Stratégie de l'anion chiral en catalyse asymétrique organométallique

Mylène Augé

▶ **To cite this version:**

Mylène Augé. Stratégie de l'anion chiral en catalyse asymétrique organométallique. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT : 2012PAO66347 . tel-00827532

HAL Id: tel-00827532

https://theses.hal.science/tel-00827532

Submitted on 29 May 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité

CHIMIE ORGANIQUE

Ecole Doctorale de Chimie Moléculaire – ED 406

Présentée par

Mylène AUGE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

STRATEGIE DE L'ANION CHIRAL
EN CATALYSE ASYMETRIQUE ORGANOMETALLIQUE

Soutenue le 29 octobre 2012 devant le jury composé de :

Professeur Philippe BELMONT	Université Paris Descartes, Paris	Rapporteur
Docteur Géraldine MASSON	ICSN, Gif-sur-Yvette	Rapporteur
Professeur Guillaume PRESTAT	Université Paris Descartes, Paris	Examinateur
Docteur Hani AMOURI	Université Pierre et Marie Curie, Paris	Examinateur
Docteur Corinne AUBERT	Université Pierre et Marie Curie, Paris	Directrice de thèse
Docteur Cyril OLLIVIER	Université Pierre et Marie Curie, Paris	Co-encadrant de thèse

Table des matières

Table des abréviations 11
Introduction générale 15
Chapitre I : Contre-ion chiral & Catalyse Organométallique 19
Partie 1 : Bibliographie
Le contre-ion chiral en catalyse organométallique & en catalyse coopérative 21
Introduction 23
Contre-ion chiral et catalyse organométallique en synthèse asymétrique 27
I- Création de liaisons carbone-hétéroatome 27
A- Réactions de cycloisomérisation 29
1- Catalyse à l'or 29
a- Cycloisomérisations énantiosélectives de dérivés alléniques 29
b- Discussion sur la nature du système catalytique 32
2- Catalyse à l'argent 37
3- Catalyse au cuivre 38
B- Diamination 40
C- Dihydroxylation de Sharpless 41
D- Réarrangement d'Overman 41
E- Epoxydation 43
II- Création de liaisons carbone-carbone 45
A- Hydrocarboxylation 45
B- Cycloaddition aromatique 46
C- Cyclopropanation 47
D- Hydrovinylation d'oléfines 51
E- Alcynylation/allylation 51
1- Alcynylation 51
2- Allylation 54
3- Vinylation 61
4- Crotylation 62
5- CH insertion 64
III- Création de liaisons carbone-hydrogène 66
A- Catalyse par un complexe d'iridium cationique 66
B- Catalyse par un complexe de fer 69
C- Catalyse au ruthénium 70
D- Catalyse au rhodium 74

IV- Création de plusieurs liaisons en une étape 76
A- Création de liaisons carbone-carbone et carbone-oxygène 76
1- Cycloaddition dipolaire asymétrique 76
2- Réarrangement sigmatropique [3,2] 77
B- Réactions multicomposantes 78
1- Trois composants 78
2- Quatre composants 79
Conclusion 81
Partie 2 : Résultats & Discussions
Synthèse du phosphate d'argent Ag(*S*)TRIP
Silver (*S*)-{3,3'-*bis*(2,4,6-triisopropylphényl)-1,1'-binaphthalèn-2,2'-yl} phosphonate 83
Experimental Part 89
Chapitre II : Cycloisomérisations catalysées à l'or & à l'iridium 101
Partie 1 : Cycloisomérisations catalysées à l'or 103
I- Bibliographie : Cycloisomérisation asymétrique d'allénols et d'allénamines/allénamides 105
A- Chiralité portée par le substrat 106
1- Cas des allénols 106
2- Cas des allénamides 108
B- Chiralité portée par le système catalytique 109
1- Cas des allénols 109
a- Ligand chiral/contre-ion achiral 109
b- Ligand achiral/contre-ion chiral 111
2- Cas des allénamines/allénamides 113
a- Ligand chiral/contre-ion achiral 113
b- Ligand achiral/contre-ion chiral 118
II- Contexte de travail 121
III- Résultats & Discussions : Réactions de cycloisomérisation catalysées par un complexe d'or portant une plateforme organométallique 125
A- Synthèse du complexe bimétallique [Cp*Ru(η^6-C_6H_5-PPh_2AuCl][OTf] **II.52** 125
B- Evaluation du pouvoir σ-donneur du ligand Cp*Ru(η^6-C_6H_5)-PPh_2 **II.51** 127
1- Préparation des dérivés séléniés 127
2- Etude du caractère σ-donneur des ligands PPh_3 et Cp*Ru(η^6-arène)PPh_2 par RMN ^{31}P 128
C- Etude de la réactivité du complexe bimétallique en catalyse 129
1- Synthèse des substrats 130
a- Allénols/allénamines et allénamides 130
i) Substrats subtitués en position terminale de l'allène 130

ii) Introduction d'un groupement *gem*-dialkyle en β de l'allène 131
b- β-hydroxyallénynes 132
2- Réactivité du nouveau complexe **II.52** en catalyse 133
a- Allénols, allénamines et allénamides 133
i) Etudes préliminaires 133
ii) Hydroalcoxylation du γ-allénol dissymétrique **II.63** 134
iii) Cycloisomérisation de l'allénamide de type sulfonamide **I.11** 135
iv) Cycloisomérisation d'allénols, d'allénamines et d'allénamides portant un lien *gem*-diphényle en β de l'hétéroatome 136
b- β-hydroxyallénynes **II.74** et **II.75** 137
3- Evolution vers la synthèse asymétrique 138
Conclusion 141
Perspectives 143
Partie 2 : Cycloisomérisations catalysées à l'iridium 145
I- Bibliographie : Cycloisomérisation asymétrique d'énynes-1,6 147
A- Catalyse à l'iridium 148
B- Catalyse au rhodium 149
C- Catalyse au platine 152
D- Catalyse à l'or 156
II- Résultats & Discussions : Cycloisomérisations à l'iridium cationique 161
A- Préparation des produits de départ 161
1- Synthèse d'énynes-1,6 portant un lien oxygéné 161
2- Synthèse d'énynes-1,6 incorporant un lien azoté 162
B- Vers le développement d'un nouveau système catalytique 165
C- Etude de la réactivité du complexe de Vaska/Phosphate d'argent chiral **I.12** 169
1- Premiers essais 169
2- Optimisation des conditions réactionnelles 169
a- Influence du solvant 169
b- Influence de la température 170
c- Influence du complexe métallique 171
d- Influence du contre-ion chiral 172
e- Influence de la charge catalytique et de la concentration 173
3- Etendue et limites de cette méthode 174
a- Réactivité des énynes-1,6 azotés 174
i) Influence du groupement protecteur sur l'azote 174
ii) Extension à diverses substitutions sur la fonction alcène 175

b- Réactivité des énynes-1,6 incorporant un lien oxygéné 177
D- Analyse du système catalytique iridium cationique/contre-ion chiral 178
1- Etude de la paire ionique par RMN ^{31}P et Infra-Rouge 178
2- Etude mécanistique réalisée *via* des calculs DFT 179
Conclusion 183
Perspectives 185
Experimental Part 187
Part 1: Gold-catalyzed cycloisomerizations 189
Part 2: Iridium-catalyzed cycloisomerizations 213
Chapitre III : Cycloadditions asymétriques [2+2+2] 223
Partie 1 : Bibliographie
Cycloadditions [2+2+2] énantiosélectives intermoléculaires catalysées par des complexes de rhodium(I) 225
Introduction 227
I- Contrôle de la chiralité centrée 228
A- Les alcènes comme partenaires de cycloaddition [2+2+2] : carbocyclisation avec un diyne-1,6 228
B- Les alcynes comme partenaires de cycloaddition [2+2+2] 229
1- Carbocyclisation avec un diyne-1,6 229
2- Carbocyclisation avec un ényne-1,6 231
3- Carbocyclisation avec un isocyanate 233
C- Les carbonyles comme partenaires de cycloaddition [2+2+2] 234
1- Carbocyclisation avec un diyne-1,6 234
2- Carbocyclisation avec un ényne-1,6 235
II- Double contrôle de la chiralité, centrée et axiale 236
III- Contrôle de la chiralité axiale 237
A- Les alcènes comme partenaires de cycloaddition [2+2+2] 237
B- Les alcynes comme partenaires de cycloaddition [2+2+2] 238
1- Cyclotrimérisation d'alcynes 238
2- Cocyclisation avec un diyne-1,6 238
a- Cocyclisation entre un diyne-1,6 et un alcyne 238
b- Cocyclisation entre un diyne-1,6 et un alcyne substitué par un groupement oxyde de phosphine et par un bis-aryle 240
c- Cocyclisation entre un diyne-1,6 et un alcyne susbtitué par un amide 241
d- Double cocyclisation entre un diyne-1,6 et diyne-1,3 242
e- Cocyclisation entre un diyne-1,6 et un ynamide 242
C- Cocyclisation de diynes-1,6 avec des isocyanates 244

IV- Contrôle de la chiralité planaire 245
V- Contrôle de la chiralité hélicoïdale : cocyclisation de tétraynes et de diynes 246
Conclusion 249
Partie 2 : Résultats & Discussions 251
I- Synthèses des substrats 253
II- Induction asymétrique apportée par le ligand 254
III- Induction asymétrique apportée par le contre-ion 257
A- Etudes préliminaires 257
B- Réactions de contrôle 258
C- Tests de stabilité de la pyridone **III.92** 259
1- Test de stabilité thermique et configurationnelle 259
2- Influence de la purification sur gel de silice 260
D- Optimisation des paramètres du système 260
1- Influence du prémixage sous argon avant hydrogénation 260
2- Influence du rapport [Rh(cod)Cl]$_2$/TolBINAP *rac*-**II.125**/Ag(*S*)TRIP **I.12** et de la dilution 261
3- Influence de la température 262
4- Influence du temps d'hydrogénation 263
5- Influence du ligand 263
IV- Ligand chiral/contre-ion chiral 266
A- Induction apportée par le ligand et/ou le contre-ion 266
B- Effet synergique/effet d'opposition 267
C- Ajout supplémentaire d'un sel d'argent achiral 268
1- Influence de la quantité de contre-ion chiral 270
2- Influence du temps de prémixage 271
a- Variation des conditions de prémixage pour 5 mol% en sel d'argent 271
b- Variation des conditions de prémixage pour 10 mol% en sel d'argent 272
3- Etude du solvant et de la température 273
V- Ligand achiral/contre-ion chiral 274
A- Résultats préliminaires 274
B- Optimisation des conditions réactionnelles 275
1- Première série d'optimisations 275
a- Influence du temps de prémixage 275
b- Influence du solvant 277
c- Influence de la quantité de sel d'argent et de la température 278
2- Deuxième série d'optimisations 279
a- Influence de la nature du ligand 279
b- Influence de la nature du contre-ion chiral 280

C- Test de la stabilité configurationnelle dans les conditions de réaction développées 282
D- Etendue et limites d'application de ce système catalytique..... 282
Conclusion..... 285
Perspectives..... 287
Experimental Part 289
Conclusion générale 303

Note d'information

Numérotation des molécules

Les molécules ont été numérotées par chapitre : chaque numéro attribué commence par le numéro du chapitre correspondant à savoir **I.XX** pour le chapitre I, **II.XX** pour le chapitre II et **III.XX** pour le chapitre III.

Attribution du signe de l'excès énantiomérique (Chapitre III)

Un signe positif a été attribué à l'excès énantiomérique pour une molécule présentant un $[\alpha]_D$ positif. De même, l'excès sera noté (-) pour un $[\alpha]_D$ négatif.

Table des abréviations

Abréviations

A	anion (contre-ion)
A*	anion chiral (contre-ion chiral)
Ac	acétyle
adam	adamantyle
Alc	alcényle
Alk	alkyle
APTS	acide *para*-toluenesulfonique
aq.	aqueux
Ar	aryle
BARF	tétrakis(3,5-*bis*(trifluorométhyl)phényl)borate
BINAP	2,2′-*bis*(diphénylphosphino)-1,1′-binaphtyle
BINOL	1,1'-bi-2-naphthole
Bn	benzyle
BNPA	1,1’-binaphtyl-2,2’-diylhydrogen phosphate
Boc	*tert*-butyloxycarbamate
Boc_2O	di-*tert*-butyldicarbonate
BQ	1,4-benzoquinone
Bu	butyle
c	concentration
C	cation
cat.	catalytique
Cbz	carbobenzyloxy
Chiraphos	*bis*(diphenylphosphino)butane
cod	1,5-cyclooctadiène
Cp*	penta-méthyle cyclopentadiényle
CTP	catalyseur de transfert de phase
Cy	cyclohexyle
DCE	1,2-dichloroéthane
DFT	Density fonctionnal theory (Théorie de la fonctionnelle de la densité)
DHP	3,4-dihydropyrane
DIPA	diisopropylamine
DIFLUORPHOS	5,5'-*bis*(diphénylphosphino)-2,2,2',2'-tétrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
DMAP	*N*,*N*-diméthylamino-4-pyridine
DMC	diméthylcarbonate
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DPEPhos	1,1'-(oxydi-2,1-phénylène)*bis*(1,1-diphénylphosphine)
dppb	1,4-*bis*(diphénylphosphino)butane
dppe	1,4-*bis*(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1′-*bis*(diphénylphosphino)ferrocène
dppm	1,4-*bis*(diphénylphosphino)méthane
dppp	1,4-*bis*(diphénylphosphino)propane

dpppent	1,4-*bis*(diphénylphosphino)pentane
dpphex	1,4-*bis*(diphénylphosphino)hexane
DTMB-SEGPHOS	5,5′-*bis*[di(3,5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)phosphino]-4,4′-*bi*-1,3-benzodioxole
E	électrophile
ee	excès énantiomérique
EP	éther de pétrole
Eq	équivalent
Et	éthyle
Fmoc	chlorure de fluorénylméthyloxycarbonyle
H_8-BINAP	2,2′-*bis*(diphénylphospino)-5,5′,6,6′,7,7′,8,8′-octahydro-1,1′-binaphtyle
hex	hexyle
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance)
i	*iso*
IR	Infra-rouge
j (ou d)	jour (or day)
L	ligand
L*	ligand chiral
LDA	lithium diisopropylamine
LIC	Liquide Ionique Chiral
lit.	littérature
m	*meta*
M, M’	métal de transition
Me	méthyle
Mes	mésityle
min.	minute
MOM	méthoxyméthyle
mp	melting point (point d’ébullition)
Ms	mésyle
MTBE	éther de méthyle *tert*-butyle
n	nombre d’atome de carbone
n	*normal*
nd	non déterminé
NHC	carbène *N*-hétérocyclique
NIS	*N*-iodosuccinimide
NMO	4-méthylmorpholine-*N*-oxyde
Ns	nosyle
Nu	nucléophile
o	*ortho*
p	*para*
Ph	phenyl
PMP	*para*-méthoxyphényle
PNB	*para*-phénylnitrobenzène

PPTS	pyridinium *para*-toluènesulfonate
Pr	propyle
quant.	quantitative
R	groupement fonctionnel
rd	rapport diastéréoisomérique
rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SEGPHOS	5,5′-*bis*(diphénylphosphino)-4,4′-*bi*-1,3-benzodioxole
SM	starting material (produit de départ)
SOLPHOS	7,7'-*bis*(diphénylphosphino)-3,3',4,4'-tétrahydro-4,4'-diméthyl-8,8'-*bi*(2*H*-1,4-benzoxazine)
syst.	système
t	*tert*
ta (ou rt)	température ambiante (or room temperature)
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$-tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TBAF	fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBDPS	*tert*-butyldiphénylchlorosilyle
TES	triéthylsilyle
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
tfb	tétrafluorobenzobarrelène
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
tht	tétrahydrothiophène
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
tof	turnover frequency (fréquence de renouvellement)
Tol	tolyle
TolBINAP	2,2′-*bis*(di-*p*-tolylphosphino)-1,1′-binaphtyle
ton	turnover number (nombre de rotation)
TRIP	2,4,6-triisopropylphényle
Δ-TRISPHAT	*Δ*-tris(tétrachloro-1,2-benzènediolato)phosphate(V)
Troc	2,2,2-trichloroéthyloxycarbonyle
Ts	tosyle
X	halogène
Xantphos	4,5-*bis*(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
Xyliphos	1-[2-(diphenylphosphanyl)ferrocenyl]éthyldi(3,5-xylyl)phosphane
XPhos	2-dicyclohéxylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphényle
xyl	xylyle
xyl-BINAP	1,1'-binaphtalène-2,2'-diyl*bis*[*bis*(3,5-diméthylphényl)phosphine]
xyl-H_8-BINAP	1,1'-binaphtalène-5,5′,6,6′,7,7′,8,8′-octahydro-2,2'-diyl*bis*[*bis*(3,5-diméthylphényl)phosphine]
xyl-P-Phos	4,4'-*bis*[*bis*(3,5-diméthylphényl)phosphino]-2,2',6,6'-tétraméthoxy-3,3'-bipyridine
Z	groupement fonctionnel

Introduction générale

Depuis une dizaine d'années, l'utilisation du contre-ion chiral a connu un véritable essor en catalyse et plus particulièrement dans le domaine de l'organocatalyse. Ce n'est qu'en 2007 que son utilisation s'est étendue avec succès à la catalyse organométallique avec le premier exemple, hautement énantiosélectif, de cycloisomérisation asymétrique d'allénols et d'allénamides rapporté par Toste. Lorsque nous avons débuté notre étude, peu d'exemples avaient été décrits dans ce domaine. Ainsi, dans le cadre du projet « Stratégie du contre-ion chiral en catalyse asymétrique organométallique » (SACCAOR), nous nous sommes intéressés au développement de systèmes organométalliques cationiques dans lesquels la chiralité serait induite uniquement par un contre-ion ou par effet synergique entre un contre-ion et un ligand chiral.

Au cours de ces trois années de thèse, de nombreuses revues et publications ont rapporté l'apport du contre-ion chiral en catalyse organométallique asymétrique. L'association d'une variété de contre-ions avec divers systèmes métalliques cationiques a permis le développement d'un large panel de réactions asymétriques, lesquelles seront détaillées au travers du premier chapitre.

Notre étude s'est tout d'abord portée sur la réactivité d'un complexe d'or cationique original présentant une plateforme au ruthénium dans des réactions de cycloisomérisation d'allénols et d'allénamides. Nous nous sommes également intéressés au développement de cycloisomérisations énantiosélectives d'énynes-1,6, aucun exemple de catalyse avec un contre-ion chiral n'ayant été rapporté. Ces deux parties seront exposées dans le second chapitre.

De même, le domaine des cycloadditions [2+2+2] énantiosélectives métallocatalysées en présence d'un contre-ion chiral reste inexploré, seule l'utilisation de ligands chiraux ayant été décrite. Ainsi, l'étude de ces réactions en présence d'un contre-ion chiral a été entreprise et sera détaillée dans le chapitre 3.

Chapitre I :

Contre-ion chiral & Catalyse Organométallique

Partie 1 : Bibliographie

Le contre-ion chiral en catalyse organométallique & en catalyse coopérative

Introduction

La chiralité est présente dans la Nature. Elle est notamment une propriété caractéristique du vivant à l'échelle moléculaire. Ainsi, les sucres appartiennent à la série D, les acides aminés à la série L et l'ADN, support de l'information génétique, présente une structure hélicoïdale. De la non symétrie du vivant résulte des couples d'énantiomères aux propriétés biologiques différentes. Le défi du chimiste organicien est de réaliser ces synthèses asymétriques pour n'obtenir qu'un seul énantiomère et par conséquent, de contrôler toutes les sélectivités des réactions. On distingue quatre grand types de chiralité : centrée, axiale, planaire et hélicoïdale. Par définition, une molécule est chirale si elle n'est pas superposable à son image dans un miroir et si elle ne présente aucun élément de symétrie. Si cette molécule présente un arrangement dissymétrique de ses atomes autour d'un centre, d'un axe ou d'un plan alors celle-ci possède respectivement une chiralité centrée, axiale ou planaire. Une molécule est à chiralité hélicoïdale lorsque celle-ci présente une structure en hélice se déroulant soit dans le sens des aiguilles d'une montre soit en sens inverse.

La première méthode développée pour créer des centres stéréogènes (chiralité centrée) a été le transfert de chiralité. Cela consiste à utiliser un substrat chiral, possédant déjà un centre stéréogène, qui induit sa chiralité au produit final : l'information chirale est conservée au cours de la réaction.[1,2] Ce procédé présente toutefois une contrainte importante à savoir l'utilisation d'un substrat dérivé d'un produit naturel chiral ou la synthèse du produit de départ énantioenrichi. Des méthodes plus modernes pour induire de la chiralité ont vu le jour telles que l'organocatalyse[3] ou la catalyse organométallique asymétrique.[3f,4] Dans ces deux cas, la chiralité est introduite de manière catalytique et non plus stoechiométrique. Généralement, la catalyse asymétrique organométallique repose sur l'introduction d'un ligand chiral étroitement lié au métal du complexe organométallique. Ce type de catalyse est un outil puissant pour réaliser des réactions variées avec d'excellentes énantiosélectivités. La commercialisation des ligands chiraux a facilité la mise en œuvre de ces réactions. Néanmoins, l'utilisation des ligands chiraux en catalyse est directement liée à la géométrie du

[1] Trost, B. M.; Hammem, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 962-964.
[2] Gorin, J. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378.
[3] a) Carter, C.; Fletcher, S.; Nelson, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1995- 2004. b) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193- 4195. c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175. d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748. e) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660. f) Rueping, M.; Koenigs, R. M.; Atodiresei, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350-9365.
[4] a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. C. S. Chem. Comm.* **1972**, 10-11. b) Zhong, C.; Shi, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999-3025.

complexe organométallique. Selon cette dernière, le ligand se trouve plus ou moins éloigné du substrat, rendant plus ou moins efficace l'induction de chiralité. La catalyse à l'or(I) cationique reflète exactement cette limite : l'or(I) étant un métal divalent, il possède une géométrie linéaire dans laquelle le ligand se retrouve à 180° du substrat.[5] Afin de rapprocher la source de chiralité du substrat, une alternative au ligand chiral a été développée : la stratégie du contre-ion chiral.[6] Cette stratégie consiste à introduire la chiralité non plus sur le ligand mais sur le contre-ion de l'espèce métallique cationique. A la différence d'un ligand situé dans la première sphère de coordination du centre métallique, le contre-ion est situé dans la deuxième sphère et se trouve, par conséquent, plus éloigné du métal.

L'essor du contre-ion chiral a conduit à la publication de nombreuses revues, traitant aussi bien des différents contre-ions et leurs caractéristiques[7,8] que de l'emploi du contre-ion en catalyse asymétrique (organocatalyse, catalyse organométallique).[3f,9-15]

Ces deux types de catalyse se distinguent d'une part par l'utilisation ou non d'un métal de transition M et d'autre part par le mode d'activation du substrat (Schéma I.1). En effet, l'organocatalyse asymétrique est une catalyse sans métal permise par un acide de Brönsted chiral HA*, qui agit à la fois comme catalyseur de la réaction et comme source de chiralité (cas I-Schéma I.1). Tandis qu'en organocatalyse, l'activation du substrat s'effectue par protonation ou liaison hydrogène de l'acide de Brönsted avec un site basique de la molécule, en catalyse organométallique, c'est le métal qui intéragit avec le substrat (cas II-Schéma I.1).

L'espèce active MA* constituée du métal de transition associé au contre-ion chiral peut être générée selon deux processus. Le premier, et le plus commun des procédés, consiste à la former à partir d'un complexe métallique halogéné MX (X = Cl généralement) et d'un sel chiral CA* (avec C = Ag, Na) par précipitation du sel métallique CX correspondant (cas II-a-Schéma I.1). L'espèce active peut également être obtenue à partir d'un acide de Brönsted HA* et d'un complexe organométallique de type M–Me par libération concomittante d'une

[5] Hashmi, A. S. K. *Nature*, **2007**, *449*, 292-293.
[6] Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496-499.
[7] Lacour, J.; Frantz, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 15-19.
[8] Lacour, J.; Hebbe-Viton, V. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 373-382.
[9] Terada, M. *Synthesis* **2010**, *12*, 1929-1982.
[10] Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745-2755.
[11] Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112.
[12] Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.
[13] Parra, A.; Reboredo, S.; Martín Castroa, A. M.; Alemán, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5011-5020.
[14] Mahlau, M.; List, B. *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 630-638.
[15] Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2012**, DOI: 10.1038/NCHEM.1405.

molécule de méthane (cas II-b-Schéma I.1).[16] L'acide chiral peut aussi activer le substrat et agir en synergie avec le métal lors de la catalyse : on parle alors de catalyse coopérative (cas III-Schéma I.1).[17] D'une manière simple et générale, ce processus de catalyse coopérative s'explique par une double activation du substrat, à la fois par l'acide de Brönsted (partie organocatalyse) et par le métal (partie organométallique) :

1) *Activation électrophile*. L'acide de Brönsted chiral HA* active l'électrophile E par protonation ou grâce à la formation d'une liaison hydrogène.

2) *Activation nucléophile*. Le complexe métallique $M^{\oplus}$ active quant à lui le nucléophile $Nu^{\ominus}$ pour former un intermédiaire Nu-M.

Enfin, l'électrophile activé réagit avec le nucléophile pour fournir le produit désiré E-Nu et régénérer à la fois l'acide phosphorique HA* et le complexe organométallique $M^{\oplus}$.

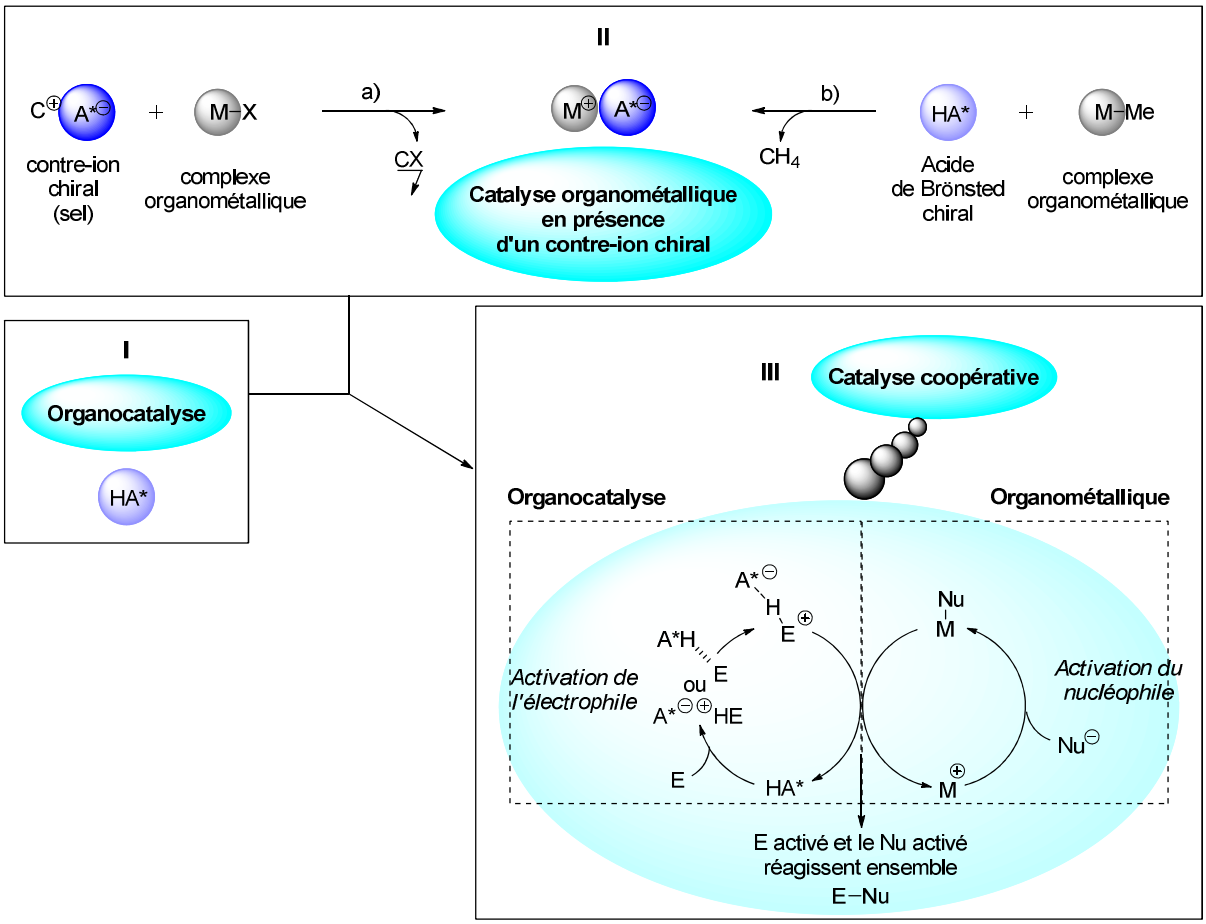


Schéma I.1

[16] a) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182-9183. b) Wang, C.; Han, Z.-Y.; Luo, H.-W.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2266-2269.

[17] Rueping, M.; Theissmann, T.; Kuenkel, A.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798-6801.

Ne pouvant dresser une liste exaustive des méthodes développées autour de cette stratégie du contre-ion chiral en raison de leur grand nombre, le cas de l'organocatalyse (cas I) pure ne sera pas abordé ici et seules les réactions faisant intervenir un métal de transition seront traitées. Dans ce chapitre bibliographique, nous présenterons les différentes réactions organométalliques faisant intervenir un contre-ion chiral et, au travers de ces exemples, la dualité « ligand/contre-ion » sera abordée. Le cas particulier de la catalyse coopérative sera inclus dans cette étude.

Contre-ion chiral et catalyse organométallique en synthèse asymétrique

Depuis une dizaine d'années, l'emploi d'un contre-ion chiral comme source de chiralité en catalyse organométallique a été largement développé et a permis l'obtention d'une large variété de molécules par création de liaisons carbone-hétéroatome, carbone-carbone et/ou carbone-hydrogène. Ainsi, dans cette partie, les diverses réactions organométalliques seront présentées par type de liaison créée. Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la formation de liaisons carbone-hétéroatome.

I- Création de liaisons carbone-hétéroatome

En 2000, Arndtsen rapporte le premier exemple d'utilisation d'un contre-ion chiral en catalyse organométallique. Il décrit l'aziridination du styrène **I.1** par le *N*-tosyliminobenzyliodinane **I.2** en présence d'un complexe de cuivre achiral associé à un borate chiral (*R*)-**I.3**. L'utilisation du benzène comme solvant conduit à l'aziridine (*R*)-**I.4** avec un rendement de 86% et un excès énantiomérique faible de 7%. L'ajout d'un ligand, telles que la 2,2'-bipyridine **I.5** ou la 1,10-phénanthroline **I.6** conduit à une légère amélioration de l'excès (10% *ee*) mais à de plus faibles rendements de l'ordre de 40% (Schéma I.2).[18] Notons enfin que lorsqu'un ligand chiral (*R*)-**I.7** de type *bis*-oxazoline est introduit sur le cuivre, en coopération avec le borate chiral, les excès énantiomériques obtenus montent jusqu'à 24%.

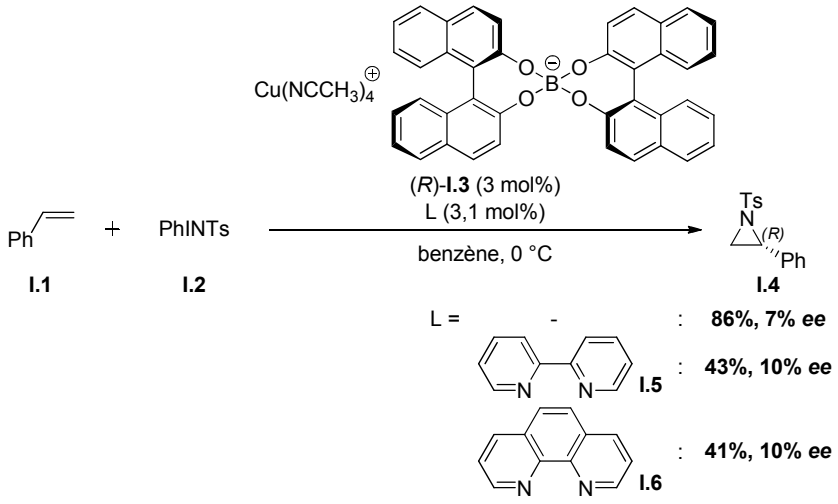
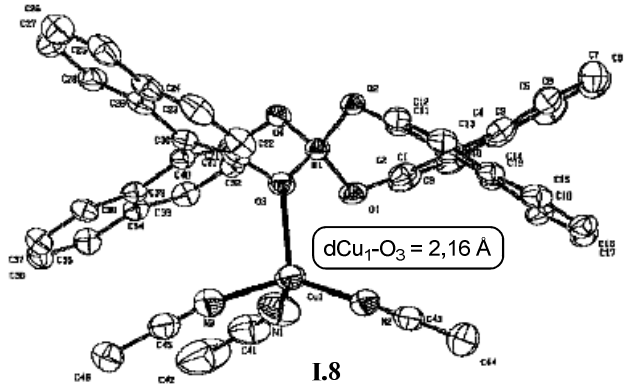


Schéma I.2

[18] Llewellyn, D. B.; Adamson, D.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165-4168.

En absence de ligand, l'analyse des structures RX du complexe de cuivre a révélé la formation de deux complexes isomères co-cristallisés dans un rapport 1:1, le sel de cuivre $Cu(NCCH_3)_4^{\oplus}A^{*\ominus}$ **I.3** (avec A*, le contre-ion borate chiral) et un second isomère **I.8** dans lequel le borate est coordiné *via* son oxygène au complexe de cuivre pour donner $Cu(NCCH_3)_3^{\oplus}A^{*\ominus}$ (d = 2,16 Å-Figure I.1). La RMN ^1H (CD_2Cl_2) de ce complexe de cuivre révèle l'ionisation complète en solution du complexe pour former le sel de cuivre tétrakis(acétonitrile) $Cu(NCCH_3)_4^{\oplus}A^{*\ominus}$ **I.3**, suggérant une faible coordination du borate au cuivre, le borate pouvant dans ce cas être considéré comme un contre-ion.



I.8

Figure I.1

Afin de déterminer plus précisément la nature de l'interaction cation-anion, la structure du complexe a été examinée dans les conditions réelles de catalyse à savoir en présence de 2,2'-bipyridine **I.5** et de styrène **I.1**. Le complexe **I.9** obtenu a pu être cristallisé et la structure RX est représentée ci-après (Figure I.2). On constate que le cuivre est coordiné à la fois au styrène et au ligand bidentate. On note d'ailleurs une augmentation de la longueur de liaison Cu-O (d = 2,55 Å) en comparaison avec le système précédent $Cu(NCCH_3)_4^{\oplus}A^{*\ominus}$ (d = 2,16 Å). Le borate forme, avec ses deux groupements binaphtoles, une poche chirale dans laquelle le cation métallique peut se placer. Cette interaction entre le cuivre cationique et le contre-ion chiral est probablement à l'origine de l'énantiosélectivité.

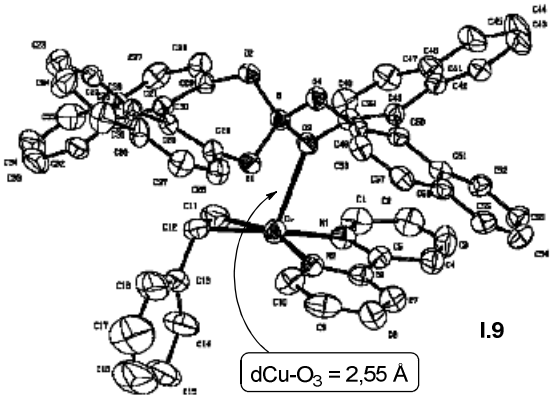


Figure I.2

La création de liaisons carbone-hétéroatome peut être réalisée selon divers processus. Au sein de cette partie, nous aborderons la formation de ces liaisons par type de réaction et nous nous intéresserons dans un premier temps aux réactions de cycloisomérisation.

A- Réactions de cycloisomérisation

1- Catalyse à l'or

Les premières études portant sur l'emploi d'un contre-ion comme source de chiralité pour les réactions de cycloisomérisation ont été réalisées dans le cas de la catalyse à l'or.[19-25]

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'induction de chiralité par un ligand dans le cas de la catalyse à l'or(I) peut être difficile en raison de la géométrie linéaire de ce complexe, le ligand se trouvant à l'opposé du substrat. L'utilisation d'un contre-ion chiral, plus proche du substrat, a donc été envisagée.

a- Cycloisomérisations énantiosélectives de dérivés alléniques

En 2007, Toste est le premier à démontrer la puissance de cette stratégie en l'appliquant à des réactions de cycloisomérisation d'allénols et d'allénesulfonamides.[6] Dans ces conditions, lorsque la chiralité est introduite sur un ligand de type SEGPHOS ou BINAP,

[19] Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178-2181.
[20] Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221.
[21] Sengupta, S.; Shi, X. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609-619.
[22] Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Synlett* **2010**, *5*, 675-691.
[23] Hashmi, A. S. K.; Hubbert, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1010-1012.
[24] Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896-7936.
[25] Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211.

de faibles excès énantiomériques sont atteints (8% *ee* maximum). En revanche, lorsque la cycloisomérisation énantiosélective de l'allénol **I.10** ou de l'allénamide **I.11** est réalisée dans le benzène, en présence du phosphate d'argent chiral (*R*)-**I.12** et du complexe d'or dinucléaire dppm$(AuCl)_2$ ou du complexe d'or mononucléaire $Ph(CH_3)_2PAuCl$, les tétrahydrofuranes **I.13** et tétrahydropyrrolidines **I.14** sont obtenues avec d'excellents rendements (≥ 90%) et énantiosélectivités (≥ 96% *ee*) (Schéma I.3). Notons que l'utilisation de solvants plus polaires tels que le nitrométhane, l'acétonitrile ou le THF, dans le cas de la cycloisomérisation d'allénols, conduit à des excès énantiomériques plus faibles de 18%, 37% et 76% respectivement.

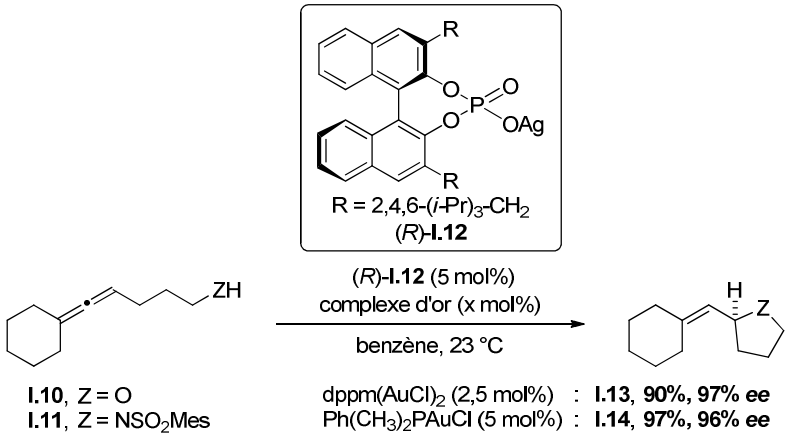


Schéma I.3

Cette étude a été étendue à la cycloisomérisation d'hydroxylamines **I.15** (Schéma I.4).[26] L'emploi d'un contre-ion chiral introduit sous forme de sel d'argent Ag(*S*)TRIP (*S*)-**I.12**, en présence du complexe d'or dinucléaire dppm$(AuCl)_2$, permet l'obtention des isoxazolidines **I.16** avec d'excellents rendements (75-98%) et des énantiosélectivités quasi-totales (≥ 98%). Il est important de noter qu'une fois encore, l'utilisation seule de ligands chiraux de type BINAP s'avère totalement inefficace dans la cyclisation de ces substrats.

[26] Lalonde, R. L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598-601.

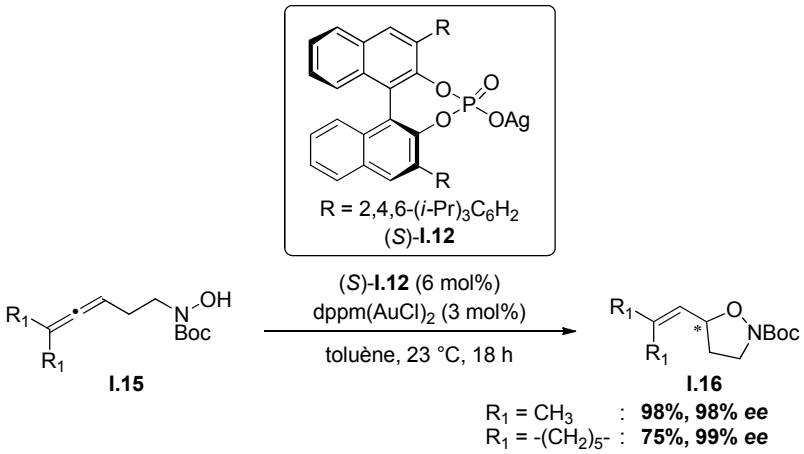


Schéma I.4

Dans le cas de l'allène carboxylique **I.17**,[6] lorsque la chiralité est apportée uniquement par le ligand (*R*)-BINAP **I.18** seul (Schéma I.5-entrée 1) ou par le sel d'argent Ag(*R*)TRIP **I.12** seul (entrée 2), le produit de cyclisation **I.19** est obtenu avec un excès énantiomérique décevant de 38% et 12% respectivement. En revanche, lorsque le contre-ion chiral phosphate (*R*)-**I.12** est combiné avec le (*S*)-BINAP **I.18** comme ligand chiral, un effet coopératif des deux espèces appariées est observé : l'excès augmente considérablement pour atteindre 82% (entrée 4). Notons que lorsque le BINAP énantiomère est introduit, la paire désappariée (*R*)-**I.12**/(*R*)-**I.18** conduit aux produits cyclisés avec une énantiosélectivité négligeable (3% *ee*) (entrée 3).

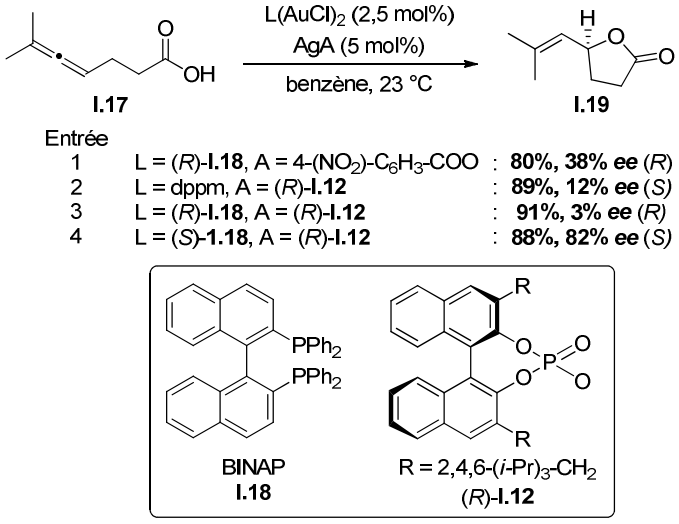


Schéma I.5

En 2010, Mikami décrit à son tour cet effet synergique pour la cycloisomérisation d'allénols de formule générale **I.20** portant un lien *gem*-dialkyle (Schéma I.6).[27] La coopération des deux sources de chiralité aboutit à la formation des furanes de type **I.23** avec d'excellents rendements (75-98%) et des énantiosélectivités comprises entre 70% et 95%.

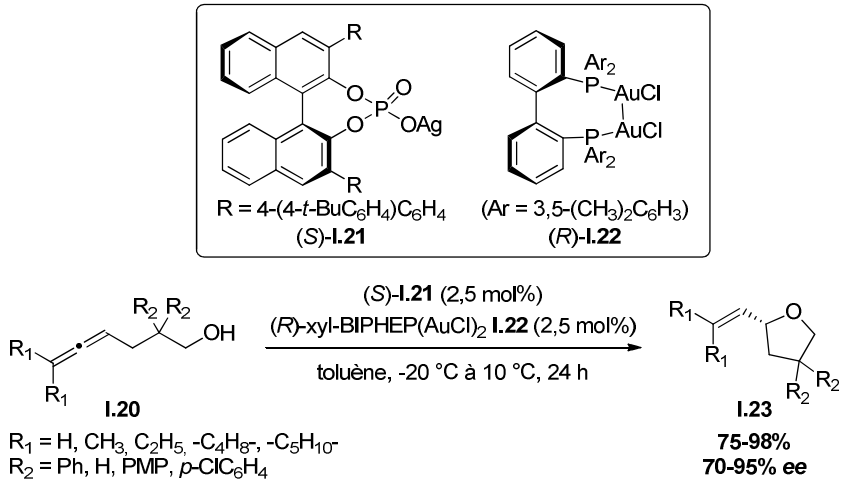


Schéma I.6

Afin de comprendre la réactivité de ces nouveaux systèmes catalytiques, différentes études ont été entreprises.

b- Discussion sur la nature du système catalytique

Dans le cas de la coordination du 4-méthyl-styrène par un complexe d'or(I) cationique, une étude réalisée par le groupe de Macchioni, en 2009, a permis de déterminer la position du contre-ion BF_4^- en fonction du ligand considéré (phosphine ou NHC).[28] La coordination dissymétrique du 4-méthyl-styrène par le complexe d'or(I) a été mise en évidence par RMN et ce, quel que soit le ligand envisagé. Cette observation a été confirmée par DFT : la distance entre l'atome d'or et l'atome C_1 (dAu-C_1 = 2,27 Å) est plus faible qu'avec l'atome C_2 (dAu-C_2 = 2,55 Å) (Schéma I.7). L'étude de la distribution des charges pour chaque système a permis de distinguer les zones où la charge positive est la plus concentrée et donc la zone où le contre-ion BF_4^- a la plus forte probabilité de se situer : sur l'oléfine pour un ligand triphénylphosphine (Schéma I.7-a) et sur le ligand lui-même dans le cas d'un NHC (1,3-*bis*-(di-*iso*-propylphényl)-imidazole-2-ylidène) (Schéma I.7-b). Notons que dans les deux

[27] Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3131-3135.
[28] Zuccaccia, D.; Belpassi, L.; Tarantelli, F.; Macchioni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3170-3171.

cas, la fraction de charge positive portée par l'or étant très faible, le contre-ion est probablement situé loin de l'atome d'or.

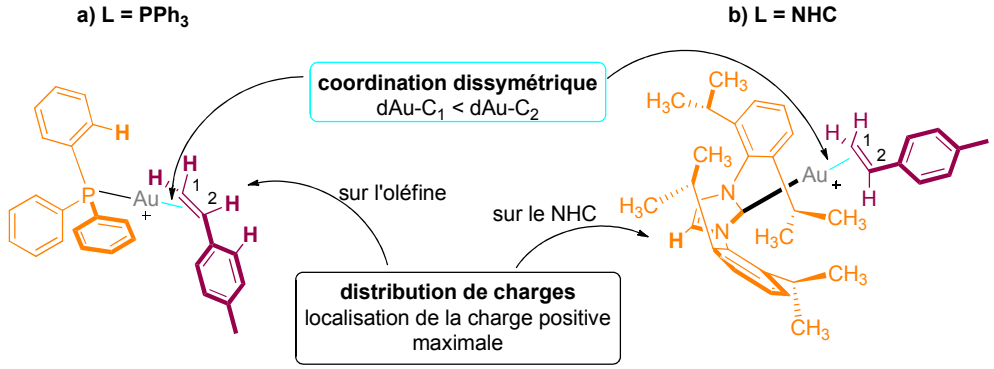


Schéma I.7

Dans les deux cas de figure, une étude RMN 2D $^{19}F/^{1}H$-HOESY a été réalisée, révélant les différentes interactions entre les atomes de BF_4^- et le système ligand-métal-substrat (Schéma I.8). Dans le cas où le ligand est une phosphine (Schéma I.8-a), le contre-ion se situe dans une zone proche du substrat. En revanche, dans le cas du NHC (Schéma I.8-b) et en raison d'interactions électronique et stérique, le contre-ion reste confiné derrière le NHC. Ainsi, l'induction de sélectivité par le contre-ion dans le cas de ligand de type phosphine serait *a priori* meilleure que dans le cas de ligand NHC.

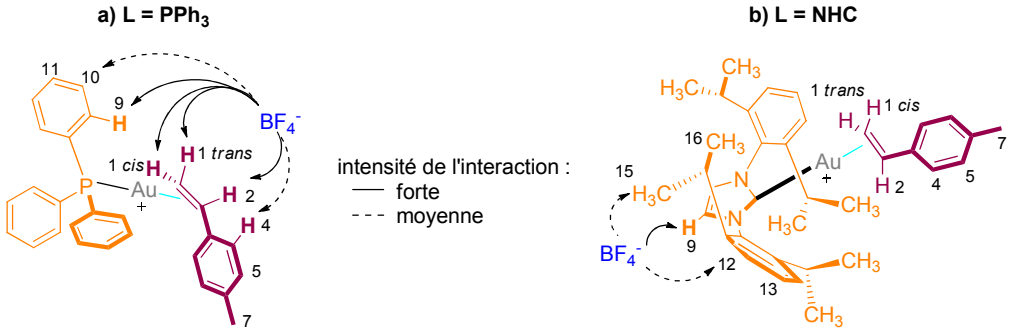


Schéma I.8

Dans le cas de la catalyse à l'or(I) en présence d'un phosphate d'argent chiral, des études remettent en cause la nature même du « contre-ion ». En effet, les structures RX de ces complexes organométallique révèlent des distances de liaisons relativement faibles entre le complexe d'or et l'oxygène du contre-ion phosphate, indiquant plus une liaison covalente qu'une liaison cationique.

Mikami a publié la structure RX d'un complexe d'or dicationique (*R*)-**I.26** obtenu majoritairement sous forme d'un unique diastéréoisomére (*rd* = 96:4) à partir du complexe d'or chloré (±)-**I.24** portant un ligand *bis*-(phospharyl)biphényle racémique et du sel d'argent chiral (*S*)-**I.25**, par isomérisation du complexe racémique correspondant (acétone, 100 °C). Les distances de liaisons Au-O obtenues sont de l'ordre de 2,06 Å (Schéma I.9).[29] Cette distance indique une liaison forte entre le cation aurique et le phosphate. En effet, pour comparaison, une analyse statistique de 96 structures cristallines de la « Cambridge Structural Database » avec le motif P-Au-O donne les longueurs de liaisons moyennes pour Au-O de 2,06 Å.

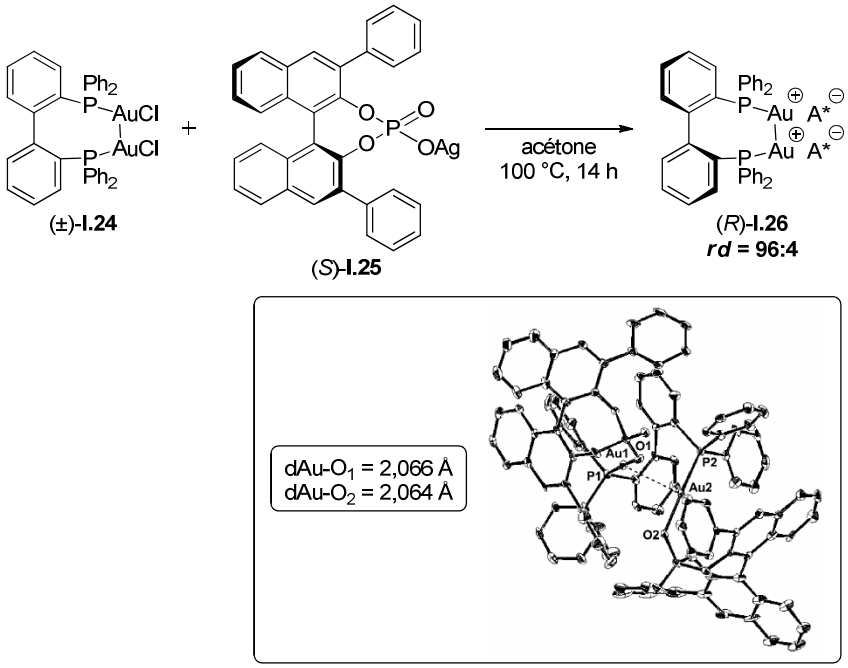


Schéma I.9

La structure RX publiée en 2011 par Echavarren, confirme ces résultats. Dans ce complexe Au(I)-phosphate (*R*)-**I.27**, obtenu à partir de Ph_3PAuCl et du phosphate d'argent **I.28** dérivé du BINOL et substitué par des groupements triphénylsilyles,[30] la distance Au-O vaut 2,056 Å, valeur en accord avec celle décrite par Mikami (Schéma I.10). Ce catalyseur s'est avéré totalement inactif vis-à-vis de la cyclisation de l'ényne **I.29** alors que pour le même substrat, son analogue $Ph_3PAuNTf_2$ conduit au diène-1,3 **I.30** avec un rendement de 97%.[31] Ce résultat expérimental suggère que le contre-ion phosphate resterait coordiné à l'or et empêcherait ainsi le cycle catalytique.

[29] Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073-6077.
[30] Raducan, M.; Moreno, M.; Bour, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 52-54.
[31] Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.

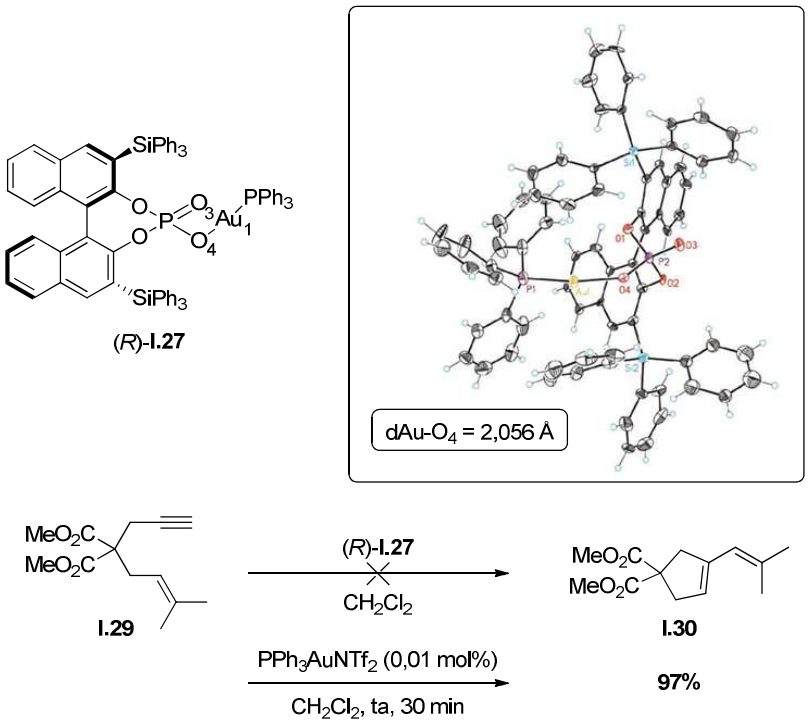


Schéma I.10

Récemment, les travaux de Nguyen concernant l'étude du complexe (*R*)-**I.31** (Schéma I.11) sont venus corroborer les résultats obtenus par Echavarren.[32]

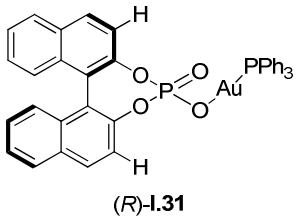


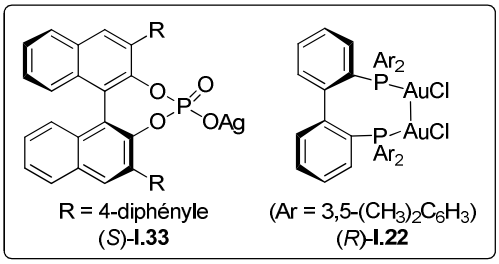
Schéma I.11

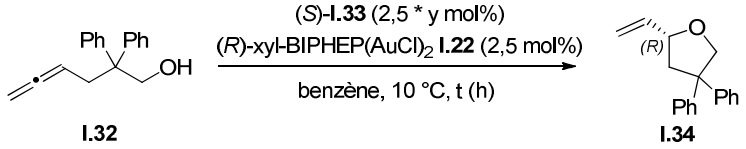
L'étude des spectres de ce complexe en solution dans le toluène obtenus par EXAFS (« Extendal X-ray absorption fine structure spectroscopy ») indique l'existence d'une liaison forte entre l'oxygène du phosphate et l'or cationique (2.021 Å). Cette liaison s'avère plus courte que celles décrites par Mikami ou Echavarren probablement en raison du plus faible encombrement stérique du phosphate. En outre, une étude RMN ^{31}P a mis en évidence l'état non dynamique de cette liaison, soulignant la coordination du phosphate à l'or au cours de la catalyse, celui-ci agit donc dans ce cas essentiellement comme un ligand. Soulignons toutefois

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

que cette étude n'a pû être menée avec un phosphate 3,3'-disubstitués, en raison de problèmes de solubilité.

En 2010, dans le cas de complexes de type di-or, Mikami s'intéresse à l'influence de la quantité en contre-ion chiral sur l'excès énantiomérique du produit d'alcoxylation (*R*)-**I.34** (Tableau I.1).[27] Il constate une augmentation de l'énantiosélectivité lorsque moins de deux équivalents en sel d'argent (*S*)-**I.33** sont introduits (entrées 2 et 3 *vs* entrée 1-Tableau I.1), les meilleurs résultats étant obtenus avec un seul équivalent. Cet effet a également été observé par Toste dans le cas de complexes d'or liés à des ligands chiraux et associés à un contre-ion achiral.[33]





Entrée	y	t (h)	rdt	*ee*
1	2,0	24	75%	75%
2	1,5	22	82%	82%
3	1,0	20	86%	83%

Tableau I.1

Une étude RMN ^{31}P réalisée dans le benzène-d_6 à partir du complexe d'or (*R*)-xyl-BIPHEP(AuCl)$_2$ **I.22** et d'un équivalent de sel d'argent chiral (*S*)-**I.33**, a permis de déterminer les différentes espèces formées. Un mélange de complexes neutre/monocationique/dicationique **I.22/I.35/I.36** est obtenu dans un rapport 0,5:1,0:0,3. En présence de deux équivalents du sel (*S*)-**I.33**, seul le complexe dicationique (*R*)-**I.36** est obtenu. Ce dernier conduit à un excès énantiomérique plus faible de 75% lors de la cycloisomérisation de l'allénol **I.32** (entrée 1-Tableau I.1), en comparaison avec les excès de 82% et 83% obtenus lorsque 1 ou 1,5 equivalents de sel d'argent sont utilisés (entrées 2 et 3-

[33] Lalonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452-2453.

Tableau I.1). Le complexe neutre **I.22** étant inerte, nous pouvons en déduire que l'espèce catalytique monocationique (*R*)-**I.35** est celle qui conduit aux excès énantiomériques les plus intéressants (Schéma I.12). Toutefois, ces résultats sont tout de même à prendre avec précaution.

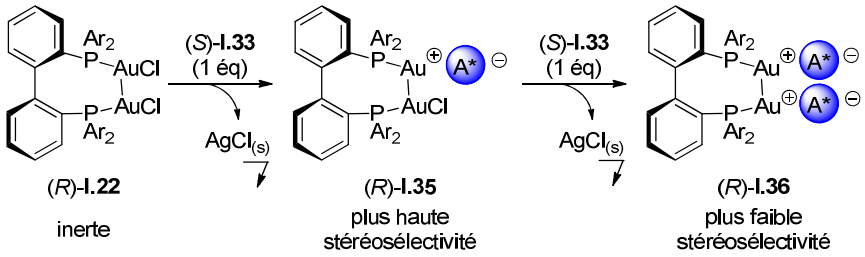


Schéma I.12

Après ces travaux pionniers sur la cycloisomérisation d'allénols et d'allénamides par catalyse à l'or, de nouveaux systèmes basés sur l'emploi d'autres métaux de transition tels que l'argent ou le cuivre ont également été développés.

2- Catalyse à l'argent

Très récemment, Hong a décrit la cycloisomérisation asymétrique d'alcools α-alléniques **I.37** racémiques catalysée par un phosphate d'argent chiral (*S*)-**I.33**. Celle-ci passe par un dédoublement cinétique de l'alcool correspondant. Le 2,5-dihydrofurane formé **I.38** et l'énantiomère de l'allénol n'ayant pas réagi **I.37** sont isolés avec des excès énantiomériques compris entre 41% et 93% (Schéma I.13).[34]

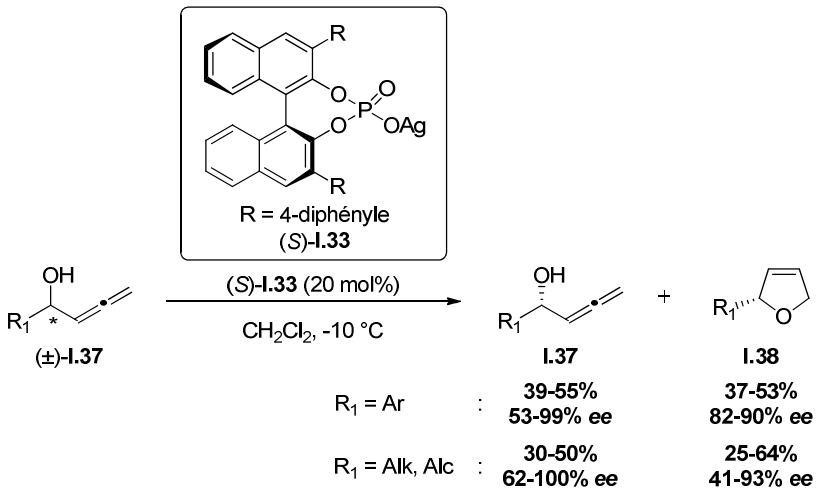
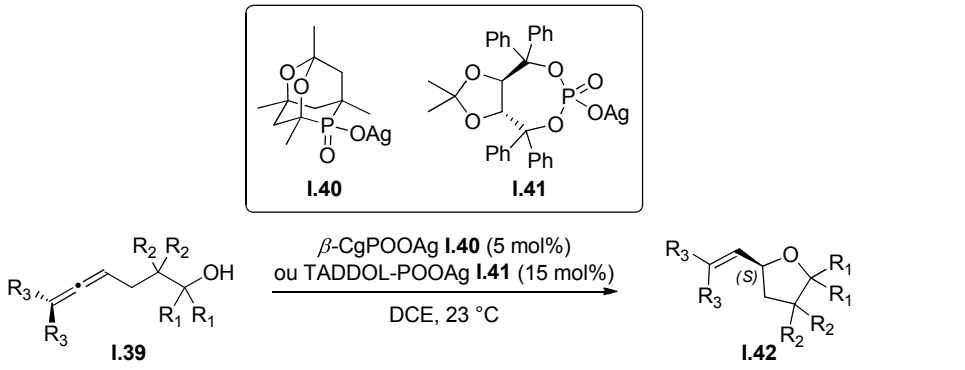


Schéma I.13

[34] Wang, Y.; Zheng, K.; Hong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4096-4099.

Récemment, Hii décrit la cycloisomérisation 5-*exo-trig* asymétrique d'allénols **I.39** comportant un lien à trois carbones incluant un groupement *gem*-diphényle. Lorsque ces derniers sont traités par un phosphinate d'argent chiral β-CgPOOAg **I.40** ou par un phosphate d'argent chiral TADDOL-POOAg **I.41** dérivé du TADDOL, les tétrahydrofuranes **I.42** désirés de configuration (*S*) sont obtenus avec des excès énantiomériques variables selon la nature du substrat (Schéma I.14).[35] D'une manière générale, si le sel d'argent β-CgPOOAg permet d'obtenir des cyclisations plus rapides que le sel dérivé du TADDOL, les deux catalyseurs d'argent montrent des sélectivités relativement similaires dans la cyclisation de ces allénols (18-73% *ee*). Si le groupement *gem*-diphényle est positionné en α (R_1 = Ph), et non plus en β de l'alcool, les excès énantiomériques restent comparables (43% et 34% *ee* respectivement pour **I.40** et **I.41**) mais la réaction est alors beaucoup plus lente (15 h et 168 h respectivement), probablement en raison de la gêne stérique ainsi engendrée.



				β-CgPOOAg **I.40** / TADDOL-POOAg **I.41**
R_1 = H ;	R_2 = Ph ;	R_3 = H	:	**28% *ee*** (2 h) **/ 18% *ee*** (8 h) (conversions : **100%**)
		R_3 = Me	:	**97%, 34% *ee*** (2 h) **/ 98%, 36% *ee*** (8 h)
		R_3 = -$(CH_2)_5$-	:	**96%, 67% *ee*** (2 h) **/ 99%, 73% *ee*** (8 h)
R_1 = Ph ;	R_2 = H ;	R_3 = Me	:	**95%, 43% *ee*** (15 h) **/ 33%, 34% *ee*** (168 h)

Schéma I.14

3- Catalyse au cuivre

En 2011, Toste rapporte un exemple de réaction tandem catalysée par un complexe de cuivre(II)-phosphate d'argent chiral **I.45** et faisant intervenir la cycloisomérisation de 2-(1-alcényl)-2-alcèn-1-ones variées **I.43** suivie de l'addition d'indoles **I.44**.[36] Notons que la catalyse en présence du sel d'argent seul donne déjà de bons excès énantiomériques (jusqu'à

[35] Arbour, J. L.; Rzepa, H. S.; Contreras-García, J.; Adrio, L. A.; Barreiro, E. M.; Hii, K. K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11317-11324.
[36] Rauniyar, V.; Wang, Z. J.; Burks, H. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8486-8489.

74%), la présence de cuivre permettant l'obtention des produits avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 94% (Schéma I.15).

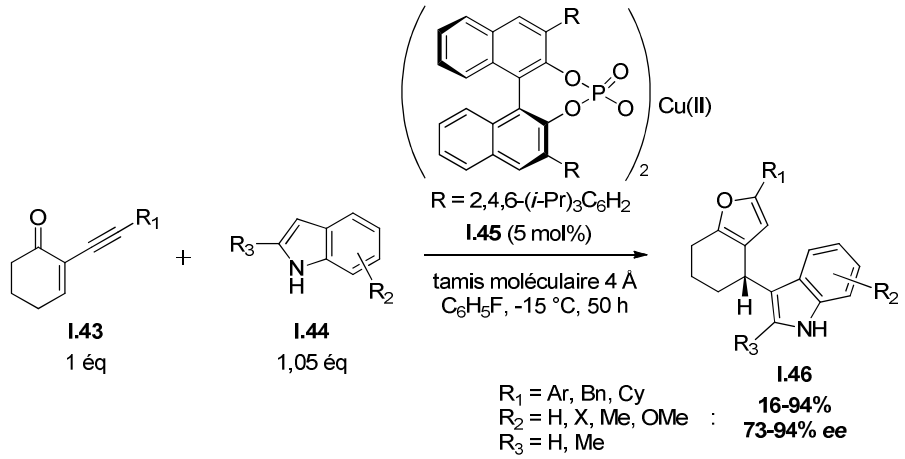


Schéma I.15

Différentes expériences de spectroscopie et de spectrométrie (RMN ^{1}H, UV-visible, HRMS), réalisées afin d'élucider le mécanisme de la réaction, ont mis en évidence la formation d'un complexe Cu-indole **I.47**. Un mécanisme faisant intervenir cette espèce a été proposé (Schéma I.16). L'activation de l'α-alcynylcétone **I.43** par coordination du complexe **I.47** sur la triple liaison conduit, par cycloisomérisation de type 5-*endo-dig* de la fonction carbonylée, à des intermédiaires **I.49** et **I.50** dans lesquels le phosphate est soit un ligand anionique soit un contre-ion. L'addition nucléophile d'une molécule d'indole **I.44** sur le carbocation conduit au produit désiré **I.46** et, après protodémétalation, à la régénération du complexe Cu-indole **I.47**. Cet exemple reflète la dualité contre-ion/ligand pouvant exister au cours d'un cycle catalytique.

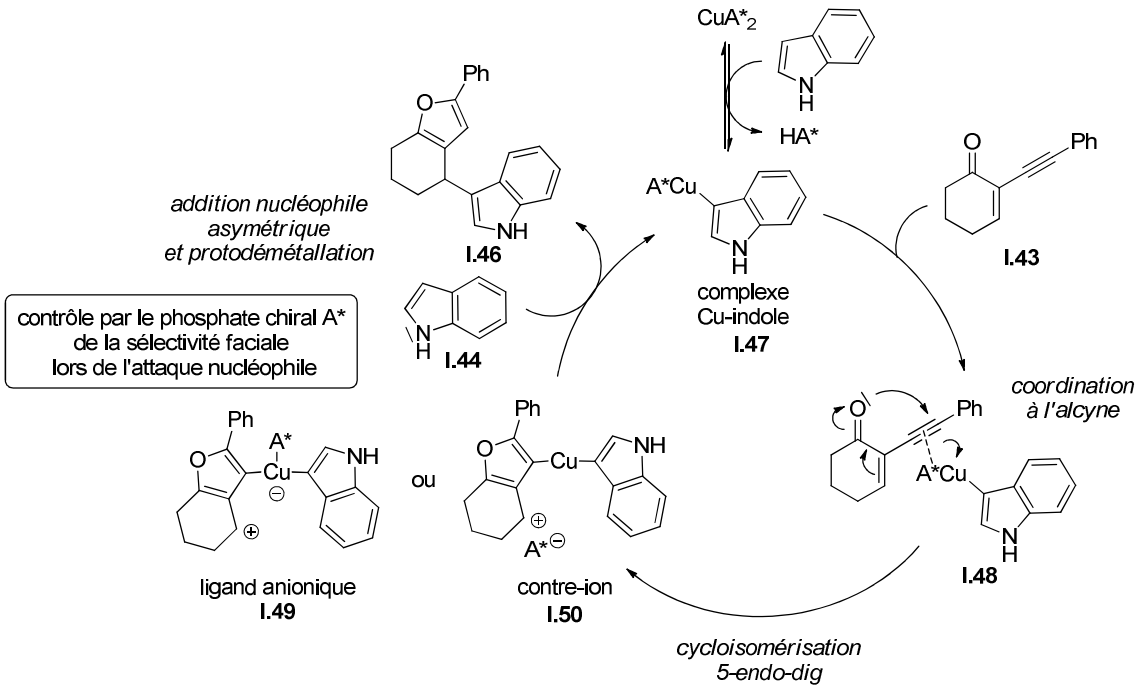


Schéma I.16

B- Diamination

En 2009, Shi décrit la diamination de diènes-1,3 **I.51** catalysée par des sels de cuivre(I) chiraux (*R*)-**I.53** provenant de la réaction entre le phosphate de Cu(I) et une monophosphine.[37] En présence de 1,3-di-*tert*-butyldiaziridinone **I.52** comme source d'azote, diverses amines vicinales **I.54** sont obtenues avec des rendements et excès énantiomériques encourageants (49-61% *ee*) (Schéma I.17).

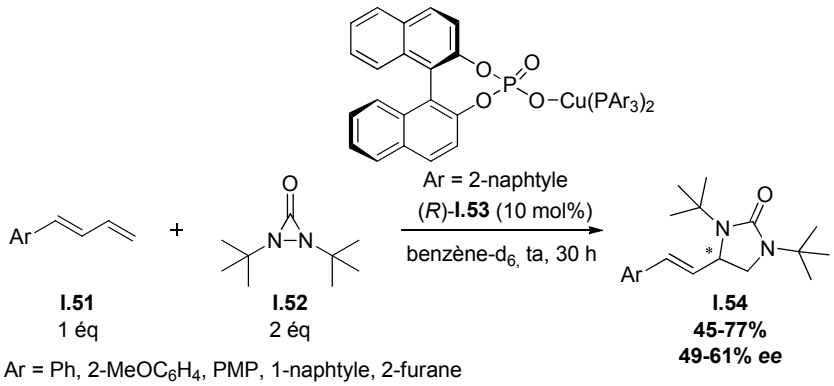


Schéma I.17

[37] Zhao, B.; Du, H.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8392-8395.

C- Dihydroxylation de Sharpless

Afonso décrit la préparation de diols vicinaux chiraux **I.57** par dihydroxylation asymétrique de Sharpless catalysée par un complexe d'osmium, la chiralité étant apportée par le solvant de la réaction. Ce liquide ionique chiral[38] est formé par le carboxylate de l'acide quinique associé au tétra-*n*-hexyl-diméthylguanidinium **I.56** (Schéma I.18).[39] Les diols vicinaux **I.57** sont obtenus avec d'excellents rendements (≥ 92%) et de très bonnes énantiosélectivités (72-85% *ee*). Dans le cas particulier des liquides ioniques, la chiralité est clairement induite par le contre-ion chiral (anion carboxylate).

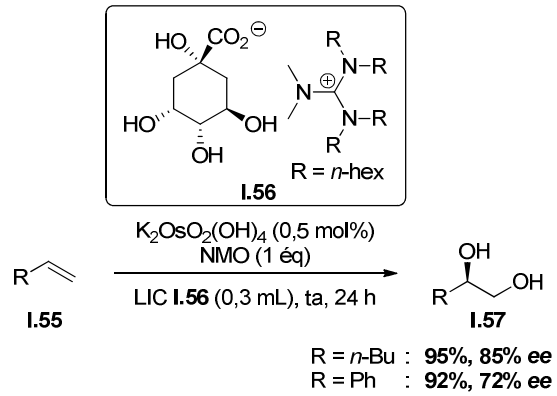


Schéma I.18

D- Réarrangement d'Overman

En 2011, List s'est interessé à l'application de cette stratégie au réarrangement d'Overman. Cette réaction repose sur l'utilisation conjointe d'un ligand chiral et d'un contre-ion chiral A*.[40] Dans le cas où le ligand du palladium est l'α-méthyle benzylamine (*S*)-**I.59** et le contre-ion est apportée par Ag(*S*)TRIP **I.12**, les imidates **I.58** conduisent aux amides allyliques chiraux **I.60** avec d'excellents rendements (90-97%) et énantiosélectivités (84-98% *ee*) (Schéma I.19). Soulignons que le sel d'argent seul est totalement inactif et que lorsque la réaction est réalisée uniquement avec le complexe de palladium chiral (*S*)-**I.59**, l'amide issue du réarrangement est racémique en dépit de la chiralité apportée par le ligand. Ces résultats montrent donc que c'est le complexe de palladium qui permet de catalyser la réaction et d'autre part que l'énantiosélectivité est bien induite par le contre-ion chiral.

[38] Yu, S.; Lindeman, S.; Tran, C. D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2576-2591.
[39] Branco, L. C.; Gois, P. M. P.; Lourenço, N. M. T.; Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. M. *Chem. Commun.* **2006**, 2371-2372.
[40] Jiang, G.; Halder, R.; Fang, Y.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9752-9755.

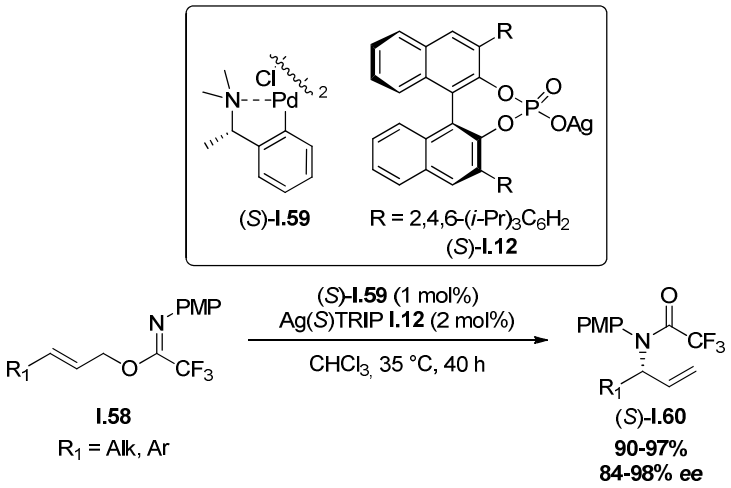


Schéma I.19

Après plusieurs tentatives de cristallisation infructueuses du complexe Pd-**I.61**, l'ajout de *N*-méthylimidazole **I.62** (2 éq) a conduit au complexe Pd-**I.63** (Schéma I.20). Ce dernier a pu être cristallisé et fournir une structure RX révélant notamment une longueur de liaison Pd–O entre le complexe de Pd et l'oxygène du phosphate chiral de 2,149 Å. Par conséquent, il semblerait là aussi que le phosphate chiral agirait plutôt comme un ligand anionique du palladium que comme un « réel » contre-ion. Contrairement à Pd-**I.61**, Pd-**I.63** est catalytiquement inactif, probablement en raison de l'absence de site de coordination vacant pour l'activation de la double liaison du substrat.

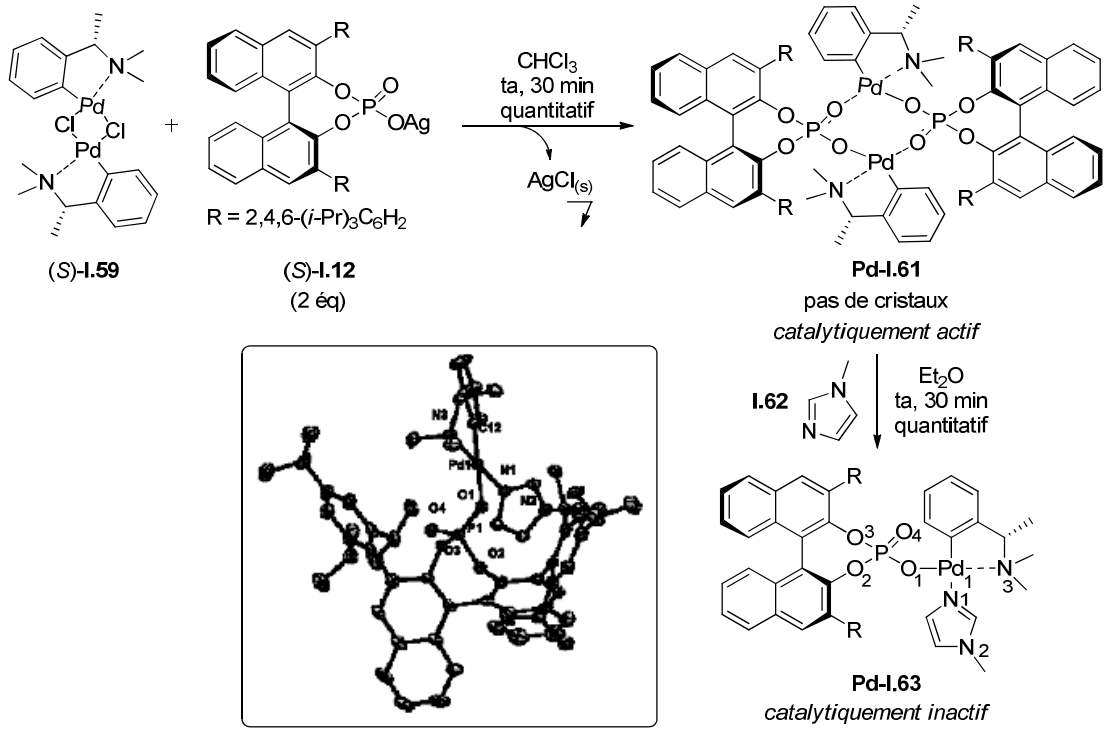


Schéma I.20

Lors de ce réarrangement, l'énantiomère (*S*)-**I.60** se forme préférentiellement. Afin de rationaliser cette stéréosélectivité, des modèles ont été proposés, impliquant le complexe Pd-**I.63** dans lequel le ligand imidazole a été remplacé par l'oléfine du substrat **I.58** (Schéma I.21). Deux états de transition diastéréoisomères ont été proposés. Des interactions stériques entre les groupements aryles du substrat et le substituant triisopropylphényle du contre-ion phosphate défavoriseraient l'état de transition $\mathbf{ET_1}$ conduisant à l'isomère (*R*)-**I.60** (Schéma I.21-a). Le réarrangement pourrait alors se produire *via* l'état de transition $\mathbf{ET_2}$ pour conduire à l'isomère (*S*) (Schéma I.21-b).

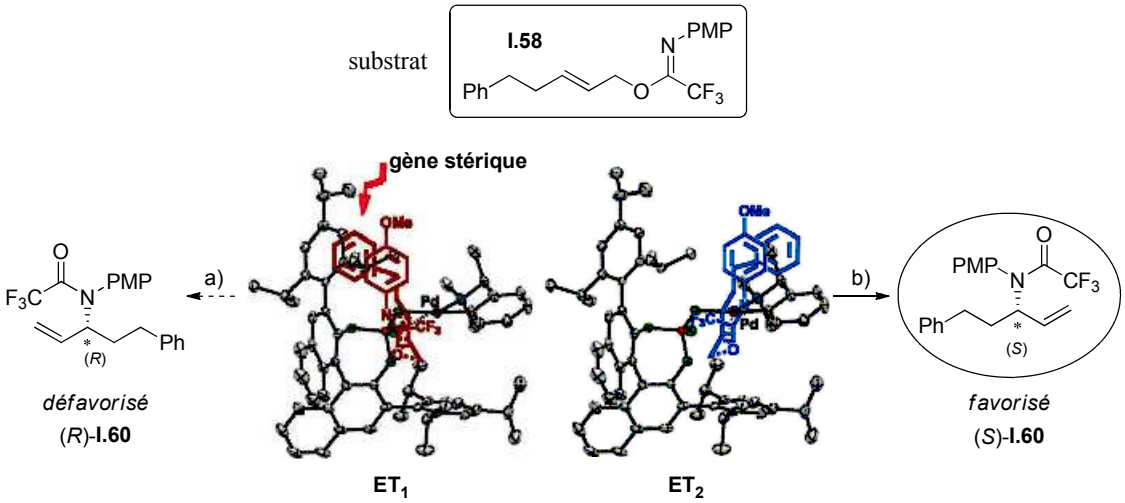


Schéma I.21

E- Epoxydation

Le seul et unique exemple d'époxydation asymétrique en présence d'un contre-ion chiral a été développé en 2010 par List. En présence d'iodosylbenzène comme oxydant et d'un complexe de Mn(III)-salen cationique achiral associé à un phosphate binaphthole optiquement actif **I.65**, les oléfines **I.64** donnent les époxydes **I.66** avec, dans la plupart des cas, de très bons rendements (80-99%) et hautes énantiosélectivités (32-96% *ee*) (Schéma I.22).[41] Différents solvants ont été testés, les solvants les plus polaires conduisant à des énantiosélectivités plus faibles.

[41] Liao, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 628-631.

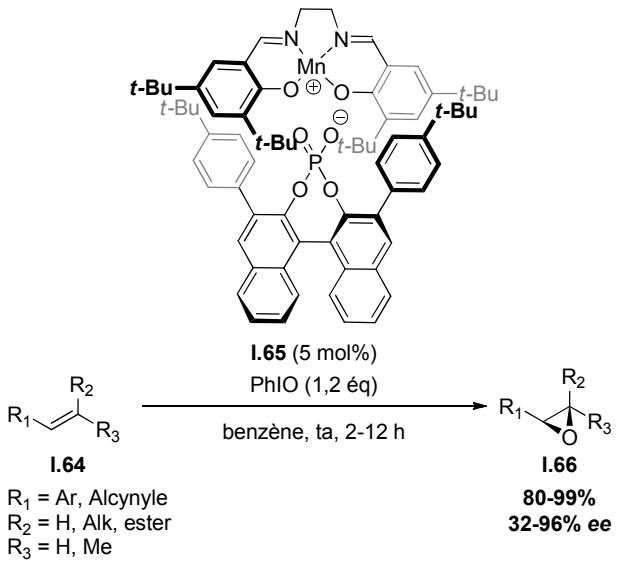


Schéma I.22

L'efficacité de ce système catalytique résulte probablement du caractère faiblement covalent de la paire ionique, en raison des groupements encombrants portés par les deux espèces (*t*-BuPh et di-*t*-BuPh). L'oxydation du manganèse de **I.67** par l'iodosylbenzène PhIO, qui se produit en *anti* du contre-ion chiral, conduit à la désymétrisation du complexe au niveau du lien CH_2CH_2 de la diimine (Schéma I.23-éq.(1)). Le phosphate s'arrange alors de telle sorte que ses groupements aryles se superposent par π-stacking avec les noyaux di-*t*-BuPh des ligands du catalyseur métallique et il stabilise ainsi une conformation énantiomorphique spécifique du complexe métallique **I.65**, qui peut alors agir comme un catalyseur énantiosélectif (Schéma I.23-éq.(2)). L'approche du substrat s'effectue alors par la face supérieure à savoir du côté de la fonction « Mn=O ». Une étude plus poussée serait nécessaire afin d'expliquer précisément l'énantiosélectivité de la réaction.

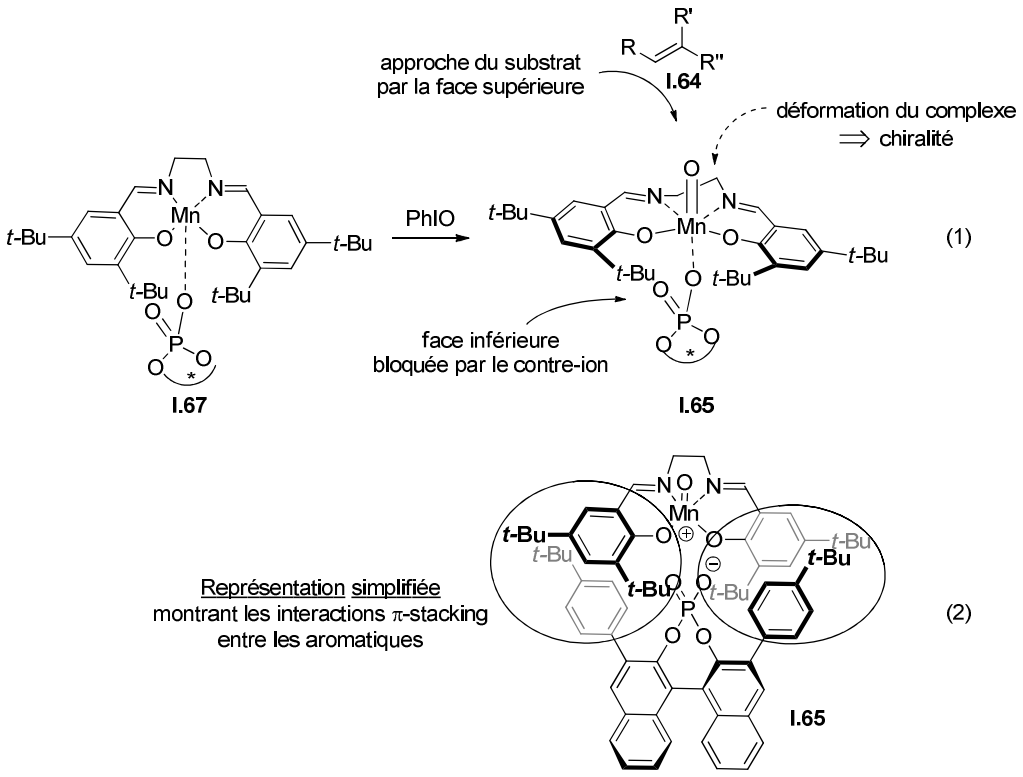


Schéma I.23

Depuis les travaux précurseurs d'Arndtsen en 2000[18] et de Toste[6] en 2007, l'utilisation du contre-ion chiral pour la création de liaisons carbone-hétéroatome (carbone-oxygène et carbone-azote) s'est intensifiée. Le développement de nouveaux systèmes catalytiques notamment par l'extension à d'autres complexes métalliques (M = Ag, Os, Pd, Mn,…) a permis l'application de ce concept à diverses réactions telles que des dihydroxylations, des époxydations, des diaminations ou encore des réarrangement.

L'emploi d'un contre-ion chiral comme source de chiralité a également été impliquée dans la création de liaison carbone-carbone.

II- Création de liaisons carbone-carbone

A- Hydrocarboxylation

En 1990, Alper décrit l'hydrocarboxylation d'oléfines, catalysée par un complexe de palladium, en présence de $CuCl_2$ et d'un phosphate chiral BNPA **I.70**.[42] Les acides 2-arylpropioniques tels que l'ibuprofène et le naproxène, agents anti-inflammatoires non

[42] Alper, H.; Hamel, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2803-2804.

stéroïdiens, sont synthétisés avec d'excellents rendements et énantiosélectivités à partir du *p*-isobutylstyrène **I.68** et du 2-vinyl-6-méthoxynaphthalène **I.69**, respectivement (Schéma I.24). L'emploi de l'acide (*S*)-BNPA **I.70** conduit dans les deux cas à la formation majoritaire des énantiomères (*S*) désirés. Signalons que cette réaction est réalisée dans des conditions douces (ta, 1 atm) et qu'elle est totalement régiosélective.

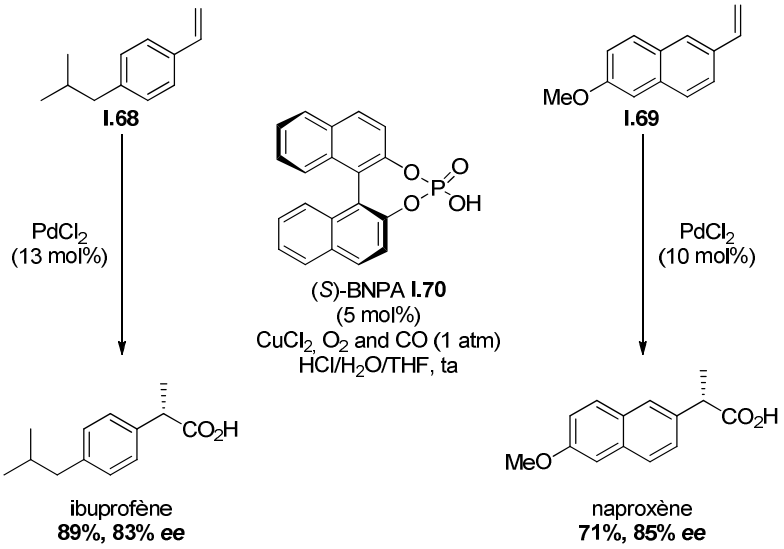


Schéma I.24

B- Cycloaddition aromatique

En 1992, McNervey rapporte la cycloaddition aromatique d'une biphényle diazocétone **I.71**, catalysée par un complexe de rhodium organophosphate (*S*)-**I.72**.[43] Le tricycle **I.73** est obtenu avec un rendement de 80% et un excès énantiomérique de 60% (Schéma I.25).

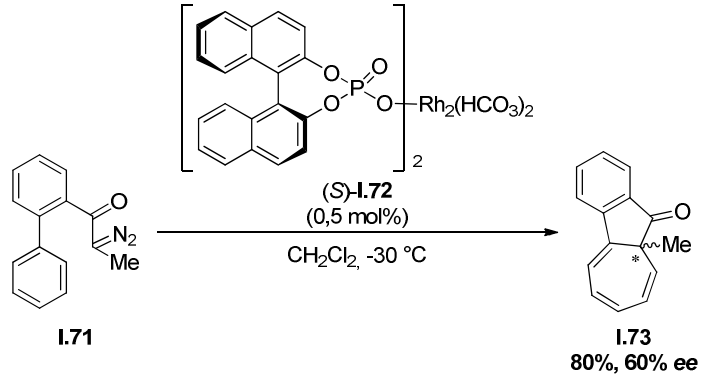


Schéma I.25

[43] McCarthy, N.; McKervey, M. A.; Ye, T.; McCann, M.; Murphy, E.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5983-5986.

