



HAL
open science

Chimie de coordination du phosphore aux métaux du groupe 11 : progrès en catalyse de couplage C-N au Cu(I) et nouveaux complexes polyphosphines de l'Au(I)

Vincent Rampazzi

► To cite this version:

Vincent Rampazzi. Chimie de coordination du phosphore aux métaux du groupe 11 : progrès en catalyse de couplage C-N au Cu(I) et nouveaux complexes polyphosphines de l'Au(I). Chimie organique. Université de Bourgogne, 2014. Français. NNT : 2014DIJOS025 . tel-01127143

HAL Id: tel-01127143

<https://theses.hal.science/tel-01127143>

Submitted on 7 Mar 2015

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

Présentée

à l'Université de Bourgogne

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE BOURGOGNE

*Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne
UMR-CNRS 6302*

Par

Vincent Rampazzi

Chimie de coordination du phosphore aux métaux du groupe 11 : progrès en catalyse de couplage C-N au Cu(I) et nouveaux complexes polyphosphines de l'Au(I)

Spécialité : chimie organique, chimie de coordination et catalyse

Soutenue le 23 Juin 2014 devant la commission d'examen :

M. P. Le Gendre	Professeur à l'Université de Bourgogne	Président
Mme C. Witulski-Alayrac	Chargée de recherche CNRS, ENSICAEN	Rapporteur
M. G. Poli	Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie	Rapporteur
M. V. Gandon	Professeur à l'Université Paris-Sud	Examineur
M. J.-C. Hierso	Professeur à l'Université de Bourgogne	Directeur de thèse

Abbréviations

Ac : acétate

AcOEt : acétate d'éthyle

Ar : groupement aromatique

Bu : butyle

Cp : cyclopentadiène

Cp' : l'autre cyclopentadiène d'un

ferrocène

Cy : cyclohexyle

d : doublet

dd : doublet dédoublé

dba : dibenzylidèneacétone

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DMAc : diméthylacétamide

DMAP : diméthylaminopyridine

DME : diméthoxyéthane

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppf : 1,1'-

bis(diphénylphosphino)ferrocène

DRX : diffraction des rayons X

Et : éthyle

Fc : ferrocène

Fu^{Me} : 5-méthylfuryle

Het : hétérocycle

i-Pr : *iso*-propyle

m : massif

Me : méthyle

MW : micro-onde

n-BuLi : *n*-butyllithium

OTf : trifluorométhyle sulfonate

ppm : partie par million

RMN : résonance magnétique nucléaire

s : singulet

S_NAr : substitution nucléophile aromatique

t : triplet

t. a. : température ambiante

t-Bu : *tert*-butyle

THF : tétrahydrofurane

THT : tétrahydrothiophène

Sommaire

Abbréviations	3
Sommaire	4
Introduction générale.....	8
1 ^{ère} partie : N-arylation de pyrazole	12
1 N-arylation par synthèse organique.....	14
2 N-arylation par synthèse organométallique.....	23
2.1 Synthèse au palladium	24
2.1.1 Premiers résultats, ligands monodentes	24
2.1.2 Ligands bidentes.....	28
2.2 Synthèse au cuivre.....	33
2.2.1 Les origines.....	33
2.2.2 Réactions sans ligand	34
2.2.3 Base de Schiff	35
2.2.4 Ligands oxygénés.....	36
2.2.5 Ligands aminés	39
2.2.6 Ligands phosphorés.....	48
2.3 Aspect mécanistique	49
3 Résultats et discussion	53
3.1 Une nouvelle phosphine-oléfine aux modes de coordination variés	53
3.2 Etude de la coordination de la phosphine oléfine au cuivre.....	55
3.3 Catalyse de couplage de bromures d'aryle par le système phosphine-oléfine.....	59
3.4 Considérations mécanistiques.....	67
3.5 Couplage de chlorures d'aryle par le système phosphine-oléfine	70
4 Conclusion	73
5 Perspectives.....	74
Partie expérimentale	76
2 ^{ème} partie : Etude des propriétés de coordination de l'or aux polyphosphines ferrocéniques	92
6 Introduction aux complexes d'or utilisables en biologie et biochimie.....	94
7 Chimie de coordination de l'or	98
7.1 Coordination par des carbènes	99
7.1.1 Modes de synthèse	99
7.1.2 Applications des complexes Au ^I (NHC) en catalyse homogène.....	102
7.2 Coordination par des phosphines	109
7.2.1 Monophosphines.....	109
7.2.2 Les complexes de coordination des diphosphines	118

7.2.3	Chimie de coordination et propriétés des complexes de polyphosphines	124
7.3	L'aurophilie	128
8	Résultats	139
8.1	Les diphosphines	140
8.1.1	Série aryle	142
8.1.1.1	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) – (CpPPh ₂) ₂ Fe – L1	142
8.1.1.2	[(<i>t</i> -Bu)CpPPh ₂] ₂ Fe – L2	145
8.1.1.3	{[(<i>i</i> -Pr) ₃ SiO]CpPPh ₂] ₂ Fe – L3	151
8.1.2	Série alkyle	155
8.1.2.1	[CpP(<i>i</i> -Pr) ₂] ₂ Fe – L4	155
8.1.2.2	[(<i>t</i> -Bu)CpP(<i>i</i> -Pr) ₂] ₂ Fe – L5	157
8.1.2.3	[(<i>t</i> -Bu)CpPCy ₂] ₂ Fe – L6	158
8.1.3	Série hétéroaryle	161
8.1.3.1	[CpP(Fu ^{Me}) ₂] ₂ Fe – L7	161
8.1.3.2	[(<i>t</i> -Bu)CpP(Fu ^{Me}) ₂] ₂ Fe – L8	164
8.1.4	Conclusion	168
8.2	Triphosphines	170
8.2.1	[(<i>t</i> -Bu)Cp(PPh ₂) ₂] ₂ Fe[Cp'P(<i>i</i> -Pr) ₂] – L9	171
8.2.2	[(<i>t</i> -Bu)Cp(PPh ₂) ₂] ₂ Fe[(<i>t</i> -Bu)Cp'PPh ₂] – L10	176
8.3	Tetraphosphine – [(<i>t</i> -Bu)Cp(PPh ₂) ₂] ₂ Fe – L11	179
8.3.1	Coordination d'un équivalent d'atome d'or	181
8.3.2	Coordination de trois équivalents d'atome d'or	187
8.3.3	Coordination de deux équivalents d'atome d'or	189
8.4	Conclusion	200
8.5	Perspectives	201
	Partie expérimentale	204
	Conclusion générale	222

Introduction générale

De nos jours et depuis quelques années maintenant, le principe de développement durable encourage les chimistes de tous horizons à développer de nouvelles méthodes de synthèse économiques et écologiques. Une des raisons à cela est la prise de conscience de l'Homme que les ressources naturelles de notre planète ne sont pas illimitées. Parmi les ressources les plus exploitées, nous trouvons le pétrole et le gaz, qui sont indispensables au quotidien de tout individu : carburant, chauffage, plastiques. Outre le pétrole et le gaz, les métaux précieux sont également devenus indispensables, que ce soit pour des applications dans la vie courante, comme le palladium dans l'industrie automobile (57% de la consommation mondiale en 2006), ou pour des utilisations dans l'industrie chimique, comme la métathèse au ruthénium (prix Nobel 2005), l'hydrogénation ou l'hydroformylation au rhodium, la polymérisation au zirconium ou au titane, ou encore les couplages croisés au palladium (prix Nobel 2010). Cependant, le prix de la plupart de ces éléments, déjà élevé au départ, ne cesse de grimper, d'une part à cause de leur raréfaction, et d'autre part par leur utilisation grandissante par les pays industrialisés ou les pays émergents, ainsi que la spéculation financière.

Si le chimiste est le premier touché par l'utilisation de ces ressources, il est également le seul à pouvoir développer de nouvelles méthodes permettant d'en réduire la consommation. Les voies envisagées pour cela reposent sur l'utilisation préférentielle des ressources les plus abondantes, le recyclage, le développement de voies de synthèses sélectives et limitant la production de déchets (synthèses convergentes), et nécessitant le moins d'énergie possible.

Dans ce contexte, le groupe du Pr. J.-C. Hierso développe depuis une dizaine d'année des molécules polyphosphorées dont les propriétés de coordination aux métaux de transition permettent une stabilisation très importante des complexes formés. Ainsi, dans la chimie du palladium des progrès en terme de charge catalytique bien en dessous de 1 % molaire ont été réalisés dans toute une gamme de couplages C-C et C-X (X = O, N, S)¹ et dans la fonctionnalisation C-H directe.²

¹ Platon M.; Cui L.; Mom S.; Richard P.; Saeys M.; Hierso J.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3403-3414.

² Roy D.; Mom S.; Beaupérin M.; Doucet H.; Hierso J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6650-6654.

Cependant, le groupe ayant constaté que les interactions métal/phosphore, très bien connues pour les métaux du groupe 8 (Ru), 9 (Rh) et 10 (Pd, Pt), le sont beaucoup moins pour les métaux du groupe 11 (Cu, Au), il s'est donc engagé sur un programme général d'étude fondamentale et de valorisation des complexes de coordination des métaux du groupe 11.

Les premiers travaux ont été réalisés par le Dr. Matthieu Beaupérin qui a étudié la chimie de coordination de tri- et tétraphosphines ferrocéniques avec CuI. Ces travaux ont montré la très grande stabilisation tricoordinante amenée au composé CuI par la formation d'adduits, qui ont été valorisés dans la réaction d'arylation d'alcynes terminaux de Sonogashira, permettant de diviser jusqu'à 50 fois la quantité de cuivre à utiliser (0,1 % mol. au lieu de 5 % mol.).³

Au départ de cette thèse, deux réactions catalysées au cuivre (I) ont été sélectionnées pour prolonger les travaux d'utilisation de ligands phosphorés en optimisation des quantités métalliques : l'arylation de pyrazole et la cyclisation azoture/alcyne dite « click ». Le premier chapitre se consacre aux travaux de couplage C-N de la première réaction. Pour la seconde réaction, nous avons constaté à notre grand étonnement que la stabilité conférée au Cu(I) par les polyphosphines annihile toute cyclisation click. Ce travail développé pendant cette thèse n'est donc pas détaillé ici.

