l'agitation est maintenue 1h à température ambiante. Le mélange est ensuite traité avec une solution aqueuse d' NaBO_3 (5 équ.). De l'éther de pétrole est rajouté au milieu réactionnel et une agitation très lente est maintenue durant 12h. Après séparation des phases, la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée en NaHCO_3 et une solution saturée en NH_4Cl . Les phases aqueuses combinées

sont ensuite extraites avec de l'éther de pétrole. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. (CCM : E.P./Et₂O 1/1 ; rf = 0,24).

✱ (E)-ethyl 5-hydroxyhex-3-enoate 096 et (E)-ethyl 3-hydroxyhex-4-enoate 097



Rapport entre le produit d'addition 1,4 et 1,6 déterminé par RMN 300 MHz (CDCl_3) et inséparable par chromatographie sur gel de silice : 58/42

- Produit d'addition 1,6 096

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22-1,28 (m, 6H, H_1 et H_8) ; 3,04-3,07 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 6,4 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 4,10-4,20 (m, 4H, H_2 , H_7 et OH) ; 5,66-5,79 (m, 2H, H_{5-6})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,18 (C_1) ; 23,19 (C_8) ; 37,64 (C_4) ; 60,79 (C_2) ; 68,33 (C_7) ; 121,94-128,43-132,02-138,30 (C_{5-6} ou $\text{C}_{\text{F-G}}$) ; 171,88 (C_6)

IR (film, cm^{-1}) ν 3396, 2975, 1731, 1436, 1369, 1159

MS (-ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 159,0

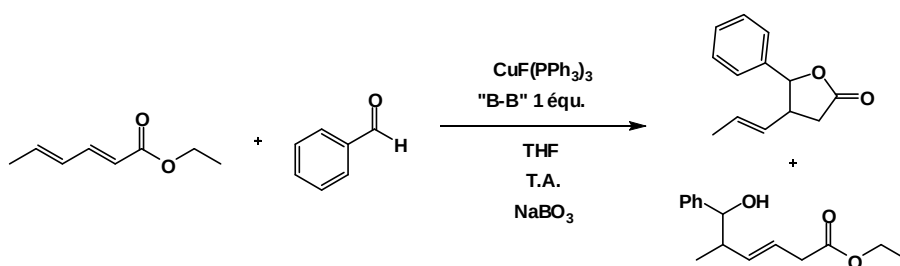
HRMS (+EI) : MNa^+ , found 159,10173 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$ requires 159,10212.

- Produit d'addition 1,46 **097**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22-1,28 (m, 3H, H_A) ; 1,68-1,70 (d, $^3J_{\text{HH-HG}}$ = 6,5 Hz, 3H, H_H) ; 2,51-2,53 (d, $^3J_{\text{HD-HE}}$ = 6,3 Hz, 2H, H_D) ; 4,25-4,34 (m, 3H, H_B et OH) ; 4,44-4,50 (m, 1H, H_E) ; 5,46-5,79 (m, 2H, $\text{H}_{\text{F-G}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,18 (C_A) ; 17,74 (C_H) ; 41,96 (C_D) ; 60,79 (C_2) ; 68,99 (C_E) ; 121,94-128,43-132,02-138,30 (C_{5-6} ou $\text{C}_{\text{F-G}}$) ; 172,45 (C_C)

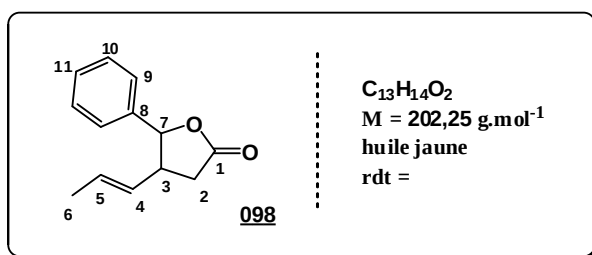
VII.4. Réaction d'hydroboration suivie d'une lactonisation



Dans un ballon sec, le dérivé sorbate (1 équ.) est solubilisé dans le tétrahydrofurane [0,1M]. Le bispinacolborane (1 équ.) est ajouté au milieu réactionnel suivi de l'aldéhyde (1 équ.). Le catalyseur au cuivre (0,05 équ.) est additionné à la réaction et l'agitation est maintenue 2h à température ambiante. Le mélange est ensuite traité avec une solution aqueuse d' NaBO_3 (5 équ.). De l'éther de pétrole est rajouté au milieu réactionnel et une agitation très lente est maintenue durant 12h. Après séparation des phases, la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée en NaHCO_3 et une solution saturée en NH_4Cl . Les phases aqueuses combinées sont ensuite extraites avec de l'éther de pétrole. Les phases organiques combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. (CCM : E.P./ Et_2O 3/2 ; $r_f = 0,33$).

Rapport entre la lactone et le produit linéaire déterminé par RMN 300 MHz (CDCl_3) et inséparable par chromatographie sur gel de silice : 58/42

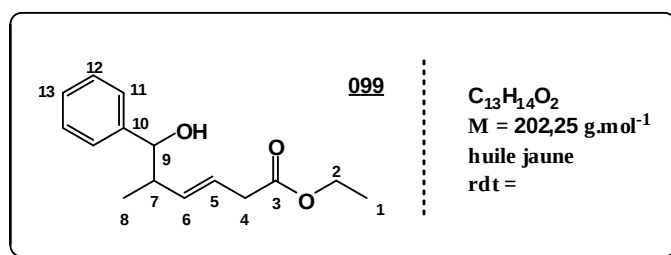
☼ (E)-5-phenyl-4-(prop-1-enyl)dihydrofuran-2(3H)-one 098



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 300 MHz ($CDCl_3$) et inséparable par chromatographie sur gel de silice : 57/43

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49-1,51 (dd, $^3J_{H4-H5} = 6,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H6-H4} = 1,5, 1,5H, H_{6a}$) ; 1,55-1,58 (dd, $^3J_{H4-H5} = 6,9 \text{ Hz}$ et $^3J_{H6-H4} = 1,8, 1,5H, H_{6b}$) ; 2,39-2,55 (m, 1H, 0,5H, H_{2a}) ; 2,68-2,83 (m, 1H, 0,5H, H_{2b}) ; 3,37-3,47 (ddt $\rightarrow$ quint, $^3J_{H3-H7} = ^3J_{H3-H4} = ^3J_{H3-H2} = 7,7 \text{ Hz}$, 0,5H, H_{3a}) ; 3,74-3,85 (ddt $\rightarrow$ quint, $^3J_{H3-H7} = ^3J_{H3-H4} = ^3J_{H3-H2} = 7,3 \text{ Hz}$, 0,5H, H_{3b}) ; 4,78-4,89 (m, 1H, H_4 ou H_5) ; 5,37-5,78 (m, 2H, H_4 ou H_5 et H_7) ; 7,15-7,38 (m, 5H, H_{9-11})