C- Cyclopropanation

L'unique exemple de cyclopropanation asymétrique qui fait clairement intervenir un contre-ion chiral a été décrit par Arndtsen.[18] Cette étude, débutée en 2000, en parallèle de ses travaux d'aziridination (I-A) traite de la cyclopropanation du styrène **I.1** par l'éthyldiazoacétate **I.74**, catalysée par un sel de cuivre cationique associé à un contre-ion borate. En présence du ligand chiral (*S*)-*bis*-(oxazoline) (*S*)-**I.7** et d'un borate dérivé du BINOL (*R*)-**I.3**, la formation des cyclopropanes *cis*-**I.75** et *trans*-**I.75** est obtenu avec des rendements n'excédant pas 34%, et des excès énantiomériques pouvant atteindre 28% dans le meilleur des cas ((*S*)-**I.3**, 0 °C) (Schéma I.26). Cet exemple souligne clairement l'effet de contre-ion. Pour l'isomère *cis*-**I.75**, la paire ligand(*S*)-**I.7**-borate(*S*)-**I.3** conduit à un excès énantiomérique de 28% contre 6% pour la paire ligand(*S*)-**I.7**-borate(*R*)-**I.3**. *A contrario*, pour l'isomère *trans*-**I.75**, la paire ligand(*S*)-**I.7**-borate(*S*)-**I.3** conduit à un excès énantiomérique plus faible (10% *ee*) que lorsque la paire diastéréoisomère ligand(*S*)-**I.7**-borate(*R*)-**1.3** est utilisée (21% *ee*). Notons enfin que la paire d'ions formée est très sensible à la température. En effet, les mêmes expériences réalisées à 25 °C conduisent à une légère augmentation du rendement (34% *vs* 12% et 20%) mais à une perte complète de l'effet de contre-ion sur les excès énantiomériques et sur l'activité catalytique (tous les cyclopropanes obtenus sont de configuration (*R*)).

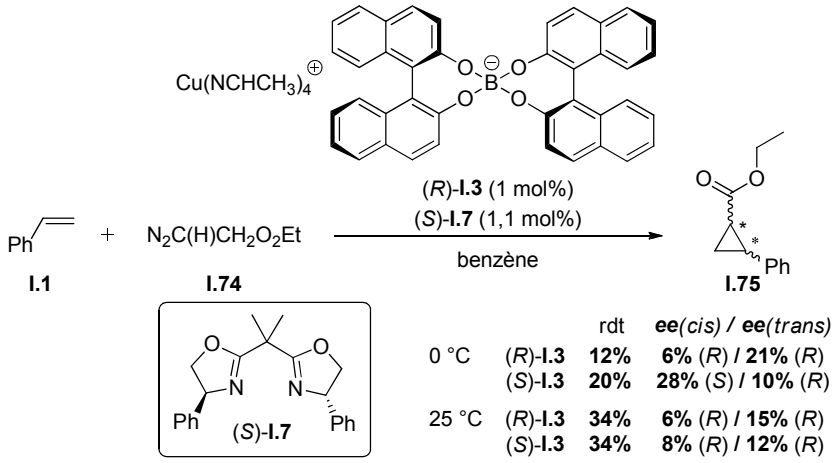
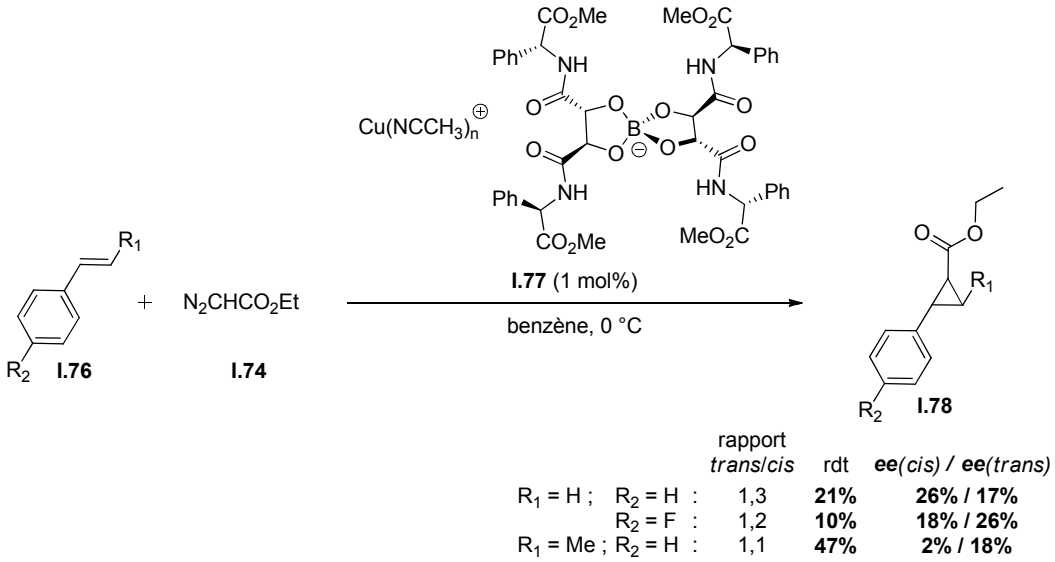


Schéma I.26

L'utilisation de contre-ions borates **I.77** dérivés de l'acide tartrique, étendue aux styrènes fonctionnalisés **I.76**, a conduit à des résultats relativement similaires en termes

d'excès énantiomériques et de rendement (2-26% *ee* et 10-47% respectivement) (Schéma I.27).[44]



		rapport *trans*/*cis*	rdt	***ee**(cis)* / ***ee**(trans)*
R_1 = H ;	R_2 = H :	1,3	**21%**	**26% / 17%**
	R_2 = F :	1,2	**10%**	**18% / 26%**
R_1 = Me ;	R_2 = H :	1,1	**47%**	**2% / 18%**

Schéma I.27

La même année, Charrette rapporte la cyclopropanation (de type Simmons-Smith) d'alcènes catalysée par un phosphate d'iodométhylzinc chiral **I.80**, espèce obtenue à partir de l'acide phosphorique **I.79** et des réactifs classiques Et_2Zn et CH_2I_2 (Schéma I.28).[45] L'isolation puis la cristallisation du complexe de zinc **I.80** donne une structure RX révélant d'une part la cristallisation du complexe sous forme d'un dimère, dans lequel des molécules de THF sont liées au zinc. D'autre part, on constate la formation d'une liaison Zn–O entre le métal et l'oxygène du phosphate, suggérant le caractère ligand du métal.

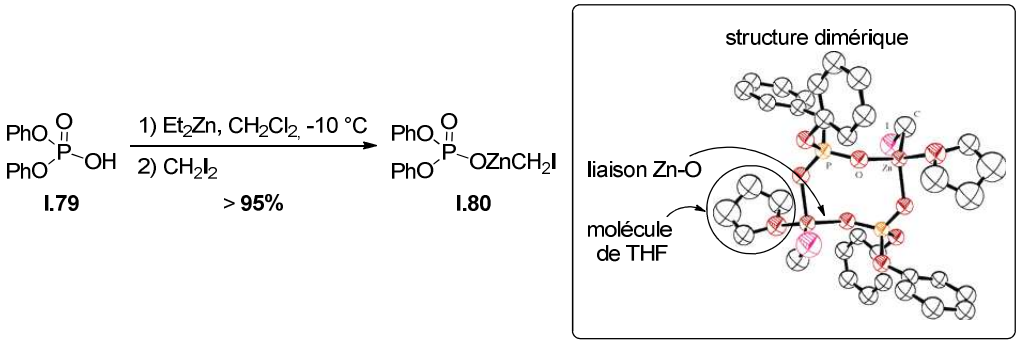


Schéma I.28

[44] a) Llewellyn, D. B.; Arndtsen, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1789-1799. b) Llewellyn, D. B.; Arndtsen, B. A. *Organometallics* **2004**, *23*, 2838-2840.
[45] Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charrette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440-12441.

Etant donné la réactivité de ce complexe, la cyclopropanation asymétrique d'oléfines a été envisagée par l'introduction d'un phosphate chiral pour donner l'espèce active A*ZnCH_2I avec A* le phosphate chiral (Schéma I.29). Généré *in situ* à partir de l'acide phosphorique (*R*)-**I.82** et du Et_2Zn, ce complexe de zinc a permis la cyclopropanation d'alcools et d'éthers allyliques **I.81** avec de bons rendements rendements (jusqu'à 89%) et des excès énantiomériques allant jusqu'à 93%.

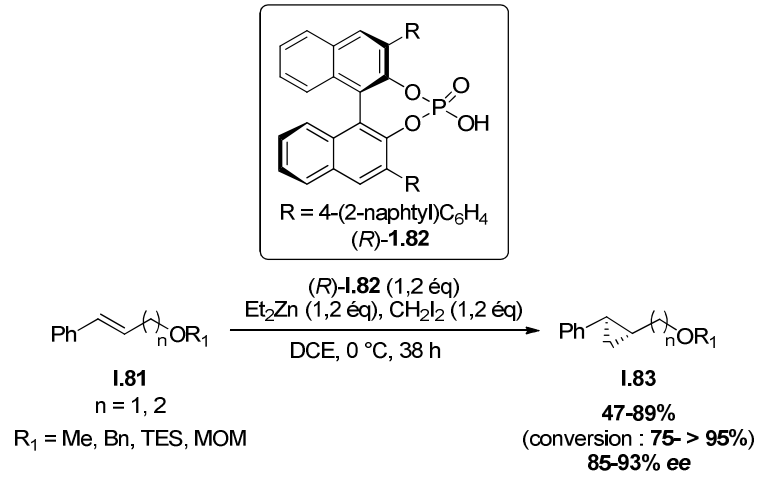


Schéma I.29

Cependant, cette réaction requière l'emploi d'une quantité stoechiométrique d'acide phosphorique. L'idée serait donc de régénérer l'espèce active chirale, permettant l'emploi d'une quantité catalytique en acide chiral. L'ajout d'une base de Lewis telle que du DME et du *bis*-(iodométhyle) de zinc $Zn(CH_2I)_2$ a été envisagé. Ces nouvelles conditions réactionnelles fournissent les cyclopropanes **I.85** avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (Schéma I.30) : 88% d'excès énantiomérique pour le cyclopropane désilylé et 84% d'excès énantiomérique pour le cyclopropane benzylique.

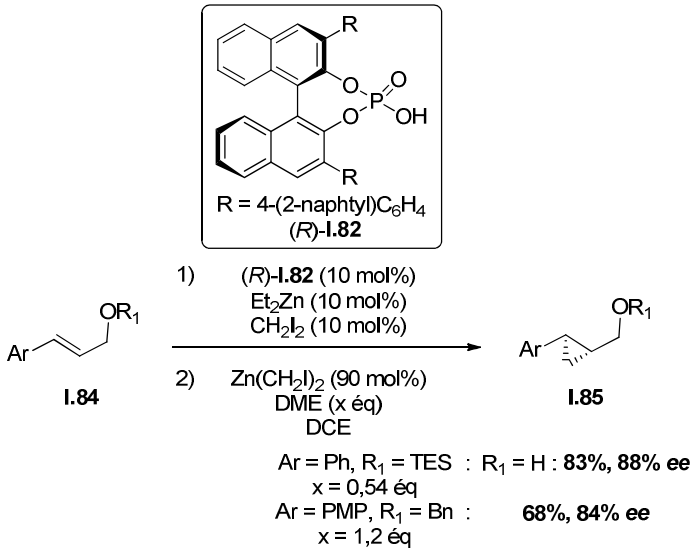


Schéma I.30

L'année suivante, Charrette décrit la cyclopropanation d'oléfines *via* l'emploi d'un nouveau ligand, un phosphate dérivé du TADDOL (*R*)-**I.88**.[46] Les cyclopropanes **I.89** sont obtenus avec de bons rendements et des énantiosélectivités modérées (Schéma I.31). Les énantiosélectivités induites s'avèrent moins élevées que lors de l'emploi d'un dérivé du BINOL. Cependant, la force de ce ligand réside dans sa capacité à catalyser non seulement la cyclopropanation d'oléfines fonctionnalisées **I.86** (69-75% *ee*) mais aussi d'oléfines non fonctionnalisées **I.87** (31% *ee*).

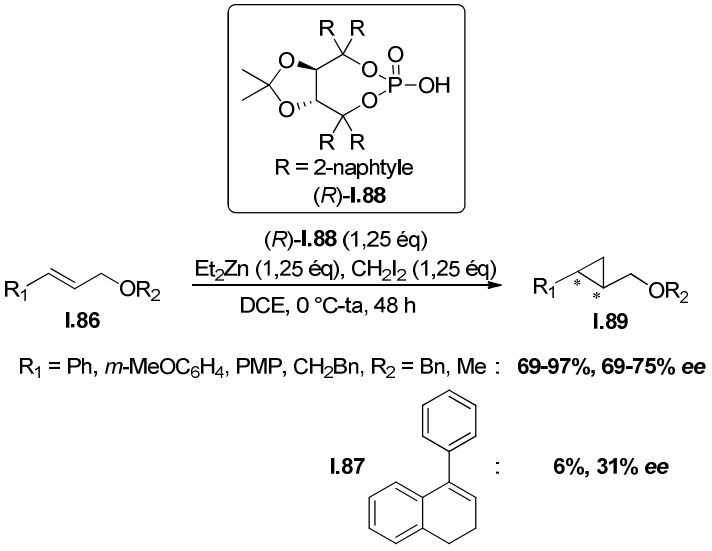


Schéma I.31

[46] Voituriez, A.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2363-2370.

D- Hydrovinylation d'oléfines

En 2011, List décrit l'hydrovinylation asymétrique de différents dérivés du styrène **I.90** (Schéma I.32). En présence d'un complexe de chlorure de ruthénium **I.92** comme précatalyseur et de phosphate d'argent Ag(*S*)TRIP **I.12**,[47] l'addition de l'éthylène **I.91** sur la position interne de l'oléfine aboutit à la formation des produits désirés **I.93** avec d'excellentes sélectivités et des excès énantiomériques pouvant atteindre 54% dans le cas du 6-méthoxy-2-vinylnaphtalène.

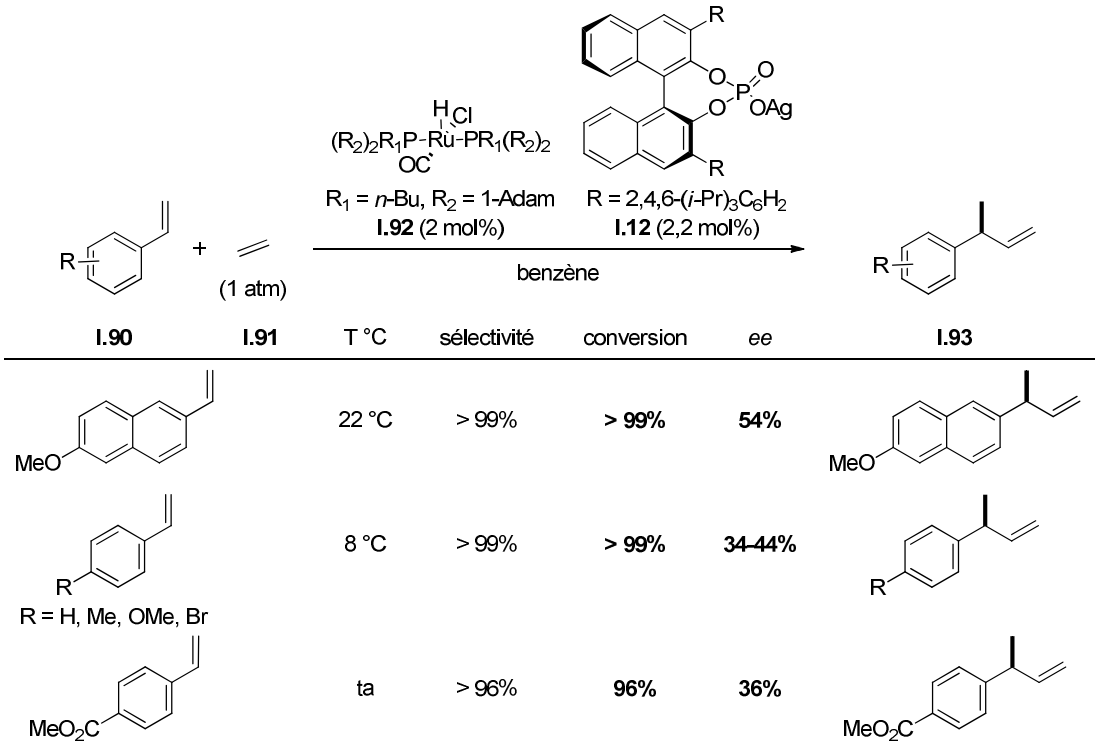


Schéma I.32

E- Alcynylation/allylation

1- Alcynylation

En 2007, Rueping rapporte la préparation d'amines chirales par alcynylation énantiosélective d'α-imino esters.[48] En présence d'un acide phosphorique optiquement enrichi (*R*)-**I.96** et d'acétate d'argent, l'addition d'alcynes vrais **I.95** sur des α-imino esters **I.94** permet la formation des amines propargyliques de type **I.97** avec des rendements compris entre 60% et 93% et de très bonnes énantiosélectivités allant jusqu'à 92% (Schéma I.33).

[47] Jiang, G.; List, G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10022-10024.
[48] Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Brinkmann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903-6906.

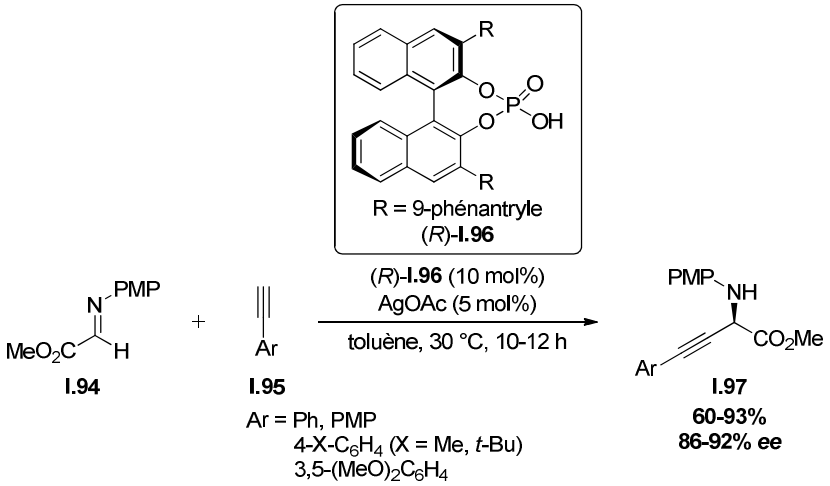


Schéma I.33

Le mécanisme proposé par les auteurs est basé sur deux cycles catalytiques **I** et **II** reflétant la catalyse coopérative entre l'acide phosphorique (*R*)-**I.96** et le sel d'argent AgOAc introduit. L'activation électrophile de l'imine par l'acide de Brönsted HA* et l'activation nucléophile de l'alcyne par le sel métallique MA procèdent simultanément (Schéma I.34). Il est également possible que le mécanisme réactionnel implique un échange de contre-ion entre l'acétate d'argent et l'acide (*R*)-**I.96** conduisant à la formation d'acide acétique AcOH et à celle du phosphate d'argent chiral correspondant.

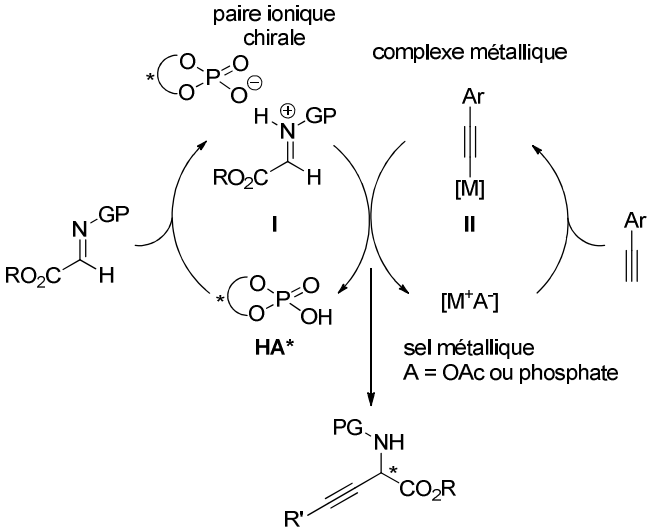


Schéma I.34

Plus récemment, Arndtsen élargit le champ d'application de cette méthode à des substrats variés grâce à la catalyse coopérative entre un complexe de cuivre(I) et un acide

α-aminé naturel.[49,50] L'optimisation du système a permis de sélectionner non seulement l'acide aminé le plus efficace, la *N*-Boc-Proline **I.100**, mais également le ligand phosphine du cuivre, P(*o*-tolyl)$_3$. En effet, ce dernier joue aussi un rôle sur la stéréosélectivité de la réaction. Les conditions optimisées ont conduit à la préparation de d'amines chirales variées **I.101** avec des rendements compris entre 65% et 92% et d'excellents excès énantiomériques tous supérieurs à 90% (Schéma I.35). Le mécanisme de catalyse coopérative proposé par les auteurs rejoint celui proposé par Rueping[48] en 2007. L'acide phosphorique serait dans ce cas remplacé par l'α-amino acide qui jouerait le rôle d'activateur électrophile de l'imine et le complexe d'argent serait, quant à lui, remplacé par le complexe de cuivre (Schéma I.34).

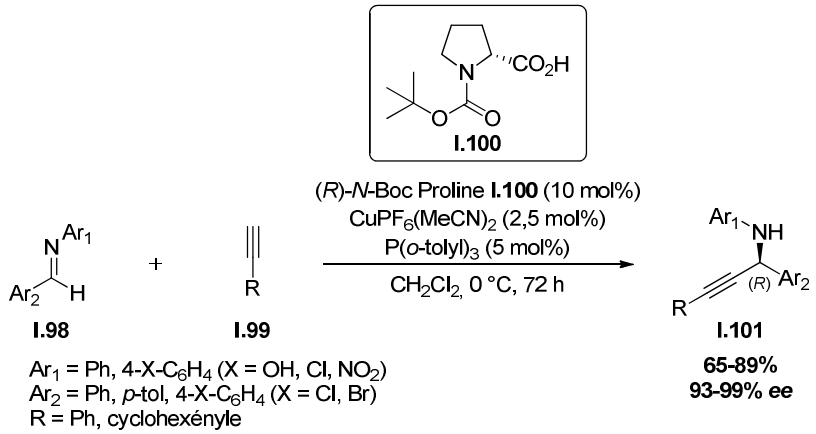


Schéma I.35

En 2010, Shibasaki étudie l'addition conjuguée asymétrique d'alcynes terminaux **I.103** sur des thioamides α,β-insaturés **I.102** et développe un nouveau système catalytique. En présence d'un complexe de cuivre, du ligand (*R*)-DTBM-SEGPHOS **I.105**, de l'acide phosphorique (*S*)-**I.104** et d'un sel de lithium, les thioamides β,β-disubstitués **I.106** chiraux sont obtenus avec des excès pouvant atteindre 90% (Schéma I.36).[51]

[49] Lu, Y.; Johnstone, T. C.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11284-11285.
[50] de Armas, P.; Tejedor, D.; García-Tellado, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1013-1016.
[51] Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10275-10277.

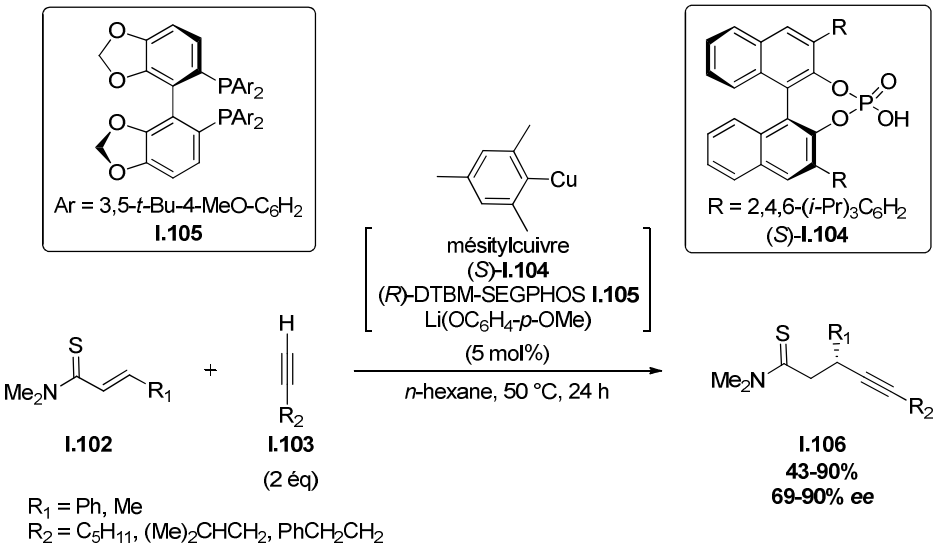


Schéma I.36

2- Allylation

Le premier exemple d'α-allylation de type Tsuji-Trost hautement énantiosélective d'aldéhydes α-branchés **I.107** par des benzhydryles allylamines **I.108** a été rapporté par List en 2007 (Schéma I.37).[52] Cette réaction est cocatalysée par le complexe de palladium(0) tétrakis(triphénylphosphine) et par l'acide phosphorique (*R*)-**I.104** optiquement actif, les deux espèces étant nécessaires à la catalyse. Quelle que soit la nature des substituants sur l'aldéhyde et sur l'allylamine, d'excellents excès énantiomériques sont obtenus (≥ 86%).

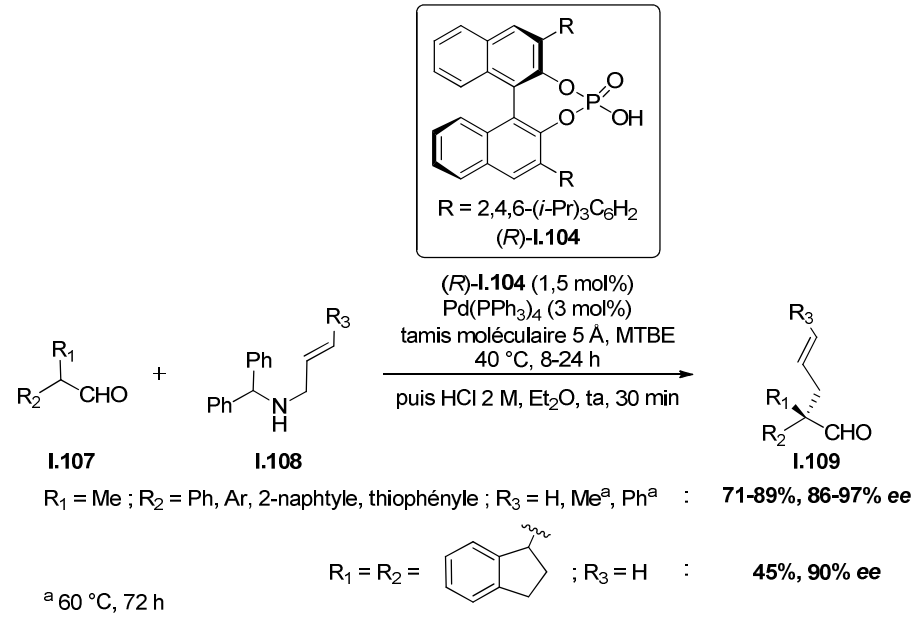


Schéma I.37

[52] Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336-11337.

L'acide phosphorique **I.104** catalyse la condensation de l'allylamine secondaire **I.108** sur l'aldéhyde **I.107** (Schéma I.38). Le phosphate d'énamonium **I.110** ainsi formé réagit avec le palladium(0) et subit une déallylation pour conduire à l'intermédiaire **I.111** dans lequel le phosphate présente des interactions à la fois avec le palladium et avec l'énamine. L'attaque nucléophile de cette dernière sur le complexe π-allyl-palladium ainsi généré conduit à l'α-allyliminium **I.112**. Après hydrolyse, l'aldéhyde trisubstitué **I.109** désiré est isolé. Notons que dans le cas de l'intermédiaire **I.111**, l'énamine adopte majoritairement la configuration (*E*) (plus stable) ce qui explique la formation de l'aldéhyde de configuration (*S*) comme produit majoritaire.

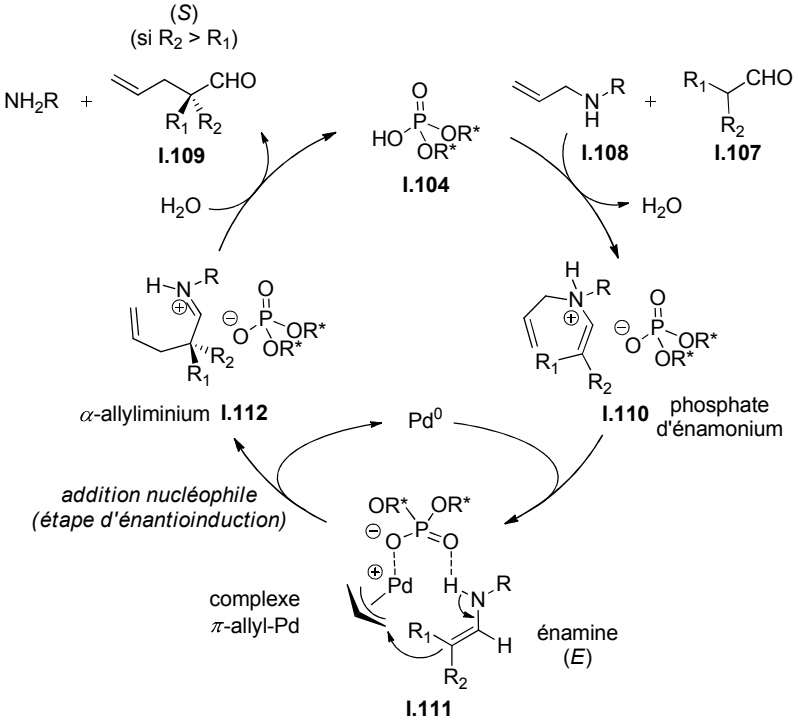


Schéma I.38

En 2011, List a adapté sa procédure à l'utilisation des simples alcools allyliques **I.115** correspondants aux amines précédemment introduites (Schéma I.39).[53] En présence d'un complexe de palladium(0) $Pd(PPh_3)_4$, de l'acide phosphorique chiral (*S*)-**I.104** et de la benzhydrylamine, les aldéhydes trisubstitués **I.117** désirés sont obtenus avec des rendements compris entre 90% et 98% et des excès énantiomériques pouvant atteindre 99%. L'utilisation d'alcools allyliques trisubstitués **I.116** conduit également à de hautes énantiosélectivités.

[53] Jiang, G.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471-9474.

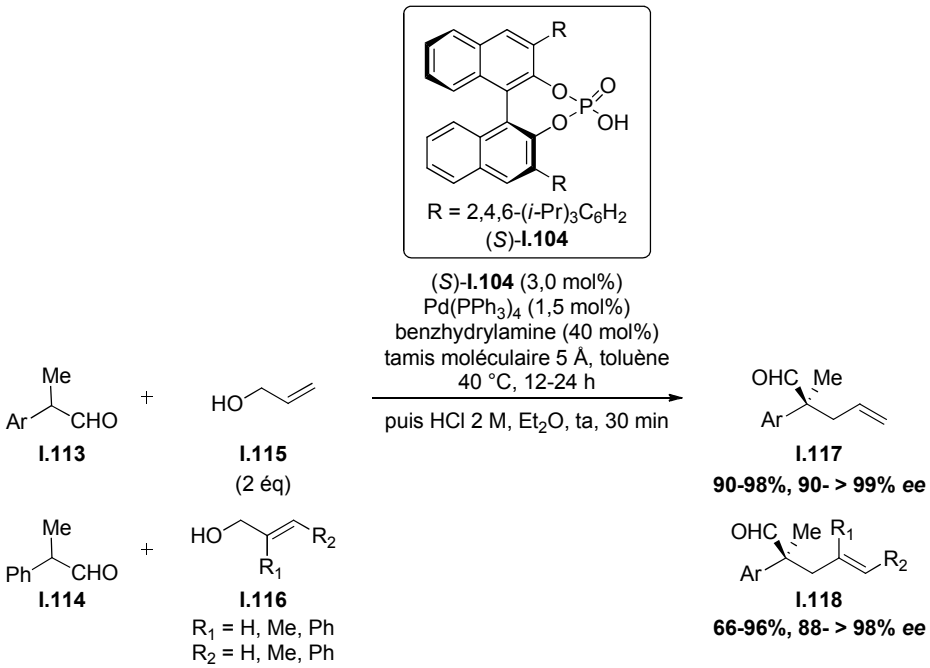


Schéma I.39

Dans cette réaction, l'ajout supplémentaire d'une amine telle que la benzhydrylamine s'avère indispensable : en son absence, le produit d'allylation est obtenu avec un excès énantiomérique très faible (10% *ee*). Lors de la formation de l'intermédiaire π-allyl-palladium, la forme énol de l'aldéhyde est favorisée et peut adopter les deux configurations (*E*) et (*Z*), ces deux isomères conduisant aux énantiomères opposés (*R*) et (*S*). L'ajout d'une amine permet d'obtenir un intermédiaire de type énamine, comme précédemment, adoptant préférentiellement la configuration (*E*) et conduisant à une meilleure stéréosélectivité.

Le mécanisme proposé pour cette réaction est composé de trois cycles catalytiques montrant clairement l'effet coopératif entre l'acide phosphorique chiral et le complexe métallique (Schéma I.40). Le premier cycle **I** correspond à l'activation de l'aldéhyde sous forme d'une énamine **I.119** dérivée de la benzhydrylamine. L'allylation de cet énamine par le complexe π-allyle de palladium(II)/phosphate **I.120** s'effectue selon un intermédiaire **I.121** conduisant à la régénération du palladium(0) et de l'acide phosphorique chiral **I.104**, et à la libération de l'imine **I.122**. Son hydrolyse conduit au produit désiré avec une haute énantiosélectivité. Soulignons que l'intermédiaire **I.120** est formé lors du cycle **II** par insertion du palladium(0) dans l'alcool allylique activé **I.123**, généré par activation de l'alcool allylique par interaction hydrogène avec l'acide de Brönsted **I.104**.

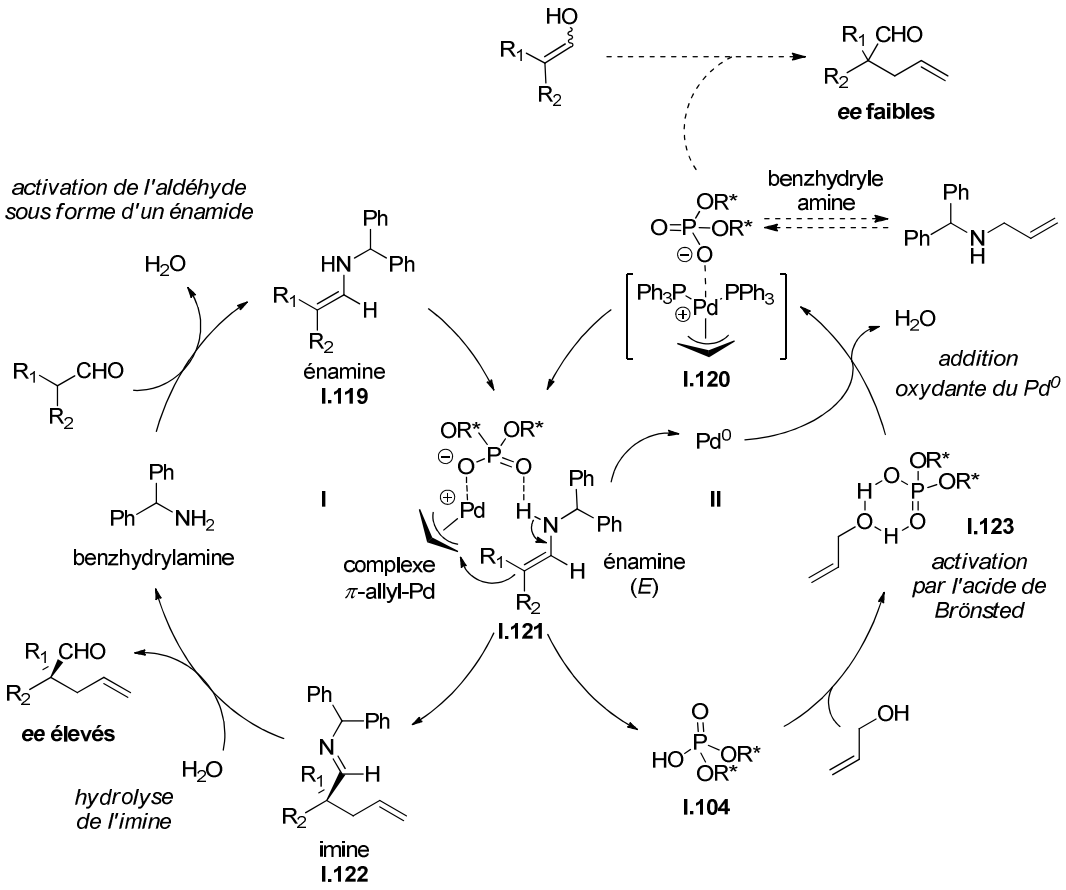


Schéma I.40

Ce mécanisme est corroboré par des études de spectroscopie de masse révélant la présence du produit d'allylation (*m/z* = 174) mais surtout de différents intermédiaires envisagés dans les cycles catalytiques tels que le complexe π-allyle de palladium(II)/phosphate **I.120** (*m/z* = 671), l'énamine **I.119** (*m/z* = 239) et l'imine **I.122** (*m/z* = 279).

Enfin, Rainey a publié la synthèse de spirocycles chiraux selon une activation CH suivie d'un réarrangement semi-pinacolique asymétrique, réaction cocatalysée par un complexe de palladium(II) et par l'acide H(*S*)TRIP **I.104** en présence de benzoquinone (BQ) comme réoxydant (Schéma I.41).[54] Les indènes spirocycliques chiraux **I.124** sont obtenus avec des rendements compris entre 22% et 78% et des excès énantiomériques pouvant aller jusqu'à 98%.

[54] Chai, Z.; Rainey, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3615-3618.

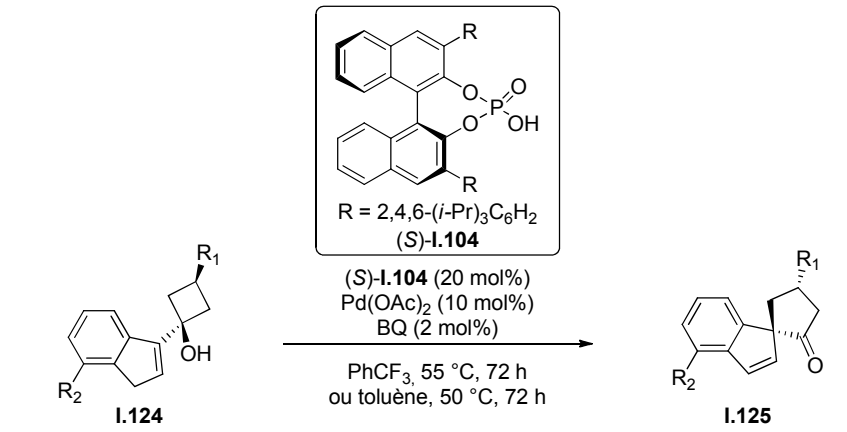


Schéma I.41

Les auteurs proposent le mécanisme suivant (Schéma I.42). L'activation de la liaison CH en position allylique par le complexe de palladium(II) $Pd(OAc)_2$ conduit à l'intermédiaire π-allyl-palladium **I.126** dans lequel le phosphate présente des interactions à la fois avec l'alcool et avec le métal. Ce complexe subit alors un réarrangement semi-pinacolique suivi d'une β-élimination conduisant au produit désiré et libérant une espèce de Pd(0) réoxydé en palladium(II) par la benzoquinone. Soulignons qu'en absence du complexe de palladium ou du H(*S*)TRIP **I.104**, aucune réaction n'est observée.

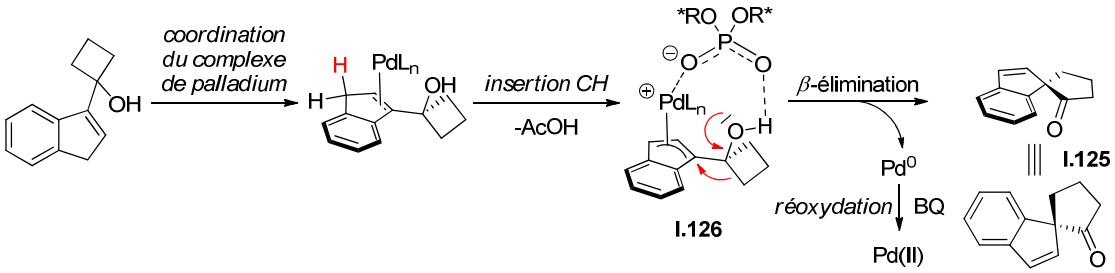


Schéma I.42

Les allylations asymétriques peuvent aussi être réalisées par catalyse en transfert de phase chirale. Bien que fortement développé dans le domaine de l'organocatalyse asymétrique, cette technique faisant intervenir un catalyseur de transfert de phase énantioenrichi est peu utilisé en catalyse organométallique. A ce jour, seule la catalyse *via* des cations chiraux a été décrite.

Chan présente la première alkylation d'iminoesters **I.127** pour des dérivés d'alcools allyliques de type **I.128**. En présence d'un sel d'ammonium quaternaire chiral **I.129** et de $[Pd(allyl)Cl]_2$ comme précurseur de palladium(0), de triphénylphosphine comme ligand et

d'hydroxyde de césium comme base, les produits d'allylation **I.130** sont obtenus avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 59% (Schéma I.43).[55]

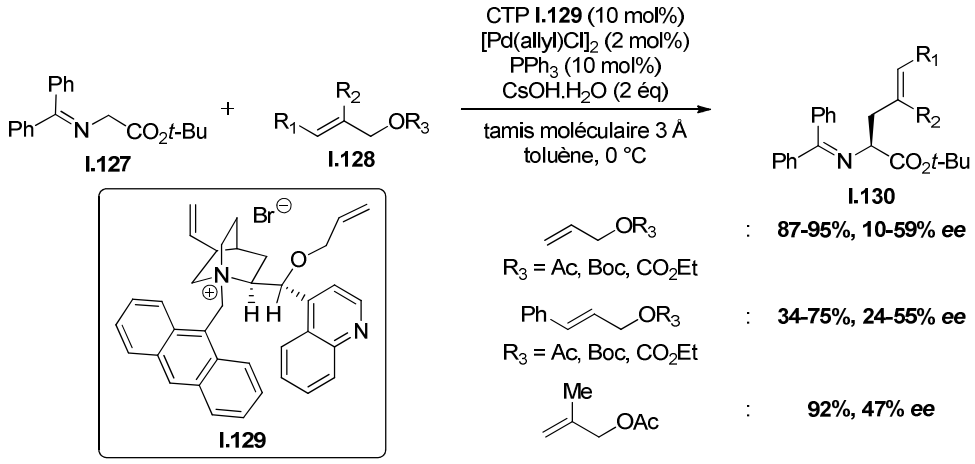


Schéma I.43

La déprotonation de l'iminoester par l'hydroxyde de césium engendre la formation de l'énolate de césium, forme ionique insoluble dans le toluène (solvant aromatique peu polaire). Par échange de cations, le bromure de *O*-allyl-*N*-9-anthracényl-méthylcinchonidinium forme alors une paire ionique intime avec l'énolate, permettant sa solubilisation dans le toluène. Le π-allyl-palladium généré peut alors réagir avec cet énolate. Soulignons que l'ajout de tamis moléculaire est ici nécessaire à l'obtention de ces excès énantiomériques. Lorsque la réaction est conduite en milieu biphasique, une chûte drastique des excès est observée, probablement en raison de la dissociation de la paire ionique formée par l'énolate et le sel d'ammonium quaternaire chiral.

L'ajout d'une seconde source de chiralité *via* l'utilisation du ligand chiral (*R*)-BINAP **I.18** fournit l'α-allylique aminoacide (*S*)-**I.130** avec un excellent rendement (98%) et un excès énantiomérique de 60%. Un effet paire appariée/désappariée entre le ligand et le catalyseur de transfert de phase est observé : le (*S*)-BINAP **I.18** conduit à l'énantiomère (*R*)-**I.130** avec un excès énantiomérique beaucoup plus faible de 20%.

La modification de ce système catalytique a permis à Takemoto d'atteindre d'excellents excès énantiomériques.[56,57] En présence d'un ligand phosphite pauvre en électrons, de l'iodure d'ammonium **I.132** et de KOH comme base, en milieu biphasique

[55] Chen, G.; Deng, Y.; Gong, L.; Mi, A.; Ciu, X.; Jiang, Y.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1567-1571.
[56] Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3329-3331.
[57] Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418-7423.

toluène/H_2O, les α-amino acides allyliques **I.133** ont été obtenus avec des excès énantiomériques supérieurs à 90% (Schéma I.44).

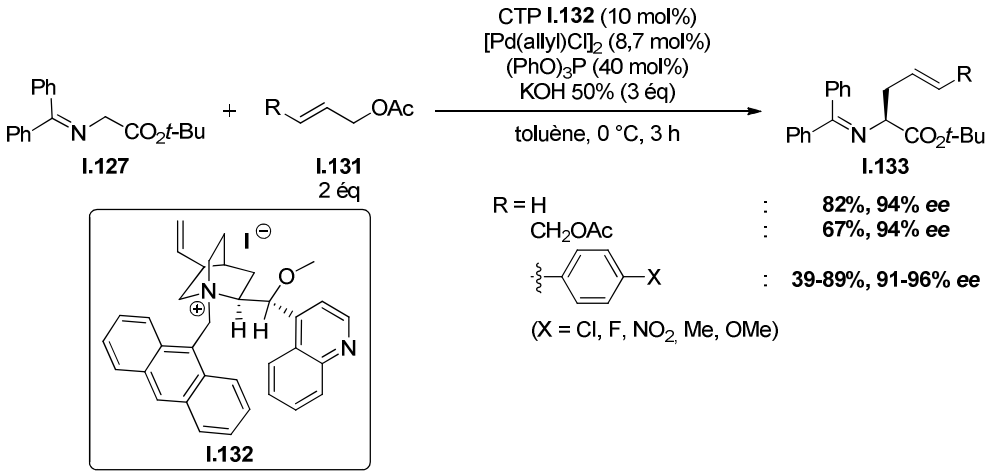


Schéma I.44

Très récemment, Ooi décrit un nouveau ligand cationique associé à un contre-ion chiral **I.134** (Schéma I.45). Ce ligand contient à la fois un groupement phosphine qui va se lier au métal et une unité ammonium formant une paire d'ions avec l'anion binaphtholate chiral.[58]

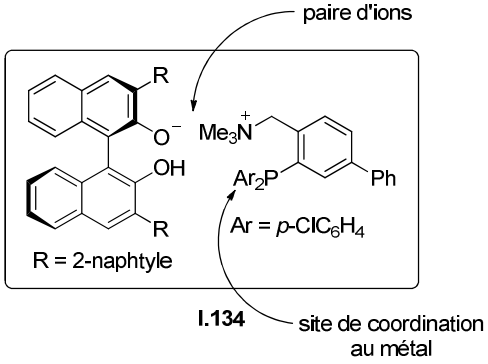


Schéma I.45

Des tests préliminaires, réalisés sur la réaction d'alkylation allylique entre le 2-nitropropionate de *tert*-butyle **I.135** (R_1 = Me) et le méthyle carbonate de cinnamyle **I.136** (R_2 = Ph), en présence de $Pd_2(dba)_3$ comme source de palladium(0), ont révélé l'influence de la nature du contre-ion utilisé ainsi que l'importance de l'arrangement spatial entre la phosphine et le groupement ammonium dans l'induction de chiralité. En effet, accroître la taille du lien entre le noyau aromatique et l'ammonium ou la distance entre la phosphine et le méthyle ammonium (en position *meta* au lieu d'*ortho*) entraîne une diminution de

[58] Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kuneida, T.; Ooi, T. *Nature Chemistry* **2012**, *4*, 473-477.

l'énantiosélectivité. La fonction alcool libre joue aussi un rôle crucial dans la catalyse asymétrique. Ce nouveau système optimisé, associé au $Pd_2(dba)_3$ comme source de palladium(0), catalyse l'alkylation allylique d'α-nitrocarboxylates **I.135** en présence de carbonates allyliques substitués **I.136** avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma I.46). Soulignons toutefois que dans le cas du méthyle carbonate d'allyle, le produit est obtenue sous une forme racémique (< 1% *ee*).

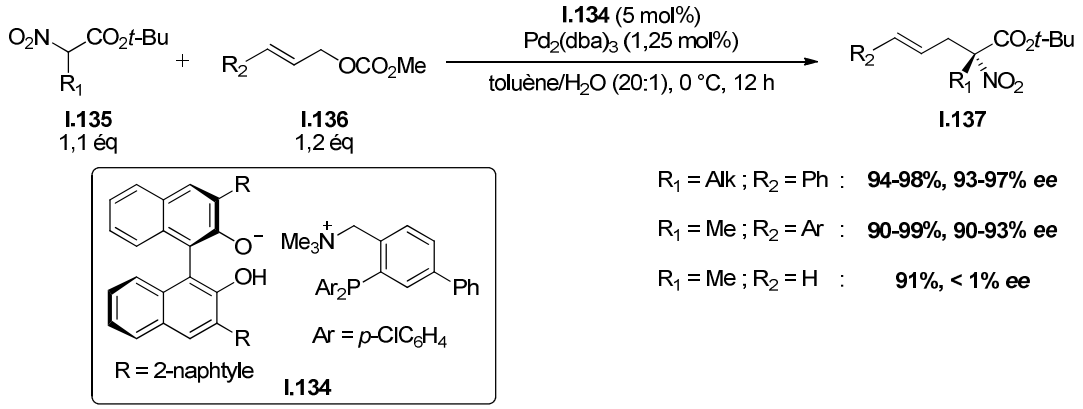


Schéma I.46

3- Vinylation

Krische rapporte le couplage réducteur entre une ényne-1,3 **I.138** et la 2-carboxaldéhyde pyridine **I.139**, sous atmosphère d'hydrogène, catalysée par le $[Rh(cod)_2]OTf$ comme source de rhodium, associé au ligand BIPHEP **I.140** (Schéma I.47).[59] C'est l'acide phosphorique chiral (*R*)-**I.104**, introduit en quantité substoechiométrique, qui contrôle l'addition et qui permet l'obtention du produit de couplage **I.141** avec un excès énantiomérique de 82%.

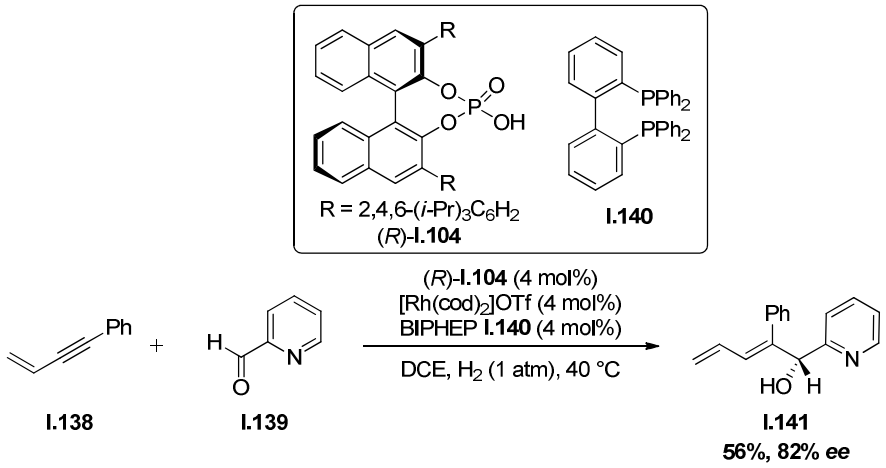


Schéma I.47

[59] Komanduri, V.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16448-16449.

Une étude réalisée sous atmosphère de D_2, dans le cas de l'utilisation d'un contre-ion carboxylate, a permis de proposer un mécanisme pour cette transformation (Schéma I.48). L'activation du carboxaldéhyde **I.139** par l'acide de Brönsted HA génére le pyridinium **I.142**. En présence de rhodium, l'ényne conjugué **I.138** peut alors s'additionner et conduire au métallacycle **I.143**. La deutériolyse du métallacycle par métathèse de liaison σ conduit à la libération de l'acide phosphorique, ainsi qu'à la formation d'un intermédiaire deutério rhodium **I.144**. Après élimination réductrice, le produit désiré **I.141** est libéré et le complexe de Rh cationique est ainsi régénéré.

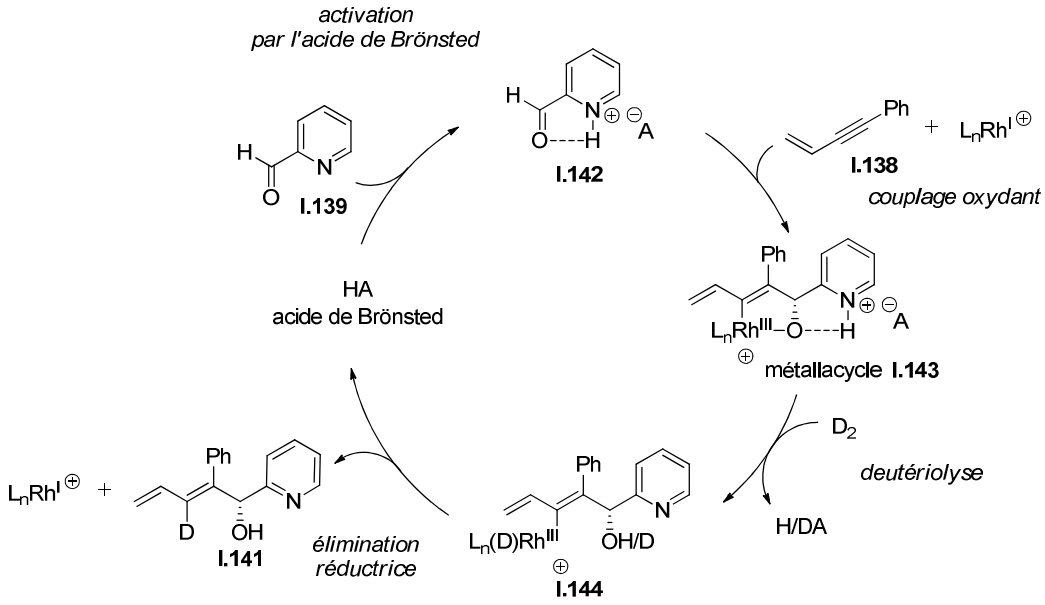


Schéma I.48

On est donc ici dans un cas de catalyse coopérative : l'acide de Brönsted, par activation électrophile, assiste le complexe organométallique dans la catalyse. Notons que lorsque le pyruvate ou le glyoxalate sont utilisés comme substrats, les produits de couplage sont obtenus de manière totalement racémique.

4- Crotylation

Plus récemment, Krische s'est penché sur la crotylation énantiosélective d'alcools primaires **I.145** et d'aldéhydes **I.146** par une hydrohydroxyalkylation du butadiène **I.147**. Cette réaction est catalysée par un complexe de ruthénium formé *in situ* à partir du donneur d'hydrure $H_2Ru(CO)(PPh_3)_3$, de dppf comme ligand et de l'acide phosphorique chiral

(*R*)-**I.148** (Schéma I.49).[60] Les produits de couplage **I.150** sont obtenus avec des diastéréosélectivités correctes en faveur du produit *anti* (*rd* > 4:1) et des excès énantiomériques supérieurs à 63%.

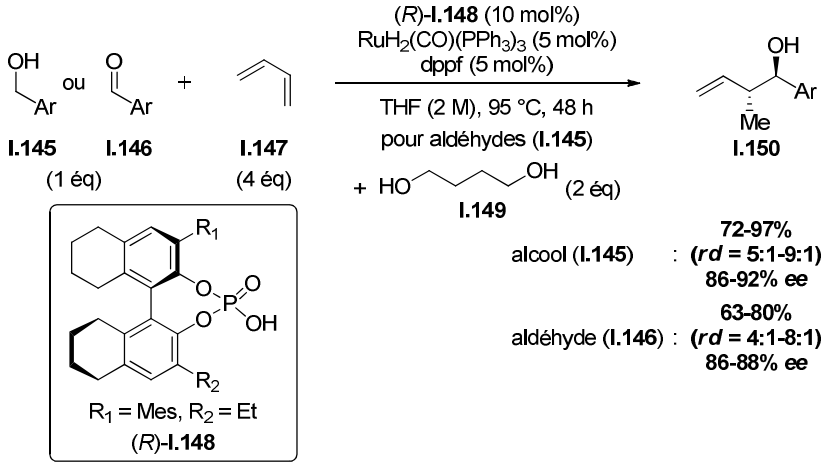


Schéma I.49

Les auteurs proposent le mécanisme décrit ci-dessous pour expliquer cette réactivité (Schéma I.50). L'hydrométallation du butadiène **I.147** conduit à la formation des complexes σ-crotylruthénium (*E*) et (*Z*) **I.153** *via* les intermédiaires π-allylruthénium **I.152**, de configurations *syn* et *anti* respectivement. L'augmentation de la gêne stérique autour du centre métallique, liée à l'introduction d'un contre-ion chiral phosphate favorise la formation de l'isomère (*E*). L'addition de ce crotylruthénium (*E*) **I.153** sur l'aldéhyde se produit selon un état de transition à six centres de type Zimmerman-Traxler **I.154**, dans lequel le substituant R occupe une position équatoriale. L'échange de groupement alkoxy suite à l'ajout de l'alcool RCH_2OH délivre le produit chiral désiré ainsi qu'un alkoxyde de ruthénium pentacoordiné **I.156**. Son site de coordination vacant permet la déshydrogénation du groupement alkoxy pour former l'aldéhyde et régénérer l'hydrure de ruthénium **I.151**. Soulignons que dans le cas des aldéhydes **I.146**, l'ajout du 1,4-butadiénol **I.149** permet de régénérer l'espèce hydrure de ruthénium **I.151**.

[60] Zbieg, J. R.; Yamaguchi, E.; McInturff, E. L.; Krische, M. J. *Science* **2012**, *336*, 324-327.

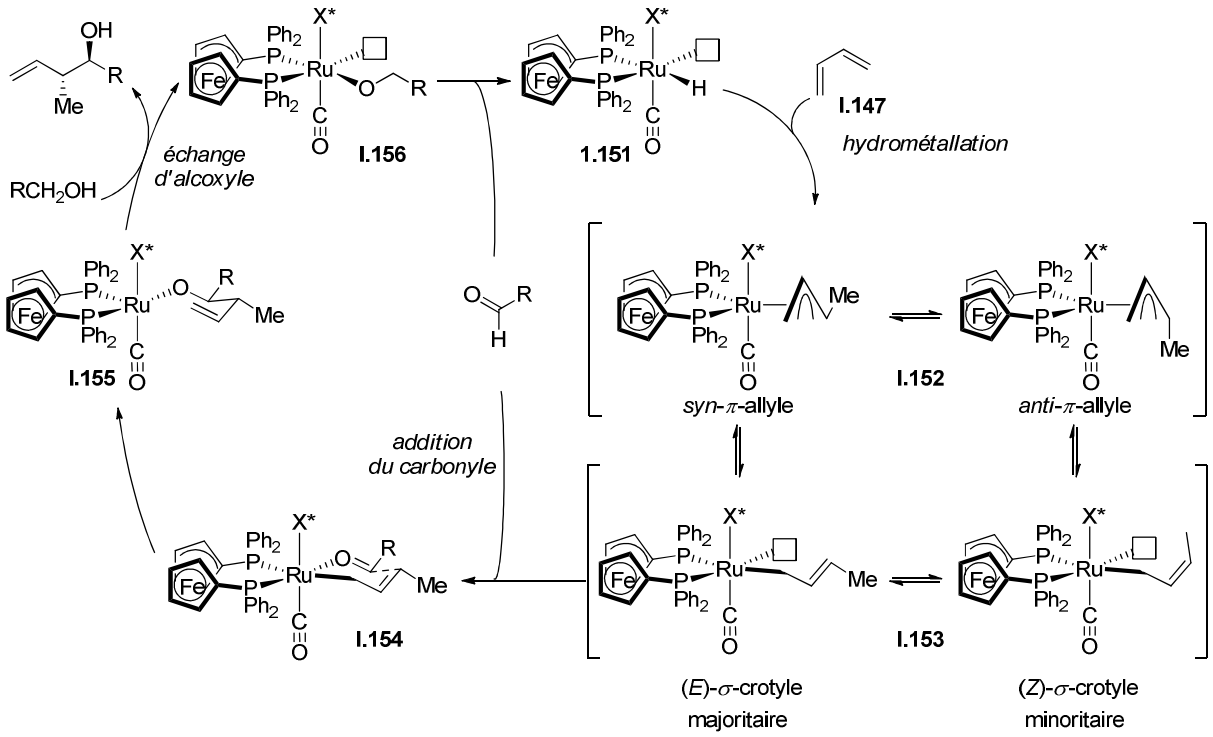


Schéma I.50

5- CH insertion

En 1992, McKervey décrit l'insertion CH asymétrique d'une diazocétone **I.157** catalysée par un dimère de rhodium (*S*)-**I.158,** préalablement synthétisé à partir du $Na_4Rh_2(CO_3)_4$ et de l'acide phosphorique correspondant (Schéma I.51).[43] La réaction conduit majoritairement au benzopyrane *cis* **I.159** (*rd* = 94:6) avec un excellent rendement de 90% et un excès énantiomérique modéré de 33%.[61] La formation concomittante de 10% de benzofurane **I.160**, produit de réarrangement sigmatropique [3,2], est également observée (entrée 1). Lorsque la fonction diazo est substituée en α par un groupement ester ($R_1 = CO_2Me$), seul le produit de réarrangement sigmatropique [3,2] est obtenu avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique faible de 9% (entrée 2).[61] L'introduction d'un groupement méthyle (R_2 = Me) sur l'aryle en α du groupement allyle conduit à une amélioration de l'excès jusqu'à 30% (entrée 3).[61]

[61] Excès énantiomérique déterminé par RMN ^1H en utilisant $Eu(hfc)_3$.

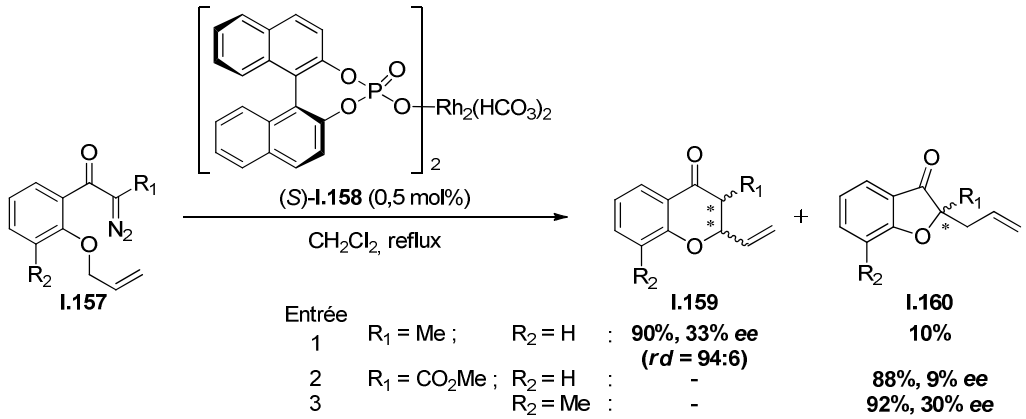


Schéma I.51

Afonso décrit l'utilisation de liquides ioniques chiraux dans une réaction de cyclisation intramoléculaire asymétrique par insertion CH d'α,α-phosphono-α-diazophosphono acétamides **I.161**, catalysée par un dimère de rhodium $Rh_2(OAc)_4$ (Schéma I.52).[39] L'anion chiral (*R*)-mandélate constituant le liquide ionique **I.162** est associé à un cation dérivé de guanidinium. La génération *in situ* d'un carbénoïde de rhodium, par réaction du complexe de rhodium avec le groupement diazo, conduit à la formation du γ-lactame **I.163** avec un très bon rendement de 72% et un faible mais prometteur excès énantiomérique de 27%. Selon les auteurs, l'étape d'induction asymétrique résulterait d'un échange de ligand *in situ* et de l'environnement chiral produit par le solvant.

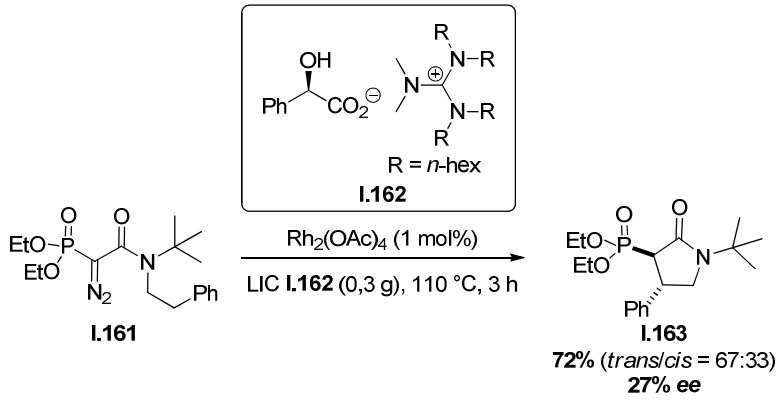


Schéma I.52

Ainsi, l'emploi d'un contre-ion chiral associés à des complexes cationiques a permit le développement de diverses réactions induisant la création de liaison carbone-carbone et ce, de manière hautement énantiosélective. L'utilisation du contre-ion chiral comme catalyseur par transfert de phase ou comme solvant de réaction (LIC) a également montré toute son efficacité.

L'extension de ce concept à la création de liaisons carbone-hydrogène a également été envisagée.

III- Création de liaisons carbone-hydrogène

A- Catalyse par un complexe d'iridium cationique

Xiao étudie la préparation d'amines chirales par hydrogénation d'imines ou amination réductrice de cétones. En 2008, il décrit l'hydrogénation d'imines **I.164** en présence d'un complexe d'iridium cationique chiral **I.165** associé à un phosphate chiral A* et à l'acide de Brönsted (*R*)-**I.166** correspondant, sous atmosphère d'hydrogène (Schéma I.53).[62] Les amines secondaires chirales **I.167** sont isolées avec des rendements compris entre 88% et 96% et des excès énantiomériques pouvant atteindre 98%.

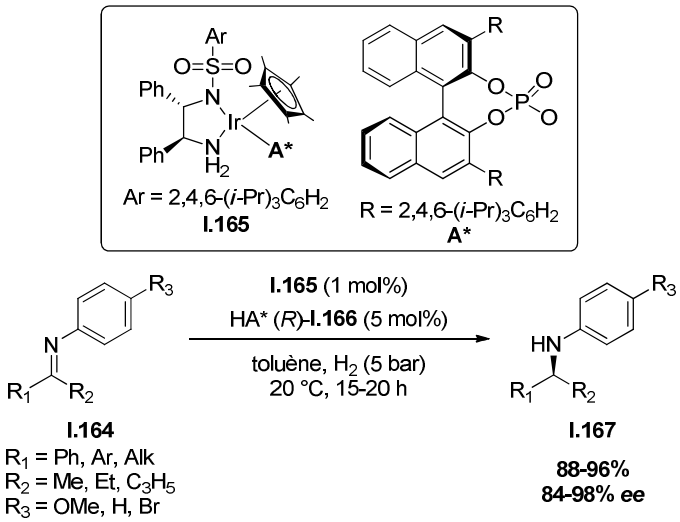


Schéma I.53

Un mécanisme a été proposé soulignant la catalyse coopérative entre l'acide de Brönsted et le complexe organométallique (Schéma I.54). L'acide chiral (*R*)-**I.166** active par protonation de l'imine **I.164**. Le cation iminium **I.168** ainsi formé peut alors être réduit par le complexe d'hydrure d'iridium **I.169** et conduit à l'amine énantioenrichie **I.167** ainsi qu'au complexe d'iridium cationique **I.165**. L'hydrogénation de ce dernier conduit au complexe intermédiaire **I.170** qui, par réaction avec l'imine, régénère le complexe d'hydrure d'iridium **I.169** et libère l'acide (*R*)-**I.166**.

[62] Li, C.; Wang, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450-14451.

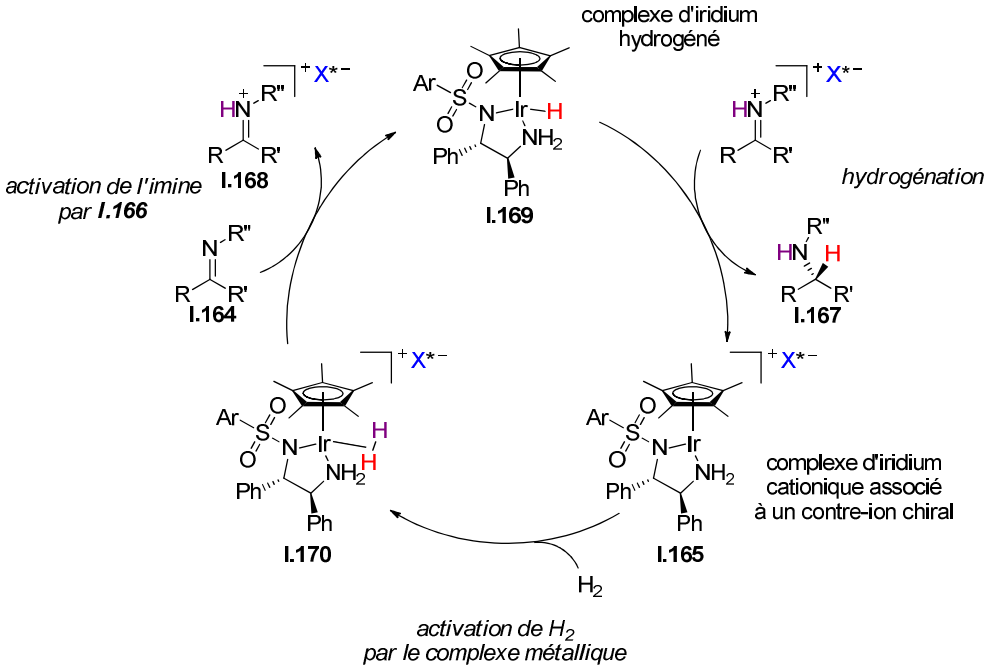


Schéma I.54

En 2009, Xiao a étendu son système au cas où l'imine est générée *in situ*, à partir des cétones et anilines correspondantes.[63-65] Il décrit ainsi l'amination réductrice de cétones prochirales **I.171** en présence du complexe d'iridium cationique chiral **I.165** et de l'acide de Brönsted **I.166** correspondant, sous atmosphère d'hydrogène. La réaction des cétones aromatiques de type **I.171** avec diverses anilines substituées **I.172** conduit aux amines secondaires chirales de formule générale **I.173** avec des rendements compris entre 75% et 94% et des excès énantiomériques pouvant atteindre 92% (Schéma I.55).

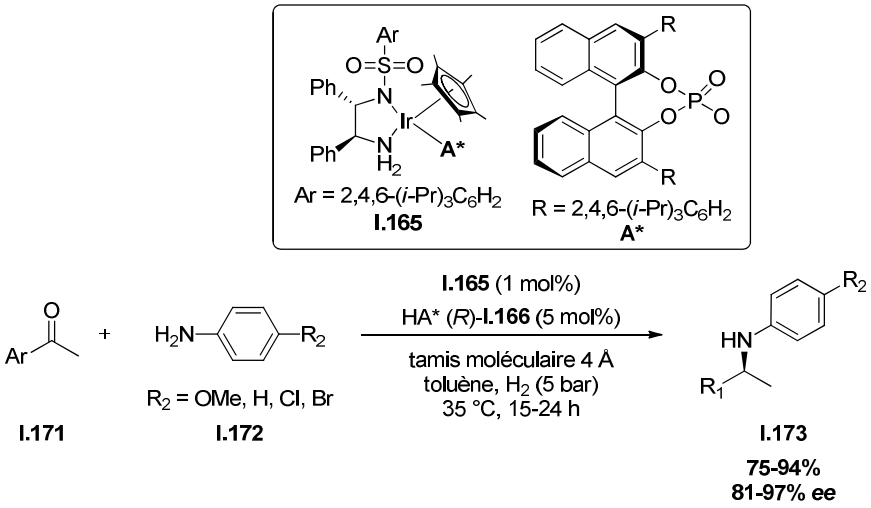


Schéma I.55

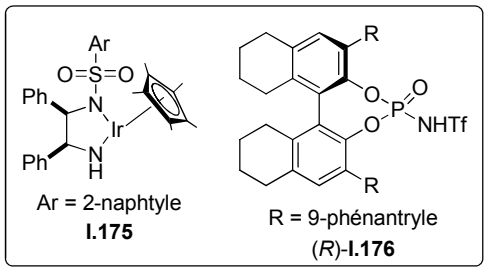
[63] Li, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967-6969.
[64] Klussmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7124-7125.
[65] Villa-Marcos, B.; Li, C.; Mulholland, K. R.; Hogan, P. J.; Xiao, J. *Molecules* **2010**, *15*, 2453-2472.

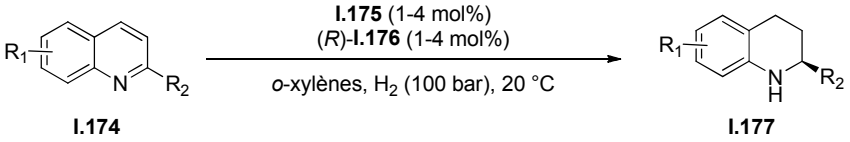
L'emploi du complexe d'iridium cationique seul pour cette réaction ne donne qu'une très faible conversion (5%) et aboutit principalement à la formation du produit de réduction directe de la cétone (rapport 1/3 en faveur de la cétone réduite). L'ajout de l'acide de Brönsted **I.166** (et de tamis moléculaire) permet à la fois une amélioration notable de la conversion et de l'excès énantiomérique mais aussi à une diminution de la proportion en cétone réduite.

Notons que pour les cétones aliphatiques, l'ajout d'acide de Brönsted HA* n'est pas nécessaire, l'utilisation du complexe d'iridium seul conduit aux amines avec des rendements compris entre 79% et 95% et des excès énantiomériques pouvant atteindre 95%.

Rueping a également utilisé ce type de complexe d'iridium, **I.175**, pour réaliser l'hydrogénation de quinoléines substituées **I.174** (Schéma I.56).[66] L'acide chiral (*R*)-**I.176** associé au catalyseur est cette fois-ci un *N*-triflylphosphoramide. L'influence de la configuration absolue du ligand diphényléthylènediamine naphtylsulfonyle a été évaluée pour une température de 20 °C (entrée 1-Schéma I.56) : tandis que les complexes *rac*-**I.175** et (*R*,*R*)-**I.175**, en association avec l'acide (*R*)-**I.176**, conduisent au bicycle **I.177** avec des rendements supérieurs à 95% et des excès de 82% et 88% respectivement, la paire désappariée (*S*,*S*)-**I.175**/(*R*)-**I.176** donne une plus faible activité (75%) et sélectivité (68% *ee*). Notons que dans le cas du complexe (*R*,*R*)-**I.175**, une diminution de température (-10 °C) entraîne une légère amélioration de l'excès énantiomérique (94% *ee*). Ces systèmes ont été étendus avec succès à des quinoléines halogénés (entrée 2) ou alkylés en position 2 (entrée 3), l'emploi du complexe chiral (*R*,*R*)-**I.175** conduisant à de meilleures énantiosélectivités mais de plus faibles rendements que son analogue racémique. Utilisé seul, le complexe d'iridium s'avère complétement inactif dans la réaction d'hydrogénation. En revanche, son activation par protonation par l'acide de Brönsted en fait un catalyseur hautement réactif.

[66] Rueping, M.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 304-307.





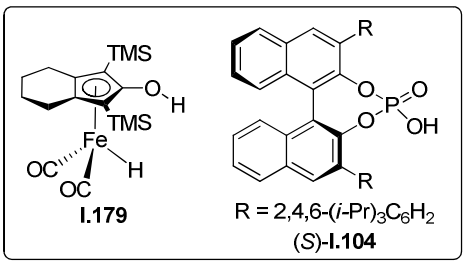
Entrée		(*S*,*S*)-**I.175**	*rac*-**I.175**	(*R*,*R*)-**I.175**[b]
1	R_1 = H ; R_2 = Me	**75%,**[a] **68% *ee***	**96%, 82% *ee***	**> 95%,**[a] **88% *ee*** (20 °C) **92%, 94% *ee*** (-10 °C)
2	R_1 = X ; R_2 = Me	-	**90-97%** **68-74% *ee***	**83-98%** **84-88% *ee***
3	R_1 = H ; R_2 = Alk	-	**95-99%** **66-70% *ee***	**66-84%** **88-92% *ee***

[a] conversion. [b] -10 °C

Schéma I.56

B- Catalyse par un complexe de fer

Un unique exemple de catalyse par un complexe de fer est décrit dans la littérature : en 2011, Beller rapporte l'hydrogénation asymétrique d'imines **I.178** diversement substituées par catalyse coopérative entre le complexe de fer de Knölker **I.179** et l'acide phosphorique (*S*)-**I.104**.[67] Les amines aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques de formule générale **I.180** sont obtenues avec de bons à excellents rendements (60-94%) et énantiosélectivités (67-98% *ee*) (Schéma I.57).



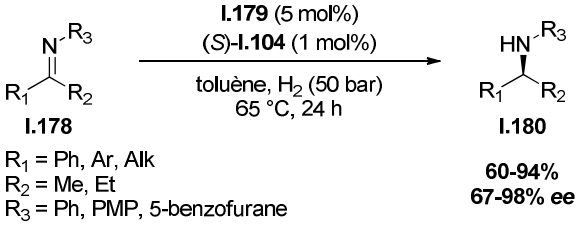


Schéma I.57

[67] Zhou, S.; Fleischer, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5120-5124.

C- Catalyse au ruthénium

En 2011, Zhou rapporte l'hydrogénation asymétrique de quinoxalines **I.181** par dismutation d'hydroquinoxalines **I.184** catalysée par le complexe de ruthénium $[Ru(p\text{-cymène})I_2]_2$ en présence de l'acide phosphorique chiral (*S*)-**I.182**.[68] Les tétrahydroquinoxalines **I.183** substituées par des groupements aryles en position 2 sont obtenues avec d'excellentes conversions (> 94%) et énantiosélectivités (> 82% *ee*) (Schéma I.58). Dans le cas de la quinoxaline substituée en position 6, la 6-chloro-2-phénylquinoxaline, une conversion modérée (51%) et une excellente énantiosélectivité (93%) sont obtenus.

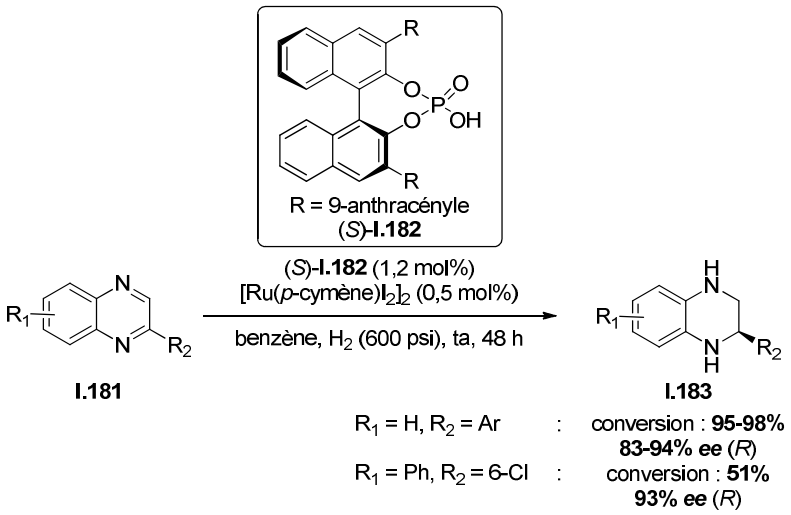


Schéma I.58

Le mécanisme proposé par les auteurs serait décomposé en deux principales étapes : une première hydrogénation de la quinoxaline **I.181** en dihydroquinoxaline $\mathbf{I.184_A}$ catalysée par le complexe de ruthénium en présence de H_2 suivie d'un second transfert d'hydrogène par dismutation de deux molécules de dihydroquinoxaline $\mathbf{I.184_A}$ et $\mathbf{I.184_B}$. Cette dismutation est assistée par l'acide phosphorique chiral noté HA* et conduit à la tétrahydroquinoxaline **I.183** énantioenrichie ainsi qu'à la quinoxaline **I.181** (Schéma I.59). L'acide de Brönsted chiral noté HA* active les deux dihydroquinoxalines $\mathbf{I.184_A}$ et $\mathbf{I.184_B}$, qui jouent le rôle d'agent réducteur et de substrat respectivement, *via* la formation de deux liaisons hydrogène. L'intermédiaire ainsi formé subit un transfert-1,2 d'hydrure pour donner les produits d'oxydation (**I.181**) et de réduction (**I.183**) ainsi que l'acide phosphorique régénéré. Ainsi,

[68] Chen, Q.-A.; Wang, D.-S.; Zhou, Y.-G.; Duan, Y.; Fan, H.-J.; Yang, Y.; Zhang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6126-6129.

l'addition de l'hydrogène de la molécule **I.184$_A$** sur la face *Si* de la molécule **I.184$_B$** expliquerait l'obtention préférentielle de la tétrahydroquinoxaline **I.183** de configuration (*R*).

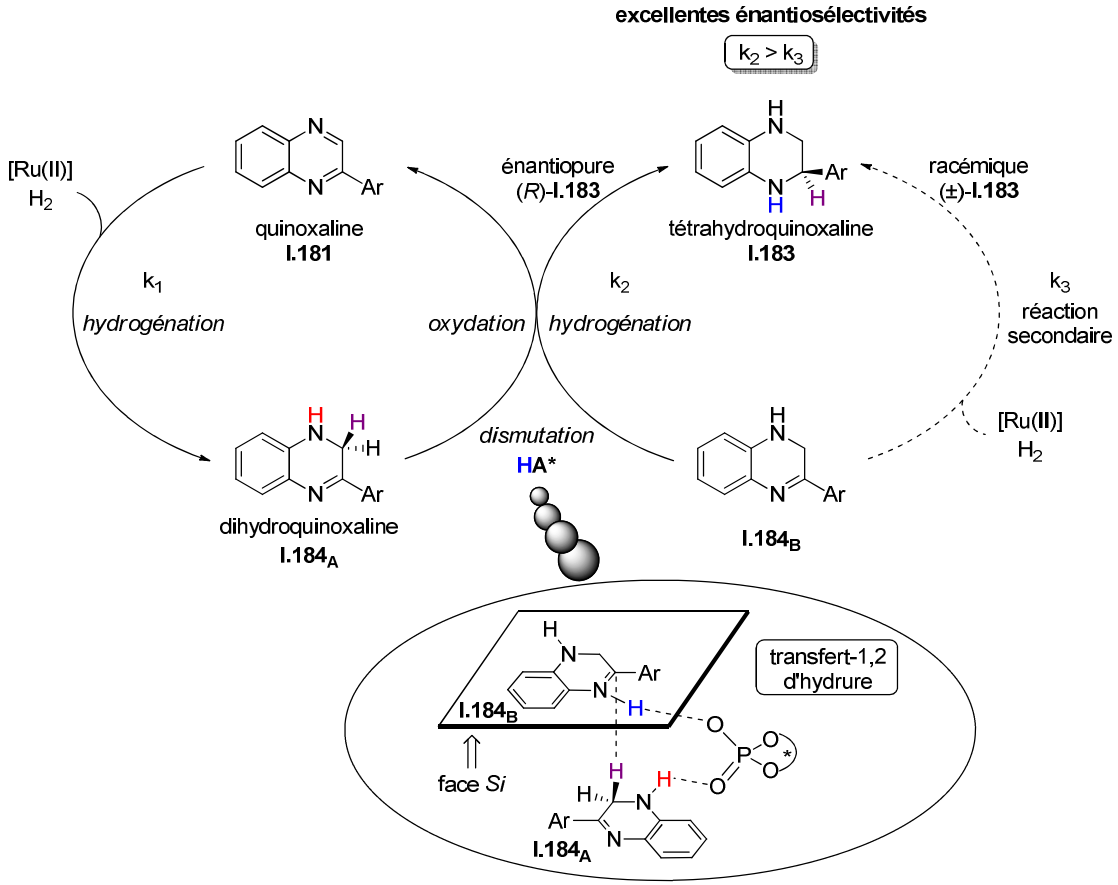


Schéma I.59

De faibles énantiosélectivité (7% *ee*) et conversion (24%) sont obtenues lorsque la *N*-méthyl-3,4-dihydroquinoxaline est utilisé comme substrat, suggérant que la liaison N-H est indispensable à la dismutation. Les excellentes énantiosélectivités obtenues par ce procédé s'expliquent par une vitesse de dismutation k_2 plus élevée que celle de la réduction directe par le catalyseur de ruthénium, k_3.

Peu de temps après, et selon un procédé semblable à celui décrit précédemment, Zhou rapporte l'hydrogénation asymétrique de benzoxazinones **I.185** mettant en jeu un relai de catalyse entre le complexe de ruthénium [Ru(*p*-cymène)I_2]$_2$ et l'acide de Brönsted chiral (*S*)-**I.96**. L'emploi d'une quantité catalytique d'ester de Hantzsch **I.186** en tant qu'agent réducteur permet d'obtenir les dihydrobenzoxazinones **I.187** diversement substituées avec de bons à d'excellents rendements (68-98%) et d'excellentes énantiosélectivités (≥ 94% *ee*)

(Schéma I.60).[69] La réduction de la benzoxazinone hétéroaromatique conduit à un plus faible rendement (59%) mais avec une énantiosélectivité comparable (92% *ee*).

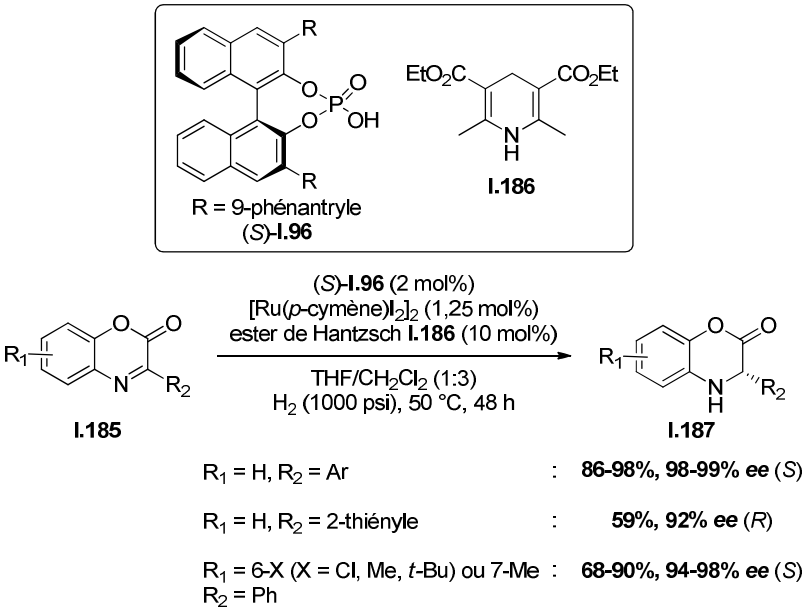


Schéma I.60

Un mécanisme similaire à celui décrit précédemment est envisagé par les auteurs (Schéma I.61). L'acide phosphorique chiral noté HA*, assisté par l'ester de Hantzsch **I.186**, catalyserait l'hydrogénation asymétrique des benzoxazinones **I.185** pour donner la dihydrobenzoxazinone **I.187** optiquement active et la pyridine de Hantzsch **I.188**. Son hydrogénation par le système [Ru(II)]/H_2 conduit à la régénération de l'ester de Hantzsch, qui peut donc être introduit en quantité catalytique. Le transfert-1,4 d'hydrure conduit au produit réduit de configuration (*S*).

[69] Chen, Q.-A.; Chen, M.-W.; Yu, C.-B.; Shi, L.; Wang, D.-S.; Yang, Y.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16432-16435.

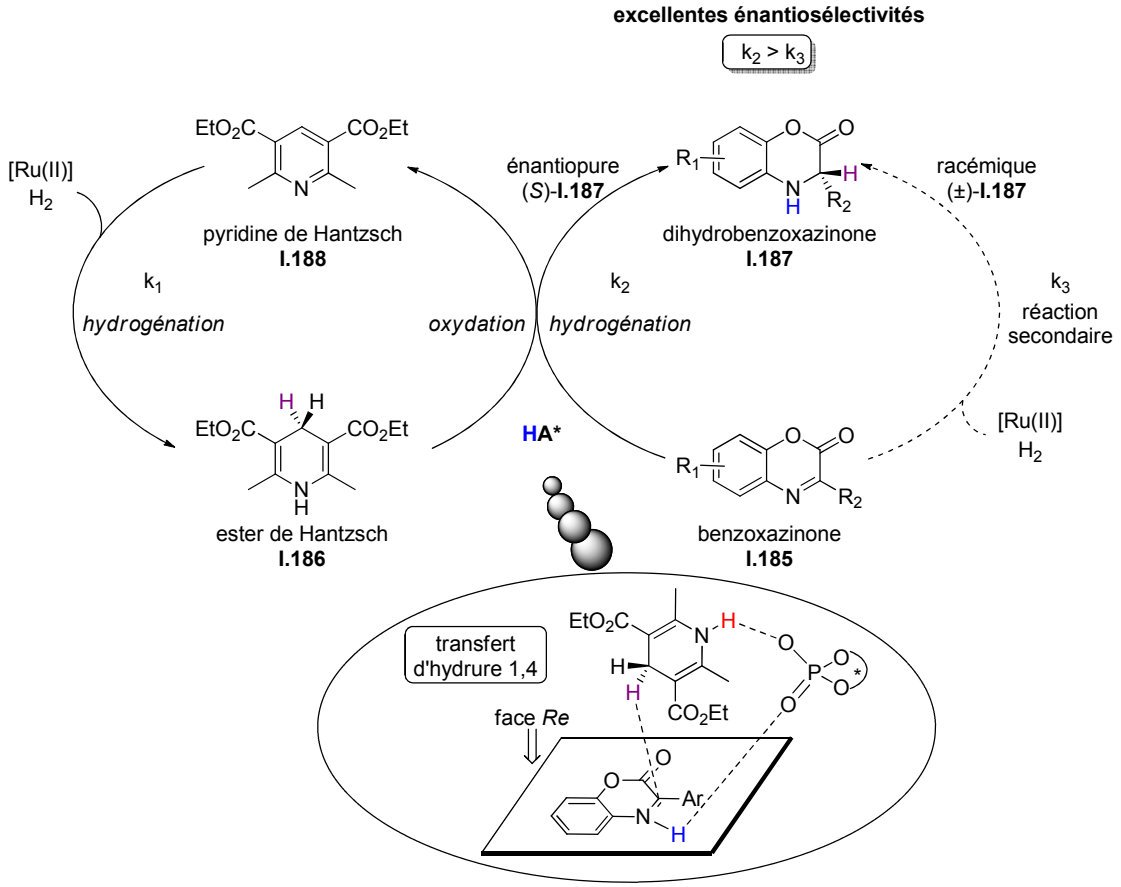


Schéma I.61

Zhou développe l'utilisation de la 9,10-dihydrophénanthridine **I.189** comme nouvel agent réducteur dans l'hydrogénation de quinoxalines **I.181** (cf III-C), et de benzoxazinones **I.185** (cf III-C), de benzoxazines **I.190** et de quinoléines **I.191**.[70] La catalyse en présence de [Ru(*p*-cymène)I_2]$_2$, d'acide phosphorique chiral (*S*)-**I.193** ou (*S*)-**I.194** et et de phénanthridine **I.192** comme précurseur de l'agent d'hydrogénation, sous pression d'hydrogène, conduit aux produits de réduction correspondant, de configuration (*R*), avec d'excellentes rendements (77-99%) et énantiosélectivités (85-97%) (Schéma I.62). Lors de cette réaction, la phénanthridine **I.192** est hydrogénée par le complexe de ruthénium sous H_2 ce qui génère l'agent réducteur, la 9,10-dihydrophénanthridine **I.189**. Tout comme dans le cas de la dismutation d'hydroquinoxalines, il a été constaté que le transfert-1,2 d'hydrure s'effectue sur la face *Si* de la molécule à réduire.

[70] Chen, Q.-A.; Gao, K.; Duan, Y.; Ye; Z.-S.; Shi, L.; Yang, Y.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2442-2448.