Le deuxième chapitre, dans une démarche de recherche raisonnée, se consacre à l'étude inédite de la chimie de coordination des polyphosphines ferrocéniques vis-à-vis de l'Au(I). Cette étude permettra dans un contexte plus général d'identifier des applications d'intérêt pour les complexes générés, en fonction de leurs propriétés.

³ (a) Beaupérin M.; Fayad E.; Amardeil R.; Cattey H.; Richard P.; Brandes S.; Meunier P.; Hierso J.-C. *Organometallics* **2008**, *27*, 1506-1513 (b) Beaupérin M.; Job A.; Cattey H.; Royer S.; Meunier P.; Hierso J.-C. *Organometallics* **2010**, *29*, 2815-2822.

1^{ère} partie :
N-arylation de
pyrazole

Les motifs aryle-azole se trouvent incorporés dans de nombreux produits naturels et dans des molécules biologiquement actives présentant un intérêt majeur pour l'industrie agroalimentaire ou pharmaceutique. On peut rencontrer des applications de ces molécules comme produits phytosanitaires (insecticides), comme antidépresseurs, anti-inflammatoires, neuro-protecteurs ou encore comme médicaments pour lutter contre l'obésité (Figure 1).

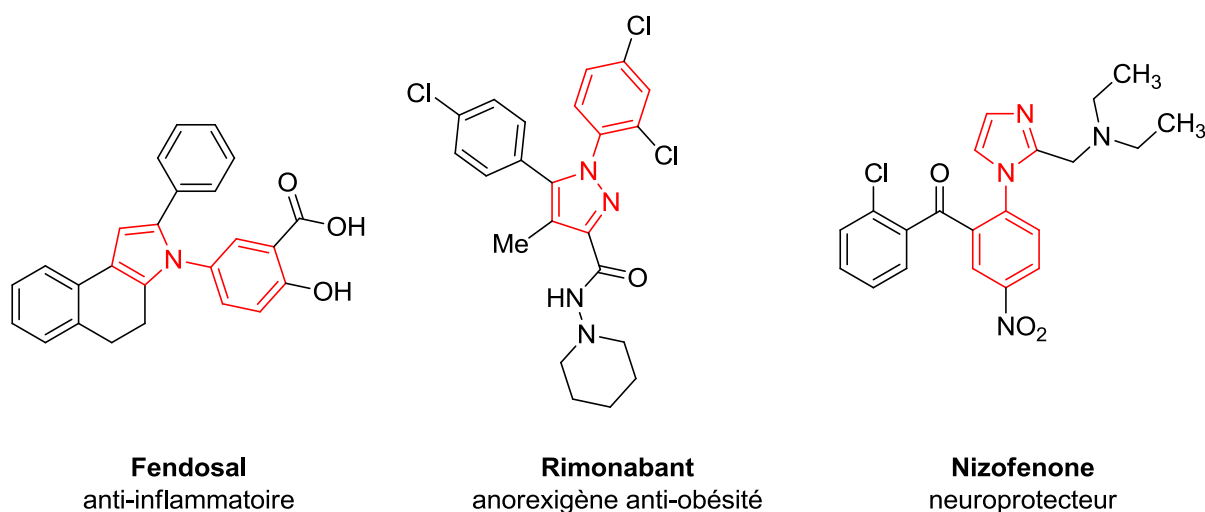


Figure 1. Molécules bioactives intégrant le squelette aryle-azole.

Il existe de nombreuses voies pour synthétiser ces types de composés, mais classiquement, les *N*-aryle-azole sont formés à partir d'iodures d'aryle et de bromures d'aryle par un couplage croisé catalysé par un métal de transition, tel que le palladium pour le couplage de Buchwald-Hartwig ou le cuivre pour le couplage d'Ullmann (schéma 1).

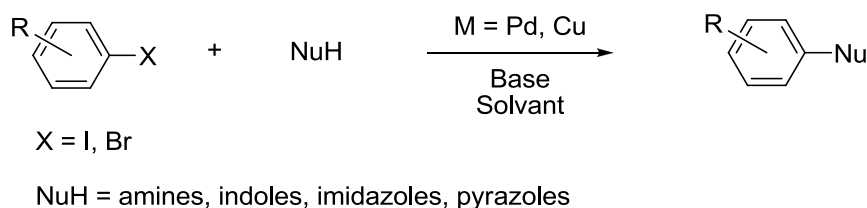
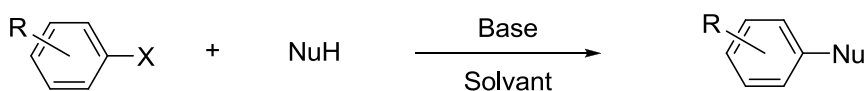


Schéma 1.

Plus rarement, ces composés peuvent également être synthétisés par des réactions de substitution nucléophile aromatique S_NAr, à partir d'halogénures d'aryle mais également parfois à partir d'acides boroniques (schéma 2).



X = I, Br, Cl, F, B(OH)₂

NuH = amines, indoles, imidazoles, pyrazoles

Schéma 2.

Dans cette partie, nous étudierons dans un premier temps les différentes manières de synthétiser des *N*-aryle-azoles, que ce soit par voie organique ou par voie organométallique. Puis nous nous intéresserons à la *N*-arylation d'azoles catalysée au cuivre en mettant en avant l'utilisation d'un nouveau ligand hybride phosphine-oléfine aux propriétés de coordination intéressantes.

1 *N*-arylation par synthèse organique

La formation de la liaison C–N est une réaction importante de la chimie moderne qui a de larges applications dans la synthèse de molécules bioactives. Ces liaisons peuvent être construites par des réactions catalysées au palladium ou au cuivre. Cependant, même si ces réactions mènent à de nombreuses applications et sont très plébiscitées, elles ont tout de même quelques limitations, comme l'utilisation de métaux toxiques et chers pour une utilisation industrielle, souvent accompagnés de ligands onéreux et parfois sensibles à l'air ou à l'humidité, et pouvant aboutir à la contamination des produits en fin de réaction.

S'appuyant sur cette problématique, de nombreuses équipes se sont ainsi penchées sur des méthodes pour mettre au point une synthèse sans catalyseur ou promoteur métallique.

En 2009, Jitchati décrit une méthode de synthèse de *N*-arylation par S_NAr .⁴ Il relate le couplage entre le 2,4-difluorobenzène et différents *N*-hétérocycles en présence de carbonate de césium dans l'acétonitrile comme solvant de réaction (schéma 3).

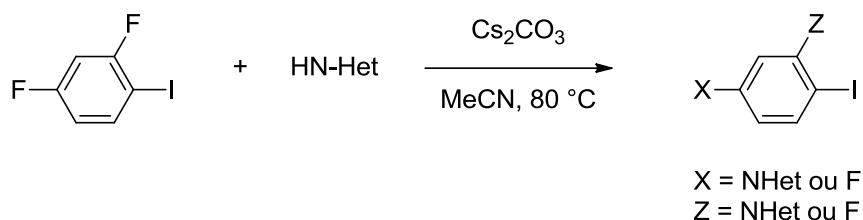


Schéma 3.

Il observe que dans des conditions normales de réaction, la substitution se fait spécifiquement sur les fluors, il obtient ainsi 3 produits différents, les deux mono-fluorés et le di-fluoré (schéma 4). Aucune substitution sur l'iode n'est observée, ce qui est en accord avec la réactivité classique des halogénures lors des substitutions aromatiques nucléophiles.

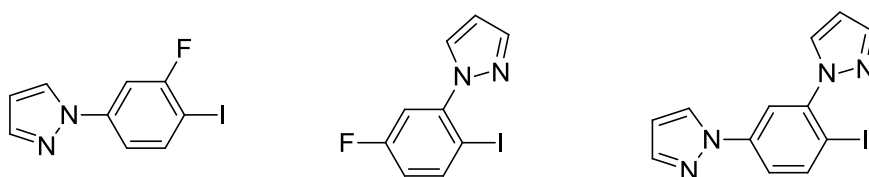


Schéma 4.

Les auteurs ont effectué des réactions catalysées au cuivre, en utilisant le même système de base et de solvant, mais en ajoutant Cu_2O (5 % mol) et un ligand, la salicylaldoxime (20 % mol) (schéma 5). Ils observent une substitution sur tous les sites C–F et C–I, ces derniers étant majoritaires. L'augmentation du nombre d'équivalent de dérivé azoté améliore le rendement des produits issus du couplage sur l'iodure.

Ces résultats confirment ainsi que la substitution nucléophile, à l'inverse du couplage organométallique, est favorisée avec les fluorures d'aryle.

⁴ Jitchati R.; Batsanov A. S.; Bryce M. R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 855-861.

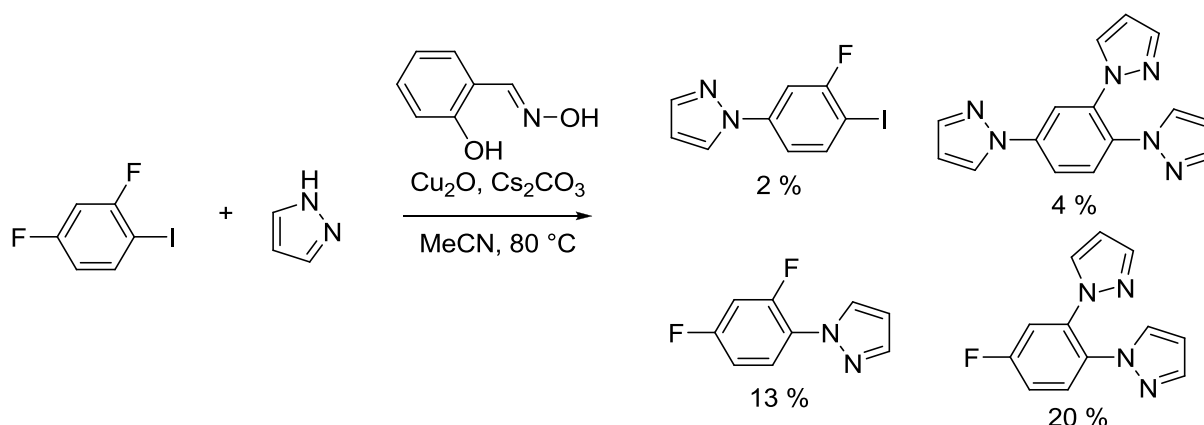


Schéma 5.