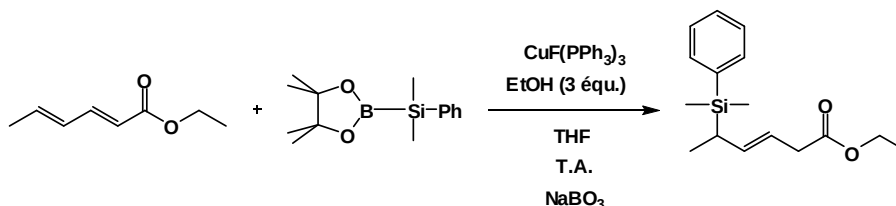
☼ (E)-ethyl 6-hydroxy-5-methyl-6-phenylhex-3-enoate 099



Rapport entre les deux diastéréoisomères déterminé par RMN 300 MHz (CDCl_3) et inséparable par chromatographie sur gel de silice : 63/37

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,80-0,83 (d, $^3J_{\text{H8-H7}} = 6,7$ Hz, 1,5H, H_{8a}) ; 0,86-0,88 (d, $^3J_{\text{H8-H7}} = 6,8$ Hz, 1,5H, H_{8b}) ; 1,24-1,28 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,1$ Hz, 3H, H_2) ; 2,39-2,55 (m, 1H, 0,5H, H_{7a}) ; 2,68-2,83 (m, 1H, 0,5H, H_{7b}) ; 3,07-3,12 (m, 2H, H_4) ; 4,11-4,18 (q, $^3J_{\text{H2-H1}} = 7,1$ Hz, 2H, H_2) ; 4,32-4,34 (d, $^3J_{\text{H9-H7}} = 8,1$ Hz, 1H, H_9) ; 5,37-5,78 (m, 2H, H_{5-6}) ; 7,15-7,38 (m, 5H, H_{11-13})

VII.5. Réaction d'hydrosilylation

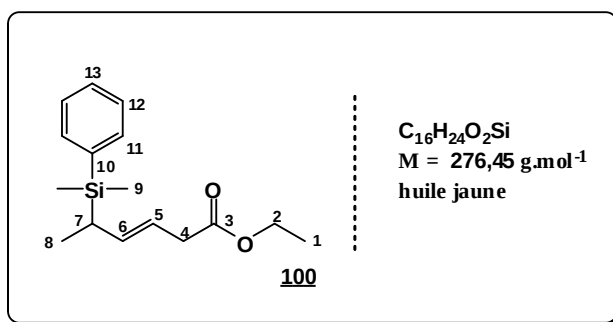


Dans un ballon sec, le dérivé sorbate (1 équ.) est solubilisé dans le tétrahydrofurane [0,1M]. Le catalyseur au cuivre (0,05 équ.) est additionné au milieu réactionnel suivi de l'alcool (3 équ.). Le borosilane (1,5 équ.) est ajouté au goutte à goutte et l'agitation est maintenue 2h à température ambiante. Le mélange est ensuite traité avec une solution aqueuse de NaBO_3 (5 équ.). De l'éther de pétrole est rajouté au milieu réactionnel et une agitation très lente est maintenue durant 12h. Après séparation des phases, la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée en NaHCO_3 et une solution saturée en NH_4Cl . Les phases aqueuses combinées sont ensuite extraites avec de l'éther de pétrole. Les phases organiques

combinées sont finalement lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. (CCM : E.P./Et₂O 22/3 ; rf = 0,47).

Les excès énantiomérique ont été déterminé par HPLC avec une colonne OD-H (hexane/EtOH : 99,5/0,5, 0,7 ml/min, 205 nm, $t_R = 7,47$ min, $t_R = 8,12$ min)

❁ **(E)-ethyl 6-hydroxy-5-methyl-6-phenylhex-3-enoate 100**



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,28 (s, 3H, H_{9a}) ; 0,31 (s, 3H, H_{9b}) ; 1,04-1,06 (d, $^3J_{\text{H8-H7}} = 7,1$ Hz, 3H, H₈) ; 1,25-1,29 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,1$ Hz, 3H, H₁) ; 2,01-2,07 (dd, $^3J_{\text{H7-H6}} = 10,5$ Hz et $^3J_{\text{H7-H8}} = 7,1$ Hz, 1H, H₇) ; 2,72-2,79 (dd, $^3J_{\text{H4a-H4b}} = 16,5$ Hz et $^3J_{\text{H4a-H5}} = 5,6$ Hz, 1H, H_a) ; 2,98-3,06 (dd, $^3J_{\text{H4b-H5}} = 16,7$ Hz et $^3J_{\text{H4b-H5}} = 6,9$ Hz, 1H, H_b) ; 4,10-4,17 (q, $^3J_{\text{H2-H1}} = 16,1$ Hz, 1H, H₂) ; 5,35-5,51 (m, 2H, H₅₋₆) ; 7,36-7,54 (m, 5H, H₁₁₋₁₂)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,45- -4,95 (C_{9a} et C_{9b}) ; 14,21 (C_1) ; 15,08 (C_8) ; 22,27 (C_7) ; 33,18 (C_4) ; 60,51 (C_2) ; 108,52 (C_5) ; 135,85 (C_6) ; 127,67-129,05-134,04 (C_{11-13}) ; 137,39 (C_{10}) ; 172,15 (C_3)

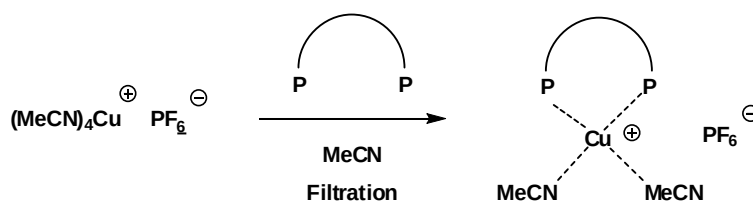
MS (-ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276,8

IR (film, cm^{-1}) ν 2956, 1731, 1427, 1323, 1247, 1157

HRMS (+EI) : MH^+ , found 277,16170 $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ requires 432,1939.

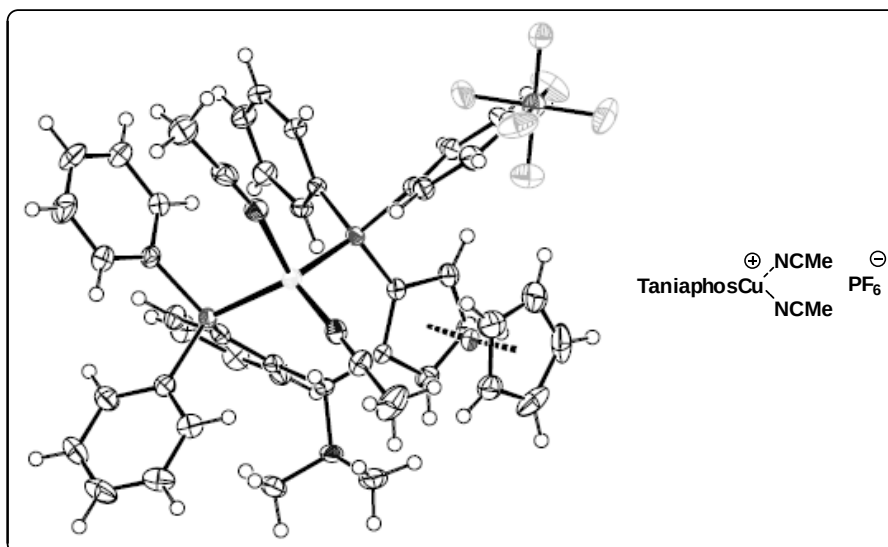
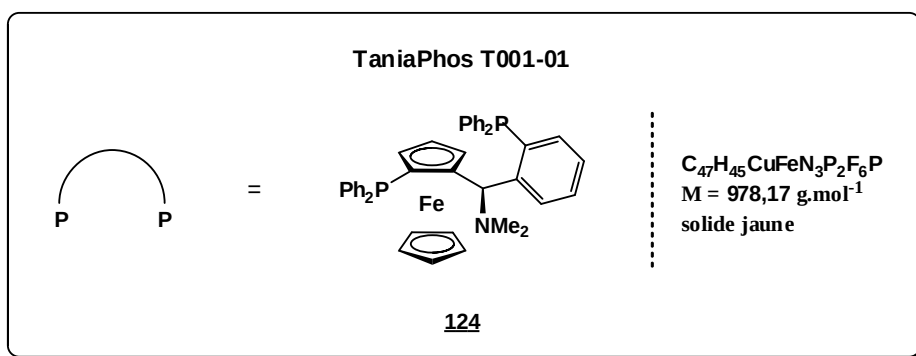
VIII. Synthèse des complexes cationiques