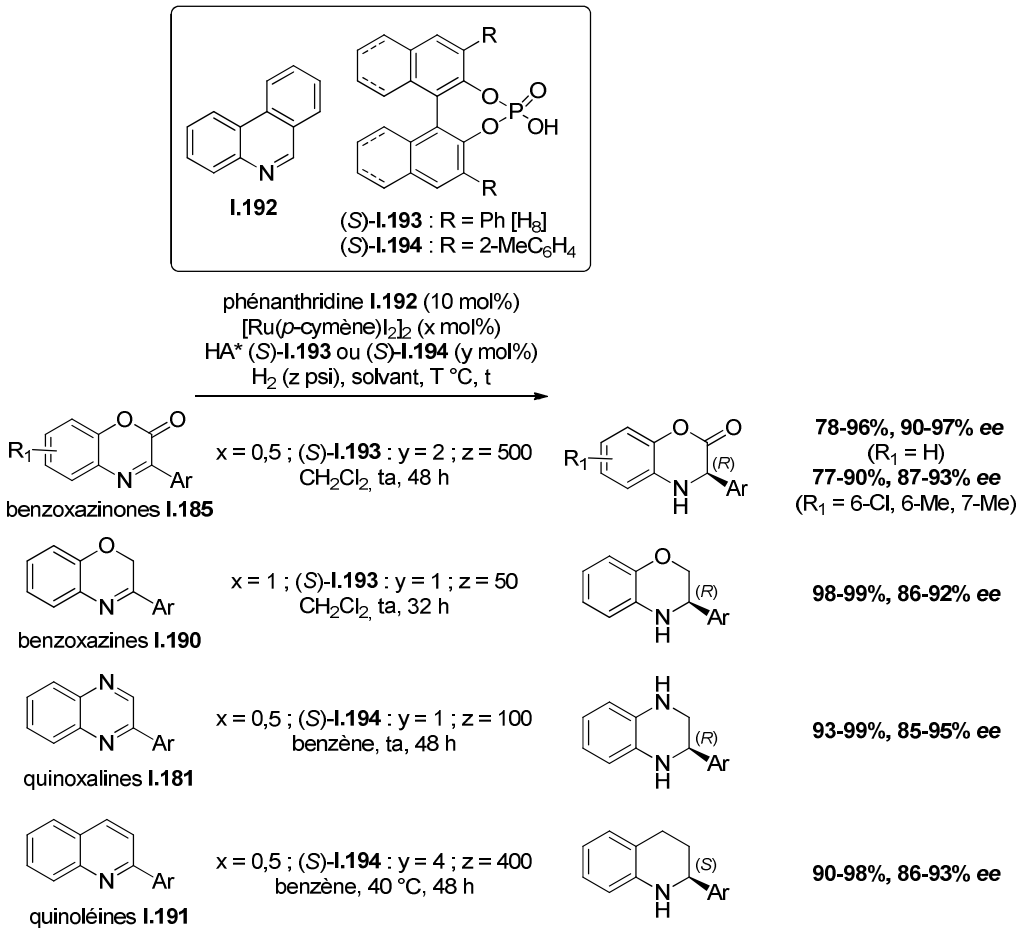


Schéma I.62

D- Catalyse au rhodium

Les seuls exemples d'hydrogénation asymétriques catalysés au rhodium sont des réactions réalisées dans un liquide ionique chiral, la chiralité étant alors portée soit par le cation, soit par l'anion.

En 2007, Leitner rapporte l'hydrogénation asymétrique d'acrylates α-substitués en présence du complexe de rhodium $[Rh(cod)_2]BF_4$ dans un liquide ionique chiral **I.198**, [Me-(*S*)-Proline][NTf_2], seule source de chiralité.[71] L'hydrogénation du 2-acétamidoacrylate de méthyle **I.195** (R = NH(CO)Me) aboutit au produit réduit **I.199** (*S*) avec un bon excès énantiomérique de 69%, tandis que l'itaconate de diméthyle **I.196** (R = CH_2CO_2Me) donne l'isomère **I.200** (*R*) avec un excès énantiomérique modeste de 29% (Schéma I.63). L'intérêt de ce procédé repose sur le recyclage possible du système catalytique (jusqu'à trois cycles), selon une méthode d'extraction utilisant du CO_2 super critique (GC).

[71] Schmitkamp, M.; Chen, D.; Leitner, W.; Klankermayer, J.; Franciò, G. *Chem. Commun.* **2007**, 4012-4014.

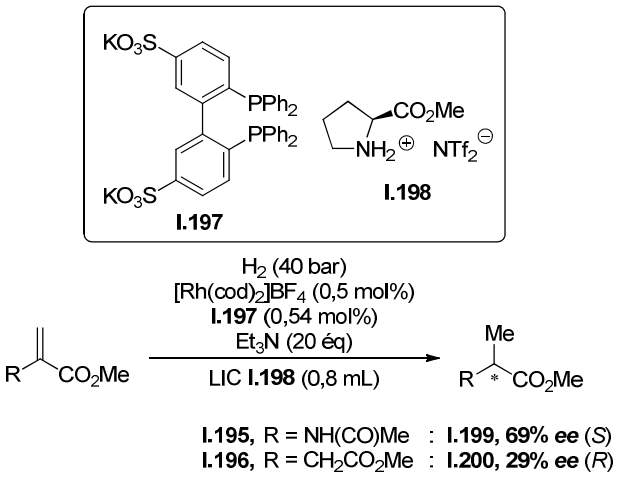


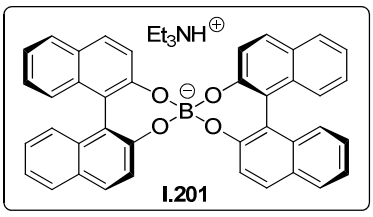
Schéma I.63

En 2008, Leitner cherche à améliorer l'énantiosélectivité de cette réaction d'hydrogénation grâce à un effet coopératif entre un ligand chiral et un LIC.[72] Dans le cas de l'itaconate de diméthyle **I.196** (R = CH_2CO_2Me), quelle que soit la nature du complexe de rhodium ([Rh(acac)(cod)] ou [Rh(acac)$(CO)_2$]), le ligand (*R*)-BINAP **I.18** conduit à de bonnes énantiosélectivités de l'ordre de 66-71%, valeurs bien supérieures à celles obtenues avec le ligand BIPHEP **I.197** (29%, Schéma I.63). Cependant, l'emploi du BINAP racémique donne les mêmes énantiosélectivités (65-67% *ee*). Dès lors, la chiralité du ligand ne semble pas avoir d'influence sur l'énantiosélectivité. Leitner étudie également l'influence de la proportion en LIC dans un mélange CH_2Cl_2/LIC sur l'énantiosélectivité induite lors de l'hydrogénation du 2-acétamidoacrylate de méthyle **I.195** en présence du ligand chiral ((*R*)-BINAP **I.18**). La catalyse de la réaction dans le dichlorométhane pur donne le produit (*S*) avec un excès énantiomérique de 25% tandis que l'emploi du LIC comme solvant aboutit au produit de configuration inverse avec un meilleur excès de 41%, révélant ainsi l'influence du liquide ionique chiral.

L'emploi d'un liquide ionique dont la chiralité serait portée par un contre-ion borate associé à un ammonium achiral **I.201**, a été envisagée (Schéma I.64).[73] Concernant l'hydrogénation de l'itaconate de diméthyle **I.196**, l'utilisation de ce sel de borate chiral (10 équivalents) a une influence mineure, et conduit à une énantiosélectivité comparable à celle obtenue lorsque le ligand (*R*)-BINAP **I.18** est utilisé comme la seule source de chiralité

[72] Chen, D.; Schmitkamp, M.; Franciò, G.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7339-7341.
[73] Chen, D.; Sundararaju, B.; Krause, R.; Klankermayer, J.; Dixneuf, P. H.; Leitner, W. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 55-57.

(69% *vs* 67% *ee*, entrée 2). L'utilisation conjointe du LIC et du (*S*)-BINAP **I.18** donne un résultat similaire (73% *ee*, entrée 3). Le LIC ne semble donc pas influencer significativement l'induction asymétrique engendré par le ligand chiral énantiopur. Cependant, quel que soit le ligand étudié, le produit final est de configuration (*S*) suggérant que le LIC intervient toutefois dans cette réaction. En effet, lorsque le borate est la seule source de chiralité (L = BINAP *rac*-**I.18**), le produit (*S*) est obtenu avec un excès énantiomérique de 57% pour 60 équivalents de LIC ajoutés.



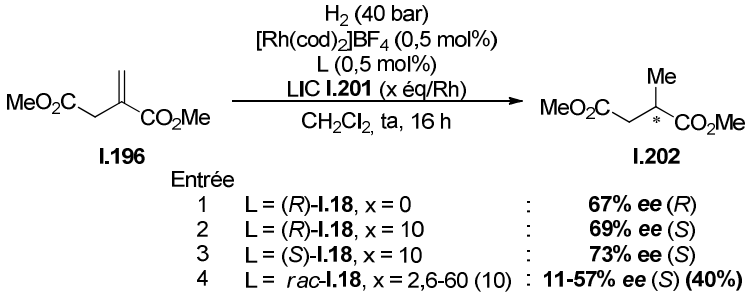


Schéma I.64

IV- Création de plusieurs liaisons en une étape

Jusqu'à présent, nous avons rapporté les réactions dans lesquelles une seule liaison était formée au cours de la catalyse. Toutefois, il est également possible de créer plusieurs liaisons en une seule étape.

A- Création de liaisons carbone-carbone et carbone-oxygène

1- Cycloaddition dipolaire asymétrique

En 1992, Pirrung rapporte la première cycloaddition dipolaire asymétrique de composés diazo **I.203**, catalysée par un complexe de rhodium organophosphate (*R*)-**I.204**.[74] Ce complexe de Rh, préparé à partir du rhodium acétate $Rh_2(OAc)_4$ et de l'acide phosphorique HA* correspondant, permet l'obtention des tricycles oxygénés **I.205** avec des rendements (44%-67%) et excès énantiomériques (44-50% *ee*) modérés (Schéma I.65).

[74] Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987-5990.

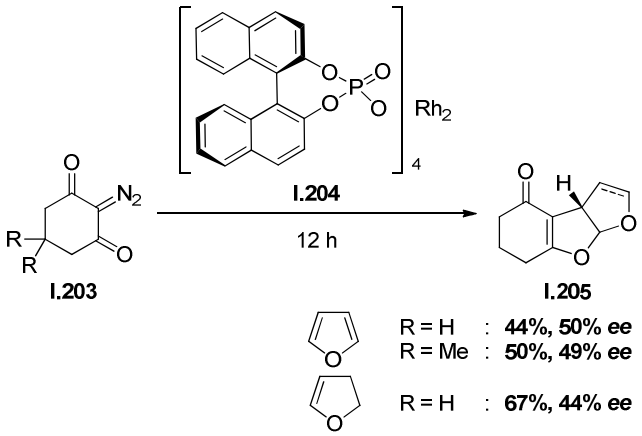


Schéma I.65

2- Réarrangement sigmatropique [3,2]

En 2001, Hodgson améliore l'énantiosélectivité de cette réaction par l'emploi du complexe de rhodium organophosphate (*R*)-**I.204** auparavant utilisé par Pirrung, dans le benzène comme solvant (Schéma I.66).[75] Ces nouvelles conditions réactionnelles fournissent le benzofurane **I.206** avec une énantiosélectivité de 61% ; néanmoins, un rendement nettement plus faible (48%) que dans le cas précédent, est obtenu. Le mécanisme possible de ce réarrangement passerait par la formation d'un carbène de rhodium.[75,76] L'attaque de l'oxygène de l'éther sur le carbène conduirait à un « ylure », qui après réarrangement sigmatropique [3,2] aboutirait à la formation du benzofurane allylé.

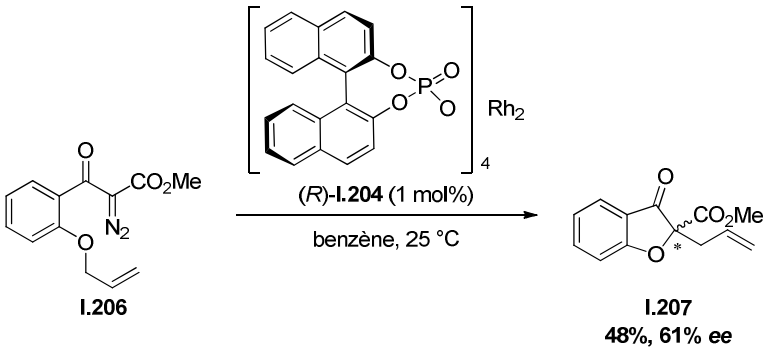


Schéma I.66

[75] Hodgson, D. M.; Petroliagi, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 877-881.
[76] Clark, J. S.; Fretwell, M.; Whitlock, G. A.; Burns, C. J.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 97-100.

B- Réactions multicomposantes

1- Trois composants

En 2008, Gong et Hu ont développé une réaction énantiosélective à trois composants par catalyse coopérative d'un complexe de rhodium dimérique et d'un acide de Brönsted chiral (*R*)-**I.96**.[77] Le mélange d'aryldiazoacétates **I.208**, d'alcools **I.209** et d'imines **I.210** conduit, en une étape, à la formation hautement stéréo- et énantiosélective des (*S*,*S*)-*syn*-α-alcoxy-β-aminoacides **I.211** (Schéma I.67). Dans la plupart des cas, les produits (*S*,*S*)-*syn*-**I.211** sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques, généralement supérieurs à 90%.

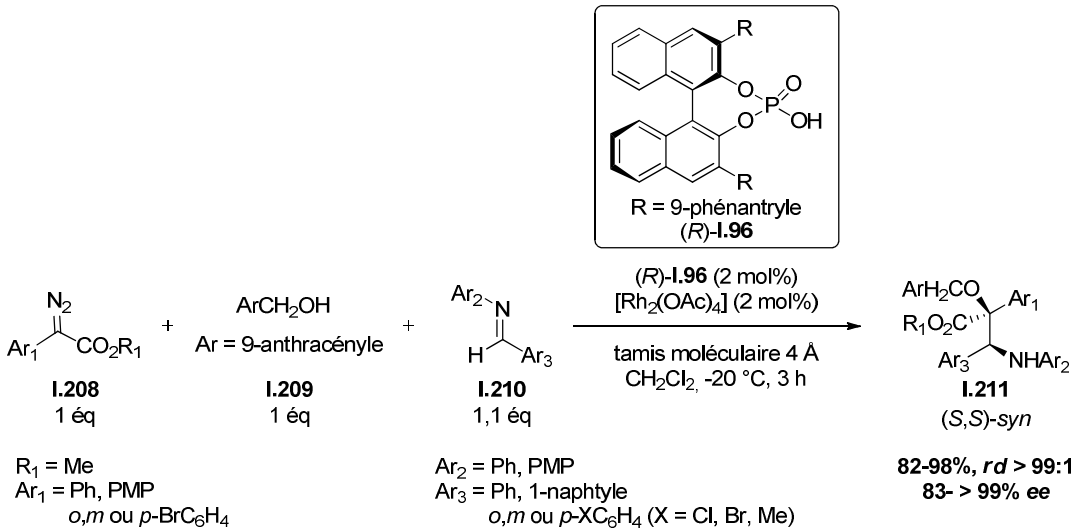


Schéma I.67

Selon le mécanisme proposé par les auteurs (Schéma I.68), l'ylure d'oxonium **I.212** est généré *in situ* à partir du diazoacétate **I.208** et de l'alcool **I.209** par réaction avec le complexe de rhodium. Celui-ci réagit avec l'imine **I.213** activée par l'acide pour conduire à la régénération du complexe métallique RhL_n et à la formation d'un nouvel intermédiaire **I.214**. Celui-ci est caractérisé par une double interaction de l'acide (*R*)-**I.96** à la fois avec l'iminium et avec l'ylure d'oxonium par liaisons hydrogène. Le réarrangement de **II.214** permet la libération de l'acide phosphorique chiral et du composé désiré, l'α-alcoxy-β-aminoacide **I.211**.

[77] Hu, W.; Xu, X.; Zhou, J.; Liu, W.-J.; Huang, H.; Hu, J. Yang, L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782-7783.

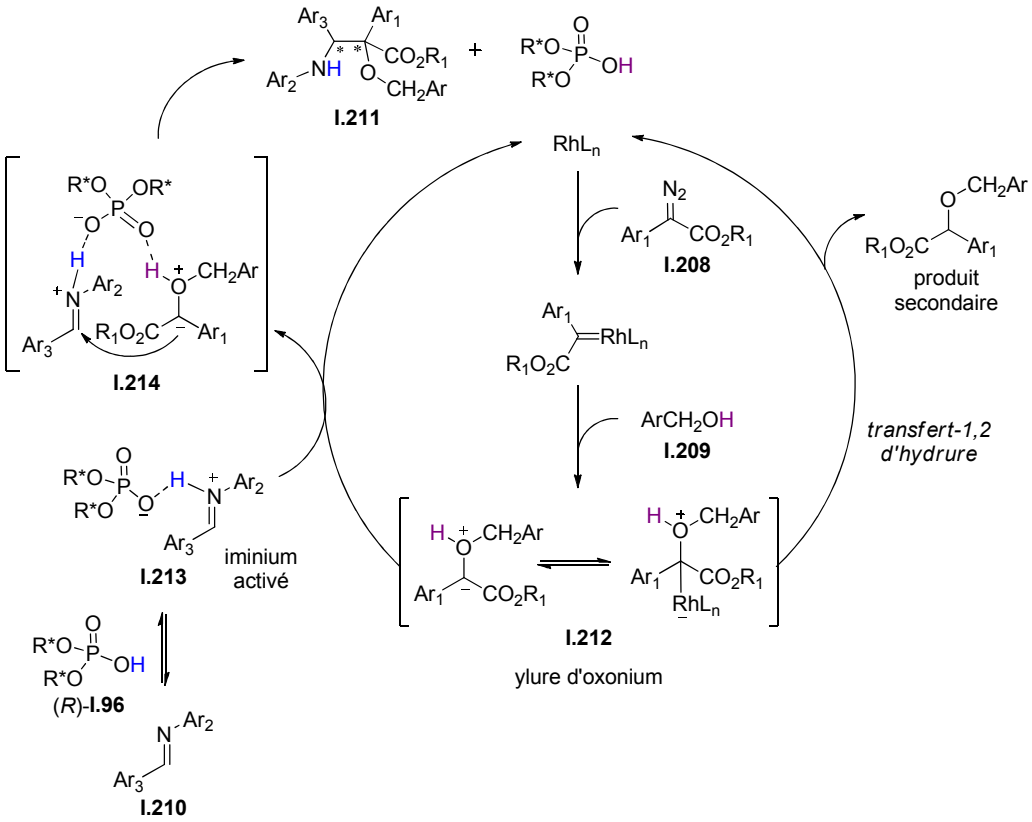


Schéma I.68

2- Quatre composants

Hu a étendu ce travail à une réaction à quatre composants dans laquelle l'imine est cette fois-ci générée *in situ* à partir de l'aldéhyde **I.216** et de l'amine **I.215** correspondants (Schéma I.69).[78] Les produits **I.217** sont obtenus avec de très bons à excellents excès énantiomériques (*ee* ≥ 81%), avec toutefois des rendements isolés plus faibles que dans le cadre d'une réaction à trois composants et ce, malgré des conversions quasi complètes.

[78] Xu, X.; Zhou, J.; Yang, L.; Hu, W. *Chem. Commun*. **2008**, 6564-6566.

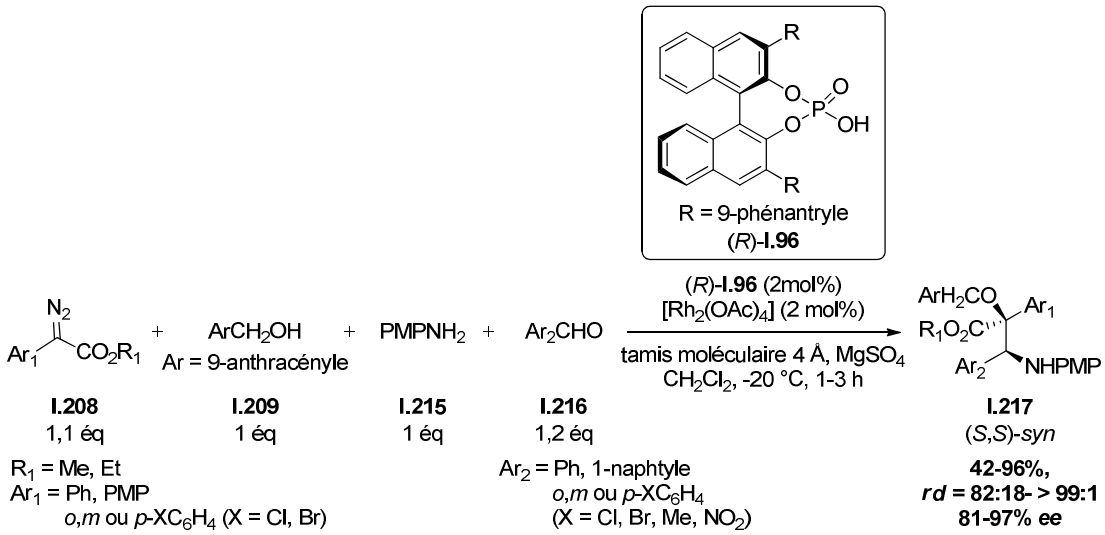

R
O
P
O
OH
O
R
R = 9-phénantryle
(R)-I.96
N2
Ar1
CO2R1
+
ArCH2OH
Ar = 9-anthracényle
+
PMPNH2
+
Ar2CHO
(R)-I.96 (2mol%)
[Rh2(OAc)4] (2 mol%)
tamis moléculaire 4 Å, MgSO4
CH2Cl2, -20 °C, 1-3 h
ArH2CO
Ar1
R1O2C
Ar2
NHPMP
I.208
1,1 éq
I.209
1 éq
I.215
1 éq
I.216
1,2 éq
I.217
(S,S)-syn
R1 = Me, Et
Ar1 = Ph, PMP
o,m ou p-XC6H4 (X = Cl, Br)
Ar2 = Ph, 1-naphtyle
o,m ou p-XC6H4
(X = Cl, Br, Me, NO2)
42-96%,
rd = 82:18- > 99:1
81-97% ee

Schéma I.69

Conclusion

Ainsi, le domaine de la catalyse organométallique asymétrique en présence d'un contre-ion chiral, a pris son essor en 2007 avec le premier exemple, hautement énantiosélectif, de cycloisomérisation d'allénols et d'allénamides catalysée à l'or(I) cationique rapporté par Toste. En effet, les travaux pionniers d'Arndtsen en 2000 sur les réactions de cyclopropanation et d'aziridination catalysées par un complexe de cuivre associé à un borate chiral n'avaient conduit qu'à de faibles excès énantiomériques. D'autre part, soulignons qu'avant ces exemples, les contre-ions chiraux étaient principalement utilisés en tant que catalyseurs de transfert de phase dans des réactions d'allylation catalysées au palladium ou en quantité stoechiométrique, comme liquide ionique notamment, dans des réactions d'hydrogénation par catalyse au rhodium.

L'association du contre-ion chiral à divers complexes métalliques de transition (Au, Ag, Cu, Pd, Mn, Ru,…) a été étendu à des transformations variées telles que la diamination, l'époxydation d'alcènes, l'hydrovinylation et les crotylations de composés carbonylés ainsi qu'à des réactions de réarrangement squelettique. Le développement de la catalyse coopérative notamment dans des réactions d'hydrogénation catalysées à l'iridium ou au ruthénium, ou encore d'alkylation de Tsuji-Trost palladocatalysées, a démontré la capacité des acides de Brönsted à activer les substrats par protonation.

Soulignons toutefois qu'une zone d'ombre subsiste quant à la notion de ligand/contre-ion, aucune preuve formelle n'ayant été apportée quant à la nature de la liaison entre le centre métallique et le « contre-ion », même si l'établissement de clichés RX ainsi que des études DFT ont tenté d'apporter des informations au cas par cas.

Lorsque nous avons débuté notre étude, le seul véritable exemple hautement énantiosélectif de catalyse organométallique en présence d'un contre-ion avait été rapporté par Toste. Toutefois, seules les cycloisomérisations d'allénols et d'allénamides avaient été abordées et aucun processus de création de liaisons carbone-carbone n'avait été étudié.

Il était donc intéressant d'étudier plus avant l'application de cette nouvelle stratégie dans des réactions de cycloisomérisation et de cycloaddition, réactions correspondant au concept d'économie d'atomes et permettant l'accès rapide à des structures complexes.

Partie 2 : Résultats & Discussions

Synthèse du phosphate d'argent Ag(*S*)TRIP

Silver (*S*)-{3,3'-*bis*(2,4,6-triisopropylphényl)-1,1'-binaphthalèn-2,2'-yl} phosphonate

Le sel Ag(*S*)TRIP **I.12** est le sel d'argent chiral le plus fréquemment utilisé en catalyse asymétrique pour induire de la chiralité *via* un contre-ion. Afin d'en réaliser la synthèse, nous nous sommes basés sur les modes opératoires rapportés dans la littérature pour les différentes étapes de synthèse (Schéma I.70).[79-81,6] La protection des fonctions alcool du (*S*)-BINOL sous forme d'éthers méthyliques, réalisée en présence d'iodométhane et de carbonate de potassium au reflux de l'acétone, conduit au dérivé **I.218** quantitativement. La double *ortho*-métallation de **I.218** par le *n*-butyllithium suivie de l'addition de Br_2 permet la formation du dérivé 3,3'-*bis*-halogéné **I.219** avec un rendement de 62%. Ce dernier réagit avec le bromure de triisopropylphényle magnésium, selon un couplage de Kumada en présence d'une quantité catalytique de $Ni(PPh_3)_2Cl_2$ (THF, reflux) pour donner **I.220** avec un rendement de 87%. Cette étape doit être réalisée sous stricte atmosphère d'argon, toute trace d'oxygène pouvant oxyder l'organomagnésien et poser des problèmes de purification. Après déprotection des fonctions éthers par action de BBr_3 (84%), le composé **I.221** est phosphorylé avec $POCl_3$ dans la pyridine à 90 °C. Après hydrolyse de la liaison P–Cl (H_2O distillée, 90 ° C) et traitement par HCl 6 M, l'acide phosphorique **I.104-A** est isolé. Soulignons qu'à ce stade, cette espèce est contaminée par la présence d'une quantité résiduelle d'acide chlorhydrique.

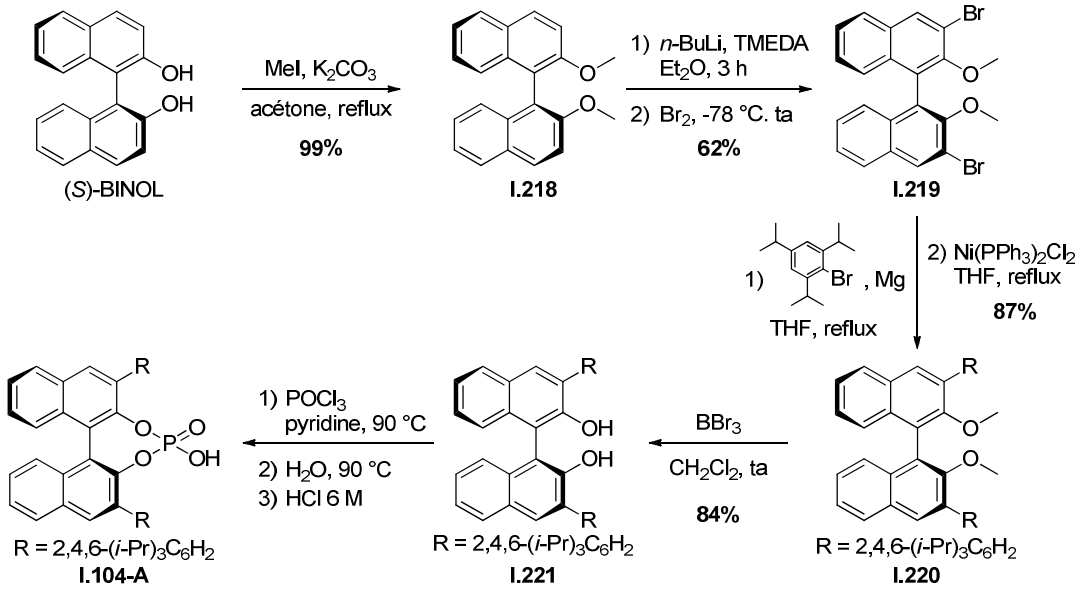


Schéma I.70

[79] Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* **2000,** *65*, 6319-6337.
[80] Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251-8259.
[81] Terada, M.; Toda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354-6355.

Cet acide est caractérisé en RMN ^{31}P par un singulet à δ = 3,99 ppm et en RMN ^{1}H par deux multiplets à δ = 2,64 ppm et δ = 2,90 ppm correspondant aux signaux des CH isopropyles et intégrant respectivement pour quatre et deux protons (Schéma I.71).

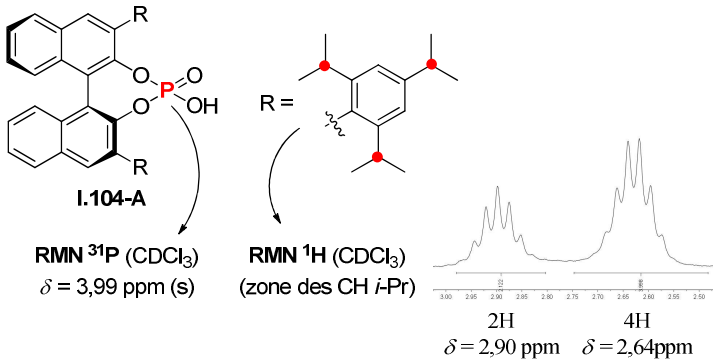


Schéma I.71

Après purification sur gel de silice classique (Merck Geduran SI 60 Å, 35-70 µm), une seconde espèce **I.104-B** est isolée. Celle-ci possède un phosphore plus blindée que l'acide (δ = 5,12 ppm) et on observe une modification nette de la RMN ^{1}H. Notamment, les massifs correspondants aux CH isopropyles à δ = 2,69 ppm et δ = 2,87 ppm sont inversés, ces derniers intégrants alors pour deux et quatre protons respectivement (Schéma I.72). Il y a donc eu transformation de l'acide phosphorique au contact de la silice.

Durant notre étude, List a publié un article corroborant nos observations.[82] L'analyse élémentaire (« trace elemental analysis ») des deux espèces **A** et **B** a révélé de fortes quantités en Mg, Ca et Na pour l'espèce **B** : celle-ci correspondrait donc au phosphate de magnésium, calcium ou sodium, des quantités minoritaires en acide étant présentes.

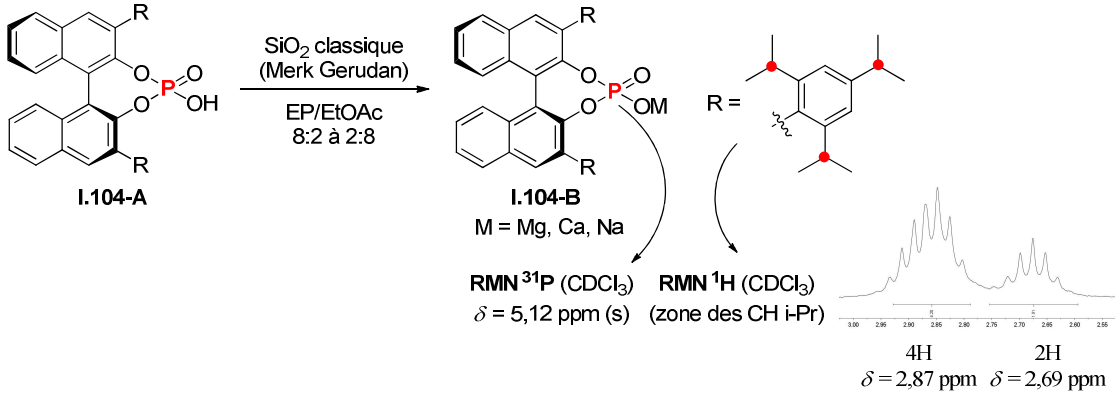


Schéma I.72

[82] Klussmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, *14*, 2189-2192.

L'utilisation d'une silice peu contaminée par les sels de magnésium et de calcium (Grace Davison SI 60 Å, 40-63 µm ; Mg : 25 ppm et Ca : 19 ppm) conduit à des spectres RMN ^{1}H et ^{31}P semblables à ceux observés après traitement acide (**I.104-C**). Un singulet est obtenu en RMN ^{31}P ($CDCl_3$) à δ = 3,77 ppm et la RMN du proton est identique à celle de **I.104-A**. Ces résultats montrent bien l'influence de la silice sur la nature du produit final, à savoir l'acide ou le sel.

La préparation du sel d'argent Ag(*S*)TRIP **I.12** a été envisagée à partir des différentes espèces **I.104-A**, **I.104-B** et **I.104-C** par réaction avec le carbonate d'argent dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma I.73).[6]

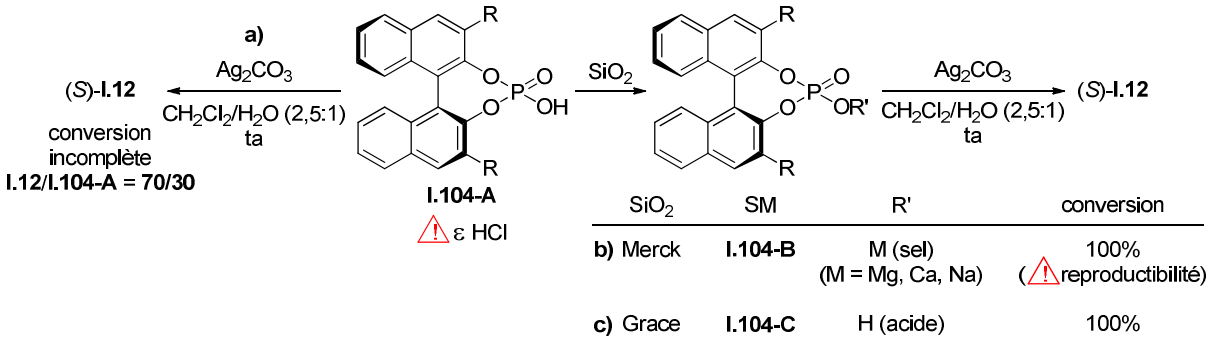


Schéma I.73

Cette réaction s'effectue avec des conversions variables selon la nature de l'espèce **I.104** engagée (Schéma I.74). Lorsque l'acide brut **I.104-A** est utilisé, une conversion incomplète est obtenue (**I.12**/**I.104-A** = 70/30) (cas a). Ce résultat s'explique probablement par la présence de traces d'HCl dans l'acide phosphorique brut, inhibant en partie la formation du sel d'argent. En revanche, lorsque la réaction est réalisée à partir du sel **I.104-B** ou avec l'acide **I.104-C**, obtenus après purification sur silice, des conversions totales sont observées (cas b et c).

Soulignons toutefois des problèmes de reproductibilité dans le cas du sel **I.104-B**. Les résultats fluctuent selon le lot de silice Merck utilisé, les proportions en métaux étant certainement variables d'un lot à l'autre et conduisant parfois à des mélanges. La recristallisation de **I.104-A** a alors été envisagée selon le procédé décrit par List.[82] Lorsque ce dernier est recristallisé dans l'acétonitrile, l'acide **I.104-D** de formule générale **I.104**.$CH_3CN_{.1/2}(H_2O)$. est obtenu. La formation du sel d'argent à partir de cette espèce s'effectue avec une conversion complète et de manière, cette fois-ci, reproductible.

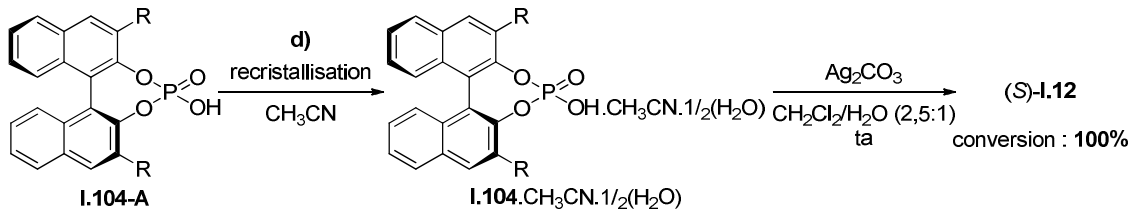


Schéma I.74

Ainsi, bien que le sel d'argent puisse être obtenu à partir du phosphate métallique (M = Mg, Ca), sa préparation à partir de l'acide phosphorique (non contaminée par des traces d'HCl) est plus fiable et s'effectue avec des conversions complètes. Le sel d'argent est généralement obtenu avec des rendements supérieurs à 90%.

Experimental Part

General experimental methods

THF and Et_2O were distilled from sodium-benzophenone. CH_2Cl_2, CH_3CN, DCE, pyridine, 1,4-dioxane, Et_3N and TMEDA were distilled from CaH_2. Toluene, benzene and xylenes were distilled from an amalgame sodium-potassium $NaK_{2.8}$.

Depolymerisation of *p*-formaldehyde was done by dilution in toluene and concentration under reduced pressure.

All reactions were carried out under an argon atmosphere. Glassware was oven-dried under vacuum prior to use.

Flash chromatographies were performed on classical silica gel (Merck Geduran SI 60 Å, 35-70 μm). A free-salt silica gel (Grace Discovery SI 60 Å, 40-63 μm) was also used for the purification of phosphoric acid **I.104-A**. Analytical Thin Layers Chromatographies (TLC) were performed on Merck 60 F254 silica gel and revealed with ultra-violet lamp (λ = 254 nm) and by dipping in *p*-anisaldehyde, $KMnO_4$ or ninhydrine prepared solution and heating.

^{1}H NMR, ^{13}C NMR and ^{31}P NMR were recorded on a Bruker Avance 300 spectrometer and on a Bruker Avance 400 spectrometer (BBFO probes), using the residual peak of chloroform (7.26 ppm for ^{1}H NMR and 77.16 ppm for ^{13}C NMR), toluene (2.08 ppm for ^{1}H NMR and 20.43 ppm for ^{13}C NMR) or dichloromethane (5.32 ppm for ^{1}H NMR and 53.84 ppm for ^{13}C NMR) as internal standards. Chemical shifts (δ) are reported in ppm and coupling constants *J* in Hertz. Abbreviations used for peak multiplicity are: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet, quint., quintet and m, multiplet and br means a broad signal.

High resolution mass spectrometries (HRMS) were performed on a Thermo Fischer Scientific LTQ-Orbitrap (ESI) by Chimie Structurale Organique et Biologique (IPCM, UPMC) or on a MicroTOF Brucker (ESI) by Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM, UPMC).

Infrared spectra (IR) were recorded on a Bruker Tensor 27 FT-IR (ATR diamond) spectrometer. IR are reported as characteristic bands (cm^{-1}) in their maximal intensity.

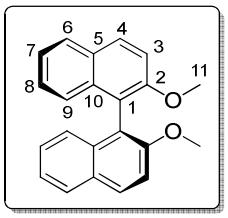
Melting points were measured using a Stuart Scientific SMP3 apparatus or on a Wagner & Munz HEIZBANK Kofler bench.

Enantiomeric excess were determined by chiral HPLC (High Performance Liquid Chromatography) Waters 2487 (λ = 254 nm). A positive sign was attributed to enantiomeric excesses when the first enantiomer (tr_1) was obtained as the major enantiomer.

Optical rotations were determined using a Perkin Elmer 343 polarimeter at λ = 589 nm.

Numbering of the atoms for each molecule is only used for the attribution of different signals of the NMR spectra. There is no relation with nomenclature for the molecule's name.

(*S*)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-dinaphthyl (I.218)[79]



$C_{22}H_{18}O_2$
Mol. Wt.: 314.3771

A suspension of (*S*)-*bis*(2-naphtol) (4.64 g, 16.2 mmol, 1 eq) was refluxed in acetone (160 mL) until homogeneisation. To this solution were successively added K_2CO_3 (7.61 g, 55.1 mmol, 3.4 eq) and MeI (4.00 mL, 63.6 mmol, 3.9 eq), and the mixture was heated at reflux overnight. Additional MeI (1.70 mL, 27.5 mmol, 1.7 eq) was added, and heating was continued for 24 h. The reaction mixture was cooled to rt and concentrated to 30 mL then treated with H_2O (145 mL). After 7 h at rt, the reaction mixture was filtered and the resulting solid was washed with H_2O, then azeotropically dried with toluene to afford **I.218** (5.02 g, 99%) as a white solid.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[82,83,84]

White solid; **mp**: 230 °C. (lit.[82] mp: 228-232 °C).

$[\alpha]_D$ -66.6 (*c* 1.00, THF).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H, $2H_4$), 7.86 (d_{app}, J = 7.9 Hz, 2H, $2H_6$), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H, $2H_3$), 7.31 (t_{app}, J = 7.9 Hz, 2H, $2H_7$), 7.20 (t_{app}, J = 7.9 Hz, 2H, $2H_8$), 7.10 (d_{app}, J = 7.9 Hz, 2H, $2H_9$), 3.76 (s, 6H, $6H_{11}$).

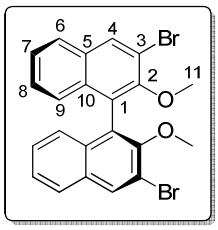
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ155.3 (C^{IV}, 2C, $2C_2$), 134.2 (C^{IV}, 2C, $2C_{10}$), 129.5 (CH, 2C, $2C_4$), 129.4 (C^{IV}, 2C, $2C_5$), 128.0 (CH, 2C, $2C_6$), 126.6 (CH, 2C, $2C_8$), 125.5 (CH, 2C, $2C_9$), 123.6 (CH, 2C, $2C_7$), 120.1 (C^{IV}, 2C, $2C_1$), 114.7 (CH, 2C, $2C_3$), 57.3 (CH_3, 2C, $2C_{11}$).

IR ν_{max} (neat) 3050, 2956, 2934, 2838, 1620, 1592, 1508, 1462, 1264, 1051, 810 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{18}NaO_2$ [M+Na^+]: 337.11990; found 337.11973.

[83] Lingenfelter, D. S.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393-406.
[84] Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346-9352.

(*S*)-3,3'-Dibromo-2,2'-dimethoxy-1,1'-dinaphthyl (I.219)[79]



$C_{22}H_{16}Br_2O_2$
Mol. Wt.: 472.1692

To a solution of TMEDA (0.53 mL, 3.50 mmol, 2.2 eq) in Et_2O (27 mL) at rt was added *n*-BuLi (1.80 M in hexanes, 2.70 mL, 4.80 mmol, 3 eq) dropwise. After 15 min at rt, **I.218** (501 mg, 1.60 mmol, 1 eq) was added in one portion, and the reaction mixture was stirred for 3 h at rt. The resulting light brown suspension was cooled to -78 °C, and bromine (0.98 mL, 1.90 mmol, 12 eq) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight. A saturated aqueous of $Na_2S_2O_3$ solution was added cautiously and the mixture was diluted with Et_2O and H_2O. The organic layer was washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc: 95/5) afforded **I.219** (467 mg, 62%) as a white solid.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[82,83]

White solid; **mp**: 172 °C. (lit.[82] mp: 178-182 °C).

$[\alpha]_D$ -30.1 (*c* 1.00, THF).

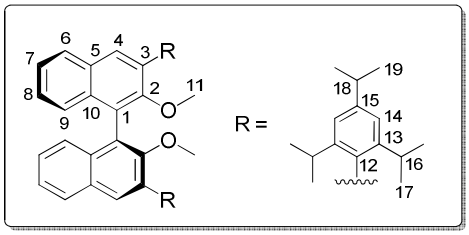
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 2H, $2H_4$), 7.82 (d_{app}, *J* = 8.0 Hz, 2H, $2H_6$), 7.42 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 2H, $2H_7$), 7.27 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 2H, $2H_8$), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H, $2H_9$), 3.50 (s, 6H, $6H_{11}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.7 (C^{IV}, 2C, $2C_2$), 133.2 (C^{IV}, 2C, $2C_{10}$), 133.1 (CH, 2C, $2C_4$), 131.6 (C^{IV}, 2C, $2C_5$), 127.3 (CH, 2C, $2C_6$), 127.0 (CH, 2C, $2C_8$), 126.7 (C^{IV}, 2C, $2C_3$), 126.0 (CH, 2C, $2C_7$), 125.9 (CH, 2C, $2C_9$), 117.7 (C^{IV}, 2C, $2C_1$), 61.3 (CH_3, 2C, $2C_{11}$).

IR ν_{max} (neat) 3058, 2938, 1458, 1392, 1328, 1236, 1043, 975, 750 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{16}Br_2NaO_2$ [*M*+Na^+]: 494.93888; found 494.93865.

(*S*)-3,3'-*Bis*(2,4,6-triisopropylphenyl)-2,2'-dimethoxy-1,1'-dinaphthyl (I.220)[80]



$C_{52}H_{62}O_2$
Mol. Wt.: 719.0475

A two-neck round-bottom flask containing Mg (875 mg, 36.0 mmol, 1.8 eq) was equipped with a condenser. Triisopropylphenyl bromide (5.10 mL, 20 mmol, 1 eq) in Et_2O (20 mL) was added dropwise and the reaction was refluxed for 2 h. The resulting Grignard reagent was then titrated and used directly in Kumada coupling.

To a suspension of **I.219** (826 mg, 1.75 mmol, 1 eq) and $Ni(PPh_3)_2Cl_2$ (126 mg, 0.19 mmol, 0.11 eq) in Et_2O (20 mL) was added slowly the Grignard reagent (0.94 M in Et_2O, 5.60 mL, 5.24 mmol, 4 eq) and the reaction mixture was refluxed overnight. The reaction was then cooled to 0 °C and quenched by slow addition of 1M aq. HCl. The separated aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 96/4) afforded **I.220** (1.09 g, 87%) as a white foam.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[80]

White foam; **mp**: 98-102 °C.

$[\alpha]_D$ -38.3 (*c* 1.00, THF).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, $2H_6$), 7.74 (s, 2H, $2H_4$), 7.41 (ddd, *J* = 8.0, 6.4, 1.2 Hz, 2H, $2H_7$), 7.35-7.30 (m, 4H, $2H_8 + 2H_9$), 7.10 (s, 2H, $2H_{14}$), 7.09 (s, 2H, $2H_{14}$), 3.07 (s, 6H, $6H_{11}$), 3.00-2.93 (m, 2H, $2H_{18}$), 2.92-2.77 (m, 4H, $4H_{16}$), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 12H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) [$24H_{17} + 12H_{19}$].

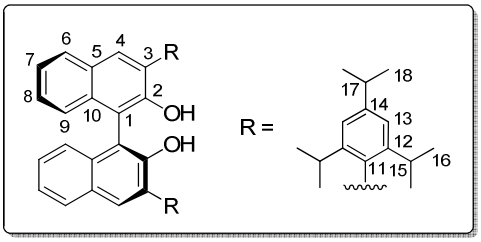
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.2 (C^{IV}, 2C, $2C_2$), 148.2 (C^{IV}, 2C), 147.2 (C^{IV}, 2C), 146.9 (C^{IV}, 2C) [$4C_{13} + 2C_{15}$], 134.3 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 134.0 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 133.4 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 131.0 (CH, 2C, $2C_4$), 130.4 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 128.0 (CH, 2C, $2C_6$), 126.0 (CH, 2C, $2C_8$ or

$2C_9$), 125.9 (CH, 2C, $2C_9$ or $2C_8$), 124.8 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 124.7 (CH, 2C, $2C_7$), 120.8 (CH, 4C, $4C_{14}$), 59.9 (CH_3, 2C, $2C_{11}$), 34.4 (CH, 2C, $2C_{18}$), 31.1 (CH, 2C, $2C_{16}$), 31.0 (CH, 2C, $2C_{16}$), 25.6 (CH_3, 2C), 25.4 (CH_3, 2C), 24.3 (CH_3, 2C), 24.2 (CH_3, 2C), 23.52 (CH_3, 2C), 23.46 (CH_3, 2C) [$8C_{17}$ + $4C_{19}$].

IR ν_{max} (neat) 2960, 2868, 1458, 1403, 1361, 1245, 1117, 1041, 1020, 877, 751 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{52}H_{62}NaO_2$ [*M*+Na^+]: 741.46420; found 741.46416.

(*S*)-3,3'-*Bis*(2,4,6-triisopropylphenyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaphthyl (I.221)[80]



$C_{50}H_{58}O_2$
Mol. Wt.: 690.9943

To a solution of ether **I.220** (1.09 g, 1.52 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (38 mL) at 0 °C, was slowly added BBr_3 (1.00 mL, 10.6 mmol, 7 eq). The resulting reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. After cooling at 0 °C, the reaction mixture was quenched by slow addition of H_2O. The separated aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2, then the combined organic layers were successively washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et_2O: 99/1) afforded **I.221** (882 mg, 84%) as a white foam.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[80]

White foam; **mp**: 128-130 °C.

$[\alpha]_D$ -84.8 (*c* 1.00, THF).

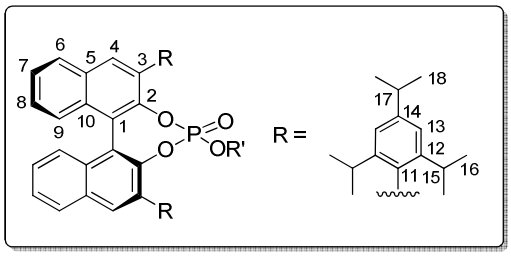
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, $2H_6$), 7.79 (s, 2H, $2H_4$), 7.40 (ddd, *J* = 8.0, 6.0, 1.6 Hz, 2H, $2H_7$), 7.36-7.30 (m, 4H, $2H_8$ + $2H_9$), 7.16 (s, 2H, $2H_{13}$), 7.15 (s, 2H, $2H_{13}$), 4.93 (s, 2H, 2OH), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H) [$4H_{15}$ + $2H_{17}$], 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) [$24H_{16}$ + $12H_{18}$].

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ150.8 (C^{IV}, 2C, $2C_2$), 149.3 (C^{IV}, 2C), 148.0 (C^{IV}, 2C), 147.9 (C^{IV}, 2C) [$4C_{12}$ + $2C_{14}$], 133.7 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 130.8 (CH, 2C, $2C_4$), 130.5 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 129.3 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 129.2 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 128.4 (CH, 2C, $2C_6$), 126.8 (CH, 2C, $2C_8$ or $2C_9$), 124.7 (CH, 2C, $2C_9$ or $2C_8$), 123.9 (CH, 2C, $2C_7$), 121.4 (CH, 2C, $2C_{13}$), 121.3 (CH, 2C, $2C_{13}$), 113.3 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 34.5 (CH, 2C, $2C_{17}$), 31.01 (CH, 2C, $2C_{15}$), 31.00 (CH, 2C, $2C_{15}$), 24.5 (CH_3, 2C), 24.4 (CH_3, 2C), 24.2 (CH_3, 2C), 24.15 (CH_3, 2C), 24.07 (CH_3, 2C), 23.9 (CH_3, 2C), [$8C_{16}$ + $4C_{18}$].

IR ν_{max} (neat) 3519, 2960, 1460, 1423, 1257, 1234, 749 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{50}H_{58}O_2Na$ [M+Na^+]: 713.43290; found 713.43197.

(*S*)-{3,3'-*Bis*(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthalen-2,2'-yl}phosphoric acid (I.104-A), (I.104-C) and salt (I.104-B)[85]



$C_{50}H_{56}O_4PR'$

I.104-A or C : R' = H
I.104-B : R' = M

To a solution of diol **I.221** (1.87 g, 2.71 mmol, 1 eq) in freshly distilled pyridine (16 mL) at rt, was added $POCl_3$ (1.20 mL, 12.5 mmol, 4.6 eq). After 14 h at 90 °C, the reaction mixture was cooled to rt, distilled H_2O (16 mL) was added and the suspension was stirred at 90 °C for a further 6 h. After cooling to 0 °C, 6M aq. HCl (74 mL) was added cautiously. The separated aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed twice with 6M aq. HCl then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give **I.104-A** as the acid form (beige foam, 2,02 g, 99%).

*The spectral and physical data of **I.104-A** are in agreement with those reported in the literature.*[85,86]

White solid; **mp**: 220-225 °C.

[85] Terada, M.; Toda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354-6355.
[86] Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246-9247.

$[\alpha]_D$ +37.3 (*c* 1.00, THF).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_6), 7.87 (s, 2H, H_4), 7.68 (br s, 1H, OH), 7.54-7.48 (m, 2H, H_7), 7.34-7.33 (m, 4H, $2H_8$ + $2H_9$), 7.03 (s, 2H, $2H_{13}$), 7.00 (s, 2H, $2H_{13}$), 2.94-2.85 (m, 2H, H_{17}), 2.71-2.57 (m, 4H, H_{15}), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H) [$24H_{16}$ + $12H_{18}$].

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.5 (C^{IV}, 2C, $2C_2$), 148.0 (C^{IV}, 2C, $2C_{12}$), 147.4 (C^{IV}, 2 C, $2C_{12}$), 132.7 (CH, 2C, $2C_4$), 132.5 (C^{IV}, 2C, $2C_{14}$), 132.43 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 132.41 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 131.23 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 131.20 (C^{IV}, 2 C, $2C_{Ar}$), 128.3 (CH, 2C, $2C_6$), 127.5 (CH, 2C, $2C_8$ or $2C_9$), 126.4 (CH, 2C, $2C_9$ or $2C_8$), 125.8 (CH, 2C, $2C_7$), 122.1 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 121.2 (CH, 2C, $2C_{13}$), 120.4 (CH, 2C, $2C_{13}$), 34.4 (CH, 2C, $2C_{17}$), 31.1 (CH, 2C, $2C_{15}$), 30.9 (CH, 2C, $2C_{15}$), 26.7 (CH_3, 2C), 25.2 (CH_3, 2C), 24.3 (CH_3, 2C), 24.1 (CH_3, 2C), 23.5 (CH_3, 2C), 23.0 (CH_3, 2C) [$8C_{16}$ + $4C_{18}$].

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 (s).

IR ν_{max} (neat) 2958, 2870, 1702, 1605 1410, 1200, 1019, 900, 733 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{50}H_{57}NaO_4P$ [*M*+Na^+]: 775.38867; found 775.38897.

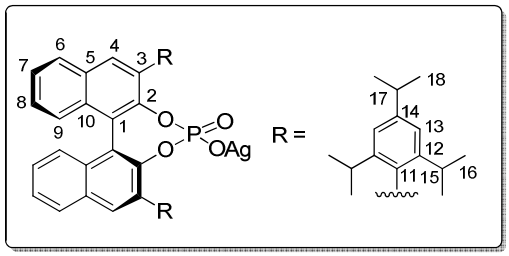
Further purification by flash chromatography on silica gel (Merck Geduran SI 60 Å, 35-70 μm, Petroleum ether/EtOAc gradient: 80/20 to 20/80) afforded **I.104-B** (1.68 g) as a white solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, $2H_6$), 7.74 (s, 2H, $2H_4$), 7.43-7.38 (m, 2H, $2H_7$), 7.26-7.22 (m, 4H, $2H_8$ + $2H_9$), 7.00 (s, 2H, $2H_{13}$), 6.98 (s, 2H, $2H_{13}$), 2.93-2.80 (m, 4H, $4H_{15}$), 2.72-2.65 (m, 2H, $2H_{17}$), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), [$24H_{16}$ + $12H_{18}$].

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 5.12 (s).

If the purification is done with the free-salt silica gel (Grace Discovery SI 60 Å, 40-63 μm), same spectra than after acidic treatment are obtained (**I.104-C**).

Silver (*S*)-{3,3'-*bis*(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthalen-2,2'-yl} phosphonate (I.12)[6]



$C_{50}H_{56}AgO_4P$
Mol. Wt.: 859.8192

To a solution of **I.104** (790 mg, 1.05 mmol, 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (25 mL) with exclusion of light, was added Ag_2CO_3 (159 mg, 0.58 mmol, 0.55 eq) in one portion. After 10 min stirring, distilled H_2O (9.8 mL) was added and the resulting mixture was stirred vigorously for 1 h. After dilution with CH_2Cl_2 (125 mL) and distilled H_2O (50 mL), the separated aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were filtered through a pad of Celite® (CH_2Cl_2) then concentrated under reduced pressure to afford **I.12** (769 mg, 90%) as a white solid.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[6]

White solid; **mp**: 254-260 °C.

$[\alpha]_D$ -39.8 (*c* 1.00, THF).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H, $2H_6$), 7.84 (s, 2H, $2H_4$), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $2H_7$), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H, $2H_8$ or $2H_9$), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 2H, $2H_9$ or $2H_8$), 7.02 (s, 2H, $2H_{13}$), 6.96 (s, 2H, $2H_{13}$), 2.85-2.79 (m, 2H, $2H_{17}$), 2.73-2.64 (m, 4H, $4H_{15}$), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.17-1.15 (m, 24H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H), [$24H_{16}$ + $12H_{18}$].

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1 (C^{IV}, 2C, $2C_2$), 148.0 (C^{IV}, 2C), 147.7 (C^{IV}, 2C), 147.2 (C^{IV}, 2C) [$4C_{12}$ + $2C_{14}$], 132.5 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 132.4 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 132.1 (CH, 2C, $2C_4$), 131.7 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 130.9 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 128.3 (CH, 2C, $2C_6$), 127.6 (CH, 2C, $2C_8$ or $2C_9$), 126.0 (CH, 2C, $2C_9$ or $2C_8$), 125.4 (CH, 2C, $2C_7$), 122.5 (C^{IV}, 2C, $2C_{Ar}$), 120.6 (CH, 2C, $2C_{13}$), 119.4 (CH, 2C, $2C_{13}$), 33.9 (CH, 2C, $2C_{17}$), 31.1 (CH, 4C, $4C_{15}$), 26.8 (CH_3, 2C), 25.2 (CH_3, 2C), 24.7 (CH_3, 2C), 24.3 (CH_3, 2C), 24.2 (CH_3, 2C), 23.8 (CH_3, 2C), [$8C_{16}$ + $4C_{18}$].

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 14.63 (t, J = 10.8 Hz).

IR ν_{max} (neat) 2957, 2866, 1213, 1078, 869 cm^{-1}.

Elem. Anal. calcd for $C_{50}H_{56}O_4AgP$: C 69.84%, H 6.56%; found: C 69.84%, H 6.81%.

Chapitre II :
Cycloisomérisations catalysées
à l’or & à l’iridium

Partie 1 :

Cycloisomérisations catalysées à l'or

I- Bibliographie : Cycloisomérisation asymétrique d'allénols et d'allénamines/allénamides

Les hétérocycles azotés[87] et oxygénés[88] sont fréquemment rencontrés dans des molécules naturelles ou d'origine synthétique, possédant des propriétés biologiques et/ou pharmacologiques intéressantes. Dès lors, leur synthèse a suscité la mise au point de très nombreuses stratégies régio-, diastéréo- et énantiosélectives. Parmi celles-ci, les cycloisomérisations d'allénols, d'allénamides ainsi que d'énynes possédant un lien azoté ou oxygéné se révèlent particulièrement efficaces et constituent un procédé économique en atomes.

A partir d'un précurseur insaturé, l'addition intramoléculaire d'une fonction hétéroatomique nucléophile (OH ou NH) sur une liaison multiple C≡≡C activée conduit au composé cyclique correspondant avec la formation d'une nouvelle liaison carbone-hétéroatome. Pour activer l'insaturation, de nombreux complexes ont été utilisés dans la littérature. Parmi ceux-ci, les complexes d'or occupent une place de choix[2,21,89-92] et nous nous limiterons à leur étude. De par son caractère d'acide de Lewis hautement carbophile,[93] l'or permet d'activer par π-complexation la fonction allène à température ambiante. L'hétéroatome nucléophile peut alors s'additionner sur l'insaturation ainsi rendue plus électrophile. Contrairement aux alcynes, deux types d'activation sont à considérer dans le cas des allènes qui possèdent deux doubles liaisons C=C consécutives (Schéma II.1).[92] L'or peut se coordiner à la double liaison interne de l'allène ou à la double liaison externe selon la réactivité du système. Quelle que soit la nature du substrat et le type de coordination,

[87] a) Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 559-590. b) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446. c) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862-2892. d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 520-542. e) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773-781.

[88] a) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309-3362. b) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897-1909. c) Ward, D. S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75-96. d) Alali, F. Q.; Liu, X. X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504-540. e) Elliot, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1291-1318. f) Elliot, M. C.; Williams, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2303-2340. g) Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M.-C.; Barrachina, I.; Estomell, E.; Cortes, B. L. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 269-303. h) Maezaki, N.; Kojima, N.; Tanaka, T. *Synlett* **2006**, 993-1003. i) Makabe, H. *Biosc. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 2367-2374. j) Kobayashi, J.; Kubota, T. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 451-460. k) McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1311-1321.

[89] Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555-4563.

[90] Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885-3903.

[91] Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382-5391.

[92] Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009.

[93] Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.

l'addition du nucléophile sur le carbone central de l'allène est toujours défavorisée. L'attaque se produit préférentiellement sur les carbones terminaux, interne ou externe, et conduit respectivement aux produits de cyclisation *exo* ou *endo*. La régiosélectivité de l'attaque nucléophile dépend de la structure du substrat et, plus particulièrement, de la taille du lien carboné entre la fonction allène et l'atome nucléophile. Typiquement, les substrats présentant un lien constitué de trois atomes conduisent aux produits de cyclisation de type 5-*exo*-*trig*.[94]

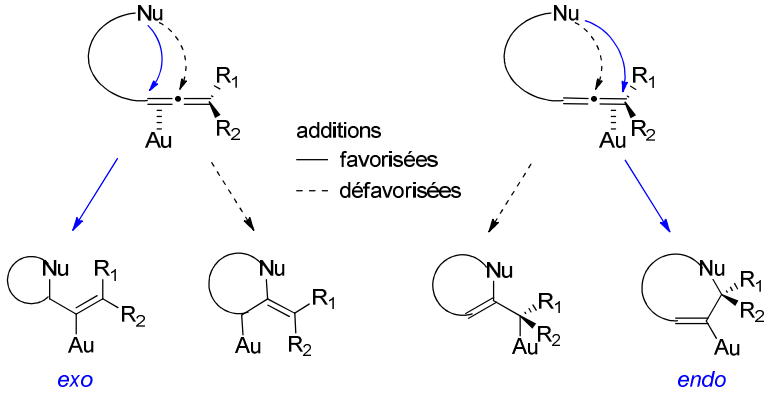


Schéma II.1

Le contrôle de la configuration absolue du nouveau centre stéréogène ainsi créé peut être réalisé soit par transfert de chiralité, à partir d'allènes fonctionnalisés chiraux, soit par catalyse asymétrique grâce à l'utilisation d'un système catalytique chiral.

Au cours de cette partie bibliographique, nous détaillerons les méthodes de formation d'hétérocycles azotés et oxygénés énantiomériquement enrichis impliquant la cycloisomérisation intramoléculaire d'allénols, d'allénamines ou d'allénamides.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la formation d'hétérocycles chiraux par transfert de chiralité à partir du substrat.

A- Chiralité portée par le substrat

1- Cas des allénols

En 2006, Widenhoefer décrit les transferts de chiralité observés lors de la cyclisation d'allénols monosubstitués énantiopurs par activation de la double liaison interne, en présence d'une quantité catalytique de complexe d'or Au[P(*t*-Bu)$_2$(*o*-biphényl)]Cl et de triflate d'argent

[94] a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 734-736. b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846-3852.

dans le toluène à température ambiante (Schéma II.2).[95] L'hydroalcoxylation s'effectue avec un transfert quasi-total de chiralité de l'unité allénique, présentant une chiralité axiale, vers le nouveau centre stéréogène selon un processus de cyclisation 5-*exo-trig*. Ainsi, la cyclisation de l'allénol (*R*)-**II.1** énantiomériquement enrichi (94% *ee*), substitué par un groupement *n*-pentyle en position terminale de l'allène, conduit aux 2-vinyltétrahydrofuranes (*E*)-**II.2** et (*Z*)-**II.2** avec des excès énantiomériques supérieurs à 90% et un rendement global de 92%. Cette réaction fournit majoritairement l'isomère (*E*) (rapport (*E*)/(*Z*) = 5,5:1) (Schéma II.2-éq.(1)). La cycloisomérisation de l'allénol énantiomériquement enrichi (*S*)-**II.3** (84% *ee*) portant un groupement *n*-propyle a permis d'attribuer les configurations absolues opposées (*R*) et (*S*) pour les composés (*E*) et (*Z*) respectivement, par comparaison avec des données de la littérature[96] (Schéma II.2-éq.(2)). Elle conduit aux composés (*R*,*E*)-**II.4** (par complexation du complexe d'or sur la face *Si* de la double liaison concernée) et (*S*,*Z*)-**II.4** (face *Re*) dans un rapport 5,3:1, avec des excès énantiomériques de 81% et 84% respectivement et un rendement global de 87% déterminé par RMN ^{1}H.

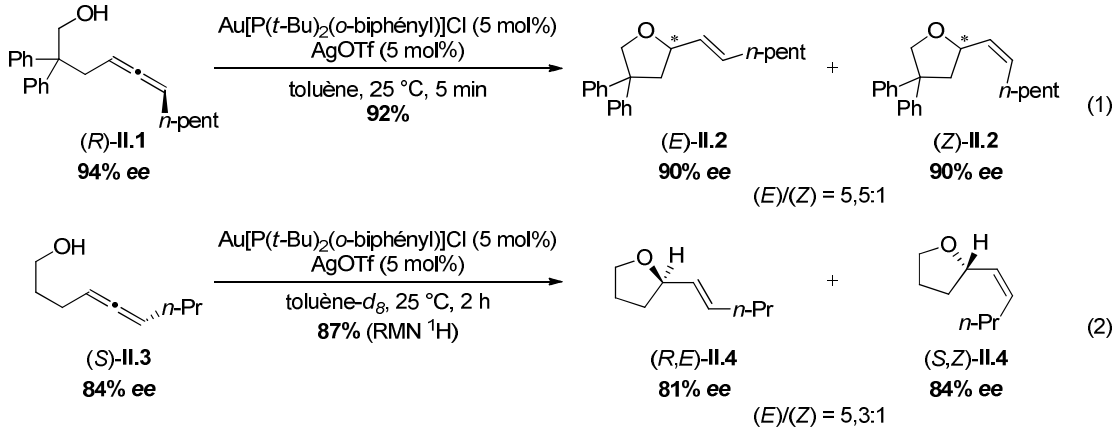


Schéma II.2

Ce type de cyclisation a été appliqué avec succès par Krause à la synthèse totale de deux composés naturels, la (-)-isocyclocapitelline **II.7** et la (-)-isochrysotricine **II.8**. L'étape-clé de ces synthèses réside en la formation d'un dihydrofurane énantioenrichi **II.6** par cycloisomérisation d'un allénol optiquement pur **II.5** (> 98% *ee*), catalysée par un complexe d'or(III) $AuCl_3$ (Schéma II.3).[97,98] Cette cyclisation s'effectue selon un processus 5-*endo-trig*

[95] Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066-9073.
[96] a) Bianchi, P.; Roda, G.; Riva, S.; Danieli, B.; Zabelinskaja-Mackova, A.; Griengl, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2213-2220. b) Cominetti, F.; Deagostino, A.; Prandi, C.; Venturello, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14603-14608.
[97] Volz, F.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1519-1521.
[98] Volz, F.; Wadman, S. H.; Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1902-1910.

par addition nucléophile de l'alcool sur la position terminale de l'allène et conduit à l'obtention d'un unique diastéréoisomère (97%, *rd* > 96:4, > 98% *ee*).

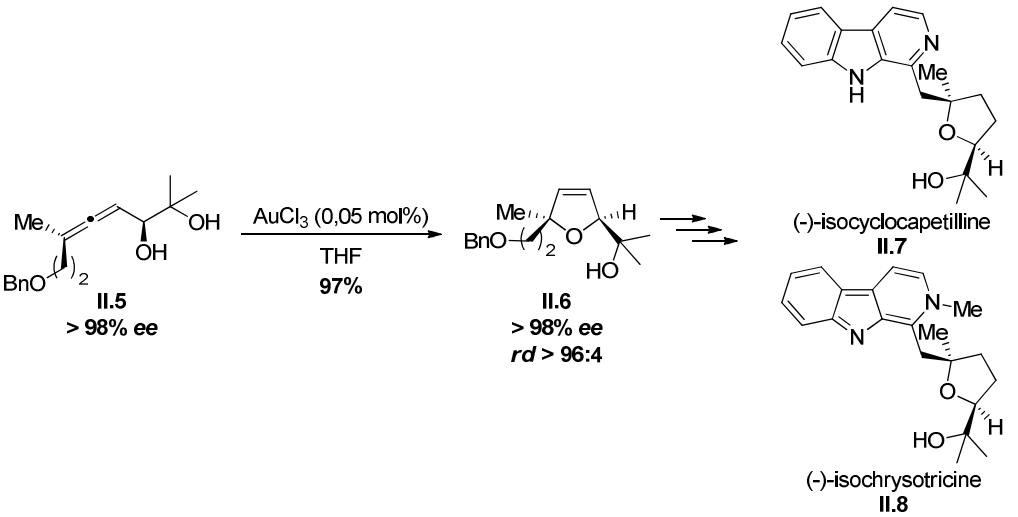


Schéma II.3

Les complexes d'or catalysent efficacement les transferts de chiralité dans le cas des allénols. Ils peuvent également être utilisés dans des réactions impliquant des allénamides.

2- Cas des allénamides

En 2006, Yamamoto rapporte la cycloisomérisation énantiosélective d'un *N*-allénylsulfonamide (*S*)-**II.9** énantioenrichi par catalyse avec un complexe d'or(I) AuCl (Schéma II.4-éq.(1)).[99] La pyrrolidine **II.10** correspondante est obtenue quantitativement avec un transfert de chiralité de l'allénamide (96% *ee*) vers la pyrrolidine (94% *ee*) quasi-total.
Widenhoefer s'intéresse au cas d'un *N*-allénylcarbamate (*S*)-**II.11** énantioenrichi (≤ 84% *ee*). En présence du complexe d'or cationique [Au[P(*t*-Bu)$_2$(*o*-biphényl)]][OTf], la pyrrolidine **II.12** portant une double liaison de configuration (*E*) est formée quantitativement mais avec une perte de 10% d'excès énantiomérique au cours du transfert de chiralité (Schéma II.4-éq.(2)).[95] De manière intéressante, contrairement aux cas des hydroalcoxylations correspondantes, seul l'isomère (*E*) est formé au cours de cette cyclisation.

[99] Patil, N. T.; Lutete, L. M.; Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4749-4751.

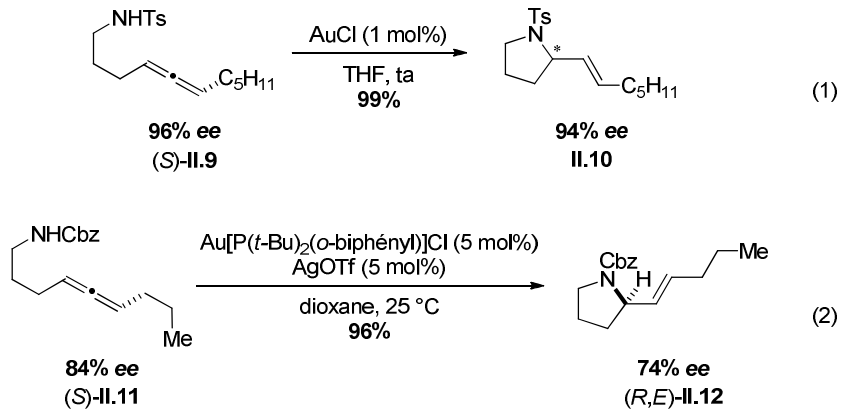


Schéma II.4

Bien qu'efficace, le transfert de chiralité nécessite la préparation souvent fastidieuse d'allènes énantioenrichis. Afin de s'affranchir de cette étape délicate, un autre procédé, dans lequel la chiralité est introduite directement lors de l'étape de cyclisation, a été développé. Elle est, dans ce cas, apportée par le système catalytique utilisé et plus précisément grâce au ligand ou au contre-ion de l'espèce métallique.

B- Chiralité portée par le système catalytique

1- Cas des allénols

a- Ligand chiral/contre-ion achiral

En 2007, Widenhoefer rapporte les premières réactions d'hydroalcoxylation énantiosélective de γ- et δ-hydroxyallènes **II.13** et **II.14** diversement substitués, catalysées par un complexe d'or dinucléaire dicationique associé à une phosphine bidentate chirale (*S*)-**II.15** de type diméthoxyBIPHEP (-20 °C, toluène). Les tétrahydrofuranes (n = 1) **II.16** et tétrahydropyranes (n = 2) **II.17** correspondants sont isolés avec de bons à excellents rendements (Schéma II.5).[100] La configuration absolue (*R*) du centre stéréogène Csp^3 formé après cyclisation est dictée par celle du ligand, ici de configuration (*S*). Quelle que soit la taille du lien (n = 1, 2), les allénols substitués en β par un groupement *gem*-diphényle et présentant une fonction allène terminale (R_2 = H) conduisent aux produits cyclisés avec de très bonnes énantiosélectivités (93% *ee* et 88% *ee* pour n = 1 et n = 2 respectivement).

[100] Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283-285.

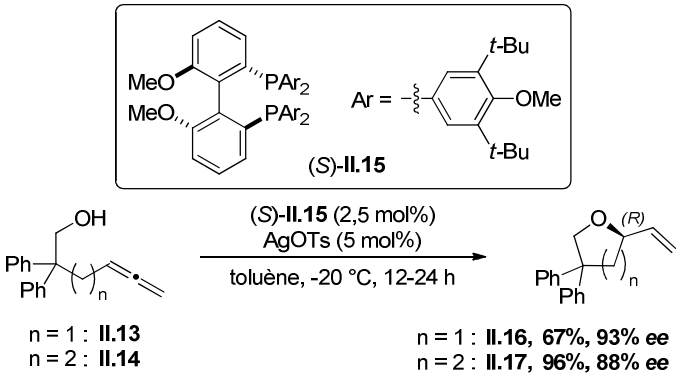


Schéma II.5

Widenhoefer a également montré que ces conditions réactionnelles pouvaient être appliquées en double stéréodifférentiation. Dans ces conditions catalytiques, des allénols racémiques chiraux conduisent aux tétrahydrofuranes et tétrahydropyranes correspondants avec d'excellents excès. De plus, Widenhoefer a constaté qu'en absence de substituants sur le lien, une baisse du rendement et de l'excès énantiomérique était observée. En effet, seuls des substrats *gem*-disubstitués en β de l'alcool permettent l'obtention d'excellents excès énantiomériques.

Cette tendance a également été observée par Toste lors de la cycloisomérisation du cyclohexylallénol **I.10** non substitué sur le lien, catalysée par un complexe d'or cationique chiral formé à partir de ligands de type SEGPHOS ((*R*)-**I.105**) ou BINAP ((*R*)-**I.18**, (*R*)-**II.18**). Le tétrahydrofurane **I.13** correspondant est obtenu avec de très faibles excès énantiomériques (*ee* ≤ 8%) quelle que soit la nature du contre-ion utilisé (Schéma II.6).[6]

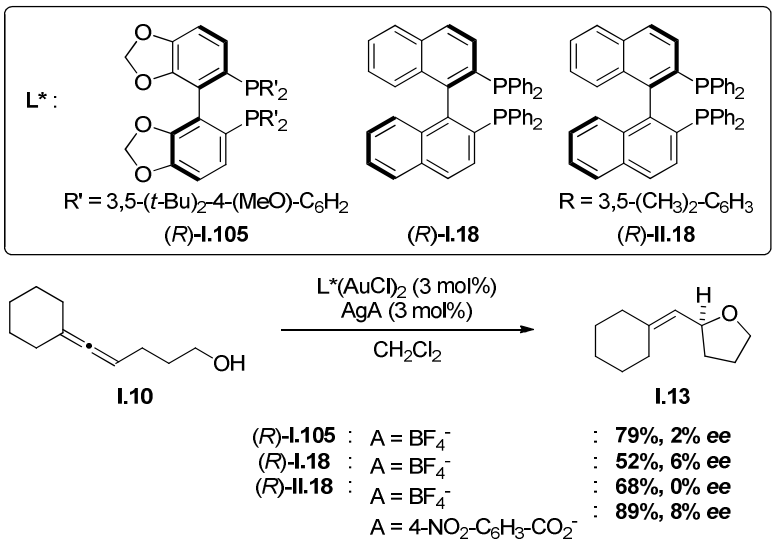


Schéma II.6

En revanche, les allénols *gem*-diphényle sont obtenus avec de faibles excès énantiomériques dans le cas de ligands chiraux de type carbène. Espinet décrit l'hydroalcoxylation intramoléculaire de l'allénol monosubstitué **II.13**, *gem*-diphényle en β de l'alcool *via* l'emploi de complexes d'or cationiques portant des ligands chiraux de type carbène (Schéma II.7).[101] Lorsque les complexes **II.19**, portant un ligand de type HBHC ou **II.20**, portant un ligand de type NAC sont utilisés, le tétrahydrofurane désiré **II.16** est obtenu avec de faibles excès énantiomériques (22% et 20% *ee* respectivement) bien inférieurs à ceux obtenus dans le cas où le ligand est une phosphine bidentate chirale (Schéma II.5-67%, 93% *ee*).[100]

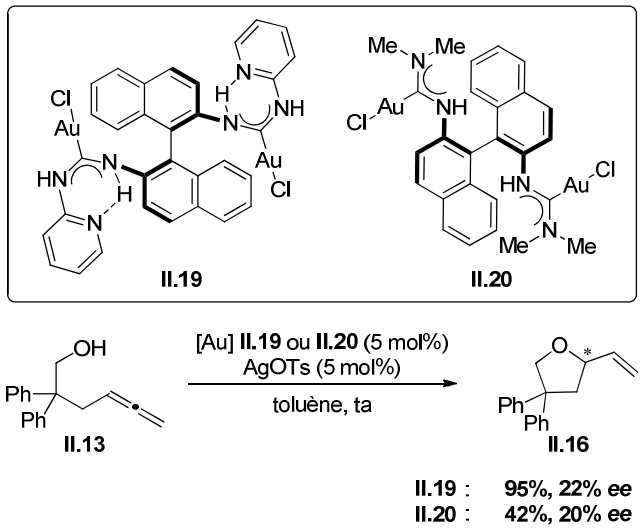


Schéma II.7

Ainsi, dans le cas de phosphines bidentates, seuls des allénols substitués en β de l'alcool donnent des excès énantiomériques satisfaisants. Le champ d'application de ces cycloisomérisations catalysées par des complexes d'or associés à des phosphines bidentates reste donc limité par la nature du substrat.

b- Ligand achiral/contre-ion chiral

En 2007, Toste rapporte le premier exemple hautement efficace de catalyse organométallique avec un contre-ion chiral. Ainsi, il décrit la cycloisomérisation du cyclohexylallénol **I.10** en présence d'un complexe d'or dinucléaire dicationique associé à une phosphine bidentate achirale comme ligand et à un phosphate encombré à chiralité axiale

[101] Bartolomé, C.; García-Cuadrado D.; Ramino, Z.; Espinet, P. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9758-9764.

(*R*)-**I.12** comme contre-ion. Le tétrahydrofurane **I.13** désiré est alors formé avec un excellent excès énantiomérique de 97% et isolé avec un rendement de 90% (Schéma II.8).[6]

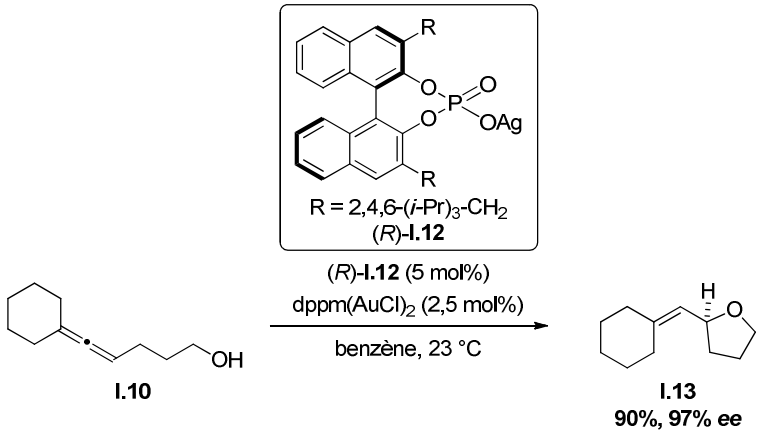


Schéma II.8

Cette méthode a été étendue par Mikami à une large gamme d'allénols **I.20** *gem*-disubstitués en β par catalyse coopérative d'un ligand chiral (*R*)-**I.22** de type BIPHEP et d'un contre-ion encombré (*S*)-**I.21** à chiralité axiale. Les tétrahydrofuranes **I.23** correspondants sont obtenus avec d'excellents rendements (> 75%) et énantiosélectivités (70-95% *ee*) (Schéma II.9).[27]

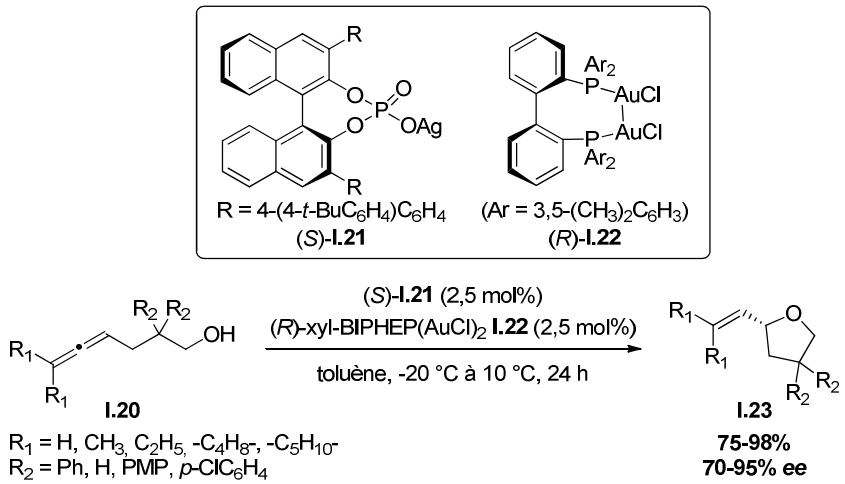


Schéma II.9

Les sels d'argent de type phosphate dérivés du BINOL tels que le phosphate d'argent chiral (*S*)-**I.33** ont aussi été utilisés avec succès pour réaliser le dédoublement cinétique d'alcools α-alléniques secondaires racémiques **I.37** comportant un lien à un atome de carbone, selon un processus de cyclisation de type 5-*endo-trig* (Schéma II.10).[34] Quelle que soit la nature du groupement R_1 en α de l'alcool (aryle, alkyle, alcényle), les allénols **I.37**

n'ayant pas réagi sont récupérés avec des rendements corrects et de bons à excellents excès énantiomériques (53-100% *ee*). De même, les tétrahydrofuranes **I.38** sont isolés avec des rendements de l'ordre de 50%. La nature du substituant R_1 en α de l'alcool joue dans ce cas un rôle : les meilleurs excès énantiomériques sont observés lorsque des groupements aryles sont présents (82-90% *ee*) et ces derniers chutent dramatiquement avec des groupements alkyles ou alcényles (41% *ee*).

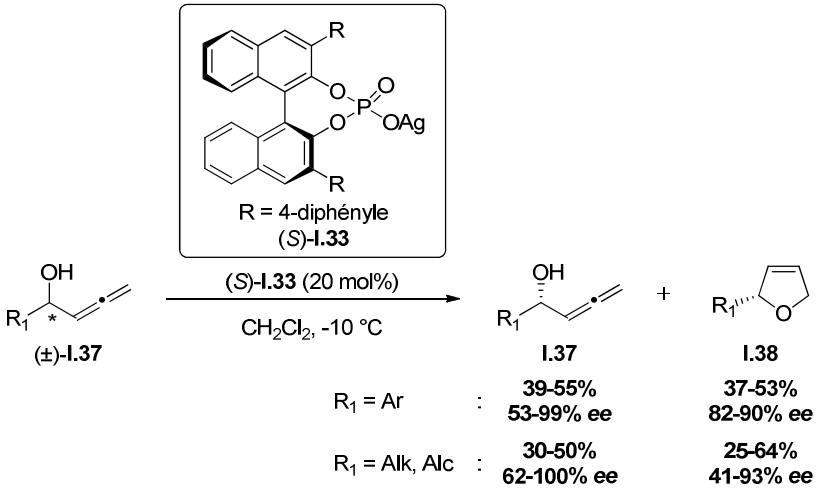


Schéma II.10

Soulignons qu'il est possible de se passer du complexe d'or pour les réactions mais que les excès énantiomériques sont alors modérés. Comme décrit dans le chapitre précédent, Hii a rapporté la cycloisomérisation asymétrique 5-*exo*-*trig* d'allénols par catalyse avec un phosphate d'argent TADDOL-POOAg **I.41** ou un phosphinate d'argent β-CgPOOAg **I.40**.[35]

2- Cas des allénamines/allénamides

a- Ligand chiral/contre-ion achiral

Si les premières études ont été menées avec des complexes de titane, les faibles excès énantiomériques obtenus ont conduit les chercheurs à se pencher sur la catalyse à l'or.[102,103]

Par analogie avec les réactions d'hydroalcoxylation, la catalyse à l'or constitue un outil puissant. En 2007, Toste rapporte la cycloisomérisation de γ- et δ-*N*-allénylsulfonamides **II.19** catalysés par des complexes d'or cationiques associés à des phosphines bidentates de type BINAP **II.20** et BIPHEP **II.21** (Schéma II.11).[33] Dans le cas des allénamides ne

[102] Hoover, J. M.; Petersen, J. R.; Pikul, J. H.; Johnson, A. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4614-4620.
[103] Hickman, A. J.; Hughs, L. D.; Jones, C. M.; Li, H.; Redford, J. E.; Sobelman, S. J.; Kouzelos, J. A.; Johnson, A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1279-1285.

comportant pas de lien *gem*-dialkyle (R_1 = H), la taille du lien a une influence négative sur les excès énantiomériques obtenus, mais ceux-ci restent bien supérieurs à ceux obtenus dans le cas des allénols correspondants. Par contre et comme précédemment dans le cas des allénols, les substrats possédant un lien *gem*-diméthyle conduisent aux pyrrolidines (n = 1) **II.22** et au pipéridines (n = 2) **II.23** avec d'excellentes énantiosélectivités (93% et 98% *ee* respectivement).

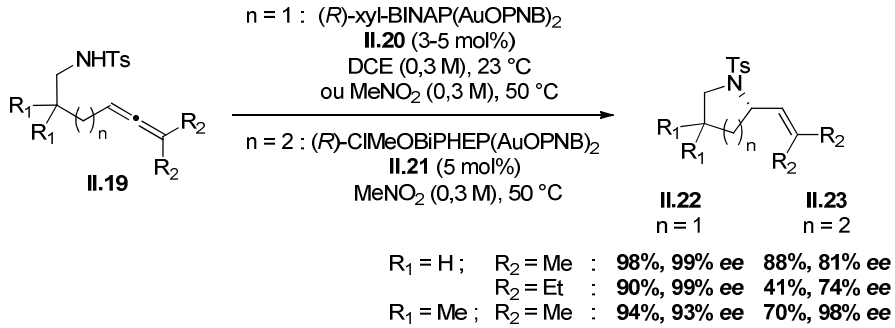


Schéma II.11

Lorsque les *γ-N*-allénylsulfonamides **II.24** sont cyclisés en présence du complexe d'or dinucléaire dicationique associé à un ligand chiral de type BIPHEP (*S*)-**I.22**, obtenu par dédoublement avec un phosphate d'argent chiral, les 2-vinylpyrrolidines **II.25** sont obtenues avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 91% selon la nature du groupement alkyle R (Schéma II.12).[29]

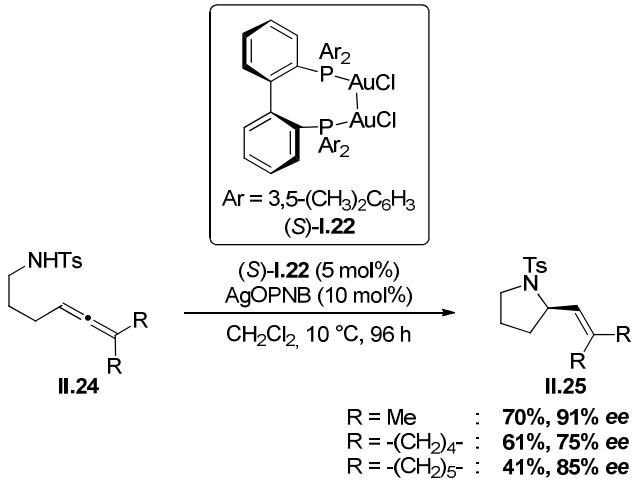


Schéma II.12

L'utilisation d'un complexe d'or trinucléaire **II.27**, formé à partir du chlorure de tétrahydrothiophène d'or [Au(tht)Cl] et du ligand diphénylphospholane tridentate de symétrie C_3, en présence d'un sel d'argent AgA, conduit aux 2-vinylpyrrolidines **II.28** avec des excès

énantiomériques supérieures à 84% et ce, quelle que soit la nature du groupement sulfonamide (R) (Schéma II.13).[104] On constate une influence de la nature du sel d'argent sur la cinétique de la réaction, des temps de réaction plus courts étant obtenus dans le cas du sel AgOPNB. La haute efficacité de ce complexe d'or trinucléaire peut s'expliquer par la présence d'une courte liaison intramoléculaire Au-Au de l'ordre de 2,978 Å.[105]

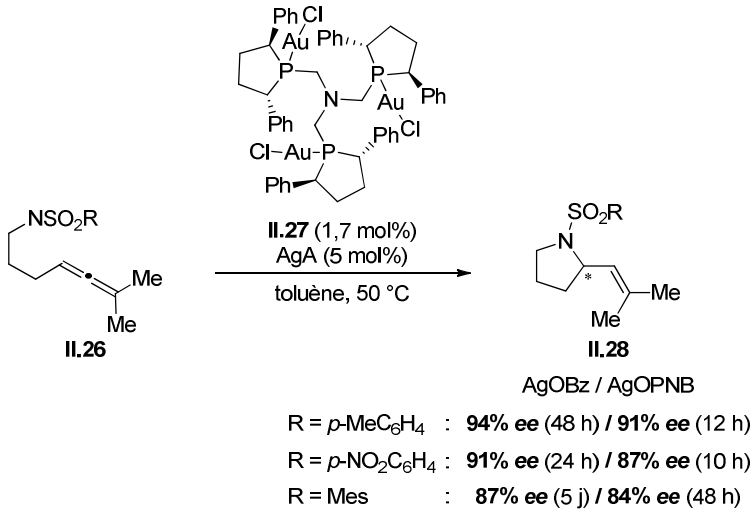
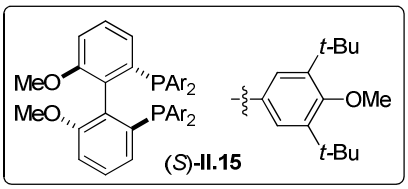


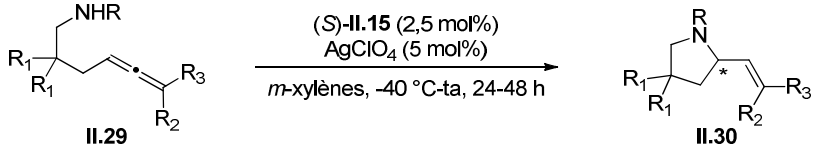
Schéma II.13

Bien qu'efficaces, ces différents systèmes restent limités aux *N*-allénylsulfonamides. En effet, Toste rapporte la cyclisation de *N*-allénylcarbamates (Boc, Cbz) avec des rendements inférieurs à 5%.