En 2012, Culshaw a décrit un protocole de substitution nucléophile aromatique $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ sensiblement identique à celui de Jitchati, mais mettant en œuvre la 3-fluoro-2-nitropyridine.⁵ La réaction s'effectue à $50\text{ }^\circ\text{C}$ dans l'acétonitrile en présence d'un excès de carbonate de potassium (schéma 6).

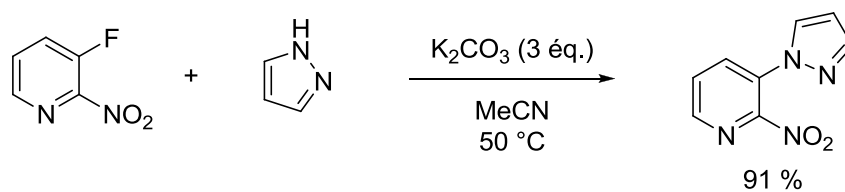


Schéma 6.

En augmentant la diversité des nucléophiles utilisés, le groupe de Culshaw a réussi à obtenir de nombreuses 2-nitropyridine 3- substituées (schéma 7).

⁵ Culshaw J. D.; Eden J. M.; Ford S. J.; Hayter B.; Perkins D. R.; Pike K. G. *Synlett* **2012**, 23, 1816-1820.

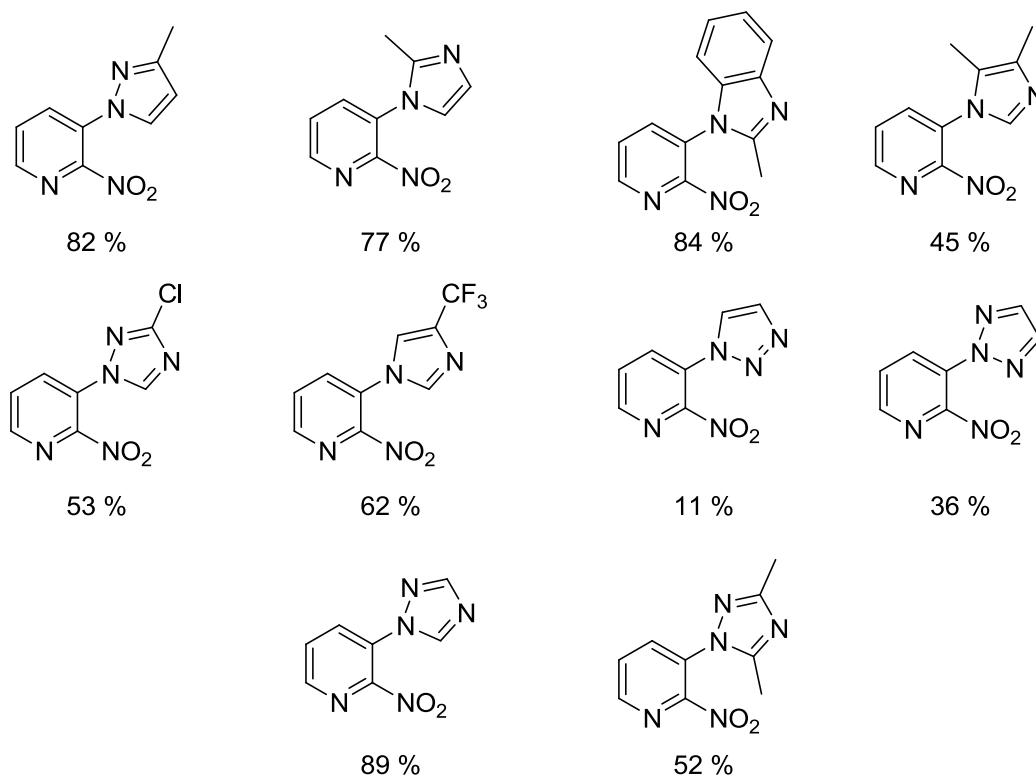


Schéma 7.

Bien que les résultats obtenus par Jitchati et Culshaw soient synthétiquement utiles, les limites de ces systèmes sont rapidement atteintes. En effet, l'impossibilité de varier la nature ou la substitution de l'halogénure ne permet pas une grande diversité dans les produits formés.

En 2011, à l'instar de Jitchati et Culshaw, Cano⁶ a démontré qu'il était possible d'effectuer la *N*-arylation de plusieurs nucléophiles sans catalyseur, mais en présence d'un excès de base (schéma 8). Il effectue la réaction avec du pyrazole, du méthylimidazole, du benzimidazole ou de l'indole, couplés à des iodures d'aryle, l'iodobenzène et la 3-iodopyridine, et un bromure d'aryle, la 3-bromopyridine, en présence de 250 % molaire d'hydroxyde de potassium dans le DMSO à haute température sur des périodes de longue durée. Les produits sont obtenus avec des rendements moyens à excellents.

⁶ Cano R.; Ramon D. J.; Yus M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 654-660.

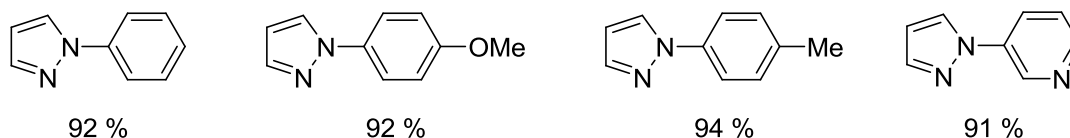
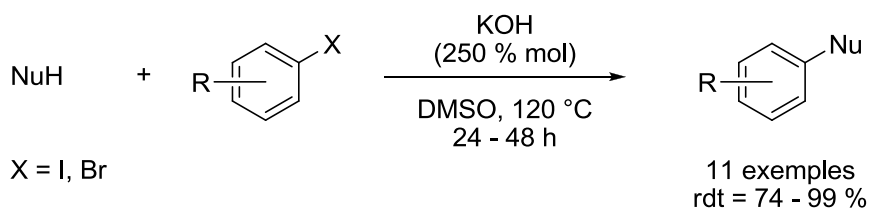


Schéma 8.

Cette méthode présente des désavantages, car en plus de l'emploi du DMSO comme solvant et de dérivés iodés (souvent plus chers et peu diversifiés), elle nécessite également l'utilisation d'un large excès de base. De plus, la régiosélectivité de la réaction pose un problème. En effet, indépendamment des propriétés électroniques de l'iodure d'aryle, il obtient un mélange d'isomères en position 3- et 4-, avec un ratio 1:1 (schéma 9).

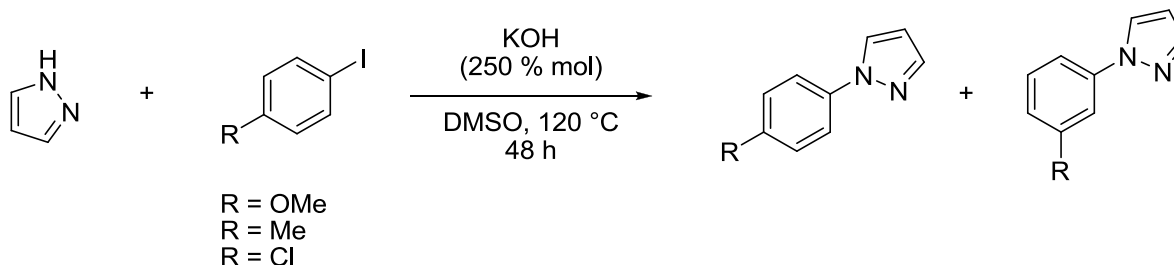


Schéma 9.

Il explique cette isomérisation par le fait que la réaction commence par une élimination d'iodure d'hydrogène pour former l'aryne correspondant suivie de l'addition du pyrazole aux deux positions possibles (schéma 10), ce qui est un mécanisme connu.⁷

⁷ (a) Bunnett J. F.; Hrutfiord B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1691-1697. (b) Biehl E. R.; Lapis S.; Reeves P. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1900-1902. (c) Nakayama J.; Yoshida M.; Simamura O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2397-2398. (d) Zoratti M.; Bunnett J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1769-1776.

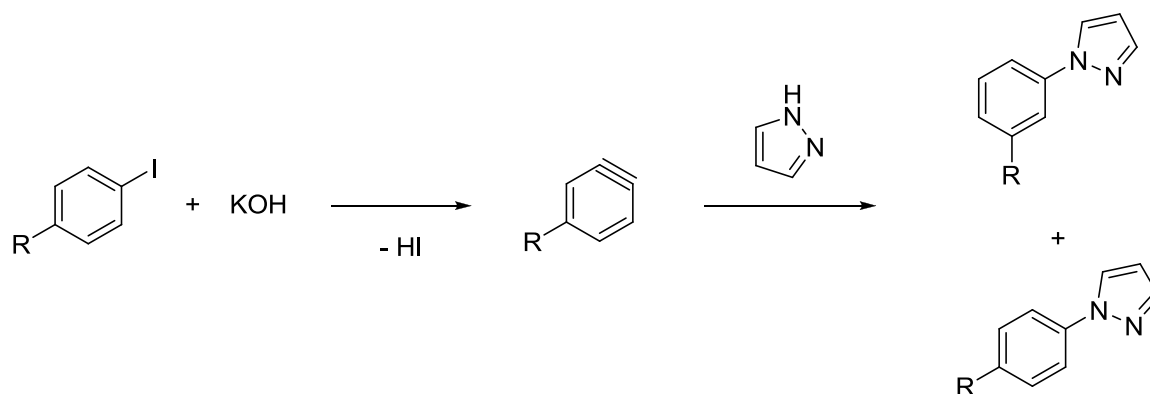


Schéma 10.

Dans la même publication, il a également montré que le système peut être appliqué pour des réactions d'éthérisation (schéma 11) et de thioéthérisation (schéma 12) avec de bons rendements, simplement en augmentant le temps de réaction.