VIII.1. Synthèse au départ du précurseur $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$



Dans un ballon en verre sec muni d'une puce magnétique et sous flux d'argon, le $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (1 équ.) est solubilisé dans l'acétonitrile fraîchement distillé [0,1M]. Le ligand diphosphine (1 équ.) est ajouté et le milieu réactionnel est placé sous agitation durant 30 minutes. Ajouter quelques gouttes de THF s'il y a des problèmes de solubilité. La solution est ensuite filtrée sur millipore et sous argon et le solvant est réduit de moitié. Le complexe est cristallisé en ajoutant du $t\text{BuOMe}$.

☛ **Au départ de la Taniaphos : (Diméthylamino)[2-(diphénylphosphino)phényl]méthyl]-2-(diphénylphosphino)ferrocène**



RX (TaniaphosCu(MeCN)₂PF₆) $C_{47}H_{45}CuFeN_3P_2F_6P$, $M_r = 978.17$, Tetragonal, $P4_32_12$, $a = 13.6080(19)\text{\AA}$, $b = 13.6080(19)\text{\AA}$, $c = 47.951(10)\text{\AA}$, $V = 8879(2) \text{\AA}^3$, $Z = 8$, $\rho_x = 1.463\text{gcm}^{-3}$. A total of 8544 reflections were

collected using a MAR345 image plate detector and Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). T = 120K. 8544 (8396 $>2\sigma(I)$) independent reflections ($R_{\text{int}} = 0.070$), $2\Theta_{\text{max}} = 51.72^\circ$.

The structure was solved by direct methods SHELXS97⁽¹⁾ and refined by full-matrix block least-squares on F^2 using SHELXL97⁽¹⁾. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at calculated positions and refined isotropically with temperature factors fixed at 1.2 $U_{\text{(eq)}}$ of the parent atom (1.5 $U_{\text{(eq)}}$ for methyl groups). Final R-values are: $R_1 = 0.0366$ for 8396 observed reflections ($>2\sigma(I)$); R_1 (all data) = 0.0375, $\omega R_2 = 0.0943$ S = 1.107.

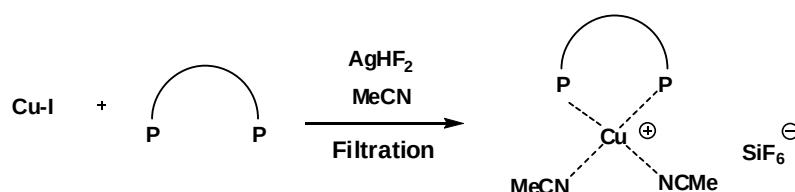
Refined flack parameter 0.051(13).

Given the excellent data quality and small error on the flack parameter (and even smaller error on the Hooft parameter – 0.053(5)) the absolute configuration is accurately determined.

[1] Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* (2008). **A64**, 112-122.

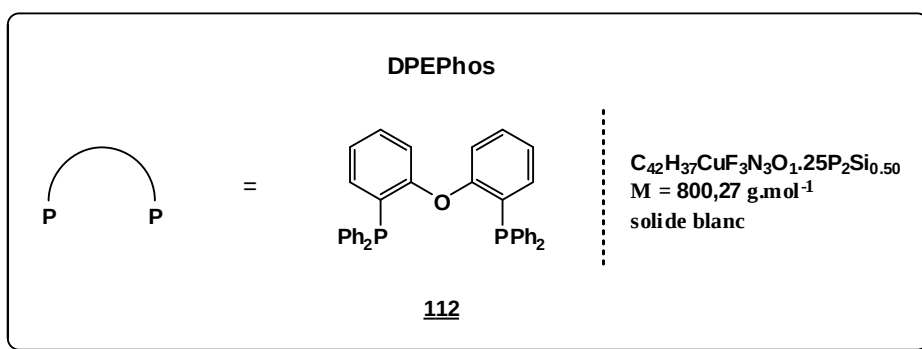
[2] Spek, A. *Acta Cryst.* 2009, **D65**, 148-155.

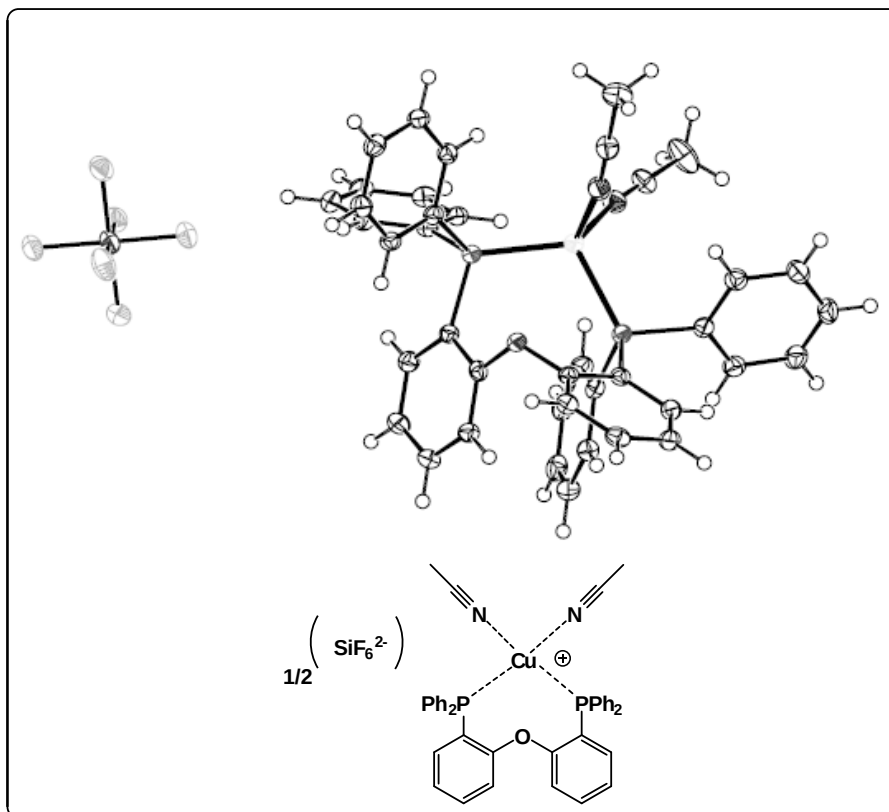
VIII.2. Complexes de deuxième génération