La même année, Widenhoefer développe un autre système catalytique pour réaliser l'hydroamination énantiosélective de γ-*N*-allénylcarbamates (Schéma II.14).[106] En présence d'un complexe d'or dinucléaire cationique associé au diméthoxyBIPHEP (*S*)-**II.15**, les carbamates et les carboxamides **II.29** possédant un lien *gem*-diphényle en β de l'alcool conduisent aux pyrrolidines **II.30** correspondantes avec des énantiosélectivités comprises entre 73% et 91% et ce, quelle que soit la substitution de l'allène en position terminale (entrées 1 et 2). La nature du lien a là aussi une grande importance : si le substrat comporte un lien non substitué ou possédant un groupement *gem*-dialkyle en position β, les excès énantiomériques chutent considérablement (34-50% *ee*, entrée 3). Notons que ces conditions de catalyse ne s'appliquent pas aux dérivés *N*-allénylsulfonamides, les excès énantiomériques étant alors de 8% au mieux.

[104] Rodríguez, L.-I.; Roth, T.; Fillol, J. L.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3721-3728.
[105] a) Kojima, M.; Mikami, K. *Synlett* **2012**, 57-61. b) Tarselli, M. A.; Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670-6673.
[106] Zhang, Z.; Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2887-2889.

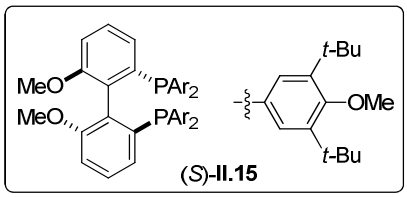




Entrée				
1	R = Cbz, Troc, Fmoc, CO_2Me, COMe ; R_1 = Ph ; R_2 = R_3 = H		:	**61-97%, 73-84% *ee***
2	R = Cbz	R_1 = Ph	R_2 = R_3 = Me, Et, $-C_5H_{10}-$:	**80-91%, 76-91% *ee***
3	R = Cbz	R_1 = H, $-C_5H_{10}-$	R_2 = R_3 = H :	**98-99%, 34-50% *ee***

Schéma II.14

Ce système a été étendu aux allénylurées : lorsque ces dernières sont traitées par un complexe d'or dinucléaire associé à un ligand de type diméthoxyBIPHEP (*S*)-**II.15** en présence d'$AgBF_4$ (10 mol%), les 2-vinylpyrrolidines **II.32** sont isolées avec d'excellents rendements dans tous les cas (Schéma II.15).[107] L'énantiosélectivité varie avec la nature du substituant considéré. Cette fois encore, seules les *N*-allénylurées **II.31** portant un lien de type *gem*-diphényle conduisent à des excès énantiomériques intéressants (jusqu'à 93% *ee*, entrées 1 et 2). Un groupement *gem*-dialkyle conduit à une chute de l'excès énantiomérique (39% *ee*, entrée 3) et lorsqu'un lien non substitué est introduit, la pyrrolidine correspondante est obtenue avec un excès énantiomérique de 7% seulement (entrée 4).



Entrée				
1	R_1 = Ph ;	R_2 = H, Me ;	R = Ar	: **88-98%, 56-93% *ee***
2			R = Alk (*n*-Bu)	: **90%, 50% *ee***
3	R_1 = $-(CH_2)_5-$;	R_2 = H ;	R = 4-$NO_2C_6H_4$	: **76%, 39% *ee***
4	R_1 = H ;	R_2 = H ;	R = 4-$NO_2C_6H_4$	: **82%, 7% *ee***

Schéma II.15

[107] Li, H.; Lee, S. D.; Widenhoefer, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 316-320.

Ces résultats ont été appliqués au dédoublement cinétique dynamique de *γ-N*-allénylcarbamates disubstitués de manière non symétrique en position terminale de l'allène (Schéma II.16).[108] L'allénamide racémique (±)-**II.33**, en présence du complexe d'or dinucléaire cationique chiral associé à un ligand de type diméthoxyBIPHEP (*S*)-**II.15**, conduit à la formation de quatre stéréoisomères, énantiomères deux à deux, deux majoritaires (*R*,*Z*)-**II.34**, (*R*,*E*)-**II.34** et deux minoritaires (*S*,*Z*), (*S*,*E*), avec un rendement global de 94% et des excès énantiomériques de 96% et 76% respectivement pour les composés (*Z*) et (*E*), l'isomère (*Z*) étant majoritaire par rapport à l'isomère (*E*) (rapport (*Z*)/(*E*) = 3,1:1).

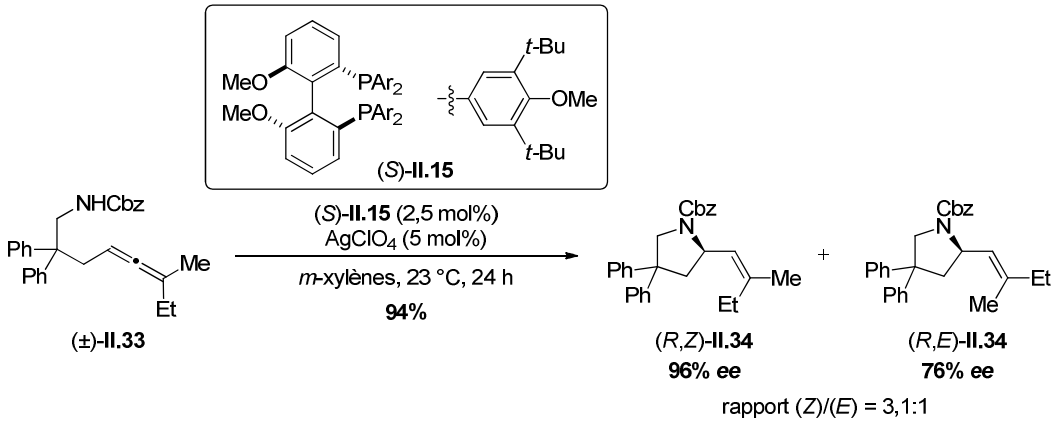


Schéma II.16

La formation des pyrrolidines obtenues majoritairement est rationnalisée par le mécanisme proposé ci-dessous (Schéma II.17). Le ligand chiral induit préférentiellement la complexation du complexe d'or sur la face *Si* de l'allène et la formation des intermédiaires (*Si*,*aR*)-**II.35** et (*Si*,*aS*)-**II.35**. Pour des raisons stériques, l'intermédiaire (*Si*,*aR*)-**II.35**, provenant de l'allénamide (*aR*)-**II.33** cyclise plus vite que l'intermédiaire (*Si*,*aS*)-**II.35** provenant de l'allénamide énantiomère (*aS*)-**II.33**. De plus, comme ces deux allénamides sont en équilibre rapide dans les conditions réactionnelles, la pyrrolidine (*R*,*E*)-**II.36** se forme majoritairement. Après protolyse de la liaison Au–C (avec rétention de configuration), la pyrrolidine (*R*,*Z*)-**II.34** est obtenue de façon majoritaire. L'attaque sur la face *Re* de l'allène, défavorisée par le ligand, conduit aux stéréoisomères minoritaires (*S*,*Z*) et (*S*,*E*), l'isomère (*Z*) étant alors également majoritaire.

[108] Zhang, Z.; Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14148-14149.

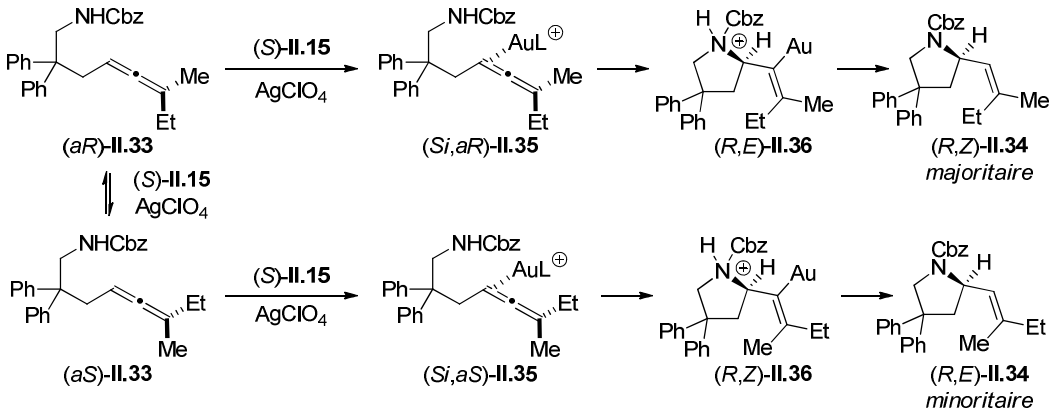


Schéma II.17

Cette étude a été étendue avec succès aux allénylurées (Schéma II.18).[107] L'allénylurée racémique **II.37** conduit quantitativement aux 2-vinylpyrrolidines diastéréoisomères **II.38**, dans un rapport diastéréoisomérique de 74:26, et avec des excès énantiomériques de 88% et 85% respectivement.

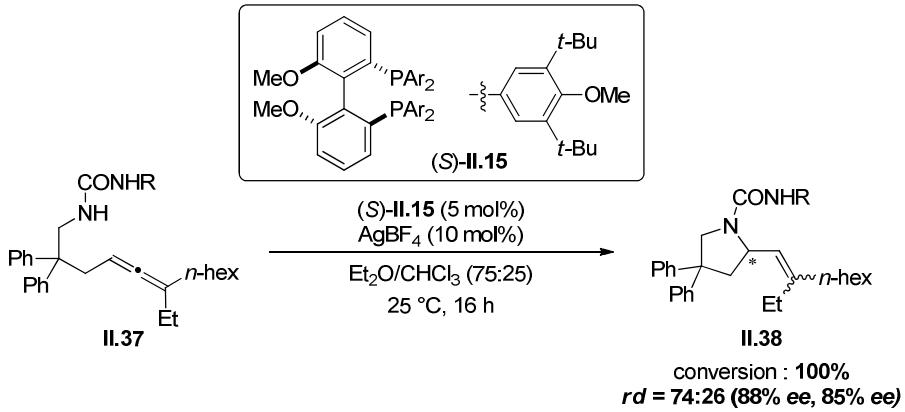


Schéma II.18

b- Ligand achiral/contre-ion chiral

Toste est le seul à ce jour à avoir décrit l'emploi d'un contre-ion chiral comme source de chiralité dans des réactions d'hétérocyclisation asymétrique d'allénamides symétriques catalysées par un complexe d'or cationique associé à une phosphine monodentate (Schéma II.19).[6] Les différents substrats **II.39** engagés en réaction fournissent les pyrrolidines **II.40** avec de très bons rendements (> 72%) et d'excellentes énantiosélectivités (> 95% *ee*). Grâce à cette méthode, une grande variété d'hétérocycles à cinq chaînons a ainsi été synthétisée.

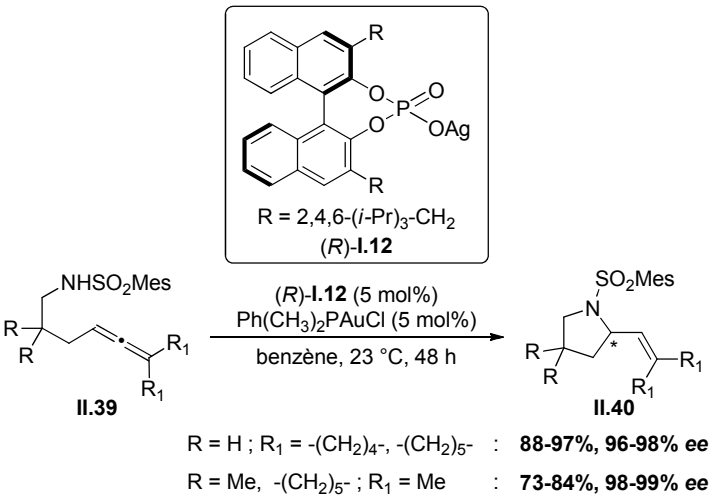


Schéma II.19

Il a été montré récemment que ce type de cycloisomérisations peut être catalysé par un unique sel d'argent de type phosphinate d'argent (Schéma II.20).[35] D'une manière générale, ces réactions sont plus lentes que dans le cas des allénols et les énantiosélectivités restent modérées. Si l'introduction sur l'atome d'azote d'un groupement tosyle, mésyle, carbamate ou mésityle conduit à des excès énantiomériques compris entre 39% et 68%, ces derniers chutent à 5% lorsqu'un simple substituant benzyle est introduit.

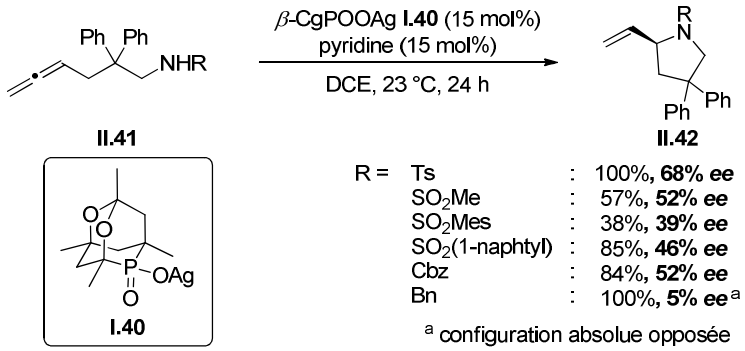


Schéma II.20

Ainsi, la cycloisomérisation asymétrique d'allénols, d'allénamines et d'allénamides reste un domaine en pleine étude. Divers exemples ont été rapportés à ce jour, que ce soit par transfert de chiralité ou par action d'un système catalytique chiral. Ces hydrofonctionnalisations d'allènes sont généralement catalysées par des complexes d'or cationiques, seuls quelques exemples ayant été réalisés en présence de complexes de titane ou de sels d'argent chiraux. Ces cycloisomérisations dépendent fortement de la nature du substrat, les différents systèmes catalytiques développés, bien qu'efficaces, étant limités par le choix du substrat. En effet, une simple modulation de l'allène fonctionnalisé, que ce soit au niveau de la nature du groupement protecteur de l'amide ou des substitutions de l'allène et de la chaîne carbonée, peut conduire à des sélectivités totalement différentes. L'influence sur l'énantiosélectivité d'un groupement *gem*-diphényle en β de l'hétéroatome a notamment été soulignée.

Bien que généralement apportée par un ligand, la chiralité peut également être introduite avec l'utilisation d'un contre-ion chiral. Néanmoins, à ce jour, l'emploi d'un contre-ion chiral comme source de chiralité dans l'hétérocyclisation d'allènes catalysée par des complexes d'or cationiques mono- ou dinuclaires reste peu développé.

II- Contexte de travail

Les complexes d'or(I), comme nous avons pu le constater précédemment, sont des catalyseurs puissants et ont été notamment utilisés dans les réactions de cycloisomérisation. Nous avons montré que la réactivité de ces complexes est fortement dépendante des propriétés électroniques et stériques du ligand α-donneur intimement lié au centre métallique L→Au. Il existe différentes familles de ligands telles que les carbènes,[109,110] les phosphines (PR_3),[111] les carbodiphosphoranes [$C(PR_3)_2$].[112]

Parmi les phosphines, celles substituées par une plateforme organométallique de type ferrocène[113] peuvent se lier à l'or et permettent d'augmenter sa stabilité thermique, sa solubilité et de modifier sa réactivité. Outre leur tolérance à l'oxygène et à l'humidité, les ferrocènes sont rigides de par leur structure « sandwich » singulière. La fonctionnalisation de ces ferrocènes-phosphines en diverses positions de la plateforme organométallique permet de moduler l'environnement stérique et électronique de la phosphine liée au centre métallique *via* la nature des substituants introduits et par conséquent, de moduler la réactivité du complexe d'or (Schéma II.21).

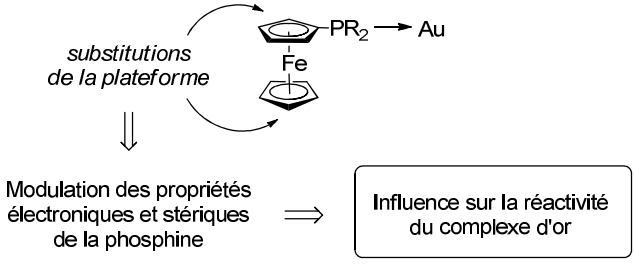


Schéma II.21

La désymétrisation de ces systèmes par monosubstitution permet d'accéder à des ferrocènes-phosphines à chiralité planaire. L'emploi de ces ligands chiraux en synthèse

[109] a) Bartolomé, C.; Carrasco-Rando, M.; Coco, S.; Cordovilla, C.; Espinet, P.; Martín-Alvarez, J. M. *Dalton Trans.* **2007**, 5339-5345. b) Bartolomé, C.; Carrasco-Rando, M.; Coco, S.; Cordovilla, C.; Espinet, P.; Martín-Alvarez, J. M. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1616-1624. c) Lavallo, V.; Frey, G. D.; Kousar, S.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 13569-13573. d) Zeng, X.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3166-3169.

[110] a) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704-4707. b) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.

[111] a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178-6179. b) Pérez-Galán, P.; Delpont, N.; Herrero-Gómez, E.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5324-5332.

[112] El-Hellani, A.; Bour, C.; Gandon, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1865-1870.

[113] Arrayás, R. G.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674-7715.

asymétrique a ainsi été intensément étudié aussi bien dans le domaine académique qu'industriel.

Ce type de système a été élégamment utilisé lors de la synthèse industrielle d'un précurseur **II.45** de l'herbicide (*S*)-métolachlor® **II.46**. L'étape-clé d'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe d'iridium associé au (*R*,*S*)-Xyliphos **II.44**, un ligand de type ferrocène-phosphine chiral, a ainsi contribué à la popularité de ces ligands (Schéma II.22).[114] Cette méthode très efficace, datant de 1993, représente à ce jour le procédé industriel de catalyse asymétrique réalisé à la plus grande échelle.

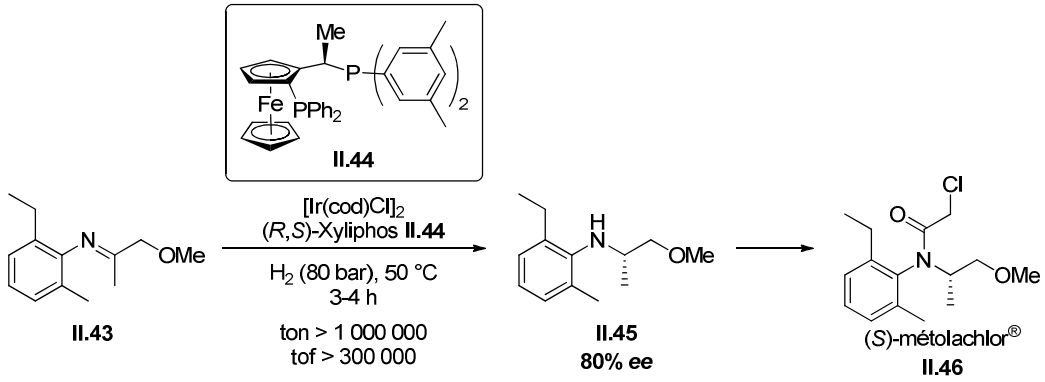


Schéma II.22

Depuis cette application, l'emploi de plateformes « ferrocène » chirales associées à des complexes métalliques a connu un formidable essor. L'extension à d'autres métaux de transition (M = Rh, Cu, Pd, Ni, Ru, Au,…) a permis d'accéder à de nombreux complexes bimétalliques capables de catalyser très efficacement, avec de hautes activités et énantiosélectivités, une multitude de réactions[113] telles que des réactions d'hydrogénation, de réduction d'oléfines,[115] d'addition asymétrique sur des alcènes (hydroamination, dihydroxylation,…), de couplage de Heck, de cycloaddition (cyclopropanation, Diels-Alder,…) mais aussi des réactions de cycloisomérisation intramoléculaire de γ-allénols.[116] En effet, en présence d'un complexe d'or associé à un ligand ferrocène-phosphine chiral **II.48** et du sel d'argent **II.49**, dans le toluène à froid, le γ-allénol **II.47** conduit quantitativement au tétrahydrofurane **II.50** avec un excès énantiomérique de 47% (Schéma II.23).

[114] a) Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1475-1477. b) Blaser, H.-U.; Brieden, W.; Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, M.; Togni, A. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3-16. c) Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17-31.

[115] Rupnicki, L.; Saxena, A.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10386-10387.

[116] Barreiro, E. M.; Broggini, D. F. D.; Adrio, L. A.; White, A. J. P.; Schwenk, R.; Togni, A.; Hii, K. K. *Organometallics* **2012**, *31*, 3745-3754.

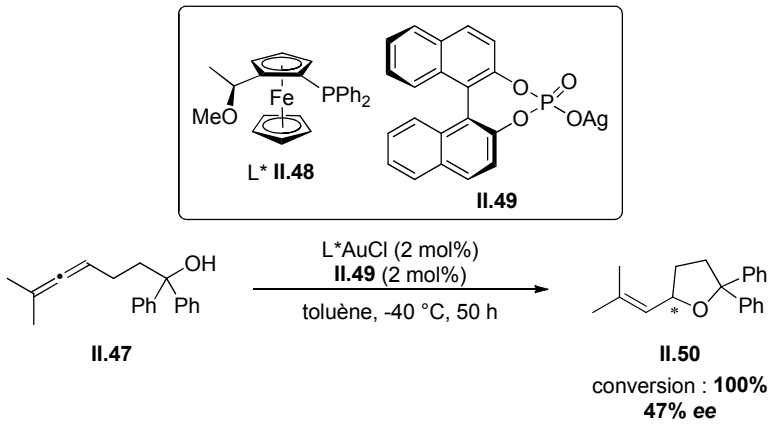


Schéma II.23

En théorie, la réactivité des complexes d'or peut également être modulée par variation de la nature du métal M' de la plateforme organométallique. Cependant, le développement de métalloligands aux structures alternatives, basées sur la modulation du métal M' (M' ≠ Fe) n'a reçu qu'une faible attention. Seuls quelques exemples ont été rapportés concernant des plateformes organométalliques associées à des métaux de type rhodium,[117] iridium,[117,118] cobalt[119] ou encore ruthénium[120].

Dans ce contexte, désireux d'obtenir de nouvelles espèces réactives pour des réactions de cycloisomérisation, l'équipe d'Architectures Moléculaires (ARC : Auto-assemblage, Reconnaissance et Chiralité) du Dr Hani Amouri a développé un nouveau complexe d'or original (Schéma II.24) dans lequel l'unité phosphine -PPh_2 est attachée à une plateforme accessible et stable du type [Cp*Ru(η^6-arène)]. La particularité de ce complexe bimétallique repose sur son caractère cationique de par la plateforme organométallique [Cp*Ru(η^6-arène)], suggérant une réactivité différente de celle des ferrocènes (complexes neutres) et ainsi l'accès possible à de nouvelles espèces réactives. Ce complexe pourra être rendu chiral soit par désymétrisation de la plateforme organométallique, soit par l'emploi d'un contre-ion chiral A* à travers la formation d'un complexe d'or cationique par action d'un sel d'argent chiral.

[117] Moussa, J.; Guyard-Duhayon, C.; Herson, P.; Amouri, H. *Organometallics* **2004**, *23*, 6231-6238.
[118] a) Le Bras, J.; Amouri, H. *Organometallics* **1998**, *17*, 1116-1121. b) Moussa, J.; Lev, D. A.; Boubekeur, K.; Rager, M. N.; Amouri, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3854-3858. c) Moussa, J.; Rager, M. N.; Boubekeur, K.; Amouri, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2648-2653. d) Amouri, H.; Moussa, J.; Renfrew, A. K.; Dyson, P. J.; Rager, M. N.; Chamoreau, L.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7530-7533.
[119] Singh, N.; Elias, A. J. *Organometallics* **2012**, *31*, 2059-2065.
[120] a) Wechsler, D.; Rankin, M. A.; McDonald, R.; Ferguson, M. J.; Schatte, G.; Stradiotto, M. *Organometallics* **2007**, *26*, 6418-6427. b) Carmichael, D.; Klankermayer, J.; Muller, E.; Pietrusiewicz, K. M.; Ricard, L.; Seeboth, N.; Sowa, S.; Stankevi, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 1804-1811. c) Buchgraber, P.; Mercier, A.; Yeo, W. C.; Besnard, C.; and Kündig, E. P. *Organometallics* **2011**, *30*, 6303-6315. d) Fowler, K. G.; Littlefield, S. L.; Baird, M. C. *Organometallics* **2011**, *30*, 6098-6107.

En outre, un contre-ion chiral dérivé du BINOL pourrait se coordiner *via* ses noyaux aromatiques à l'unité Cp*Ru par interaction π-π, générant une désymétrisation autour du centre métallique et amplifiant ainsi l'effet chiral induit par le contre-ion au cours du processus catalytique. En effet, des structures moléculaires RX de complexes révélant une interaction π-π entre l'une des unités tétrachlorobenzène du contre-ion chiral Δ-Trisphat et l'unité Cp*M' (M' = Rh, Ru) de différents complexes ont été rapportées.[121] La structure générale de ce précatalyseur d'or **II.52** est analogue à celle de Ph_3PAuCl, complexe d'or commercial très efficace dans les réactions de cycloisomérisation. Ainsi, nous avons cherché à évaluer l'influence de ce nouveau ligand phosphine **II.51**, modifié par l'ajout de la plateforme Cp*Ru, sur la réactivité de ces complexes d'or dans des réactions d'hydrofonctionnalisation asymétrique d'allènes.

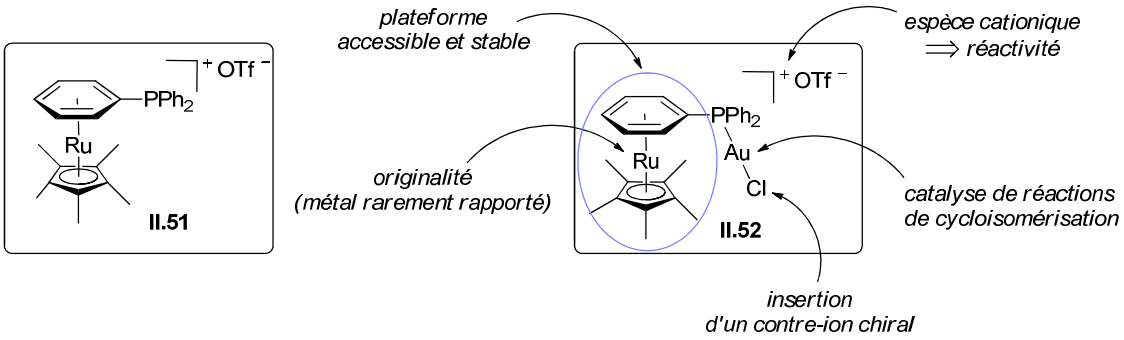


Schéma II.24

Ainsi, dans la partie « Résultats & Discussions », nous présenterons tout d'abord la synthèse de ce nouveau complexe bimétallique **II.52** et nous nous intéresserons à caractériser ses propriétés. Nous évaluerons ensuite sa réactivité vis-à-vis d'allénes en série racémique pour commencer puis nous nous tournerons vers des réactions énantiosélectives.

Dans le cadre du projet SACCAOR, ce travail a été réalisé en collaboration avec l'équipe ARC. Le travail a été réparti comme suit : la partie inorganique, à savoir « synthèse du complexe et caractérisation par diffraction des RX » a été réalisée par le Dr M. Rosa Axet (post-doctorante) et la partie organique « étude des propriétés du complexe et catalyse » a été entreprise au sein de notre laboratoire (COS : Chimie Organique de Synthèse) en collaboration avec le Dr Marion Barbazanges (post-doctorante).

[121] a) Damas, A.; Moussa, J.; Rager, M. N.; Amouri, H. *Chirality* **2010**, *22*, 889-895. b) Mimassi, L.; Guyard-Duhayon, C.; Rager, M. N.; Amouri, H. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6644-6649. c) Amouri, H.; Caspar, R.; Gruselle, M.; Guyard-Duhayon, C.; Boubekeur, K.; Lev, D. A.; Collins, L. S. B.; Grotjahn, D. B. *Organometallics* **2004**, *23*, 4338-4341.

III- Résultats & Discussions : Réactions de cycloisomérisation catalysées par un complexe d'or portant une plateforme organométallique

A- Synthèse du complexe bimétallique [Cp*Ru(η^6-C_6H_5-PPh_2AuCl][OTf] II.52

La préparation du complexe bimétallique **II.52** a été réalisée en trois étapes (Schéma II.25). La substitution des trois ligands CH_3CN du complexe de ruthénium [Cp*Ru($CH_3CN)_3$][OTf] par le chlorobenzène fournit le composé métal arène halogéné **II.50** [Cp*Ru(η^6-C_6H_5Cl][OTf] sous forme d'un complexe microcristallin blanc avec un rendement de 83%.[122] Le traitement du sel **II.50** par un équivalent de diphénylphosphinure de potassium ($KPPh_2$) dans le tétrahydrofurane à température ambiante, conduit à la formation d'un nouveau complexe [Cp*Ru(η^6-C_6H_5-PPh_2][OTf] **II.51** avec un rendement de 81%. La structure de cette espèce a été confirmée par l'analyse du spectre RMN ^1H (CD_2Cl_2). La réaction du ligand organométallique **II.51** avec le chloro(tétrahydrothiophène)or(I) [AuCl(tht)] dans le dichlorométhane donne en une heure le complexe d'or désiré **II.52** avec un rendement de 85%. L'analyse élémentaire et les données spectroscopiques RMN ^1H et ^{31}P suggèrent la formation de ce complexe bimétallique, de formule [Cp*Ru(η^6-C_6H_5-PPh_2AuCl][OTf]. Notamment, la RMN ^{31}P montre un déplacement du signal du phosphore vers les plus faibles champs (δ 35,6 ppm) par rapport à celui du ligand **II.51**, confirmant la coordination du ligand phosphine organométallique **II.51** sur le centre métallique d'or.

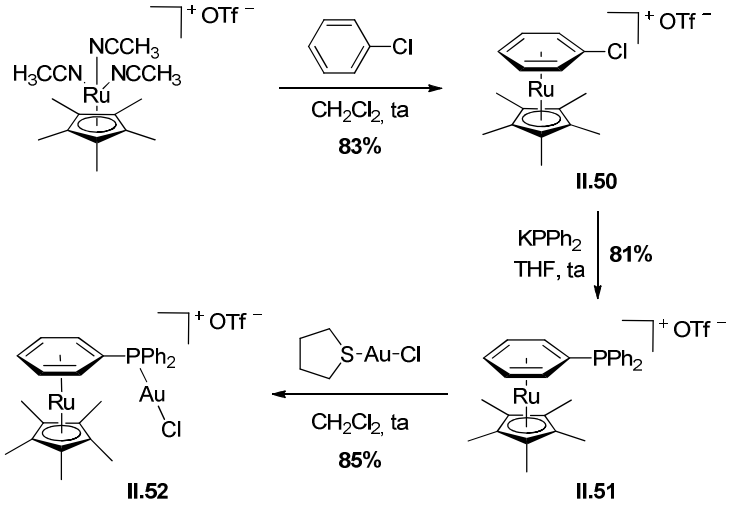


Schéma II.25

[122] a) Dembek, A. A.; Fagan, P. J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3741-3745. b) O'Connor, J. M.; Friese, S. J.; Rodgers, B. L.; Rheingold, A. L.; Zakharov, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9346-9347.

Afin de confirmer la structure de ce nouveau composé binucléaire **II.52**, sa cristallisation a été entreprise. L'obtention de cristaux, par diffusion de vapeurs d'éther diéthylique dans une solution de dichlorométhane, a permis de déterminer sa structure RX, confirmant la formation du complexe bimétallique attendu (Schéma II.26). En effet, cette structure indique la présence de l'unité $-PPh_2AuCl$ attachée à la plateforme arène métallée $Cp^*Ru(\eta^6\text{-}C_6H_5)$. De plus, cette structure RX révèle l'orientation particulière de la liaison Au-Cl vers le noyau Cp*Ru, certainement afin de minimiser toute gêne stérique avec les groupements phényles de la phosphine.

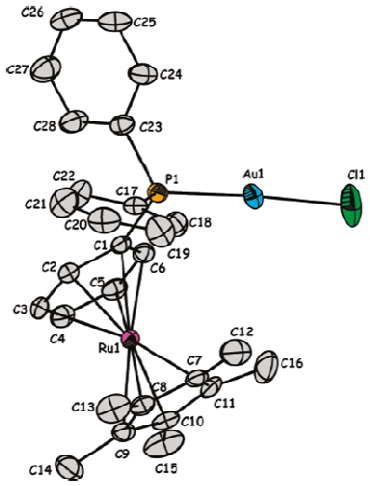


Schéma II.26

Comme nous l'avons mentionné précédemment (II- Contexte de travail), le complexe **II.52** présente une structure dérivée de celle du complexe chloro(triphénylphosphine)or(I) Ph_3PAuCl. Afin d'établir une relation structure-activité, nous avons décidé de comparer sa structure RX à celle de Ph_3PAuCl (Schéma II.27).[123] Tandis que Ph_3PAuCl est symétrique, les deux faces du complexe d'or cationique **II.52** ne sont pas équivalentes. Alors qu'une des faces est ouverte, l'autre face se trouve encombrée par la présence du groupement Cp*Ru, pouvant empêcher l'approche du substrat au cours de la catalyse et ainsi permettre une certaine chimio-, régio- et/ou stéréosélectivité. Dès lors, en raison de ces différences structurales, un changement de réactivité entre ces deux complexes d'or pourra être attendu. De plus et de manière intéressante, la distance de liaison Au–Cl dans **II.52** (2,270(1) Å) est plus courte que celle observée pour Ph_3PAuCl (2,2279(3) Å). Les deux phosphines semblent donc présenter des caractères σ-donneurs différents.

[123] Baenziger, N. C.; Bennett, W. E.; Soborofe, D. M. *Acta Crystallogr.* **1976**, *B32*, 962-963.

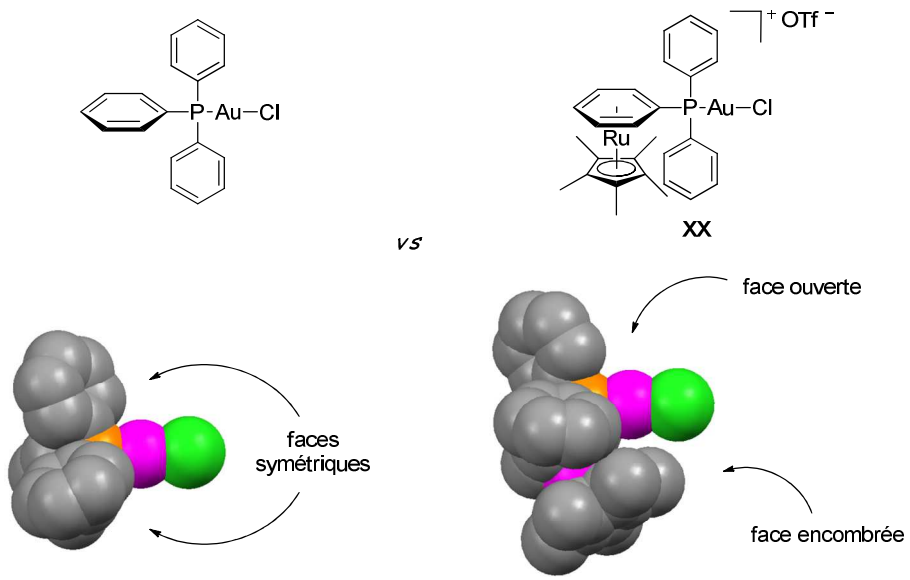


Schéma II.27

B- Evaluation du pouvoir σ-donneur du ligand Cp*Ru(η^6-C_6H_5)-PPh_2 II.51

Afin de déterminer le caractère σ-donneur du ligand **II.51** et ainsi évaluer son influence sur la réactivité du complexe bimétallique **II.52**, l'étude des dérivés séléniés correspondants de type **II.53** a été entreprise (Schéma II.28).

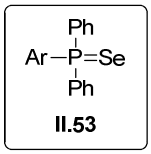


Schéma II.28

En effet, au début des années 80, il a été montré expérimentalement que la valeur de la constante de couplage $^1J(^{31}P–^{77}Se)$ dans des complexes de type $ArPPh_2Se$ **II.53** dépendait fortement de la nature des substituants portés par le phosphore.[124]

1- Préparation des dérivés séléniés

La synthèse du complexe sélénié **II.54** a été réalisée par réaction du ligand organométallique **II.51** sur le sélénium moléculaire, au reflux du chloroforme pendant cinq heures (Schéma II.29-éq.(1)). Toujours dans un souci de comparaison avec Ph_3PAuCl, le

[124] a) Allen, D. W.; Taylor, B. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 51-54. b) Allen, D. W.; March, L. A.; Nowell, I. W. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 483-485.

dérivé sélénié **II.55** provenant de la triphénylphosphine a également été synthétisé (Schéma II.29-éq.(2)).

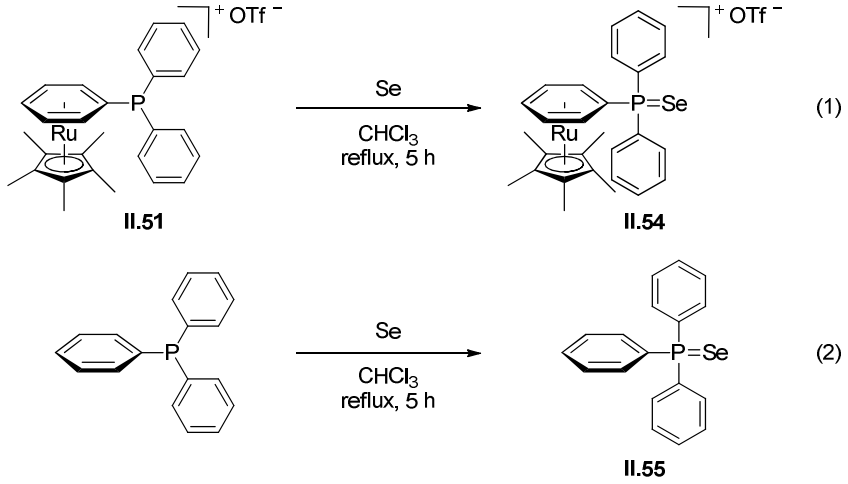


Schéma II.29

2- Etude du caractère σ-donneur des ligands PPh_3 et Cp*Ru(η^6-arène)PPh_2 par RMN ^{31}P

L'analyse RMN ^{31}P ($CDCl_3$) des deux composés séléniés **II.54** et **II.55** a fourni des valeurs de constantes de couplage $^1J(^{31}P–^{77}Se)$ de 775 Hz dans le cas de notre ligand **II.51** contre 724 Hz pour la triphénylphosphine (Schéma II.30).

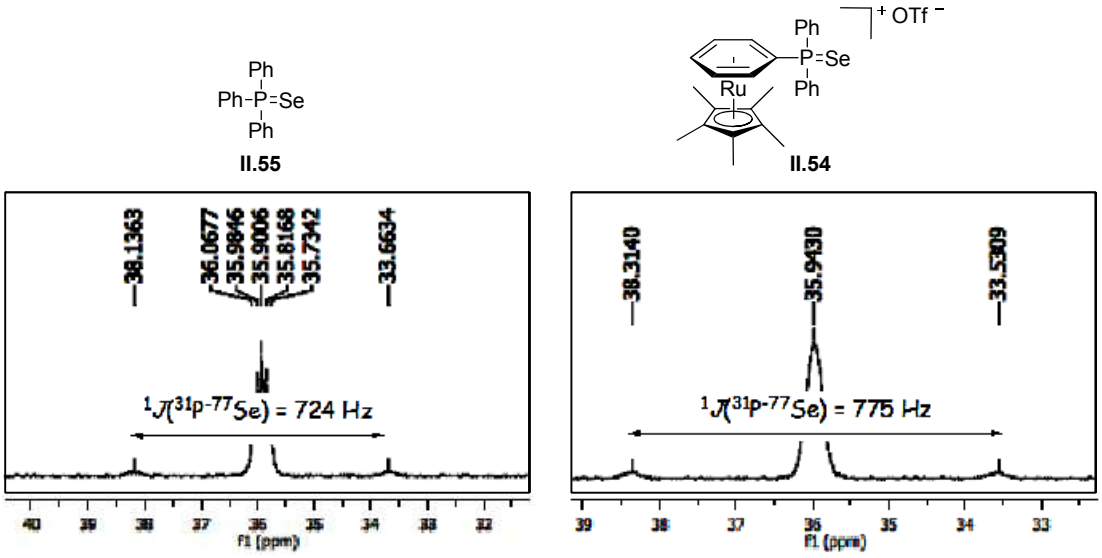


Schéma II.30

Il a été montré expérimentalement que plus la constante de couplage $^1J(^{31}P–^{77}Se)$ est grande, moins le ligand est σ-donneur.[124] Puisque la constante de couplage observée dans le

cas du ligand **II.51** est plus élevée que celle obtenue dans le cas de la triphénylphosphine, nous pouvons en conclure que le ligand **II.51** est moins σ-donneur que la triphénylphosphine et ainsi, que le complexe d'or correspondant **II.52** sera probablement plus π-acide que Ph_3PAuCl. Une différence de réactivité entre les deux complexes devrait donc être observée lors de réactions de cycloisomérisation, celles-ci impliquant l'activation d'une insaturation par π-complexation du métal électrophile.

Néanmoins, ces résultats doivent être considérés avec précaution. En effet, outre le caractère σ-donneur du ligand, de nombreux autres facteurs rentrent en compte dans la valeur de cette constante de couplage. Toutefois, il a été montré que cette méthode est cohérente lorsque l'on compare des ligands possédant une structure de type $ArPPh_2$. Généralement, les auteurs font une corrélation directe entre la constante de couplage ^1J (^{31}P–^{77}Se) et le pouvoir σ-donneur du ligand étudié.[125]

Il est intéressant de noter que la π-rétrodonation du sélénium sur le phosphore est généralement négligée car relativement faible, la liaison P–Se présentant plutôt un caractère « simple » que « multiple ».[126]

Ainsi, la modification des propriétés stériques et électroniques autour de l'atome d'or du complexe **II.52** suggèrent une différence de réactivité avec Ph_3PAuCl. Nous avons donc décidé d'étudier la réactivité de ce complexe **II.52** dans des réactions de cycloisomérisation.

C- Etude de la réactivité du complexe bimétallique en catalyse

Nous avons dans un premier temps porté notre attention sur les substrats employés par Toste[6] à savoir des allénols et allénamides symétriques disubstitués en position terminale de l'allène. La dissymétrie faciale du complexe **II.52** suggérant une possible régiosélectivité, nous nous sommes intéressés à un allénol dissymétrique. Des allénols, allénamines et

[125] Pour d'autres références : a) Suárez, A.; Méndez-Rojas, M. A.; Pizzano, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4611-4621; b) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320-325; c) Otto, S.; Ionescu, A.; Roodt, A. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 4337-4342; d) Kimura, T.; Murai, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 878-879; e) Holz, J.; Zayas, O.; Jiao, H.; Baumann, W.; Spannenberg, A.; Monsees, A.; Riermeier, T. H.; Almena, J.; Kadyrov, R.; Bçrner, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5001-5013.

[126] a) McFarlane, W.; Rycroft, D. S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 2162-2166. b) Grim, S. O.; Walton, E. D. *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1982-1987.

allénamides terminaux, disubstitués en β de l'hétéroatome par un groupement *gem*-diphényle, ont également été synthétisés afin d'évaluer l'influence de ce groupement sur la réactivité de **II.52**. Notre intérêt s'est également porté sur des β-hydroxyallénynes, ces substrats pouvant présenter une réactivité de type allénol ou allénynes selon le complexe métallique employé.

1- Synthèse des substrats

a- Allénols/allénamines et allénamides

i) Substrats subtitués en position terminale de l'allène

Les γ-hydroxyallénes symétrique **I.10** et dissymétrique **II.63** sont préparés en cinq étapes à partir du 4-pentyn-1-ol (Schéma II.31). Après protection de la fonction alcool par un groupement silyle (TBDPS), l'alcynure de lithium généré par déprotonation de l'alcyne par le *n*-butyllithium, est condensé sur la cétone désirée. Ces alkylations conduisent aux alcools tertiaires **II.57** et **II.58** avec d'excellents rendements. Leur traitement par le dihydropyrane en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique donne les éthers **II.59** et **II.60** avec de faibles rendements, certainement en raison de la gêne stérique engendrée par le caractère tertiaire de l'alcool. La déprotection des alcools primaires par action des ions fluorures conduit aux alcools propargyliques **II.61** et **II.62**. La fonction allène est alors introduite par action du $LiAlH_4$ assisté par l'alcool libre. Les allènes désirés **I.10** et **II.63** sont ainsi isolés avec des rendements de 69% et 71% respectivement.

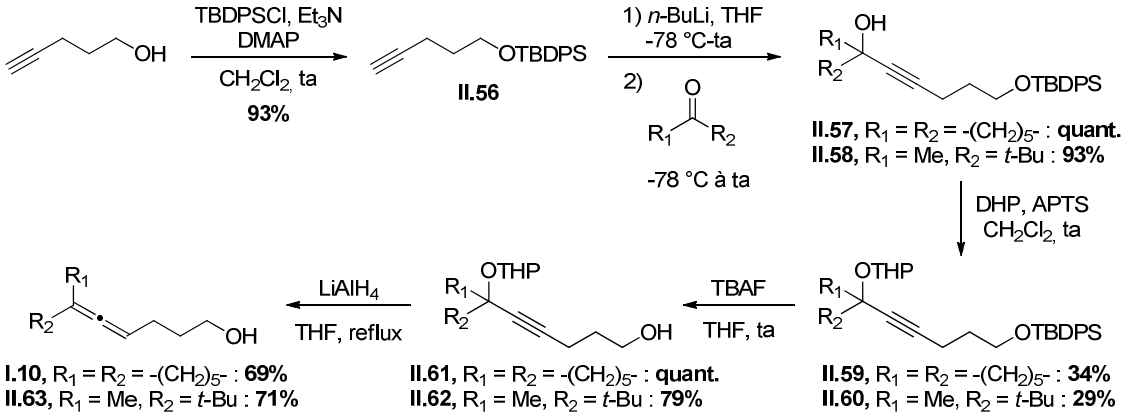


Schéma II.31

La préparation du γ-allénamide **I.11** est réalisée en trois étapes à partir du γ-allénol **I.10** correspondant (Schéma II.32). Après formation du mésylate dans des conditions classiques, celui-ci est déplacé par l'azoture de sodium (DMF, 50 °C) pour conduire à l'azoture **II.64**. Sa réduction est alors conduite par traitement avec la triphénylphosphine en

présence d'eau (**II.65**, 86%). L'amine est ensuite transformée en sulfonamide par réaction avec le chlorure de mésityle en présence d'une quantité catalytique de soude. Le γ-allénamide **I.11** est isolé avec un rendement global de 50% sur les trois étapes.

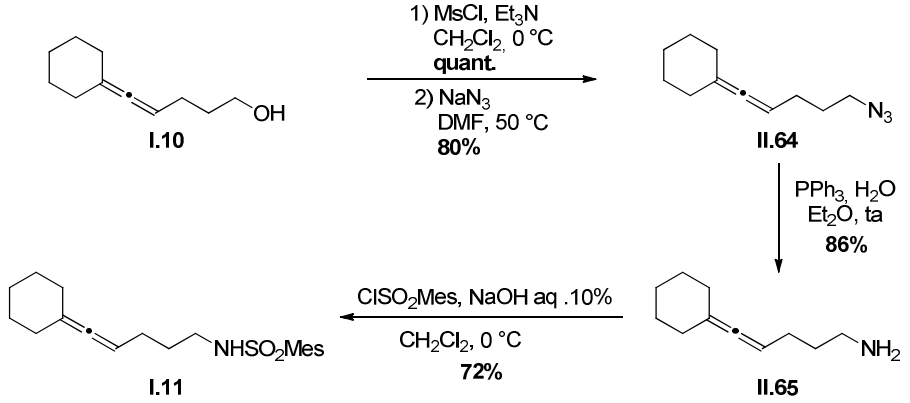


Schéma II.32

ii) Introduction d'un groupement gem-dialkyle en β de l'allène

Le γ-hydroxyallène **II.66** et l'allénamine **II.67** sont respectivement préparés à partir du diphénylacétate (R = CO_2Me) et du diphénylacétonitrile (R = CN) en trois étapes (Schéma II.33). La déprotonation des composés commerciaux par le diisopropylamidure de lithium (LDA) à -78 °C fournit les dérivés lithiés correspondants, lesquels sont alkylés par le bromure de propargyle pour conduire aux espèces propargyliques **II.66** et **II.67** (63% et 100% respectivement). L'introduction des fonctions allènes est réalisée par homologation des dérivés propargyliques en présence d'un complexe de cuivre, de la diisopropylamine comme base et du *para*-formaldéhyde (conditions de Crabbé).[127] Les allènes **II.68** et **II.69** sont ainsi isolés avec des rendements de 53% et 59% respectivement. Enfin, la réduction des fonctions ester et nitrile par réaction avec le $LiAlH_4$ conduit à l'allénol **II.13** et l'allénamine **II.70** respectivement avec des rendements de 55% et 94%. L'allénamine **II.70**, difficilement purifiable, est utilisée sans purification ultérieure et directement convertie en carbamate **II.71** par réaction avec le chloroformate de benzyle. Afin d'isoler proprement l'allénamine **II.70**, celle-ci est transformée en *tert*-butyloxycarbamate **II.72** puis déprotégée par action de l'acide trifluoroacétique et déprotonée par traitement basique par l'hydrogénocarbonate de sodium.

[127] Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T. R.; Tran, P. T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 747-751.

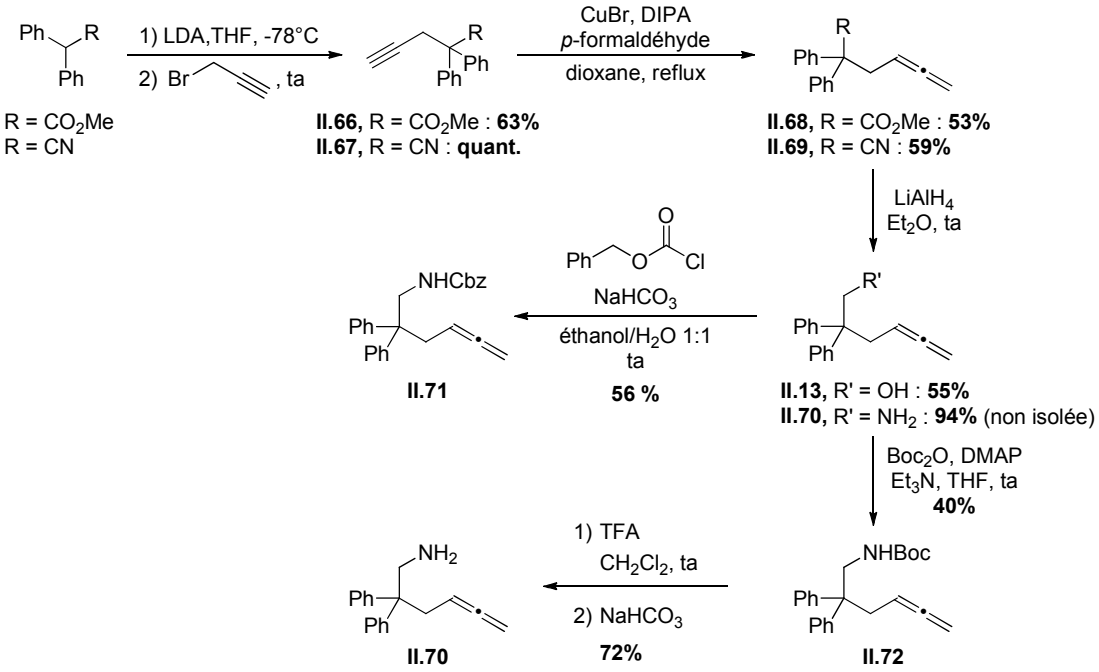


Schéma II.33

b- β-hydroxyallénynes

Les *β*-hydroxyallénynes **II.74** et **II.75** sont préparés par condensation des alcynyllithiums correspondants sur l'aldéhyde **II.73** fonctionnalisé par un groupement allène trisubstitué (Schéma II.34). Ces substrats sont obtenus avec des rendements respectifs de 69% et 67%.

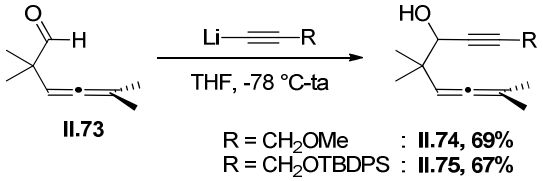


Schéma II.34

Les différents substrats ayant été synthétisés, nous nous sommes intéressés à la réactivité du complexe **II.52** dans le cadre de la cycloisomérisation de ces composés tout en menant simultanément une étude comparative avec Ph_3PAuCl.

2- Réactivité du nouveau complexe II.52 en catalyse

a- Allénols, allénamines et allénamides

i) Etudes préliminaires

Afin d'évaluer la réactivité du nouveau complexe **II.52**, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la cycloisomérisation du γ-allénol **I.10** substitué par un groupement cyclohexyle dont la cyclisation avait déjà été étudiée en présence d'or cationique.[6] Nous avons tout d'abord mis au point les conditions réactionnelles avec le complexe d'or commercial Ph_3PAuCl. En effet, dans le dichlorométhane, la cycloisomérisation de l'allénol **I.10** catalysée par le système $Ph_3PAuCl/AgSbF_6$ (rapport 1:1) conduit non seulement au produit de cyclisation désiré **I.13** avec un rendement isolé de 63% mais aussi au diène **II.76**, de configuration *trans*, à hauteur de 31% (Schéma II.35). Ce dernier produit pourrait provenir soit de l'ouverture du tétrahydrofurane **I.13**, soit de l'isomérisation directe de l'allénol **I.10**.

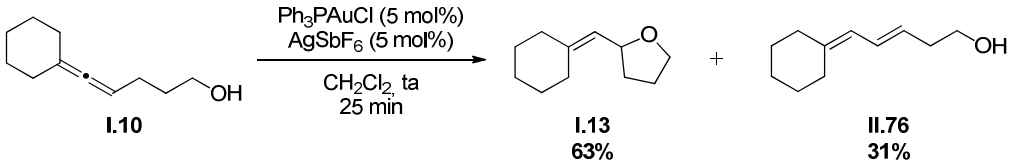


Schéma II.35

L'emploi du toluène a permis d'obtentir le produit cyclisé avec une conversion cette fois-ci totale. Néanmoins, le produit étant volatile, un faible rendement, non représentatif de la conversion réelle, a été obtenu (34%). Par conséquent, nous nous sommes orientés vers l'utilisation de benzène (bp = 80 °C *vs* 110 °C pour le toluène). De plus, un étalon interne (la méthylphénylsulfone) a été introduit afin de déterminer précisément le taux de conversion par RMN ^1H. Ainsi, lorsque l'hydroxyallène **I.10** est traité par 5 mol% de Ph_3PAuCl en présence de 5 mol% d'$AgSbF_6$ dans le benzène à température ambiante (10 min), le tétrahydrofurane **I.13** correspondant est obtenu avec une conversion totale et un rendement isolé de 86% (Schéma II.36).

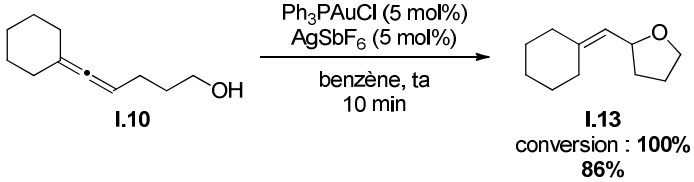


Schéma II.36

Ces conditions réactionnelles optimisées avec le complexe Ph_3PAuCl ont alors été transposées au cas du complexe **II.52**. Lorsque l'allénol **I.10** est traité par le précatalyseur **II.52**, rendu cationique en présence du sel d'argent $AgSbF_6$ (5 mol%), le tétrahydrofurane **I.13** est obtenu avec une conversion totale et un rendement isolé de 76% (Schéma II.37). Il est important de noter qu'en absence du sel d'argent, l'allénol demeure inchangé. La cyclisation est donc bien catalysée par l'espèce d'or cationique. Le produit de cyclisation est donc obtenu avec une conversion quantitative et un rendement comparable à celui observé dans le cas de Ph_3PAuCl. Ainsi, bien que présentant de grandes différences structurales, le complexe **II.52** présente une réactivité analogue à celle de Ph_3PAuCl. Cependant, afin d'obtenir une conversion similaire, des temps de réaction beaucoup plus longs sont nécessaires. Ceci est certainement lié à la taille importante de ce complexe d'or comportant une unité Cp*Ru.

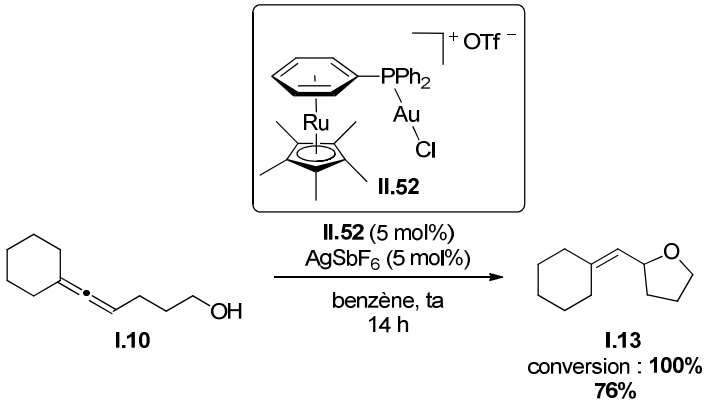


Schéma II.37

ii) Hydroalcoxylation du γ-allénol dissymétrique II.63

Ayant mis au point des conditions réactionnelles permettant de comparer l'activité de **II.52** à celle de Ph_3PAuCl, nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité d'un allénol dissymétrique **II.63,** substitué à la fois par un groupement méthyle et par un groupement *tert*-butyle plus encombrant. En effet, dans le cas du précatalyseur **II.52** présentant une face encombrée par le motif Cp*Ru, l'approche du substrat devrait être dirigée de manière à minimiser la gêne stérique, contrairement au cas de Ph_3PAuCl dont les deux faces sont symétriques. La cycloisomérisation de l'allénol **II.63** a alors été étudiée (Schéma II.38). Quel que soit le catalyseur utilisé, l'hydroalcoxylation s'avère très lente (4-5 jours) et conduit à des conversions incomplètes de l'ordre de 75%, certainement en raison de la dégradation de l'espèce catalytique. Tout comme pour l'allénol symétrique **I.10**, les deux complexes

catalysent le réarrangement de l'allénol trisubstitué **II.63** avec la même réactivité mais cette fois-ci avec des temps de réaction similaires.[128]

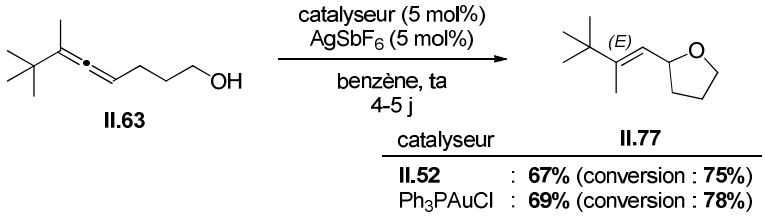


Schéma II.38

Quel que soit l'allénol considéré, la réactivité des deux précatalyseurs est similaire. Dans un second temps, nous nous sommes donc penchés sur l'étude d'analogues azotés.

iii) Cycloisomérisation de l'allénamide de type sulfonamide I.11

Lorsque l'allénamide **I.11** est traité par Ph_3PAuCl, la pyrrolidine **I.14** est formée en une heure avec un rendement de 71%. Dans le cas du complexe bimétallique **II.52** cationique, activé par le sel d'argent $AgSbF_6$, la pyrrolidine **I.14** est obtenue avec un rendement de 76%, après une nuit (Schéma II.39). Ainsi, ces substrats conduisent aux mêmes conclusions que pour leurs analogues oxygénés.

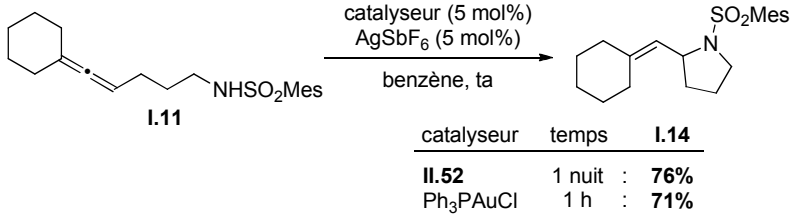


Schéma II.39

Dès lors, aucune différence de réactivité n'est observée entre **II.52** et Ph_3PAuCl lors de la cycloisomérisation des allénols et allénamides disubstitués en position terminale de l'allène. L'étude d'allénes terminaux et disubstitués en β de l'hétéroatome par un groupement *gem*-diphényle a alors été envisagée.

[128] La configuration (*E*) du tétrahydrofurane **II.77** a été déterminée par une expérience RMN ^{1}H nOesy.

iv) Cycloisomérisation d'allénols, d'allénamines et d'allénamides portant un lien gem-diphényle en β de l'hétéroatome

Nous avons alors, dans un second temps, portés notre attention sur des hétéroallènes terminaux fonctionnalisés par un groupement *gem*-diphényle en β de l'hétéroatome. La présence du groupement *gem*-diphényle est intéressante car elle devrait faciliter la réaction de cyclisation grâce à un effet « *gem*-dialkyle ».[129] Nous nous sommes tout d'abord intéressés au cas de l'allénol **I.10**. En raison du groupement *gem*-diphényle, ce substrat n'est plus volatile. Dès lors, les essais ont été effectués dans le toluène, solvant moins toxique que le benzène (Schéma II.40). Lorsque le complexe bimétallique **II.52** est utilisé, le tétrahydrofurane **I.13** est obtenu au bout de 36 heures avec un rendement modéré de 47% et ce, en raison d'une importante dégradation. Dans le cas de Ph_3PAuCl, une dégradation encore plus importante est observée, seuls 20% de rendement étant obtenus malgré une conversion complète du produit de départ au bout de 15 minutes. Ainsi, bien que Ph_3PAuCl soit plus réactif, un meilleur rendement est obtenu dans le cas du complexe **II.52**.

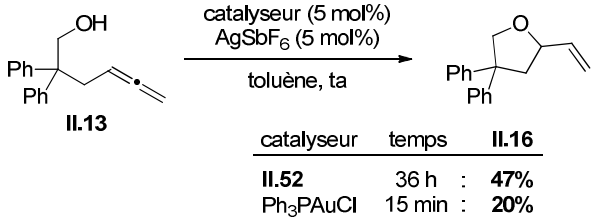


Schéma II.40

Des modulations ont été entreprises dans le but d'améliorer le rendement de la réaction (Schéma II.41). L'utilisation du benzène à la place du toluène accélère la réaction mais provoque une diminution du rendement (34% *vs* 47%). L'utilisation d'AgOTf comme sel d'argent, conduit à un rendement de 46%, valeur voisine à celle obtenue dans le cas du toluène et avec $AgSbF_6$. Ces modifications permettent donc une diminution du temps réactionnel mais n'induisent pas la diminution des produits secondaires formés. Les difficultés de purification rencontrées nous ont amenées à nous tourner vers les analogues aminés. Toutefois, ces derniers n'ont conduit à aucune réaction dans les conditions précédemment développées. Seuls les substrats de départ ont été intégralement récupérés.

[129] Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *106*, 1735-1766.

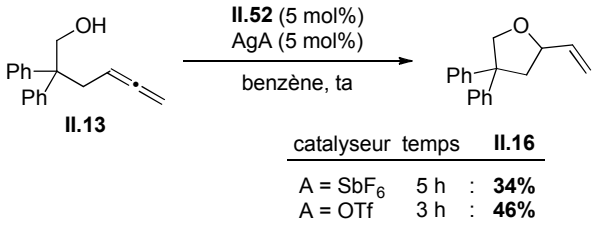


Schéma II.41

Ainsi, le catalyseur bimétallique **II.52** a généralement la même réactivité que Ph_3PAuCl mais son utilisation diminue la cinétique des réactions. Cette catégorie de substrats ne semble donc pas adaptée à notre étude.

b- β-hydroxyallénynes II.74 et II.75

Nous avons alors porté notre attention sur les *β*-hydroxyallénynes **II.74** et **II.75**. Ces composés présentent en effet une réactivité différente en présence d'or cationique ou de platine, le métal activant respectivement la fonction alcyne ou la fonction allène.[130] Ces deux types d'activation conduisent soit au bicycle **II.78** dans le cas du platine soit au dihydropyrane **II.79** par cyclisation de type 6-*endo-trig* dans le cas de l'or (Schéma II.42).

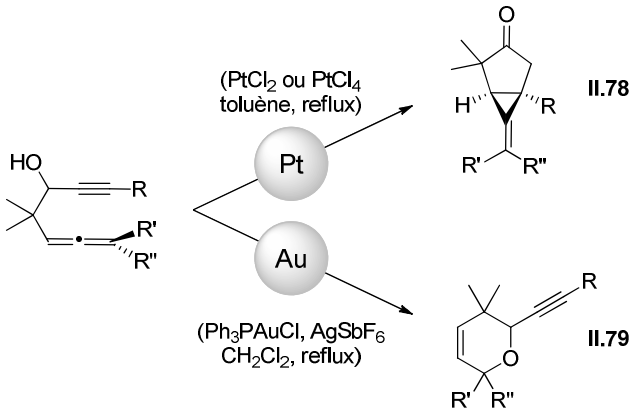
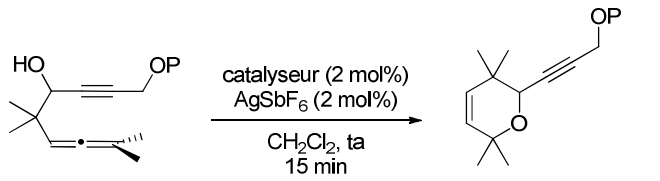


Schéma II.42

Les *β*-hydroxyallénynes **II.74** et **II.75**, susbtitués sur l'alcyne par des groupements CH_2OMe et $CH_2OTBDPS$, conduisent après réaction en présence du précatalyseur **II.52** et du sel d'argent $AgSbF_6$, aux produits d'hydroxycyclisation avec des rendements respectifs de 75% et 72% (Schéma II.43). Il est important de noter qu'en présence du complexe Ph_3PAuCl, dans des conditions réactionnelles identiques, de faibles conversions respectivement de 16%

[130] Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482-1491.

et 9% sont obtenues pour les composés **II.74** (P = Me) et **II.75** (P = TBDPS). Ainsi, l'utilisation du complexe **II.52** permet d'observer des cinétiques plus rapides que Ph_3PAuCl. L'activation de l'allène semblerait donc plus efficace avec **II.52** très certainement en raison du caractère π-acide plus important que celui de Ph_3PAuCl. Ces résultats sont en accord avec les études sur les dérivés séléniés.

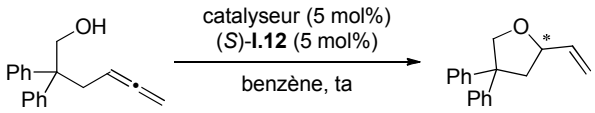


P	catalyseur	rdt
II.74, P = Me	**II.52**	**II.80, 75%**
II.74, P = Me	Ph_3PAuCl	**II.80, 16%** (conversion)
II.75, P = TBDPS	**II.52**	**II.81, 72%**
II.75, P = TBDPS	Ph_3PAuCl	**II.81, 9%** (conversion)

Schéma II.43

3- Evolution vers la synthèse asymétrique

Après avoir évalué la réactivité de ce nouveau système catalytique, nous nous sommes ensuite intéressés à l'induction d'énantiosélectivité de ces mêmes réactions de cycloisomérisation d'allénols. Nous avons alors remplacé le sel d'argent achiral ($AgSbF_6$) par un phosphate d'argent chiral, le Ag(*S*)TRIP **I.12**. Pour ce test, nous avons sélectionné l'allénol **II.13**, en raison de la présence du groupement *gem*-diphényle comme chromophore permettant la détection du produit d'arrivée en HPLC. En présence du complexe bimétallique **II.52** (5 mol%) et du phosphate d'argent chiral (5 mol%), cet allénol conduit à la formation du tétrahydrofurane **II.16** correspondant avec un très bon rendement de 70% et un excès énantiomérique faible mais intéressant de 25% (Schéma II.44). Néanmoins, l'utilisation de Ph_3PAuCl comme précatalyseur fournit également le produit cyclisé mais avec un excès énantiomérique bien plus élevé, atteignant 69%.



II.13

catalyseur	temps		**II.16**
II.52	1,5 j.	:	**70%, 25% *ee***
Ph_3PAuCl	12 h	:	**77%, 69% *ee***

Schéma II.44

Nous nous sommes également intéressés au cas des β-hydroxyallénynes. Le dédoublement cinétique du β-hydroxyallényne (±)-**II.75** a alors été envisagée (Schéma II.45). Lorsque ce substrat est traité par le système **II.52**/Ag(*S*)TRIP **I.12**, le dihydropyrane énantioenrichi **II.81** est généré avec un excès énantiomérique décevant de 6%. Cet excès a été déterminé par formation des diastéréoisomères (*R*,*R*) et (*S*,*R*) des esters de l'acide mandélique correspondants.

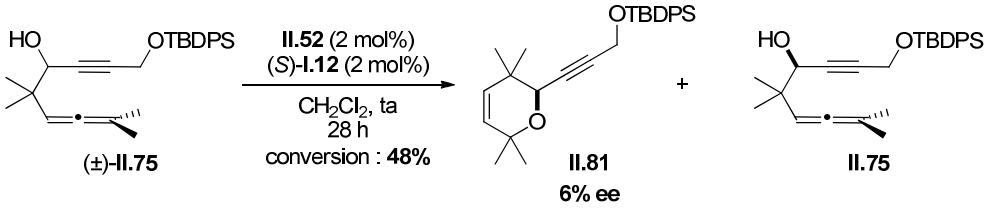


Schéma II.45

Conclusion

Nous avons étudié un nouveau complexe bimétallique **II.52** original dans lequel le groupement phosphine est relié à une plateforme organométallique de type Cp*Ru(η^6-arène). L'analyse de sa structure RX a révélé son caractère dissymétrique, une des faces étant encombrée par la présence du motif Cp*Ru. Cette caractéristique structurale souligne la possibilité d'une réactivité particulière, différente de celle du complexe d'or analogue Ph_3PAuCl qui présente quant à lui une structure symétrique. Des études RMN ^{31}P sur les dérivés séléniés correspondants **II.54** et **II.55** ont mis en évidence une exaltation du caractère π-acide du ligand **II.51** par rapport à PPh_3.

L'utilisation de **II.52** dans la cycloisomérisation de γ-allénols, γ-allénamines et γ-allénamides n'a pas permis de mettre en évidence de différence de réactivité avec Ph_3PAuCl. Si **II.52** catalyse les réactions tout aussi bien que Ph_3PAuCl, ce complexe bimétallique est associé à une cinétique plus longue, probablement en raison de l'encombrement stérique et plusieurs jours sont nécessaires pour isoler les produits escomptés. En revanche, dans le cas particulier des β-hydroxyallénynes, le complexe **II.52** s'est avéré plus réactif que Ph_3PAuCl, conduisant aux produits d'hydrocyclisation 6-*endo-trig* en quelques minutes à température ambiante (Schéma II.46).

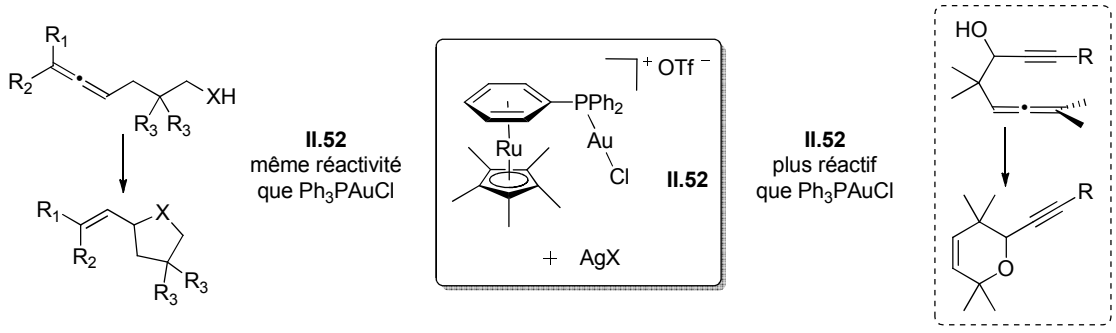


Schéma II.46

L'application de notre système en version énantiosélective avec l'utilisation du sel d'argent chiral Ag(*S*)TRIP **I.12** a permis, dans le cas de l'allénol **II.13**, d'atteindre un excès énantiomérique certes faible mais prometteur de 25%. Toutefois, dans le cas du β-hydroxyallényne **II.75**, seuls 6% d'excès ont pu être obtenus par dédoublement cinétique.

Ce travail, issu d'une coopération entre les laboratoires de Chimie Organique de Synthèse (COS) et d'Architectures Moléculaires (ARC), a fait l'objet d'une publication en 2010.[131]

[131] Axet, M. R.; Barbazanges, M.; Augé, M.; Desmarets, C.; Moussa, J.; Ollivier, C.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Gandon, V.; Malacria, M.; Chamoreau, L. M.; Amouri, H. *Organometallics* **2010**, *29*, 6636-6638.

Perspectives

Le complexe bimétallique **II.52**, probablement trop pauvre en électrons, s'est avéré intéressant uniquement dans le cas particulier des β-hydroxyallénynes. Afin d'améliorer la réactivité du complexe métallique, diverses variations ont été envisagées (Schéma II.47). La substitution du motif η^6-arène ainsi que celle des entités aryles liées à la phosphine devrait influencer la réactivité du complexe, en modulant les propriétés électroniques et stériques de la phosphine liée au centre métallique M.

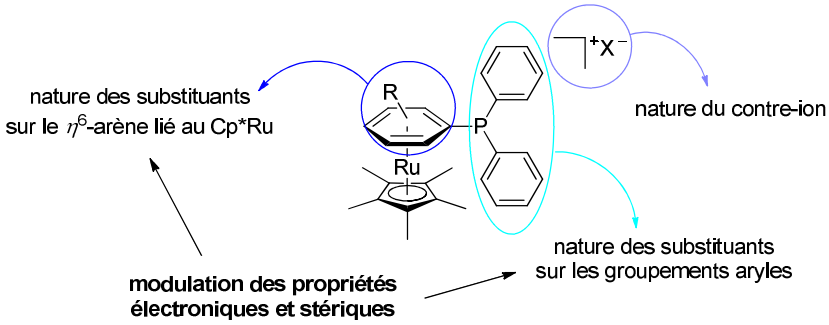


Schéma II.47

Dans ce contexte, de nouveaux ligands présentant soit une unité diphénylphosphine (**II.82** à **II.84**) soit une unité di(*para*-tolylphényl)phosphine (**II.85** à **II.87**) ont été préparés (Schéma II.48). Diverses substitutions par des groupements méthyle ou méthoxy ont été envisagées en position *ortho* ou *para* de l'arène de la plateforme organométallique.

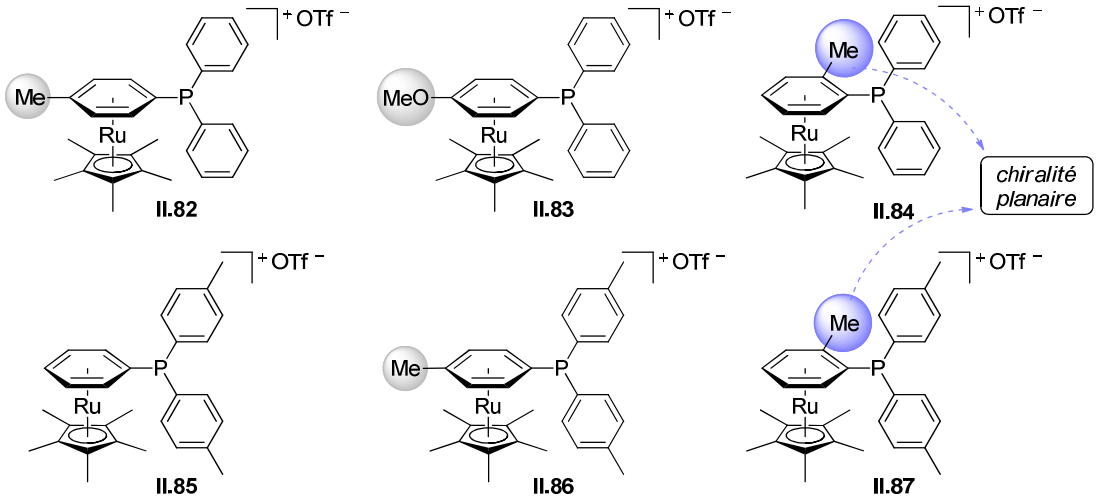


Schéma II.48

Les composés **II.84** et **II.87**, portant un groupement méthyle en position *ortho*, sont particulièrement intéressants. En effet, leur désymétrisation devrait permettre la formation de

complexes bimétalliques à chiralité planaire lesquels pourront être utilisés en catalyse asymétrique.

Deux méthodes d'obtention de ces ligands chiraux seront étudiées (Schéma II.49). Il est possible d'envisager le dédoublement du ligand racémique (±)-**II.88** par métathèse d'anions en échangeant l'anion achiral OTf^- par le contre-ion chiral *Δ*-Trisphat (noté *Δ*T^-) conduisant aux édifices supramoléculaires diastéréoisomères (R_p,*Δ*)-**II.89** et (S_p,*Δ*)-**II.90** en théorie séparables (Schéma II.49-éq.(1)).[121b,132] Une autre méthode consisterait en l'introduction d'un centre chiral contrôlé sur le substituant de l'arène permettant ainsi l'obtention des diastéréoisomères **II.91**, en théorie séparables (Schéma II.49-éq.(2)).[133]

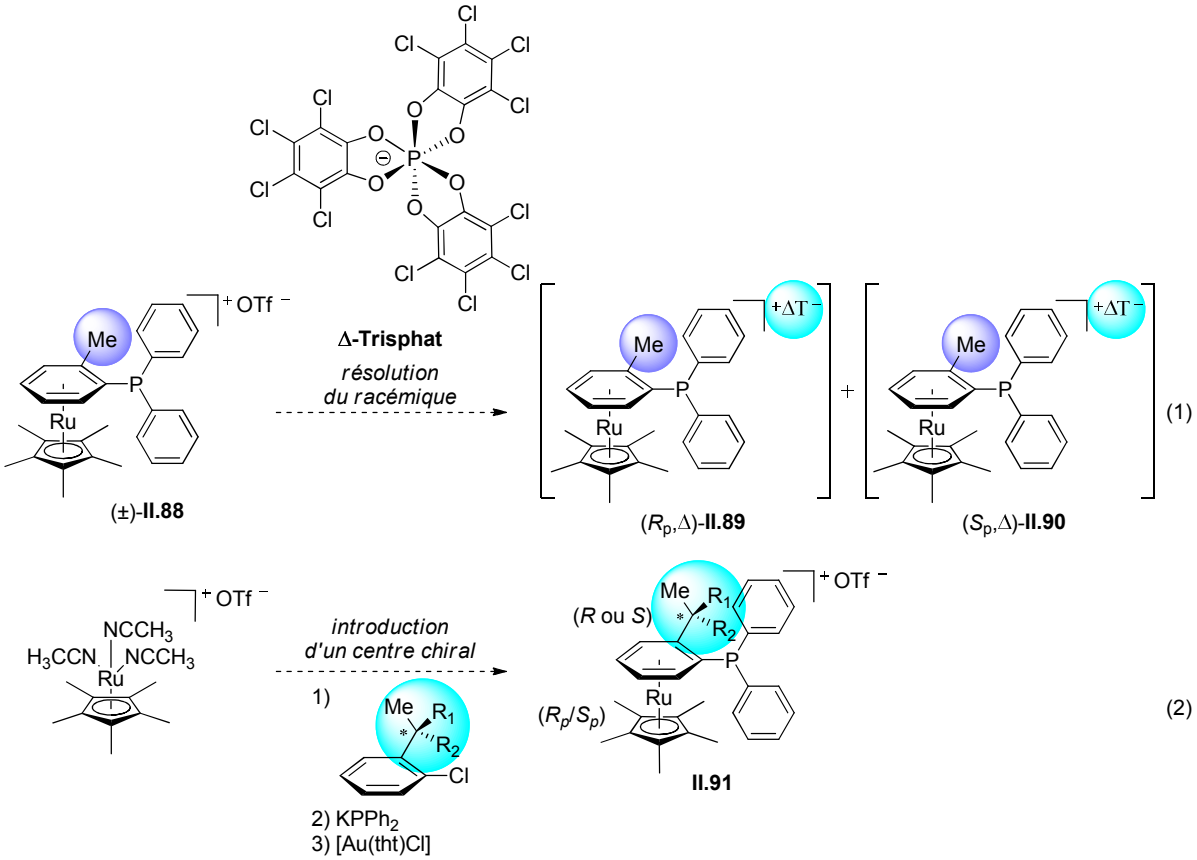


Schéma II.49

[132] Favarger, F.; Goujou-Gingliger, C.; Monchaud, D.; Lacour, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8521-8524.
[133] Dubarle-Offner, J.; Axet, M. R.; Chamoreau, L. M.; Amouri, H. *Organometallics* **2012**, *31*, 4429-4434.

Partie 2 :

Cycloisomérisations catalysées à l'iridium

Un deuxième volet de notre étude sur l'utilisation d'un contre-ion chiral s'est porté sur la cycloisomérisation énantiosélective d'énynes.

I- Bibliographie : Cycloisomérisation asymétrique d'énynes-1,6

Les cycloisomérisations d'énynes sont des réarrangements qui mettent en jeu une triple liaison et une double liaison et durant lesquels la création de liaisons carbone-carbone conduit à la formation de produits cycliques avec perte d'au moins un degré d'insaturation et conservation du nombre d'atomes engagés en réaction (procédé à économie d'atomes).

De nombreuses revues sont consacrées à ces réactions et à leurs potentiels en synthèse.[20,134-145] Néanmoins, leurs développements en version asymétrique restent limités à ce jour.[2,21,91,146-153]

La cycloisomérisation d'énynes-1,6 peut être catalysée de manière efficace par un large éventail de métaux de transition (Pd, Ru, Rh, Ir, Pt, Au, Co,…),[140] la nature du métal influant sur la structure du produit formé. Dès lors, ces réactions permettent l'accès à une large variété de carbocyles et d'hétérocycles fonctionnalisés par simple modification du catalyseur employé. Différents mécanismes, tenant compte de la réactivité du métal, ont été proposés afin de rationaliser la formation de ces divers produits.[134,142,154,155] Parmi ces

[134] Aubert, C.; Buisne, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.
[135] Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215-236.
[136] Méndez, M.; Mamane, V.; Fürstner, A. *Chemtracts - Org. Chem.* **2003**, *16*, 397-425.
[137] Nevado, C.; Charruault, L.; Michelet, V.; Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Méndez, M.; Rager, M.-N.; Genêt, J.-P.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 706-713.
[138] Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271-2296.
[139] Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.
[140] Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315.
[141] Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847-7870.
[142] Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350.
[143] Lee, S. I. ; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2009**, 371-384.
[144] Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026-1036.
[145] Belmont, P.; Parker, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6075-6089.
[146] Charruault, L.; Michelet, V.; Taras, R.; Gladiali, S.; Genêt, J.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 850-851.
[147] Fairlamb, I. J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1048-1052.
[148] Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293-1300.
[149] Chao, C.-M. ; Genin, E. ; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 538-545.
[150] Lin, M.; Kang, G.-Y.; Guo, Y.-A.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 398-405.
[151] Brazeau, J.-F.; Zhang, S.; Colomer, I.; Corkey, B. K.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2742-2749.
[152] Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884-4908.
[153] Watson, I. D. G.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2899-2919.
[154] Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.
[155] Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328-2334.

derniers, nous nous intéresserons particulièrement aux bicycles [4.1.0] chiraux. Ceux-ci possèdent une sous-unité cyclopropane présente dans de nombreux produits naturels possédant une activité biologique.[156] Leur formation est rationalisée par le mécanisme suivant (Schéma II.50) : la coordination du complexe de métal de transition électrophile sur l'alcyne active ce dernier et déclenche la cyclisation 6-*endo-dig* initiée par l'attaque de la fonction alcène. L'intermédiaire **II.92** ainsi formé est en équilibre avec sa forme carbénique **II.93** après une cyclisation de type 3-*exo-trig*. Ce dernier peut subir une migration-1,2 d'hydrure assistée par l'hétéroatome présent dans le lien et ainsi conduire, après élimination du métal, au bicycle de type [4.1.0] **II.95**.

Au cours de cette partie, seule la formation énantiosélective de ces molécules bicycliques de type [4.1.0], catalysée par divers complexes de métaux de transition (Ir, Rh, Pt, Au) sera détaillée.

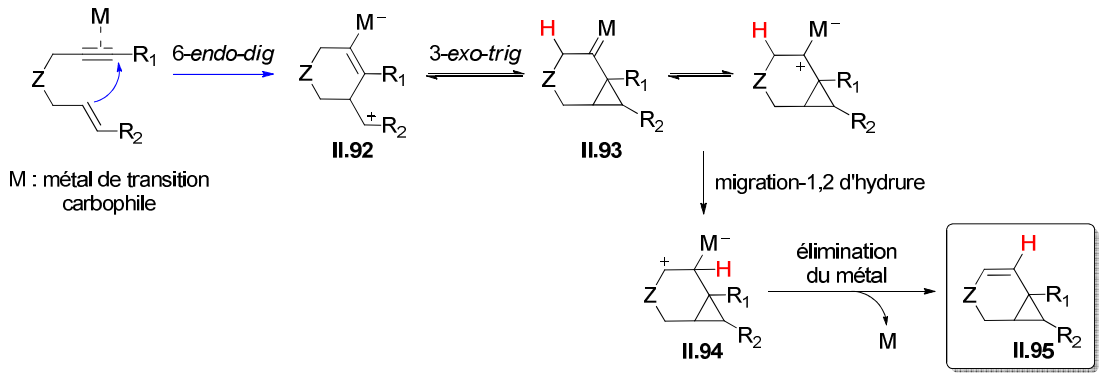


Schéma II.50

A- Catalyse à l'iridium

En 2005, Shibata rapporte la cycloisomérisation racémique d'énynes-1,6 **II.96** comportant un lien azoté ou oxygéné en présence du complexe de Vaska $IrCl(CO)(PPh_3)_2$ et d'un sel d'argent AgA à 60 °C dans le DME (Schéma II.51). Les bicycles [4.1.0] **II.97** sont

[156] a) Poulter, C. D.; Muscio, O. J.; Goodfellow, R. J. *Biochemistry* **1974**, *13*, 1530-1538. b) de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 931-932. c) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647. d) Micheli, F.; Paolo Cavanni, P.; Andreotti, D.; Arban, R.; Benedetti, R.; Bertani, B.; Bettati, M.; Bettelini, L.; Bonanomi, G.; Braggio, S.; Carletti, R.; Checchia, A.; Corsi, M.; Fazzolari, E.; Fontana, S.; Marchioro, C.; Merlo-Pich, E.; Negri, M.; Oliosi, B.; Ratti, E.; Read, K. D.; Roscic, M.; Sartori, I.; Spada, S.; Tedesco, G.; Tarsi, L.; Terreni, S.; Visentini, F.; Zocchi, A.; Zonzini, L.; Di Fabio, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4989-5001. e) Rimoldi, J. M.; Puppali, S. G.; Isin, E.; Bissel, P.; Khalil, A.; Castagnoli Jr., N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5808-55813. f) Ellis, D.; Kuhen, K. L.; Anaclerio, B.; Wu, B.; Wolff, K.; Yin, H.; Bursulaya, B.; Caldwell, J.; Karanewsky, D.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4246-4251. g) Mandal, A. K.; Borude, D. P.; Armugasamy, R.; Soni, N. R.; Jawalker, D. G.; Mahajan, S. W.; Ratman, K.; Goghare, A. D. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5715-5728.

obtenus avec des rendements pouvant atteindre 80% voire 98% selon la nature du sel d'argent utilisé.

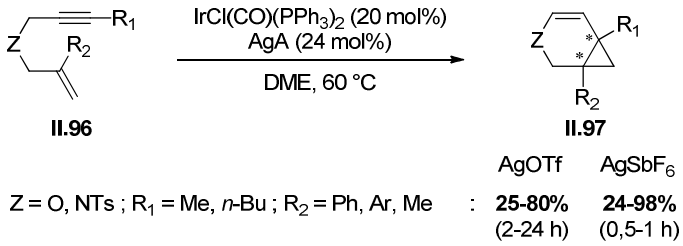


Schéma II.51

Il rapporte également l'unique exemple de cycloisomérisation énantiosélective d'énynes-1,6 **II.98** comportant un lien azoté catalysée par un complexe d'iridium cationique. Sous atmosphère de monoxyde de carbone, en présence de $[Ir(cod)Cl]_2$ comme source d'iridium, de TolBINAP comme ligand chiral et de AgOTf comme sel d'argent, l'espèce catalytique d'iridium cationique est générée (Schéma II.52).[157] Cette dernière permet d'obtenir des 3-aza-bicyclo[4.1.0]heptènes **II.99** avec des rendements compris entre 57% et 92% et des excès énantiomériques allant de 35% à 75%, selon la nature du groupement aryle introduit sur l'alcène. Notons toutefois que cette méthode est limitée aux énynes incorporant un lien sulfonamide et un substituant méthyle sur la triple liaison.

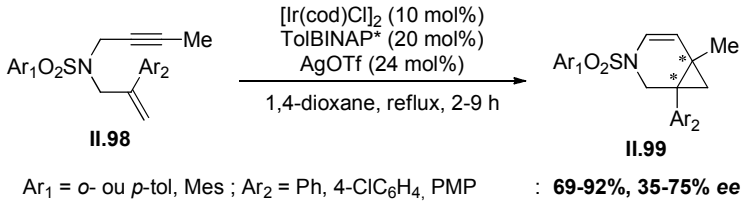


Schéma II.52

B- Catalyse au rhodium

En 2010, Hayashi rapporte la cycloisomérisation d'énynes-1,6 **II.100** et **II.101** catalysée par un complexe de rhodium cationique, portant un ligand chiral de type tétrafluorobenzobarrelène (tfb) **II.102** et un contre-ion volumineux comme le $BARF^-$ conduisant aux dérivés 3-aza- et 3-oxa-bicyclo[4.1.0]heptènes **II.103** et **II.104** avec des excès

[157] Shibata, T.; Kobayashi, Y.; Maekawa, S.; Toshida, N.; Takagi, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9018-9024.

énantiomériques compris entre 76% et 99% (Schéma II.53).[158] La réaction tolère aussi bien des énynes possédant un lien azoté de type sulfonamide ou triflate que des énynes oxygénés.

La structure cristallographique RX de l'un de ces sulfonamides bicycliques (R_1 = H, R_2 = Ph) a permis de définir les configurations absolues de ses trois centres stéréogènes comme étant (1*S*,6*R*,7*R*).

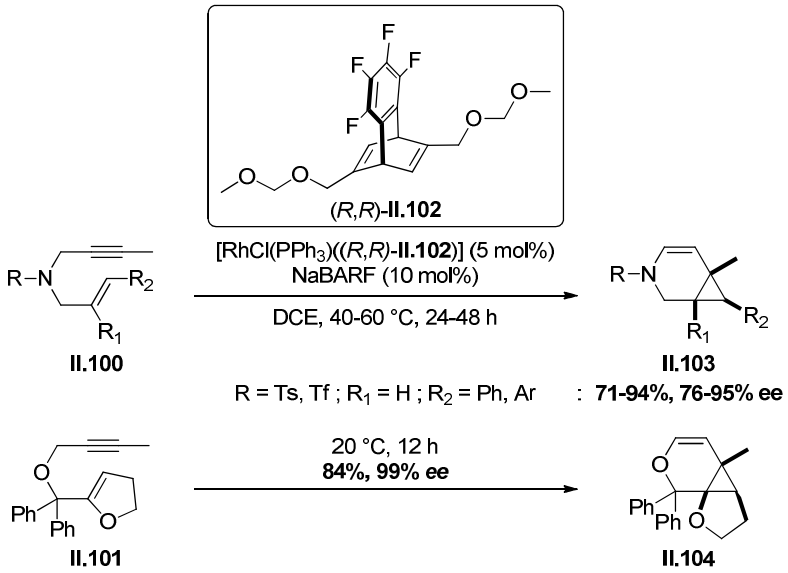


Schéma II.53

La formation de ce type de composés nécessite un métal carbophile. Or, les complexes de rhodium sont généralement peu π-acides. Toutefois, ce complexe de rhodium cationique plan carré possède un unique site de coordination vacant et permet ainsi une activation efficace de l'alcyne. Le fort pouvoir coordinant du ligand diénique ainsi que la présence de la monophosphine, et donc l'absence d'une seconde lacune électronique sur le métal, empêche la coordination simultanée des deux insaturations de l'ényne. Cette coordination compétitive conduirait à la formation d'autres produits. En outre, ce complexe cationique est chiral grâce à son ligand diène de symétrie C_2. Ainsi, dans ces conditions, la cycloisomérisation des énynes-1,6 possédant un lien hétérosubstitué conduit aux bicycles [4.1.0] correspondants sous forme énantioenrichie (Schéma II.54).