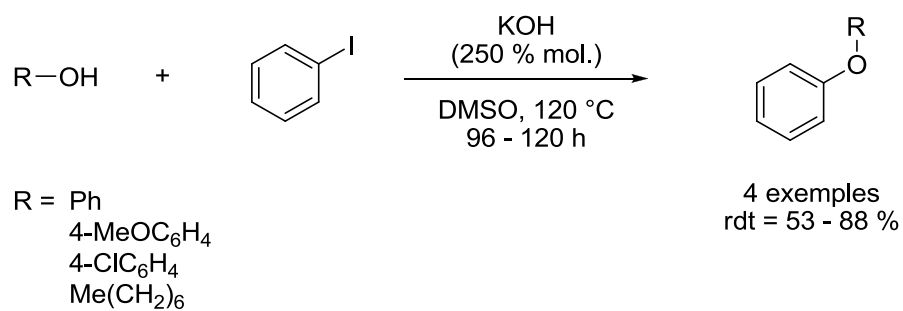


Schéma 11.

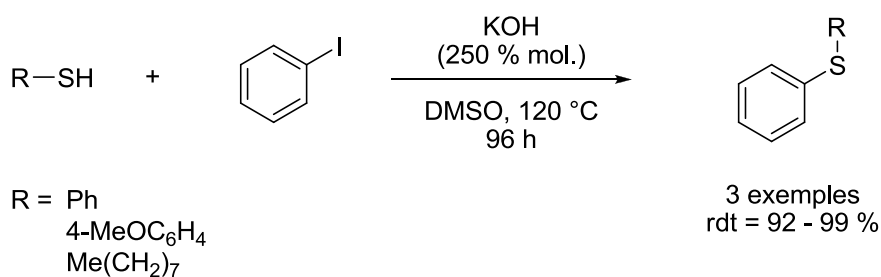


Schéma 12.

Ce n'est cependant pas la première fois que le système KOH/DMSO est décrit dans le cadre de couplage croisé en l'absence de métaux de transition. En effet, en 2010, Bolm

publiait une étude sur l'utilisation de ce système pour de la *C*-, *N*-, *O*- et *S*-arylation⁸ avec des résultats équivalents. De plus, Bolm démontre que ce système peut être utilisé pour de la *N*- et *O*-arylation intramoléculaire avec de très bons rendements (schéma 13).

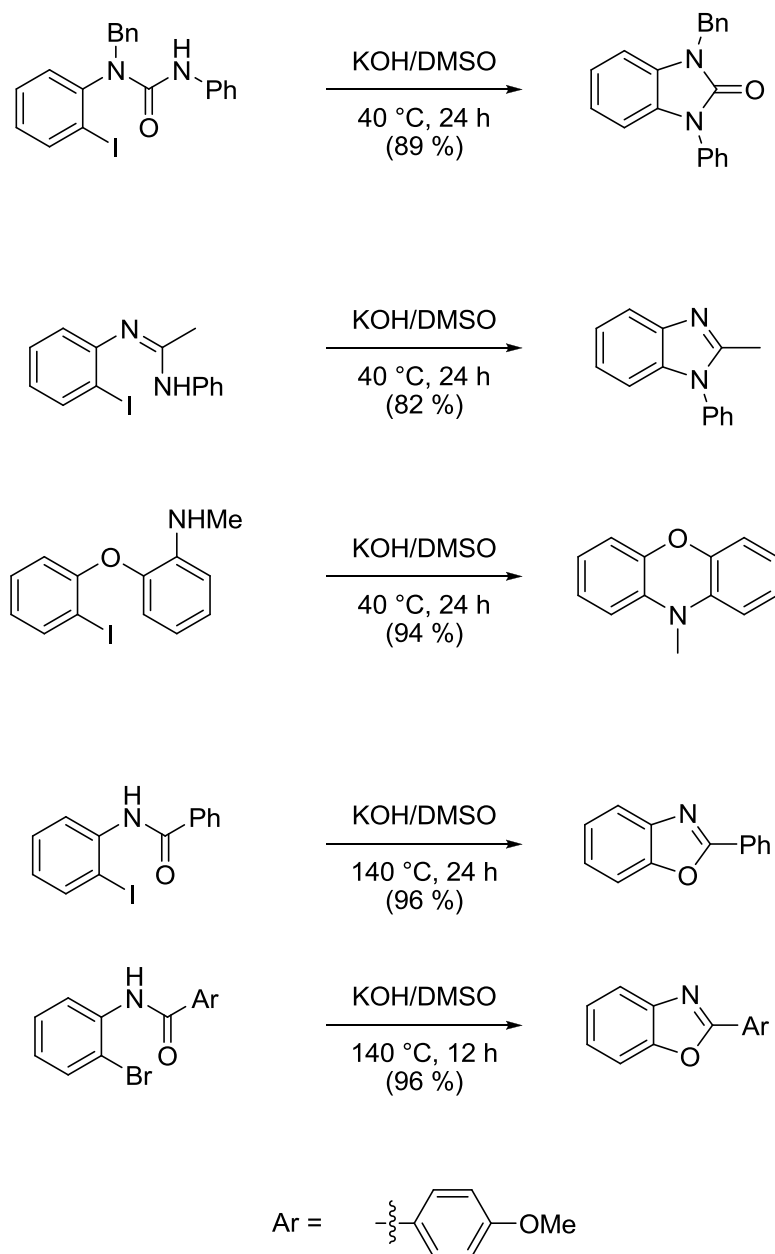


Schéma 13.

Même si ces résultats sont satisfaisants, il faut noter que seuls des iodures d'aryle sont utilisés. Ces derniers sont coûteux et plus difficilement accessibles que leurs

⁸ Yuan Y.; Thomé I.; Kiw S. H.; Chen D.; Beyer A.; Bonnamour J.; Zuidema E.; Chang S.; Bolm C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2892-2898.

homologues bromés, chlorés ou fluorés et ils produisent une quantité massive de déchets plus importante. C'est pourquoi l'élaboration d'un système permettant l'emploi d'halogénures d'aryle autres que les iodures est intéressante.

C'est à cette problématique que s'est intéressé Fairlie en 2012. En effet, il décrit les substitutions nucléophiles aromatiques de nombreux fluorures d'aryle désactivés avec le pyrazole, l'imidazole, l'indole ou encore le benzimidazole.⁹ Il effectue les S_NAr selon deux systèmes différents. L'un employant K_3PO_4 comme base et le DMF comme solvant, l'autre à partir de Cs_2CO_3 et de DMAc avec un chauffage par micro-ondes. En utilisant le système adéquat, il est capable d'obtenir de nombreux produits avec de bons rendements (schéma 14). Nous pouvons également remarquer qu'il peut obtenir des produits iodo-, bromo- et chloro- substitués, ce qui laisserait la place à de nouvelles fonctionnalisations.

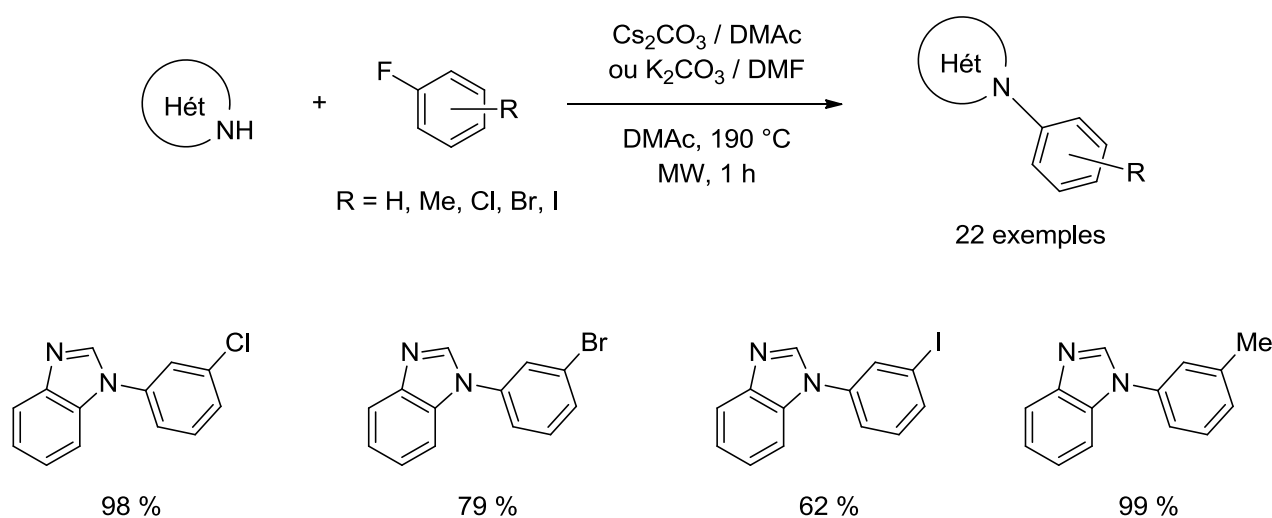
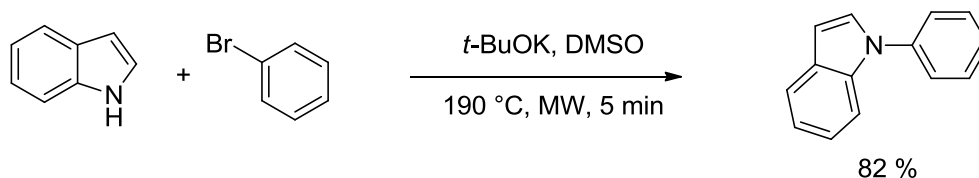


Schéma 14.

L'utilisation d'un chauffage par micro-onde est de plus en plus décrite. Tu et collaborateurs en 2003 ont été parmi les premiers à utiliser ce système pour ce type de réaction.¹⁰ Ils effectuent les réactions en présence de *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK) dans le DMSO comme solvant. La plupart des exemples font état de *N*-arylation d'amines, mais ils proposent tout de même un exemple de *N*-arylation d'indole (schéma 15).