Dans un ballon en verre sec, le cuivre (I) (1 équ.) et le ligand (1 équ.) sont solubilisés à 25°C dans l'acétonitrile [0,1M] préalablement dégazé. L'AgHF₂ (1 équ.) est ajouté au milieu réactionnel et la solution est placée sous agitation durant 1h à l'abri de la lumière. La solution est ensuite filtrée sur millipore et sous argon. Le filtrat est récupéré dans un ballon en verre et est évaporé à la pompe à vide. Le résidu, une mousse blanche qui se solidifie, est utilisée tel quel pour la réaction suivante. Pour la cristallisation, le filtrat est réduit de moitié et le complexe est cristallisé en ajoutant du ^tBuOMe.

✱ **Au départ de la DPEphos : 2,2'-oxybis(2,1-phenylene)bis(diphenylphosphine)**





RX (DPEphosCu(MeCN)₂SiF₆) C₄₂H₃₇CuF₃N₃O_{1.25}P₂Si_{0.50}, Mr = 800.27, Monoclinic, C2/c, a = 20.580(4)Å, b = 9.5470(19)Å, c = 38.438(8)Å, β = 93.39(3)°, V = 7539(3) Å³, Z = 8, ρ_x = 1.410 gcm⁻³. A total of 13959 reflections were collected using a MAR345 image plate detector and Mo Kα radiation (λ = 0.71073 Å). T = 120K. 7238 (6762 >2σ(I)) independent reflections (R_{int} = 0.059), 2Θ_{max} = 51.72°.

The structure was solved by direct methods SHELXS97⁽¹⁾ and refined by full-matrix block least-squares on F² using SHELXL97⁽¹⁾. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at

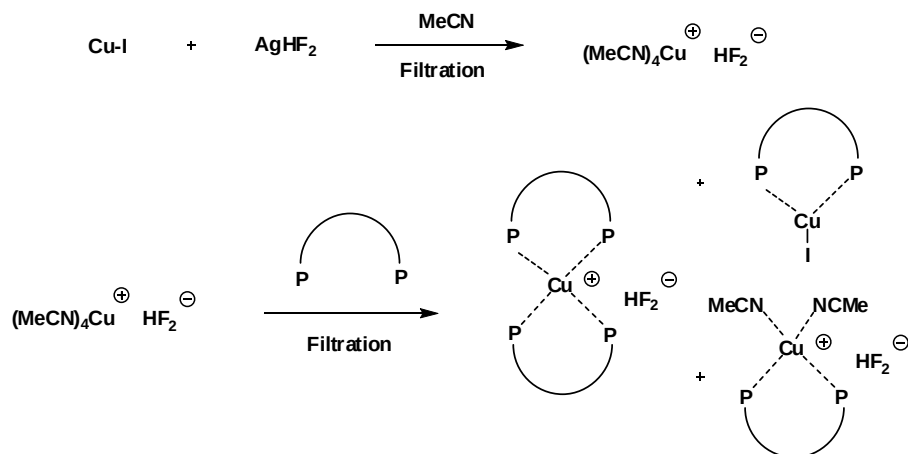
calculated positions and refined isotropically with temperature factors fixed at 1.2 $U_{\text{(eq)}}$ of the parent atom (1.5 $U_{\text{(eq)}}$ for methyl groups). Final R-values are: $R_1 = 0.0385$ for 6762 observed reflections ($>2\sigma(I)$); R_1 (all data) = 0.0416, $\omega R_2 = 0.1061$ $S = 1.088$.

[1] Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* (2008). **A64**, 112-122.

[2] Spek, A. *Acta Cryst.* 2009, **D65**, 148-155.

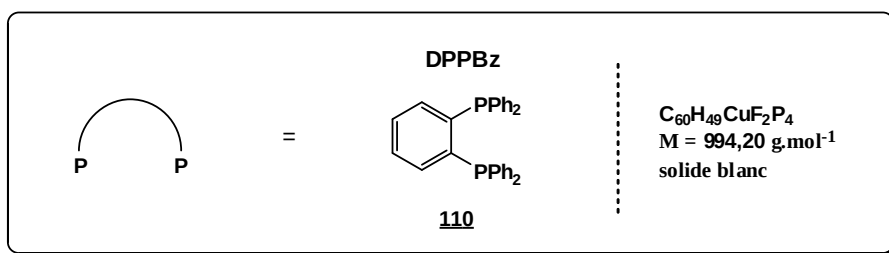
VIII.3. Complexes de troisième génération

VIII.3.1. Sans purification



Dans un pilulier en plastique, le cuivre (I) (1 équ.) est solubilisé à 25°C dans l'acétonitrile fraîchement distillé [0,13M]. L'AgHF₂ (1 équ.) est ajouté au milieu réactionnel et la solution est placée sous agitation durant 1 minute. La solution est ensuite filtrée sur millipore. Le filtrat est récupéré dans un pilulier en plastique et le ligand est ajouté jusqu'à l'apparition d'un précipité. La solution est agitée 1 minute et est ensuite filtrée sur millipore. Le résidu est finalement évaporé à la pompe à vide.

✱ Au départ de la 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene 110



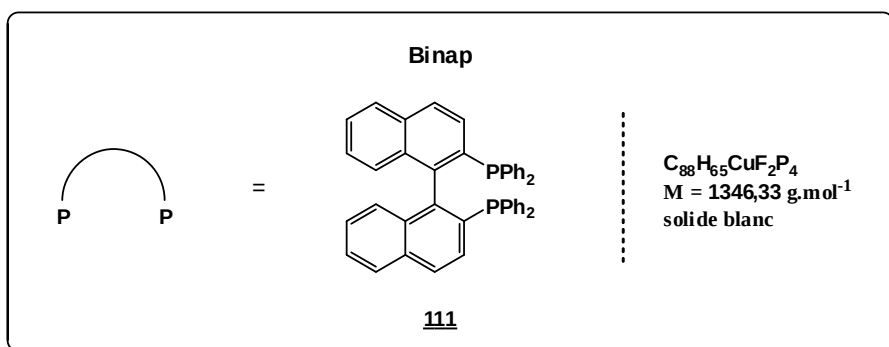
RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 7,03-7,55 (m, 48H, H_{ar}) ; 13,66 (s, 1H, HF₂)

RMN ¹⁹F (282 MHz, CD₃CN) δ -166,40 (s, HF₂)

RMN ³¹P (121 MHz, CD₃CN) δ 9,31 (s, ArPPh₂)

MS (ESI) : [LM]⁺ = 954,99 ; 100 %

✱ Au départ de la 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl 111



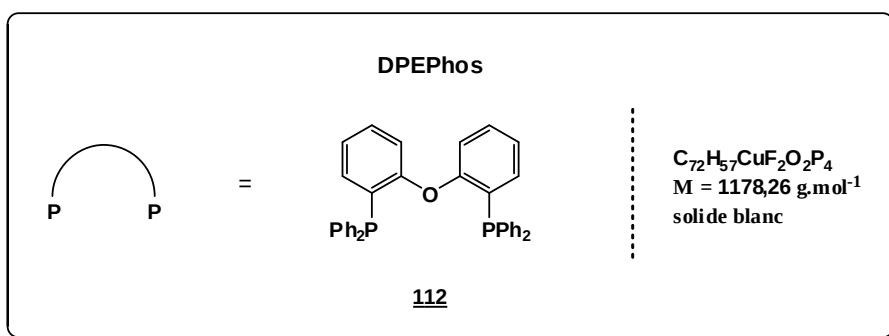
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 6,59-7,87 (m, 64H, H_{ar}) ; 13,73 (s, 1H, HF_2)

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -166,30 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ -1,58 (s, ArPPh_2)

MS (ESI) : $[\text{LM}]^+ = 725,50$; 100 %.