[158] Nishimura, T.; Kawamoto, T.; Nagaosa, M.; Kumamoto, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1638-1641.

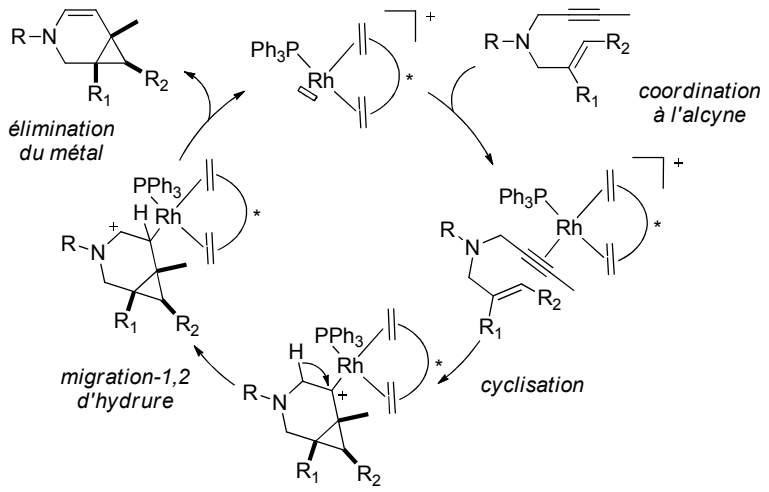


Schéma II.54

Ce système catalytique demeure limité aux énynes possédant un groupement méthyle sur la fonction alcyne ainsi qu'à la présence de certains substituants sur le motif alcène. En outre, il est nécessaire de synthétiser le ligand chiral tétrafluorobenzobarrelène à partir du 1,4-*bis*((méthoxyméthoxy)méthyl)benzène, par réaction avec le pentafluorobenzène en présence de *n*-butyllithium suivie du dédoublement cinétique du racémique par HPLC chirale.[159]

Ainsi, en 2011, Hayashi développe un nouveau catalyseur de rhodium coordiné à un ligand tridentate diène-phosphine relié par un lien ester (Schéma II.55).[160] Le caractère électroattracteur de l'alcène substitué par un ester, situé en *trans* de la lacune électronique du complexe métallique, amplifie le caractère π-acide du rhodium et contribue à une meilleure activation électrophile de l'alcyne. De plus, le diène chiral peut cette fois-ci être directement obtenu à partir d'un produit naturel, le (*R*)-α-phéllandrène.

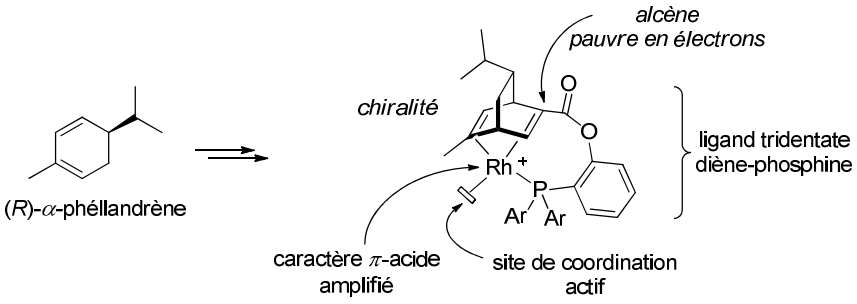


Schéma II.55

[159] Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1778-1783.
[160] Nishimura, T.; Maeda, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3674-3677.

Grâce à ce nouveau catalyseur de formule générale **II.106**, Hayashi rapporte la synthèse de 3-aza-bicyclo[4.1.0]heptènes variés **II.107** dérivés de sulfonamides avec d'excellentes énantiosélectivités (> 82% *ee*) (Schéma II.56). Toutefois, l'introduction d'un groupement phényle sur l'alcyne terminal conduit à une légère baisse de l'excès énantiomérique (67% *ee*).

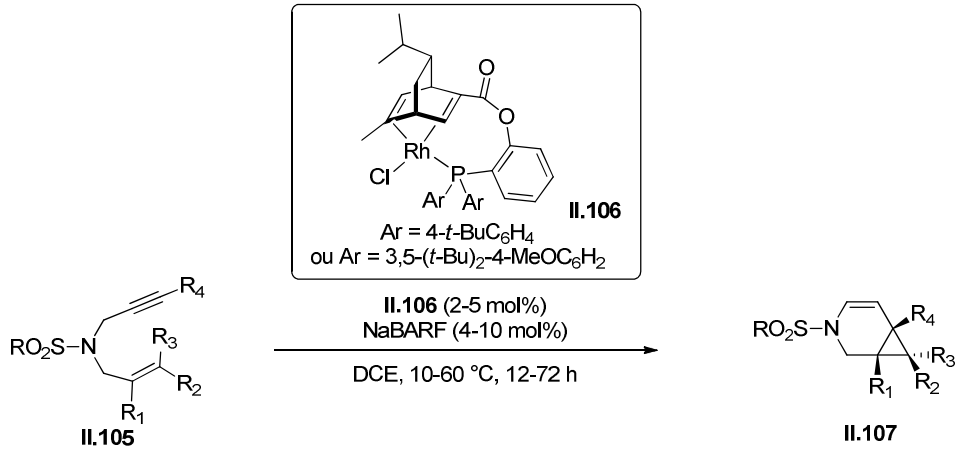


Schéma II.56

C- Catalyse au platine

En présence de platine, il est possible d'accéder à ces structures bicycliques sous forme énantioenrichie par un transfert de chiralité à partir d'énynes-1,6 énantioenrichis.

En 2010, You rapporte un transfert de chiralité total lors de la cycloisomérisation de *N*-tosylpropynylamines énantioenrichies **II.108**, réalisée en présence d'une quantité catalytique de $PtCl_2$ (Schéma II.57).[161] Les dérivés 3-aza-bicyclo[4.1.0]hept-4-ènes **II.109** sont obtenus sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec des énantiosélectivités supérieures ou égales à 97% mais isolés avec des rendements modérés (24-71%).

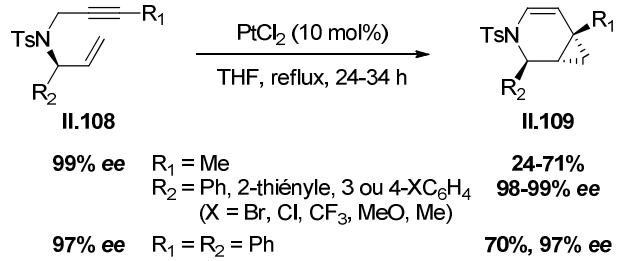


Schéma II.57

[161] Xia, J.-B.; Liu, W.-B.; Wang, T.-M.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6442-6446.

L'emploi de catalyseurs de platine incorporant des ligands chiraux a aussi été décrit. En 2007, l'équipe de Marinetti rapporte la première cycloisomérisation asymétrique d'énynes-1,6 grâce à l'utilisation d'un complexe de platine **II.111** à géométrie plan carré et à chiralité axiale. Ce dernier est constitué de ligands fortement coordinés ; un ligand *N*-méthyl-*N*-phénylimidazolylidène (NHC) monodentate et une phosphine bidentate chirale commerciale ((*S*,*S*)-Chiraphos) ainsi que d'un halogénure (iodure) comme unique groupement labile.[162] Ce complexe, présent sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères inséparables dans un ratio 1:1 et rendu cationique par ajout du sel d'argent $AgBF_4$, catalyse la cycloisomérisation de l'ényne-1,6 azoté **II.110** incorporant un lien tosyle avec un excellent rendement de 90% et un excès énantiomérique modéré mais prometteur de 56% (Schéma II.58).

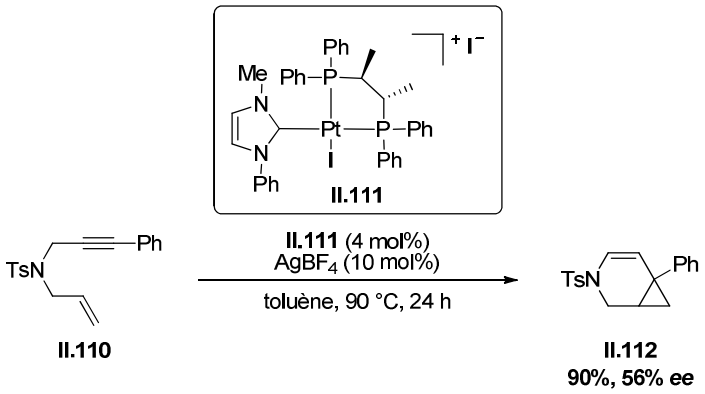


Schéma II.58

L'extension de ce travail à de nouveaux complexes de platine **II.113** et **II.114**, portant des ligands NHC substitués par des groupements R_1 et R_2 plus volumineux (benzyle et *tert*-butyle ou 1-naphthylméthyle et cyclohexyle) a permis d'atteindre des excès énantiomériques de 74% (Schéma II.59).[163]

[162] Brissy, D.; Skander, M.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 5782-5785.
[163] Brissy, D.; Skander, M.; Retailleau, P.; Frison, G.; Marinetti, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 140-151.

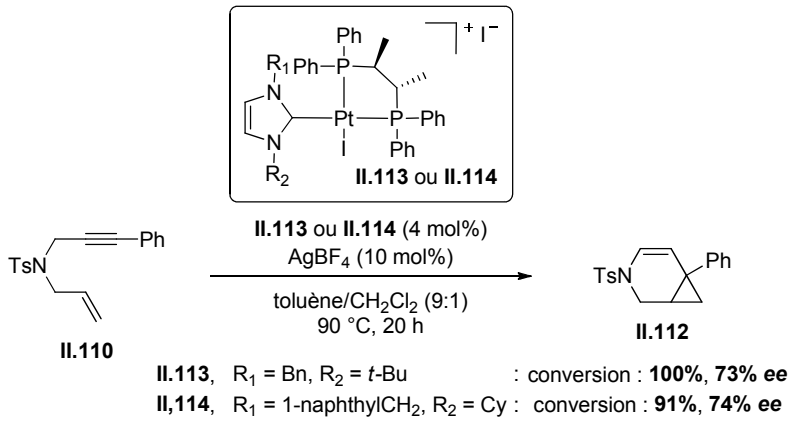


Schéma II.59

Dans la continuité de ces travaux, Marinetti présente en 2009 une nouvelle famille de complexes de platine(II) dans lesquels la paire de ligands « phosphine bidentate/NHC monodentate » est remplacée par une paire « phosphine monodentate/NHC bidentate » (Schéma II.60).[164] Ces complexes sont constitués d'une structure métallacyclique à six chaînons et d'une phosphine monodentate particulière à chiralité axiale, la (*S*)-Ph-binépine. Quelle que soit la nature des substituants sur l'alcène (R_1) ou sur l'alcyne (R_2) de **II.115**, les bicycles azotés **11.117** présentant un lien tosyle sont obtenus avec d'excellentes énantiosélectivités (> 88% *ee*).

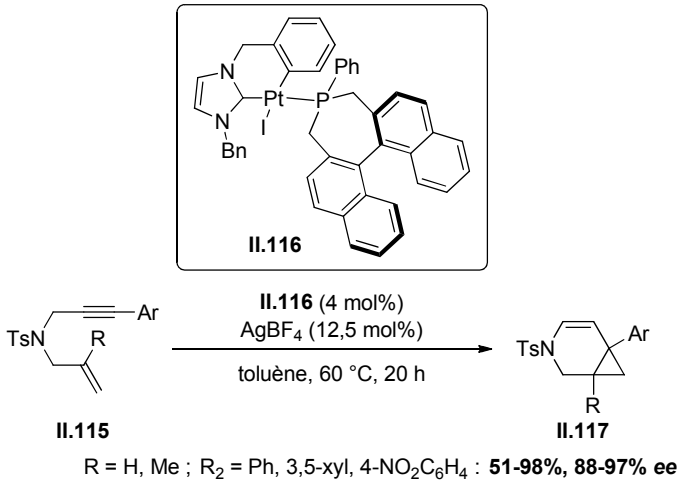
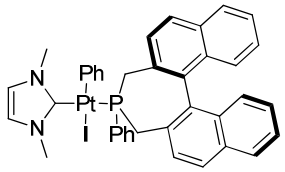


Schéma II.60

Les excellents excès énantiomériques peuvent entre autres être attribués à la conformation relativement figée du catalyseur (structure métallacyclique), l'analogue acyclique **II.118** (Schéma II.61) conduisant à un produit racémique.

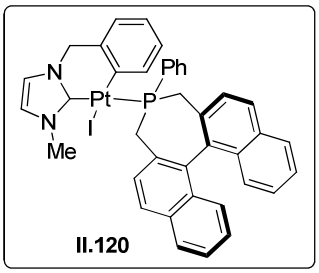
[164] Brissy, D.; Skander, M.; Jullien, H.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2137-2139.



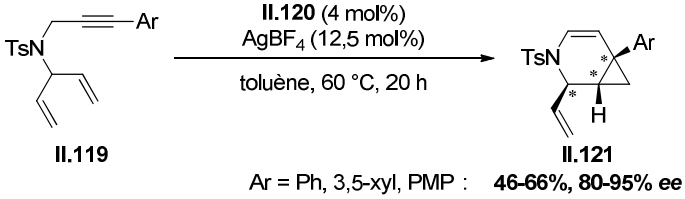
II.118

Schéma II.61

Ce système catalytique a été utilisé pour la cycloisomérisation d'énynes-1,6 possédant deux groupements vinyles énantiotopiques **II.119**.[165] Le réarrangement de ces diénynes prochiraux s'effectue avec de hautes diastéréosélectivités (> 95:5) et énantiosélectivités (80-95% *ee*) (Schéma II.62). Toutefois, les rendements isolés sont cette fois-ci moyens, probablement en raison de l'encombrement stérique lié à la présence d'un second groupement vinyle en α de l'amide.



II.120



II.119 **II.121**

Ar = Ph, 3,5-xyl, PMP : **46-66%, 80-95% *ee***

Schéma II.62

Ainsi, divers complexes de platine se sont avérés très actifs dans la cycloisomérisation d'énynes-1,6 fonctionnalisés. La modulation des ligands NHC et des phosphines, leur nature ainsi que leur fonctionnalisation, constitue un point crucial dans l'optimisation à la fois de l'activité catalytique et de l'énantiosélectivité de ces réarrangements. Cette méthode reste toutefois limitée aux énynes-1,6 intégrant un lien azoté.

[165] Jullien, H.; Brissy, D.; Sylvain, R.; Retailleau, P.; Naubron, J.-V.; Gladiali, S.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1109-1124.

D- Catalyse à l'or

L'or(I) cationique associé à des ligands chiraux de type phosphine ou phosphoramidites permet aussi de réaliser ces cycloisomérisations énantiosélectives.

Le groupe de Michelet rapporte, en 2009, les premiers exemples (Schéma II.63).[166,167] Lorsque les énynes-1,6 **II.122** intégrant un lien oxygéné et possédant une double liaison de configuration (*E*) substituée par un groupement aryle, sont traités par un complexe d'or(I) portant un ligand diméthoxyBIPHEP (*R*)-**II.15** (3 mol%) en présence d'AgOTf (6 mol%) dans le toluène, les bicycles [4.1.0] **II.123** correspondants sont obtenus avec des rendements moyens (24-59%) et d'excellents excès énantiomériques (> 90% *ee*) (entrée 1). L'introduction d'un substituant méthyle en position interne de la double liaison conduit aux bicycles avec des rendements et excès énantiomériques légèrement plus faibles (entrée 2). Soulignons que dans le cas des dérivés oxygénés, la réaction se produit à température ambiante tandis que leurs analogues azotés nécessitent une augmentation de la température (60 °C) pour atteindre de meilleurs excès énantiomériques. En comparaison avec les énynes oxygénés, de plus faibles rendements (7-8%) et excès énantiomériques (35-77% *ee*) sont obtenus dans le cas d'énynes-1,6 présentant un lien azoté (NTs) et substitués sur l'alcyne par un groupement aryle. L'introduction d'un groupement méthyle en position interne de la double liaison entraîne une baisse de l'excès énantiomérique (13% *ee*) mais une amélioration du rendement (61%).

[166] Chao, C.-M.; Beltrami, D.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2009**, 6988-6990.
[167] Pradal, A.; Chao, C.-M.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1021-1029.

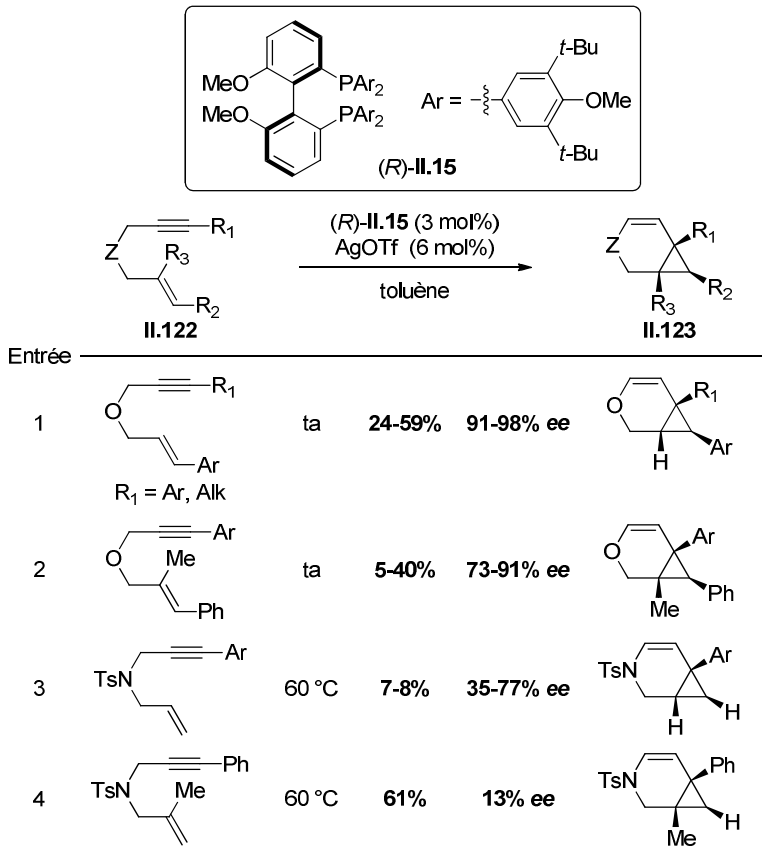


Schéma II.63

Une variante de ce système catalytique a été utilisée pour réaliser l'étape-clé de la synthèse d'un sel de GSK1360707, un antidépresseur dont la structure de base repose sur le motif 3-aza-bicyclo[4.1.0]heptène. En présence d'un précurseur d'or(I), de ligand TolBINAP (*R*)-**II.125** et d'$AgSbF_6$ comme sel d'argent, l'ényne **II.124** portant un lien sulfonamide conduit au bicycle (+)-**II.126** correspondant avec un excès modéré de 59%. La réduction de l'énamide, déprotection du groupement nosyle dans les conditions modifiées de Fukuyama puis formation du sel de phosphate conduit au composé GSK1360707.H_3PO_4 **II.127** (Schéma II.64).[168]

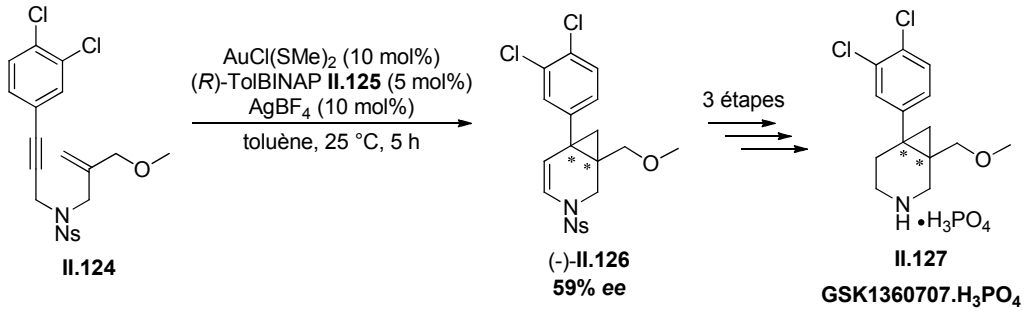


Schéma II.64

[168] Deschamps, N. M.; Elitzin, V. I.; Liu, B.; Mitchell, M. B.; Sharp, M. J.; Tabet, E. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 712-715.

C’est finalement l’utilisation de phosphoramidites dérivés du TADDOL qui a permis au groupe de Fürstner d’obtenir ces composés azotés avec d’excellents excès énantiomériques (Schéma II.65).[169] Ainsi, lorsque le précurseur **II.128** de GSK1360707 est traité par le complexe d’or portant le ligand phosphoramidite **II.129**, en présence d’$AgBF_4$ (0 °C, toluène), le produit (-)-**II.130** est isolé avec un rendement de 88% et un excès énantiomérique de 95%. Après hydrogénation en présence de palladium et formation du sel correspondant, GSK1360707.HCl **II.131** est obtenu avec un rendement global de 91% sur deux étapes.

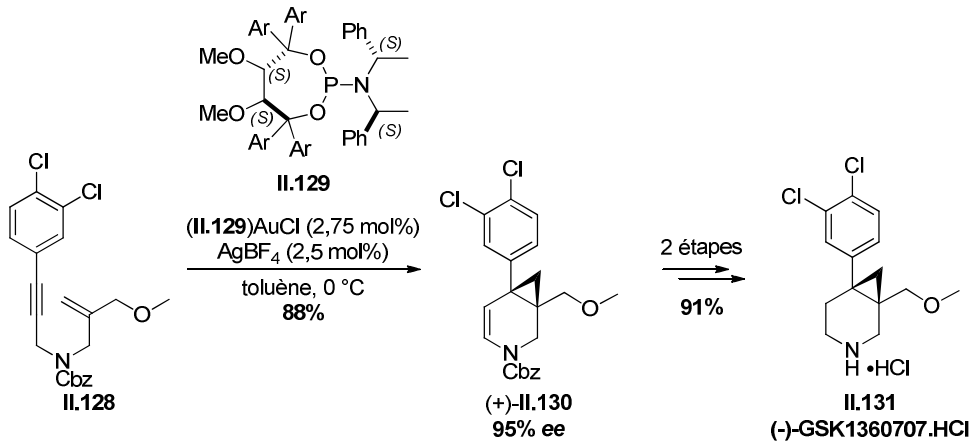


Schéma II.65

[169] Teller, H.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7764-7767.

En conclusion, différents types de métaux (Ir, Rh, Pt, Au) catalysent plus ou moins efficacement la réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 en bicyclo[4.1.0]hept-2-ènes. Le choix du métal est fortement dépendant du substrat considéré. En effet, alors que les complexes de rhodium, de platine et d'iridium cationiques sont généralement efficaces pour la cycloisomérisation d'énynes-1,6 incorporant un lien azoté de type sulfonamide, les complexes d'or sont quant à eux employés pour la cycloisomérisation d'énynes-1,6 oxygénés, même si Fürstner rapporte un exemple de catalyse efficace d'énynes azotés par un complexe d'or associé à un ligand de type phosphoramidite. De plus, quel que soit le système catalytique, ces réactions sont fortement dépendantes de la nature des groupementts introduits sur les fonctions alcynes et alcènes. Le contrôle de la configuration absolue des nouveaux centres créés a été réalisé soit par transfert efficace de chiralité, soit avec plus ou moins de succès, grâce à l'introduction de ligands chiraux phosphines bidentates ou phosphoramidites. Ainsi, lorsque nous avons débuté nos travaux, la stratégie de l'anion chiral n'avait pas été appliquée à la cycloisomérisation d'énynes. Toutefois, le caractère cationique de ces différents complexes d'iridium, de rhodium, de platine et d'or, laisse entrevoir la possibilité d'y introduire un contre-ion chiral grâce à l'emploi du sel d'argent correspondant.

Ainsi, nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux systèmes cationiques chiraux à base d'iridium (iridium de Vaska plus particulièrement) dans lesquels la chiralité est apportée par le contre-ion chiral.

II- Résultats & Discussions : Cycloisomérisations à l'iridium cationique

Cette étude a été développée en partenariat avec le Dr Barbazanges, dans le cadre de son stage post-doctoral au sein de l'IPCM.

Comme nous avons pu le constater, la stratégie de l'anion chiral demeure limitée aux hétérocyclisations. Nous avons donc décidé d'étendre cette méthode au domaine des carbocyclisations et plus particulièrement à la cycloisomérisation d'énynes-1,6.

Dans un premier temps, nous avons donc entrepris la synthèse d'une variété d'énynes-1,6 se diversifiant par la nature de leur lien (oxygéné, azoté) et par leurs substituants sur les fonctions alcène et alcyne. Des énynes incorporant un lien oxygéné et substitués soit par des groupements alkyle ou aryle sur l'alcyne et par un groupement phényle en position interne ou terminale de l'alcène ont été sélectionnés. De même, divers sulfonamides (NSO_2Ar), variables de par la nature du groupement aryle (Ts, Ns, Mes), ainsi que des carbamates (NBoc) substitués sur l'alcyne et sur l'alcène soit en position interne soit en position terminale par des groupements alkyle ou aryle ont été synthétisés.

A- Préparation des produits de départ

1- Synthèse d'énynes-1,6 portant un lien oxygéné

La carbométallation de l'alcool propargylique avec l'organomagnésien PhMgBr en présence de CuI au reflux de l'éther diéthylique conduit à l'alcool allylique **II.132** avec un rendement de 70%. Ce dernier est déprotoné par NaH puis condensé sur le bromure de propargyle pour donner l'ényne **II.133** avec un faible rendement de 29% (Schéma II.66).

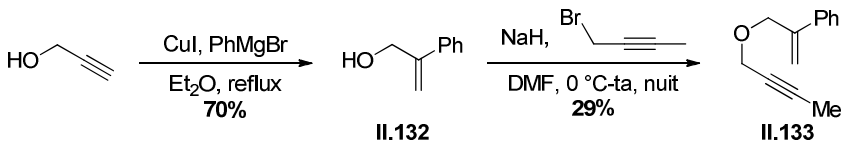


Schéma II.66

Le couplage de Sonogashira entre l'alcool propargylique et le *p*-iodoanisole en présence de palladium sur charbon, de CuI et de K_2CO_3 comme base conduit à l'alcool **II.134** avec un rendement de 77%. Ce dernier est déprotoné par NaH puis condensé sur le chlorure de cinnamyle pour conduire à l'ényne **II.135** avec un rendement de 82% (Schéma II.67).

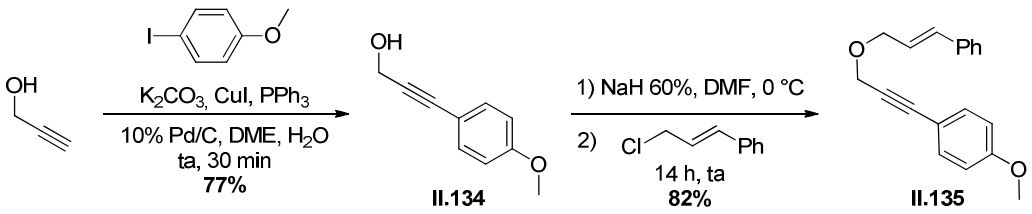


Schéma II.67

2- Synthèse d'énynes-1,6 incorporant un lien azoté

La synthèse d'énynes incorporant un lien azoté a également été entreprise.

Les énynes **II.136** à **II.146** sont obtenus en trois étapes à partir des sulfonamides **A** correspondants (Schéma II.68). Après protection sous la forme d'un carbamate, ces derniers sont alkylés par le 1-bromo-but-2-yne en présence de K_2CO_3. La fonction carbamate est ensuite coupée par action de l'acide trifluoroacétique pour conduire aux sulfonamides propargyliques de type **C**. Ces derniers sont engagés dans une réaction de Mitsunobu avec des alcools allyliques de type **D** diversement substitués. Par traitement par le DEAD, en présence de triphénylphosphine (THF, ta), les énynes de formule générale **E** désirés sont isolés avec des rendements compris entre 16% et 82% pour ces trois étapes.

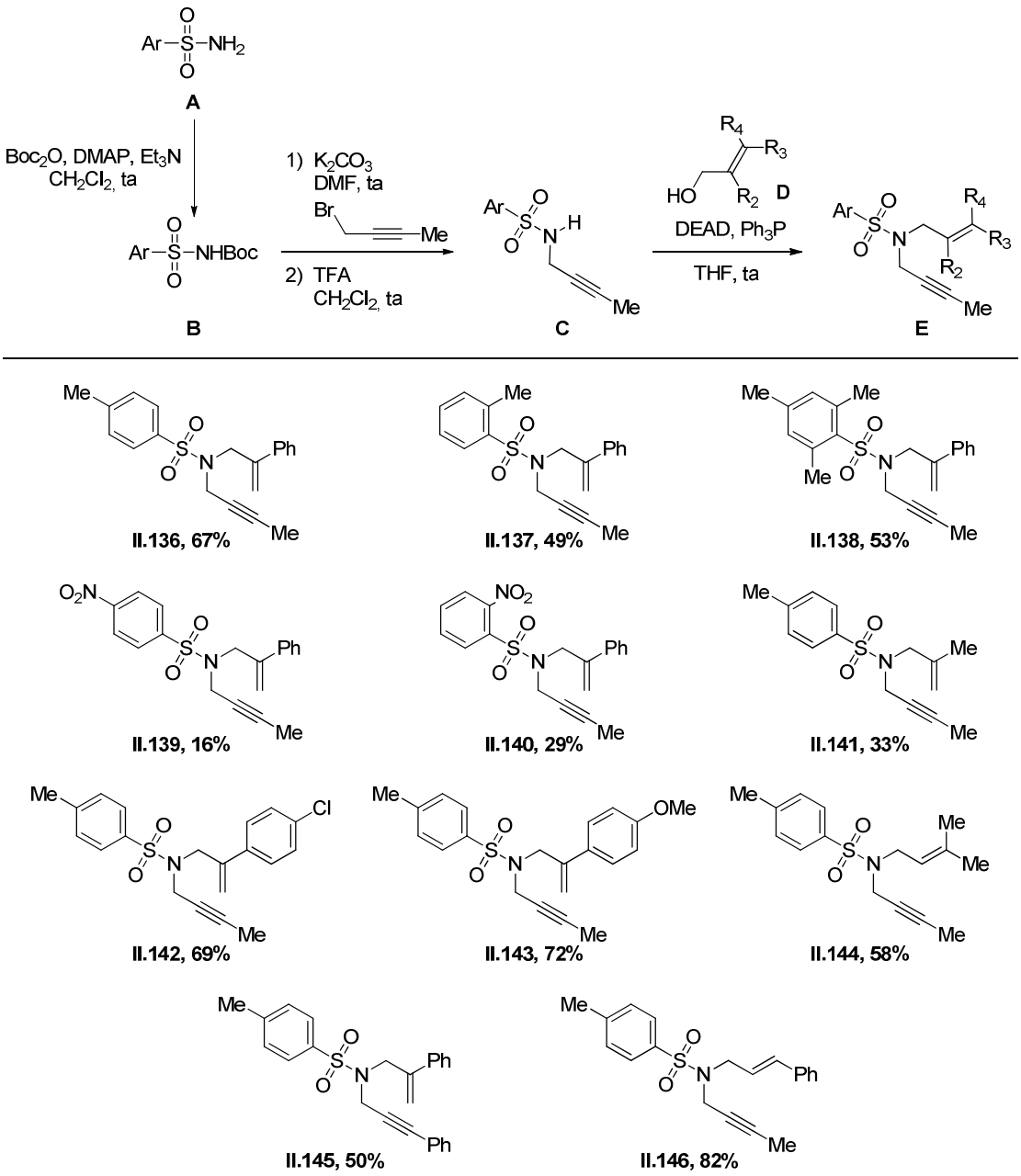


Schéma II.68

L'analogue azoté de l'ényne **II.135**, substitué par un groupement *para*-méthoxyphényle (PMP), a également été synthétisé (Schéma II.69). L'alcool propargylique traité par le tétrabromure de carbone et la triphénylphosphine dans le dichlorométhane à température ambiante, conduit au dérivé bromé **II.147** avec un rendement de 75%. Ce dernier réagit en conditions basiques avec le sulfonamide allylique **II.148**, obtenu dans des conditions classiques à partir du bromure de cinnamyle, pour donner l'ényne **II.149** avec un rendement de 56%.

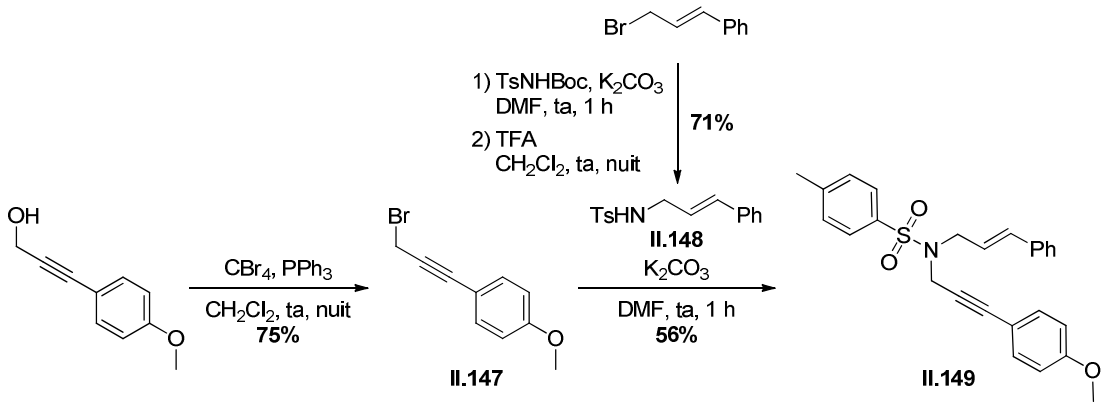


Schéma II.69

La préparation d'un sulfonamide présentant une fonction alcène libre a été considérée (Schéma II.70). La protection de l'amine allylique par le chlorure de tosyle en présence d'une quantité catalytique de DMAP et de triéthylamine donne le sulfonamide allylique **II.150** avec un rendement de 98%. Ce dernier est déprotoné par K_2CO_3 puis condensé sur le 1-bromo-but-2-yne pour conduire à l'ényne **II.151** avec un rendement de 90%.

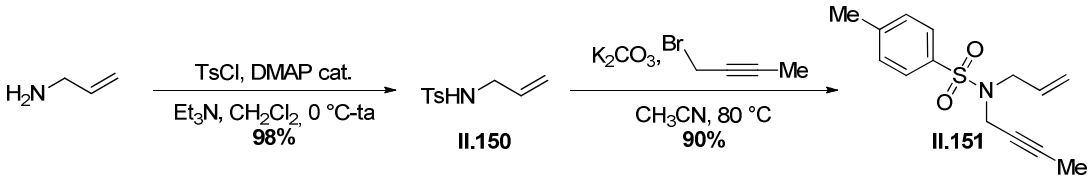


Schéma II.70

L'introduction d'un lien carbamate a aussi été envisagée (Schéma II.71). Le di-*tert*-butyliminocarbonate commercial est alkylé par traitement par le 1-bromo-but-2-yne en présence de K_2CO_3 et le propargylamide correspondant **II.152** est isolé avec un rendement de 79%. Après coupure d'un des substituants Boc en conditions acides, le carbamate **II.153** obtenu est déprotoné par NaH puis condensé sur le mésylate allylique **II.154** ; le carbamate **II.155** désiré est ainsi isolé avec un rendement de 42%. Soulignons que le mésylate **II.154** a été préparé par protection de l'alcool allylique **II.132** dans des conditions classiques de synthèse.

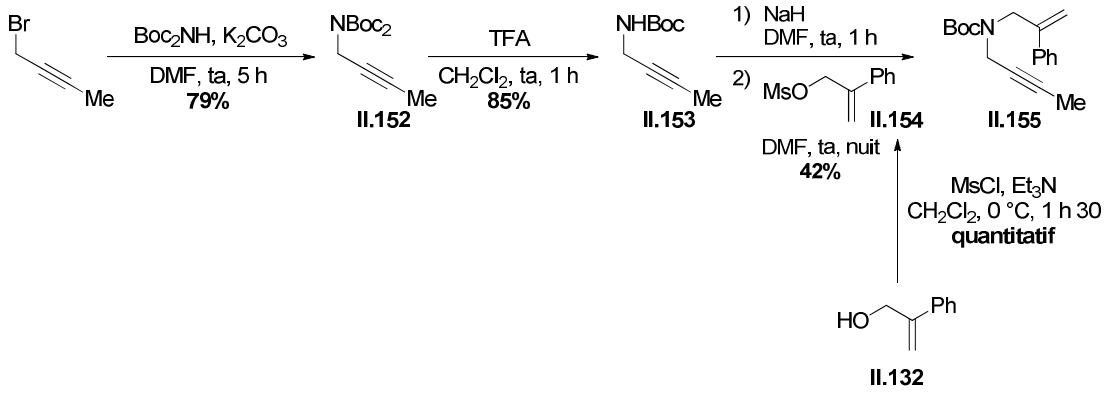


Schéma II.71

B- Vers le développement d'un nouveau système catalytique[170]

Lorsque nous avons débuté nos travaux, l'unique exemple de cycloisomérisation énantiosélective (d'allénols et d'allénamides) avec induction de chiralité par un contre-ion chiral était rapporté dans le cas de la catalyse à l'or.[6] Les systèmes catalytiques à l'or tel que Ph_3PAuCl catalysent efficacement la cycloisomérisation d'énynes-1,6 en bicyclo[4.1.0]heptènes et ce, à température ambiante.[154,171] Toutefois, aucun exemple n'a été rapporté sur l'utilisation d'un contre-ion comme source de chiralité pour la cycloisomérisation énantiosélective de ce type de substrats. Nous nous sommes donc intéressés à l'emploi du précatalyseur Ph_3PAuCl en présence d'un sel d'argent chiral pour des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6. Dans un premier temps, nous avons vérifié la formation de la paire ionique **II.156** par traitement de Ph_3PAuCl avec le sel d'argent Ag(*S*)TRIP **I.12** dans le dichlorométhane deutéré (Schéma II.72). Après conversion complète, l'analyse RMN ^{31}P du milieu réactionnel montre un déplacement des signaux des phosphores du phosphate **I.12** ($\delta(P_1\text{-O})$ = 14 ppm) et du complexe d'or ($\delta(P_2\text{-Au})$ = 33 ppm) vers les plus hauts champs ($\delta(P_1\text{-O})$ = 7 ppm et $\delta(P_2\text{-Au})$ = 27 ppm). De plus, au cours de la réaction, la formation d'un précipité d'AgCl est observée. Ces deux résultats sont en accord avec la formation de la paire ionique **II.156**, par échange du chlore par le phosphate (métathèse d'anions).

[170] Travaux réalisés par le Dr Marion Barbazanges.
[171] Lee, S. I.; Kim, S. M.; Choi, M. R.; Kim, S. Y.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9366-9372.

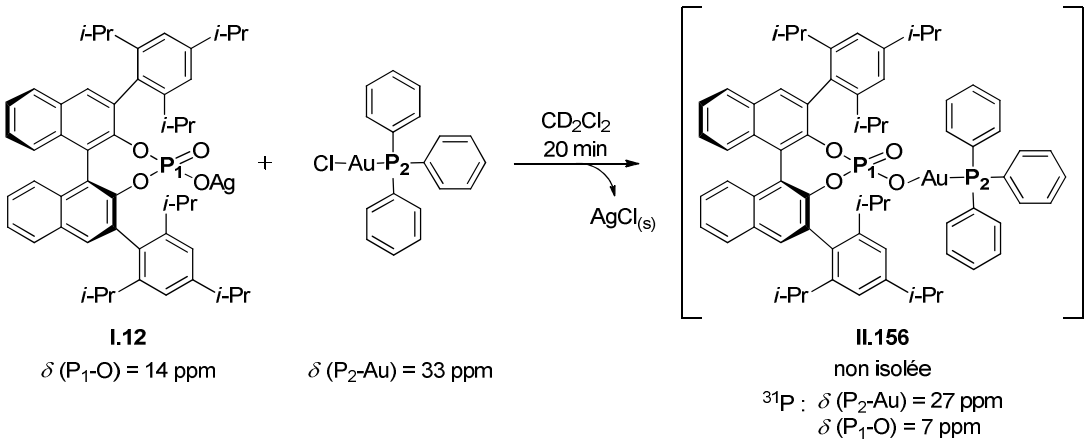


Schéma II.72

Ce système catalytique a ensuite été testé dans la réaction de cycloisomérisation d'un ényne de type sulfonamide **II.136** et dans le cas d'un ényne carboné **II.157** incorporant un lien disulfone (Schéma II.73). Lorsque ces énynes sont traités par le complexe d'or Ph_3PAuCl (20 mol%) en présence de (*S*)-**I.12** (24 mol%) comme sel d'argent, dans le dichlorométhane à température ambiante ou à reflux, seuls les substrats de départ sont récupérés.

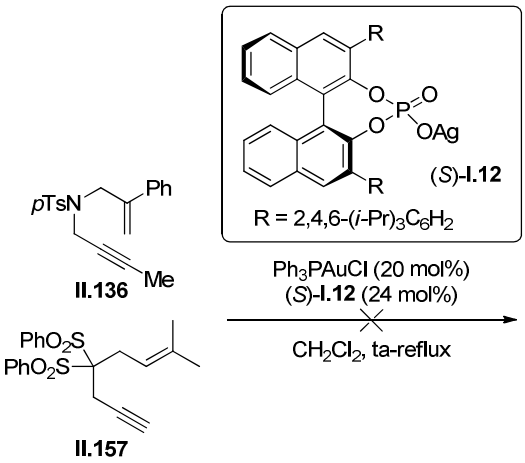


Schéma II.73

Des structures RX de complexes d'or associés à un contre-ion chiral ont montré l'existence d'une forte liaison Au–O entre le métal et l'oxygène du contre-ion phosphate avec des longueurs de liaisons de l'ordre de 2,06 Å.[29,30] Dans le cas des hétérocyclisations, il est probable que de fortes liaisons hydrogènes de type O/N–H--O s'établissent entre l'oxygène du phosphate et l'hydrogène lié à l'hétéroatome du substrat,[172] pouvant ainsi aider à la dissociation de l'espèce **II.156**. Cette dissociation libérerait un site de coordination pour le

[172] Les phosphates tendent à former de très fortes liaisons hydrogène N–O--H et O–H--O et de fortes liaisons hydrogène de type C–H--O : a) Dorn, T.; Chamayou, A.-C.; Janiak, C. *New. J. Chem.* **2006**, *30*, 156-167. b) Kumara Swamy, K. C.; Kumaraswamy, S.; Kommana, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12642-12649. c) Raymo, F. M.; Bartberger, M. D.; Houk, K. N.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9264-9267.

substrat sur le centre métallique, ce qui expliquerait la catalyse observée pour cette catégorie de composés.

Dès lors, dans le cas des énynes-1,6, l'impossibilité de former cette liaison hydrogène pourrait expliquer l'absence de catalyse. Pour tester cette hypothèse, nous avons conduit la réaction en présence de MeOH comme co-solvant. Dans ce cas, le produit de cyclisation **II.158** est alors obtenu avec un rendement de 98% mais un excès énantiomérique nul (Schéma II.74).

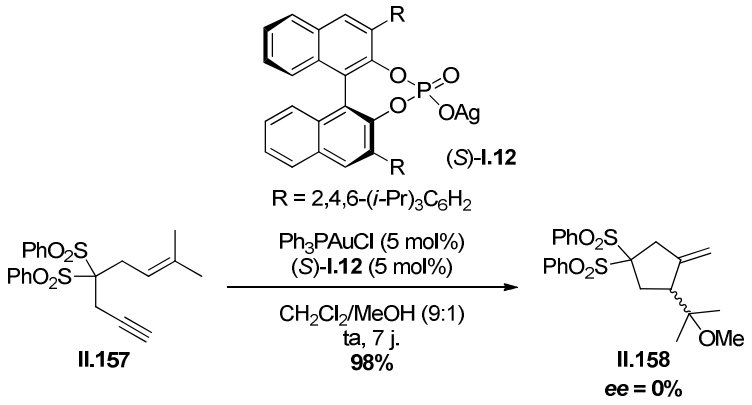


Schéma II.74

Le méthanol, solvant protique polaire, permettrait la dissociation de la paire d'ions **II.156** d'une part par formation d'une liaison hydrogène avec le second oxygène du phosphate (de la paire d'ion) créant un site δ^+ sur le phosphore affaiblissant ainsi la liaison Au–O et d'autre part, par solvatation du complexe métallique (chargé positivement) et de l'anion phosphate (chargé négativement). Le contre-ion se trouverait ainsi éloigné du centre catalytique et du substrat, expliquant ainsi l'absence d'énantiosélectivité.

Nous avons alors émis l'hypothèse qu'une espèce active à géométrie plan carré, de type **II.159**, se dissocierait plus facilement en raison de la gêne stérique engendrée entre ses ligands L_1 et L_3 et les groupements triisopropylphényle très volumineux du phosphate chiral (*S*)-**I.12** (Schéma II.75).

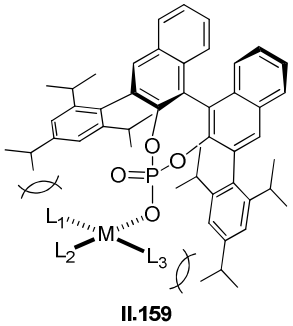
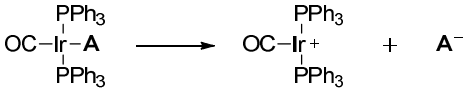


Schéma II.75

Nous nous sommes alors intéressés aux complexes d'iridium, un unique exemple de cycloisomérisation énantiosélective d'énynes-1,6 catalysée par le dimère $[Ir(cod)Cl]_2$ en présence d'un ligand chiral et d'un sel d'argent ayant été rapporté. Néanmoins, la mise en œuvre de ce système est relativement contraignante (atmosphère de CO) et les meilleurs excès énantiomériques obtenus sont de l'ordre de 75%.[157] Nous nous sommes alors tournés vers l'étude du complexe d'iridium de Vaska $IrCl(CO)(PPh_3)_2$ dont l'utilisation se révèle beaucoup plus simple. De plus, ce système offre la possibilité d'introduire un contre-ion chiral par l'utilisation du sel d'argent correspondant.

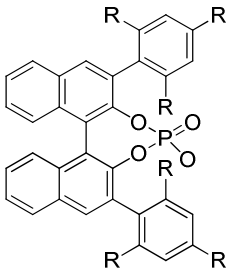
Cette hypothèse a été corroborée par des calculs DFT réalisés par le Pr Vincent Gandon (Université Paris Sud Orsay) sur des complexes d'iridium de Vaska associés à des phosphates **A** plus ou moins volumineux tels qu'un phosphate simple de type H_2PO_4 (**II.160**, entrée 1) mais également des phosphates dérivés du BINOL et variables par la nature du groupement R (**II.161** et **II.162**, entrées 2 et 3). En effet, on peut constater que l'énergie de dissociation de l'espèce active diminue lorsque l'encombrement stérique associé au phosphate **A** augmente (Tableau II.1).



Entrée	**A**	ΔE (kcal.mol^{-1})	ΔH (kcal.mol^{-1})	ΔG (kcal.mol^{-1})
1	**II.160**	113,08	111,62	97,79
2	**II.161**	73,9	-[a]	-[a]
3	**II.162**	48,05	-[a]	-[a]

[a] Ces calculs n'ont pas été effectués en raison de la taille du système étudié.

II.160



II.161, R = H
II.162, R = *i*-Pr

Tableau II.1

C- Etude de la réactivité du complexe de Vaska/Phosphate d'argent chiral I.12

1- Premiers essais

Afin de tester notre système catalytique, nous avons réalisé notre premier test sur l'ényne **II.136** incorporant un lien *N*-tosyle, Shibata ayant utilisé cet ényne comme substrat test. Lorsque l'ényne **II.136** est traité par le complexe d'iridium $IrCl(CO)(PPh_3)_2$ (20 mol%) en présence du sel d'argent (*S*)-**I.12** (24 mol%) comme sel d'argent chiral, dans le diméthoxyéthane à 90 °C, le bicycle **II.163** est obtenu avec un rendement certes faible (21%) mais un excès énantiomérique prometteur de 60% (Schéma II.76).

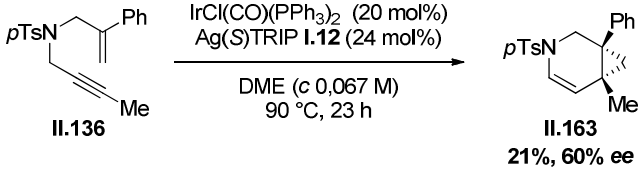


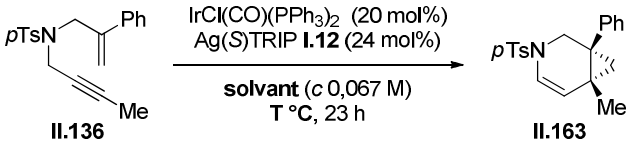
Schéma II.76

L'influence de différents paramètres sur l'énantiosélectivité et le rendement des réactions a été étudiée.

2- Optimisation des conditions réactionnelles

a- Influence du solvant

Dans un premier temps, l'optimisation du solvant a été réalisée. Ces essais ont été conduits à la température de reflux du solvant (Tableau II.2). L'acétonitrile ne permet pas la réaction probablement car il inhibe la réactivité de l'espèce catalytique (entrée 2). L'utilisation du 1,4-dioxane, solvant polaire, permet une légère augmentation du rendement (24%) et de l'excès énantiomérique (66% *ee*) (entrée 3). L'emploi d'un solvant chloré tel que le dichloroéthane entraîne une baisse de l'excès de l'ordre de 16% (entrées 4 *vs* 1). Finalement, l'emploi de solvants aromatiques a permis une augmentation du rendement et de l'énantiosélectivité (entrées 5-8), le toluène (entrée 8) conduisant aux meilleurs résultats (80%, 80% *ee*). Le toluène a donc été sélectionné comme solvant pour la suite de cette étude.

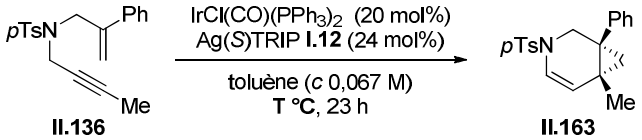


Entrée	Solvant	T °C	rdt (%)	*ee* (%)
1	DME	90	20	60
2	CH_3CN	90	0	-
3	1,4-dioxane	100	24	66
4	DCE	90	28	44
5	benzène	80	40	73
6	chlorobenzène	140	59	70
7	*o*-dichlorobenzène	170	50	48
8	**toluène**	**110**	**80**	**80**

Tableau II.2

b- Influence de la température

L'influence de la température de réaction a ensuite été étudiée (Tableau II.3). Une diminution de la température à 90 °C (entrée 2) a conduit au produit de carbocyclisation avec une légère augmentation du rendement (83%) et de l'excès énantiomérique (82% *ee*). En revanche, lorsque la réaction est conduite à 70 °C, le rendement chute (35%) et ce malgré un temps de réaction plus long (entrée 1). On observe de plus une diminution de l'excès énantiomérique et le bicycle **II.163** est obtenu avec un excès de 70% contre 83% lorsque la réaction est conduite à 90 °C. Rappelons que cette augmentation inhabituelle de l'excès avec la température a déjà été rapportée dans la littérature et notamment par le groupe de Michelet dans le cas d'énynes-1,6 incorporant un lien sulfonamide.[166] Notons également que si la température est trop élevée, des réactions secondaires viennent faire chuter le rendement isolé, un rendement de 71% et un plus faible excès de 76% étant obtenus à 130 °C. Il est également important de préciser que d'une manière générale, tous les essais réalisés à une température inférieure à 90 °C ont conduit à des résultats non reproductibles et à une chute de l'énantiosélectivité. Nous avons sélectionné la température de 90 °C pour continuer notre étude.



Entrée	T °C	rdt (%)	*ee* (%)
1	70[a]	35	70
2	**90**	**83**	**82**
3	110	80	80
4	130	71	76

[a] 71 h

Tableau II.3

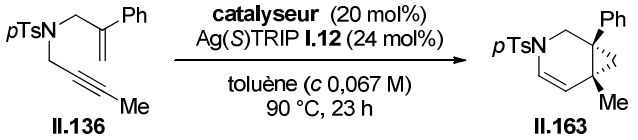
Avant de poursuivre l'optimisation, des réactions de contrôle ont été réalisées afin de s'assurer de la pertinence de ces résultats. En absence de sel d'argent chiral, seulement 5% de conversion sont obtenus après 23 h de chauffage. De même, en l'absence du complexe d'iridium, aucune conversion n'est observée. Par conséquent, l'emploi conjoint du complexe d'iridium et du sel d'argent est nécessaire à la catalyse. De plus, nous avons cherché à vérifier si le chlorure d'argent AgCl qui précipite lors de la formation de la paire ionique participait à la réaction. Lorsque ce dernier est retiré par filtration sur microfiltre, les mêmes résultats sont obtenus, montrant ainsi que ce précipité n'influe pas sur la réaction.

c- Influence du complexe métallique

La modification du catalyseur a ensuite été considérée. Pour cela, la nature du centre métallique ainsi que celle de la phosphine liée à l'iridium ont été modulées (Tableau II.4). Lorsqu'un complexe de rhodium de type Vaska est utilisé, le produit bicyclique attendu est isolé avec un bon rendement (69%) mais un excès énantiomérique nettement plus faible de 48% (entrée 3). Afin d'évaluer l'influence de la phosphine sur le complexe de Vaska, le complexe [IrBr(CO)(dppe)] **II.164**,[173] disponible au laboratoire et portant une phosphine bidentate de type dppe a été testée (entrée 2). Engagé dans la réaction de carbocyclisation, ce nouveau précatalyseur **II.164** conduit au produit de cyclisation avec un très faible rendement de 10% et un excès énantiomérique moyen de 43% seulement. Ce résultat peut s'expliquer par une plus faible gêne stérique entre la dppe et les groupements triisopropylphényle du contre-ion. Ce résultat est cohérent avec notre hypothèse de départ suggérant une paire d'ions

[173] Fischer, B. J.; Eisenberg, R. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3216-3222.

plus aisément dissociable lorsque l'encombrement augmente. Le complexe de Vaska [IrCl(CO)(PPh_3)$_2$] (entrée 1) reste donc le catalyseur de choix pour ces carbocyclisations d'énynes-1,6.[174]



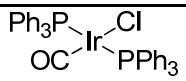
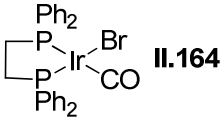
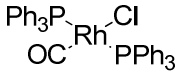
Entrée	catalyseur	rdt (%)	*ee* (%)
1		**83**	**82**
2	 **II.164**	10	43
3		69	48

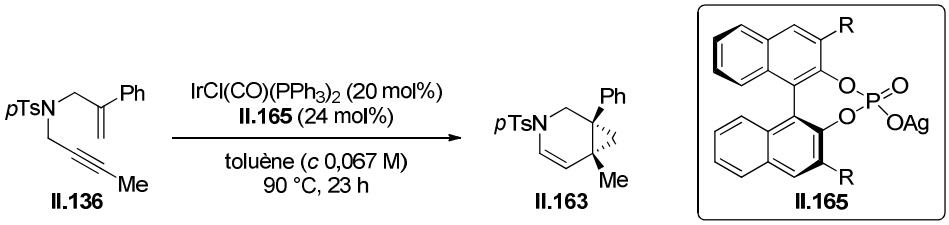
Tableau II.4

d- Influence du contre-ion chiral

Afin de vérifier si l'encombrement stérique et si les propriétés électroniques du contre-ion chiral exerçaient une influence sur l'efficacité et sur l'énantiosélectivité de la réaction, nous avons fait varier ses substituants (Tableau II.5). Lorsque le sel d'argent AgA portant des groupements 4-*tert*-butylphényle en position 2 (et donc, moins encombré que le phosphate substitué par des TRIP) est utilisé, une baisse notable de l'énantiosélectivité est observée (47% *ee*, entrée 2). En revanche, lorsque le 9-anthracényle, substituant polyaromatique, est introduit, le produit de cyclisation est obtenu avec de bons rendement (74%) et excès énantiomérique (85% *ee*, entrée 3).

Pour la suite de notre étude, nous avons décidé de conserver Ag(*S*)TRIP **I.12**, sa synthèse étant plus accessible (manipulation, coût) que celle du dérivé anthracényle.

[174] Des études complémentaires réalisées en présence du dimère [Ir(cod)Cl]$_2$, de PPh_3 et du sel Ag(*S*)TRIP **I.12** sous atmosphère de CO, afin de générer *in situ* le complexe cationique, ont conduit à de plus faibles excès.



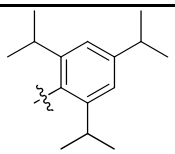
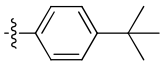
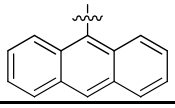
Entrée	R	rdt (%)	*ee* (%)
1		**83**	**82**
2		83	47
3		74	85

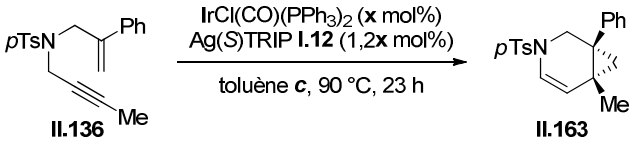
Tableau II.5

e- Influence de la charge catalytique et de la concentration

Nous nous sommes ensuite tournés vers la charge catalytique.

Lorsque la réaction est conduite en présence de 10 mol% de complexe d'iridium pour une concentration de 0,067 M, le bicycle **II.163** est obtenu avec de plus faibles rendement (71%) et excès énantiomérique (73% *ee*) en comparaison avec une charge catalytique égale à 20 mol% (Tableau II.6-entrées 2 *vs* 1). Une augmentation de la concentration du milieu réactionnel (*c* 0,134 M) permet d'obtenir des résultats comparables à ceux obtenus pour 20 mol% de catalyseur (80%, 81% *ee*, entrée 3). Toutefois, une concentration trop élevée (*c* 0,250 M) conduit à un plus faible rendement (74%) en raison de sous-produits, mais à des excès constant (80% *ee*) (entrée 4). Enfin, l'emploi d'une charge catalytique égale à 5 mol% conduit, quelle que soit la concentration étudiée, aux bicycles avec de très bons résultats bien que légèrement inférieurs à ceux obtenus avec 10 mol% (entrée 5 et 6).

Pour des questions pratiques (masses en espèces catalytiques significatives) et de reproductibilité, nous avons décidé d'étendre la méthodologie à d'autres substrats avec une charge catalytique de 10 mol%.



Entrée	x	*c*	rdt (%)	*ee* (%)
1	**20**	**0,067 M**	**83**	**82**
2[a]	10	0,067 M	71	73
3	**10**	**0,134 M**	**80**	**81**
4	10	0,250 M	74	80
5[b]	5,0	0,067 M	74	69
6	5,0	0,250 M	77	75

[a] 30 h [b] 71 h

Tableau II.6

Dès lors, tenant compte de ces diverses optimisations, nous avons étudié l'étendue et les limites du champ d'application de cette réaction : les réactions seront menées en présence de 10 mol% d'iridium de Vaska, de 12 mol% de phosphate d'argent Ag(*S*)TRIP **I.12** dans le toluène à 90 °C, à une concentration de 0,134 M et pour une durée de 23 h (Schéma II.77).

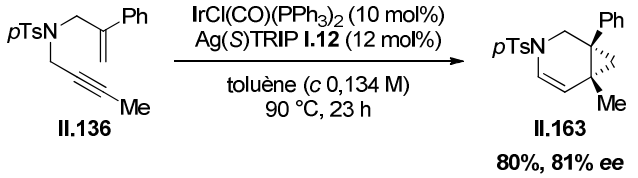


Schéma II.77

3- Etendue et limites de cette méthode

a- Réactivité des énynes-1,6 azotés

i) Influence du groupement protecteur sur l'azote

Dans un premier temps, la nature du groupement protecteur porté par l'atome d'azote a été modulée (Schéma II.78). Tandis que l'introduction d'un groupement *o*-tosyle **II.168** ou mésityle **II.167** conduit à une augmentation significative de l'énantiosélectivité (87% et 93% *ee* respectivement), la présence d'un groupement *o*-nosyle **II.169** entraîne une diminution de celle-ci et le bicycle est obtenu avec un excès énantiomérique de 72%. En revanche, l'introduction du groupement nitro NO_2 en position *para* du motif phénylsulfone (*p*Ns, **II.166**) conduit à des résultats comparables (79%, 82% *ee*). Enfin, dans le cas d'un carbamate **II.170**, le bicycle est isolé avec un excès énantiomérique de 80% mais avec un

rendement modéré (38%) en raison d'une faible conversion, 59% de produit de départ étant récupérés.

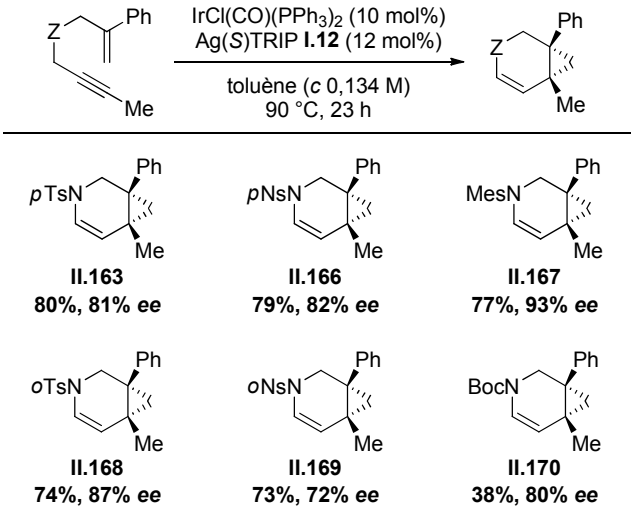


Schéma II.78

ii) Extension à diverses substitutions sur la fonction alcène

L'influence de la nature des substituants sur l'alcène a ensuite été évaluée. L'introduction d'un groupement aryle riche (**II.171**, PMP) ou pauvre en électrons (**II.172**, 4-ClC_6H_4) en position interne de l'oléfine conduit à une amélioration de l'excès énantiomérique (86% et 89% *ee* respectivement) (Schéma II.79). Ce groupement aryle peut être remplacé avec succès par un méthyle, le produit désiré **II.173** étant alors isolé avec un rendement de 61% et un excès énantiomérique de 86%. Signalons que lorsqu'un alcène monosubstitué en position interne (R_1 = H) mais mono ou disubstitué en position terminale (R_3 et R_4) est considéré, de plus faibles rendements (47% et 16% pour **II.174** et **II.175**) et excès énantiomériques (43% et 17% *ee* pour **II.174** et **II.175**) sont obtenus. Lorsque le groupement méthyle de l'ényne **II.174** est remplacé par un groupement PMP, seule une conversion de 10% est observée (**II.176**). La nature du groupement R_4 sur l'alcyne a également été considérée. Seule une conversion de 23% est obtenue pour le bicycle **II.177** lorsque le groupement méthyle de l'ényne **II.163** est remplacé par un groupement phényle. De même, en absence de substituants sur l'alcène (R_1 = R_2 = R_3 = H), aucune conversion n'est obtenue (**II.178**).

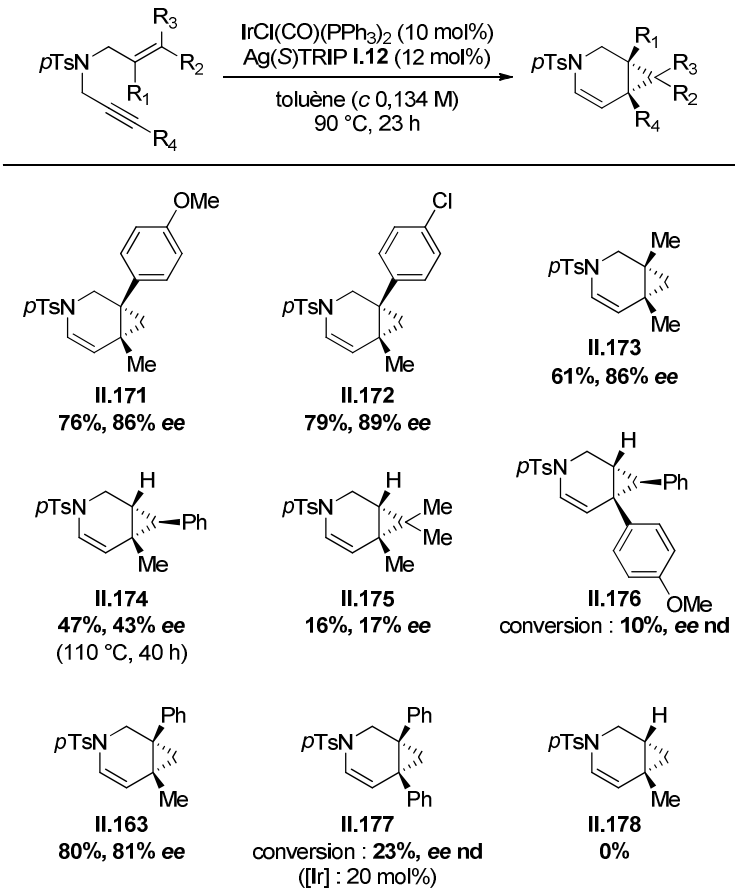


Schéma II.79

La configuration absolue des centres stéréogènes des divers énynes azotés a été attribuée par analogie à celle du bicycle **II.174**. La configuration absolue (1*R*,6*S*,7*S*) de ce bicycle a été attribuée par comparaison avec les données d'Hayashi.[158] En effet, le pouvoir rotatoire obtenu pour le bicycle **II.174** ([α_D] -112 (*c* 0,44 $CHCl_3$, 40% *ee*)) est de signe opposé à celui décrit par Hayashi ([α_D] +137 (*c* 1,20 $CHCl_3$, 80% *ee*), celui-ci ayant déterminé la configuration absolue (1*S*,6*R*,7*R*) de ce produit par analyse RX (« Flack Parameter » = 0,06(8)) (Schéma II.80).

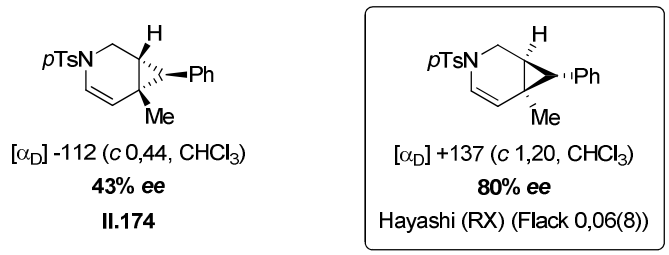
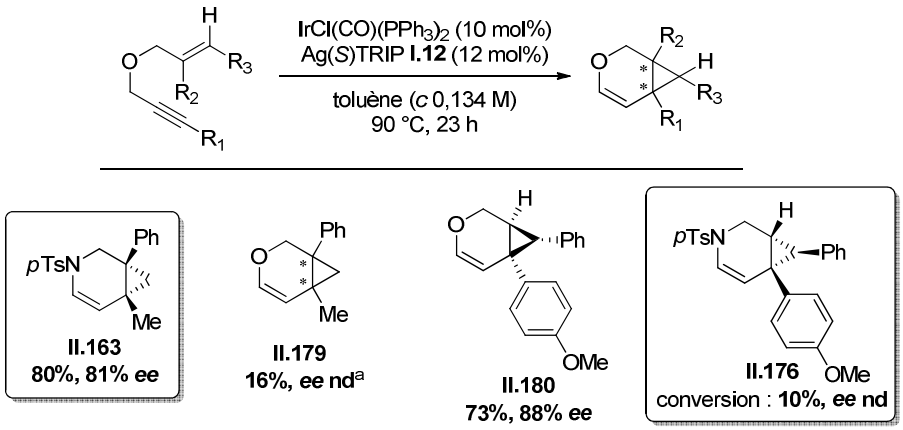


Schéma II.80

b- Réactivité des énynes-1,6 incorporant un lien oxygéné

Dans un second temps, la nature du lien a été modifiée (Schéma II.81). Tandis que pour les énynes azotés, une substitution interne de la double liaison est nécessaire, la tendance est inversée dans le cas des énynes oxygénés. En effet, l'ényne **II.133** substitué par un groupement phényle en position interne de l'oléfine conduit, après 23 h, au bicycle **II.179** avec un très faible rendement de 16% alors que le dérivé de type cinnamyle **II.135** conduit, dans les mêmes conditions réactionnelles, au produit désiré **II.180** avec un très bon rendement de 73% et un excellent excès énantiomérique de 88%.



[a] $IrCl(CO)(PPh_3)_2$ (20 mol%) and (*S*)-**I.12** (24 mol%)

Schéma II.81

La configuration absolue (1*S*,6*S*,7*R*) de l'ényne **II.180** a été attribuée par comparaison avec les données de la littérature. Le pouvoir rotatoire de ce bicycle ($[\alpha_D]$ -8,9 (*c* 1,01 $CHCl_3$, 88% *ee*)) est de signe identique à celui décrit par Michelet ($[\alpha_D]$ -12,7 (*c* 1,00 $CHCl_3$, 93% *ee*)).[166] La configuration (1*S*,6*S*,7*R*) a été attribuée à ce composé, par analogie avec celle du dérivé portant un substituant phényle, dont la configuration absolue a été déterminée par utilisation conjointe de calculs DFT (time dependante density functional theory) et d'analyses par dichroïsme circulaire (Schéma II.82).[175]

[175] Stephens, P. J.; McCann, D. M.; Butkus, E.; Stoncius, S.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1948-1958.

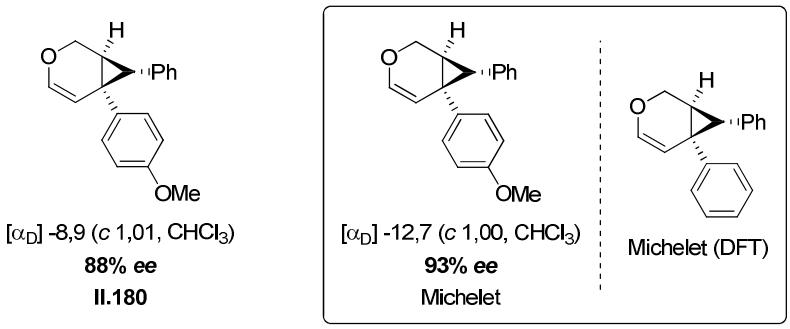


Schéma II.82

Ainsi, le système catalytique $IrCl(CO)(PPh_3)_2$/Ag(*S*)TRIP a permis l'obtention de bicycles [4.1.0] diversement substitués avec des énantiosélectivités variables dépendant de la nature du substrat. Afin d'apporter des explications sur la réactivité de ce système, la nature de l'espèce active et son mode d'action au cours de la catalyse ont été étudiés.

D- Analyse du système catalytique iridium cationique/contre-ion chiral

1- Etude de la paire ionique par RMN ^{31}P et Infra-Rouge

Dans le but de déterminer la structure de l'espèce active, des expériences RMN ^{31}P (enregistrées à 92 °C) et infra-rouge ont été réalisées, afin de suivre l'évolution des signaux correspondants aux ligands du complexe d'iridium et du contre-ion phosphate ainsi que celle du groupement CO initialement présent sur le complexe d'iridium de Vaska (Schéma II.83). Dans un premier temps, nous avons procédé à une série d'analyses des substrats. Le complexe d'iridium *trans*-$[IrCl(CO)(PPh_3)_2]$ (Schéma II.83-a) et le sel d'argent (Schéma II.83-b) présentent des signaux distincts en RMN ^{31}P à δ 25,6 ppm et δ 14,8 ppm respectivement. Notons que dans le cas du complexe d'iridium, seul un pic est observé, les deux groupements PPh_3 étant équivalents (car en *trans* l'un de l'autre). En outre, le complexe de Vaska présente un signal en infra-rouge à une fréquence de 1962 cm^{-1}, caractéristique de la présence du ligand CO. Le complexe de Vaska a été mis en présence du phosphate d'argent Ag(*S*)TRIP **I.12** dans le toluène-d_8. La suspension jaune résultante est agitée à température ambiante pendant quinze heures et donne quantitativement l'espèce **II.181**. Bien qu'à première vue aucun changement n'est observé au niveau du déplacement chimique du signal de PPh_3, le pic associé au phosphore du phosphate subit un déplacement significatif vers les plus hauts champs : **II.181**, δ 25,5 ppm (PPh_3) et δ 3,4 ppm (phosphate d'iridium) (Schéma II.83-c). Le spectre IR reste, lui, sensiblement identique. Après filtration du précipité blanc d'AgCl, la

solution contenant **II.181** a été transférée dans un tube RMN contenant l'ényne **II.136** en solution dans le toluène-d_8. Le tube a été scellé puis chauffé à 92 °C. Aucun changement n'a été détecté, aussi bien au niveau de la RMN du phosphore que du spectre IR (Schéma II.83-d). Aucune perte de CO ou de PPh_3 ne semble donc se produire au cours de la réaction. Ces résultats suggèrent qu'une métathèse d'anions (contre-ion chiral *vs* Cl) a initialement lieu, la géométrie *trans* du complexe d'iridium étant conservée car les deux phosphines PPh_3 demeurent magnétiquement équivalentes. Il est important de noter que contrairement au protocole utilisé précédemment au cours duquel tous les réactifs étaient introduits en même temps, l'ényne est ici ajouté après formation complète de l'espèce **II.181**. Or, les mêmes résultats concernant l'énantiosélectivité sont observés, ce qui indique que la présence de l'ényne dès le début est sans conséquence sur la formation de l'espèce catalytique active.

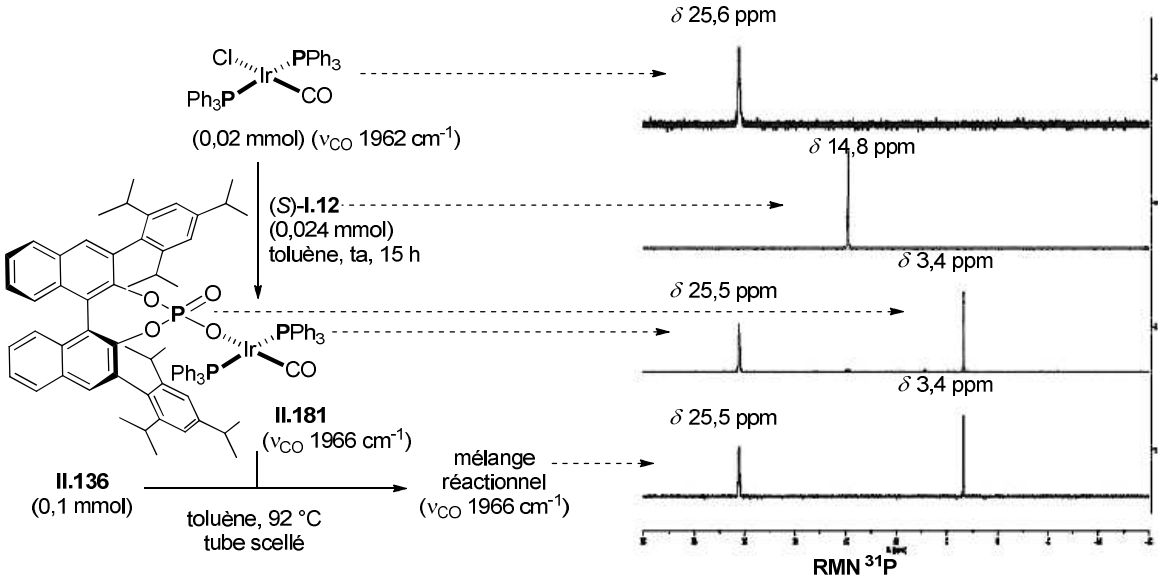


Schéma II.83

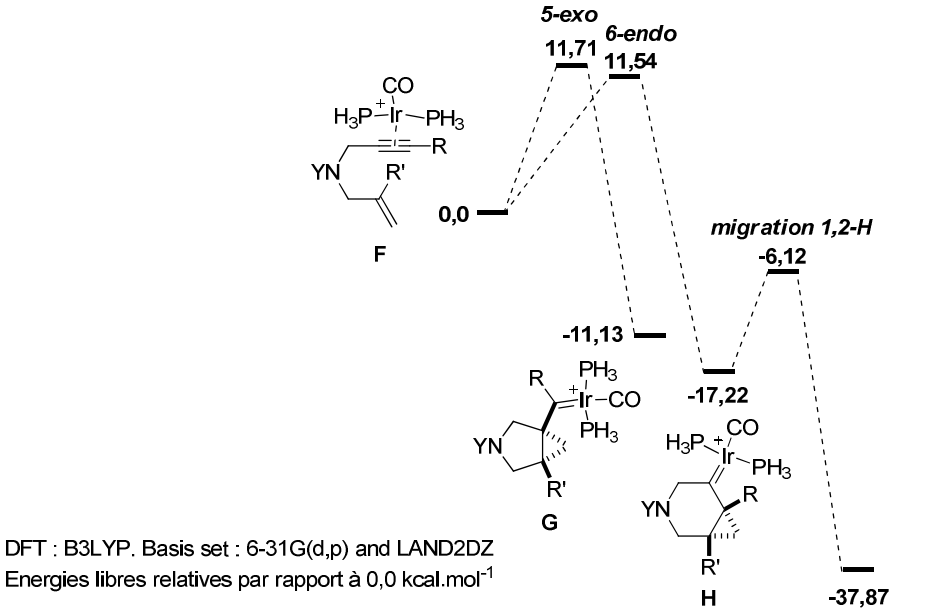
Afin de confirmer la structure du complexe proposé **II.181**, des essais de cristallisation ont été réalisés. Néanmoins, toutes tentatives pour isoler des cristaux convenables pour une étude RX ont échouées. En outre, l'emploi d'un spectromètre 600 MHz n'a pas permis d'identifier d'autres structures.

2- Etude mécanistique réalisée *via* des calculs DFT

Une étude mécanistique basée sur des calculs DFT (Density Functional Theory) a été réalisée par le Pr Vincent Gandon dans le cas des énynes azotés (Schéma II.84).

Dans un premier temps, les calculs ont été entrepris sur un modèle simplifié dans lequel le complexe d'iridium est lié à des phosphines PH_3 et l'ényne, non substitué

(Y = R = R'= H), possède un lien NH. Les deux types de cyclisation classique, 5-*exo* et 6-*endo*, ont été modélisés.[176] Le mécanisme de migration-1,2 d'hydrure suivi d'une cycloaddition [2+2] initialement proposé par Shibata[157] a aussi été modélisé mais s'est révélé être défavorisé énergétiquement comparé aux deux autres processus. A partir du modèle **F**, considéré comme étant la référence des niveaux énergétiques, et dans lequel l'alcyne est coordinée par le complexe d'iridium, les processus de cyclisations 5-*exo* et 6-*endo* ont conduit aux produits **G** et **H** avec des enthalpies libres d'activation de 11,71 kcal.mol^{-1} et de 11,54 kcal.mol^{-1} respectivement. Ces deux barrières énergétiques sont très proches mais le processus 6-*endo*, légèrement plus exergonique que le processus 5-*exo*, est donc favorisé. Le produit final **I** est obtenu par migration-1,2 d'hydrure sur le centre carbénique. Cette méthode de calcul a ensuite été étendue au substrat test à savoir à l'ényne **II.136** portant un lien *N*-tosyle et présentant un phényle en position interne de l'oléfine et un méthyle sur l'alcyne terminal (Y = Ts, R = Me, R' = Ph). Les états de transitions ont été réoptimisés et l'état de transition $\mathbf{TS_{FH}}$ pour le processus 6-*endo* est de nouveau favorisé ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$ = 0,83 kcal.mol^{-1} avec l'état de transition $\mathbf{TS_{FG}}$ du processus 5-*exo*).



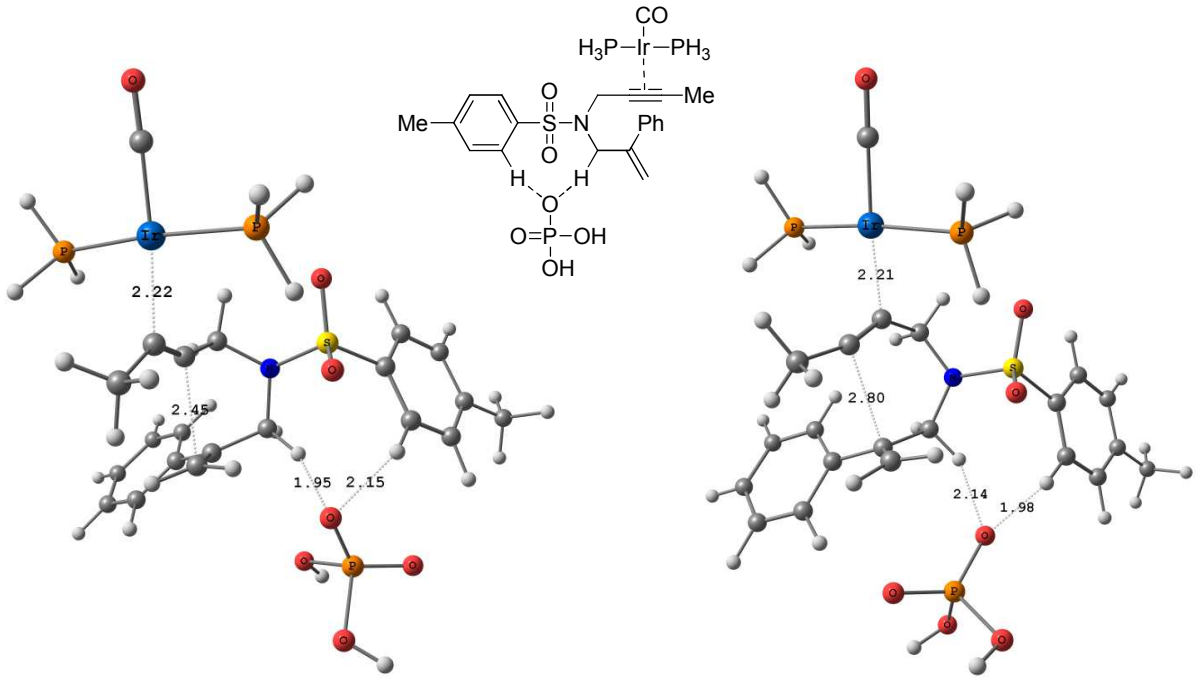
$\Delta\Delta G^{\ddagger}$ (kcal.mol^{-1})		
	Y=R=R'=H	Y=Ts, R=Me, R'=Ph
$\mathbf{TS_{FG}}$	0,17	0,83
$\mathbf{TS_{FH}}$	0,00	0,00

Schéma II.84

[176] Calculs réalisés dans le cas de l'or et du platine : a) Cabello, N.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4217-4223. b) Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8018-8023.

Enfin, afin de prendre en compte le contre-ion phosphate chiral présent responsable de l'induction d'énantiosélectivité lors de la réaction, un phosphate simplifié $H_2PO_4^-$ a été introduit et les états de transition $\mathbf{TS_{FG}}$ et $\mathbf{TS_{FH}}$ ont, de nouveau, été optimisés. Cependant, toutes les tentatives pour positionner le phosphate près de l'iridium cationique se sont soldées par sa répulsion systématique de la sphère de coordination.

La meilleure option pour faire intervenir le phosphate dans le modèle est de le disposer de telle sorte que ce dernier établisse des liaisons hydrogènes avec l'ényne : une avec le CH_2 allylique[177] et une avec un des atomes d'hydrogène situé en *ortho* du SO_2 du groupement tolyle (Schéma II.85). Dans ces modèles d'induction, le phosphate et le complexe métallique sont situés de part et d'autre du substrat. La paire d'ion formée au cours de la catalyse évoluerait donc d'une paire « intime » vers une paire « séparée ».



ET_3
5-*exo*

ET_4
6-*endo*

Schéma II.85

Les distances observées sont typiques d'une liaison hydrogène forte C–H--O impliquant un phosphate.[172] Notons de plus qu'il a été montré que ce type de liaison hydrogène (NC(sp^3)–H--O) pouvait participer au contrôle de la stéréosélectivité dans des

[177] Exemples de liaisons hydrogène du type XC(sp^3)–H--O : a) Sarkhel, S.; Desiraju, G. R. *Proteins Struct. Funct. Bioinf. Proteins* **2004**, *54*, 247-259. b) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 441-449.

réactions organocatalysées.[178] Tout comme lors des précédents calculs, l'état de transition **ET_4** correspondant à la cyclisation 6-*endo* est favorisé ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$ = 0,81 kcal.mol^{-1}). Ces calculs soutiennent un mécanisme de cyclisaton de type 6-*endo-dig* et corroborent l'influence du contre-ion chiral sur l'énantiosélectivité du produit final, *via* la formation d'une paire d'ion séparée.

[178] a) Cannizzaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7163-7169. b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.

Conclusion

Les travaux réalisés nous ont permis de décrire le premier exemple de carbocyclisation énantiosélective métallocatalysée en présence d'un contre-ion chiral. Le choix d'un complexe à géométrie plan carré tel que le complexe de Vaska s'est avéré adéquat dans le cas des énynes-1,6 azotés et oxygénés. La cycloisomérisation de ces énynes-1,6 a conduit à la formation de bicyclo[4.1.0]heptènes diversement fonctionnalisés, avec des rendements corrects et des excès énantiomériques allant jusqu'à 93% (Schéma II.86).

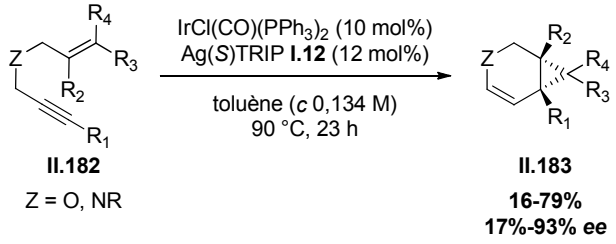


Schéma II.86

D'une manière très intéressante, la combinaison du complexe de Vaska avec le phosphate d'argent chiral donne de meilleures énantiosélectivités que l'approche décrite par Shibata, impliquant un système dans lequel l'iridium cationique est associé à une diphosphine à chiralité axiale. L'étude mécanistique, basée sur des calculs DFT, suggère la formation d'une paire d'ions dans laquelle le complexe organométallique est séparé du phosphate chiral par le substrat, le phosphate établissant une liaison hydrogène avec le CH_2 en α de l'hétéroatome de l'ényne-1,6.

Ce travail a fait l'objet d'une publication en 2011.[179]

[179] Barbazanges, M.; Augé, M.; Moussa, J.; Amouri, H.; Aubert, C.; Desmarets, C.; Fensterbank, L.; Gandon, V.; Malacria,1 M.; Ollivier, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13789-13794.

Perspectives

Le système Iridium de Vaska/Ag(*S*)TRIP a permis l'obtention d'une large variété de bicycles avec toutefois des énantiosélectivités variables dépendant de la nature du substrat. Ces résultats nous incitent à nous tourner vers l'étude de systèmes catalytiques basés sur d'autres combinaisons métal de transition/contre-ion chiral, ceci dans le but de pallier à cette limite et d'étendre le domaine d'application de cette stratégie à d'autres substrats (Schéma II.87).

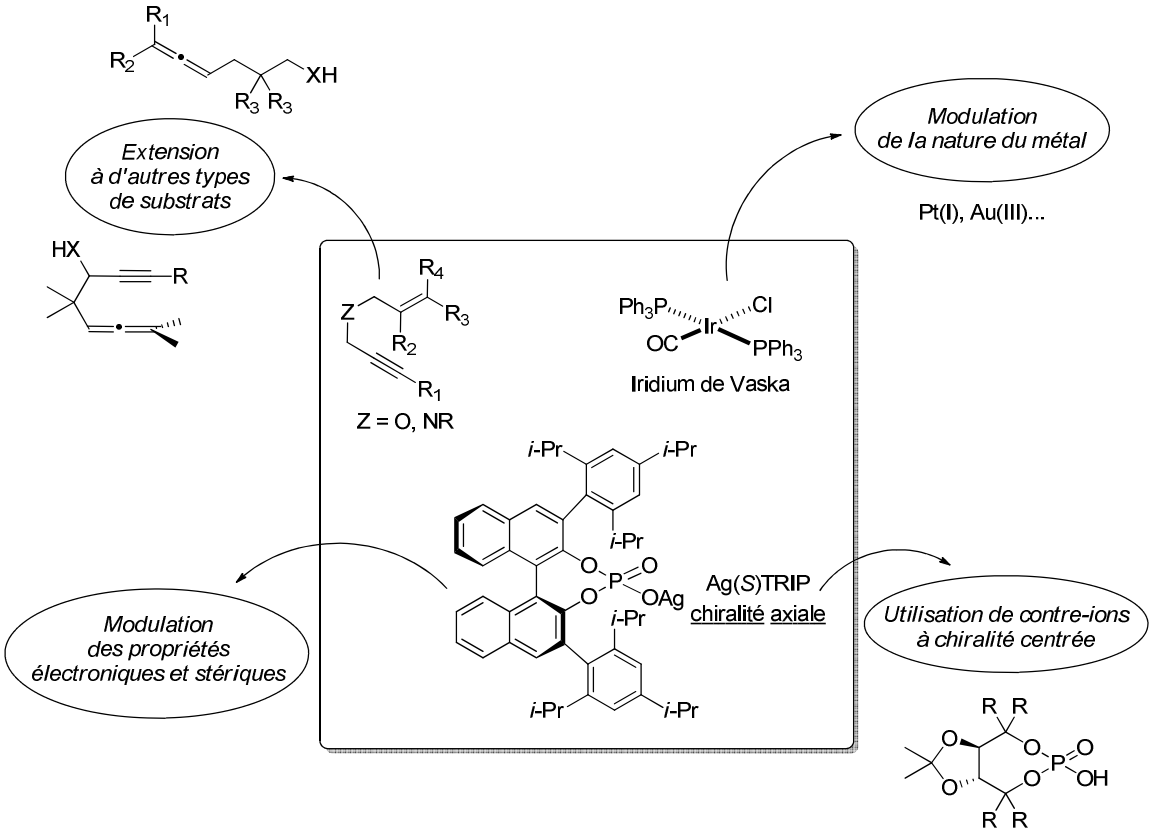


Schéma II.87

L'application de ce concept à d'autres types de cycloisomérisation notamment d'allénols, d'allénamides ou d'allénynes pourrait être envisagée. L'extension de ce système à d'autres complexes métalliques cationiques présentant une géométrie plan carré et connus pour catalyser efficacement des réactions de cycloisomérisation, tels que des complexes de platine(I), pourrait être considérée. Il serait également intéressant d'étudier des complexes cationiques d'or(III), le premier exemple d'induction de chiralité par un contre-ion ayant été réalisé par catalyse à l'or. Afin d'évaluer l'influence du contre-ion chiral sur la réactivité de tous les systèmes, les propriétés électroniques et stériques de cette espèce pourront être

modifiées par modulation de la nature et de l'encombrement stérique des substituants sur le BINOL, structure à chiralité axiale. Enfin, d'autres types de chiralité du contre-ion pourront être étudiés. Nous pourrons notamment nous tourner vers l'emploi de contre-ions à chiralité centrée tels que des dérivés du TADDOL, les sels d'argent correspondants ayant été rapportés pour la cycloisomérisation d'allénols avec des excès énantiomérique modérés. L'utilisation conjointe de ce type de contre-ion avec un centre métallique pourrait conduire à une amélioration de l'énantiosélectivité.