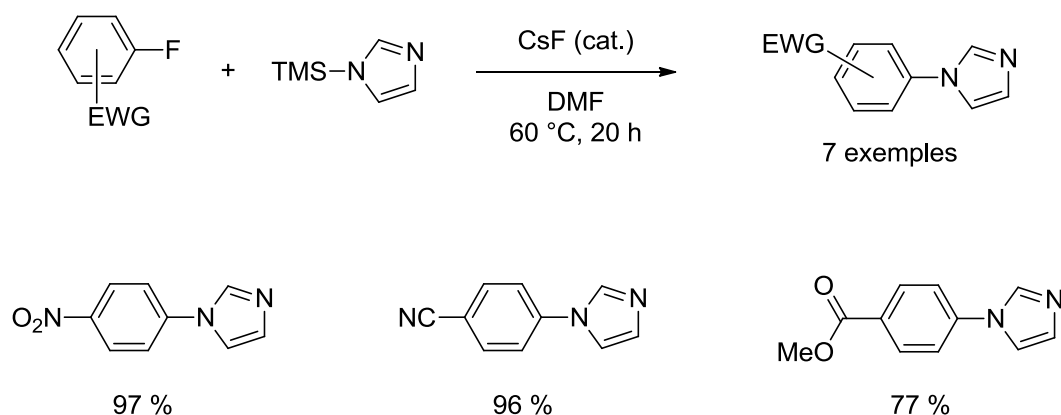
⁹ Diness F.; Fairlie D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8012-8016.

¹⁰ Shi L.; Wang M.; Fan C.-A.; Zhang F.-M.; Tu Y.-Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3515-3517.

**Schéma 15.**

Nous pouvons également citer les travaux de Thiel, en 2011, qui rapporte la *N*-arylation de l'imidazole avec des fluorures d'aryle.¹¹ Il n'utilise cependant pas directement l'imidazole, mais un intermédiaire silylé, le triméthylsilylimidazole (TMS). Ce groupement est généralement employé en chimie organique comme groupe protecteur d'hydroxydes et d'amines notamment. La déprotection peut être effectuée par l'apport d'ions fluorures dans le milieu réactionnel.

C'est cette approche qu'utilise Thiel, en utilisant une quantité catalytique de fluorure de césium (24 % mol.) dans le DMF (schéma 16).

**Schéma 16.**

Le mécanisme proposé (schéma 17) peut-être expliqué ainsi : l'ion fluorure casse la liaison N–Si, ce qui génère un nucléophile. Ce dernier, *via* S_NAr sur le fluorure d'aryle, donne le produit de couplage recherché, et régénère l'ion fluorure. Cette méthode alternative induit des étapes synthétiques supplémentaires pour fonctionnaliser l'azole.

¹¹ Dehe D.; Munstein I.; Reis A.; Thiel W. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1151-1154.

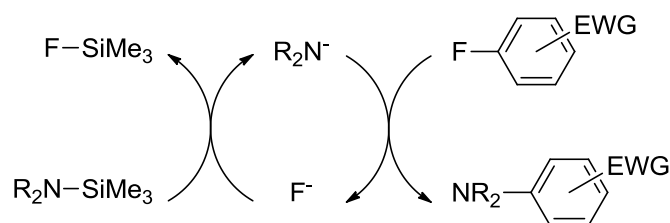


Schéma 17.

Il n'existe ainsi pas de méthode générale pour synthétiser des *N*-aryle-azoles en l'absence de métaux de transition, et les conditions envisageables sont nombreuses. On notera cependant que ces procédures sont limitées à un certain type d'halogénures d'aryle, et la quasi-absence d'halogénures d'hétéroaryle, malgré leur intérêt croissant comme produits bioactifs, laisse à penser que ces produits sont difficilement synthétisés en l'absence de catalyse par les métaux de transition.

2 *N*-arylation par synthèse organométallique

Comme on vient de le voir, la synthèse de *N*-aryle-azole par voie organique est connue, mais reste limitée et ne permet pas, pour l'heure, une grande diversité dans les substrats utilisés.

La synthèse organométallique de ces composés est décrite depuis plus d'un siècle par Ullmann¹² en 1903, et Goldberg¹³ en 1906, en utilisant des réactifs au cuivre. Plus récemment Buchwald¹⁴ et Hartwig¹⁵ ont également décrit ce couplage avec un catalyseur au palladium. D'autres métaux ont également été utilisés, le chrome¹⁶ par exemple, ou encore le fer¹⁷ ou le nickel.¹⁸

¹² Ullmann F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382-2384.

¹³ Goldberg I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691-1692.

¹⁴ (a) Wolfe J. P.; Wagaw S.; Marcoux J.-F.; Buchwald S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805-818 (b) Yang B. Y.; Buchwald S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125-146.

¹⁵ Hartwig J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046-2067.

¹⁶ Maiorana S.; Baldoli C.; Del Buttero P.; Di Ciolo M.; Papagni A. *Synthesis* **1998**, 5, 735-738.

¹⁷ Lee H. W.; Chan A. S. C.; Kwong F. Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5868-5871.

2.1 Synthèse au palladium

2.1.1 Premiers résultats, ligands monodentes

Les premiers exemples faisant état de *N*-arylation catalysées au palladium sont publiés en 1983 par Kosugi.¹⁹ Il montre qu'il est possible de faire le couplage d'une stannanamine avec un bromure d'aryle (schéma 18).

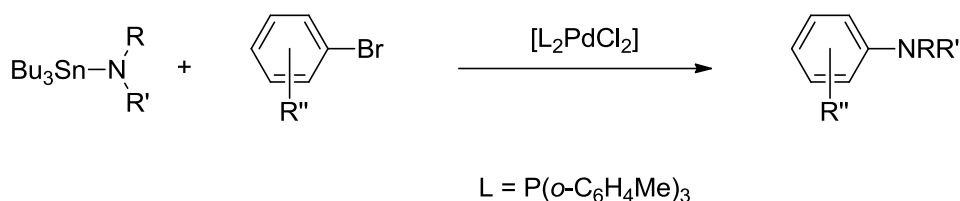


Schéma 18.

Cependant, la réaction reste limitée à des stannanamines, de plus l'utilisation de groupements nitro, acyle ou encore méthoxy ne mène qu'à de faibles rendements.

Nous pouvons également citer les travaux de Boger,²⁰ qui décrit une cyclisation en présence d'une quantité stœchiométrique de palladium (schéma 19). Il annonce également qu'en présence d'une quantité catalytique de palladium (1 % mol.), il n'observe pas de réaction, ce qui peut s'expliquer par l'absence de base dans son système.

¹⁸ (a) Desmarets C.; Schneider R.; Fort Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3029-3036 (b) Chen C.; Yang L.-M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2209-2211 (c) Kelly R. A., III; Scott N. M.; Diez-Gonzalez S.; Stevens E. D.; Nolan S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 3442-3447.

¹⁹ a) Kosugi M.; Kameyama M.; Migita T. *Chem. Lett.* **1983**, 927-928. b) Kosugi M.; Kameyama M.; Migita T.; Sano H. *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, *3*, 547-551.

²⁰ (a) Boger D. L.; Panek J. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3175-3178 (b) Boger D. L.; Duff S. R.; Panek J. S.; Yasuda M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *50*, 5790-5795 (c) Boger D. L.; Duff S. R.; Panek J. S.; Yasuda M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *50*, 5782-5789.

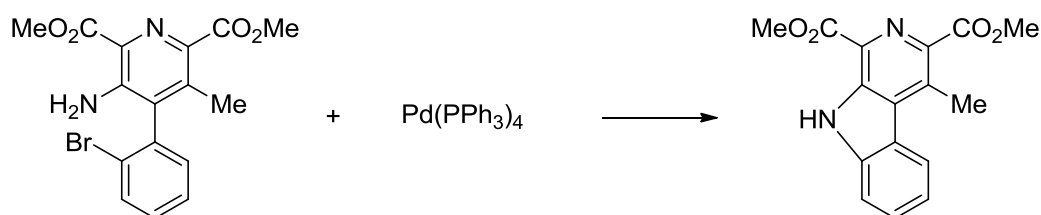


Schéma 19.

C'est une décennie plus tard que les groupes de Buchwald et celui de Hartwig publient leurs résultats sur l'amination d'halogénure d'aryle.^{21,22} Pour la première fois, ils décrivent une réaction catalysée au palladium, en l'absence d'étain. La réaction a lieu entre un bromure d'aryle et une amine secondaire en présence d'un catalyseur du palladium(II), d'un ligand phosphoré, et d'une base dans le toluène (schéma 20).

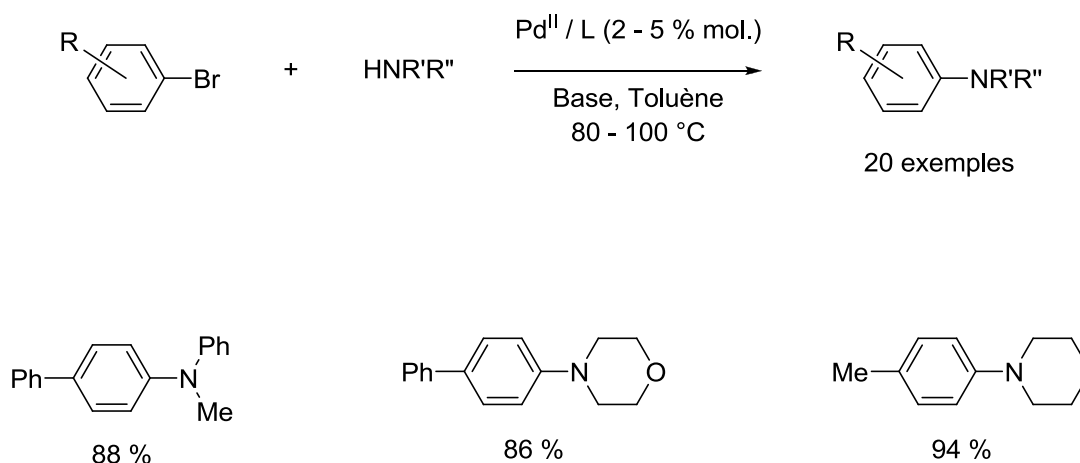


Schéma 20.

Les systèmes catalytiques employés par les deux équipes sont sensiblement identiques, ils utilisent le même ligand : la tri-*o*-tolylphosphine. Ils ne diffèrent que par la base utilisée, qui est *t*-BuONa pour Buchwald et le LiN(SiMe₃)₂ pour Hartwig.