✱ Au départ de la 2,2'-oxybis(2,1-phenylene)bis(diphenylphosphine) 112



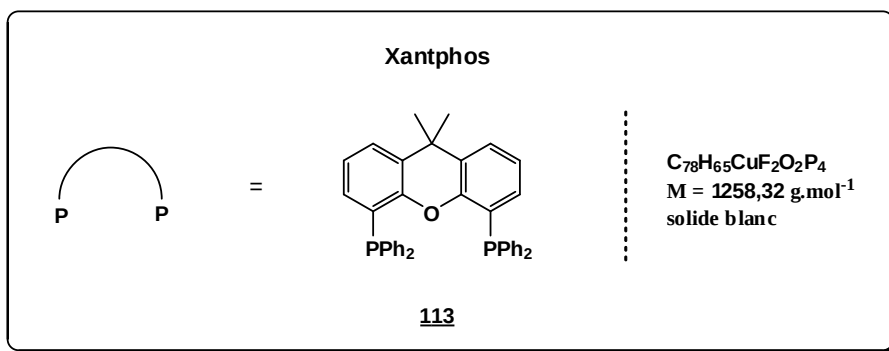
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 6,73-7,45 (m, 56H, H_{ar}) ; 13,62 (s, 1H, HF_2)

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -166,27 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ -14,57 (s, ArPPh_2)

MS (ESI) : $[\text{LM}]^+ = 601,16$; 100 % ; $[\text{LMHF}_2+\text{H}]^+ = 641,16$; 37 %

☼ Au départ de la (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphine) 113



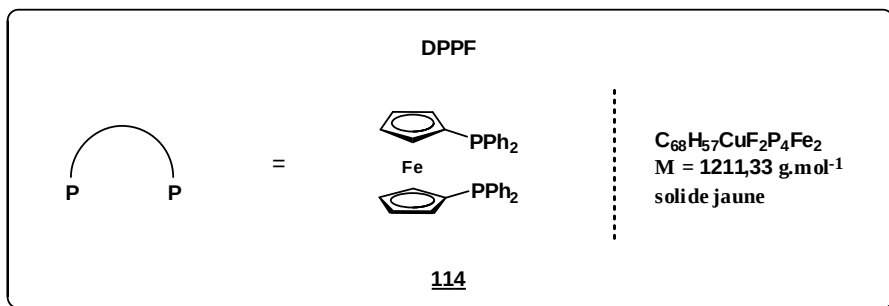
RMN 1H (300 MHz, CD_3CN) δ 1,65 (s, 12H, Me_2CAr_2) ; 6,66-7,71 (m, 52H, H_{ar}) ; 13,55 (s, 1H, HF_2)

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -167,12 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ -15,31 (s, $ArPPh_2$)

MS (ESI) : $[LM]^+ = 641,17$; 100 % ; $[L_2M]^+ = 1218,72$; 53 % ; $[L_2Ag]^+ = 1264,74$; 18 %

☼ Au départ de la 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène 114



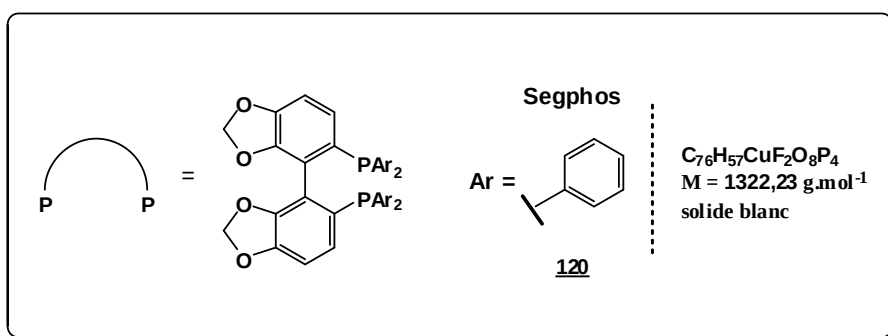
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 4,12 (s, 8H, C_5H_4) ; 4,38 (s, 8H, C_5H_4) ; 7,44 (s, 20H, H_{ar}) ; 13,75 (s, 1H, HF_2)

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -165,35 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ -12,20 (s, ArPPh_2)

MS (ESI) : $[\text{LM}]^+ = 617,13$; 100 % ; $[\text{LMHF}_2+\text{H}]^+ = 657,01$; 27 % ; $[\text{L}_2\text{M}]^+ = 1170,59$; 27 %

☼ Au départ de la 4,4'-Bi-1,3-benzodioxole-5,5'-diylbis 120



RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 5,82 (s, 4H, H_2CO_2) ; 5,97 (s, 4H, H_2CO_2) ; 6,63-6,71 (m, 8H, H_{ar}) ; 7,63-7,71 (m, 40H, H_{ar}) ; 13,62 (s, 1H, HF_2)

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -165,88 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ 5,50 (s, ArPPh_2)

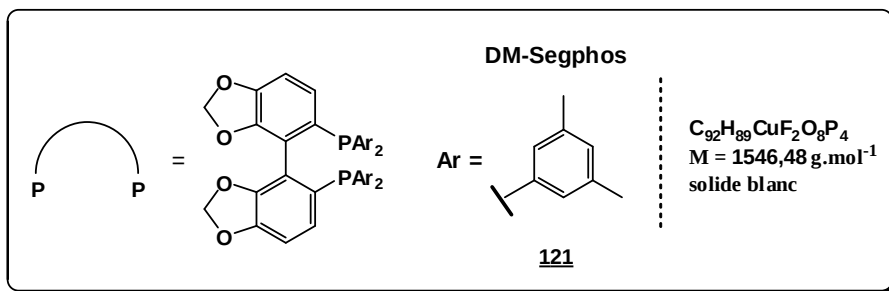
- Pics caractéristiques du dérivé iodé

RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 5,60 (s, 2H, H_2CO_2) ; 5,85 (s, 2H, H_2CO_2) ; 7,86 (s, H_{ar})

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ -8,42 (s, ArPPh_2)

✱ **Au départ de la 5,5'-Bis[di(3,5-xylyl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole 121**

Les interprétations spectroscopiques ont été réalisées pour l'espèce majoritaire.