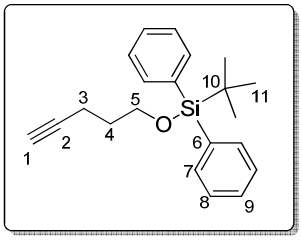
Experimental Part

Part 1: Gold-catalyzed cycloisomerizations

The characterization of compounds **II.50**, **II.51**, **II.52**, **II.54**, **II.74**[130] and **II.75** has been described in the literature.[131]

Preparation of starting material

1-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-4-pentyne (II.56)



$C_{21}H_{26}OSi$
Mol. Wt.: 322.516

To a solution of 4-pentyn-1-ol (4.60 g, 54.7 mmol, 1.1 eq), Et_3N (10.4 mL, 74.6 mmol, 1.5 eq) and DMAP (1.22 g, 9.94 mmol, 0.2 eq) in CH_2Cl_2 (55 mL) at 0 °C was added *tert*-butyldiphenylchlorosilane (13.7 g, 49.7 mmol, 1 eq). After 15 h at rt, the reaction mixture was hydrolyzed by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl and the separated aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 98/2) afforded **II.56** (15.0 g, 93%) as a colorless oil.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[180]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 4H, $4H_7$), 7.44-7.36 (m, 6H, $4H_8$ + $2H_9$), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H, $2H_5$), 2.35 (td, J = 7.2, 2.7 Hz, 2H, $2H_3$), 1.91 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H_1), 1.78 (tt, J = 7.2, 6.0 Hz, 2H, $2H_4$), 1.06 (s, 9H, $9H_{11}$).

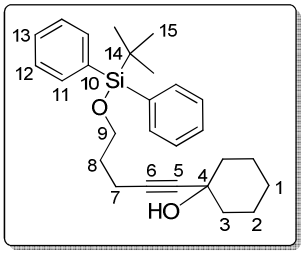
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (CH, 4C, $4C_7$), 134.0 (C^{IV}, 2C, $2C_6$), 129.7 (CH, 2C, $2C_9$), 127.8 (CH, 4C, $4C_8$), 84.4 (C^{IV}, C_2), 68.4 (CH, C_1), 62.4 (CH_2, C_5), 31.6 (CH_2, C_4), 27.0 (CH_3, 3C, $3C_{11}$), 19.4 (C^{IV}, C_{10}), 15.1 (CH_2, C_3).

IR ν_{max} (neat) 3308, 3071, 2931, 2857, 2119, 1590, 1472, 1428, 1389, 1108 cm^{-1}.

[180] Clark, R. C.; Lee, S. Y.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12355-12369.

HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{26}NaOSi$ [*M*+Na^+]: 345.16451; found: 351.16449.

1-(5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pent-1-ynyl)cyclohexanol (II.57)



$C_{27}H_{36}O_2Si$
Mol. Wt.: 420.659

To a solution of alkyne **II.56** (3.00 g, 9.30 mmol, 1.4 eq) in THF (10 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (1.80 M in hexanes, 4.80 mL, 8.60 mmol, 1.3 eq). After 30 min at -78 °C, cyclohexanone (0.70 mL, 6.60 mmol, 1 eq) was added and the reaction mixture was warmed to rt. After 2 h, the mixture was hydrolyzed by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and the separated aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give crude product **II.57** (2.79 g, 100%) as an orange oil.

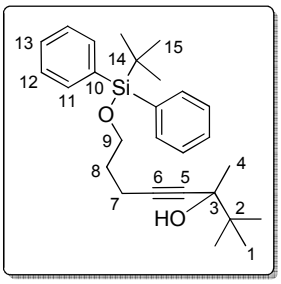
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 4H, $4H_{11}$), 7.45-7.35 (m, 6H, $4H_{12}$ + $2H_{13}$), 3.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, $2H_9$), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, $2H_7$), 1.85-1.72 (m, 5H, $2H_8$ + OH + $2H_{Cy}$), 1.69-1.58 (m, 2H, $2H_{Cy}$), 1.56-1.41 (m, 6H, $6H_{Cy}$), [$2H_1$ + $4H_2$ + $4H_3$], 1.05 (s, 9H, $9H_{15}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (CH, 4C, $4C_{11}$), 134.1 (C^{IV}, 2C, $2C_{10}$), 129.7 (CH, 2C, $2C_{13}$), 127.8 (CH, 4C, $4C_{12}$), 84.27 (C^{IV}, C_5 or C_6), 84.25 (C^{IV}, C_6 or C_5), 68.9 (C^{IV}, C_4), 62.6 (CH_2, C_9), 40.4 (CH_2, 2C, $2C_3$), 31.9 (CH_2, C_8), 27.0 (CH_3, 3C, $3C_{15}$), 25.4 (CH_2, 2C, $2C_2$), 23.6 (CH_2, C_1), 19.4 (C^{IV}, C_{14}), 15.3 (CH_2, C_7).

IR ν_{max} (neat) 3385, 2931, 2857, 2232, 1428, 1109, 1069, 963, 823, 739, 702, 614 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{36}NaO_2Si$ [*M*+Na^+]: 443.23768; found: 443.23781.

8-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2,3-trimethyloct-4-yn-3-ol (II.58)



$C_{27}H_{38}O_2Si$
Mol. Wt.: 422.6749

To a solution of alkyne **II.56** (3.51 g, 10.9 mmol, 1.2 eq) in THF (10 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (2.20 M in hexanes, 4.50 mL, 10.0 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred 30 min at -78 °C then pinacolone (1.10 mL, 9.10 mmol, 1 eq) was added and the mixture was allowed to warm to rt. After 2 h at rt, the mixture was hydrolyzed by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and the separated aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et_2O gradient: 95/5 to 85/15) afforded **II.58** (3.56 g, 93%) as a colorless oil.

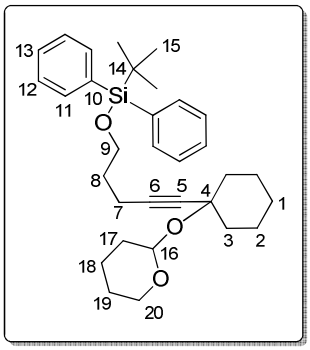
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.65 (m, 4H, $4H_{11}$), 7.42-7.36 (m, 6H, $4H_{12}$ + $2H_{13}$), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H, $2H_9$), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $2H_7$), 1.74 (quint.$_{app}$, J = 6.6 Hz, 2H, $2H_8$), 1.67 (br s, 1H, OH), 1.38 (s, 3H, $3H_4$), 1.05 (s, 9H, $9H_1$), 0.99 (s, 9H, $9H_{15}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (CH, 4C, $4C_{11}$), 134.0 (C^{IV}, 2C, $2C_{10}$), 129.7 (CH, 2C, $2C_{13}$), 127.8 (CH, 4C, $4C_{12}$), 84.1 (C^{IV}, C_5 or C_6), 83.8 (C^{IV}, C_6 or C_5), 74.1 (C^{IV}, C_3), 62.7 (CH_2, C_9), 38.3 (C^{IV}, C_2), 31.9 (CH_2, C_8), 27.0 (CH_3, 3C, $3C_1$), 25.3 (CH_3, 3C, $3C_{15}$), 25.2 (CH_3, C_4), 19.4 (C^{IV}, C_{14}), 15.3 (CH_2, C_7).

IR ν_{max} (neat) 3472, 2957, 2859, 1588, 1473, 1428, 1391, 1364, 1109, 823, 739, 702 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{38}NaO_2Si$ [M+Na^+]: 445.25333; found: 445.25304.

***tert*-Butyldiphenyl(5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclohexyl)pent-4-ynyloxy)silane (II.59)**



$C_{32}H_{44}O_3Si$
Mol. Wt.: 504.7755

To a solution of alcohol **II.57** (2.02 g, 4.80 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C were added DHP (404 mg, 4.80 mmol, 1 eq) and APTS (45.7 mg, 0.24 mmol, 0.05 eq). The reaction mixture was stirred at rt overnight then hydrolyzed by addition of brine and the separated aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were successively washed with H_2O and brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 95/5 to 85/15) afforded **II.59** (818 mg, 34%) as a colorless oil.

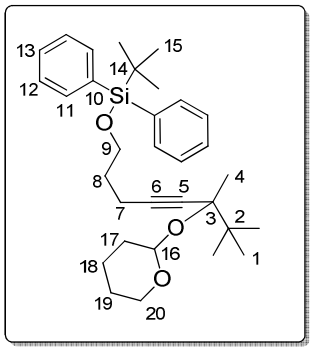
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 4H, $4H_{11}$), 7.45-7.34 (m, 6H, $4H_{12}$ + $2H_{13}$), 5.12-5.05 (m, 1H, H_{16}), 3.98-3.88 (m, 1H, H_{20}), 3.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H, $2H_9$), 3.48-3.40 (m, 1H, H_{20}), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $2H_7$), 2.02-1.91 (m, 1H, H_{Cy}), 1.87-1.73 (m, 4H, $2H_8$ + $2H_{Cy}$), 1.70-1.40 (m, 13H, $7H_{Cy}$ + $6H_{THP}$), [$2H_1$ + $4H_2$ + $4H_3$] [$2H_{17}$ + $2H_{18}$ + $2H_{19}$], 1.05 (s, 9H, $9H_{15}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (CH, 4C, $4C_{11}$), 134.1 (C^{IV}, 2C, $2C_{10}$), 129.7 (CH, 2C, $2C_{13}$), 127.8 (CH, 4C, $4C_{12}$), 95.8 (CH, C_{16}), 86.2 (C^{IV}, C_5 or C_6), 81.7 (C^{IV}, C_6 or C_5), 75.4 (C^{IV}, C_4), 63.7 (CH_2, C_{20}), 62.8 (CH_2, C_9), 39.3 (CH_2, 2C, $2C_3$), 39.0 (CH_2, C_{THP}), 32.3 (CH_2, C_{THP} or C_8), 32.0 (CH_2, C_8 or C_{THP}), 27.0 (CH_3, 3C, $3C_{15}$), 25.6 (CH_2, $2C_2$), 23.4 (CH_2, C_1), 20.8 (CH_2, C_{THP}), 19.4 (C^{IV}, C_{14}), 15.4 (CH_2, C_7).

IR ν_{max} (neat) 2932, 2857, 2236, 1445, 1110, 1076, 1023, 990, 822, 739, 702, 614 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{44}NaO_3Si$ [M+Na^+]: 527.29519; found: 527.29436.

***tert*-Butyldiphenyl(6,7,7-trimethyl-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)oct-4-ynyloxy)silane (II.60)**



$C_{32}H_{46}O_3Si$
Mol. Wt.: 506.7913

To a solution of alcohol **II.58** (1.93 g, 4.57 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C was added DHP (384 mg, 4.57 mmol, 1 eq) and APTS (43.4 mg, 0.23 mmol, 0.05 eq). The reaction was stirred at rt overnight. The mixture was hydrolyzed by brine and the separated aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of crude material with ^1H NMR showed a 65/35 diastereomeric ratio. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et_2O gradient: 98/2 to 90/10) afforded a mixture of both diastereomers (670 mg, 29%) as a colorless oil. A fraction was repurified to afford a pure fraction of major diastereomer. Due to signal complexity, only major diastereomer can be described without ambiguity.

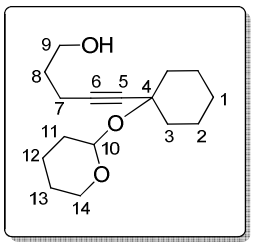
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.65 (m, 4H, $4H_{11}$), 7.42-7.35 (m, 6H, $4H_{12} + 2H_{13}$), 5.15 (br s, 1H, H_{16}), 3.93-3.87 (m, 1H, H_{20}), 3.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H, $2H_9$), 3.50-3.46 (m, 1H, H_{20}), 2.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $2H_7$), 1.82-1.73 (m, 3H, $2H_8 + H_{THP}$), 1.67-1.62 (m, 1H, H_{THP}), 1.55-1.50 (m, 4H, $4H_{THP}$), [$2H_{17} + 2H_{18} + 2H_{19}$], 1.41 (s, 3H, $3H_4$), 1.05 (s, 9H, $9H_1$), 0.99 (s, 9H, $9H_{15}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (CH, 4C, $4C_{11}$), 134.1 (C^{IV}, 2C, $2C_{10}$), 129.7 (CH, 2C, $2C_{13}$), 127.8 (CH, 4C, $4C_{12}$), 95.6 (CH, C_{16}), 86.3 (C^{IV}, C_6), 81.0 (C^{IV}, C_5), 80.4 (C^{IV}, C_3), 62.7 (CH_2, C_{20}), 62.6 (CH_2, C_9), 39.0 (C^{IV}, C_2), 32.1 (CH_2, C_8), 31.7 (CH_2, C_{17}), 27.0 (CH_3, 3C, $3C_1$), 25.8 (CH_2, C_{19}), 25.5 (CH_3, 3C, $3C_{15}$), 23.4 (CH_3, C_4), 20.1 (C^{IV}, C_{14}), 19.4 (CH_2, C_{18}), 15.4 (CH_2, C_7).

IR ν_{max} (neat) 3071, 2940, 2859, 1728, 1590, 1471, 1428, 1390, 1363, 1181, 1111, 1022, 1007, 822, 738, 702 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{46}NaO_3Si$ [*M*+Na^+]: 529.31084; found: 529.31008.

5-(1-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclohexyl)pent-4-yn-1-ol (II.61)



$C_{16}H_{26}O_3$
Mol. Wt.: 266.3758

To a solution of **II.59** (1.03 g, 2.04 mmol, 1 eq) in THF (5 mL) was added TBAF (1M in THF, 4.10 mL, 4.10 mmol, 2 eq). The reaction was stirred for 2 h at rt then hydrolyzed by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and the separated aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 30/70) afforded **II.61** (544 mg, 100%) as a colorless oil.

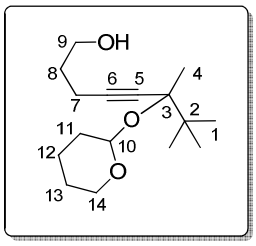
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09-5.07 (m, 1H, H_{10}), 3.94-3.89 (m, 1H, H_{14}), 3.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, $2H_9$), 3.48-3.43 (m, 1H, H_{14}), 2.41 (br s, 1H, OH), 2.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_7), 1.94-1.90 (m, 1H, H_{Cy}), 1.81-1.43 (m, 16H, $2H_8$ and H_{Cy} + H_{THP}), 1.23-1.18 (m, 1H, H_{Cy} or H_{THP}), [$2H_1$ + $4H_2$ + $4H_3$] [$2H_{11}$ + $2H_{12}$ + $2H_{13}$].

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 95.5 (CH, C_{11}), 85.6 (C^{IV}, C_5 or C_6), 82.4 (C^{IV}, C_6 or C_5), 75.1 (C^{IV}, C_4), 63.4 (CH_2, C_{15}), 61.9 (CH_2, C_9), 39.0 (CH_2, 3C, $2C_3$ + C_{THP}), 32.3 (CH_2, C_{THP} or C_8), 31.5 (CH_2, C_8 or C_{THP}), 25.6 (CH_2, $2C_2$), 23.3 (CH_2, C_1), 20.6 (CH_2, C_{THP}), 15.6 (CH_2, C_7).

IR ν_{max} (neat) 3441, 2934, 2856, 2236, 1444, 1296, 1177, 1075, 1022, 990, 909, 868, 814 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{26}NaO_3$ [*M*+Na^+]: 289.17742; found: 289.17723.

6,7,7-Trimethyl-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)oct-4-yn-1-ol (II.62)



$C_{16}H_{28}O_3$
Mol. Wt.: 268.3917

To a solution of **II.60** (1.73 g, 3.41 mmol, 1 eq) in THF (5 mL) was added TBAF (1M in THF, 6.80 mL, 6.82 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred for 2 h at rt then hydrolyzed by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and the separated aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 90/10 to 50/50) afforded **II.62** (727 mg, 79%) as a colorless oil.

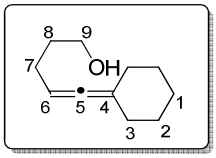
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.19-5.17 (m, 1H, H_{10}), 3.94-3.89 (m, 1H, H_{14}), 3.76-3.74 (m, 2H, $2H_9$), 3.52-3.48 (m, 1H, H_{14}), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $2H_7$), 1.80-1.52 (m, 9H, $2H_8$ + OH + $6H_{THP}$), 1.43 (s, 3H, $3H_4$), 1.00 (s, 9H, $9H_1$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 95.5 (CH, C_{11}), 86.1 (C^{IV}, C_5 or C_6), 81.6 (C^{IV}, C_6 or C_5), 80.3 (C^{IV}, C_3), 62.4 (CH_2, C_{15}), 62.0 (CH_2, C_9), 39.0 (C^{IV}, C_2), 31.7 (CH_2, 2C, C_8 + C_{12}), 25.8 (CH_2, C_{14}), 25.5 (CH_3, 3C, $3C_1$), 23.5 (CH_3, C_4), 19.9 (CH_2, C_{13}), 15.5 (CH_2, C_7).

IR ν_{max} (neat) 3389, 2944, 2872, 2246, 1391, 1367, 1112, 1075, 1022, 983, 933, 868 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{28}NaO_3$ [M+Na^+]: 291.19307; found: 291.19275.

5-Cyclohexylidenepent-4-en-1-ol (I.10)[181]



$C_{11}H_{18}O$
Mol. Wt.: 166.26

[181] Sim, S. H.; Park, H.-J.; Lee, S. I.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 433-436.

To a suspension of $LiAlH_4$ (329 mg, 8.66 mmol, 2 eq) in Et_2O (10 mL) at 0 °C was added a solution of **II.61** (1.15 g, 4.33 mmol, 1 eq) in Et_2O (8 mL). The reaction was heated at reflux overnight. An aqueous saturated Na_2SO_4 solution was added at 0 °C. The mixture was filtered through a short pad of Celite® (Et_2O) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 50/50) afforded **I.10** (496 mg, 69%) as a colorless oil.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[6]

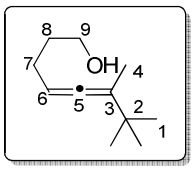
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.00-4.96 (m, 1H, H_6), 3.70-3.67 (m, 2H, $2H_9$), 2.10-2.01 (m, 6H, $2H_7$ + $2H_3$ + OH + H_{Cy}), 1.67-1.48 (m, 8H, $2H_8$ + $6H_{Cy}$), 1.34-1.23 (m, 1H, H_{Cy}), [$2H_3$ + $4H_2$ + $2H_1$].

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 198.5 (C^{IV}, C_5), 103.4 (C^{IV}, C_4), 88.1 (CH_2, C_6), 62.8 (CH_2, C_9), 32.0 (CH_2, C_8), 31.9 (CH_2, 2C, $2C_3$), 27.7 (CH_2, 2C, $2C_2$), 26.3 (CH_2, C_1), 25.7 (CH_2, C_7).

IR ν_{max} (neat) 3314, 2924, 2852, 1965, 1445, 1261, 1240, 1057 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{19}O$ [M+H^+]: 167.14304; found: 167.14289.

6,7,7-Trimethylocta-4,5-dien-1-ol (II.63)[181]



$C_{11}H_{20}O$
Mol. Wt.: 168.2759

To a suspension of $LiAlH_4$ (282 mg, 7.43 mmol, 2 eq) in THF (8.5 mL) at 0 °C was added a solution of **II.61** (997 mg, 3.71 mmol, 1 eq) in THF (6.9 mL). The reaction was heated at reflux overnight. An aqueous saturated Na_2SO_4 solution was added at 0 °C. The mixture was filtered through a short pad of Celite® (Et_2O) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 60/40 to 50/50) afforded **II.63** (446 mg, 71%) as a pale yellow oil.

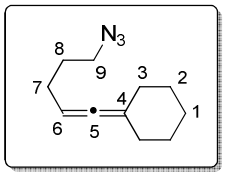
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05-5.02 (m, 1H, H_6), 3.70-3.67 (m, 2H, $2H_9$), 2.07-2.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H, $2H_7$), 1.71-1.64 (m, 5H, $3H_4$ + $2H_8$), 1.30 (br s, 1H, OH), 1.04 (s, 9H, $9H_1$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 200.4 (C^{IV}, C_5), 109.0 (C^{IV}, C_3), 89.8 (CH, C_6), 62.8 (CH_2, C_9), 33.4 (C^{IV}, C_2), 32.2 (CH_2, C_8), 29.3 (CH_3, 3C, $3C_1$), 25.8 (CH_2, C_7), 15.3 (CH_3, C_4).

IR ν_{max} (neat) 3302, 2963, 1360, 1115, 1059, 743 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{21}O$ [M+H^+]: 169.15869; found: 169.15852.

(5-Azidopent-1-enylidene)cyclohexane (II.64)[182]



$C_{11}H_{17}N_3$
Mol. Wt.: 191.2728

To a solution of alcohol **I.10** (496 mg, 2.98 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (6 mL) at 0 °C, were successively added Et_3N (0.62 mL, 4.50 mmol, 1.5 eq) and mesyl chloride (0.28 mL, 3.60 mmol, 1.2 eq). After 45 min at 0 °C, the reaction mixture was hydrolyzed by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and the separated aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue (729 mg, 2.98 mmol, 1 eq) was dissolved in dry DMF (8 mL) and, at 0 °C, sodium azide (582 mg, 8.94 mmol, 3 eq) was added in one portion. After 14 h at 50 °C, the reaction mixture was diluted with H_2O (50 mL) and CH_2Cl_2 and the separated layer was extracted with CH_2Cl_2 (25 mL). The combined organic layers were washed three times with H_2O (50 mL), then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether 100%) afforded **II.64** (455 mg, 80%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.97-4.93 (m, 1H, H_6), 3.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $2H_9$), 2.11-2.07 (m, 4H, $4H_3$), 2.05-2.02 (m, 2H, $2H_7$), 1.71 (quint., J = 7.0 Hz, 2H, $2H_8$), 1.62-1.49 (m, 6H, $2H_1$ + $4H_2$).

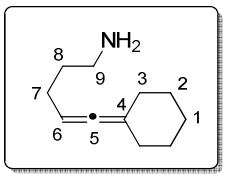
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 198.6 (C^{IV}, C_5), 103.5 (C^{IV}, C_4), 87.4 (CH, C_6), 50.9 (CH_2, C_9), 31.8 (CH_2, 2C, $2C_3$), 28.1 (CH_2, C_8), 27.6 (CH_2, 3C, C_1 + $2C_2$), 26.3 (CH_2, C_7).

IR ν_{max} (neat) 2926, 2853, 2095, 1445, 1251 cm^{-1}.

[182] Fleet, G. W. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 971-978.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{17}N_3Na$ [M+Na^+]: 214.13147; found: 214.13140.

5-Cyclohexylidenepent-4-en-1-amine (II.65)



$C_{11}H_{19}N$
Mol. Wt.: 165.2753

To a solution of **II.64** (455 mg, 2.38 mmol, 1 eq) in Et_2O (10 mL) at 0 °C were added triphenylphosphine (936 mg, 3.57 mmol, 1.5 eq) then H_2O (64.0 µL, 3.57 mmol, 1.5 eq). After 17 h at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with 1M aq. HCl then washed with Et_2O. The aqueous layer was basified by addition of 1M aq. NaOH then extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give **II.65** (338 mg, 86%) as a pale yellow oil. Crude material was used without further purification.

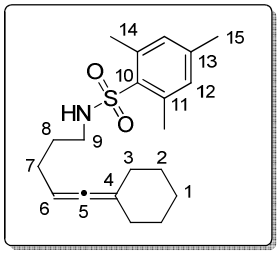
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.98-4.94 (m, 1H, H_6), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $2H_9$), 2.10-2.07 (m, 4H, $4H_3$), 2.02-1.97 (m, 2H, $2H_7$), 1.58-1.49 (m, 8H, $2H_8$ + $4H_1$ + $2H_2$), 1.19 (br s, 2H, $2NH_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ198.5 (C^{IV}, C_5), 102.9 (C^{IV}, C_4), 88.3 (CH, C_6), 41.7 (CH_2, C_9), 33.3 (CH_2, C_8), 31.9 (CH_2, 2C, $2C_3$), 27.7 (CH_2, 2C, $2C_2$), 26.8 (CH_2, C_7), 26.3 (CH_2, C_1).

IR ν_{max} (neat) 3350, 2925, 2852, 1962, 1573, 1481, 1445, 1310 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{20}N$ [M+H^+]: 166.15903; found: 166.15887.

***N*-(5-Cyclohexylidenepent-4-enyl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (I.11)**[183]



$C_{20}H_{29}NO_2S$
Mol. Wt.: 347.5148

To a solution of **II.65** (338 mg, 2.04 mmol, 1 eq) in 10% aqueous NaOH solution (30 mL) at 0 °C was added a solution of 2-mesitylenesulfonyl chloride (447 mg, 2.04 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (7.5 mL). The reaction was stirred at 0 °C for 1 h. The aqueous layer was extracted with $CHCl_3$ and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 80/20) afforded **I.11** (509 mg, 72%) as a white solid.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[6]

White solid; **mp**: < 50 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (s, 2H, $2H_{12}$), 4.89-4.84 (m, 1H, H_6), 4.40-4.37 (m, 1H, NH), 2.92 (q, J = 6.8 Hz, 2H, $2H_9$), 2.64 (s, 6H, $6H_{14}$), 2.30 (s, 3H, $3H_{15}$), 2.03-2.00 (m, 4H, $4H_3$), 1.91 (q, J = 6.8 Hz, 2H, $2H_7$), 1.56-1.41 (m, 8H, $2H_8 + 2H_1 + 4H_2$).

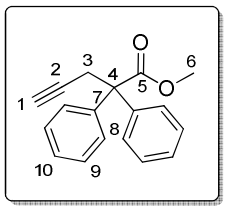
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 198.5 (C^{IV}, C_5), 142.2 (C^{IV}, C_{10}), 139.2 (C^{IV}, 2C, $2C_{11}$), 133.9 (C^{IV}, C_{13}), 132.1 (CH, 2C, $2C_{12}$), 103.4 (C^{IV}, C_4), 87.4 (CH, C_6), 42.1 (CH_2, C_9), 31.8 (CH_2, 2C, $2C_3$), 28.8 (CH_2, C_8), 27.6 (CH_2, 2C, $2C_2$), 26.4 (CH_2, C_7), 26.2 (CH_2, C_1), 23.1 (CH_3, 2C, $2C_{14}$), 21.1 (CH_3, C_{15}).

IR ν_{max} (neat) 3302, 2925, 2852, 1964, 1604, 1566, 1446, 1321, 1153, 1082 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{29}O_2NNaS$ [M+Na^+]: 370.18112; found: 370.18154.

[183] Saab, N. H.; West, E. E.; Bieszk, N. C.; Preuss, C. V.; Mank, A. R.; Casero, R. A. Jr.; Woster, P. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2998-3004.

Methyl 2,2-diphenylpent-4-ynoate (II.66)[95]



$C_{18}H_{16}O_2$
Mol. Wt.: 264.3184

To a solution of DIPA (7.50 mL, 53.0 mmol, 1.2 eq) in THF (75 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2M in hexanes, 26.5 mL, 53.0 mmol, 1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 h. To this solution was added a solution of methyl diphenylacetate (10.00 g, 44.0 mmol, 1 eq) in THF (60 mL) at -78 °C. After 30 min at -78 °C, the resulting solution was treated with propargyl bromide (80 wt% in toluene, 5.20 mL, 48.6 mmol, 1.1 eq), stirred for 30 min then warmed slowly to rt and stirred overnight. The resulting solution was hydrolyzed with saturated aqueous NH_4Cl solution, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 30/1 to 15/1) afforded **II.66** (7.40 g, 63%) as a yellow oil.

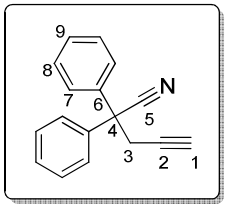
The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[95]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.26 (m, 10H, $4H_8$ + $4H_9$ + $2H_{10}$), 3.74 (s, 3H, $3H_6$), 3.29 (d, J = 2.6 Hz, 2H, $2H_3$), 1.92 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0 (C^{IV}, C_5), 141.5 (C^{IV}, 2C, $2C_7$), 129.0 (CH, 4C, $4C_8$ or $4C_9$), 128.0 (CH, 4C, $4C_9$ or $4C_8$), 127.4 (CH, 2C, C_{10}), 81.1 (C^{IV}, C_2), 72.0 (CH, C_1), 60.0 (C^{IV}, C_4), 52.8 (CH_3, C_6), 29.5 (CH_2, C_3).

IR ν_{max} (neat) 3289, 1732, 1600, 1496, 1448, 1434, 1230, 1035, 747, 699 cm^{-1}.

2,2-Diphenyl-4-pentynenitrile (II.67)[95]



$C_{17}H_{13}N$
Mol. Wt.: 231.2918

To a solution of DIPA (4.80 mL, 34.0 mmol, 1.32 eq) in THF (35 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2M in hexanes, 15.5 mL, 31.0 mmol, 1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 h. To this solution was added a solution of diphenylacetonitrile (5.00 g, 26.0 mmol, 1 eq) in THF (35 mL) at -78 °C. After 15 min at -78 °C, the resulting solution was treated with propargyl bromide (80 wt% in toluene, 3.50 mL, 32.3 mmol, 1.25 eq), stirred for 30 min, warmed slowly to rt and stirred overnight. The resulting solution was hydrolyzed with a saturated aqueous NH_4Cl solution, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et_2O gradient: 80/20 to 70/30) afforded **II.67** (5.62 g, 94%) as an orange oil.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[95]

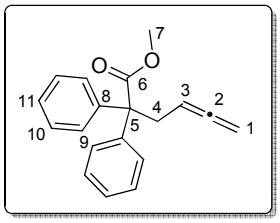
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.32 (m, 10H, $4H_7$ + $4H_8$ + $2H_9$), 3.26 (d, J = 2.7 Hz, 2H, $2H_3$), 2.14 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 139.0 (C^{IV}, 2C, $2C_6$), 129.0 (CH, 4C, $4C_8$), 128.5 (CH, 2C, $2C_9$), 127.2 (CH, 4C, $4C_7$), 121.7 (C^{IV}, C_5), 78.3 (C^{IV}, C_2), 73.4 (CH, C_1), 51.3 (C^{IV}, C_4), 31.0 (CH_2, C_3).

IR ν_{max} (neat) 2240, 2125, 1598, 1493, 1449 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{13}NNa$ [M+Na^+]: 254.09402; found: 254.09438.

Methyl 2,2-diphenylhexa-4,5-dienoate (II.68)[95]



$C_{19}H_{18}O_2$
Mol. Wt.: 278.345

To a solution of compound **II.66** (7.40 g, 28.0 mmol, 1 eq) in 1,4-dioxane (260 mL) were added *p*-formaldehyde (1.68 g, 56.0 mmol, 2 eq), DIPA (15.7 g, 56.0 mmol, 2 eq) and CuBr (1.61 g, 11.0 mmol, 0.4 eq). The resulting mixture was refluxed overnight, cooled to rt, and concentrated under vacuum. The resulting residue was dissolved with Et_2O, filtered through a

short pad of silica gel and the filtrate was concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 30/1) afforded **II.68** (4.10 g, 53%) as a yellow oil.

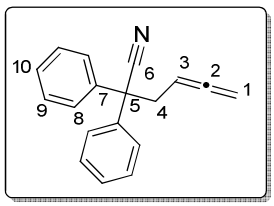
The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[95]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.24 (m, 10H, $4H_9$ + $4H_{10}$ + $2H_{11}$), 4.88 (quint.$_{app}$, J = 7.2 Hz, 1H, H_3), 4.45 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H, $2H_1$), 3.71 (s, 3H, $3H_7$), 3.13 (dt, J = 7.6, 2.4 Hz, 2H, $2H_4$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 210.1 (C^{IV}, C_2), 174.4 (C^{IV}, C_6), 142.2 (C^{IV}, 2C, $2C_8$), 129.0 (CH, 4C, $4C_9$ or $4C_{10}$), 127.9 (CH, 4C, $4C_{10}$ or $4C_9$), 126.9 (CH, 2C, $2C_{11}$), 85.8 (CH, C_3), 73.8 (CH_2, C_1), 60.6 (C^{IV}, C_5), 52.3 (CH_3, C_7), 38.1 (CH_2, C_4).

IR ν_{max} (neat) 3060, 3028, 2951, 1956, 1730, 1599, 1495, 1447, 1277, 1057, 845, 699 cm^{-1}.

2,2-Diphenyl-4,5-hexadienenitrile (II.69)[95]



$C_{18}H_{15}N$
Mol. Wt.: 245.3184

To a solution of alkyne **II.67** (5.62 g, 24.0 mmol, 1 eq) in 1,4-dioxane (120 mL) were successively added *p*-formaldehyde (1.46 g, 48.6 mmol, 2 eq), DIPA (4.92 g, 48.6 mmol, 2 eq) and CuBr (1.39 g, 9.70 mmol, 0.4 eq). The resulting mixture was refluxed overnight, cooled to rt, and concentrated under vacuum. The resulting residue was dissolved in EtOAc, filtered through a short pad of silica gel (EtOAc) and the filtrate was concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) afforded **II.69** (3.83 g, 64%) as an orange oil.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[95]

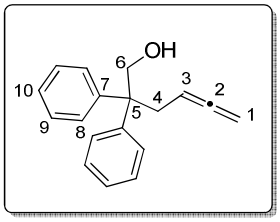
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.29 (m, 10H, $4H_8$ + $4H_9$ + $2H_{10}$), 5.09-5.02 (m, 1H, H_3), 4.67 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H, $2H_1$), 3.10 (dt, J = 7.6, 2.4 Hz, 2H, $2H_4$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 210.6 (C^{IV}, C_2), 139.7 (C^{IV}, 2C, $2C_7$), 129.0 (CH, 4C, $4C_9$), 128.1 (CH, 2C, $2C_{10}$), 127.3 (CH, 4C, $4C_8$), 122.0 (C^{IV}, C_6), 84.6 (CH, C_3), 75.5 (CH_2, C_1), 52.2 (C^{IV}, C_5), 39.6 (CH_2, C_4).

IR ν_{max} (neat) 2236, 1955, 1734, 1598, 1494, 1448, 1242 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{15}NNa$ [M+Na^+]: 268.10967; found: 268.11007.

2,2-Diphenyl-4,5-hexadien-1-ol (II.13)[95]



$C_{18}H_{18}O$
Mol. Wt.: 250.3349

To a solution of $LiAlH_4$ (1.10 g, 29.5 mmol, 2 eq) in Et_2O (200 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of **II.68** (4.10 g, 14.7 mmol, 1 eq) in Et_2O (70 mL) and the resulting suspension was stirred for 1 h. The reaction mixture was treated with 10% aqueous NaOH solution and filtered through silica gel. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) afforded **II.13** (2.03 g, 55%) as a pale yellow solid.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[95]

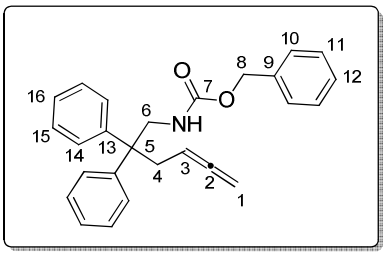
Pale yellow solid; **mp** < 50 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.19 (m, 10H, $4H_8$ + $4H_9$ + $2H_{10}$), 4.72 (quint.$_{app}$, J = 7.2 Hz, 1H, H_3), 4.58 (dt, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H, $2H_1$), 4.20 (s, 2H, $2H_6$), 2.94 (dt, J = 8.0, 2.4 Hz, 2H, $2H_4$), 1.21 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 209.9 (C^{IV}, C_2), 145.1 (C^{IV}, 2C, $2C_7$), 128.4 (CH, 6C, $4C_8$ or $4C_9$ + $2C_{10}$), 126.6 (CH, 4C, $4C_9$ or $4C_8$), 85.8 (CH, C_3), 74.1 (CH_2, C_1), 68.2 (CH_2, C_6), 52.3 (C^{IV}, C_5), 36.4 (CH_2, C_4).

IR ν_{max} (neat) 3567, 3428, 3058, 3026, 1954, 1599, 1495, 1446, 1232, 1039, 1020, 843, 757, 699 cm^{-1}.

Benzyl (2,2-diphenyl-4,5-hexadienyl)carbamate (II.71)[95]



$C_{26}H_{25}NO_2$
Mol. Wt.: 383.4822

To a solution of $LiAlH_4$ (3.56 g, 94.0 mmol, 3.1 eq) in Et_2O (100 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of **II.69** (7.49 g, 30.0 mmol, 1 eq) in Et_2O (50 mL) and the resulting suspension was stirred for 3 h at rt. The reaction mixture was cooled to 0 °C and H_2O (5 mL), 15% aqueous NaOH solution (5 mL) and H_2O (5 mL) were added sequentially. The resulting suspension was filtered and the precipitate was extracted with Et_2O. The combined organic layers were concentrated to give the crude amine **II.70** (7.17 g, 94%) as a yellow oil which was used in the subsequent transformation without further purification.

To a solution of amine (7.17 g, 28.8 mmol, 1 eq) and $NaHCO_3$ (3.60 g, 43.1 mmol, 1.5 eq) in EtOH/H_2O (1:1, 140 mL) was slowly added benzyl chloroformate (97 wt%, 5.10 mL, 34.5 mmol, 1.2 eq) at rt. The resulting suspension was stirred for 45 min, diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 30/1 to 15/1) afforded **II.71** (6.18 g, 56%) as a yellow oil.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[95]

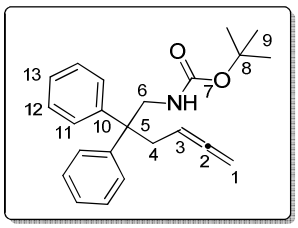
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.18 (m, 15H, $2H_{10}$ + $2H_{11}$ + H_{12} + $4H_{14}$ + $4H_{15}$ + $2H_{16}$), 5.05 (s, 2H, $2H_8$), 4.75-4.71 (m, 1H, H_3), 4.50-4.48 (m, 2H, $2H_1$), 4.36 (br s, 1H, NH), 3.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H, $2H_6$), 2.85-2.83 (m, 2H, $2H_4$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 210.1 (C^{IV}, C_2), 156.4 (C^{IV}, C_7), 145.0 (C^{IV}, 2C, $2C_{13}$), 136.6 (C^{IV}, C_9), 128.6 (CH, 3C, $3CH_{Ar}$), 128.4 (CH, 5C, $5CH_{Ar}$), 128.2 (CH, 5C, $5CH_{Ar}$), 126.7 (CH, 2C, $2CH_{Ar}$), 85.2 (CH, C_3), 74.0 (CH_2, C_1), 66.8 (CH_2, C_8), 50.7 (C^{IV}, C_5), 48.0 (CH_2, C_6), 37.4 (CH_2, C_4).

IR ν_{max} (neat) 1955, 1723, 1512, 1448, 1223 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{25}NNaO_2$ [M+Na^+]: 406.17775; found: 406.17770.

***Tert*-Butyloxy (2,2-diphenyl-4,5-hexadienyl)carbamate (II.72)**



$C_{23}H_{27}NO_2$
Mol. Wt.: 349.466

To a solution of crude **II.70** (3.05 g, 12.2 mmol, 1 eq) in THF (35 mL) were added distillated Et_3N (2.60 mL, 18.3 mmol, 1.50 eq), DMAP (149 mg, 1.22 mmol, 0.1 eq) and Boc_2O (2.65 g, 12.2 mmol, 1 eq). After 6 h at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with H_2O and the separated aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to afford a yellow solid. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 80/20) afforded **II.72** (1.70 g, 40%) as a white solid.

White solid; **mp**: 74-76 °C.

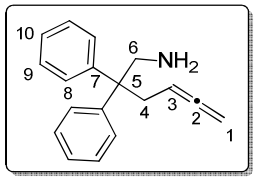
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.18 (m, 10H, $4H_{11}$ + $4H_{12}$ + $2H_{13}$), 4.74-4.70 (m, 1H, H_3), 4.51-4.50 (m, 2H, $2H_1$), 4.15 (br s, 1H, NH), 3.90 (d, J = 5.6 Hz, 2H, $2H_6$), 2.87-2.82 (m, 2H, $2H_4$), 1.37 (s, 9H, $9H_9$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 210.1 (C^{IV}, C_2), 155.8 (C^{IV}, C_7), 145.3 (C^{IV}, 2C, $2C_{10}$), 128.4 (CH, 4C, $4C_{11}$ or $4C_{12}$), 128.3 (CH, 4C, $4C_{12}$ or $4C_{11}$), 126.6 (CH, 2C, $2C_{13}$), 85.3 (CH, C_3), 79.4 (C^{IV}, C_8), 73.9 (CH_2, C_1), 50.7 (C^{IV}, C_5), 47.3 (CH_2, C_6), 37.5 (CH_2, C_4), 28.5 (CH_3, 3C, $3C_9$).

IR ν_{max} (neat) 1956, 1716, 1501, 1447, 1366, 1238, 1168 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{27}NNaO_2$ [M+Na^+]: 372.19340; found: 372.19320.

2,2-Diphenyl-4,5-hexadienylamine (II.70)



$C_{18}H_{19}N$
Mol. Wt.: 249.3502

To a solution of **II.72** (751 mg, 2.20 mmol) in CH_2Cl_2 (22 mL) was added TFA (981 mg, 8.60 mmol) and the reaction was stirred at rt overnight. The reaction mixture was hydrolyzed with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution then washed with brine and the separated aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc gradient: 50/50 to 30/70) afforded **II.70** (389 mg, 72%) as a colorless oil.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[95]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.18 (m, 10H, $4H_8$ + $4H_9$ + $2H_{10}$), 4.69-4.62 (m, 1H, H_3), 4.59-4.57 (m, 2H, $2H_1$), 3.38 (s, 2H, $2H_6$), 2.88 (dt, J = 7.6, 2.4 Hz, 2H, $2H_4$), 0.89 (br s, 2H, $2NH_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 209.7 (C^{IV}, C_2), 146.1 (C^{IV}, 2C, $2C_7$), 128.4 (CH, 4C, $4C_8$ or $4C_9$), 128.2 (CH, 4C, $4C_9$ or $4C_8$), 126.3 (CH, 2C, $2C_{10}$), 85.8 (CH, C_3), 74.0 (CH_2, C_1), 52.0 (C^{IV}, C_5), 48.9 (CH_2, C_6), 36.5 (CH_2, C_4).

IR ν_{max} (neat) 1954, 1599, 1494, 1444 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{20}N$ [M+H^+]: 250.15903; found: 250.15857.

Cycloisomerization of allenol and allenamide

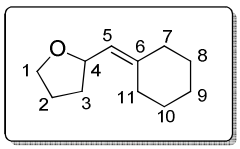
General procedure

General procedure 1: To a premixed (5 min, rt) solution of Ph_3PAuCl (5 mol%) and $AgSbF_6$ (5 mol%) in benzene (1.5 mL) at rt was added a solution of allenol (1.0 eq) in benzene (1,5 mL). After stirring at rt for t(h), the mixture was filtered through a silica gel plug (Et_2O) and concentrated under reduced pressure. Crude product was then purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure 2: To a premixed (5 min, rt) solution of **II.52** (5 mol%) and $AgSbF_6$ (5 mol%) in benzene (1.5 mL) at rt was added a solution of allenol (1.0 eq) in benzene (1,5 mL). After stirring at rt for t(h), the mixture was filtered through a silica gel plug (Et_2O) and concentrated under reduced pressure. Crude product was then purified by flash chromatography on silica gel.

For compound **I.13** and **II.77**, methylphenyl sulfone (1 eq) was used as the internal standard.

2-(Cyclohexylidenemethyl)tetrahydrofuran (I.13)



$C_{11}H_{18}O$
Mol. Wt.: 166.26

According to *general procedure 1*, allenol **I.10** (34.1 mg, 0.205 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with Ph_3PAuCl (5.1 mg, 10.3 μmol, 5 mol%) and $AgSbF_6$ (3.5 mg, 10.3 μmol, 5 mol%) in benzene (rt, 10 min, conversion: 100%). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 70/30), **I.13** was isolated as a colorless oil (29.2 mg, 86%).

According to *general procedure 2*, allenol **I.10** (34.8 mg, 0.209 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with **II.52** (9.2 mg, 10.5 μmol, 5 mol%) and $AgSbF_6$ (3.6 mg, 10.5 μmol, 5 mol%) in benzene (rt, 14 h min, conversion: 100%). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 70/30), **I.13** was isolated as a colorless oil (26.5 mg, 76%).

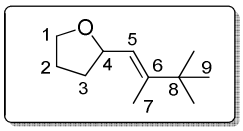
The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[6]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_5), 4.55-4.50 (m, 1H, H_4), 3.91-3.86 (m, 1H, H_1), 3. 75-3.69 (m, 1H, H_1), 2.17-1.82 (m, 7H), 1.53-1.48 (m, 7H) [$2H_2$ + $2H_3$ + $2H_7$ + $2H_8$ + $2H_9$ + $2H_{10}$ + $2H_{11}$].

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.7 (C^{IV}, C_6), 122.7 (CH, C_5), 75.0 (CH, C_4), 67.8 (CH_2, C_1), 37.1 (CH_2, C_{Cy}), 32.9 (CH_2, C_3), 29.3 (CH_2, C_{Cy}), 28.4 (CH_2, C_{Cy}), 27.9 (CH_2, C_{Cy}), 26.8 (CH_2, C_{Cy}), 26.3 (CH_2, C_2).

IR ν_{max} (neat) 2926, 2853, 1671, 1446, 1051 cm^{-1}.

(*E*)-2-(2,3,3-Trimethylbut-1-enyl)tetrahydrofuran (II.77)



$C_{11}H_{20}O$
Mol. Wt.: 168.2759

According to *general procedure 1*, allenol **II.63** (34.5 mg, 0.205 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with Ph_3PAuCl (5.1 mg, 10.3 μmol, 5 mol%) and $AgSbF_6$ (3.5 mg, 10.3 μmol, 5 mol%) in benzene (rt, 4-5 j, conversion: 78%). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 90/10 to 70:30), **II.77** was isolated as a colorless oil (23.8 mg, 69%).

According to *general procedure 2*, allenol **II.63** (36.3 mg, 0.22 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with **II.52** (9.5 mg, 10.8 μmol, 5 mol%) and $AgSbF_6$ (3.7 mg, 10.8 μmol, 5 mol%) in benzene (rt, 4-5 j, conversion: 75%). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 90/10 to 70:30), **II.77** was isolated as a colorless oil (24.2 mg, 67%).

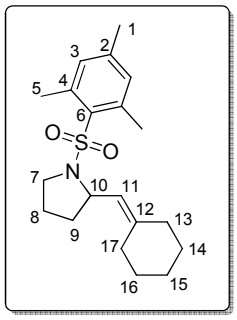
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_5), 4.53-4.47 (m, 1H, H_4), 3.93-3.88 (m, 1H, H_1), 3.76-3.71 (dt, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H, H_1), 2.06-1.87 (m, 3H, $2H_2$ + H_3), 1.69 (d, J = 1.2 Hz, 3H, $3H_7$), 1.55-1.43 (m, 1H, H_3), 1.04 (s, 9H, $9H_9$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 146.8 (C^{IV}, C_6), 122.8 (CH, C_5), 76.6 (CH, C_4), 67.8 (CH_2, C_1), 36.2 (C^{IV}, C_8), 32.7 (CH_2, C_3), 29.0 (CH_3, 3C, $3C_9$), 26.3 (CH_2, C_2), 13.3 (CH_3, C_7).

IR ν_{max} (neat) 2964, 2869, 1655, 1464, 1376, 1361, 1052, 923 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{20}NaO$ [M+Na^+]: 191.14064; found: 191.14079.

2-(Cyclohexylidenemethyl)-1-(mesitylsulfonyl)pyrrolidine (I.14)



$C_{20}H_{29}NO_2S$
Mol. Wt.: 347.5148

According to *general procedure 1*, allenol **I.11** (68.9 mg, 0.198 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with Ph_3PAuCl (4.9 mg, 9.91 μmol, 5 mol%) and $AgSbF_6$ (3.4 mg, 9.91 μmol, 5 mol%) in benzene (rt, 1 h). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 90/10), **I.14** was isolated as a colorless oil (49.2 mg, 71%).

According to *general procedure 2*, allenol **I.11** (69 mg, 0.199 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with **II.52** (8.7 mg, 9.93 μmol, 5 mol%) and $AgSbF_6$ (3.4 mg, 9.93 μmol, 5 mol%) in benzene (rt, 15 h). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 90/10), **I.14** was isolated as a colorless oil (52.5 mg, 76%).

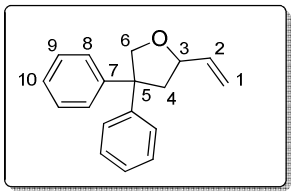
The spectral data are in agreement with the one reported in the literature.[6]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (s, 2H, $2H_3$), 4.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H_{11}), 4.50-4.46 (m, 1H, H_{10}), 3.60 (dt, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H, H_7), 3.28 (dt, J = 10.0, 6.6 Hz, 1H, H_7), 2.60 (s, 6H, $6H_5$), 2.26 (s, 3H, $3H_1$), 2.12-2.04 (m, 1H, H_9), 2.01-1.98 (m, 2H, $2H_{Cy}$), 1.93-1.84 (m, 2H, H_8), 1.81-1.75 (m, 1H, H_{Cy}), 1.71-1.64 (m, 1H, H_{Cy}), 1.61-1.53 (m, 1H, H_9), 1.45-1.26 (m, 6H, $6H_{Cy}$) [$2H_{13}$ + $2H_{14}$ + $2H_{15}$ + $2H_{16}$ + $2H_{17}$].

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.1 (C^{IV}, C_{12}), 140.7 (C^{IV}, C_2 or C_6), 140.3 (C^{IV}, 2C, $2C_4$), 134.2 (C^{IV}, C_6 or C_2), 131.7 (CH, 2C, $2C_3$), 122.1 (CH, C_{11}), 56.5 (CH, C_{10}), 47.6 (CH_2, C_7), 36.9 (CH_2, C_{Cy}), 34.8 (CH_2, C_9), 28.9 (CH_2, C_{Cy}), 28.2 (CH_2, C_{Cy}), 27.5 (CH_2, C_{Cy}), 26.7 (CH_2, C_{Cy}), 24.6 (CH_2, C_8), 23.0 (CH_3, 2C, $2C_5$), 21.0 (CH_3, C_1).

IR ν_{max} (neat) 2925, 2852, 1604, 1566, 1447, 1313, 1188, 1150, 1060, 986, 851, 673 cm^{-1}.

Tetrahydro-4,4-diphenyl-2-vinylfuran (II.16)



$C_{18}H_{18}O$
Mol. Wt.: 250.3349

According to *general procedure 1* using toluene instead of benzene, allenol **II.13** (50 mg, 0.20 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with Ph_3PAuCl (5.0 mg, 10 μmol, 5 mol%) and $AgSbF_6$ (3.4 mg, 10 μmol, 5 mol%) in toluene (rt, 15 min). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 99/1), **II.16** was isolated as a colorless oil (10 mg, 20%).

According to *general procedure 2* using toluene instead of benzene, allenol **II.13** (100 mg, 0.40 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with **II.52** (17.6 mg, 20 μmol, 5 mol%) and $AgSbF_6$ (6.9 mg, 20 μmol, 5 mol%) in toluene (rt, 36 h). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 99/1), **II.16** was isolated as a colorless oil (47 mg, 47%).

According to *general procedure 2*, allenol **II.13** (49.8 mg, 0.199 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with **II.52** (8.8 mg, 9.95 μmol, 5 mol%) and $AgSbF_6$ (3.4 mg, 9.95 μmol, 5 mol%) in benzene (rt, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 99/1), **II.16** was isolated as a colorless oil (16.9 mg, 34%).

According to *general procedure 2* using AgOTf instead of $AgSbF_6$, allenol **II.13** (50.6 mg, 0.202 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with **II.52** (8.9 mg, 10.1 μmol, 5 mol%) and AgOTf (2.6 mg, 10.1 μmol, 5 mol%) in benzene (rt, 36 h). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 99/1), **II.16** was isolated as a colorless oil (23.3 mg, 46%).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[184]

[184] Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3131-3135.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.29 (m, 6H, $4H_9$ + $2H_{10}$), 7.25-7.19 (m, 4H, $4H_8$), 5.91 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H, H_2), 5.25 (dt, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H, H_1), 5.11 (dt, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, H_1'), 4.69 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H, H_6), 4.48-4.42 (m, 1H, H_3), 4.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_6'), 2.68 (ddd, *J* = 12.2, 6.0, 1.0 Hz, 1H, H_4), 2.46 (dd, *J* = 12.2, 9.7 Hz, 1H, H_4').

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 146.1 (C^{IV}, C_7), 145.7 (C^{IV}, C_7'), 139.0 (CH, C_2), 128.6 (CH, 2C), 128.5 (CH, 2C), 127.30 (CH, 2C), 127.27 (CH, 2C) [$4C_8$ + $4C_9$], 126.6 (CH, C_{10}), 126.5 (CH, C_{10}'), 116.0 (CH_2, C_1), 79.8 (CH, C_3), 77.1 (CH_2, C_6), 56.3 (C^{IV}, C_5), 45.3 (CH_2, C_4).

IR ν_{max} (neat) 3059, 2924, 2864, 1599, 1494, 1426, 1057, 960, 758, 700 cm^{-1}.

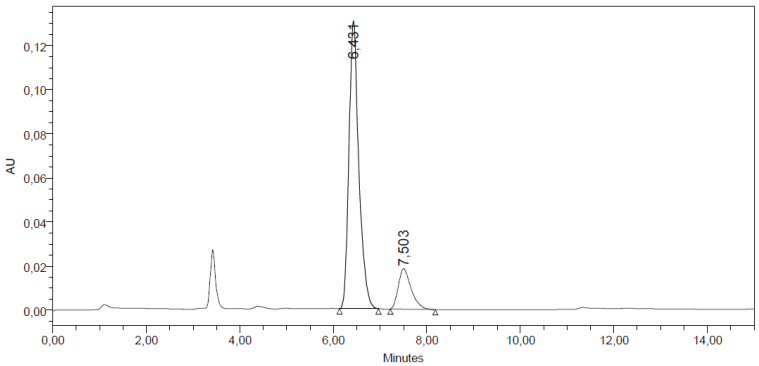
HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{18}NaO$ [*M*+Na^+]: 273.12499; found: 273.12519.

Enantioselective cycloisomerization

According to *general procedure 1* using Ag(*S*)TRIP **I.12** instead of $AgSbF_6$, allenol **II.13** (50.2 mg, 0.201 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with Ph_3PAuCl (5.0 mg, 10.0 µmol, 5 mol%) and (*S*)-**I.12** (8.6 mg, 10.0 µmol, 5 mol%) in benzene (rt, 12 h). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 99/1), **II.16** was isolated as a colorless oil (38.5 mg, 77%, 69% *ee*).

$[\alpha]_D$ +87.5 (*c* 0.80, $CHCl_3$, 69% *ee*).

Chiral HPLC analysis: AD-H column, 98/2 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 1.0 mL/min, tr_1 = 6.43 min (major), tr_2 = 7.50 min (minor isomer), 69% *ee*.

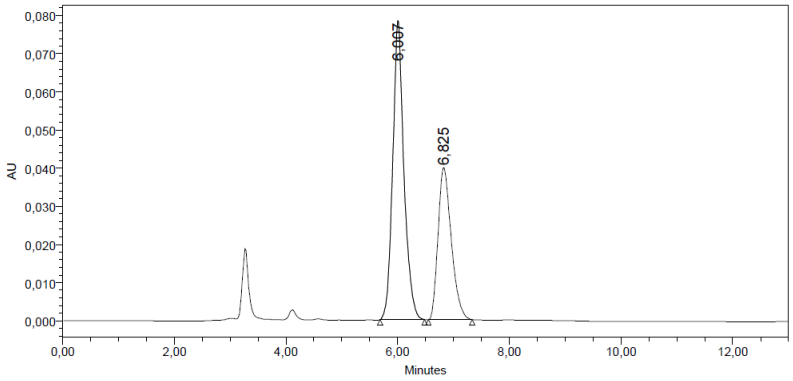


	RT	Area	% Area	Height
1	6,431	1919085	84,58	130577
2	7,503	349990	15,42	18414

According to *general procedure 2* using Ag(*S*)TRIP **I.12** instead of $AgSbF_6$, allenol **II.13** (50.4 mg, 0.201 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization by treatment with **II.52** (8.9 mg, 10.1 µmol, 5 mol%) and (*S*)-**I.12** (8.7 mg, 10.1 µmol, 5 mol%) in benzene (rt, 1.5 d). After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 99/1), **II.16** was isolated as a colorless oil (35.4 mg, 70%, 25% *ee*).

$[\alpha]_D$ +25.7 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 25% *ee*).

Chiral HPLC analysis: AD-H column, 98/2 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 1.0 mL/min, tr_1 = 6.01 min (major), tr_2 = 6.83 min (minor isomer), 25% *ee*.



	RT	Area	% Area	Height
1	6,007	1091276	62,40	78632
2	6,825	657467	37,60	39926

General procedure for *β*-hydroxyallenynes

General procedure 3: To a premixed (10 min, rt) solution of Ph_3PAuCl (2.5 mg, 50 µmol, 2 mol%) in CH_2Cl_2 (8.7 mL, *c* 0.05M) was added $AgSbF_6$ (1.7 mg, 50 µmol, 2 mol%). After 10 min at rt, *β*-hydroxy-allenyne (0.44 mmol, 1 eq) was added. After 15 min at rt, the reaction mixture was filtered over a short pad of silica (Et_2O) and concentrated under reduced pressure. Crude product was then purified by flash chromatography on silica gel to give **II.80** and **II.81** with isolated yield.

General procedure 4: To a premixed (10 min, rt) solution of **II.52** (7.7 mg, 8.7 µmol, 2 mol%) in CH_2Cl_2 (5 mL, *c* 0.05M) was added $AgSbF_6$ (3.0 mg, 8.7 µmol, 2 mol%). After 10 min at rt, *β*-hydroxy-allenyne (0.25 mmol, 1 eq) was added. After 15 min at rt, the reaction mixture was filtered over a short pad of silica (Et_2O) and concentrated under reduced pressure. Crude product was then purified by flash chromatography on silica gel to give **II.80** and **II.81** with isolated yield.

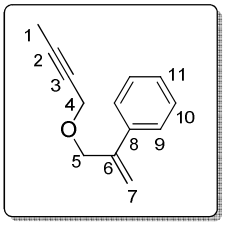
The characterization of compounds **II.80**,[131] **II.81**,[131] has been described in the literature.

Part 2: Iridium-catalyzed cycloisomerizations

Preparation of starting material

The characterization of compounds **II.136**,[157] **II.137**,[157] **II.138**,[157] **III.139**,[179] **III.140**,[179] **II.141**,[158] **II.142**,[157] **II.143**,[157] **II.144,**[185] **II.146**[158] has been described in the literature.

1-(1-(But-2-ynyloxy)prop-2-en-2-yl)benzene (II.133)[186]



$C_{13}H_{14}O$
Mol. Wt.: 186.2497

To a suspension of NaH (60% in oil, 77.3 mg, 3.22 mmol, 1.2 eq) in DMF (1.5 mL) at 0 °C, under argon, was added a solution of 2-phenylprop-2-en-1-ol **II.132** (216 mg, 1.61 mmol, 1 eq) in DMF (1 mL). After 30 min at 0 °C, the mixture was allowed to reach rt. 1-bromobut-2-yne (0.14 mL, 1.50 mmol, 0.93 eq) was added and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was treated with H_2O and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with H_2O then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 98/2) afforded **II.179** (86.6 mg, 29 %) as a colorless oil.

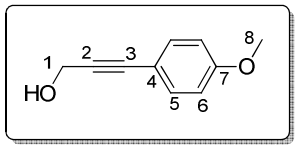
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[157]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.51 (m, 2H, $2H_9$), 7.26-7.38 (m, 3H, $2H_{10}$ + H_{11}), 5.56 (s, 1H, H_7), 5.38 (s, 1H, $H_{7'}$), 4.46 (s, 2H, $2H_5$), 4.16 (q, J = 2.3 Hz, 2H, $2H_4$), 1.88 (t, J = 2.3 Hz, 3H, $3H_1$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143.8 (C^{IV}, C_6), 138.8 (C^{IV}, C_8), 128.5 (CH, 2C, $2C_9$ or $2C_{10}$), 127.9 (CH, C_{11}), 126.2 (CH, 2C, $2C_{10}$ or $2C_9$), 115.0 (CH_2, C_7), 82.8 (C^{IV}, C_2 or C_3), 75.2 (C^{IV}, C_3 or C_2), 71.4 (CH_2, C_5), 57.8 (CH_2, C_4), 3.8 (CH_3, C_1).

[185] S. I. Lee, S. M. Kim, S. Y. Kim, Y. K. Chung, *Synlett* **2006**, 2256.
[186] Akbey, U.; Granados-Focil, S.; Coughlin, E. B.; Graf, R.; Spiess, H. W. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 9151-9160.

3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (II.134)[187]



$C_{10}H_{10}O_2$
Mol. Wt.: 162.1852

To a pre-stirred (30 min, rt) mixture of *p*-iodoanisole (2.50 g, 10.7 mmol, 1 eq), K_2CO_3 (3.54 g, 25.6 mmol, 2.4 eq), CuI (81.4 mg, 0.43 mmol, 0.06 eq), PPh_3 (224 mg, 0.86 mmol, 0.08 eq) and Pd/C (10% in carbon, 216 mg) in 1,2-dimethoxyethane (12 mL) and H_2O (12 mL) was added propargyl alcohol (1.60 mL, 27.8 mmol, 2.6 eq). After 7 h at 70 °C, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through a short pad of Celite® (EtOAc) and the volatiles were removed under vacuum. The residue was diluted with EtOAc and the separated aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 70/30 to 60/40) afforded **II.134** (1.33 g, 77 %) as a white solid.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[188]

White solid; **mp**: 72 °C. (lit.[188] mp: 74-75 °C).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $2H_5$), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $2H_6$), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H, $2H_1$), 3.80 (s, 3H, $3H_8$), 1.81 (t, J = 6.2 Hz, 1H, OH).

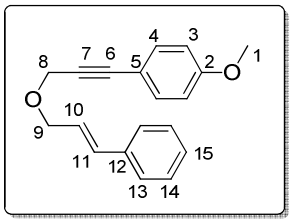
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.9 (C^{IV}, C_7), 133.3 (CH, 2C, $2C_5$), 114.8 (C^{IV}, C_4), 114.1 (CH, 2C, $2C_6$), 86.0 (C^{IV}, C_2), 85.8 (C^{IV}, C_3), 55.4 (CH_3, C_8), 51.8 (CH_2, C_1).

IR ν_{max} (neat) 3248, 2903, 2228, 1600, 1502, 1245, 1171, 1016, 832 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{10}NaO_2$ [M+Na^+]: 185.05730; found: 185.11498.

[187] Kudoh,, T.; Mori, T.; Shirahama, M.; Yamada, M.; Ishikawa, T.; Saito, S.; Kobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4939-4947.
[188] Paraskar, A. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5756-5762.

1-(3-(Cinnamyloxy)prop-1-ynyl)-4-methoxybenzene (II.135)[187]



$C_{19}H_{18}O_2$
Mol. Wt.: 278.345

To a solution of 3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol **II.134** (1.33 g, 8.20 mmol, 1 eq) in DMF (45 mL) at 0 °C was added NaH (60% in oil, 407 mg, 10.2 mmol, 1.24 eq). After 1 h at 0 °C, cinnamyl chloride (1.30 mL, 9.30 mmol, 1.13 eq) was slowly added. The mixture was stirred at rt for 14 h, quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc. The combined organic exctracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 95/5) afforded **II.135** (1.50 g, 65%) as a yellow oil.

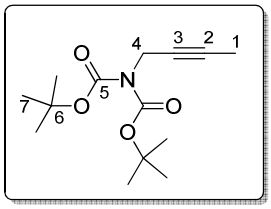
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.47 (m, 7H, $2H_4$ + $2H_{13}$ + $2H_{14}$ + H_{15}), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $2H_3$), 6.72 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H_{11}), 6.37 (dt, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H, H_{10}), 4.46 (s, 2H, $2H_8$), 4.34 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 2H, $2H_9$), 3.83 (s, 3H, $3H_1$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (C^{IV}, C_2), 136.7 (C^{IV}, C_{12}), 133.3 (CH, 2C, $2C_4$), 133.2 (CH, C_{11}), 128.6 (CH, 2C, $2C_{14}$), 127.8 (CH, C_{15}), 126.6 (CH, 2C, $2C_{13}$), 125.5 (CH, C_{10}), 114.8 (C^{IV}, C_5), 114.0 (CH, 2C, $2C_3$), 86.4 (C^{IV}, C_7), 83.8 (C^{IV}, C_6), 70.3 (CH_2, C_9), 58.1 (CH_2, C_8), 55.3 (CH_3, C_1).

IR ν_{max} (neat) 3026, 2841, 2229, 1604, 1505, 1246, 1069, 1029, 966, 829, 738 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{18}NaO_2$ [M+Na^+]: 301.11990; found 301.12024.

1-[*Bis*-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl) amino]-but-2-yne (II.152)[189]



$C_{14}H_{23}NO_4$
Mol. Wt.: 269.3367

[189] Anderson, J. C.; Flaherty, A.; Swarbrick, M. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9152-9156.

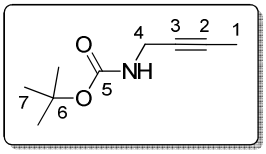
To a solution of 1-bromobut-2-yne (922 mg, 6.93 mmol, 1 eq) in DMF (10 mL) was added K_2CO_3 (2.58 g, 18.7 mmol, 2.7 eq) in one time. After 40 min at rt, a solution of di-*tert*-butyliminodicarbonate (1.13 g, 5.20 mmol, 0.75 eq) in DMF (5 mL) was added dropwise. After 5 h at rt, H_2O was added and the mixture was extracted with Et_2O. The combined organics layers were successively washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to afford **II.152** (1.48 g, 79%) as an orange waxy solid. The crude product was used without further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 (br s, 2H, $2H_4$), 1.79 (br s, 3H, $3H_1$), 1.52 (s, 18H, $18H_7$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.1 (C^{IV}, 2C, C_5), 82.8 (C^{IV}, 2C, $2C_6$), 78.3 (C^{IV}, C_3), 75.0 (C^{IV}, C_2), 36.4 (CH_2, C_4), 28.2 (CH_3, 6C, $6C_7$), 3.69 (CH_3, C_1).

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{23}NNaO_4$ [M+Na^+]: 292.15193; found 292.15182.

1-(*N*-*tert*-Butoxycarbonylamino)-but-2-yne (II.153)[189]



$C_9H_{15}NO_2$
Mol. Wt.: 169.2209

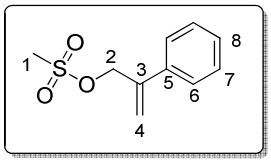
To a solution of **II.153** (750 mg, 2.78 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (21 mL) at rt was slowly added CF_3CO_2H (0.43 mL, 5.57 mmol, 2 eq). After 1 h, the solution was washed with 1M aq. NaOH and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were successively washed with H_2O then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to afford **II.153** (399 mg, 85%) as an orange waxy solid. The crude product was used without further purification.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[189]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.63 (br s, 1H, NH), 3.85 (br s, 2H, $2H_4$), 1.79 (t, J = 2.4 Hz, 3H, $3H_1$), 1.44 (s, 9H, $9H_7$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155.3 (C^{IV}, C_5), 79.3 (C^{IV}, C_6), 78.6 (C^{IV}, C_3), 75.3 (C^{IV}, C_2), 30.5 (CH_2, C_4), 28.2 (CH_3, 3C, $3C_7$), 3.17 (CH_3, C_1).

2-Phenylallyl methanesulfonate (II.154)[190]



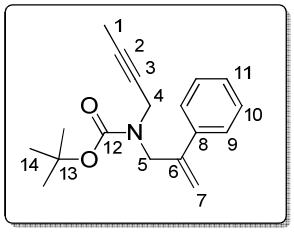
$C_{10}H_{12}O_3S$
Mol. Wt.: 212.2655

To a solution of 2-phenylprop-2-en-1-ol **II.132** (348 mg, 2.60 mmol, 1.1 eq) in CH_2Cl_2 (5.2 mL) was added triethylamine (0.46 mL, 3.30 mmol, 1.4 eq). The mixture was cooled to 0 °C and methanesulfonyl chloride (0.24 mL, 3.07 mmol, 1.3 eq). After 1 h 30 at 0 °C, the reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were successively washed with H_2O then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to afford **II.154** in a quantitative way as a pale yellow oil. The crude product was used without further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.26 (m, 5H, $2H_6$ + $2H_7$ + H_8), 5.65 (s, 1H, H_4), 5.48 (s, 1H, $H_{4'}$), 5.08 (s, 2H, $2H_2$), 2.89 (s, 3H, $3H_1$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.6 (C^{IV}, C_3), 136.6 (C^{IV}, C_5), 128.5 (CH, 2C, $2C_6$ or $2C_7$), 128.3 (CH, C_8), 125.8 (CH, 2C, $2C_7$ or $2C_6$), 117.7 (CH_2, C_4), 71.1 (CH_2, C_2), 37.6 (CH_3, C_1).

***tert*-Butyl but-2-ynyl-2-phenylallylcarbamate (II.155)**



$C_{18}H_{23}NO_2$
Mol. Wt.: 285.3807

To a suspension of NaH (60% in oil, 113 mg, 2.83 mmol, 1.2 eq) in DMF (2 mL) at 0 °C was added a solution of 1-(*N*-*tert*-Butoxycarbonylamino)-but-2-yne **II.153** (399 mg, 2.36 mmol, 1 eq) in DMF (1.5 mL). After 1 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of 2-phenylallyl methanesulfonate **II.154** (551 mg, 2.60 mmol, 1.1 eq) in DMF (1 mL) was added. After 24 h at rt, the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with Et_2O and EtOAc. The combined organic layers were successively washed with H_2O then brine, dried

[190] Makino, T.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 395-405.

over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to give *tert*-butyl but-2-ynyl-2-phenylallylcarbamate **II.155** as a colorless oil (280 mg, 42%).

^{1}H NMR (400 MHz, toluene-*d*$_8$, 343 K) δ 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H, $2H_9$), 7.11-7.02 (m, 3H, $2H_{10}$ + H_{11}), 5.25 (br s, 1H, H_7), 5.08 (q_{app}, J = 1.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.41 (s, 2H, $2H_5$), 3.96 (br s, 2H, $2H_4$), 1.46 (t, J = 2.4 Hz, 3H, $3H_1$), 1.37 (s, 9H, $9H_{14}$).

^{13}C NMR (100 MHz, toluene-*d*$_8$, 343 K) δ 155.0 (C^{IV}, C_{12}), 145.4 (C^{IV}, C_6 or C_8), 140.2 (C^{IV}, C_8 or C_6), 128.6 (CH, 2C, $2C_9$ or $2C_{10}$), 128.0 (CH, C_{11}), 127.0 (CH, 2C, $2C_{10}$ or $2C_9$), 113.8 (CH_2, C_7), 79.8 (C^{IV}, C_3), 79.2 (C^{IV}, C_{13}), 75.6 (C^{IV}, C_2), 49.9 (CH_2, C_5), 36.0 (CH_2, C_4), 28.6 (CH_3, 3C, $3C_{14}$), 3.06 (CH_3, C_1).

IR ν_{max} (neat) 2973, 2922, 1692, 1447, 1402, 1242, 1163, 1116, 872, 774, 700 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{23}NNaO_2$ [M+Na^+]: 308.16210; found 308.16147.

Cycloisomerization products

General procedure

General procedure 1: Preparation of racemic vinylcyclopropanes:[157] To a pre-stirred (10 min) suspension of Vaska iridium complex $IrCl(CO)(PPh_3)_2$ (15.6 mg, 0.020 mmol, 20 mol%) and $AgSbF_6$ (8.2 mg, 0.024 mmol, 24 mol%) in freshly distilled DME (1.5 mL) was added enyne (0.1 mmol, 1 eq) in one portion. A condenser was adapted and the reaction mixture was heated at 65 °C for 5 h. After cooling to rt, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica (Et_2O) and concentrated under reduced pressure. Subsequent purification by flash-chromatography on silica gel (pentane/EtOAc) afforded the desired racemic vinylcyclopropane.

*General procedure 2: Screening of the reaction conditions with enyne **II.136:*** In the glove box, in a vial equipped with a magnetic stirring bar were introduced the metal catalyst (0.020 mmol, 20 mol%) and the silver salt (0.024 mmol, 24 mol%). The vial was sealed then taken out of the glove box and freshly distilled solvent (0.5 mL) was added through the cap. To this pre-stirred (10 min) suspension was added, through the cap, a solution of enyne (0.1 mmol, 1 eq) in solvent (1.0 mL). The vial was then immersed in a pre-heated oil bath. After 23 h, the reactor was cooled to rt, opened and the reaction mixture was filtered through

a short pad of silica (Et_2O) then concentrated under reduced pressure. Subsequent purification by flash-chromatography on silica gel (pentane/EtOAc gradient: 97/3 to 95/5) afforded the desired cyclized product.

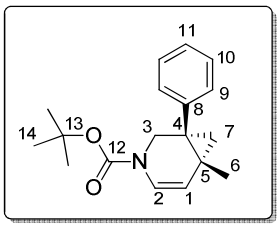
Investigation of scope and limitations:

General procedure 3: When enyne is an oil

In the glove box, in a vial equipped with a magnetic stirring bar were introduced $IrCl(CO)(PPh_3)_2$ (7.8 mg, 0.010 mmol, 10 mol%) and (*S*)-**I.12** (10.3 mg, 0.012 mmol, 12 mol%). The vial was sealed then taken out of the glove box. A solution of enyne (0.1 mmol, 1 eq) in freshly distilled toluene (0.75 mL, *c* 0.134M) was added through the cap and the vial was immersed in a pre-heated oil bath (90 °C). After 23 h, the reactor was cooled to rt, opened, filtered through a short pad of silica (Et_2O) and the volatiles were removed *in vacuo*. Subsequent purification by flash-chromatography on silica gel afforded the desired cyclized product.

The characterization of compounds **II.163,**[157,179] **II.166,**[179] **I.167,**[157,179] **II.168,**[157,179] **II.169,**[179] **II.171,**[157,179] **II.172,**[157,179] **II.173,**[191,179] **II.174,**[179] **II.175,**[192] **II.179,**[157,179] and **II.180**[166] has been described in the literature.

***tert*-Butyl 6-methyl-1-phenyl-3-aza-bicyclo[4.1.0]hept-4-ene-3-carboxylate (II.170)**



$C_{18}H_{23}NO_2$
Mol. Wt.: 285.3807

According to *general procedure 3*, enyne **II.155** (28.5 mg, 0.10 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization. After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 98/2), II.170 as a pale yellow solid (10.7 mg, 38%, 80% *ee*). (36% yield based on recovered starting material).

Pale yellow solid; **mp:** 72-74 °C.

[191] A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785-6786.
[192] A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869.

^{1}H NMR (400 MHz, toluene-d_8, 363 K) δ 7.08-7.02 (m, 5H, $2H_9$ + $2H_{10}$ + H_{11}), 6.62 (br d, J = 7.9 Hz, 1H, H_2), 5.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_1), 4.24 (d, J = 12.6 Hz, AB syst., 1H, H_3), 3.25 (d, J = 12.6 Hz, AB syst., 1H, H_3'), 1.36 (s, 9H, H_{14}), 1.21 (d, J = 4.3 Hz, AB syst., 1H, H_7), 0.92 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, AB syst., 1H, H_7'), 0.78 (s, 3H, $3H_6$).

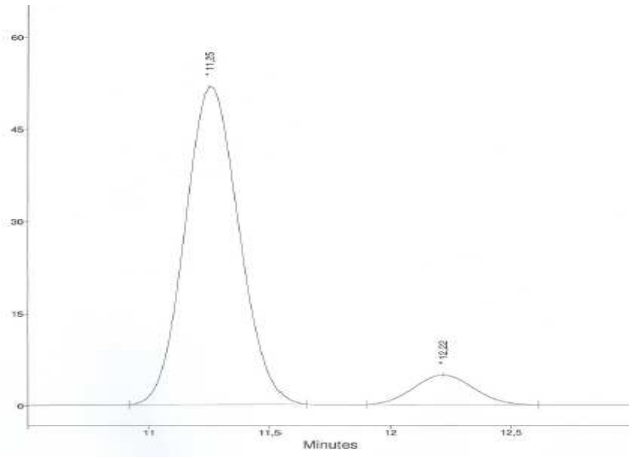
^{13}C NMR (100 MHz, toluene-d_8, 363 K):[193] a quaternary carbon signal is hidden behind the solvent massif: δ 153.2 (C^{IV}, C_{12}), 141.1 (C^{IV}, C_8), 130.1 (CH, 2C, $2C_9$ or $2C_{10}$), 128.8 (CH, C_{11}), 127.2 (CH, 2C, $2C_{10}$ or $2C_9$), 123.3 (CH, C_2), 115.9 (CH, C_1), 80.5 (C^{IV}, C_{13}), 47.8 (CH_2, C_3), 39.4 (C^{IV}, C_4), 28.6 (CH_3, 3C, $3C_{14}$), 25.4 (CH_2, C_7), 21.2 (CH_3, C_6), 21.0-19.9 (C^{IV}, C_5, hidden behind toluene massif).

IR ν_{max} (neat) 1698, 1404, 1349, 1253, 1162, 1117, 965, 923, 863, 763, 731, 699 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{23}O_2NNa$ [M+Na^+]: 308.16210; found: 308.16193.

$[\alpha]_D$ + 250 (c 1.00, $CHCl_3$, ee = 80%).

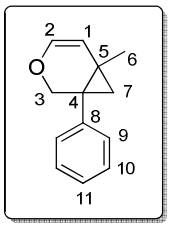
Chiral HPLC analysis: IC column, CD detector, 90/10 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min; tr_1 = 11.5 min (major enantiomer (*R*,*R*)-**II.170**), tr_2 = 12.4 min (minor enantiomer (*S*,*S*)-**II.170**), ee = 80%.[191]



#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire
1		11,48	551,58	90,23
2		12,43	59,70	9,77

[193] Due to the presence of rotamers (Boc protecting group), and in spite of 6000 scans accumulation, low ^{13}C signal was observed.

6-Methyl-1-phenyl-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ene (II.179)



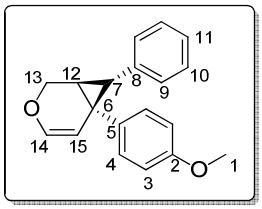
$C_{13}H_{14}O$
Mol. Wt.: 186.2497

According to *general procedure 3* using 20 mol% and 24 mol% of $IrCl(CO)(PPh_3)_2$ and Ag(*S*)TRIP **I.12** instead of 10 mol% and 12 mol%, enyne **II.133** (18.6 mg, 0.10 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization. After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 100/0 to 99.5/0.5), **II.179** as a colorless oil (2.9 mg, 16%, *ee* nd).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.32 (m, 5H, $2H_9$ + $2H_{10}$ + H_{11}), 6.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_2), 5.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_1), 4.07 (d, *J* = 10.4 Hz, AB syst., 1H, H_3), 3.80 (d, *J* = 10.4 Hz, AB syst., 1H, $H_{3'}$), 1.48 (d, *J* = 4.2 Hz, AB syst., 1H, H_7), 1.10 (d, *J* = 4.2 Hz, AB syst., 1H, $H_{7'}$), 0.90 (s, 3H, $3H_6$).

IR ν_{max} (neat) 2921, 2855, 1729, 1458, 1274, 1124, 1074, 801 cm^{-1}.

6-(4-Methoxyphenyl)-7-phenyl-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ene (II.180)



$C_{19}H_{18}O_2$
Mol. Wt.: 278.345

According to *general procedure 3*, enyne **II.135** (27.8 mg, 0.10 mmol, 1 eq) underwent cycloisomerization. After purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc: 98/2), **II.180** as a colorless oil (20.3 mg, 73%, 88% *ee*).

Diastereomeric ratio estimated on crude ^{1}H NMR: *dr* ≥ 96/4.

White solid; **mp**: 84 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98-7.08 (m, 5H, H_4 + H_{10} + H_{11}), 6.69-6.77 (m, 4H, H_3 + H_9), 6.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{14}), 5.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{15}), 4.40 (d, *J* = 10.4 Hz, AB

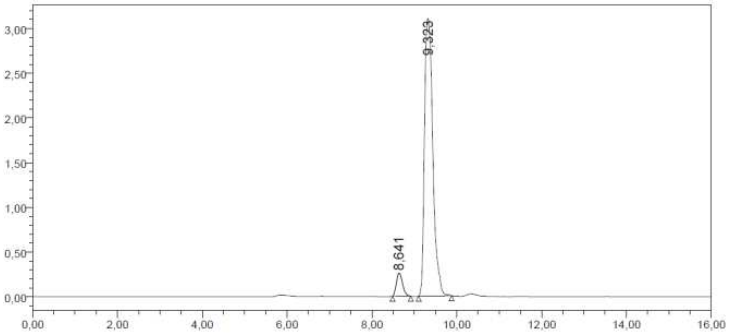
syst., 1H, H_{13}), 4.07 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, AB syst., 1H, $H_{13'}$), 3.73 (s, 3H, H_1), 2.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H_7), 2.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.2 (C^{IV}, C_2), 140.5 (CH, C_{14}), 137.9 (C^{IV}, C_8), 132.1 (C^{IV}, C_5), 130.9 (CH, 2C, $2C_4$), 127.8 (CH, 4C, $2C_9 + 2C_{10}$), 125.7 (CH, C_{11}), 113.8 (CH, 2C, $2C_3$), 112.1 (CH, C_{15}), 61.6 (CH_2, C_{13}), 55.3 (CH_3, C_1), 37.4 (CH, C_7), 30.4 (C^{IV}, C_6), 30.3 (CH, C_{12}).

IR ν_{max} (neat) 2923, 2855, 1733, 1611, 1510, 1458, 1241, 1172, 1085, 1025, 985, 806 cm^{-1}.

$[\alpha]_D$ –8.9 (*c* 1.01, $CHCl_3$, *ee* = 88%); **$[\alpha]_D$**[194] –12.7 (*c* 1.00, $CHCl_3$, *ee* = 93%).

Chiral HPLC analysis: AS-H column, 95/5 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 1 mL/min. tr_1 = 8.6 min (minor enantiomer (1*R*,6*R*,7*S*)-**II.180**), tr_2 = 9.3 min (major enantiomer (1*S*,6*S*,7*R*)-**II.180**), *ee* = 88%.[195]



	RT	Area	% Area	Height
1	8,641	2630505	5,84	259901
2	9,323	42421789	94,16	3111615

Computational Details are described in the literature.[179]

[194] B. J. Fisher, R. Eisenberg, *Inorg. Chem*. **1984**, *23*, 3216.
[195] The absolute configuration was deduced from ref 194.

Chapitre III :

Cycloadditions asymétriques [2+2+2]

Partie 1 : Bibliographie

Cycloadditions [2+2+2] énantiosélectives intermoléculaires catalysées par des complexes de rhodium(I)

Introduction

La cyclotrimérisation de composés insaturés et notamment de composés acétyléniques est un processus économique en atomes permettant la construction de trois nouvelles liaisons en une seule étape. Depuis les premiers travaux de Berthelot rapportant la formation de benzène par cyclisation thermique de trois molécules d'acétylène[196] et les travaux pionniers de Reppe sur les cyclisations catalysées par des métaux de transition,[197] ces réactions de cyclotrimérisation ont été largement développées. Outre les alcynes, une large variété de partenaires insaturés tels que des alcènes, allènes, nitriles, aldéhydes, cétones, imines, isocyanates ou encore isothiocyanates peuvent être utilisés comme partenaires dans les réactions de cycloadditions [2+2+2] et conduire à de simples carbocycles ou hétérocycles ainsi qu'à des molécules polycycliques plus complexes. De nombreux complexes de métaux de transition (M = Co, Rh, Ir, Ru, Pd, Ti, Fe, Ni…) sont des catalyseurs efficaces de ces processus tout d'abord développés en version racémique.[198-204] Depuis une dizaine d'années, le développement de cycloadditions [2+2+2] énantiosélectives a connu un formidable essor, différents types de chiralité pouvant être obtenus. Des molécules à chiralité centrée ont été décrites dans le cas de complexe de cobalt(I) et de nickel(0), celles à chiralité axiale dans le cas de complexes de cobalt(I) et d'iridium(I) et des composés présentant une chiralité hélicoïdale ont été observés dans le cas de la catalyse au nickel(0) ou au palladium(0).[205-207] Toutefois, le développement des [2+2+2] énantiosélectives inter- et intramoléculaires est essentiellement dû à l'utilisation de complexes de rhodium(I). Ce sont des catalyseurs très efficaces qui permettent l'accès aux quatre types de chiralité (centrée, axiale, planaire et hélicoïdale).[208]

---

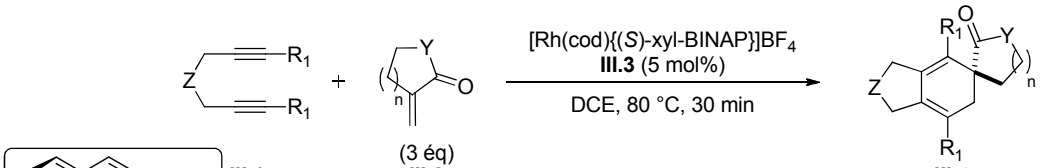
[196] Berthelot, M. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1866**, *62*, 905-909.
[197] Reppe, V. W.; Schweckendiek, W. J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104-116.
[198] Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787-3801.
[199] Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307-2327.
[200] Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209-2217.
[201] Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860-8871.
[202] Varela, J. A.; Saá, C. *Synlett* **2008**, *17*, 2571-2578.
[203] Transition Metal-Mediated [2+2+2] cycloadditions. Leboeuf, D.; Gandon, V.; Malacria, M.; In *Handbook of Cyclization Reactions*, Ma, S., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany **2010**, *1*, 367-405.
[204] Inglesby, P. A.; Evans, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2791-2805.
[205] Shibata, T.; Tsuchikama, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1317-1323.
[206] Tanaka, K. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508-518.
[207] *[m+n+2] Cycloadditions Reactions.* Aubert, C.; Malacria, M.; Ollivier, C.; In *Science of Synthesis*: Houben-Weyl Stereoselective Synthesis; Evans, P. A.: Ed, **2010**, *3*, 145-242.
[208] Tanaka, K. *Synlett* **2007**, *13*, 1977-1993.

Ainsi, dans cette partie, nous nous intéresserons à l'utilisation de ces complexes de rhodium(I) dans des réactions de cycloaddition [2+2+2] énantiosélectives et plus particulièrement, dans le cas des réactions intermoléculaires. Ne pouvant dresser une liste exhaustive des méthodes développées en raison de leur grand nombre, seuls des exemples représentatifs des quatre types de chiralité ont été sélectionnés.

I- Contrôle de la chiralité centrée

A- Les alcènes comme partenaires de cycloaddition [2+2+2] : carbocyclisation avec un diyne-1,6

La carbocyclisation [2+2+2] énantiosélective d'*exo*-méthylènelactones (Y = O) et cétones (Y = CH_2) **III.2** avec des diynes-1,6 symétriques **III.1** portant un lien malonate, éther ou tosylamide, catalysée par le complexe de rhodium cationique associé à un ligand chiral de type BINAP **III.3**, donne les composés spirocycliques correspondants **III.4** avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 99% (Schéma III.1).[209] Les lactones cycliques à cinq (n = 1), six (n = 2) ou sept (n = 3) chaînons sont tolérées et conduisent aux produits tricycliques avec d'excellents rendements (88-94%) et énantiosélectivités (*ee* ≥ 97%). Les cycloadditions des diynes azotés (Z = NTs) et oxygénés (Z = O) donnent également les spirocycles avec d'excellents excès énantiomériques (97% et 92% *ee* respectivement) mais nécessitent des quantités en oléfines plus importantes car ces diynes, plus réactifs que leurs analogues carbonés, sont susceptibles de réagir sur eux-mêmes pour donner les produits de dimérisation. De manière intéressante, la méthylènecyclopentanone (Y = CH_2) fournit le spirocycle avec un plus faible excès énantiomérique de 81%.



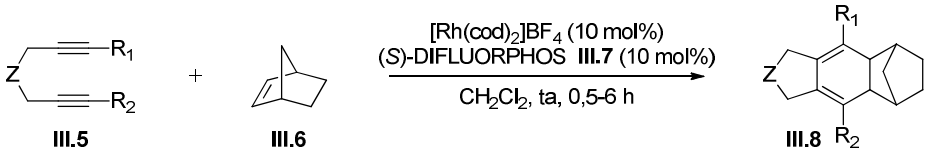
Y = O	R_1 = Me ;	Z = $C(CO_2Bn)_2$	n = 1, 2, 3 :	**88-94%, 97%-99% *ee***
		Z = NTs	n = 1 :	**92%, 97% *ee*** [b]
	R_1 = Et ;	Z = O	n = 1 :	**50%, 92% *ee*** [a,c]
Y = CH_2	R_1 = Me ;	Z = $C(CO_2Bn)_2$	n = 1 :	**62%, 81% *ee*** [a,d]

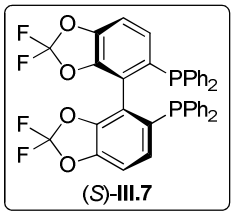
[a] 60 °C, [b] 10 éq d'oléfine, [c] 20 éq d'oléfine, [d] 2,5 h

Schéma III.1

[209] Tsuchikama, K.; Kuwata, Y.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13686-13687.

La cycloaddition [2+2+2] de diynes-1,6 **III.5** substitué par un ester et d'oléfines symétriques non activées telles que des dérivés norbornènes catalysée par le système $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*S*)-DIFLUORPHOS **III.7** donne des composés tétracycliques **III.8** avec des énantiosélectivités pouvant atteindre 99% (entrée 1-Schéma III.2).[210] Soulignons qu'en l'absence d'une fonction ester sur l'alcyne, de plus faibles rendements et excès énantiomériques sont obtenus (entrées 3-5 *vs* entrée 2).





Entrée				
1	Z = NTs, O, $C(CO_2Me)_2$	R_1 = Ph, Ar, Me ;	$R_2 = CO_2Me$:	**51-93%, 91-99% *ee***
2	Z = NTs	R_1 = Ph ;	$R_2 = CO_2Me$:	**83%, 96% *ee***
3			R_2 = COMe :	**56%, 95% *ee***
4			$R_2 = CH_2OMe$:	**70%, 69% *ee***
5			R_2 = Me :	**34%, 69% *ee***

Schéma III.2

Ainsi, la présence d'un groupement ester sur l'un des partenaires insaturés est importante pour l'obtention de hautes énantiosélectivités.