C'est à partir de ces résultats que le couplage de Buchwald-Hartwig va être développé, et que de nombreux nouveaux systèmes vont être découverts, permettant entre autres la *N*-arylation d'amines et d'azoles catalysée au palladium. Le développement de ce

²¹ Louie J.; Hartwig J. F.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612.

couplage a surtout été axé autour du développement et de l'exploitation de nouveaux ligands au fil des années, essentiellement des mono et des diphosphines.

L'utilisation de monophosphine a largement été décrite au fil des ans. La première utilisée est bien entendu la tri-*o*-tolylphosphine P(*o*-tolyl)₃, vue précédemment, mais nous pouvons également citer la tri-*tert*-butylphosphine P(*t*-Bu)₃ utilisée par Nishiyama,²³ et d'autres trialkylphosphines qui semblent être intéressantes pour les couplages croisés catalysés au palladium.²⁴

Par ailleurs, de très nombreuses phosphines basées sur un squelette biaryle ont été décrites comme étant efficaces pour le couplage C-N (schéma **21**).²⁵ Les premiers résultats obtenus pour la réaction d'amination en présence de ligands biaryle ont été obtenus avec les ligands nommés DavePhos²⁶ et JohnPhos.²⁷ Une grande avancée a été réalisée suite au développement des ligands XPhos²⁸ et RuPhos,²⁹ qui ont nettement augmenté la réactivité et la diversité des réactions d'amination.

²² Guram A. S.; Rennels R. A.; Buchwald S. L. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456-1459.

²³ Nishiyama M.; Yamamoto T.; Koie Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617-620.

²⁴ Fleckenstein C. A.; Plenio H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 694-711.

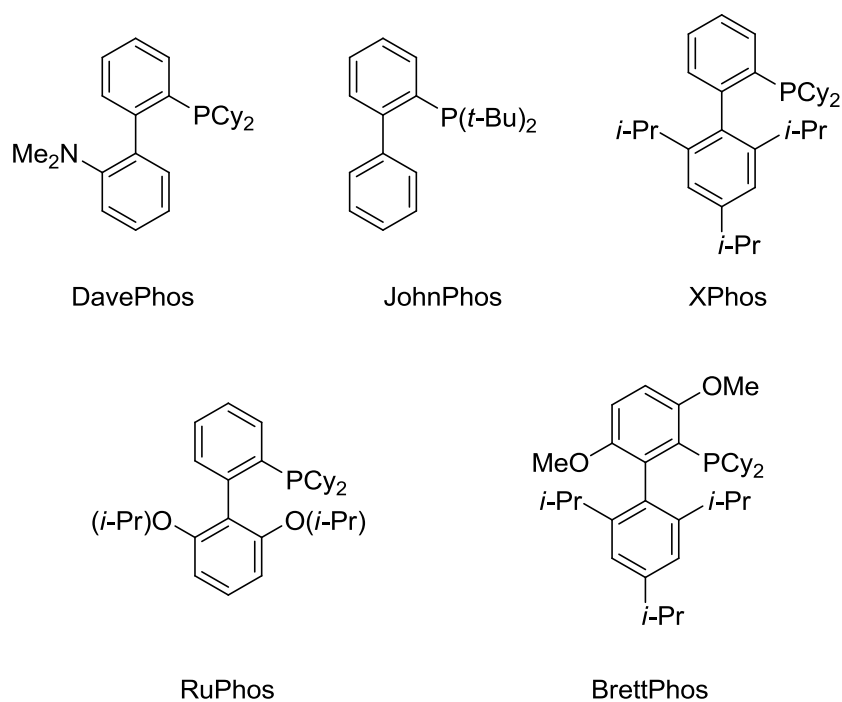
²⁵ Surry D. S.; Buchwald S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50.

²⁶ Old D. W.; Wolfe J. P.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.

²⁷ Wolfe J. P.; Buchwald S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-2416.

²⁸ Huang X. H.; Anderson K. W.; Zim D.; Jiang L.; Klapars A.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653-6655.

²⁹ Charles M. D.; Schultz P.; Buchwald S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965-3968.

**Schéma 21.**

C'est finalement le ligand BrettPhos qui permet d'obtenir les meilleurs résultats, pour l'arylation sélective d'amines primaires.³⁰ Le groupe de Buchwald a décrit la réaction entre des chlorures d'aryle, réputés plus difficiles à coupler que leurs homologues bromés et iodés, et des amines primaires, en présence de seulement 0,05 % molaire de palladium (schéma 22). Les résultats obtenus sont excellents, néanmoins la diversité de produits n'est pas si importante, les auteurs utilisant exclusivement des chlorures d'aryle substitués par des groupements électro-donneurs.

³⁰ Fors B. P.; Watson D. A.; Biscoe M. R.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552-13554.

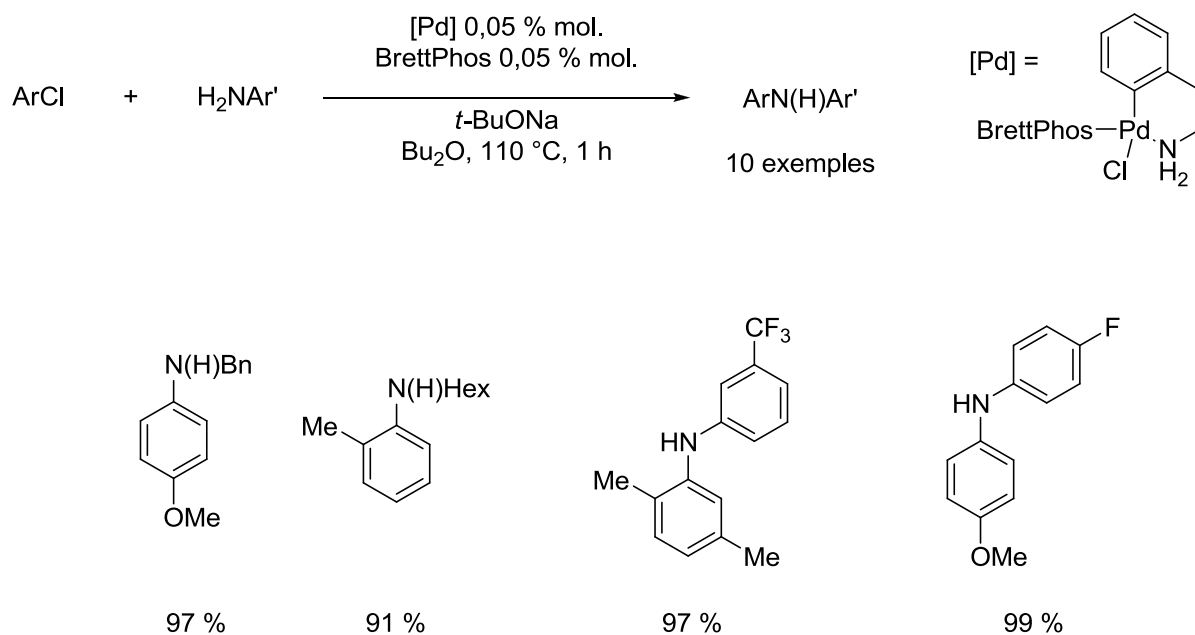
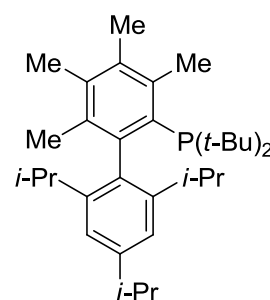


Schéma 22.

Buchwald a également décrit une autre monophosphine biaryle, la $\text{Me}_4t\text{-BuXPhos}$ (schéma ci-contre), qui permet la *N*-arylation d'imidazoles à de faibles taux catalytiques. Les résultats obtenus sont corrects voire excellents, cependant seuls des imidazoles 4-substitués par un groupement méthyle ou phényle sont employés.³¹



2.1.2 Ligands bidentes

Parmi les ligands bidentates utilisés nous pouvons citer la 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (BINAP), qui a largement été utilisée, notamment par Buchwald.³² Il décrit en 1996 l'utilisation de ce ligand en remplacement de la classique phosphine $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$, pour la réaction entre des bromures d'aryle et des amines primaires. Le couplage est mené en présence de 0,5 % molaire de palladium, de 1 % molaire de BINAP et de *t*-BuONa dans le toluène (schéma 23).

³¹ Ueda S.; Ali S.; Fors B. P.; Buchwald S. L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2543-2547.

³² (a) Wolfe J. P.; Wagaw S.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216 (b) Wolfe J. P.; Buchwald S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144-1157.

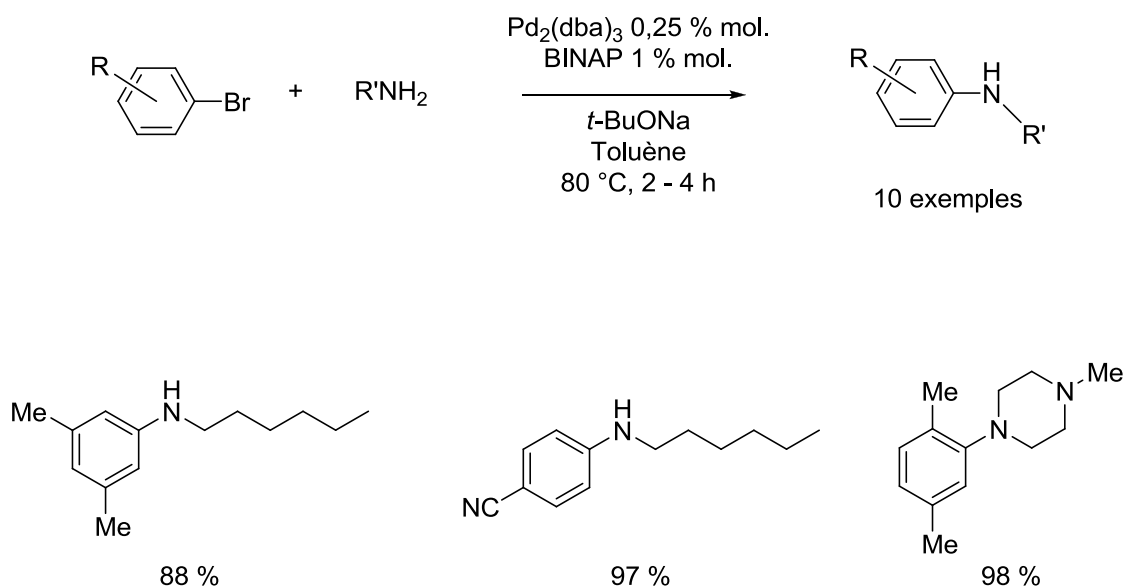


Schéma 23.