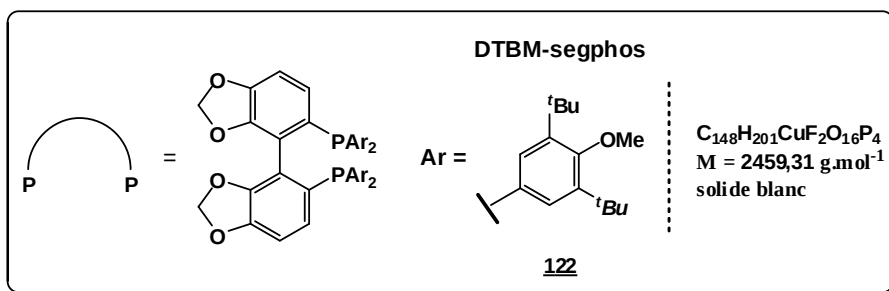
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 1,53 (s, 12H, MeAr) ; 1,91 (s, 12H, MeAr) ; 2,17 (s, 12H, MeAr) ; 2,34 (s, 12H, MeAr) ; 5,70 (s, 4H, H_2CO_2) ; 5,83 (s, 4H, H_2CO_2) ; 6,52-7,59 (s, 32H, H_{ar}) ; 13,73 (s, 1H, HF_2).

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -165,79 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ 3,22 (s, ArPPh_2)

MS (ESI) : $[\text{LM}]^+ = 785,32$; 15% ; $[\text{LMHF}_2+\text{H}]^+ = 825,61$; 100%

☼ Au départ de la 5,5'-Bis[di(3,5-di-*t*-butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole 122



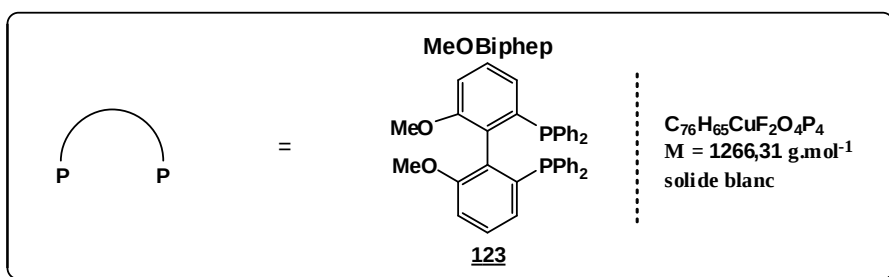
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 1,30 (s, 72H, $^t\text{BuAr}$) ; 1,44 (s, 72H, $^t\text{BuAr}$) ; 3,65 (s, 12H, MeOAr) ; 3,74 (s, 12H, MeOAr) ; 5,48 (s, 4H, H_2CO_2) ; 5,59 (s, 4H, H_2CO_2) ; 6,64-7,71 (s, 24H, H_{ar}) ; 13,76 (s, 1H, HF_2).

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -165,65 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ -3,11 (s, ArPPh_2)

MS (ESI) : $[\text{LMHF}_2+\text{H}]^+ = 1283,20$; 100 %

☼ Au départ de la 6,6'-Dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine) 123



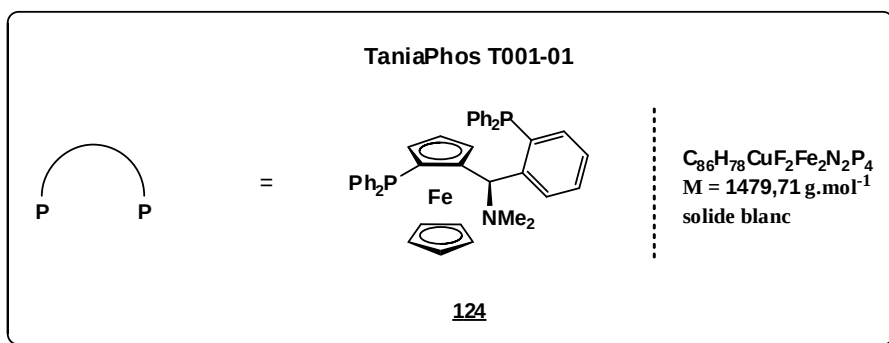
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 3,99 (s, 6H, MeOAr) ; 3,52 (s, 6H, MeOAr) ; 6,38-7,85 (m, 52H, H_{Ar}) ; 13,50 (s, 1H, HF_2)

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -167,53 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ -3,73 (s, ArPPh_2)

MS (ESI) : $[\text{LMHF}_2+\text{H}]^+ = 685,47$; 13 %

✱ Au départ de la (Diméthylamino)[2-(diphénylphosphino)phényl]méthyl]-2-(diphénylphosphino)ferrocène 124

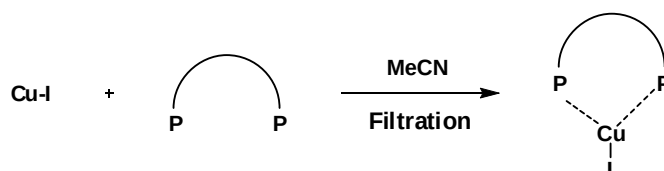


RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 3,92 (s, 12H, RNMe_2) ; 4,24 (s, 2H, $\text{R}_2\text{C}_5\text{H}_3$) ; 4,70 (s, 2H, $\text{R}_2\text{C}_5\text{H}_3$) ; 4,96 (s, 2H, $\text{R}_2\text{C}_5\text{H}_3$) ; 5,58 (s, 2H, $\text{Ar}_2\text{CHNMe}_2$) ; 6,24-6,29 (t, $^3J = 8,5 \text{ Hz}$, 4H, C_5H_5) ; 6,14-6,19 (t, $^3J = 8,4 \text{ Hz}$, 4H, C_5H_5) ; 6,61-6,66 (t, $^3J = 7,6 \text{ Hz}$ 2H, C_5H_5) ; 6,80-7,92 (m, 48H, H_{Ar}) ; 13,67 (s, 1H, HF_2)

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -166,38 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ -13,83 (s, ArPPh_2)