L'utilisation de diènes-1,5 comme partenaires conduit à une cascade réactionnelle comprenant une première réaction de cycloaddition [2+2+2] intermoléculaire suivie d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Les motifs polycycliques correspondants sont obtenus avec d'excellents rendements et de hautes régiosélectivités et énantiosélectivités.[211]

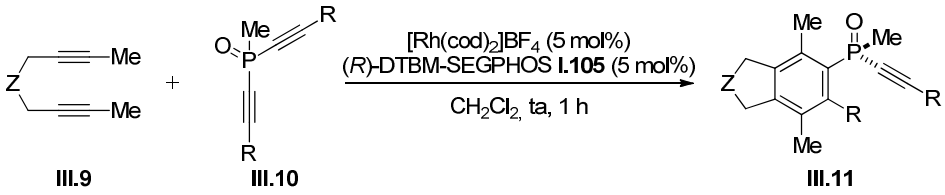
B- Les alcynes comme partenaires de cycloaddition [2+2+2]

1- Carbocyclisation avec un diyne-1,6

Le complexe cationique de rhodium(I) $[Rh(cod)_2]BF_4$ en combinaison avec la diphosphine chirale (*R*)-DTBM-SEGPHOS **I.105** catalyse efficacement la désymétrisation d'oxydes de dialcynylphosphines symétriques **III.10** et leurs cycloadditions énantiosélectives [2+2+2] avec divers diynes-1,6 **III.9** pour donner des bicycles fonctionnalisés par un oxyde

[210] Shibata, T.; Kawachi, A.; Ogawa, M.; Kuwata, Y.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12853-12859.
[211] Kobayashi, M.; Suda, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1664-1667.

d'alcynylphosphine chiral **III.11** (Schéma III.3).[212] Cette réaction tolère aussi bien des diynes oxygénés (93% *ee*) que des diynes azotés (85% *ee*) et carbonés (93% *ee*). La nature électronique du groupement R en position terminale de l'alcyne des oxydes de phosphines influence légèrement les rendements et énantiosélectivités. Un groupement électrodonneur (PMP) conduit à des résultats similaires (96%, 95% *ee*) à ceux obtenus avec un simple groupement phényle (> 99%, 93% *ee*) tandis qu'un groupement électroattracteur (4-$F_3CC_6H_4$) provoque une légère diminution du rendement (83%) et de l'excès énantiomérique (91% *ee*). L'effet est plus marqué dans le cas d'un groupement alkyle (*n*-Bu) lequel entraîne une baisse conséquente de l'excès énantiomérique (35% *ee*).



Z = O	R = Ph	:	**> 99%, 93% *ee***
	R = PMP	:	**96%, 95% *ee***
	R = 4-$F_3CC_6H_4$	:	**83%, 91% *ee***
	R = *n*-Bu	:	**71%, 35% *ee***
Z = NTs	R = Ph	:	**> 99%, 85% *ee***
Z = CH_2	R = Ph	:	**98%, 93% *ee***

Schéma III.3

La réaction de diynes-1,6 **III.12** avec des alcools *bis*-propargyliques tertiaires **III.13** a également été étudiée. La transestérification des fonctions ester et alcool suivie de la cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire du triyne résultant, catalysée par le système chiral [Rh(cod)$_2$]BF$_4$/(*R*)-SOLPHOS **III.14**, conduit aux phthalides tricycliques 3,3-disubstitués **III.15** avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 93% (Schéma III.4).[213]

[212] Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3410-3413.
[213] Tanaka, K.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1307-1310.

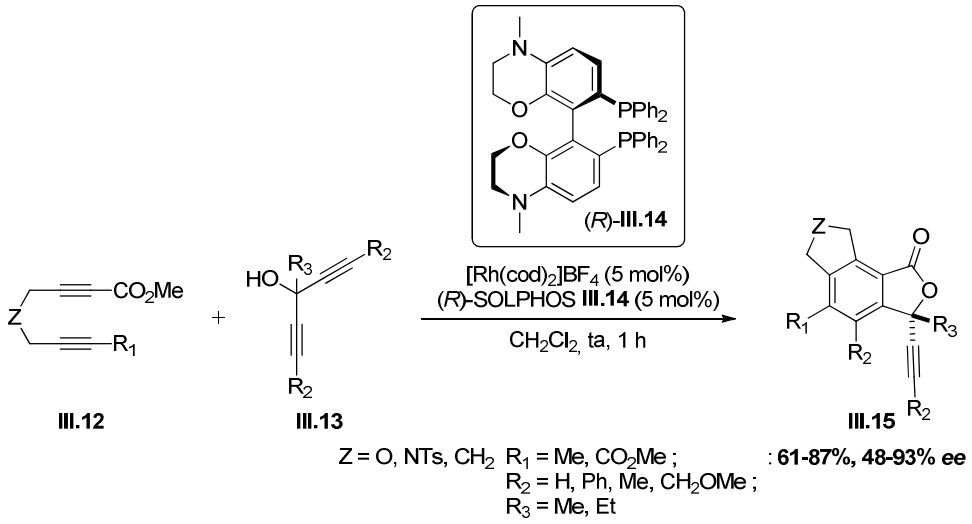
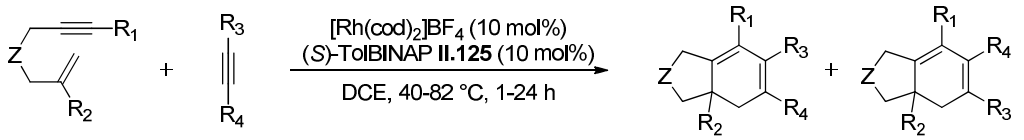


Schéma III.4

2- Carbocyclisation avec un ényne-1,6

La carbocyclisation [2+2+2] énantiosélective d'énynes-1,6 **III.16** avec des alcynes **III.17** catalysée par un complexe de rhodium(I) cationique associé au ligand chiral (*S*)-TolBINAP **II.125** conduit à la formation des cyclohexa-1,3-diènes régioisomères **III.18** et **III.19** présentant un centre stéréogène en jonction de cycle (Schéma III.5).[214] Bien que les énantiosélectivités atteintes dans le cas des alcynes non symétriques ($R_3 \neq R_4$) soient excellentes, les régiosélectivités obtenues pour la formation des cyclohexa-1,3-diènes régioisomères **III.18** et **III.19** avec le 3-méthoxypropyne ($R_3 = CH_2OMe$) et avec l'alcool propargylique ($R_3 = CH_2OH$) sont modérées (rapport **III.18**/**III.19** = 4:1 et 7:1 respectivement). Dans le cas d'alcynes symétriques ($R_3 = R_4$), la réaction tolère diverses substitutions sur l'alcyne (R_1) et sur l'alcène (R_2) de l'ényne-1,6 incorporant un lien *N*-tosyle et de bons à excellents rendements et de hautes énantiosélectivités sont obtenus (50-96%, 88-98% *ee*). De plus, la nature du lien Z (Z = NTs, O, $C(CO_2Me)_2$) sur l'ényne **III.16** ne présente qu'une faible influence sur l'activité et sur la sélectivité de la réaction, des résultats du même ordre de grandeur étant observés.

[214] Shibata, T.; Arai, Y.; Tahara, Y.-K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4955-4957.



III.16 III.17 III.18 III.19

alcynes non symétriques					rapport III.18/III.19	
Z = NTs	$R_1 = R_2 = Me$; $R_4 = H$;	$R_3 = CH_2OMe$	:	**83%,** **92% *ee***	4:1	**95% *ee***
		$R_3 = CH_2OH$	:	**63%,** **98% *ee***	7:1	**97% *ee***
alcynes symétriques						
Z = NTs	R_1 = Me, Ph ; R_2 = Ph, Me ; $R_3 = R_4$ = H, CH_2OH, CH_2OMe		:	**50-96%, 88-98% *ee***		
	R_1 = H; R_2 = Me, $R_3 = R_4 = CH_2OMe$		:	**72%, 98% *ee***		
Z = O	R_1 = H; R_2 = Me, $R_3 = R_4 = CH_2OMe$		:	**65%, 97% *ee***		
Z = $C(CO_2Me)_2$	R_1 = H; R_2 = Me, $R_3 = R_4 = CH_2OMe$		:	**60%, 92% *ee***		

Schéma III.5

Un processus analogue avec des alcynes 1,2-disubstitués dissymétriques et activés notamment par des fonctions esters **III.21**, procède avec de hautes régio- et énantiosélectivités pour donner les cyclohexa-1,3-diènes régioisomères **III.23** et **III.24** présentant un centre stéréogénique tertiaire ou quaternaire (Schéma III.6).[215] L'originalité du système catalytique repose sur la génération *in situ* du complexe de rhodium(I) cationique chiral à partir du dimère de rhodium $[Rh(cod)Cl]_2$, du ligand chiral (*S*)-xyl-P-PHOS **III.22** et du sel d'argent $AgBF_4$. Bien que la nature du lien présent sur l'ényne n'influence pas l'énantiosélectivité (> 96% *ee*), la régiosélectivité (O >> NTs ≈ $C(CO_2Me)_2$) semblent dépendante de ce paramètre (R_2 = COMe ; R_1 = H ; R_3 = Ph). En comparaison avec un ester (R_2 = CO_2Me) sur l'alcyne, une cétone (R_2 = COMe ; R_1 = H ; R_3 = Ph) conduit à une meilleure régiosélectivité (> 19 :1 *vs* 10:1) pour des rendements et excès énantiomériques similaires. L'introduction d'un méthyle en position interne de l'alcène (R_1 = Me) entraîne toutefois une diminution de la régiosélectivité. Dans le cas de l'ényne oxygéné, quelle que soit la nature électronique du groupement aryle (R_3 = PMP ou 4-$F_3CC_6H_4$), de hautes régiosélectivités (≥ 17:1) et énantiosélectivités sont atteintes (> 96% *ee*).

[215] Evans, P. A.; Lai, K. W.; Sawyer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12466-12467.

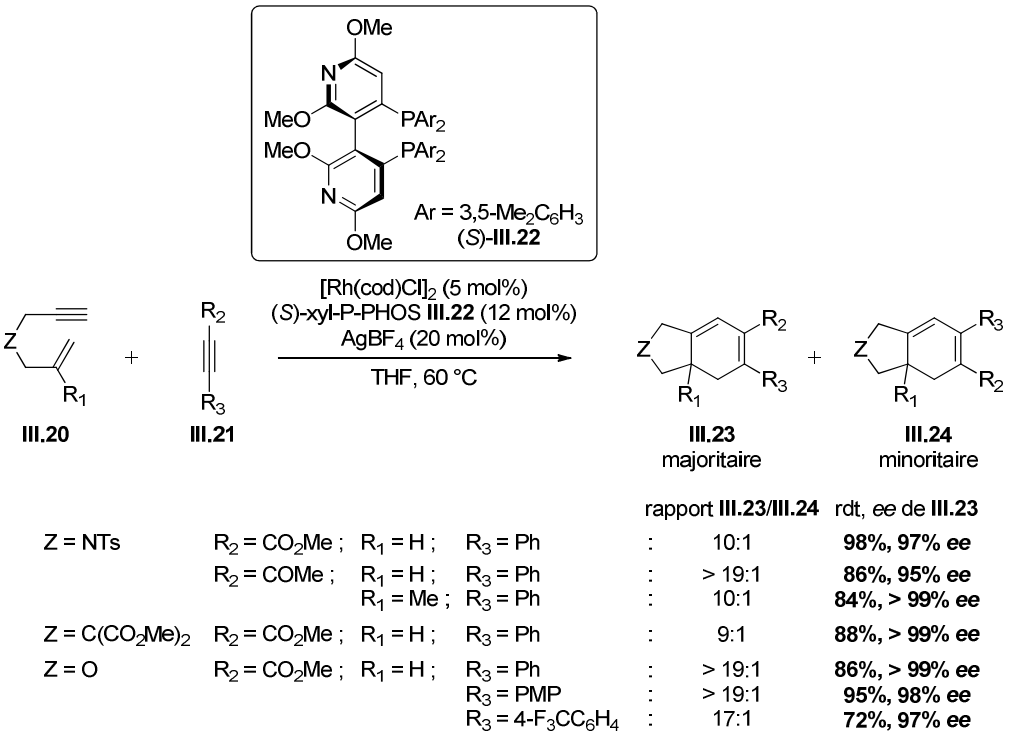
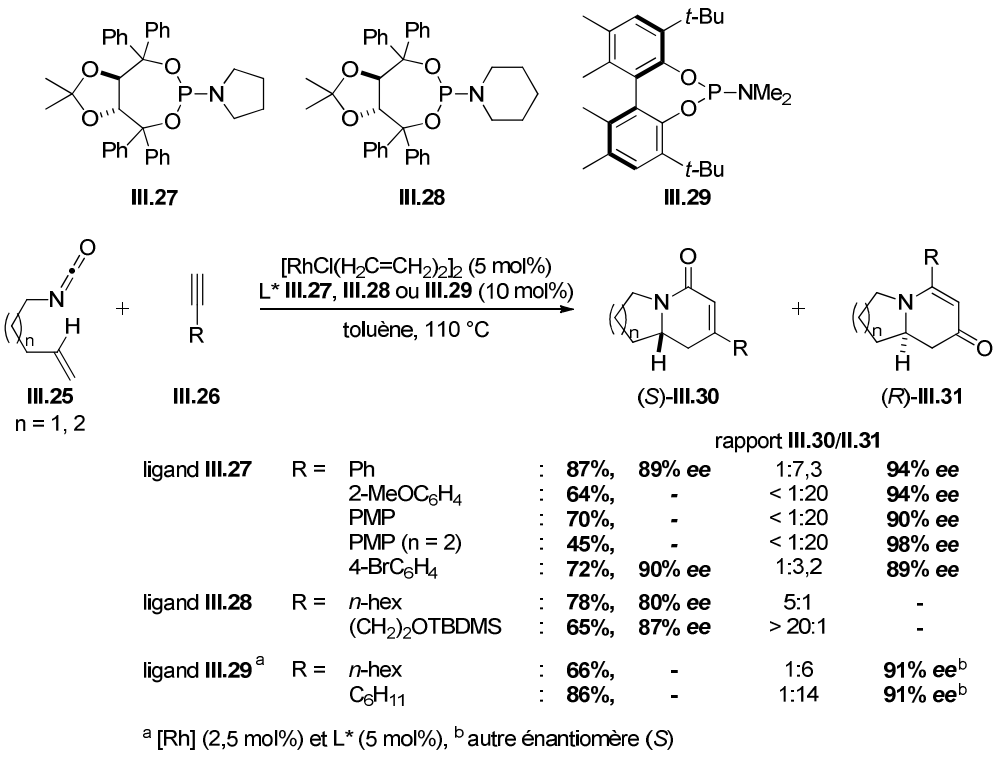


Schéma III.6

3- Carbocyclisation avec un isocyanate

La carbocyclisation [2+2+2] régio- et énantiosélective d'alcénylisocyanates **III.25** avec des alcynes monosubstitués **III.26** catalysée par un complexe de rhodium dimère $[RhCl(H_2C{=}CH_2)_2]_2$ associé à un ligand phosphoramidite chiral constitue une excellente méthode pour la construction de lactames bicycliques **III.30** et d'amides vinylogues **III.31** présentant un squelette de type indolizinone (n = 1) ou quinolizinone (n = 2) et résultants d'une migration du carbonyle CO (Schéma III.7). La nature de l'alcyne et du ligand influent sur celle du produit formé. Tandis que la réaction avec les alcynes aromatiques en présence du ligand **III.27** dérivé du TADDOL et susbtitué par la pyrrolidine donne très majoritairement les amides vinylogues **III.31** avec d'excellentes énantiosélectivités (≥ 89% *ee*), les dérivés lactames **III.30** sont favorisés avec les alcynes aliphatiques et l'utilisation du ligand **III.28** substitué par la pipéridine.[216] De manière intéressante, le ligand **III.29** basé sur une structure biphénole ouvre l'accès aux dérivés 5-alkylindolizinones **III.31** (de configuration opposée (*S*)) à partir d'alcynes aliphatiques.[217]

[216] Yu, R. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12370-12371.
[217] Yu, R. T.; Lee, E. E.; Malik, G.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2379-2382.



						rapport III.30/II.31	
ligand **III.27**	R =	Ph	:	**87%,**	**89% *ee***	1:7,3	**94% *ee***
		2-$MeOC_6H_4$	:	**64%,**	**-**	< 1:20	**94% *ee***
		PMP	:	**70%,**	**-**	< 1:20	**90% *ee***
		PMP (n = 2)	:	**45%,**	**-**	< 1:20	**98% *ee***
		4-BrC_6H_4	:	**72%,**	**90% *ee***	1:3,2	**89% *ee***
ligand **III.28**	R =	*n*-hex	:	**78%,**	**80% *ee***	5:1	**-**
		$(CH_2)_2OTBDMS$	:	**65%,**	**87% *ee***	> 20:1	**-**
ligand **III.29**[a]	R =	*n*-hex	:	**66%,**	**-**	1:6	**91% *ee***[b]
		C_6H_{11}	:	**86%,**	**-**	1:14	**91% *ee***[b]

[a] [Rh] (2,5 mol%) et L* (5 mol%), [b] autre énantiomère (*S*)

Schéma III.7

L'extension à des alcénylisocyanates substitués en position interne de l'alcène permet l'obtention de composés bicycles présentant un centre stéréogène quaternaire en jonction de cycle.[218] L'utilisation d'alcynes disubstitués et non symétriques conduit presque exclusivement à la formation d'amides vinyliques avec d'excellentes énantiosélectivités.[219,220]

Tout comme les isocyanates, les carbodiimides sont également de bons partenaires insaturés de cycloaddition [2+2+2]. Ils conduisent dans les mêmes conditions aux amidines bicycliques et aux arylimines correspondants par migration d'isonitrile.[221]

C- Les carbonyles comme partenaires de cycloaddition [2+2+2]

1- Carbocyclisation avec un diyne-1,6

Les complexes de rhodium cationique sont également d'excellents catalyseurs pour la cocyclisation énantiosélective [2+2+2] de diynes-1,6 avec des composés carbonylés.[222,223] Les

[218] Lee, E. E.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1231-1234.
[219] Oinen, M. E.; Yu, R. T.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4934-4937.
[220] Friedman, R. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10775-10782.
[221] Yu, R. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3262-3263.
[222] Tsuchikama, K.; Yoshinami, Y.; Shibata, T. *Synlett* **2007**, *9*, 1395-1398.

2*H*-pyranes bicycliques résultants peuvent subir une ouverture de cycle électrocyclique pour donner les diénones correspondants. La carbocyclisation du diyne-1,6 portant un lien diester **III.32** avec le pyruvate de méthyle **III.33,** catalysée par le complexe de rhodium chiral préparé à partir du tétrafluoroborate de *bis*-(cyclooctadiène)rhodium(I) et du ligand (*S*)-BINAP **II.18**, conduit à la formation du 2*H*-pyrane bicyclique **III.34** présentant un centre stéréogénique quaternaire, avec un rendement de 48% et un excès énantiomérique de 97% ainsi qu'à la diénone **III.35** achirale résultant de l'ouverture électrocyclique de **III.34** (26%) (Schéma III.8).[222]

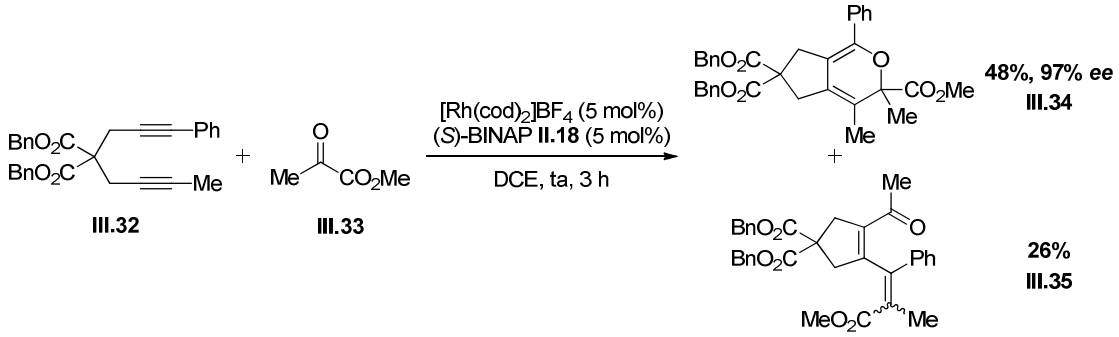


Schéma III.8

2- Carbocyclisation avec un ényne-1,6

La cycloaddition [2+2+2] d'énynes-1,6 **III.36** avec des cétoesters **III.37** catalysée par le système $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*R*)-H_8-BINAP **III.38** conduit aux dihydropyranes **III.39** contenant deux centres stéréogènes quaternaires sous forme d'un unique régioisomère et diastéréoisomère et ce, avec de hautes énantiosélectivités (Schéma III.9).[224] Quelles que soient la nature du lien Z de l'ényne (Z = NTs, $C(CO_2Me)_2$, O) et celle des susbtituants sur l'ényne (R_1) et sur la cétone (R_2, R_3), de hautes énantiosélectivités sont atteintes (*ee* ≥ 93%). De manière intéressante, l'emploi de la 1-méthylisatine **III.40** permet d'accéder au composé spirocyclique énantioenrichi **III.41** avec un excès énantiomérique de 92%. En comparaison avec les diynes-1,6, le produit de cycloaddition est relativement stable et n'est pas sensible à la réaction d'ouverture électrocyclique de cycle.

[223] Tanaka, K.; Otake, Y.; Wada, A.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2203-2206.
[224] Tanaka, K.; Otake, Y.; Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1312-1316.

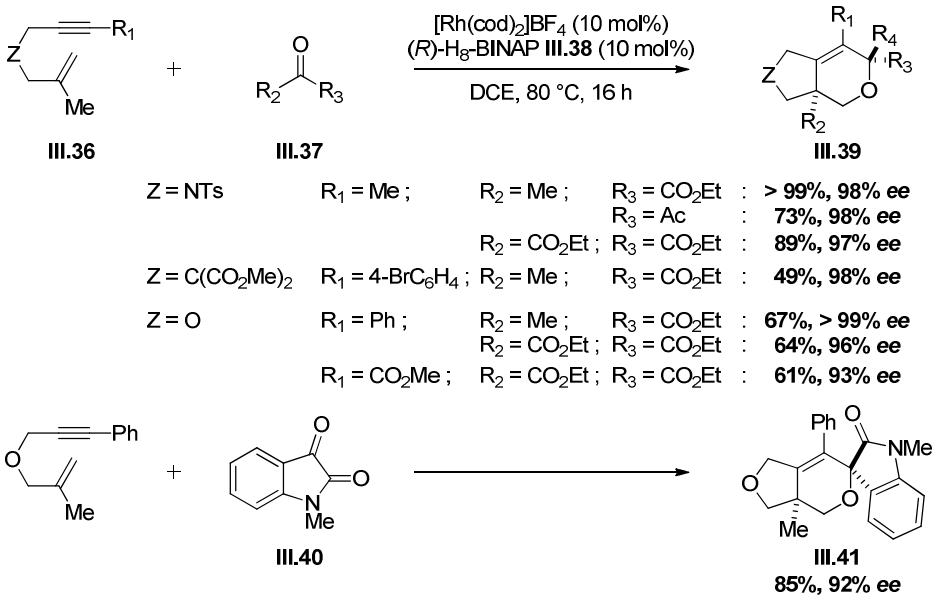


Schéma III.9

En revanche, la réaction d'énynes-1,6 **III.42** avec des aldéhydes **III.43** en présence du même système catalytique ne conduit pas au dihydropyranes attendus mais à des énones **III.44** avec des rendements compris entre 47% et >99% et des excès énantiomériques pouvant atteindre plus de 99% (Schéma III.10).[225]

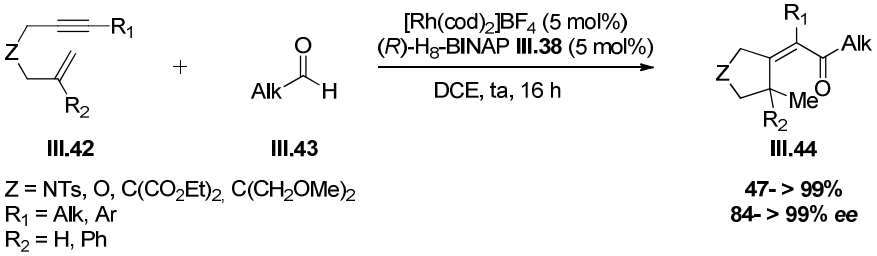


Schéma III.10

II- Double contrôle de la chiralité, centrée et axiale

Le système [Rh(cod)$_2$]BARF/(*S*)-SEGPHOS **III.47** catalyse efficacement la cycloaddition [2+2+2] intermoléculaire d'énynes-1,6 **III.45** possédant des groupements aryles *ortho*-substitués sur l'alcyne terminal, avec le di(*tert*-butyl)acétylènedicarboxylate **III.46**. Les cyclo-1,3-diènes bicycliques **III.48** présentant à la fois une chiralité centrée et axiale sont obtenus avec d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités (Schéma III.11).[226] La réaction est

[225] Ishida, M.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12578-12581.
[226] Shibata, T.; Otomo, M.; Tahara, Y.-K.; Endo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4296-4298.

efficace aussi bien dans le cas d'énynes azotés et oxygénés que carbonés et diverses substitutions en position terminale de l'alcyne de l'ényne sont tolérées. Un léger excès d'ényne permet une amélioration du rendement dans le cas de l'ényne carboné et de l'ényne incorporant un lien *N*-tosyle et substitué par un groupement 2-biphényle. Grâce à la structure RX du cyclo-1,3-diène substitué par le groupement 2-biphényle, les configurations respectives (*S*) et (*aR*) pour les chiralités centrée et axiale ont pu être attribuées.[227] Cette réaction constitue le premier exemple de génération de deux motifs chiraux différents par cycloaddition [2+2+2] catalysée par un métal de transition.

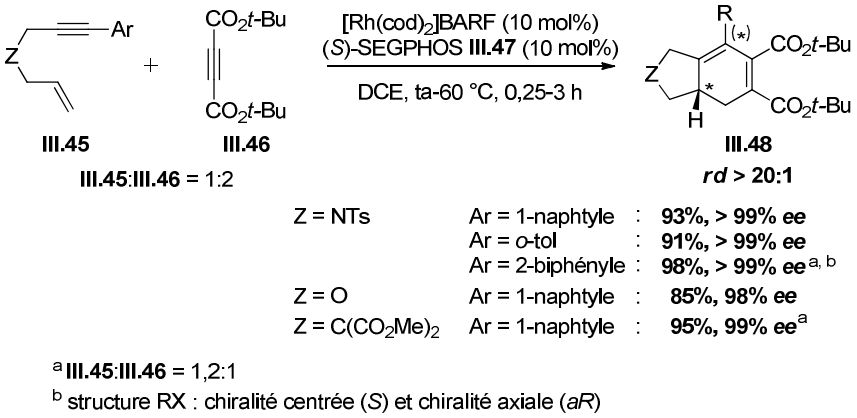


Schéma III.11

III- Contrôle de la chiralité axiale

A- Les alcènes comme partenaires de cycloaddition [2+2+2]

La carbocyclisation [2+2+2] énantiosélective de diynes-1,6 avec des alcènes substitués de configuration (*E*) permet la construction de cyclohexadiènes énantiomériquement enrichis. Le traitement des diynes-1,6 **III.49** (1 équivalent) par le diméthylfumarate **III.50** (5 équivalents) en présence du système au rhodium(I) cationique $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*R*)-H_8-BINAP **III.38** donne les cyclohexadiènedicarboxylates de méthyle bicycliques **III.51** de symétrie C_2 avec des rendements modérés à excellents (35-96%) et d'excellents excès énantiomériques (jusqu'à 98% *ee*) (Schéma III.12).[228]

[227] Flack Parameter : 0,035(17).
[228] Tanaka, K.; Nishida, G.; Sagae, H.; Hirano, M. *Synlett* **2007**, *9*, 1426-1430.

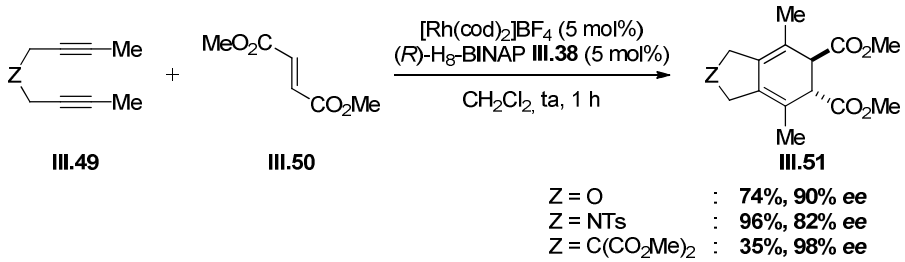


Schéma III.12

B- Les alcynes comme partenaires de cycloaddition [2+2+2]

1- Cyclotrimérisation d'alcynes

La cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes disubstitués catalysée par un complexe métallique est une méthode importante pour générer de la chiralité axiale au cours de la formation de cycles aromatiques. Divers dérivés acétyléniques non symétriques **III.52** substitués à la fois par un groupement acyloxyméthyle (ou hydroxyéthyle) et par un phényle *ortho*-substitué en (ou un 1-naphtyle) réagissent avec les acétylènedicarboxylates de dialkyle **III.53** en présence du complexe de rhodium(I) chiral $[Rh(cod)_2]BF_4$ et du (*S*)-H_8-BINAP **III.38** pour donner les *bis*-aryles chiraux **III.54** avec de bons rendements (61-89%) et de hautes énantiosélectivités (≥ 89% *ee*) (Schéma III.13).[229]

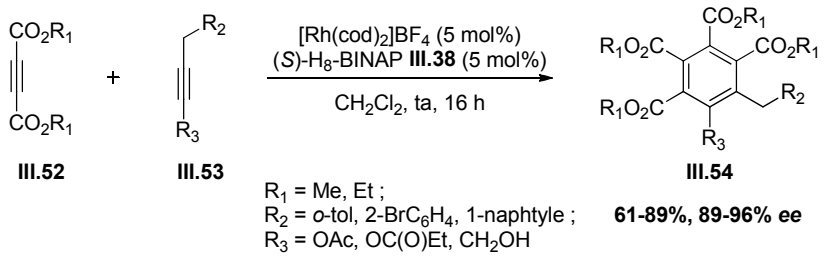


Schéma III.13

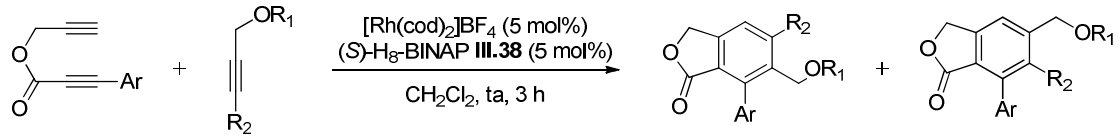
2- Cocyclisation avec un diyne-1,6

a- Cocyclisation entre un diyne-1,6 et un alcyne

Selon une approche similaire, la carbocyclisation [2+2+2] énantiosélective de diynes-1,6 disymétriques **III.55** présentant un lien ester avec des alcools ou acétates propargyliques **III.56** en présence du complexe de rhodium $[Rh(cod)_2]BF_4$ et du ligand (*S*)-H_8-BINAP **III.38** donne les phtalides chiraux régioisomères **III.57** et **III.58**, avec de

[229] Tanaka, K.; Nishida, G.; Ogino, M.; Hirano, M.; Noguchi, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3119-3121.

bonnes régio- et énantiosélectivités (Schéma III.14).[230] La réaction tolère divers groupements aryles sur le diyne-1,6. Dans le cas du groupement *ortho*-chlorobenzène (R_1 = 2-ClC_6H_4), l'utilisation de l'alcool propargylique (R_2 = R_3 = H) à la place de l'acétate propargylique (R_2 = Ac, R_3 = H) entraîne une légère augmentation de l'énantiosélectivité mais une perte de régiosélectivité. De manière intéressante, l'utilisation d'alcynes symétriques **III.56** tels que le but-2-yne-1,4-diol (R_2 = H, R_3 = CH_2OH) et son équivalent acétylé (R_2 = Ac, R_3 = CH_2OAc) améliore considérablement le niveau d'induction asymétrique, les problèmes inhérents à la formation de régioisomères étant évités de par la symétrie.



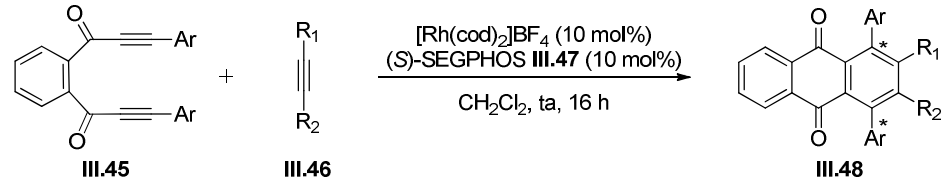
III.55 + III.56 → III.57 + III.58

	Ar	R_1	R_2			rapport III.57/III.58
alcynes dissymétriques	*o*-tol	Ac	H	:	**79%, 87% *ee***	90:10
	1-naphtyle	Ac	H	:	**91%, 82% *ee***	88:12
	2-$F_3CC_6H_4$	Ac	H	:	**86%, 81% *ee***	66:34
	2-ClC_6H_4	Ac	H	:	**91%, 73% *ee***	87:13
	2-ClC_6H_4	H	H	:	**90%, 78% *ee***	70:30
alcynes symétriques	*o*-tol	Ac	CH_2OAc	:	**67%, > 99% *ee***	
	1-naphtyle	Ac	CH_2OAc	:	**57%, 94% *ee***	
	2-$F_3CC_6H_4$	Ac	CH_2OAc	:	**73%, > 99% *ee***	
	2-ClC_6H_4	Ac	CH_2OAc	:	**45%, 86% *ee***	
	2-ClC_6H_4[a]	H	CH_2OH	:	**63%, > 99% *ee***	

[a] THF

Schéma III.14

Ce type de carbocyclisation a également été étendu avec succès aux diynes-1,7. La cycloaddition [2+2+2] de 1,2-*bis*-(arylpropiolyl)benzènes **III.59** avec divers alcynes **III.60** catalysée par le système $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*S*)-SEGPHOS **III.47** conduit aux 1,4-téraryles **III.61**, possédant une structure de type anthraquinone, avec de bons rendements (68-93%), de bonnes diastéréosélectivités (jusqu'à 8 :1) et d'excellentes énantiosélectivités (jusqu'à 98% *ee*) (Schéma III.15).[231]



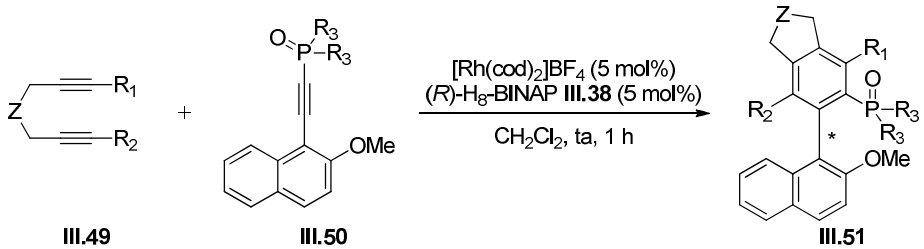
III.45 (Ar = 2-tol, 1-naphtyle) + **III.46** (R_1 = Alk, CH_2OMe ; R_2 = Alk, CH_2OMe, CH_2OH, CO_2Et) → **III.48** **68-83%** ***rd* = 2:1-8:1** **85-98% *ee***

Schéma III.15

[230] Tanaka, K.; Nishida, G.; Wada, A.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6510-6512.
[231] Tanaka, K.; Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2243-2246.

b- Cocyclisation entre un diyne-1,6 et un alcyne substitué par un groupement oxyde de phosphine et par un bis-aryle

La cycloaddition [2+2+2] énantiosélective de (2-méthoxynaphtalényl) alcynylphosphonates (R_3 = OEt) et d'oxydes de phosphine **III.50** (R_3 = Ph, Cy) avec les diynes-1,6 symétriques ($R_1 = R_2$ = Me) et dissymétriques (R_1 = Ph, R_2 = Me, H) **III.49** catalysée par le système cationique $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*R*)-H_8-BINAP **III.38** permet l'accès aux dérivés *bis*-aryles *ortho,ortho*-disubstitués **III.51** avec d'excellentes régio- et énantiosélectivités (jusqu'à 97% *ee*) (Schéma III.16).[232] La préparation de ces dérivés hautement substitués sur le noyau aromatique lié au phosphore est efficace aussi bien dans le cas de diynes-1,6 azotés, oxygénés ou bien carbonés et ces réactions tolèrent des substituants variés sur l'oxyde de phosphine, tels que des éthers (R_3 = OEt), aryle (R_3 = Ph) ou bien alkyle (R_3 = Cy).



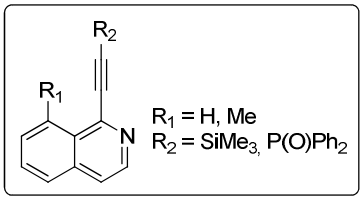
III.49 **III.50** **III.51**

diynes-1,6 symétriques	Z = O	$R_1 = R_2$ = Me ;	R_3 = OEt	**> 99%,**	**97% *ee***
			R_3 = Ph	**92%,**	**91% *ee***
			R_3 = Cy	**> 99%,**	**95% *ee***
	NTs	$R_1 = R_2$ = Me ;	R_3 = OEt	**96%,**	**95% *ee***
	CH_2	$R_1 = R_2$ = Me ;	R_3 = OEt	**> 99%,**	**97% *ee***
diynes-1,6 disymétriques	Z = O	R_1 = Ph ; R_2 = Me ;	R_3 = OEt	**86%,**	**80% *ee***
		R_2 = H ;	R_3 = OEt	**96%,**	**73% *ee***

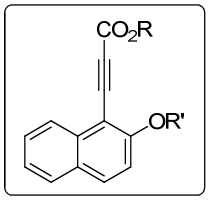
Schéma III.16

L'extension de cette réaction à des dérivés 1-éthynyl-8-méthylisoquinoléines ou 1-éthynylisoquinoléines substitués par des groupements triméthylsilyle ou diphénylphosphinoyle **III.52** conduit, au reflux du dichloroéthane, à des 1-arylisoquinoléines (fonctionnalisées ou non en position 8) avec des énantiosélectivités pouvant atteindre 99%.[233] Ces carbocyclisations ont également été efficacement étendues à des dérivés de type 1-éthynyl-2-alcoxynaphtalènes substitués par des groupements esters **III.53** (Schéma III.17).[234]

[232] Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3951-3954.
[233] Sakiyama, N.; Hojo, D.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1428-1432.
[234] Ogaki, S.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1926-1929.



III.52

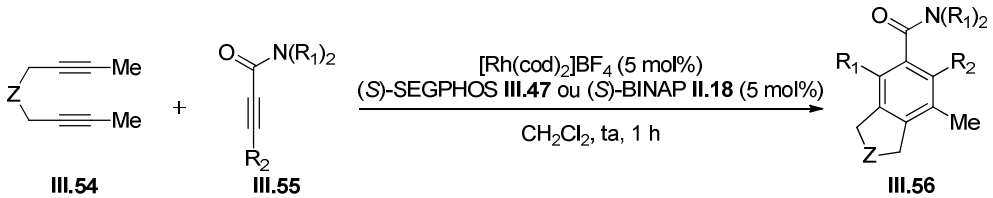


III.53

Schéma III.17

c- Cocyclisation entre un diyne-1,6 et un alcyne susbtitué par un amide

Les complexes de rhodium(I) cationiques dérivés du $[Rh(cod)_2]BF_4$ et du (*S*)-SEGPHOS **III.47** ou du (*S*)-BINAP **II.18** catalysent efficacement la cycloaddition [2+2+2] énantiosélective de diynes-1,6 symétriques **III.54** avec des alcynylamides substitués par des groupements alkyles ou aryles **III.55** pour donner les *N*,*N*-dialkylbenzamides atropoisomères **III.56** (Schéma III.18).[235] D'excellents excès énantiomériques supérieures à 99% sont obtenus quelles que soient la nature du lien sur le diyne méthylé et celle des substituants introduits sur l'alcynylamide. Le (*S*)-SEGPHOS **III.47** est efficace dans le cas des alcynylamides portant des substituants tertiaires ($R_3 = CMe_2OMe$, *t*-Bu) en position terminale de l'alcyne tandis que le (*S*)-BINAP **II.18** est utilisé pour des substituants secondaires (R_3 = *i*-Pr) ou primaires (R_3 = *n*-Bu). Tout particulièrement, le *N*,*N*-diisopropylpropynamide portant un groupement phényle *ortho*-substitué sur l'alcyne (R_3 = *o*-tolyle) donne le benzamide biarylique correspondant **III.56**, lequel possède deux axes de chiralités : C(aryle)-C(carbonyle) et C(aryle)-C(aryle) sous la forme d'un unique diastéréoisomère (*rd* > 97:3) et énantiomère (> 99% *ee*). De manière intéressante, les diynes terminaux conduisent aux produits racémiques dans des conditions réactionnelles analogues.



III.54 III.55 III.56

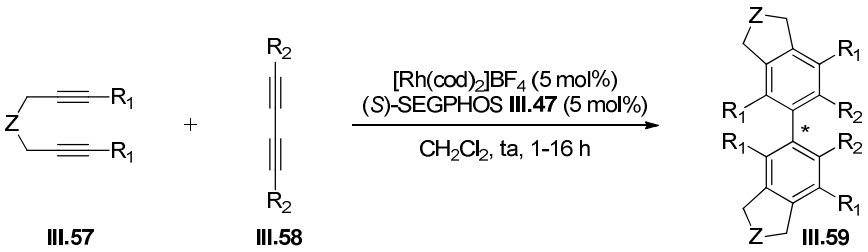
Z =	$C(CO_2Bn)_2$	R_1 = *i*-Pr ;	$R_2 = CMe_2OMe$:	**92%,**	**> 99% ee**
			R_2 = *t*-Bu :	**94%,**	**> 99% ee**
			R_2 = *i*-Pr :	**90%,**	**> 99% ee**
			R_2 = *n*-Bu :	**> 99%,**	**> 99% ee**
		R_1 = Et ;	$R_2 = CMe_2OMe$:	**96%,**	**> 99% ee**
	NTs	R_1 = *i*-Pr ;	$R_2 = CMe_2OMe$:	**85%,**	**> 99% ee**
	O	R_1 = *i*-Pr ;	$R_2 = CMe_2OMe$:	**81%,**	**> 99% ee**
	O	R_1 = *i*-Pr ;	R_2 = *o*-tol :	**91%,**	**> 99% ee**

Schéma III.18

[235] Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6593-6596.

d- Double cocyclisation entre un diyne-1,6 et diyne-1,3

La double cycloaddition [2+2+2] énantiosélective séquentielle d'un diyne-1,6 symétrique **III.57** avec un diyne-1,3 **III.58**, catalysée par le complexe de rhodium cationique associé au ligand **III.47** constitue une méthode puissante de construction de *bis*-aryles tétra-*ortho*-substitués **III.59** énantiopurs présentant un axe de symétrie C_2 (Schéma III.19). Les meilleurs résultats sont générés dans le cas de diynes-1,6 pauvres en électrons avec des diynes-1,3 riches en électrons ou *vice-versa*.[236,237]



Z =	$C(CO_2Me)_2$	$R_1 = CO_2Et$;	$R_2 = CH_2OAc$	:	**59%, > 99% *ee***
			$R_2 = CH_2OMe$	:	**48%, 98% *ee***
	CH_2	$R_1 = CO_2Me$;	$R_2 = CH_2OAc$	:	**30%, > 99% *ee***
Z =	O	$R_1 = Me$;	$R_2 = P(O)(OEt)_2$	:	**65%, > 99% *ee*** [a]
	NTs	$R_1 = Me$;	$R_2 = P(O)(OEt)_2$	:	**74%, > 99% *ee*** [a]
			$R_2 = CO_2Et$	:	**54%, 98% *ee*** [a]

[a] (*R*)-SEGPHOS **III.47**

Schéma III.19

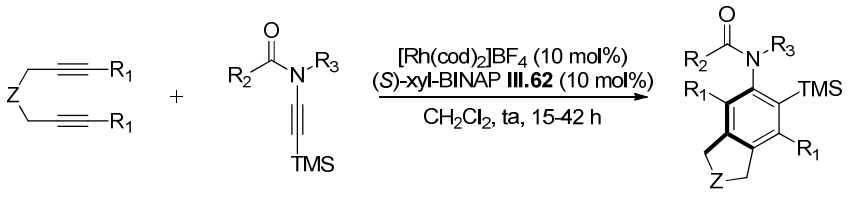
e- Cocyclisation entre un diyne-1,6 et un ynamide

Une autre classe de composés insaturés très utile dans les réactions de carbocyclisation [2+2+2] métallocatalysées sont les ynamides. Une attention particulière a été apportée au contrôle de la chiralité axiale lors de la formation d'anilides ou de *N,O-bis*-aryles catalysée au rhodium.

La carbocyclisation de diynes-1,6 **III.60** disubstitués sur les alcynes (R_1) avec divers (triméthylsilyl)ynamides *N*-substitués **III.61** en présence du système chiral $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*S*)-xyl-BINAP **III.62** donne les anilides **III.63** à chiralité axiale selon l'axe C(aryle)-N(amide) correspondante (Schéma III.20).[238] Ces cycloadditions procèdent avec d'excellentes énantiosélectivités quelles que soient la nature du lien sur le diyne et celle des substituants sur les partenaires insaturés. Les rendements sont toutefois modérés et hautement

[236] Nishida, G.; Suzuki, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3489-3492.
[237] Nishida, G.; Ogaki, S.; Yusa, Y.; Yokozawa, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2849-2852.
[238] Tanaka, K.; Takeishi, K.; Noguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586-4587.

dépendants des substituants R_2 et R_3 présents sur l'ynamide. Ces faibles rendements s'expliquent par des conversions incomplètes, les quantités relatives en ynamide étant récupérées. De manière intéressante, dans le cas d'ynamides terminaux, aucune réaction n'est observée. De même, dans le cas de diynes-1,6 terminaux, seuls les produits d'homocouplage sont obtenus.



Z = $C(CO_2Me)_2$	R_1 = Me ;	R_2 = Ph ;	R_3 = Ph	:	**79%, 97% *ee***
			R_3 = Bn	:	**29%, 97% *ee***
Z = $C(CH_2OMe)_2$	R_1 = Me ;	R_2 = Ph ;	R_3 = Ph	:	**29%, 98% *ee***
Z = NTs	R_1 = Me ;	R_2 = Ph ;	R_3 = Bn	:	**19%, 79% *ee***
Z = NSO_2(4-BrC_6H_4)	R_1 = Me ;	R_2 = Ph ;	R_3 = Ph	:	**50%, 84% *ee***
		R_2 = OMe ;	R_3 = Bn	:	**69% 98% *ee***
Z = O	R_1 = Et ;	R_2 = Ph ;	R_3 = Ph	:	**62% 96% *ee***

Schéma III.20

La carbocyclisation [2+2+2] de diynes-1,6 symétriques avec des ynamides cycliques racémiques substitués sur l'alcyne par un groupement aryle conduit à des *N,O-bis*-aryles porteurs de chiralité axiale selon les axes C(aryle)-C(aryle) et C(aryle)-N(amide).[239,240] Le traitement du 2,2-dibut-2-ynylmalonate de diméthyle **III.64** et de l'ynamide **III.65** par le même complexe cationique chiral fournit les produits *bis*-aryles (*P,p*)-**III.66** et (*M,p*)-**III.66** sous forme énantioenrichis (99% *ee*), avec un rendement global élevé de 93% mais cependant avec une diastéréosélectivité modeste (rapport (*P,p*)-**III.66**/(*M,p*)-**III.66** = 1:6) (Schéma III.21).

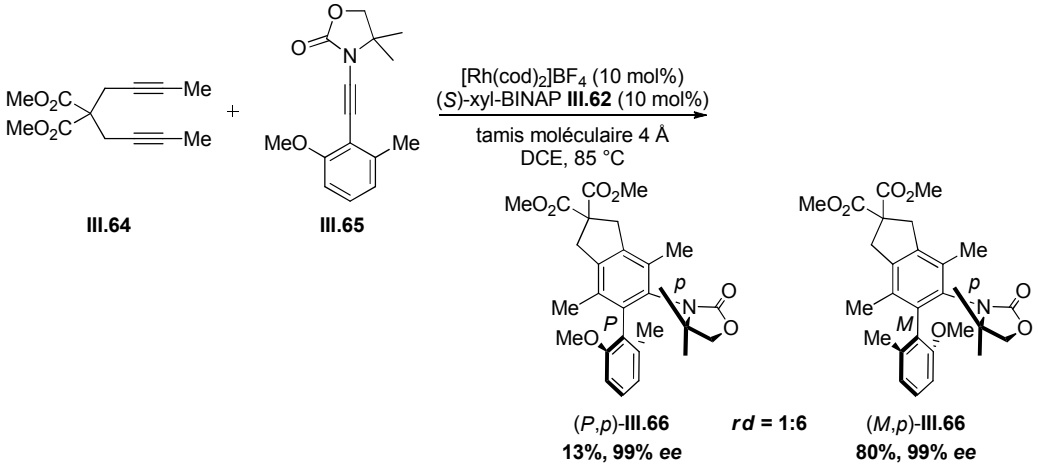
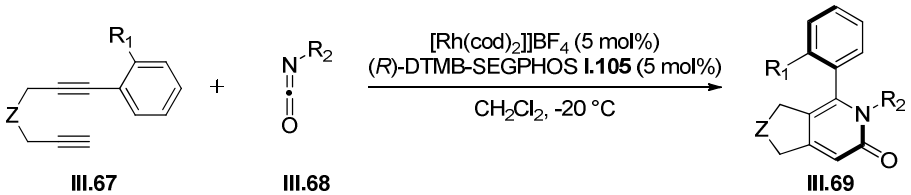


Schéma III.21

[239] Oppenheimer, J.; Hsung, R. P.; Figueroa, R.; Johnson, W. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3969-3972.
[240] Oppenheimer, J.; Johnson, W. L.; Figueroa, R.; Hayashi, R.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5001-5012.

C- Cocyclisation de diynes-1,6 avec des isocyanates

Les isocyanates participent aux carbocyclisations [2+2+2] avec des diynes-1,6 pour former des pyridin-2-ones. Une version asymétrique de cette réaction a été développée en utilisant des diynes-1,6 **III.67** monosubstitués par un 2-chlorophényle ou 2-bromophényle et des alkylisocyanates **III.68**, catalysée par le système $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*R*)-DTMB-SEGPHOS **I.105** pour donner les pyridin-2-ones **III.69** énantioenrichies présentant une chiralité axiale impliquant la liaison C(aryle)-C(pyridyle) (Schéma III.22).[241] Quelle que soit la nature du lien sur le diyne ainsi que celle des substituants R_1 et R_2 sur le phényle de l'alcyne et sur l'isocyanate respectivement, d'excellents excès énantiomériques sont obtenus (≥ 85% *ee*).



III.67 III.68 III.69

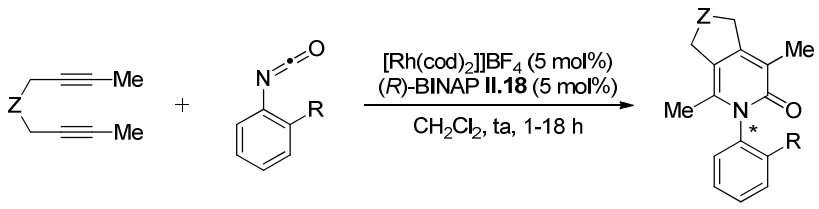
Z = CH_2	R_1 = Cl ;	R_2 = Bn	: **81%, 87% *ee***
		R_2 = $(CH_2)_7Me$	: **75%, 90% *ee***
	R_1 = Br ;	R_2 = Bn	: **83%, 85% *ee***
Z = O	R_1 = Cl ;	R_2 = Bn	: **58%, 91% *ee***
Z = $C(CO_2Me)_2$	R_1 = Cl ;	R_2 = Bn	: **89%, 92% *ee***

Schéma III.22

De manière analogue, des phénylisocyanates *ortho*-substitués **III.71** subissent une carbocyclisation bimoléculaire [2+2+2] énantiosélective avec des diynes-1,6 **III.70** pour fournir des *N*-arylpyridin-2-ones **III.72** porteuses d'un axe de chiralité C(aryle)-N(pyridyle) par traitement par le complexe de rhodium(I) $[Rh(cod)_2]BF_4$ et le (*R*)-BINAP **II.18** (Schéma III.23).[242] Les propriétés stériques et coordinantes du groupement R substituant le phényle influe sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. L'augmentation de l'encombrement stérique de ce groupement, lorsque R est un alkyle, induit une amélioration de l'énantiosélectivité mais une diminution des rendements (R = Me *vs* *i*-Pr). Dans le cas d'atomes coordinants (R = OMe, Cl), les pyridones sont générées avec de hauts rendements mais des énantiosélectivités modérées. Le dérivé bromé conduit à un faible rendement et un excellent excès énantiomérique certainement en raison du caractère à la fois stérique et coordinant de l'atome de brome. Les diynes carbonés (Z = CO_2Me, $C(CH_2OMe)_2$, CH_2CH_2) donnent de bons à excellents rendements (27-92%) et des excès énantiomériques compris

[241] Tanaka, K.; Wada, A.; Noguchi, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4737-4739.
[242] Tanaka, K.; Takahashi, Y.; Suda, T.; Hirano, M. *Synlett* **2008**, *11*, 1724-1728.

entre 30% et 87%, tandis que dans le cas des diynes oxygénés et azotés, de faibles excès énantiomériques sont observés (≤ 40% *ee*).



III.70 **III.71** **III.72**

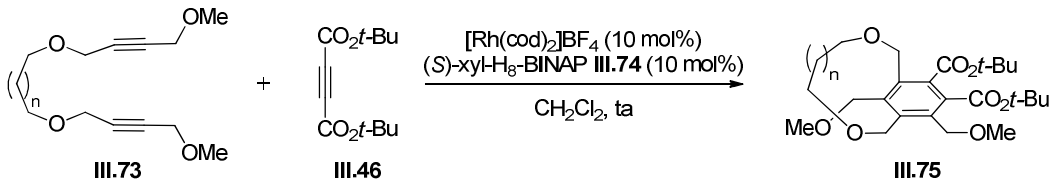
Z = $C(CO_2Me)_2$	R = Me	:	**83%, 30% *ee***
	R = *i*-Pr	:	**41%, 67% *ee***
	R = Cl	:	**78%, 56% *ee***
	R = Br	:	**27%, 87% *ee***
	R = OMe	:	**92%, 58% *ee***
Z = $C(CH_2OMe)_2$	R = OMe	:	**72%, 68% *ee***
Z = CH_2CH_2	R = OMe	:	**67%, 55% *ee***
Z = O	R = OMe	:	**55%, 40% *ee***
Z = NTs	R = OMe	:	**70%, 34% *ee***

Schéma III.23

IV- Contrôle de la chiralité planaire

La construction stéréosélective de chiralité planaire par carbocyclisation [2+2+2] énantiosélective catalysée par un complexe de rhodium cationique est illustrée par la synthèse de *meta*-cyclophanes chiraux. Le traitement des diynes **III.73**, liés par des fonctions éthers et substitués par des groupements méthoxyméthyles, et de l'acétylènecarboxylate de *tert*-butyle **III.46** en présence du système $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*S*)-xyl-H_8-BINAP **III.74** fournit majoritairement les produits [6]-, [7]- et [9]-*meta*-cyclophanes **III.75** (n = 0, 1 et 3 respectivement) avec d'excellentes énantiosélectivités, ainsi que de faibles quantités des *ortho*- et/ou *para*-cyclophanes régioisomères (Schéma III.24).[243,244] Cependant, cette stratégie ne permet pas la construction des [8]- et [15]-*meta*-cyclophanes, et les [10]-[12]-*meta*-cyclophanes (n = 4-6) sont isolés avec des énantiosélectivités considérablement plus faibles. Il est aussi intéressant de noter que le [6]-carba*meta*-cyclophane généré à partir du déca-1,9-diyne et du diéthylacétylènedicarboxylate ne présente pas de chiralité planaire, tandis que le 1,9-diyne terminal mais éthéré, le 1,2-*bis*-(prop-2-ynyloxy)éthane, avec le diméthylacétylènedicarboxylate fournit le [6]-*meta*-cyclophane avec une faible induction asymétrique (23% *ee*).

[243] Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1522-1523.
[244] Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 831-846.



		rapport (*ortho/meta/para*)	*meta*-cyclophane
n = 0	:	36:64:0	**9%, 95% *ee***
n = 1	:	50:50:0	**12%, 98% *ee***
n = 3	:	0:75:25	**15%, 92% *ee***
n = 4	:	0:100:0	**27%, 52% *ee*** [a]
n = 5	:	44:36:20	**9%, 56% *ee*** [a, b]
n = 6	:	37:37:26	**7%, 62% *ee*** [a, b]

[a] (*R*)-H_8-BINAP **II.18** [b] isolé sous forme d'un mélange avec les isomères *ortho* et *para*

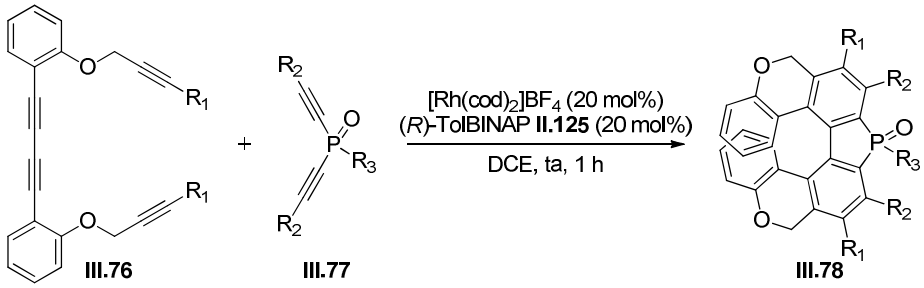
Schéma II.24

La cycloaddition [2+2+2] de diynes terminaux avec un alcyne monosubstitué par un ester, catalysée par le système $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*S*)-H_8-BINAP **III.38**, conduit aux [7]-, [8]- et [9]-*para*-cyclophanes avec de bons excès énantiomériques (49%-75% *ee*) avec toutefois de très faibles rendements (9-18%). Cette méthode constitue le premier exemple de synthèse asymétrique de [7]- et [8]-*para*-cyclophanes chiraux.[245]

V- Contrôle de la chiralité hélicoïdale : cocyclisation de tétraynes et de diynes

Tanaka s'est également intéressé à la préparation de [7]-hélicènes, molécules à chiralité hélicoïdale. Lorsque des oxydes de phosphine dialcynés **III.77** et des tétraynes **III.76** portant des entités phénols sont traités par le complexe $[Rh(cod)_2]BF_4$ associé au ligand chiral (*R*)-TolBINAP **II.125** ou (*R*)-H_8-BINAP **III.38**, les phosphafluorènes hélicoïdaux **III.78** fusionnés avec des motifs benzopyranes sont obtenus avec des rendements compris entre 16% et 53% et des excès énantiomériques variables selon la nature des substrats (32-73% *ee*) (Schéma III.25).[246]

[245] Tatsuya, A.; Hojo, D.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Synlett* **2011**, *4*, 539-542.
[246] Fukawa, N.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1324-1327.



III.76 + III.77 → III.78

R_1 = H ; R_2 = Ph ; R_3 = OMe : **40%, 73% *ee***
R_3 = Me : **50%, 34% *ee***
R_3 = Ph : **53%, 32% *ee***
R_2 = Me ; R_3 = OMe : **16%, 57% *ee***
R_1 = Me ; R_2 = Ph ; R_3 = OMe : **23%, 50% *ee*[a]**

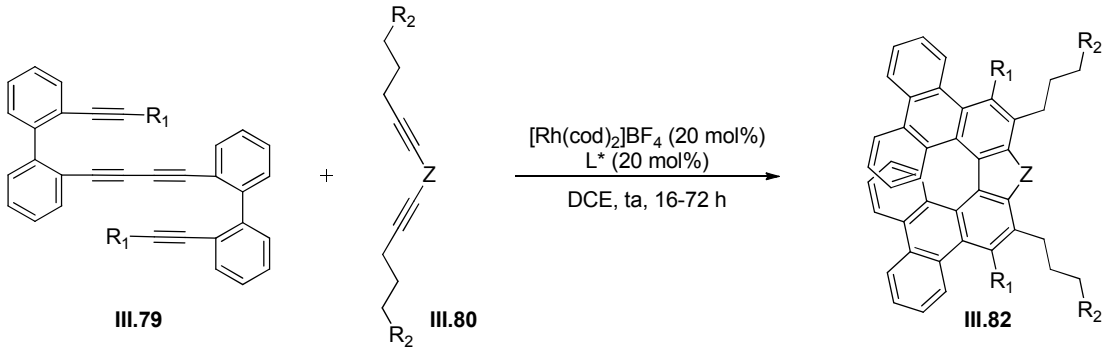
[a] (*R*)-H_8-BINAP **III.38**

Schéma III.25

Des résultats similaires ont été obtenus avec des dialcynylcétones et des tétraynes incorporant des motifs de type 2-naphtole liés par des fonctions éthers ou cétones. Les [9]-hélicènes correspondants sont générés avec des excès énantiomériques maximaux de 60%.[247]

En revanche, de meilleures énantiosélectivités peuvent être atteintes dans le cas de tétraynes **III.79** incorporant des motifs *bis*-aryles et plus précisément dans le cas d'alcynes vrais (R_1 = H) (Schéma III.26).[248] La cycloaddition [2+2+2] avec des dialcynylcétones (Z = CO) ou des oxydes de phosphine disubstitués par des alcynes (Z = P(O)(OMe)) **III.80** avec des tétraynes portant des alcynes vrais conduit aux [7]-hélicènes **III.82** avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 93% mais avec toutefois des rendements modérés compris entre 43% et 67%. La substitution des alcynes du tétrayne par un ester (R_1 = CO_2*n*-Bu) permet une amélioration du rendement (73-74%) mais une diminution de l'excès énantiomérique (53-66% *ee*).

[247] Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470-5473.
[248] Sawada, Y.; Furimi, S.; Takai, A.; Takeuchi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080-4083.



III.79 **III.80** **III.82**

L*				
(*S*)-xyl-SEGPHOS **III.81**	Z = CO ;	R_1 = H ;	R_2 = Me, $(CH_2)_6$Me, Ph, Cl, OBn	: **49-67%, 91-93% *ee***
		R_1 = CO_2*n*-Bu ;	R_2 = Me, Cl	: **73-74%, 53-66% *ee***
(*S*)-SEGPHOS **III.47**	Z = P(O)(OMe) ;	R_1 = H ;	R_2 = Me, Ph	: **43-46%, 68%-75% *ee***

Schéma III.26

Conclusion

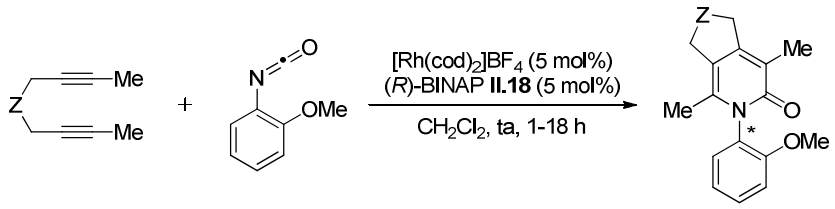
En résumé, la catalyse par des complexes de rhodium chiraux généralement cationiques permet d'accéder aux différents types de chiralité, à savoir les chiralités centrée, axiale, planaire et hélicoïdale et ce, à partir d'une large variété de partenaires insaturés tels que les alcènes, les alcynes, les carbonyles, les diynes-1,6 ou -1,3, les énynes-1,6 ou encore les isocyanates.

L'accès à des carbocycles ou hétérocycles à chiralités planaire ou hélicoïdale s'effectue généralement avec des excès énantiomériques corrects mais avec de faibles rendements inférieurs à 27% et 53% respectivement. Tandis que peu d'exemples ont été rapportés pour ces deux types de chiralité, la formation de molécules à chiralité axiale ou centrée a été largement étudiée. De manière générale, ces dernières sont obtenues avec de très bons excès énantiomériques supérieurs à 70% mais avec toutefois, des rendements variables selon la nature des partenaires insaturés considérés. Néanmoins, cette catalyse a montré des limites dans le cas de la cycloaddition [2+2+2] de diynes-1,6 avec des oxydes de dialcynylphosphines ou des alcools *bis*-propargyliques tertiaires mais également avec des arylisocyanates, de faibles excès énantiomériques de l'ordre de 30% pouvant être obtenus selon la nature des substituants sur les partenaires.

Ainsi, bien que le domaine des cycloadditions [2+2+2] énantiosélective ait été intensément étudié, l'amélioration de l'activité et de la sélectivité pour certaines classes de composés est encore un défi. Afin de pallier à cette limite, l'utilisation d'un contre-ion comme source de chiral sera envisagée. En effet, l'avantage de ces complexes de rhodium cationiques repose sur la possibilité d'introduire un contre-ion chiral par métathèse d'anions *via* l'utilisation d'un sel d'argent chiral type phosphate d'argent, Ag(*S*)TRIP **I.12**.

Partie 2 : Résultats & Discussions

Les systèmes catalytiques au rhodium cationique développés par Tanaka pour les réactions de cocyclisation [2+2+2] asymétriques, dans lesquels la chiralité est apportée par le ligand, conduisent généralement à d'excellents excès énantiomériques (> 90% *ee*). Toutefois, dans le cas de la cocyclisation de diynes-1,6 **III.70** avec le 2-méthoxyphényle isocyanate **III.83**, les pyridones **III.84** à chiralité axiale sont obtenues avec des excès énantiomériques modérés et variables selon la nature du lien azote (Schéma III.27).[242]



III.70 **III.83** **III.84**

Z = $C(CO_2Me)_2$	:	**92%, 58% *ee***
Z = $C(CH_2OMe)_2$	:	**72%, 68% *ee***
Z = CH_2CH_2	:	**67%, 55% *ee***
Z = O	:	**55%, 40% *ee***
Z = NTs	:	**70%, 34% *ee***

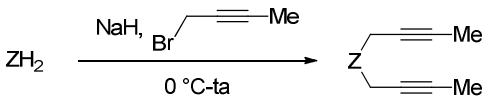
Schéma III.27

Ce cas de figure met donc en évidence les limites de l'utilisation d'un ligand chiral phosphine bidentate comme unique source de chiralité. Afin d'améliorer les excès énantiomériques dans le cas de cette réaction, nous nous sommes penchés sur le développement d'un nouveau système catalytique basé sur l'emploi d'un contre-ion chiral.

Dans un premier temps, nous avons synthétisés les substrats nécessaires à l'étude incluant divers diynes symétriques incorporant des liens variés tandis que des arylisocyanates commerciaux ont été sélectionnés.

I- Synthèses des substrats

Les diynes intégrant un lien azoté (Z = NTs, 82%) **III.85** ou *gem*-diester **III.86** (Z = $C(CO_2Me)_2$, 73%) sont obtenus par dialkylation du *para*-toluène sulfonamide et du diméthylfumarate respectivement par le 1-bromo-2-butyne en présence d'hydrure de sodium dans le DMF ou le THF (Schéma III.28).



solvant	Z	rdt
DMF	NTs	**III.85, 82%**
THF	$C(CO_2Me)_2$	**III.86, 73%**

Schéma III.28

Le diyne carboné **III.87** est synthétisé par dialkylation avec l'iodure de méthyle des alcynures de lithium du 1,7-octadiyne obtenus par déprotonation par le *n*-butyllithium (80%) (Schéma III.29).

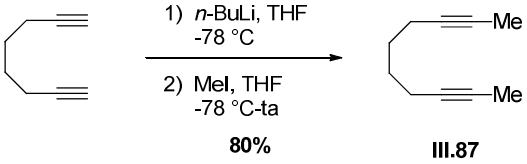


Schéma III.29

La dialkylation du diméthylfumarate réalisée par déprotonation par NaH puis action du bromure de propargyle conduit au diyne **III.88** incorporant un lien *gem*-diester (88%). Ce dernier est réduit par $LiAlH_4$ pour donner le diol correspondant **III.89** (92%), qui par alkylations successives des fonctions alcools et alcynes en présence d'iodure de méthyle conduit au diyne **III.91** désiré avec un rendement de 72% sur les deux étapes (Schéma III.30).

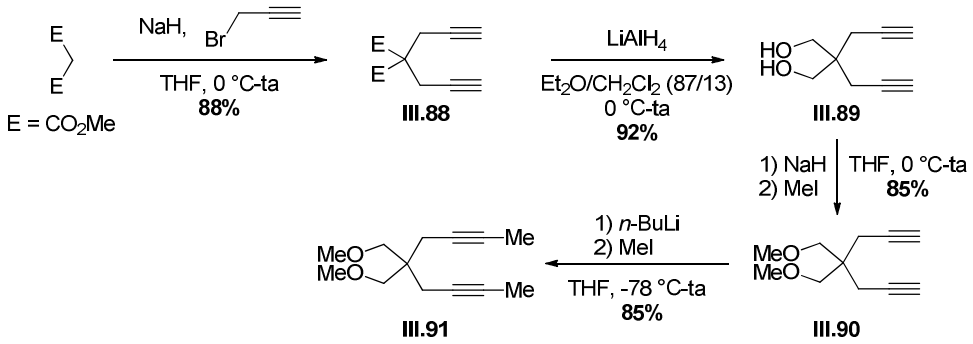


Schéma III.30

Après avoir synthétisé ces substrats, nous les avons engagés dans des réactions de cocyclisations [2+2+2] asymétriques avec des arylisocyanates catalysées par un complexe de rhodium en présence d'un contre-ion chiral.

II- Induction asymétrique apportée par le ligand

Le meilleur résultat obtenu par Tanaka en terme d'excès énantiomérique et dans le cas de diynes symétriques, concerne la cycloaddition du diyne **III.91** incorporant un lien diéther avec le 2-méthoxyphényle isocyanate **III.83**. Par traitement avec le complexe $[Rh(cod)_2]BF_4$ en présence du ligand (*R*)-BINAP (CH_2Cl_2, ta), la pyridone **III.92** est obtenue avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique de 68% en faveur de l'énantiomère (+) (noté

+68%) (Schéma III.33).[242] Nous avons donc sélectionné le diyne **III.91** et l'isocyanate **III.83** comme substrats tests pour cette étude.

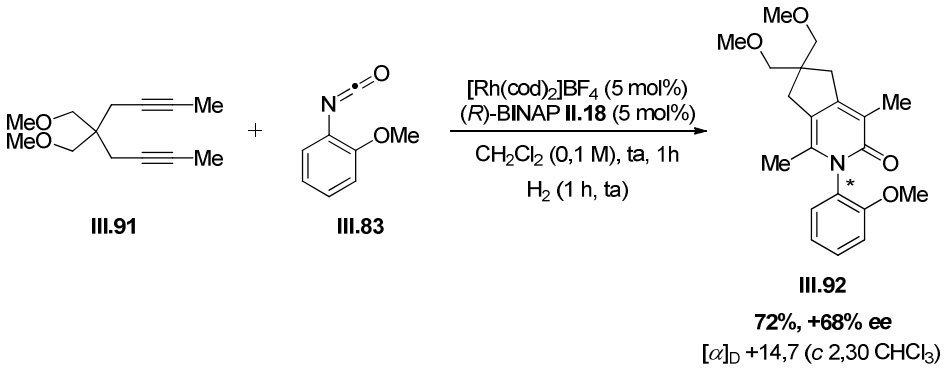


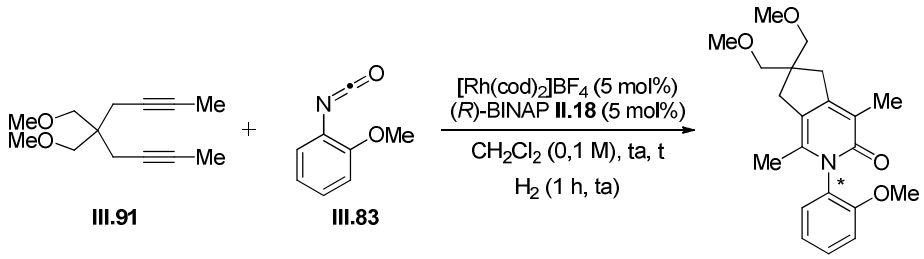
Schéma III.31

La synthèse des pyridones est réalisée selon la procédure en Schlenk suivante : *Une solution du complexe de rhodium cationique $[Rh(cod)_2]BF_4$ (2,5 mol%) et du ligand chiral (R)-BINAP **II.18** (5 mol%) dans le dichlorométhane (1 mL) est agitée cinq minutes sous atmosphère d'argon puis une heure sous baudruche d'hydrogène à température ambiante. Le mélange est concentré sous vide puis, après retour sous atmosphère d'argon, dissout dans le dichlorométhane (1 mL). A cette solution est alors ajoutée la solution de diyne **III.91** (0,2 mmol) et d'isocyanate **III.83** (0,22 mmol, 1,1 eq) dilués dans le dichlorométhane (1 mL). Après une heure à température ambiante, le mélange est concentré et la pyridone **III.100** est isolée par purification sur gel de silice.*

L'étape d'hydrogénation tient un rôle important car elle permet la formation de l'espèce catalytique active par échange de ligands. En effet, le cyclooctadiène (cod), ligand bidentate fortement chélatant, est réduit sous atmosphère d'H_2 en cyclooctane et ne peut donc plus se complexer au centre métallique (rhodium). Il est alors facilement remplacé par le ligand phosphine bidentate chiral introduit, ici le (*R*)-BINAP **II.18**. L'élimination de ces groupements cod peut aussi être facilitée par activation thermique sous argon, ce qui remplace alors l'hydrogénation.

Afin de maîtriser ce procédé de synthèse, nous avons cherché dans un premier temps à reproduire les résultats décrits par Tanaka (Tableau III.1-entrée 1). Un premier essai (entrée 2) a conduit à un rendement similaire mais à un excès énantiomérique plus faible (+29% *vs* +68% *ee*). Toutefois, l'expérience réalisée une seconde fois a donné la pyridone avec un excès énantiomérique deux fois plus important (+58% *ee*, entrée 3), se rapprochant ainsi des

résultats décrits par Tanaka. Quel que soit l'essai, des temps de réaction beaucoup plus long sont nécessaires pour atteindre une conversion complète (15 h > 1 h).



Entrée	t	rdt	*ee*
1[a]	1 h	72%	+68%
2	15 h	80%	+29%
3	15 h	79%	+58%

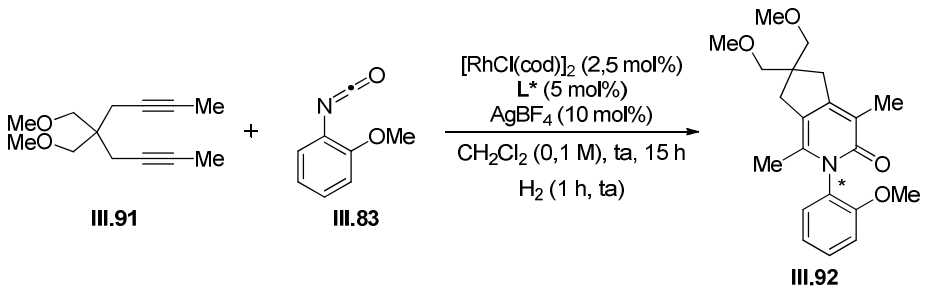
[a] réaction de Tanaka.

Tableau III.1

Ce problème de reproductibilité provient probablement soit de l'étape d'hydrogénation, réalisée avec des baudruches d'hydrogène, soit du complexe de rhodium utilisé.

Afin d'avoir de plus amples informations concernant les techniques mises en œuvre au cours de la réaction, nous avons alors contacté le professeur Tanaka. Ce dernier nous a confirmé qu'il avait fait face à des problèmes de reproductibilité, selon la nature du lot de rhodium $[Rh(cod)_2]BF_4$ utilisé. Il nous a en outre conseillé d'utiliser le complexe de rhodium dimérique $[Rh(cod)Cl]_2$. L'ajout du sel d'argent $AgBF_4$ sur le dimère de rhodium $[Rh(cod)Cl]_2$ permet de générer *in situ* le complexe de rhodium cationique $[Rh(cod)_2]BF_4$ désiré.

Ce nouveau système catalytique a donc été testé (Tableau III.2-entrée 2) et nous avons eu le plaisir de constater que l'utilisation du système $[Rh(cod)Cl]_2$/(*R*)-BINAP/$AgBF_4$ a permis de dépasser les problèmes de reproductibilité précédemment rencontrés. Dans ces conditions, la pyridone **III.100** est obtenue avec un excellent rendement de 91% et un excès énantiomérique de +64% (entrée 1). De plus, même en absence d'un prémixage préalable des espèces sous argon, l'excès énantiomérique est similaire à celui rapporté par Tanaka (+ 68%) et le rendement meilleur. L'utilisation du ligand (*R*)-TolBINAP **II.125** conduit à des résultats sensiblement équivalents (83%, +59% *ee*, entrée 2).



Entrée	L*	rdt	*ee*
1[a]	(*R*)-BINAP **II.18**	91%	+64%
2[a]	(*R*)-TolBINAP **II.125**	83%	+59%

[a] sans prémixage préalable des espèces 5 min sous argon avant H_2.

Tableau III.2

Dès lors, les essais ont été réalisés avec le $[Rh(cod)Cl]_2$, en présence du ligand (*R*)-TolBINAP **II.125** et sans prémixage préalable sous argon.

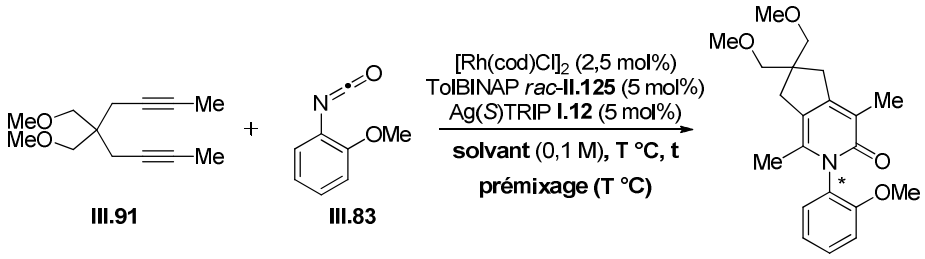
Ce système $[Rh(cod)Cl]_2$/L*/AgA est donc efficace pour la cycloaddition [2+2+2] énantiosélective du diyne **III.91** et de l'isocyanate **III.83**. Nous avons donc cherché à développer un nouveau système $[Rh(cod)Cl]_2$/L/AgA* dans lequel la chiralité serait apportée non plus par le ligand mais par le contre-ion de l'espèce métallique cationique. Il pourra également être intéressant d'étudier des systèmes à double chiralité, présente à la fois sur le contre-ion et sur le ligand. Soulignons que l'on pourrait alors faire face à des cas de double diastéréodifférenciation.

III- Induction asymétrique apportée par le contre-ion

A- Etudes préliminaires

Les premiers essais ont été réalisés avec un ligand racémique. Notre choix s'est porté sur le ligand TolBINAP (Tableau III.3). Lorsque les espèces catalytiques $[Rh(cod)Cl]_2$/TolBINAP *rac*-**II.125**/Ag(*S*)TRIP **I.12** (2,5/5/5 mol%), en solution dans le dichlorométhane, sont prémixées une heure à température ambiante sous atmosphère de H_2 avant ajout des substrats, la pyridone désirée est obtenue avec un rendement de 34% et un faible excès énantiomérique de 21% en faveur de l'énantiomère (-) (entrée 1). Un prémixage de quinze minutes sous argon, sans hydrogénation, conduit à un plus faible rendement et à un

excès énantiomérique nul (entrée 2). Dans les mêmes conditions mais avec un chauffage à 80 °C dans le dichloroéthane, la pyridone est générée avec un excellent rendement de 71% mais avec un excès énantiomérique à nouveau nul (entrée 3).



Entrée	Prémixage[a]		solvant	T °C	t	rdt	*ee*
	argon	H_2					
1	-	1 h	CH_2Cl_2	ta	15 h	34%	-21%
2	15 min	-	CH_2Cl_2	ta	15 h	14%	0%
3	15 min	-	DCE	80 °C	2 h	71%	0%

[a] prémixage réalisé à la température de la réaction (T °C).

Tableau III.3

Il semble qu'il soit nécessaire de réaliser l'étape d'hydrogénation pour induire un minimum d'excès énantiomérique (entrée 1 *vs* entrée 2). En outre, bien qu'un chauffage de la réaction permette l'amélioration du rendement, celui-ci conduit à un excès énantiomérique nul (entrée 3 *vs* entrée 1 et 2).

B- Réactions de contrôle

Avant de poursuivre notre étude, des réactions de contrôle ont été menées afin d'évaluer l'importance de chaque espèce constituant le système catalytique (Tableau III.4). Pour chaque paramètre, des prémixages sous H_2 (entrées impaires) ou sous argon (entrées paires) ont été testés. On constate qu'aucune réaction n'a lieu en absence de phosphate d'argent (entrées 1 et 2) et/ou de ligand (entrées 5, 6 et 7). De même, seuls les substrats sont récupérés en présence uniquement du sel d'argent Ag(*S*)TRIP (entrées 3 et 4) sans dimère de rhodium.

Entrée[a]	[Rh] (5 mol%)	L (5 mol%)	AgA* (5 mol%)	Prémixage		t	rdt[b]
				argon	H_2		
1	$[Rh(cod)Cl]_2$	TolBINAP *rac*	-	-	1 h	2 h	SM
2	$[Rh(cod)Cl]_2$	TolBINAP *rac*	-	15 min	-	2 h	SM
3	-	-	Ag(*S*)TRIP	-	1 h	2 h	SM
4	-	-	Ag(*S*)TRIP	15 min	-	2 h	SM
5	$[Rh(cod)Cl]_2$	-	-	-	1 h	2 h	SM
6	$[Rh(cod)Cl]_2$	-	-	15 min	-	2 h	SM
7	$[Rh(cod)Cl]_2$	-	Ag(*S*)TRIP	-	1 h	15 h	SM

[a] réactions réalisées à température ambiante, dans le dichlorométhane.
[b] SM = starting material (produit de départ).

Tableau III.4

La cycloaddition [2+2+2] du diyne **III.91** avec l'isocyanate **III.83** nécessite la participation des trois espèces $[Rh(cod)Cl]_2$, TolBINAP *rac*-**II.125** et Ag(*S*)TRIP **I.12** dans la formation d'un système catalytique actif.

Notons enfin que lorsque Ag(*S*)TRIP **I.12** est ajouté sous argon au mélange {$[Rh(cod)Cl]_2$/TolBINAP *rac*}, préalablement hydrogéné (1 h), aucune réaction n'est observée. Il est donc nécessaire que l'ensemble du système catalytique soit placé sous atmosphère d'hydrogène avant l'introduction des substrats.

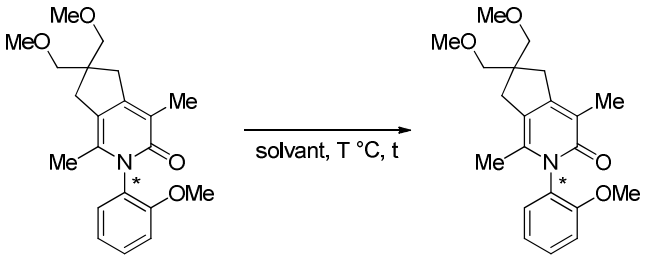
C- Tests de stabilité de la pyridone III.92

Nous avons ensuite testé différents paramètres intervenant au cours de la réaction et pouvant entraîner la racémisation de la pyridone **III.92**.

1- Test de stabilité thermique et configurationnelle

Dans un premier temps, l'influence des conditions réactionnelles et plus particulièrement un chauffage prolongé de la pyridone énantiomériquement enrichie a été étudiée (Schéma III.32). Lorsqu'une solution de pyridone dans le dichloroéthane, sous argon, est chauffée au reflux durant 1 h 30 (entrée 1) ou durant un temps prolongé (une nuit) (entrée 2), un excès énantiomérique identique est obtenu et le spectre RMN ^1H ne présente aucune dégradation, ce qui est en accord avec les résultats rapportés par Tanaka.[242] Toutefois, dans le

toluène à 110 °C, une baisse de 5% de l'excès énantiomérique est observée au bout d'une nuit (entrée 3).



III.92 III.92

Entrée	*ee*	solvant	T °C	t	*ee*
1	-36%	DCE	80 °C	1 h 30	-35%
2	-65%	DCE	80 °C	15 h	-67%
3	-65%	toluène	110 °C	15 h	-59%

Schéma III.32

Ainsi, de par ces analyses RMN et HPLC, nous pouvons en conclure qu'à 80 °C la pyridone est stable thermiquement et configurationnellement, un chauffage à 110 °C conduisant à une faible racémisation.

2- Influence de la purification sur gel de silice

Après réaction, le produit de [2+2+2] est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice, dont le caractère légèrement acide de la silice pourrait éventuellement conduire à une racémisation partielle de la pyridone. Ainsi, la pyridone, isolée au préalable avec un excès énantiomérique de 35%, a été dissoute dans du dichlorométhane deutérée et agitée en présence de SiO_2 toute la nuit. Le spectre RMN ^1H du brut réactionnel n'a montré aucune dégradation de la pyridone et l'analyse HPLC a révélé un excès énantiomérique identique à celui de l'échantillon initial. La silice ne présente donc aucune influence sur l'excès énantiomérique de la pyridone.

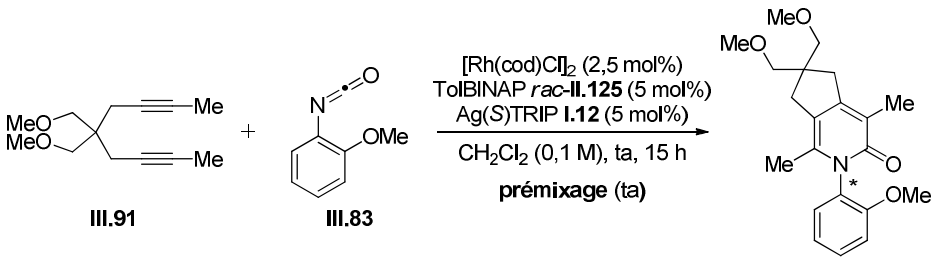
L'optimisation des différents paramètres du système a ensuite été envisagée.

D- Optimisation des paramètres du système

1- Influence du prémixage sous argon avant hydrogénation

L'influence d'un prémixage préalable des espèces sous argon, avant hydrogénation, a tout d'abord été évaluée (Tableau III.5). Les espèces catalytiques en solution dans le

dichlorométhane ont été prémixées à température ambiante sous argon durant vingt minutes puis sous atmosphère d'hydrogène durant une heure (entrée 2). Après réaction, une diminution à la fois du rendement et de l'excès énantiomérique est observée (23%, -21% *ee*), en comparaison avec les résultats obtenus sans prémixage préalable sous argon (34%, -21% *ee*, entrée 1). Ainsi, un prémixage préalable des espèces sous argon ne permet pas d'améliorer le système.

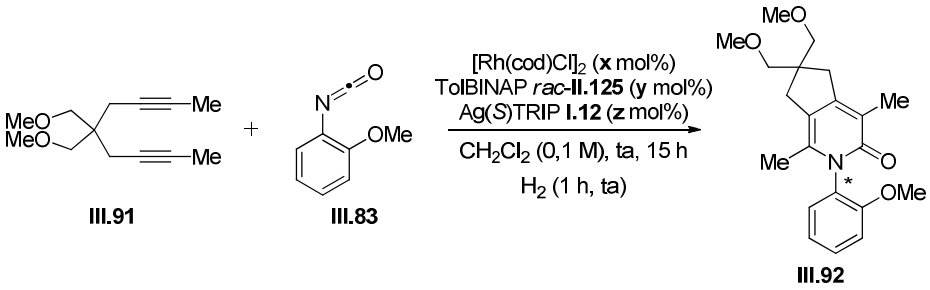


Entrée	Prémixage		rdt	*ee*
	argon	H_2		
1	-	1 h	34%	-21%
2	20 min	1 h	23%	-10%

Tableau III.5

2- Influence du rapport [Rh(cod)Cl]$_2$/TolBINAP *rac*-II.125/Ag(*S*)TRIP I.12 et de la dilution

Nous avons ensuite cherché à évaluer l'influence des quantités relatives de ligand et de phosphate d'argent par rapport à celle en complexe de rhodium (Tableau III.6). Une faible augmentation de la charge catalytique en ligand et en sel d'argent entraîne une diminution de l'excès énantiomérique (5,5 mol% : -11% *ee*, entrée 2 *vs* 5 mol% : -21% *ee*, entrée 1) pour des rendements équivalents. Bien que doubler les charges catalytiques x, y et z des trois espèces permette une amélioration conséquente des rendements, des excès énantiomériques quasiment nuls (*ee* < 9%) sont alors obtenus (entrées 3 et 4). Soulignons que travailler à une concentration en espèces catalytiques constante, c'est-à-dire en diluant deux fois le mélange réactionnel lorsque la charge catalytique est double, ne modifie ni le rendement ni l'excès énantiomérique obtenu.



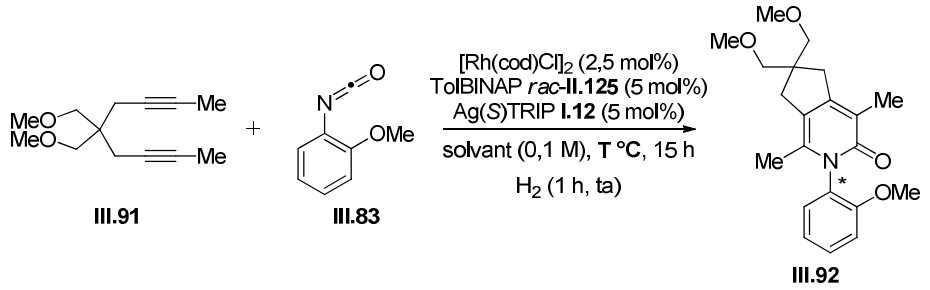
Entrée	x (mol%)	y (mol%)	z (mol%)	rdt	*ee*
1	**2,5**	**5**	**5**	**34%**	**-21%**
2	2,5	5,5	5,5	33%	-11%
3	5	10	10	77%	0%
4	5	11	11	74%	-8%

Tableau III.6

Ainsi, pour la suite de notre étude, les réactions seront menées pour un rapport des espèces catalytiques [Rh(cod)Cl]$_2$/TolBINAP *rac*-**II.125**/Ag(*S*)TRIP **I.12** de 2,5/5/5.

3- Influence de la température

L'influence de la température sur l'activité et la sélectivité de la cycloaddition a ensuite été étudiée. L'augmentation de température (80 °C) conduit à une augmentation du rendement mais à une diminution des excès énantiomériques (Tableau III.7-entrée 2). A -20 °C (entrée 3), la réaction conduit à la pyridone **III.92** avec des résultats comparables à ceux obtenus à température ambiante (entrée 1). La diminution de la température du milieu réactionnel n'influence donc ni la réactivité ni de la sélectivité de la réaction. Pour la suite des optimisations, l'étude a été menée à température ambiante.



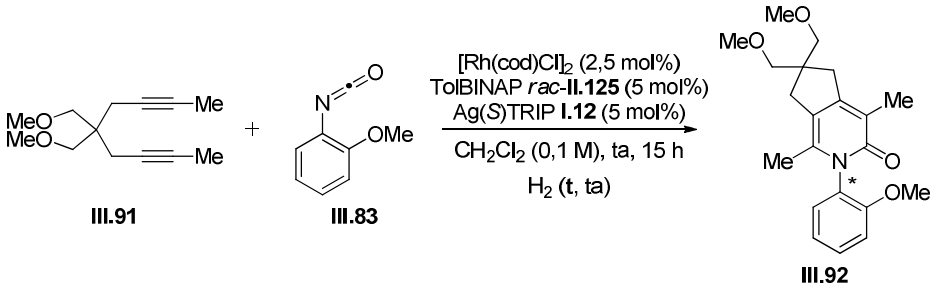
Entrée	solvant	T °C	rdt	*ee*
1	CH_2Cl_2	ta	34%	-21%
2	DCE	80 °C	64%	0%
3	CH_2Cl_2	-20 °C[a]	41%	-15%

[a] H_2 (3 h).

Tableau III.7

4- Influence du temps d'hydrogénation

Nous nous sommes ensuite intéressés au temps d'hydrogénation (Tableau III.8). Lorsque sa durée est étendue à trois heures (entrée 2), une amélioration du rendement est observée (58%) mais l'excès énantiomérique reste identique à celui obtenu pour une hydrogénation plus courte (20%, entrée 1). Pour des raisons de mise en œuvre et en raison de l'absence d'amélioration de l'excès énantiomérique, un temps d'hydrogénation d'une heure sera conservé.