Il obtient des résultats intéressants et compare notamment les rendements obtenus avec la BINAP et ceux obtenus avec la P(*o*-tolyl)₃. Il montre ainsi que son utilisation permet de doubler, tripler, voire de quadrupler certains rendements. Il explique ceci par l'utilisation d'un ligand bidentate, qui ne se décoordine pas durant le cycle catalytique (schéma 24) et supprime ainsi la possibilité de former une espèce catalytique inactive, sous forme de complexe de palladium bis(amine) halogénure d'aryle et/ou un dimère amino-palladium qui résiste à l'élimination réductrice, dernière étape du cycle catalytique.

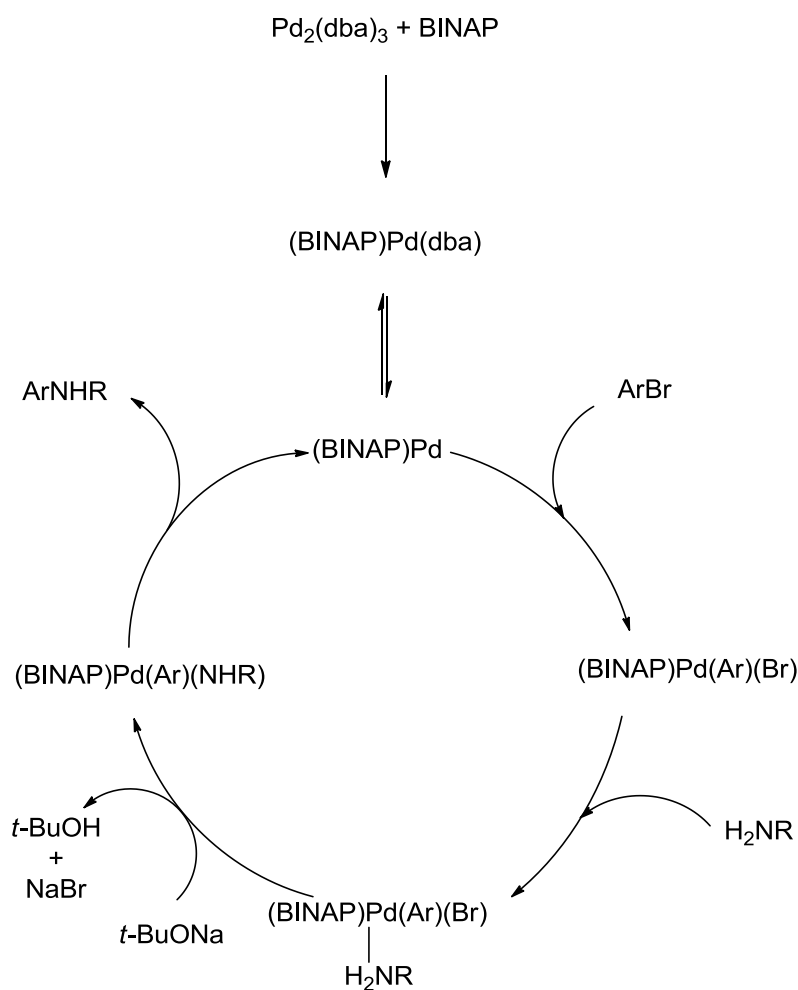


Schéma 24.

D'autres bis-diphénylphosphines que la BINAP ont également été utilisées avec succès, comme par exemple la 1,1'-bisdiphénylphosphinoferrocène (dppf) utilisée en 1996 par Hartwig.³³

Il a favorisé l'utilisation de la dppf par rapport à différentes (bis)-diphénylphosphines, comme la 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (DPPE), la 1,2-bis(diphénylphosphino)propane (DPPP), la 1,2-bis(diphénylphosphino)benzène (DPPBz) et la 1,2-bis(diphénylphosphino)éthylène (DPPEn). Il a été en effet remarqué que dans ses conditions de réaction, ces différents ligands ne formaient pas de complexes stables, et ne menaient ainsi pas à l'arylamine souhaitée (schéma 25).

³³ Driver M. S.; Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.

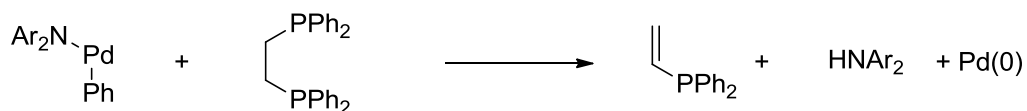


Schéma 25.

En utilisant la dppf, le complexe ne se décomposait pas et permettait donc d'obtenir la molécule souhaitée (schéma 26).

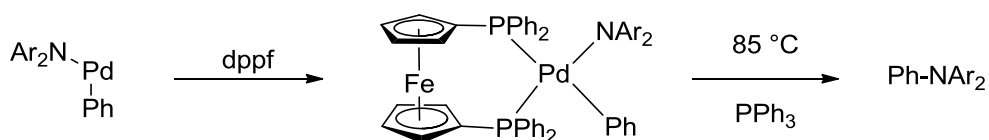


Schéma 26.

Le système catalytique ainsi mis au point a été utilisé pour coupler différentes amines primaires à des bromures et iodures d'aryle. Les produits sont obtenus dans de très bons rendements, que les aryle soient porteurs de groupes électro-donneurs ou électro-accepteurs (schéma 27).

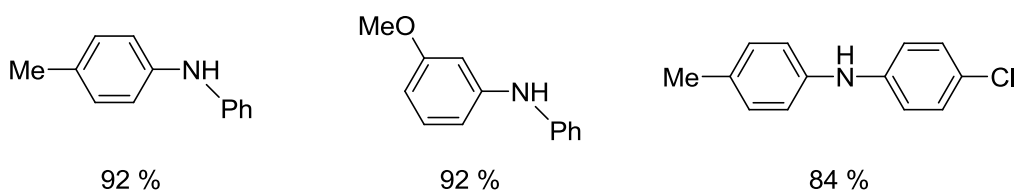
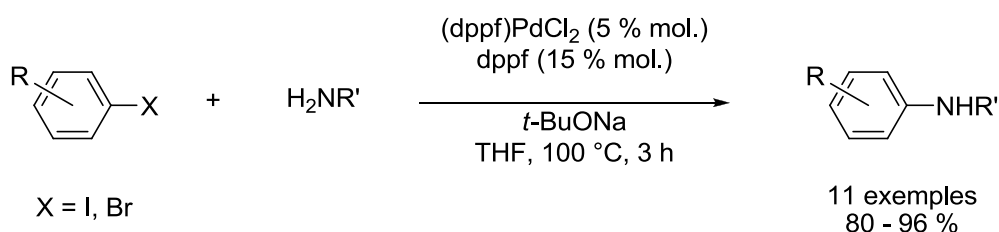


Schéma 27.

Quelques ligands de type *N*-hétérocarbène (NHC) ont montré aussi une certaine efficacité. Nous pouvons par exemple citer les travaux de Nolan,³⁴ pionnier dans la conception de complexes palladium-NHC pour la réaction d'amination.

Nous pouvons également citer l'utilisation d'un ligand hybride, intégrant à la fois une phosphine et un carbène, décrit par Stradiotto en 2013.³⁵ Il relate le couplage de chlorures d'aryle et d'amines primaires en présence d'un complexe palladium-phosphine-carbène (schéma 28). Bien que la formation du complexe de palladium ne soit pas caractérisée (ni par RMN, ni par diffraction des rayons X) les résultats catalytiques obtenus sont bons, dans des conditions de réaction plutôt douces, puisque la plupart des couplages s'effectuent à température ambiante.

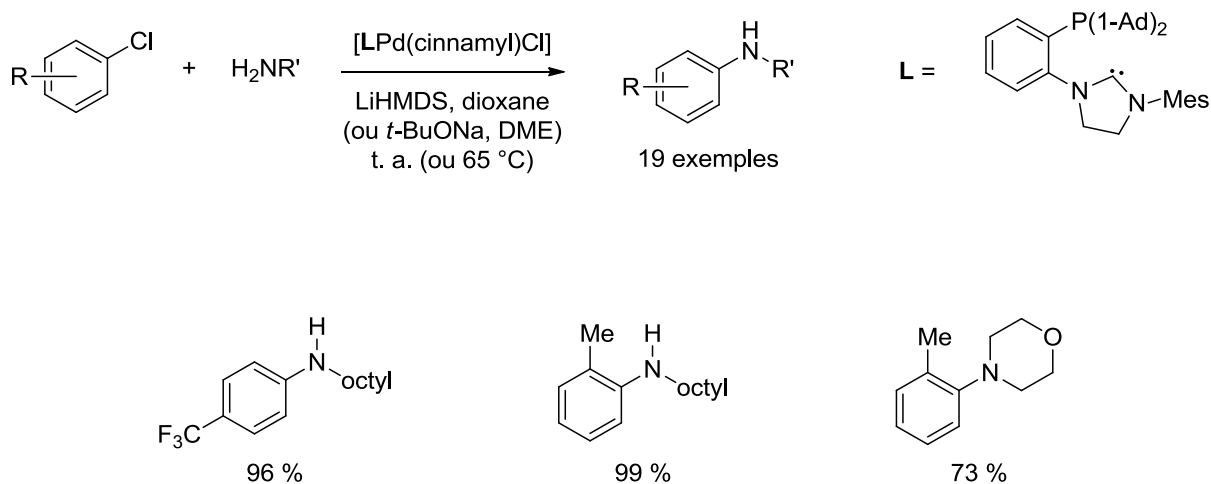


Schéma 28.