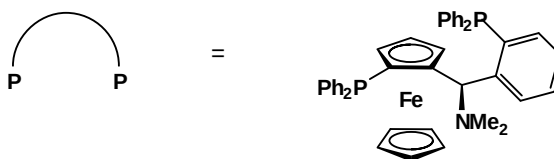
VIII.3.2. Synthèse du composé iodé

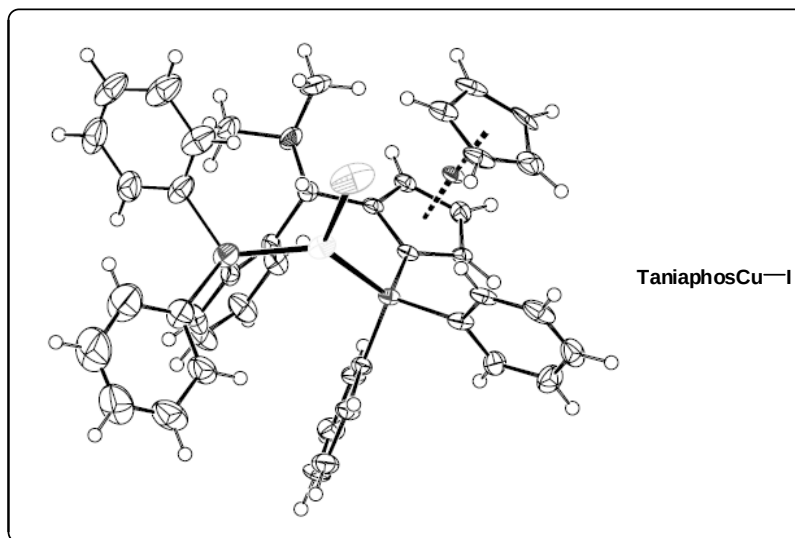


Dans un pilulier en plastique, le cuivre (I) (1 équ.) est solubilisé à 25°C dans l'acétonitrile fraîchement distillé [0,1 M]. Le ligand (1 équ.) est ajouté au milieu réactionnel et la solution est placée sous agitation durant 5 minutes. La solution est ensuite filtrée sur millipore. Le résidu est finalement évaporé à la pompe à vide. Avec certains ligands, lorsqu'il est placé en solution dans l'acétonitrile, ce produit ne précipite pas en ajoutant du diéthyléther.

✱ Au départ de la (Diméthylamino)[2-(diphénylphosphino)phényl]méthyl]-2-(diphénylphosphino)ferrocène 124

TaniaPhos T001-01



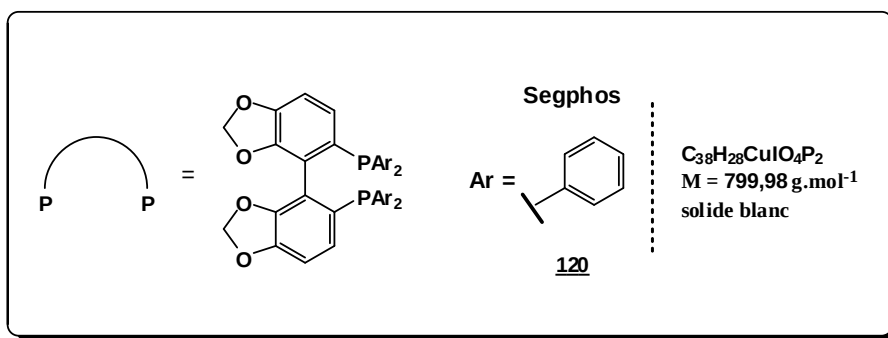


RX $C_{43}H_{39}CuFeINP_2$, C_2H_3N , $M_r = 266.33$, orthorhombic, $P2_12_12_1$, $a = 9.23443(15)\text{\AA}$, $b = 17.0610(3)\text{\AA}$, $c = 25.4328(5)\text{\AA}$, $V = 4006.89(12)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_x = 1.523\text{ g cm}^{-3}$. A total of 46563 reflections were collected using a MAR345 image plate detector and Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073\text{ \AA}$). $T = 150\text{K}$. 7675 ($7421 > 2\sigma(I)$) independent reflections ($R_{\text{int}} = 0.0662$), $2\Theta_{\text{max}} = 51.6^\circ$.

The structure was solved by direct methods SHELXS97⁽¹⁾ and refined by full-matrix block least-squares on F^2 using SHELXL97⁽¹⁾. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at calculated positions and refined isotropically with temperature factors fixed at $1.2 U_{\text{(eq)}}$ of the parent atom ($1.5 U_{\text{(eq)}}$ for methyl groups). Final R-values are: $R_1 = 0.0482$ for 7421 observed reflections ($>2\sigma(I)$); R_1 (all data) = 0.0502 , $\omega R_2 = 0.1202$ $S = 1.128$. Refined flack parameter $0.01(2)$.

The structure shows some disorder for one phenyl ring, which was refined in two positions (83/17%).

☛ Au départ de la 4,4'-Bi-1,3-benzodioxole-5,5'-diylbis 120

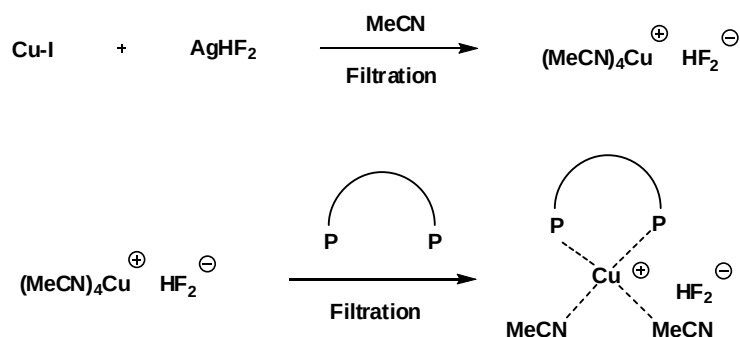


Remarque : Lorsqu'il est placé en solution dans l'acétonitrile, ce produit ne précipite pas en ajoutant du diéthyléther.

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN) δ 5,60 (s, 2H, H_2CO_2) ; 5,85 (s, 2H, H_2CO_2) ; 6,37-6,49 (m, 4H, H_{ar}) ; 7,63-7,71 (m, 20H, H_{ar})

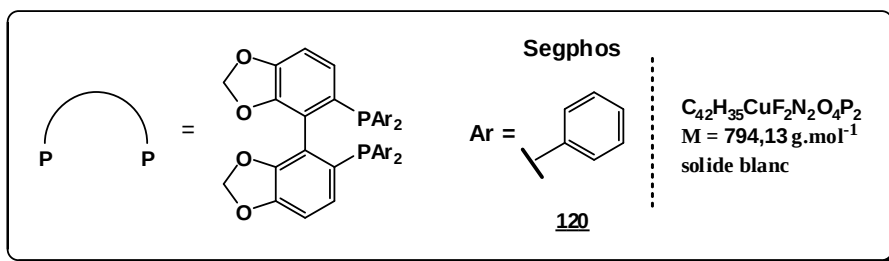
RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ -10,04 (s, $ArPPh_2$)

VIII.3.3. Synthèse du composé $LCu(MeCN)_2HF_2$



Dans un pilulier en plastique, le cuivre (I) (1 équ.) est solubilisé à 25°C dans l'acétonitrile fraîchement distillé [0,13 M]. L'AgHF₂ (1 équ.) est ajouté au milieu réactionnel et la solution est placée sous agitation durant 5 minutes. La solution est ensuite filtrée sur millipore. Le filtrat est récupéré dans un pilulier en plastique et le ligand (0,5 équ.) est ajouté. La solution est agitée 5 minutes et est ensuite filtrée sur millipore. Le résidu est finalement évaporé à la pompe à vide. Il n'a pas été possible de purifier ce produit.