Entrée	t(H_2)	rdt	*ee* (%)
1	1 h	34%	-21%
2	3 h	58%	-20%

Tableau III.8

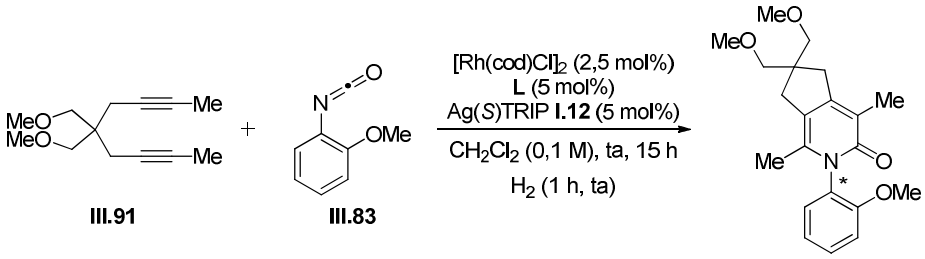
5- Influence du ligand

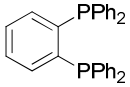
L'utilisation de TolBINAP *rac*-**II.125**, en présence du sel d'argent chiral, pourrait conduire au dédoublement cinétique des deux complexes énantiomères [RhCl((*R*)-TolBINAP)]$_2$ et [RhCl((*S*)-TolBINAP)]$_2$ par le phosphate d'argent **I.12**. Dans ce cas, la chiralité ne serait donc pas induite uniquement par le contre-ion mais par les deux espèces chirales agissant selon un effet « paire appariée/paire désappariée ». Afin de s'affranchir de ce risque de dédoublement cinétique, nous nous sommes orientés vers l'utilisation de ligands phosphines bidentates achiraux (Tableau III.9).

Dans un premier temps, nous avons cherché à évaluer l'influence de la taille du lien séparant les deux phosphines et donc de l'angle de morsure (entrées 2 à 7). Lorsque les phosphines sont séparées par un, deux, trois, cinq ou six atomes de carbone (entrées 2-4 et 6-7), aucune réaction n'est observée. En revanche, dans le cas du ligand 1,4-*bis*(diphénylphosphino)butane (dppb, entrée 5), dans lequel quatre atomes de carbone séparent les deux phosphines, la pyridone est générée avec un rendement de 39% et un excès

énantiomérique de 18% en faveur de l'énantiomère (-). Ce résultat est comparable à celui observée pour le TolBINAP (entrée 1). Ces deux ligands présentent donc une réactivité semblable qui pourrait s'expliquer par leur nature similaire à savoir leur caractère de ligand chélatant à sept atomes avec le métal.

Nous avons également testés des diphosphines comportant un ligand organométallique de type ferrocène et présentant donc un angle de morsure identique à la dppb (entrée 8) ; ou une structure plus rigide tel que le 1,2-(diphénylphosphino)phényle ou le Xantphos (entrées 9 et 10 respectivement). Cependant, dans ces cas, aucune réaction n'a été observée.



Entrée	L	rdt	*ee*
1	TolBINAP *rac*-**II.125**	34%	-21%
2	dppm	SM	-
3	dppe	SM	-
4	dppp	SM[a]	-
5	dppb	39%	-18%
6	dpppent	SM	-
7	dpphex	SM	-
8	dppf	SM	-
9		SM	-
10	Xantphos	SM	-

[a] traces de pyridone **III.92**

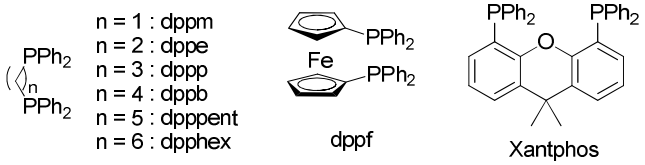


Tableau III.9

Des monophosphines ont également été testées. Un premier essai en présence de XPhos (Schéma III.33), dans les conditions optimisées pour les diphosphines, n'a pas permis d'obtenir la pyridone.

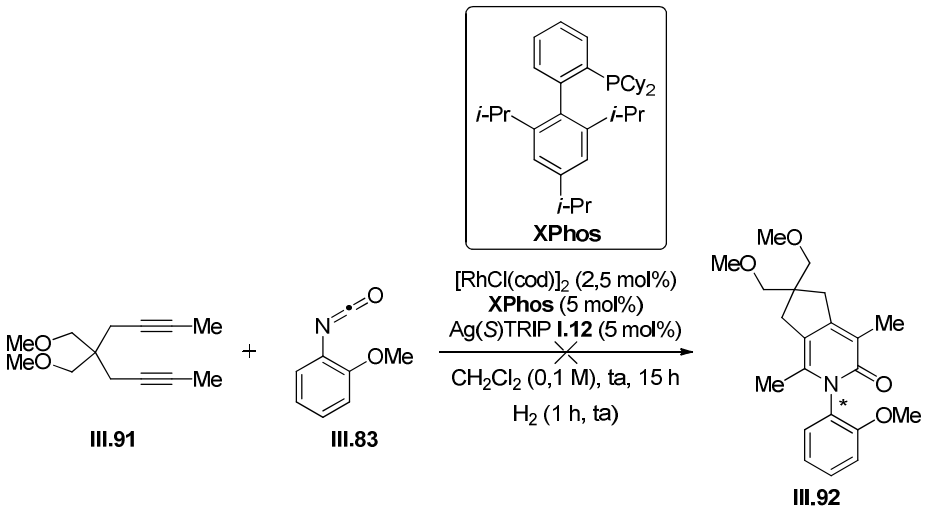
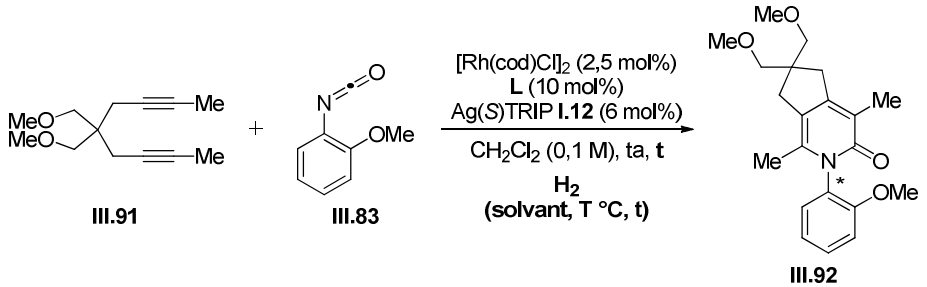


Schéma III.33

Des monophosphines de type PR_3 ont aussi été testées (Tableau III.10). Ces essais ont été réalisés par le Dr Antoine Simmoneau. Aucune réaction n'a lieu en présence de deux équivalents de triphénylphosphine par équivalent de rhodium (CH_2Cl_2, ta) (entrée 1). Toutefois, une augmentation du temps d'hydrogénation permet l'obtention de la pyridone avec un rendement de 42% mais un excès énantiomérique nul après plus de trois jours de réaction (entrée 2). De même, l'hydrogénation durant 1 h 30 au reflux du dichloroéthane donne **III.92** avec un faible rendement de 25% après 36 h, l'excès énantiomérique étant toujours nul (entrée 3). Le remplacement de PPh_3 par PCy_3 (entrée 4) ou $P(C_6F_5)_3$ (entrée 5) n'apporte aucune amélioration.



Entrée	L	H_2 (solvant, T °C, t)	t	rdt (%)	*ee* (%)
1	PPh_3	CH_2Cl_2, ta, 2 h	14 h	SM	-
2	PPh_3	CH_2Cl_2, ta, 14 h	76 h	42	0
3	PPh_3	DCE, reflux, 1 h 30	36 h	25	0
4	PCy_3	DCE, reflux, 1 h 30	42 h	SM	-
5	$P(C_6F_5)_3$	DCE, reflux, 1 h 30	42 h	SM	-

Tableau III.10

Ainsi, en présence d'un complexe de rhodium cationique associé à un contre-ion chiral, la pyridone **III.92** a pu être obtenue avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 20 % dans les cas particuliers des ligands TolBINAP *rac*, et dppb. Soulignons que ce dernier résultat est particulièrement intéressant car dans ce système ($[Rh(cod)Cl]_2$/dppb/(*S*)-**I.12**), le contre-ion **I.12** est l'unique source de chiralité.

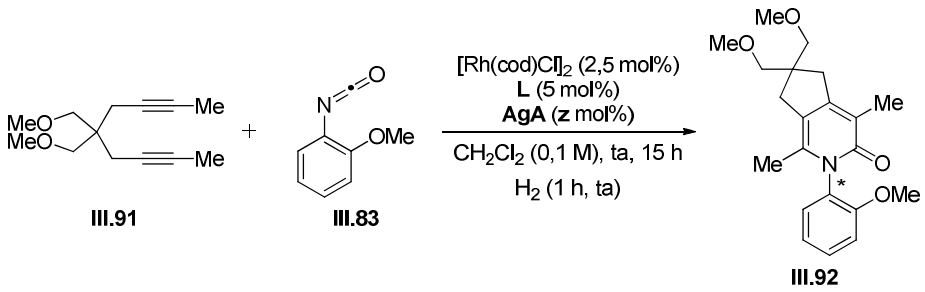
Afin d'améliorer ces excès énantiomériques, nous avons étudié deux systèmes : l'un avec le TolBINAP optiquement enrichi, afin d'étudier l'effet synergique ou d'opposition entre le ligand et le contre-ion chiral, l'autre avec le ligand achiral dppb.

IV- Ligand chiral/contre-ion chiral

Le nouveau système développé possède deux sources de chiralité : celle portée par le ligand et celle portée par le contre-ion. Chaque espèce peut contribuer à créer un environnement chiral et il est difficile de définir la part d'implication du ligand et du contre-ion dans la chiralité finale de la pyridone.

A- Induction apportée par le ligand et/ou le contre-ion

Tandis que l'association ligand *rac*-**II.125**/$AgBF_4$ conduit à un excès énantiomérique nul (entrée 1), le ligand chiral (*R*)-**II.125** induit un excès énantiomérique de +59% en présence d'$AgBF_4$ (entrée 2-Tableau III.11). Comme nous l'avions vu précédemment, l'utilisation du sel d'argent chiral (*S*)-**I.12** en présence de *rac*-**II.125** conduit à un excès énantiomérique de -21% (entrée 3). Cet excès peut être induit soit uniquement par le contre-ion chiral soit par effet coopératif du contre-ion et de l'un des deux complexes énantiomères obtenus par dédoublement cinétique du ligand *rac*-**II.125** par le phosphate d'argent (*S*)-**I.12**.



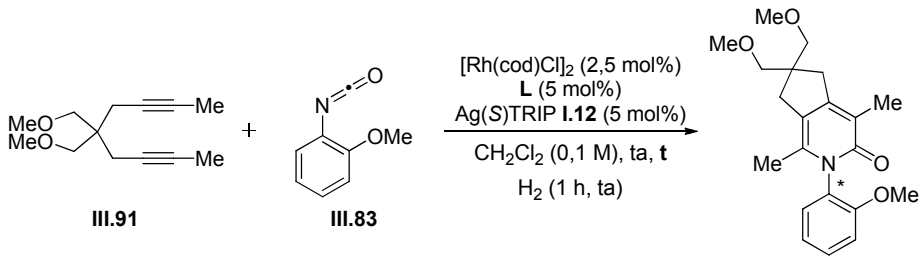
Entrée	L	AgA (z mol%)	rdt (%)	*ee* (%)
1	*rac*-**II.125**	$AgBF_4$ (10 mol%)	68	0
2	(*R*)-**II.125**	$AgBF_4$ (10 mol%)	83	+59
3	*rac*-**II.125**	(*S*)-**I.12** (5 mol%)	34	-21

Tableau III.11

L'influence à la fois d'un ligand optiquement enrichi et d'un contre-ion chiral a alors été évaluée.

B- Effet synergique/effet d'opposition

Les deux énantiomères du ligand TolBINAP ont été testés afin de déterminer lequel des deux formait, dans les conditions de la réaction, une paire appariée avec le contre-ion chiral Ag(*S*)TRIP **I.12** (Tableau III.12). Cependant, aucun effet synergique/effet d'opposition n'a été observé, des résultats sensiblement identiques étant obtenus quel que soit l'énantiomère considéré (entrées 2 et 3). Néanmoins, le ligand (*R*)-TolBINAP **II.125** conduit à la pyridone énantiomère avec un meilleur rendement qu'avec le (*S*)-TolBINAP (39% *vs* 16%) et à un excès énantiomérique légèrement plus élevé (+17% *ee vs* -13% *ee*). Soulignons toutefois que l'utilisation du phosphate d'argent chiral (*S*)-**I.12** à la place de $AgBF_4$ (Tableau III.12-entrée 2) conduit à une diminution de l'excès énantiomérique (+17% *ee vs* +59% *ee*), suggérant l'influence de la chiralité de (*S*)-**I.12** sur l'induction asymétrique imposée par le ligand chiral **II.125**. Notre attention s'est donc portée sur le ligand (*R*)-TolBINAP **II.125** pour la suite des expériences.



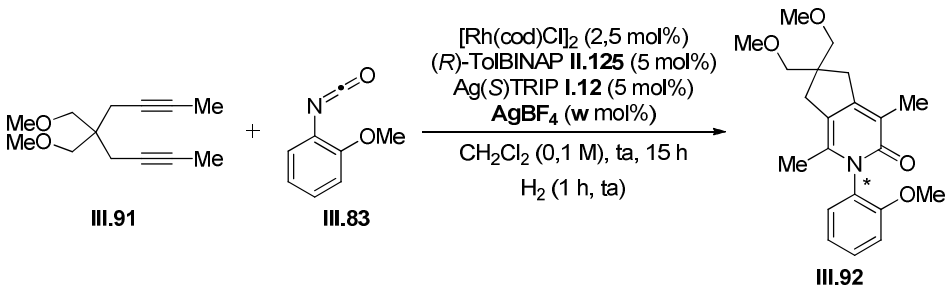
Entrée	L	t	rdt (%)	*ee* (%)
1	*rac*-**II.125**	15 h	34	-21
2	(*R*)-**II.125**	$1j^{1/2}$	39	+17
3	(*S*)-**II.125**	$1j^{1/2}$	16	-13

Tableau III.12

C- Ajout supplémentaire d'un sel d'argent achiral

Quelles que soient les conditions utilisées, les excès énantiomériques atteignent difficilement 20%. L'encombrement stérique lié au phosphate d'argent pourrait gêner la formation de l'espèce catalytique active. Cette étude a alors été entreprise en ajoutant 5 mol% d'$AgBF_4$ dans le but de générer l'espèce active avec ce sel puis de réaliser l'échange de contre-ion avec le phosphate chiral. Soulignons que cet ajout pourrait conduire à une compétition entre BF_4^- et le phosphate chiral lors de la cycloaddition.

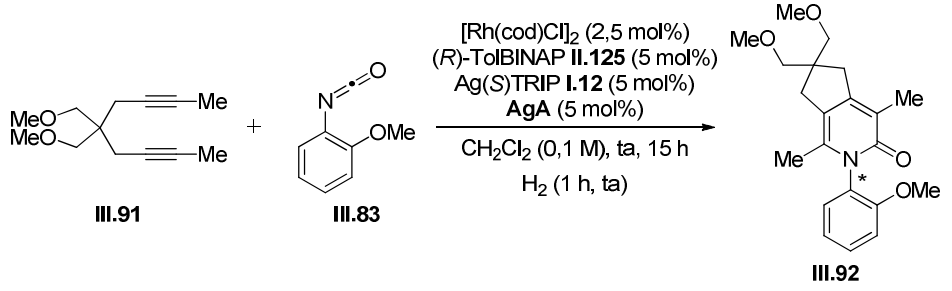
L'influence de l'ajout d'$AgBF_4$ a donc été évaluée (Tableau III.13). On constate que l'addition de 5 mol% d'$AgBF_4$ conduit à une forte augmentation à la fois du rendement (92% *vs* 39%) et de l'excès énantiomérique (+58% *ee vs* +17% *ee*) (entrée 2 *vs* entrée 1). Cette évolution traduit *a priori* l'influence uniquement du ligand, le phosphate étant relégué à un simple rôle de spectateur. En effet, en absence d'Ag(*S*)TRIP **I.12**, un résultat similaire avait été obtenu (83%, +59% *ee*-Tableau III.11, entrée 2).



Entrée	$AgBF_4$ (w mol%)	t	rdt (%)	*ee* (%)
1	-	$1j^{1/2}$	39	+17
2	5 mol%	15 h	92	+58

Tableau III.13

La modulation du contre-ion achiral a alors été considérée (Tableau III.14). $AgSbF_6$ (entrée 2) conduit à la pyridone avec un plus faible rendement qu'$AgBF_4$ (56%, entrée 1) mais avec un excès énantiomérique comparable (+59%). Au contraire, AgOTf (entrée 3) donne le produit de [2+2+2] avec un excellent rendement de 83% mais avec un excès plus faible de 13% par rapport à $AgBF_4$. Cette diminution pourrait traduire l'influence d'AgOTf sur l'induction de chiralité par (*R*)-TolBINAP **II.125**, contrairement au sel $AgSbF_6$.

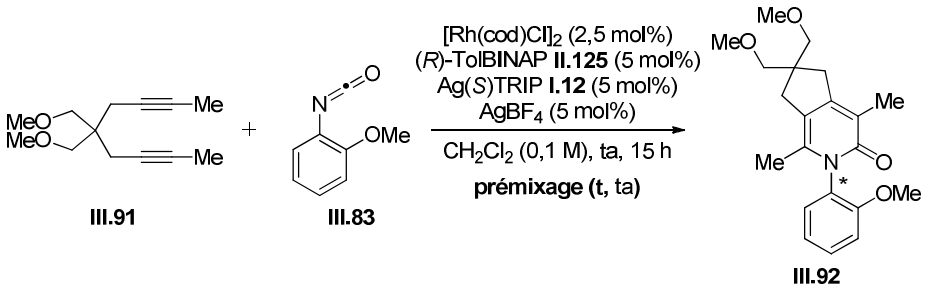


Entrée	AgA (5 mol%)	rdt (%)	*ee* (%)
1	$AgBF_4$	92	+58
2	$AgSbF_6$	56	+59
3	AgOTf	83	+45

Tableau III.14

Nous avons pu constater précédemment (II-D-4) l'importance de l'hydrogénation sur l'activité de la réaction conduite en présence de TolBINAP *rac*-**II.125**. Nous avons cherché à savoir si cette étape d'hydrogénation était également nécessaire dans le cas du ligand énantiopur (*R*)-**II.125** ou si nous pouvions nous en affranchir (Tableau III.15). En absence d'un prémixage sous H_2, le rendement et l'excès diminuent de moitié (entrée 2 *vs* entrée 1)

soulignant l'importance de l'hydrogénation à la fois sur l'activité mais également sur l'induction de chiralité.



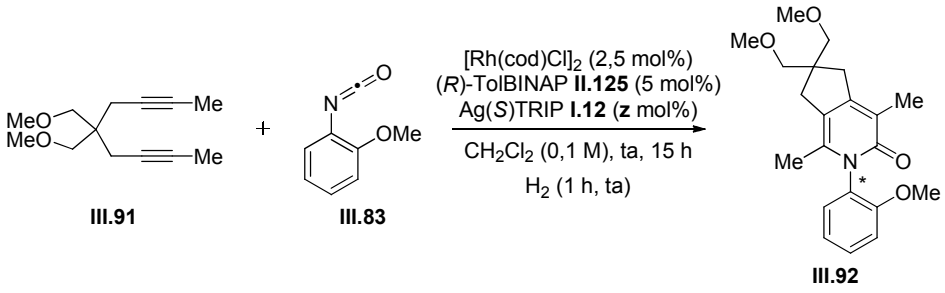
	Prémixage			
Entrée	argon	H_2	rdt (%)	*ee* (%)
1	-	1 h	92	+58
2	15 min	-	54	+25

Tableau III.15

D- Influence du contre-ion chiral sur l'énantioinduction

1- Influence de la quantité de contre-ion chiral

Afin de favoriser la formation de l'espèce active tout en s'affranchissant de la compétition existant entre les deux contre-ions (phosphate/BF_4^-), la quantité de phosphate d'argent chiral Ag(*S*)TRIP a été augmentée (Tableau III.16). Lorsque celle-ci est doublée, une légère diminution de l'excès énantiomérique est obtenue (14% *vs* 17%-entrée 2 *vs* entrée 1). Toutefois, et de manière très intéressante, une sélectivité en faveur de l'autre énantiomère est observée. On peut penser que cette inversion est révélatrice de l'influence croissante de la chiralité du contre-ion sur celle du produit final.



Entrée	(*S*)-**I.12** (z mol%)	rdt	*ee*
1	5 mol%	39%	+17%
2	10 mol%	50%	-14%

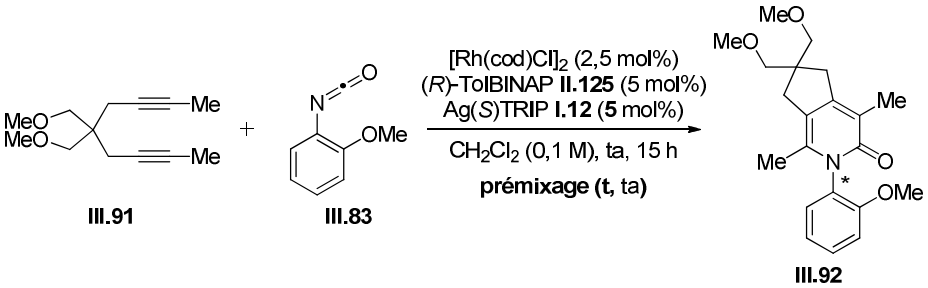
Tableau III.16

2- Influence du temps de prémixage

Un prémixage prolongé pourrait favoriser la formation de l'espèce active et ainsi accroître l'influence de la chiralité du contre-ion. Dans un premier temps, cette étude a été réalisée dans le cas de 5 mol% en phosphate d'argent.

a- Variation des conditions de prémixage pour 5 mol% en sel d'argent

Une augmentation du temps d'hydrogénation d'une heure à sept heures entraîne un fort accroissement de l'excès énantiomérique (-73% *ee vs* +17% *ee*) en faveur de l'autre énantiomère (entrée 2 *vs* entrée 1) et une amélioration du rendement d'environ 15% (Tableau III.17). De même, si le temps de prémixage sous H_2 est suivi d'une agitation sous argon de 6 h 40 (entrée 3) ou de 24 h (entrée 4), les pyridones sont obtenues avec des excès énantiomériques similaires de -77% et -76% respectivement mais avec de meilleurs rendements (67% et 78% respectivement). En revanche, lorsque les espèces catalytiques sont prémixées uniquement sous argon (entrée 5) durant dix heures avant ajout des substrats, seul 5% de produit de cycloaddition est formé. Ce résultat souligne encore une fois la nécessité de réaliser l'hydrogénation du système catalytique.



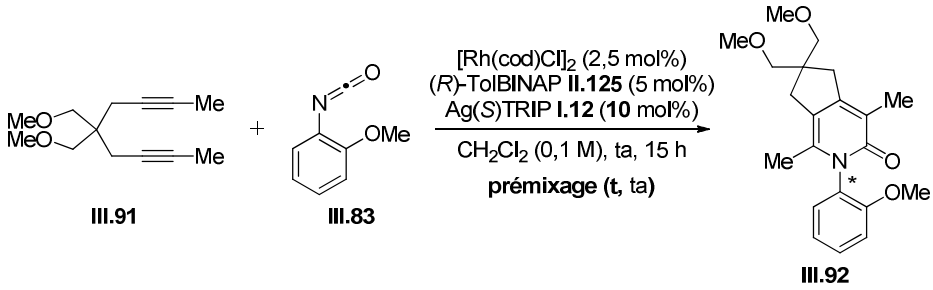
Entrée	Prémixage		rdt	*ee*
	H_2	argon		
1	1 h	-	39%	+17%
2	7 h-7 h 15	-	54%	-73%
3	1 h 10	6 h 40	67%	-77%
4	1 h	24 h	78%	-76%
5	-	10 h	rapport diyne/pyridone = 95 : 5	-

Tableau III.17

Ainsi, le meilleur excès de -77% est obtenu pour une heure sous H_2 suivi de 6 h 40 sous argon.

b- Variation des conditions de prémixage pour 10 mol% en sel d'argent

Nous avons alors décidé d'étudier l'influence de ce temps de prémixage pour 10 mol% de phosphate d'argent, dans l'espoir d'obtenir de meilleurs résultats (Tableau III.18). De manière générale et quelles que soient les conditions de prémixage, des évolutions similaires à celles observées pour 5 mol% de sel d'argent sont obtenues. Toutefois, cette étude n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats, les excès énantiomériques atteignant alors des valeurs seuils comprises entre -76% et -78% quelle que soit la quantité en sel d'argent.



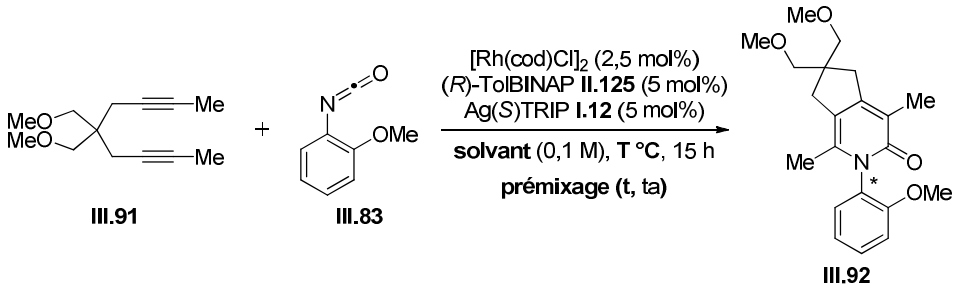
Entrée	Prémixage		rdt	*ee*
	H_2	argon		
1	1 h	-	50%	-14%
2	7 h-7 h 15	-	77%	-78%
3	1 h 10	6 h 40	70%	-76%
4	1 h	24 h	45%	-76%
5	-	10 h	rapport diyne/pyridone = 96 : 4	-

Tableau III.18

Ainsi, pour la suite de notre étude, la charge catalytique de 5 mol% en phosphate d'argent sera conservée, aucune amélioration n'étant apportée avec 10 mol%. Les meilleurs résultats avec 5 mol% en sel d'argent ont été obtenus pour des prémixages d'une heure sous H_2 suivi de 6 h 40 ou 24 h sous argon. Pour des raisons pratiques, un prémixage de 6h40 sous argon sera appliqué.

3- Etude du solvant et de la température

Le solvant et la température de réaction ont ensuite été optimisés (Tableau III.19). Des essais dans le toluène, à température ambiante (entrée 2) et à 80 °C (entrée 3), n'ont conduit qu'à de très faibles conversions. Lorsque la réaction est réalisée au reflux du dichloroéthane, une amélioration du rendement (73% *vs* 67%) est observée (entrée 4). De manière surprenante, l'augmentation de température conduit cette fois-ci à un excès énantiomérique prometteur de -66%. De plus, contrairement à ce qui a été observé précédemment avec le ligand (*R*)-**II.125** dans le dichlorométhane à température ambiante (Tableau III.18-entrée 5), en l'absence d'hydrogénation, la pyridone est obtenue cette fois-ci avec un excellent rendement de 77% et un excès énantiomérique de +46% (entrée 5). Malgré ces résultats prometteurs dans le dichloroéthane à reflux, le meilleur excès énantiomérique demeure celui obtenu dans le dichlorométhane à température ambiante, et c'est donc ces conditions qui ont été retenues pour la suite de cette étude.



Entrée	Prémixage		solvant	T °C	rdt	*ee*
	H_2	argon				
1	1 h 10	6 h 40	CH_2Cl_2	ta	67%	-77%
2	1 h	6 h 40	toluène	ta	rapport diyne/pyridone = 97 : 3	-
3	1 h	6 h 40	toluène	80 °C	6%	-18%
4	1 h	6 h 40	DCE	reflux[a]	73%	-66%
5	-	6 h 40	DCE	reflux[a]	77%	+46%

[a] bp(DCE) = 83,5 ° C.

Tableau III.19

En résumé, le meilleur excès de -77% est apporté par le système $[Rh(cod)Cl]_2$/(*R*)-**II.125**/(*S*)-**I.12** dans un rapport 2,5/5/5, dans le dichlorométhane (0,1 M) à température ambiante durant 15 h et après un prémixage préalable des espèces catalytiques pendant une heure sous H_2 puis 6 h 40 sous argon, à température ambiante. Nous avons ainsi réussi à améliorer l'excès de +68% obtenu par Tanaka pour la pyridone **III.92** et ce, avec

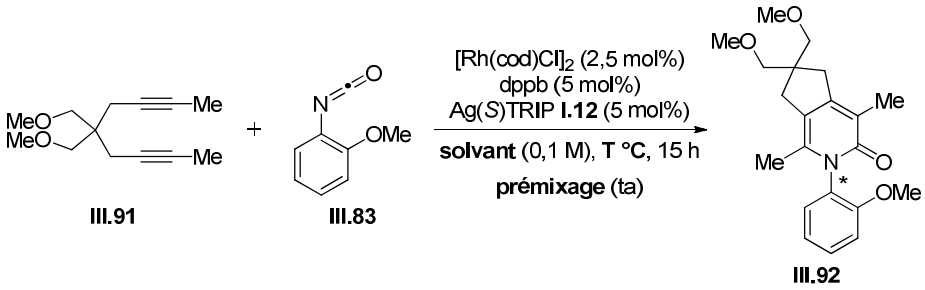
l'emploi conjugué d'un ligand chiral de type phosphine bidentate à chiralité axiale et d'un contre-ion chiral.

V- Ligand achiral/contre-ion chiral

L'effet synergique entre le ligand chiral et le contre-ion chiral a permis l'obtention de la pyridone **III.92** avec un excès de -77%. Un défi particulièrement intéressant serait de développer un système dans lequel le contre-ion chiral serait l'unique source de chiralité, la phosphine bidentate utilisée étant achirale.

A- Résultats préliminaires

Comme nous avons pu le voir avec le système étudié précédemment, le temps de prémixage ainsi que la température de réaction ont une influence considérable sur le rendement, l'excès énantiomérique et la nature de l'énantiomère obtenu. Dans le cas du ligand dppb, nous avons donc dans un premier temps étudié ces paramètres afin d'améliorer l'excès énantiomérique de -18% obtenu avec un prémixage d'une heure sous H_2 dans CH_2Cl_2 à température ambiante (Tableau III.20-entrée 1). Contrairement au système précédemment optimisé ((*R*)-TolBINAP **II.125**), une augmentation de la durée d'hydrogénation (entrée 2) ou un prémixage consécutif de 6 h 40 sous argon (entrée 3) conduisent à une diminution du rendement et à un produit racémique. Toutefois, lorsque la réaction est conduite au reflux du dichloroéthane, un prémixage d'une heure sous H_2 suivi de 6 h 40 sous argon à température ambiante permet l'amélioration à la fois du rendement (67%) mais également, de l'excès énantiomérique, celui-ci atteignant alors une valeur de 31% en faveur de l'énantiomère (-) (entrée 4 *vs* entrée 3).



Entrée[a]	Prémixage		solvant	T °C	rdt	*ee*
	H_2	argon				
1	1 h	-	CH_2Cl_2	ta	39%	-18%
2	7 h 30	-	CH_2Cl_2	ta	11%	0%
3	1 h	6 h 40	CH_2Cl_2	ta	rapport diyne/pyridone = 95 : 5	-
4	1 h	6 h 40	DCE	reflux[b]	67%	-31%

[a] prémixage réalisé à ta. [b] bp = 83,5 °C.

Tableau III.20

Ainsi, contrairement aux observations faites précédemment, le chauffage du milieu réactionnel conduit ici à l'augmentation de l'excès énantiomérique (entrée 4) et un temps de prémixage plus long entraîne une diminution de cet excès (entrées 1-3) probablement en raison d'une dégradation du système catalytique au cours de la réaction.

Quel effet pourrait-on obtenir en combinant une augmentation de la température et une diminution du temps de prémixage ?

B- Optimisation des conditions réactionnelles

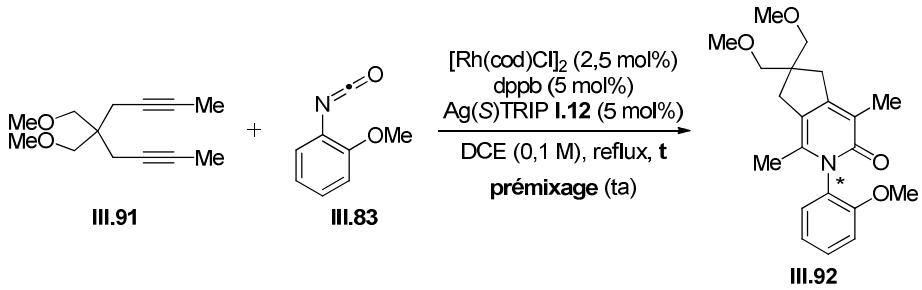
1- Première série d'optimisations

a- Influence du temps de prémixage

Tout d'abord, nous avons cherché à reproduire l'excès énantiomérique de -31% obtenu par prémixage préalable des espèces une heure sous H_2 puis 6 h 40 sous argon (Tableau III.21-entrée 1). Toutefois, un temps de réaction double a cette fois-ci été nécessaire pour atteindre une conversion complète (39 h *vs* 15 h), la pyridone étant alors obtenue avec un excès constant (-32% *ee*) mais avec un rendement plus élevé de 84% (entrée 2). Nous nous sommes alors interrogés sur l'importance de l'hydrogénation dans le cas du ligand dppb. Un prémixage des espèces uniquement sous argon durant 6 h 40 a ainsi permis d'accéder à la pyridone avec un excellent rendement de 97% et un excès énantiomérique deux fois plus

élevé (-63% *ee*, entrée 3). Néanmoins, des difficultés de reproductibilité ont été observées, la pyridone étant générée lors d'un deuxième essai avec un excès plus faible de -48% (entrée 4). L'influence du temps de prémixage sur la reproductibilité a alors été évaluée, et il a été réduit à 15 min. Cette diminution a permis d'atteindre un rendement de 85% et un excès intéressant de -58% (entrée 5). Ces résultats étant sensiblement identiques à ceux obtenus pour un prémixage sous argon plus long (entrée 3), il ne semble donc pas être impliqué dans les problèmes de reproductibilité. Afin de vérifier ce résultat, deux essais ont été réalisés dans ces mêmes conditions optimisées (entrées 6 et 7). Malheureusement, des excès de -42% révèlent des soucis de reproductibilité d'un jour sur l'autre. Toutefois et de manière très intéressante, ces deux essais ont conduit exactement aux mêmes résultats à savoir un excellent rendement de 91% et un excès énantiomérique de -42%. Par conséquent, les problèmes de reproductibilité proviendraient probablement de la température du milieu, les prémixages étant effectués à température ambiante. Il serait donc utile de s'affranchir de ce paramètre soit en supprimant le prémixage préalable des espèces soit en le réalisant à une température fixe et pourquoi pas proche du reflux du solvant considéré.

Ainsi, dans le cas du ligand dppb, l'absence d'hydrogénation permet l'accès à de meilleurs rendements et excès énantiomériques. De plus, la durée de prémixage sous argon n'a pas d'influence sur la réaction.

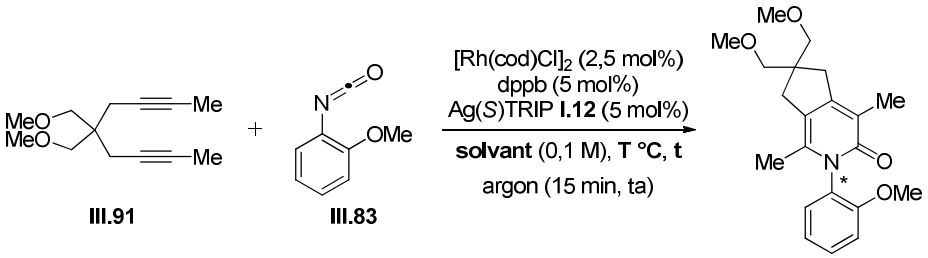


Entrée	Prémixage		t	rdt	*ee*
	H_2	argon			
1	1 h	6 h 40	15 h	67%	-31%
2	1 h	6 h 40	39 h	84%	-32%
3	-	6 h 40	15 h	97%	-63%
4	-	6 h 40	15 h	88%	-48%
5	-	15 min	21 h	85%	-58%
6	-	15 min	21 h	91%	-42%
7	-	15 min	21 h	91%	-42%

Tableau III.21

b- Influence du solvant

Nous avons cherché à évaluer l'influence du solvant dans les conditions optimisées (Tableau III.22). Rappelons que des tests de stabilité sur la pyridone avaient mis en évidence une légère diminution de l'excès à partir de 110 °C (cf I-D-1) et nous nous sommes donc placés, dans tous les cas, à une température inférieure à 110 °C. Les solvants aromatiques ont prouvé leur efficacité dans des réactions impliquant des contre-ions chiraux, notamment pour les dérivés du BINOL (cf Chapitre 1 et 2). Néanmoins, la réaction du diyne **III.91** avec l'isocyanate **III.83** dans le toluène à reflux (entrée 2) ou dans le chlorobenzène à 80 °C (entrée 3) n'a permis aucune amélioration par rapport au dichloroéthane (entrée 1), de très faibles rendements (25% et 28% respectivement) et des excès énantiomériques deux fois plus faibles (-28% et -29% *ee* respectivement) étant alors obtenus. Dans le cas de solvants trichloré ou tétrachloré tels que le chloroforme (entrée 4) ou le tétrachlorométhane (entrée 5), seuls les substrats ont été récupérés.



Entrée	solvant	T °C	t	rdt	*ee*
1	DCE	reflux[a]	21 h	85%	-58%
2	toluène	reflux[b]	24 h	25%	-28%
3	chlorobenzène[c]	80 °C	20 h	28%	-29%
4	$CHCl_3$	reflux[d]	18 h	SM	-
5	CCl_4	reflux[e]	21 h	SM	-

[a] bp = 83,5 °C. [b] bp = 110 °C. [c] bp = 132 °C. [d] bp = 62 °C. [d] bp = 76,7 °C.

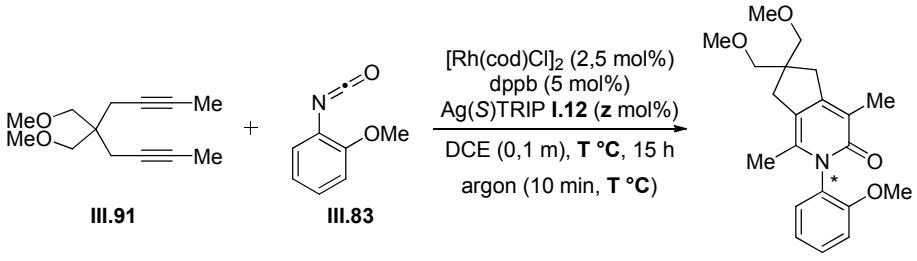
Tableau III.22

Le dichloroéthane est donc le solvant de choix pour effectuer cette cycloaddition.

Pour la suite des essais, les différentes espèces catalytiques ont été prémixées dix minutes sous argon à la température de la réaction.

c- Influence de la quantité de sel d'argent et de la température

La réaction de contrôle réalisée sans Ag(*S*)TRIP **I.12** conduit à la pyridone avec un rendement non négligeable de 56% (Tableau III.23-entrée 1). Ce résultat souligne l'importance de former l'espèce catalytique active avant réaction ou rapidement en début de réaction. Un risque de compétition avec l'espèce catalytique formée à partir du $[Rh(cod)Cl]_2$ et de (*R*)-TolBINAP **II.125** pourrait avoir lieu et limiter l'excès énantiomérique induit par notre système. Afin de former l'espèce catalytique, la quantité en Ag(*S*)TRIP **I.12** a été réévaluée. L'augmentation de la charge catalytique à 6 mol% (entrée 2) puis à 7,5 mol% (entrée 3) permet en effet une légère amélioration du rendement et de l'excès énantiomérique jusqu'à -62%. Afin de faciliter la mise en œuvre des réactions, un essai a été réalisé en tube scellé à 95 °C (entrée 4). La pyridone est alors générée avec un très bon rendement de 79% et un meilleur excès énantiomérique (-69%), ce qui nous a conduit à réaliser les essais suivants en tube scellé. Des résultats similaires ont été atteints pour des températures de 80 °C (entrée 5), 65 °C (entrée 6) et à température ambiante (entrée 7). Toutefois, à cette température, un temps de réaction plus long est nécessaire.



Entrée[a]	(*S*)-**I.12** (z mol%)	T °C	rdt	*ee*
1[b]	-	reflux[c]	56%	-
2	6 mol%	reflux[c]	86%	-58%
3	7,5 mol%	reflux[c]	> 90%	-62%
4[d]	7,5 mol%	95 °C	79%	-69%
5[d]	7,5 mol%	80 °C	77%	-73%
6[d]	7,5 mol%	65 °C	99%	-68%
7[c, e]	7,5 mol%	ta	nd	-68%

[a] prémixage des espèces à la température de réaction. [b] t = 36 h. [c] bp = 83,5 °C [d] réaction réalisée en tube scellé. e prémixage à 80 °C.

Tableau III.23

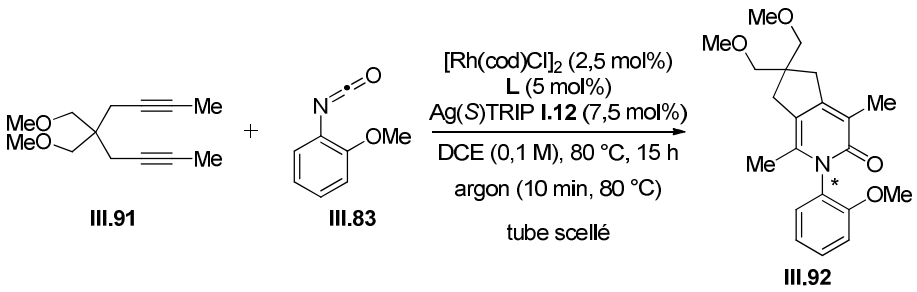
Ainsi, une charge catalytique en phosphate d'argent de 7,5 mol% et une température de 80 °C ont été conservées pour la suite des optimisations qui ont été réalisées en tube scellé. Différents paramètres ont été réoptimisés dans ces nouvelles conditions.

2- Deuxième série d'optimisations

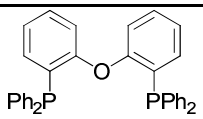
La suite de ces optimisations a été réalisée par le Dr Antoine Simmoneau au cours de son stage post-doctoral au laboratoire. L'utilisation d'autres complexes de rhodium tels que le dimère de rhodium fonctionnalisé par des *bis*-éthylènes $[Rh(H_2C{=}CH_2)_2Cl]_2$ mais aussi le complexe de Vaska $[RhCl(CO)(PPh_3)_2]$ ou le complexe de Wilkinson $[RhCl(PPh_3)_3]$ a été considérée. Toutefois, quelles que soient les conditions réactionnelles, de plus faibles excès ont été obtenus et nous n'en parlerons donc pas ici.

a- Influence de la nature du ligand

La nature du ligand a été réexaminée (Tableau III.24). La réduction de la taille du lien entre les deux phosphines conduit à une baisse de réactivité et à un excès énantiomérique nul (dppp, entrée 2). De même, lorsqu'un atome supplémentaire est ajouté (dpppent, entrée 3), un excès énantiomérique plus faible de -12% est obtenu mais la pyridone est tout de même isolée avec un bon rendement de 70%. L'utilisation de phosphines bidentates présentant une plateforme organométallique telles que la dppf (entrée 4) ou comportant un pont éther comme la DPEPhos (entrée 5) conduisent à la pyridone avec des rendements de 76% et 11% respectivement mais sous forme de mélanges racémiques. Ainsi, la dppb reste le meilleur ligand.



Entrée	L	rdt	*ee*
1	dppb	77%	-73%
2	dppp	38%	0%
3	dpppent	70%	-12%
4	dppf	76%	0%
5	DPEPhos	11%	0%

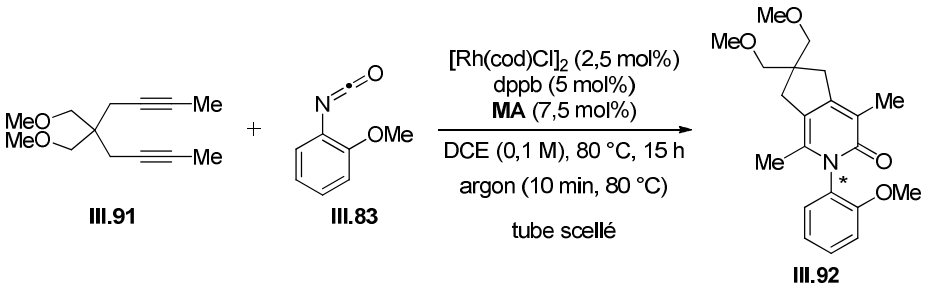


DPEPhos

Tableau III.24

b- Influence de la nature du contre-ion chiral

La nature du contre-ion chiral **A** a ensuite été évaluée (Tableau III.25). Divers phosphates d'argent, disponibles au laboratoire, ont tout d'abord été testés (entrées 2-5). Quelle que soit la nature du contre-ion, les pyridones ont été générées avec de faibles excès énantiomériques de l'ordre de 20% mais avec toutefois de bons rendements (69-95%). Il est intéressant de noter que les phosphates d'argent disubstitués en 3,3' par des groupements 4-*tert*-butylphényle (entrée 2) et biphényle (entrée 4) conduisent à la pyridone énantiomère avec des excès énantiomériques de +20% et de +16% respectivement soulignant l'importance de la nature des substituants en 3,3'. De plus, aucune énantiosélectivité n'est observée lors de l'utilisation de borate de sodium dérivé du (*S*)-BINOL (entrée 6) ou de *Δ*-Trisphat de sodium (entrée 7).



Entrée	MA	rdt	*ee*
1	Ag(*S*)TRIP **I.12**	77%	-73%
2	Ag(*S*)(*t*-BuPh)	86%	+20%
3	Ag(*S*)(anthracène)	87%	-20%
4	Ag(*S*)(BiPh)	95%	+16%
5	Ag(*S*)($SiPh_3$)	69%	0%
6	Na(*S*)borate	83%	0%
7	Na(*Δ*)TRISPHAT	63%	0%

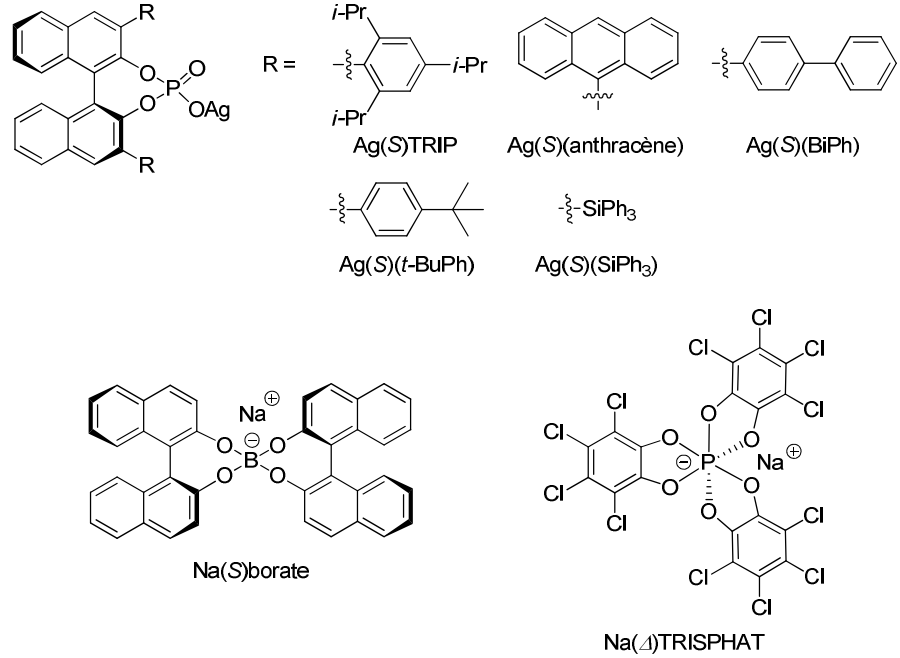
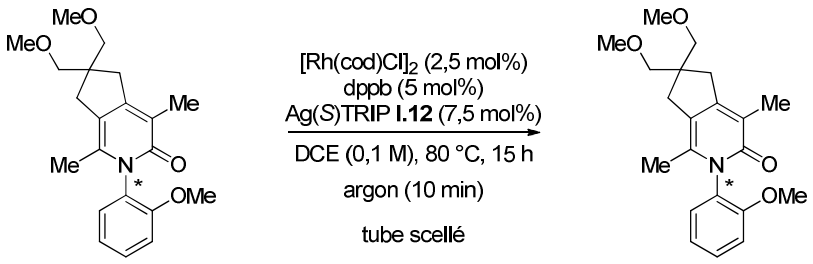


Tableau III.25

En résumé, les conditions optimales de la cycloaddition du diyne **III.91** avec l'isocyanate **III.83** sont les suivantes : $[Rh(cod)Cl]_2$ (2,5 mol%), dppb (5 mol%), Ag(*S*)TRIP **I.12** (7,5 mol%), prémixage sous argon (10 min, 80 °C), DCE (0,1 mL), 80 °C, 15 h.

C- Test de la stabilité configurationnelle dans les conditions de réaction développées

Avant d'utiliser ce nouveau système pour la cycloaddition de divers diynes et isocyanates, nous avons vérifié la stabilité configurationnelle de la pyridone **III.92** dans les conditions réactionnelles optimisées. Pour cela, la pyridone isolée avec un excès de -73%, est remise en présence du système {[Rh(cod)Cl]$_2$/dppb/Ag(*S*)TRIP} (2,5/5/7,5 mol%) préalablement prémixé dix minutes à 80 °C dans le dichloroéthane sous argon (Schéma III.34). Après 15 h à 80 °C, la pyridone est récupérée avec un excès identique de -73%. Aucune racémisation de la pyridone n'a donc lieu dans ces conditions réactionnelles.



III.92 **III.92**

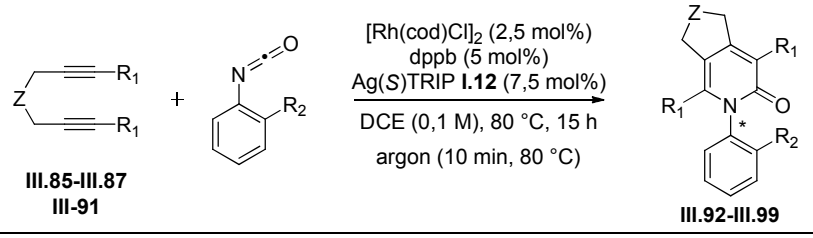
73% *ee* **73% *ee***

Schéma III.34

D- Etendue et limites d'application de ce système catalytique

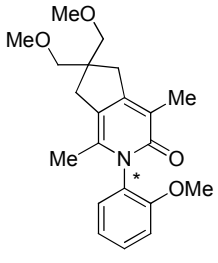
Ces travaux ont été effectués par le Dr Anh-Tuan Tran lors de son stage post-doctoral au laboratoire. Il est intéressant de noter que la pyridone **III.92** est obtenue avec des résultats sensiblement meilleurs que ceux rapportés par Tanaka avec le ligand (*R*)-BINAP **II.18** (72%, +68% *ee*) à la fois en termes d'activité et de sélectivité (Tableau III.26). La réaction du 2-méthoxyphényle isocyanate **III.83** avec le diyne **III.86** substitué sur le lien par un diester (Z = C(CO$_2$Me)$_2$) conduit au produit de cycloaddition **III.93** avec un rendement de 84% et un excès énantiomérique de -78% soit 20% supérieur à celui décrit par Tanaka. Dans le cas des *o*-alkylphényle isocyanates, l'excès diminue avec l'encombrement stérique (R_2 = Me : -35% *ee*, **III.94**) et une inversion de configuration est observée dans le cas de l'isopropyle (+5% *ee*, **III.95**). Il est intéressant de noter que dans le cas du *o*-tolyle isocyanate, des résultats similaires à ceux de Tanaka (83%, +30% *ee*) sont observés tandis que le dérivé isopropyle fournit un meilleur rendement (80% *vs* 41%) mais un excès énantiomérique beaucoup plus faible (+5% *vs* +67%). En outre, Tanaka rapporte une évolution inverse à savoir une augmentation de l'excès avec l'encombrement du groupement alkyle (à l'exception du

groupement *tert*-butyle) mais aucune inversion de configuration n'est observée. Tout comme pour Tanaka, aucune réaction n'a lieu dans le cas où R_2 = *t*-Bu (**III.96**). La réaction avec le 2-bromophényle isocyanate fournit un très faible excès en comparaison avec celui de Tanaka s'élevant à 87% (**III.97**). La cycloaddition du diyne azoté **III.85** (Z = NTs) avec le 2-méthoxyphényle isocyanate fournit la pyridone **III.98** avec un faible rendement de 38% et un très bon excès énantiomérique de -73%, à l'inverse de Tanaka qui décrit un très bon rendement de 70% mais un faible excès de -34%. En revanche, aucune réaction n'a lieu avec le diyne carboné **III.87**. Tanaka catalyse pourtant la formation de la pyridone **III.99** correspondante avec un bon rendement de 67% et un excès de +55% en présence de son système $[Rh(cod)_2]BF_4$/(*R*)-BINAP **II.18**.

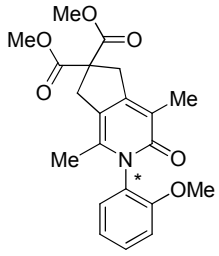


III.85-III.87
III-91

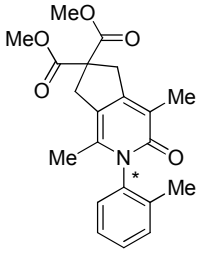
III.92-III.99



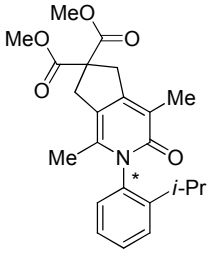
III.92
77%, -73% *ee*
Tanaka : **72%, +68% *ee***



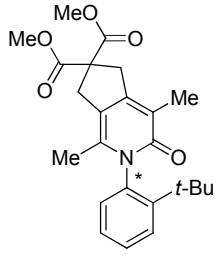
III.93
84%, -78% *ee*
Tanaka : **92%, +58% *ee***



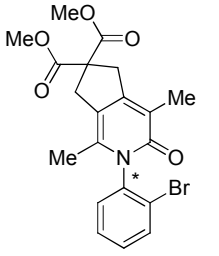
III.94
84%, -35% *ee*
Tanaka : **83%, +30% *ee***



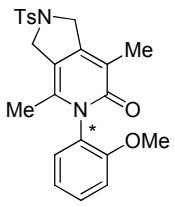
III.95
76%, +5% *ee*
Tanaka : **41%, +67% *ee***



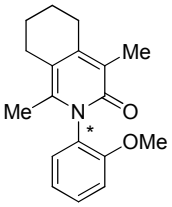
III.96
0% (SM)
Tanaka : **0%**



III.97
10%, -12% *ee*
Tanaka : **27%, +87% *ee***



III.98
38%, -73% *ee*
Tanaka : **70%, +34% *ee***



III.99
0%
Tanaka : **67%, +55% *ee***

Tableau III.26

Ainsi, dans le cas de la cycloaddition de diynes présentant un lien diesters avec divers isocyanates substitués en *ortho* du phényle, les résultats demeurent fortement dépendants de la nature du substituant R_2 et en particulier, de l'encombrement stérique engendré dans le cas d'alkyles. Les dérivés azotés et carbonés conduisent à des réactivités bien différentes de celles observées par Tanaka. De manière générale, il est difficile d'établir une correspondance entre nos résultats en présence d'un contre-ion chiral et ceux de Tanaka, en présence d'un ligand chiral.

En résumé, nous avons élaboré un système novateur dans lequel l'induction de chiralité est uniquement apportée par un contre-ion phosphate chiral. De manière générale, les pyridones **III.92** à **III.99** sont générées avec des rendements et énantiosélectivités variables dépendants de la nature des substrats, des excès énantiomériques allant jusqu'à -78% ont pu être atteints.

Conclusion

En conclusion, nous avons développé les premières cycloadditions [2+2+2] énantiosélectives catalysées par des complexes de rhodium cationiques associés à des contre-ions chiraux et ce, en présence d'un ligand chiral ou achiral. Nous avons dans un premier temps étudié un système coopératif entre le ligand (*R*)-TolBINAP et le sel d'argent Ag(*S*)TRIP en présence du complexe de rhodium dimérique $[Rh(cod)Cl]_2$ (Schéma III.35) et avons optimisé les conditions réactionnelles de telle sorte que la chiralité du contre-ion influence celle apportée par le ligand. Un excellent excès énantiomérique de -77% a pu être atteint en absence de chauffage et pour un temps de prémixage des espèces catalytiques prolongé, l'hydrogénation constituant une étape-clé de la réaction.

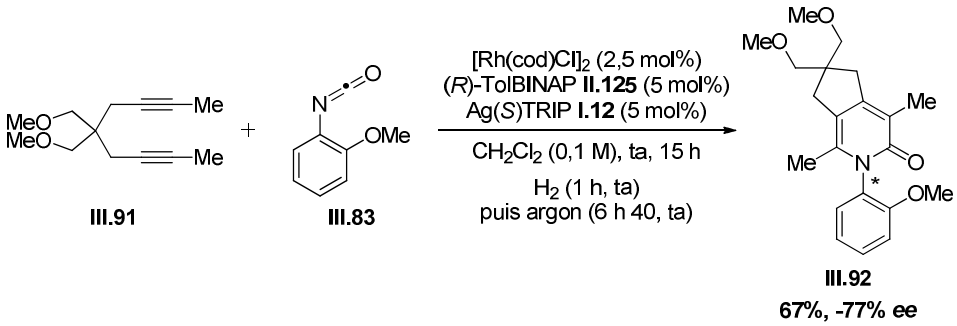


Schéma III.35

Une seconde étude a conduit au développement d'un système innovant et prometteur dans lequel la chiralité est uniquement apportée par un contre-ion phosphate chiral, la diphosphine dppb impliquée dans la réaction étant achirale (Schéma III.36). Contrairement au système précédent, les meilleurs résultats sont obtenus par augmentation de la température et diminution du temps de prémixage et ce, en absence d'hydrogène. Bien que ce système conduise à des résultats variables selon la nature des substrats, un excellent excès énantiomérique de -78% a pu être atteint.

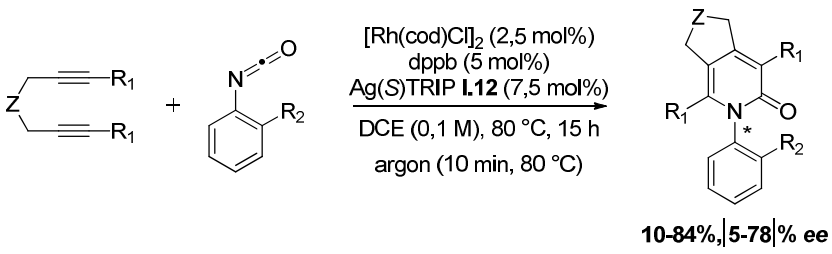


Schéma III.36

Perspectives

L'extension de ce système catalytique à d'autres isocyanates et diynes, variables notamment par la nature du lien, sera envisagée.

Il est intéressant de noter que lorsque le groupement aryle est porté cette fois-ci par le diyne et non plus par l'isocyanate, d'excellents excès énantiomériques supérieurs à 85% sont rapportés par Tanaka toujours en présence d'un système $[Rh(cod)_2]BF_4$/L* et ce, quelles que soient les substitutions sur les substrats (Schéma III.37).[241] De manière intéressante, la chiralité est cette fois-ci portée par l'axe C(aryle)-C(pyridyle), en α de l'atome d'azote, le groupement aryle substituant non plus l'isocyanate mais le diyne. Il serait intéressant d'appliquer notre système catalytique à ce type de substrats.

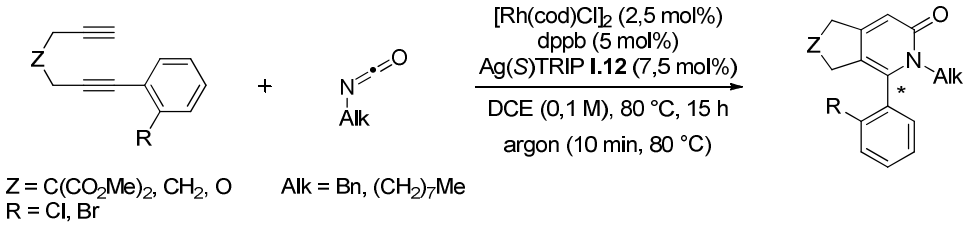


Schéma III.37

De plus, la réactivité de ce système catalytique $[Rh(cod)Cl]_2$/dppb/Ag(*S*)TRIP pourra être exploitée dans la préparation d'autres systèmes chiraux présentant une chiralité centrée, planaire ou à voir, hélicoïdale.

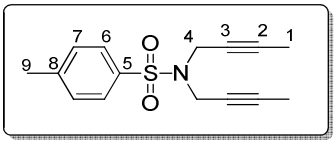
Afin d'apporter une explication à ces différences de réactivité et notamment à l'inversion de configuration, il est nécessaire de déterminer la nature et le mode d'action de l'espèce catalytique active intervenant au cours de la cycloaddition [2+2+2]. Pour cela, une étude RMN du système $[Rh(cod)Cl]_2$/dppb/Ag(*S*)TRIP **I.12** dans le dichloroéthane, a été entreprise au laboratoire par le Dr Marion Barbazanges-Aubry et est en cours de réalisation à ce jour. La structure de l'espèce active définie, nous pourrons alors envisagée d'effectuer une étude mécanistique grâce à des calculs DFT.

Experimental Part

2-Methoxyphenyl isocyanate and 2-*tert*-butylphenyl isocyanate were purchased from Aldrich®. *o*-Tolylphenyl isocyanate, 2-isopropylphenyl isocyanate and 2-bromophenyl isocyanate were purchased from Alfa aesar®.

Preparation of starting material

N, *N*-Di(but-2-ynyl)-4-methylbenzenesulfonamide (III.85)



$C_{15}H_{17}NO_2S$
Mol. Wt.: 275.366

To a suspension of NaH (60% in oil, 736 mg, 18.4 mmol, 2.1 eq) in DMF (10 mL) at 0 °C was added a solution of *p*-toluene sulfonamide (1.50 g, 8.8 mmol, 1.00 eq) in DMF (10 mL) and 1-bromo-2-butyne (1.70 mL, 19.2 mmol, 2.2 eq). After stirring overnight at rt, the reaction mixture was diluted with H_2O then extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with H_2O. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was partitioned between EtOAc and H_2O. The separated organic layer was washed with H_2O several times in order to remove the DMF. The combined organic layers were washed with H_2O then with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O: 80/20) afforded **III.85** (1.97 g, 82%) as a white solid.

White solid; **mp**: 76-78 °C.

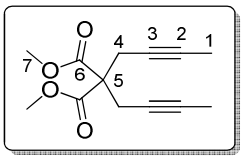
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H, $2H_6$ or $2H_7$), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H, $2H_7$ or $2H_6$), 4.08-4.06 (m, 4H, $4H_4$), 2.42 (s, 3H, $3H_9$), 1.65 (t, J = 2.2 Hz, 6H, $6H_1$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.5 (C^{IV}, C_5 or C_8), 135.8 (C^{IV}, C_8 or C_5), 129.4 (CH, 2C, $2C_6$ or $2C_7$), 128.2 (CH, 2C, $2C_7$ or $2C_6$), 81.7 (C^{IV}, 2C, $2C_2$ or $2C_3$), 71.8 (C^{IV}, 2C, $2C_3$ or $2C_2$), 36.8 (CH_2, 2C, $2C_4$), 21.6 (CH_3, C_9), 3.6 (CH_3, 2C, $2C_1$).

IR ν_{max} (neat) 2922, 2284, 1335, 1154, 894 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{17}NNaO_2S$ [M+Na^+]: 298.08722; found: 298.08753.

Dimethyl 2,2-di(but-2-ynyl)malonate (III.86)



$C_{13}H_{16}O_4$
Mol. Wt.: 236,2637

To a suspension of NaH (60% in oil, 2.00 g, 50.0 mmol, 2.2 eq) in THF (30 mL) at 0 °C were successively added a solution of dimethylmalonate (2.60 mL, 22.7 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) and a solution of 1-bromo-2-butyne (4.20 mL, 47.7 mmol, 2.1 eq) in THF (10 mL). After 1 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C then hydrolyzed by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and the separated aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) afforded **III.86** (3.93 g, 73%) as a white solid.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[249]

White solid; **mp**: 54 °C. (lit.[249] mp: 53-55 °C).

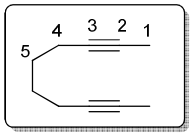
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (s, 6H, $6H_7$), 2.90 (q, J = 2.5 Hz, 4H, $4H_4$), 1.74 (t, J = 2.5 Hz, 6H, $6H_1$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ169.9 (C^{IV}, 2C, $2C_6$), 79.1 (C^{IV}, 2C, $2C_3$ or $2C_2$), 73.2 (C^{IV}, 2C, $2C_2$ or $2C_3$), 57.2 (C^{IV}, C_5), 53.0 (CH_3, 2C, $2C_7$), 23.1 (CH_2, 2C, $2C_4$), 3.6 (CH_3, 2C, $2C_1$).

IR ν_{max} (neat) 2950, 2924, 1732, 1437, 1332, 1292, 1250, 1201, 1053, 949, 852 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{16}O_4Na$ [M+Na^+]: 259.09408; found: 259.09387.

Deca-2,8-diyne (III.87)



$C_{10}H_{14}$
Mol. Wt.: 134,2182

[249] Atkinson, R. S.; Grimshire, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1986**, 1215-1224.

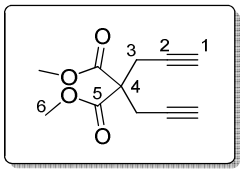
To a solution of 1,7-octadiyne (3.00 mL, 22.9 mmol, 1 eq) in THF (200 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (2.00M in hexanes, 29.0 mL, 57.2 mmol, 2.5 eq). After 1 h at -78 °C, MeI (7.1 mL, 114 mmol, 5 eq) was added. After 1 h 30 at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C then hydrolyzed with a saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc: 99/1) afforded **III.87** (2.47 g, 80%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.16-2.09 (m, 4H, $4H_4$), 1.76 (t, J = 2.5 Hz, 6H, $6H_1$), 1.60-1.50 (m, 4H, $4H_5$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ79.0 (C^{IV}, 2C, $2C_2$ or $2C_3$), 75.7 (C^{IV}, 2C, $2C_2$ or $2C_3$), 28.3 (CH_2, 2C, $2C_4$), 18.4 (CH_2, 2C, $2C_5$), 3.6 (CH_3, 2C, $2C_1$).

IR ν_{max} (neat) 2920, 2858, 1435, 1331 cm^{-1}.

Dimethyl 2,2-di(prop-2-ynyl)malonate (III.88)



$C_{11}H_{12}O_4$
Mol. Wt.: 208.2106

To a suspension of NaH (60% in oil, 8.80 g, 0.22 mol, 2.2 eq) in THF (210 mL) at 0 °C were successively added dimethylmalonate (11.5 mL, 0.10 mol, 1.1 eq) and propargyl bromide (22.3 mL, 0.20 mol, 2.1 eq). After 2 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C then hydrolyzed by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and the separated aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Recrystallization from pentane afforded **II.88** (2.20 g, 88%) as a white solid.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[250]

White solid; **mp**: 90 °C. (lit.[250] mp: 87-88 °C).

[250] Severa, L.; Vávra, J.; Kohoutová, A.; Čížková, M.; Šálová, T.; Hývl, J.; Šaman, R. P.; Adriaenssens, L.; Teplý, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4526-4528.

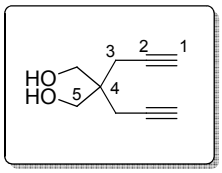
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76 (s, 6H, $6H_6$), 3.0 (d, J = 2.6 Hz, 4H, $4H_3$), 2.03 (t, J = 2.6 Hz, 2H, $2H_1$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2 (C^{IV}, 2C, $2C_5$), 78.4 (C^{IV}, 2C, $2C_2$), 71.9 (CH, 2C, $2C_1$), 56.6 (C^{IV}, C_4), 53.3 (CH_3, 2C, $2C_6$), 22.8 (CH_2, 2C, $2C_3$).

IR ν_{max} (neat) 3278, 2957, 1732, 1435, 1193, 1062 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{12}NaO_4$ [M+Na^+]: 231.06278; found: 231.06352.

2,2-Di(prop-2-ynyl)propane-1,3-diol (III.89)



$C_9H_{12}O_2$
Mol. Wt.: 152.1904

To a suspension of $LiAlH_4$ (4.60 g, 120 mmol, 2.5 eq) in Et_2O (70 mL) at 0 °C, was added a solution of **III.88** (10.00 g, 48.0 mmol, 1 eq) in a CH_2Cl_2/Et_2O mixture (1:2, 45 mL). After 1 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and hydrolyzed by addition of a saturated aqueous Na_2SO_4 solution, filtered through a short pad of Celite® (Et_2O) and concentrated under reduced pressure to afford **III.89** (6.69 g, 92%) as a white solid. The crude product was used in the next step without further purification.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[251]

White solid; **mp**: 78 °C. (lit.[251] mp: 79-80 °C).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (d, J = 5.3 Hz, 4H, $4H_5$), 2.36 (d, J = 2.7 Hz, 4H, $4H_3$), 2.36 (br s, 2H, 2OH), 2.04 (t, J = 2.7 Hz, 2H, $2H_1$).

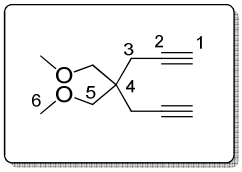
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 80.4 (C^{IV}, 2C, $2C_2$), 71.3 (CH, 2C, $2C_1$), 66.6 (CH_2, 2C, $2C_5$), 42.2 (C^{IV}, C_4), 21.8 (CH_2, 2C, $2C_3$).

IR ν_{max} (neat) 3287, 2924, 2116, 1727, 1428, 1030 cm^{-1}.

[251] Huang, J.; Xu, W. *J.Appl. Polym. Sci.* **2011**, *122*, 1251-1257.

HRMS (ESI) calcd for $C_9H_{12}NaO_2$ [*M*+Na^+]: 175.07295; found: 175.07294.

4,4-*Bis*(methoxymethyl)hepta-1,6-diyne (III.90)



$C_{11}H_{16}O_2$
Mol. Wt.: 180.2435

To a suspension of NaH (60% in oil, 3.50 g, 86.7 mmol, 2.2 eq) in THF (20 mL) at 0 °C, were added successively a solution of **III.89** (6.00 g, 39.4 mmol, 1 eq) in THF (20 mL) then MeI (12.3 mL, 197 mmol, 5 eq). After 1 h 30 at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and hydrolyzed by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and the separated aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 97/3 to 95/5) afforded **III.90** (6.03 g, 85%) as a colorless oil.

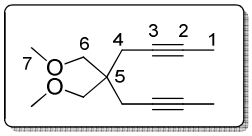
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.36 (s, 4H, $4H_5$), 3.34 (s, 6H, $6H_6$), 2.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 4H, $4H_3$), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H, $2H_1$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 80.8 (C^{IV}, 2C, $2C_2$), 73.6 (CH_2, 2C, $2C_5$), 70.5 (CH, 2C, $2C_1$), 59.5 (CH_3, 2C, $2C_6$), 41.7 (C^{IV}, C_4), 21.9 (CH_2, 2C, $2C_3$).

IR ν_{max} (neat) 3292, 2887, 2116, 1453, 1103, 978 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{16}NaO_2$ [*M*+Na^+]: 203.10425; found: 203.10411.

5,5-*Bis*(methoxymethyl)nona-2,7-diyne (III.91)



$C_{13}H_{20}O_2$
Mol. Wt.: 208.2967

To a solution of diyne **III.90** (3.81 g, 21.1 mmol, 1 eq) in THF (180 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (2.2M in hexanes, 24.0 mL, 52.8 mmol, 2.5 eq). After 1 h at -78 °C, MeI (6.60 mL, 105.7 mmol, 5 eq) was added. After 2 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C then

quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O gradient: 97/3 to 96/4) afforded **III.91** (3.73 g, 85%) as a colorless oil.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[252]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 (s, 6H, $6H_7$), 3.31 (s, 4H, $4H_6$), 2.23 (q, J = 2.5 Hz, 4H, $4H_4$), 1.78 (t, J = 2.5 Hz, 6H, $6H_1$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 77.5 (C^{IV}, 2C, $2C_3$ or $2C_2$), 75.5 (C^{IV}, 2C, $2C_2$ or $2C_3$), 74.1 (CH_2, 2C, $2C_6$), 59.6 (CH_3, 2C, $2C_7$), 42.2 (C^{IV}, C_5), 22.3 (CH_2, 2C, $2C_4$), 3.7 (CH_3, 2C, $2C_1$).

IR ν_{max} (neat) 2979, 2918, 2888, 2069, 1445, 1195, 1108, 968 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{20}NaO_2$ [M+Na^+]: 231.13555; found: 231.13632.

Cycloaddition products

Rhodium complexes ([$Rh(cod)_2$]BF_4, [Rh(cod)Cl]$_2$), chiral phosphine ligands, silver salts were stored in a glovebox. Appropriate samples were taken off the glovebox and added under argon atmosphere to the Schlenk reaction vessel or sealed tube.

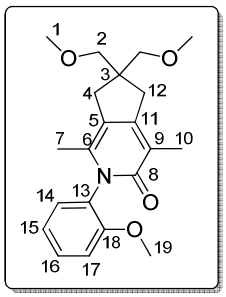
General procedure 1: On a vacuum line, an oven-dried Schlenk flask was degassed and purged with argon three times. [Rh(cod)Cl]$_2$ (x mol%), ligand (y mol%) and AgA (z mol%) were introduced under argon. The Schlenk flask was then degassed and purged with argon three additional times. Freshly distilled solvent (1 mL) was added and the reaction was stirred, under argon, at the indicated temperature for the indicated time. [If necessary, the Schlenk was degassed and purged with H_2 three times. Freshly distilled solvent (1 mL) was added and the mixture was allowed to stir, under an H_2 atmosphere, at the indicated temperature for the indicated time. Again, the Schlenk was degassed and purged with argon three times. Freshly distilled solvent (1 mL) was added and the mixture was allowed to stir under argon at the indicated temperature for the indicated time. The reaction mixture was concentrated to

[252] Tanaka, K.; Takeishi, K.; Noguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586-4587.

dryness and dissolved in solvent (1 mL).] To this solution was added a solution a diyne (0,2 mmol, 1 eq) and isocyanate (0.22 mmol, 1.1 eq) in solvent (1 mL). After stirring at the appropriate temperature for the indicated time, the resulting solution was concentrated and crude product was purified by a silica gel chromatography.

General procedure 2: $[Rh(cod)Cl]_2$ (2.5 mg, 5.10^{-6} mol, 2.5 mol%), dppb (4.3 mg, 10^{-5} mol, 5 mol%) and Ag(*S*)TRIP **I.12** (12.9 mg, $1.5.10^{-5}$ mol, 7.5 mol%) were introduced in a sealed tube, under an argon atmosphere (glove box), and diluted with DCE (1 mL). After 10 min at 80 °C, a solution of diyne (0.20 mmol, 1 eq) and isocyanate (0.22 mmol, 1.1 eq) in DCE (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 15 h at 80 °C. The reaction mixture was cooled down to rt, concentrated under vacuum and crude product **III.92** was purified by silica gel chromatography.

6,7-Dihydro-6,6-*bis*(methoxymethyl)-2-(2-methoxyphenyl)-1,4-dimethyl-2*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3(5*H*)-one (III.92)



$C_{21}H_{27}NO_4$
Mol. Wt.: 357,4434

Prepared according to *general procedure 2* from diyne **III.91** (41.7 mg, 0,2 mmol, 1 eq) and 2-methoxyphenyl isocyanate **III.83** (29 μL, 0,22 mmol, 1.1 eq) to afford **III.92** (55.0 mg, 77%, 73% *ee*).

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[242]

Pale yellow solid; **mp**: 126 °C. (lit.[242] mp: 120.0-121.2 °C).

$[\alpha]_D$ -16 (*c* 1.16 $CHCl_3$, *ee* = 74%).

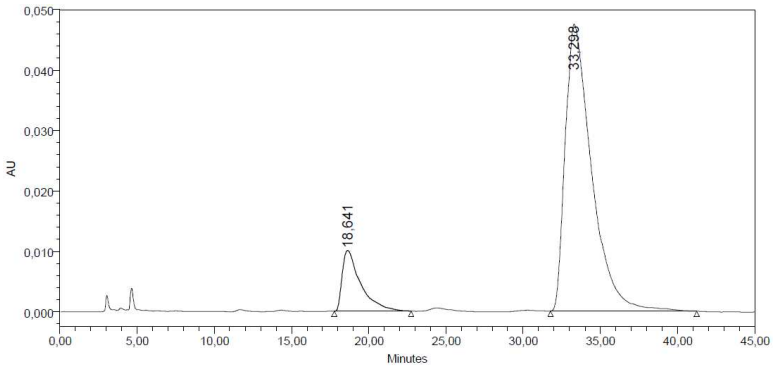
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.34 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H) [H_{14} + H_{15} + H_{16} + H_{17}], 3.76 (s, 3H, $3H_{19}$), 3.38-3.37 (m, 10H, $6H_1$ + $4H_2$), 2.72 (s, 2H, $2H_4$ or $2H_{12}$), 2.64 (s, 2H, $2H_{12}$ or $2H_4$), 2.03 (s, 3H, $3H_7$ or $3H_{10}$), 1.79 (s, 3H, $3H_{10}$ or $3H_7$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ163.8 (C^{IV}, C_8), 154.9 (C^{IV}, C_{18}), 153.1 (C^{IV}, C_{11}), 136.8 (C^{IV}, C_6), 129.8 (CH, C_{16}), 129.6 (CH, C_{14}), 128.5 (C^{IV}, C_{13}), 121.2 (CH, C_{15}), 120.6 (C^{IV}, C_9), 118.4 (C^{IV}, C_5), 112.1 (CH, C_{17}), 76.1 (CH_2, C_2), 75.9 (CH_2, C_2), 59.4 (CH_3, 2C, $2C_1$), 55.8 (CH_3, C_{19}), 47.5 (C^{IV}, C_3), 37.9 (CH_2, C_{12}), 35.9 (CH_2, C_4), 17.4 (CH_3, C_{10}), 13.3 (CH_3, C_7).

IR ν_{max} (neat) 2873, 1664, 1609, 1573, 1497, 1353, 1199, 1109, 1024, 960 cm^{-1}.

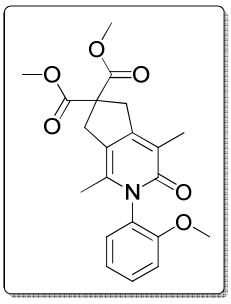
HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{21}NNaO_4$ [M+Na^+]: 380.1832; found: 380.1838.

Chiral HPLC analysis: AD-H column, 95/5 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 1 mL/min; tr_1 = 18.6 min (minor), tr_2 = 33.3 min (major), *ee* = 74%.



	RT	Area	% Area	Height
1	18,641	834928	12,88	10060
2	33,298	5647671	87,12	47486

Dimethyl 2-(2-methoxyphenyl)-1,4-dimethyl-3-oxo-5,7-dihydro-2*H*-cyclopenta[*c*]pyridine-6,6(3*H*)-dicarboxylate (III.93)



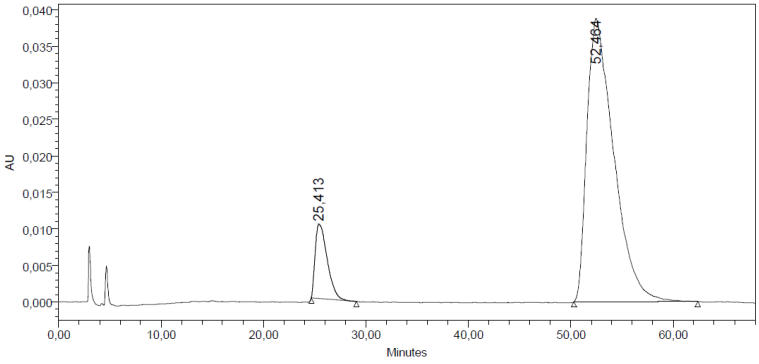
$C_{21}H_{23}NO_6$
Mol. Wt.: 385,4104

Prepared according to *general procedure 2* from diyne **III.86** (47.2 mg, 0.20 mmol, 1 eq) and 2-methoxyphenyl isocyanate **III.83** (29 μL, 0.22 mmol, 1.1 eq) to afford **III.93** (65 mg, 84%, 78% *ee*) as a white crystal.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[242]

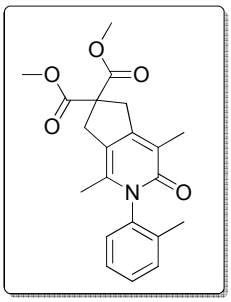
$[\alpha]_D$ -15 (*c* 0.77, $CHCl_3$, *ee* = 79%).

Chiral HPLC analysis: AD-H column, 90/10 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 1 mL/min; tr_1 = 25.4 min (minor), tr_2 = 52.5 min (major), *ee* = 79%.



	RT	Area	% Area	Height
1	25,413	831749	10,54	10200
2	52,464	7057271	89,46	38779

Dimethyl 1,4-dimethyl-3-oxo-2-*o*-tolyl-5,7-dihydro-2*H*-cyclopenta[*c*]pyridine-6,6(3*H*)-dicarboxylate (III.94)



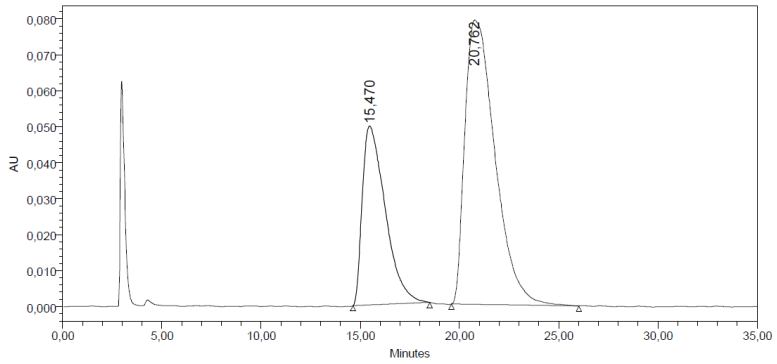
$C_{21}H_{23}NO_5$
Mol. Wt.: 369,4110

Prepared according to *general procedure 2* from diyne **III.86** (47.2 mg, 0.20 mmol, 1 eq) and *o*-tolylphenyl isocyanate (28 μL, 0.22 mmol, 1.1 eq) to afford **III.94** (62 mg, 84%, 35% *ee*) as a yellow oil.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[242]

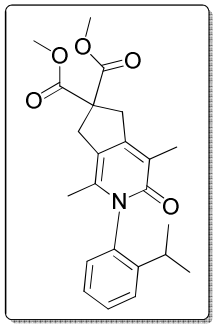
$[\alpha]_D$ -26 (*c* 0.93, $CHCl_3$, *ee* = 35%).

Chiral HPLC analysis: AD-H column, 90/10 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 1 mL/min; tr_1 = 15.5 min (minor), tr_2 = 20.8 min (major), *ee* = 35%.



	RT	Area	% Area	Height
1	15,470	4002419	32,37	49729
2	20,762	8361900	67,63	79013

Dimethyl-2-(2-isopropylphenyl)-1,4-dimethyl-3-oxo-5,7-dihydro-2*H*-cyclopenta[*c*]pyridine-6,6(3*H*)-dicarboxylate (III.95)



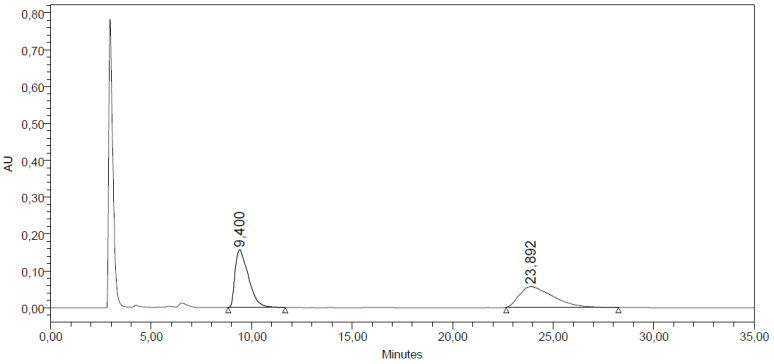
$C_{23}H_{27}NO_5$
Mol. Wt.: 397,4642

Prepared according to *general procedure 2* from diyne **III.86** (47.2 mg, 0.20 mmol, 1 eq) and 2-isopropylphenyl isocyanate (35 μL, 0.22 mmol, 1.1 eq) to afford **III.95** (60 mg, 76%, 5% *ee*) as a yellow oil.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[242]

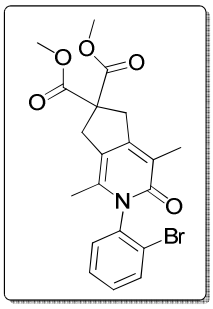
$[\alpha]^{20}_D$ +3 (*c* 1.06, $CHCl_3$, *ee* = 5%).

Chiral HPLC analysis: AD-H column, 90/10 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 1 mL/min; tr_1 = 9.4 min (major), tr_2 = 23.9 min (minor), *ee* = 5%.



	RT	Area	% Area	Height
1	9,400	7248094	52,83	157191
2	23,892	6471136	47,17	55966

Dimethyl 2-(2-bromophenyl)-1,4-dimethyl-3-oxo-5,7-dihydro-2*H*-cyclopenta[*c*]pyridine-6,6(3*H*)-dicarboxylate (III.97)



$C_{20}H_{20}BrNO_5$
Mol. Wt.: 434,2805

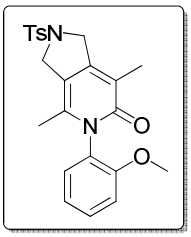
Prepared according to *general procedure 2* from diyne **III.86** (47.2 mg, 0.20 mmol, 1 eq) and 2-bromophenyl isocyanate (28 μL, 0.22 mmol, 1.1 eq) to afford **III.97** (9.0 mg, 10%, 12% *ee*) as a yellow oil.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[242]

$[\alpha]_D$ -2 (*c* 0.84, $CHCl_3$, *ee* = 12%).

Chiral HPLC analysis: AD-H column, 90/10 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min; tr_1 = 22.9 min (minor), tr_2 = 39.7 min (major), *ee* = 12%.

5-(2-Methoxyphenyl)-4,7-dimethyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-c]pyridin-6(5*H*)-one (III.98)



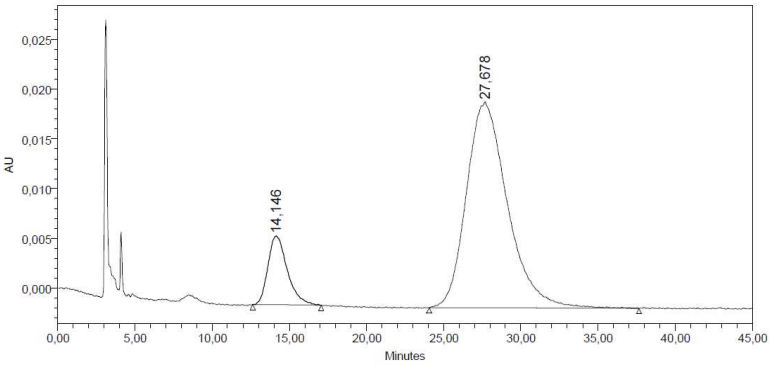
$C_{23}H_{24}N_2O_4S$
Mol. Wt.: 424,5127

Prepared according to *general procedure 2* from diyne **III.85** (55.1 mg, 0.20 mmol, 1 eq) and 2-methoxyphenyl isocyanate **III.83** (29 μL, 0.22 mmol, 1.1 eq) to afford **III.98** (32 mg, 38%, 73% *ee*) as a yellow solid.

The spectral and physical data are in agreement with those reported in the literature.[242]

$[\alpha]_D$ -14 (*c* 0.38, $CHCl_3$, *ee* = 73%).

Chiral HPLC analysis: AS-H column, 60/40 *n*-hexanes/*i*-PrOH, 1 mL/min; tr_1 = 14.1 min (minor), tr_2 = 27.7 min (major), *ee* = 73%.



	RT	Area	% Area	Height
1	14,146	603151	13,59	6914
2	27,678	3833713	86,41	20675

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, dans le but d'apporter une solution originale aux difficultés d'énantio-induction par un ligand chiral, notre intérêt s'est porté sur l'utilisation d'un contre-ion comme source de chiralité en catalyse organométallique et plus particulièrement sur l'emploi de sel d'argent chiraux pour générer le contre-ion *in situ*. Dans ce contexte, deux principaux objectifs de travail ont été considérés. Le premier consistait à développer de nouveaux systèmes catalytiques cationiques associés à un contre-ion chiral, notamment des complexes métalliques tels que des complexes de ruthénium, d'iridium mais également de rhodium. Notre second objectif consistait à explorer la réactivité des anions chiraux en catalyse en étendant son champ d'application à diverses réactions asymétriques, encore inexplorées en présence d'un contre-ion.

La synthèse du phosphate d'argent chiral le plus fréquemment utilisé en catalyse, Ag(*S*)TRIP, a été entreprise et s'est avérée très délicate. En effet, lors de la synthèse de ce phosphate d'argent, la pureté de l'acide phosphorique utilisé doit être optimale conduisant ainsi à une optimisation poussée des conditions de purification de ce dernier.

Un nouveau système bimétallique cationique Ru/Au original a été développé. Celui-ci a montré une différence de réactivité certaine avec un complexe plus couramment utilisé tel que Ph_3PAuCl dans le cas particulier des cycloisomérisations de β-hydroxyallénynes. En version énantiosélective, par association du complexe d'or bimétallique avec le phosphate d'argent Ag(*S*)TRIP, un excès énantiomérique prometteur de 25% a pu être atteint lors de la cycloisomérisation d'un allénol incorporant un lien *gem*-diphényle.

L'utilisation du contre-ion chiral a également été étendue avec succès à la cycloisomérisation d'énynes-1,6 grâce au développement d'un système à l'iridium cationique préparé *in situ* à partir du complexe de Vaska $IrCl(cod)(PPh_3)_2$. Ce travail représente le premier exemple de carbocyclisation énantiosélective métallocatalysée en présence d'un contre-ion chiral. De plus, ce système présente une réactivité particulière : une étude DFT originale et inédite a permis de mettre en évidence la formation d'une paire d'ions séparée par le substrat et dans laquelle le phosphate établit des liaisons de type hydrogène avec l'ényne.

Nous avons également rapporté les premiers exemples de cycloadditions [2+2+2] catalysées par des complexes de rhodium cationiques générés *in situ* en présence du contre-ion chiral Ag(*S*)TRIP. Ces travaux nous ont permis de justifier pour la première fois l'utilisation originale d'un contre-ion comme inducteur de chiralité dans ces réactions de cycloaddition. En effet, lorsque la seule source de chiralité introduite dans le milieu est représentée par le phosphate d'argent chiral (système [Rh]/dppb/Ag(*S*)TRIP), des excès énantiomériques prometteurs allant jusqu'à 78% ont pu être obtenus. De même, l'influence

non négligeable de ce contre-ion chiral a été mise en évidence en présence d'une diphosphine chirale (système [Rh]/(*R*)-TolBINAP/Ag(*S*)TRIP). Dans ce dernier cas, l'énantio-induction observée n'est pas uniquement due au ligand chiral comme il est classiquement admis, mais plutôt à un effet synergique ligand chiral/contre-ion chiral. De plus amples recherches restent toutefois nécessaires pour élucider le mode d'action de ce système novateur.