✿ Au départ de la 4,4'-Bi-1,3-benzodioxole-5,5'-diylbis 120



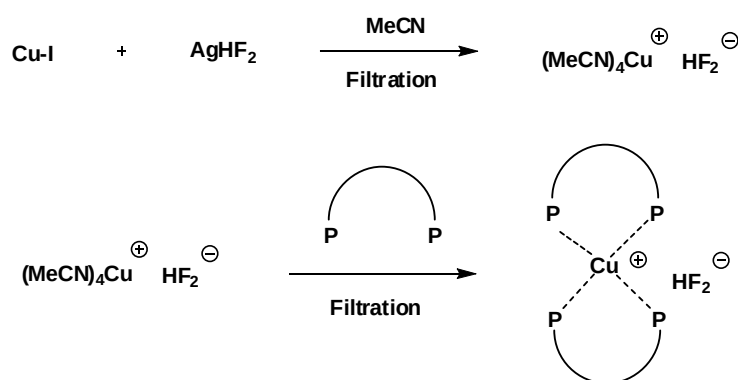
RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 1,98 (s, 6H, MeCN) ; 5,59 (s, 2H, H₂CO₂) ; 5,86 (s, 2H, H₂CO₂) ; 6,40-6,51 (m, 4H, H_{ar}) ; 7,29-7,74 (m, 20H, H_{ar}) ; 13,62 (s, 1H, HF₂)

RMN ¹⁹F (282 MHz, CD₃CN) δ -166,29 (s, HF₂)

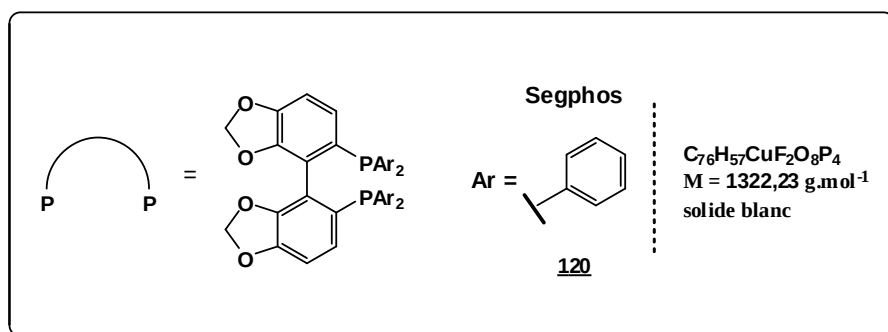
RMN ³¹P (121 MHz, CD₃CN) δ 4,98 (s, ArPPh₂)

VIII.3.4. Synthèse du composé L_2CuHF_2

Dans un pilulier en plastique, le cuivre (I) (1 équ.) est solubilisé à 25°C dans l'acétonitrile fraîchement distillé [0,13M]. L'AgHF₂ (1 équ.) est ajouté au milieu réactionnel et la solution est placée sous agitation durant 5 minutes. La solution est ensuite filtrée sur millipore. Le filtrat est récupéré dans un pilulier en plastique et le ligand est ajouté jusqu'à l'apparition d'un précipité. La solution est agitée 5 minutes et est ensuite filtrée sur millipore. Le solvant est réduit de moitié et le complexe est cristallisé en ajoutant du diéthyléther.



✱ Au départ de la 4,4'-Bi-1,3-benzodioxole-5,5'-diylbis 120



RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 5,82 (s, 4H, H_2CO_2) ; 5,97 (s, 4H, H_2CO_2) ; 6,63-6,71 (m, 8H, H_{ar}) ; 7,63-7,71 (m, 40H, H_{ar}) ; 13,62 (s, 1H, HF_2)

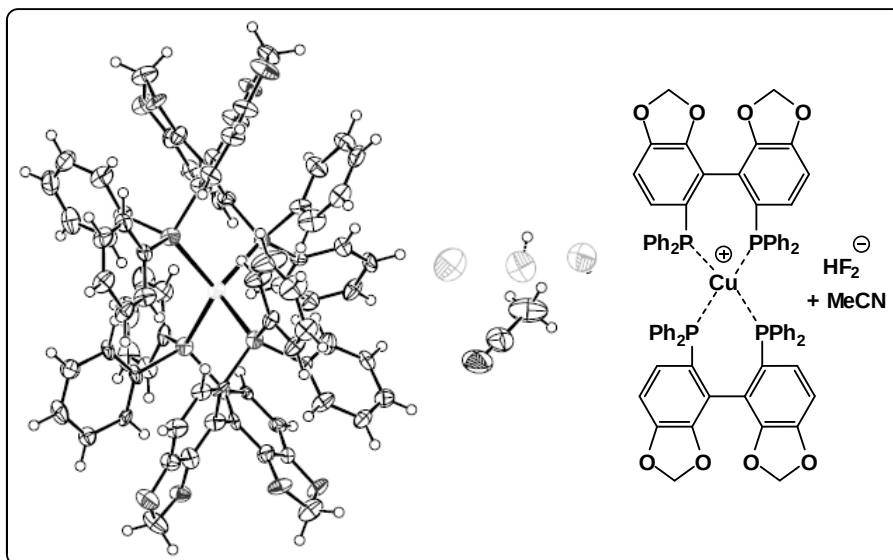
RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C) δ 16,00-16,50 (t, $^1J = 124 \text{ Hz}$, HF_2)

RMN ^{19}F (282 MHz, CD_3CN) δ -165,88 (s, HF_2)

RMN ^{31}P (121 MHz, CD_3CN) δ 5,50 (s, ArPPh_2)

MS (ESI) : $[\text{LM}]^+ = 673,08$; 10 % ; $[\text{L}_2\text{M}]^+ = 1283,22$; 100 % ; $[\text{L}_2\text{Ag}]^+ = 1329,20$; 20 %

IR (KBr, cm^{-1}) ν 1791, 1593, 1456, 1434, 1261, 1056



RX $\text{C}_{76}\text{H}_{56}\text{CuO}_8\text{P}_4$, $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, HF , F Mr = 1364.69, Monoclinic, $P2_1$, $a = 12.6358(7)\text{\AA}$, $b = 20.2322(9)\text{\AA}$, $c = 13.3298(9)\text{\AA}$, $\beta = 93.39(3)^\circ$, $V =$

$3230.9(3)\text{\AA}^3$, $Z = 2$, $\rho_x = 1.403\text{gcm}^{-3}$. A total of 16295 reflections were collected using a MAR345 image plate detector and Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073\text{ \AA}$). $T = 120\text{K}$. 5823 ($4480 > 2\sigma(I)$) independent reflections ($R_{\text{int}} = 0.119$), $2\Theta_{\text{max}} = 39.56^\circ$.

The structure was solved by direct methods SHELXS97⁽¹⁾ and refined by full-matrix block least-squares on F^2 using SHELXL97⁽¹⁾. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at calculated positions and refined isotropically with temperature factors fixed at $1.2 U_{\text{(eq)}}$ of the parent atom ($1.5 U_{\text{(eq)}}$ for methyl groups). Final R-values are: $R_1 = 0.0766$ for 5823 observed reflections ($> 2\sigma(I)$); R_1 (all data) = 0.1034 , $\omega R_2 = 0.1646$ $S = 1.058$.

Refined flack parameter $0.01(3)$.

The diffraction limit for the crystals was about $1.05\text{\AA}$ and clearly allows to observe the F^- anion presence in the crystal structure. Also the absolute configuration is unambiguously determined. The presence of the additional HF is less pronounced. Currently the HF molecule is refined over two positions with a 56/44% ratio.