Ainsi, comme nous pouvons le constater, le palladium est un métal qui permet la *N*-arylation d'amines et d'aryle de manière efficace et assez polyvalente. Cependant, le prix actuel du palladium et sa raréfaction prévisible ne jouent pas en sa faveur, et c'est ainsi que l'utilisation d'autres métaux de transition peut s'avérer profitable.

³⁴ Marion N.; Navarro O.; Mei J.; Stevens E. D.; Scott N. M.; Nolan S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101-4111

³⁵ Wheaton C. A.; Bow J.-P. J.; Stradiotto M. *Organometallics* **2013**, *32*, 6148-6161.

2.2 Synthèse au cuivre

2.2.1 Les origines

Le premier exemple de *N*-arylation en présence de cuivre est présenté par Ullmann en 1903. Il utilise une quantité non-catalytique de cuivre pour le couplage d'un chlorure d'aryle, l'acide 2-chlorobenzoïque, à l'aniline (schéma 29).¹²

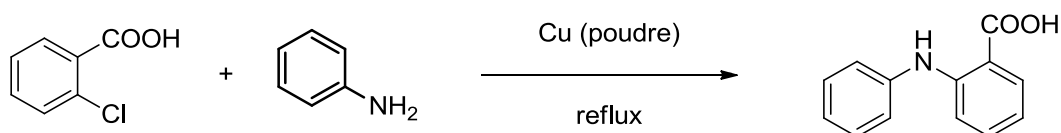


Schéma 29.

Trois ans plus tard, Goldberg synthétise le même composé mais par une catalyse au cuivre, à partir de bromobenzène et de l'acide 2-aminobenzoïque (schéma 30).¹³

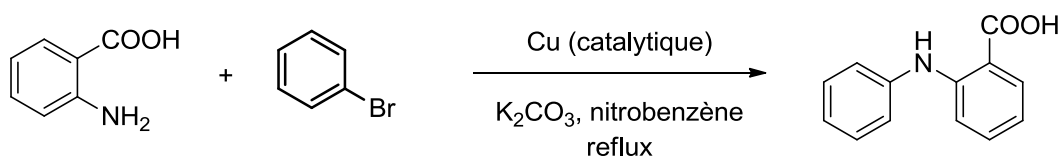


Schéma 30.

100 ans plus tard, la réaction a bien évolué, surtout depuis 2000, notamment grâce au développement de la chimie des ligands. Les conditions de réaction, très dures à l'origine : 200 à 250 °C pendant plusieurs jours, se sont adoucies au fil des travaux pour mener à des réactions dans des conditions modérées. La plupart des derniers exemples de couplage d'Ullmann catalysé au cuivre font état de l'utilisation d'un ligand aminé ou oxygéné, et très rarement d'un ligand de type phosphine, contrairement aux réactions au palladium.

2.2.2 Réactions sans ligand

Bien que la réaction d'Ullmann soit de nos jours quasi-systématiquement décrite comme étant catalysée par un système métal/ligand, certains exemples font toujours état d'une réaction catalysée uniquement par du cuivre, comme les travaux décrits par Bolm en 2007,³⁶ dans lesquels il démontre que la N-arylation de pyrazoles peut être efficacement menée dans le DMF à 110 °C, en présence de 10 % molaire de Cu₂O (soit 20 % molaire de cuivre) et 200 % molaire de carbonate de césium (schéma **31**). Il est cependant à noter que le DMF est un bon ligand et que même si la réaction est annoncée comme « ligand-free », on est en droit de se demander si le DMF ne jouerait pas un autre rôle, d'autant plus que d'autres solvants moins coordinants ont été testés, comme le toluène, l'eau et le dioxane avec des résultats moindres. Dans le même ordre d'idée, les substrats et les produits de réactions peuvent également jouer le rôle de ligand.

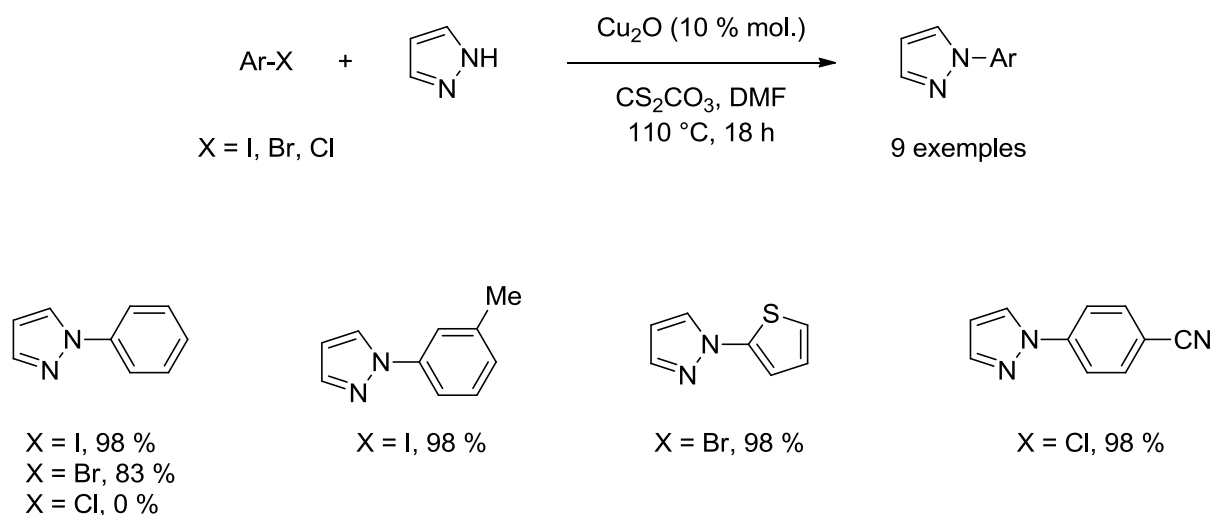


Schéma 31.

³⁶ Correa A.; Bolm C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2673-2676.

2.2.3 Base de Schiff

Taillefer a été un des premiers à décrire l'utilisation de bases de Schiff comme ligands dans un couplage d'Ullmann, pour coupler des aryle à différents azoles dans des conditions très douces, seulement 82 °C dans l'acétonitrile. Cependant, seuls les iodures d'aryle mènent à des résultats corrects (schéma 32).³⁷

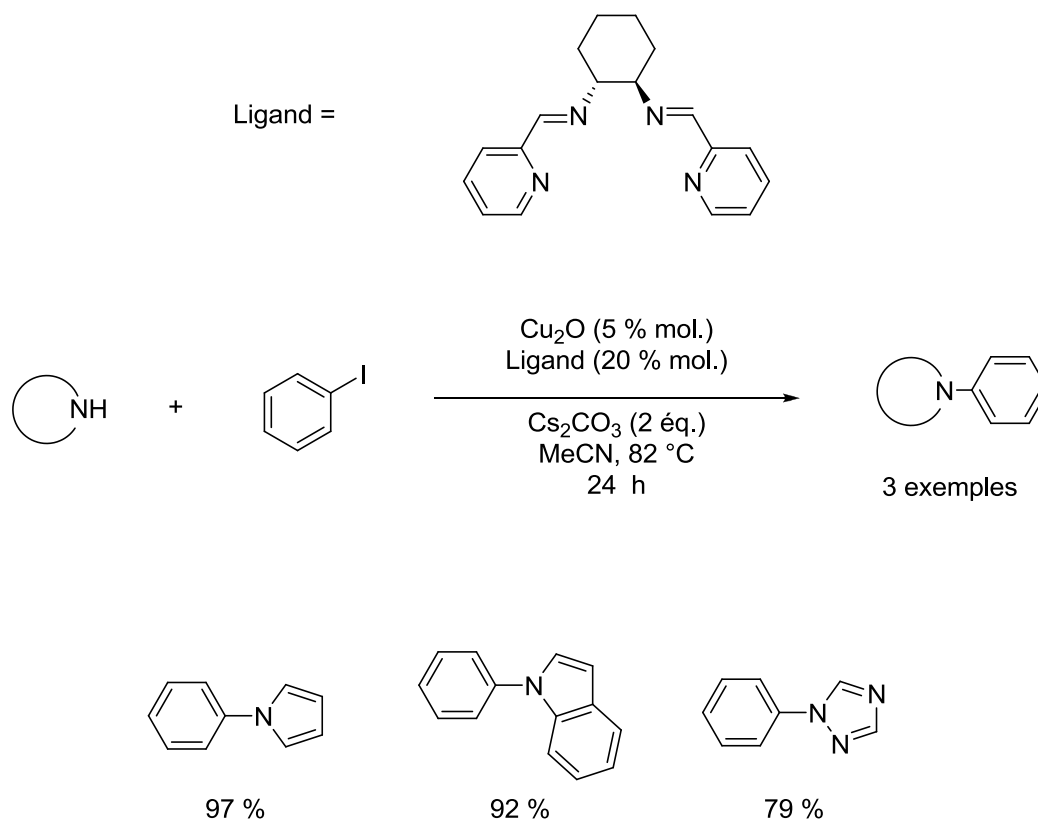


Schéma 32.

Les résultats obtenus en utilisant cette base de Schiff sont très bons, d'autant plus que la même réaction de catalyse est décrite en remplaçant les différents azoles utilisés précédemment par d'autres nucléophiles, comme des amines, des amides et même certains dérivés de l'acide malonique, dans le cadre d'un couplage C-C.

³⁷ Cristau H.-J.; Cellier P. P.; Spindler J.-F.; Taillefer M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607-5622.

2.2.4 Ligands oxygénés

De nombreux ligands oxygénés ont été employés avec succès pour la *N*-arylation d'amines ou d'azoles, nous pouvons citer par exemple le *rac*-BINOL (schéma **33**), utilisé par Fu en 2007, associé à 20 % molaire de bromure de cuivre, pour le couplage d'iodures d'aryle à des amines et azoles. Les réactions sont effectuées en présence de phosphate de potassium dans le DMF à température ambiante. Il obtient de bons résultats pour la *N*-arylation d'amines, mais le rendement peine à dépasser les 50 % dans le cas des azoles.³⁸

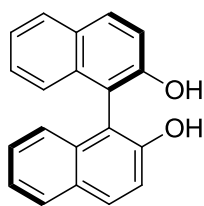
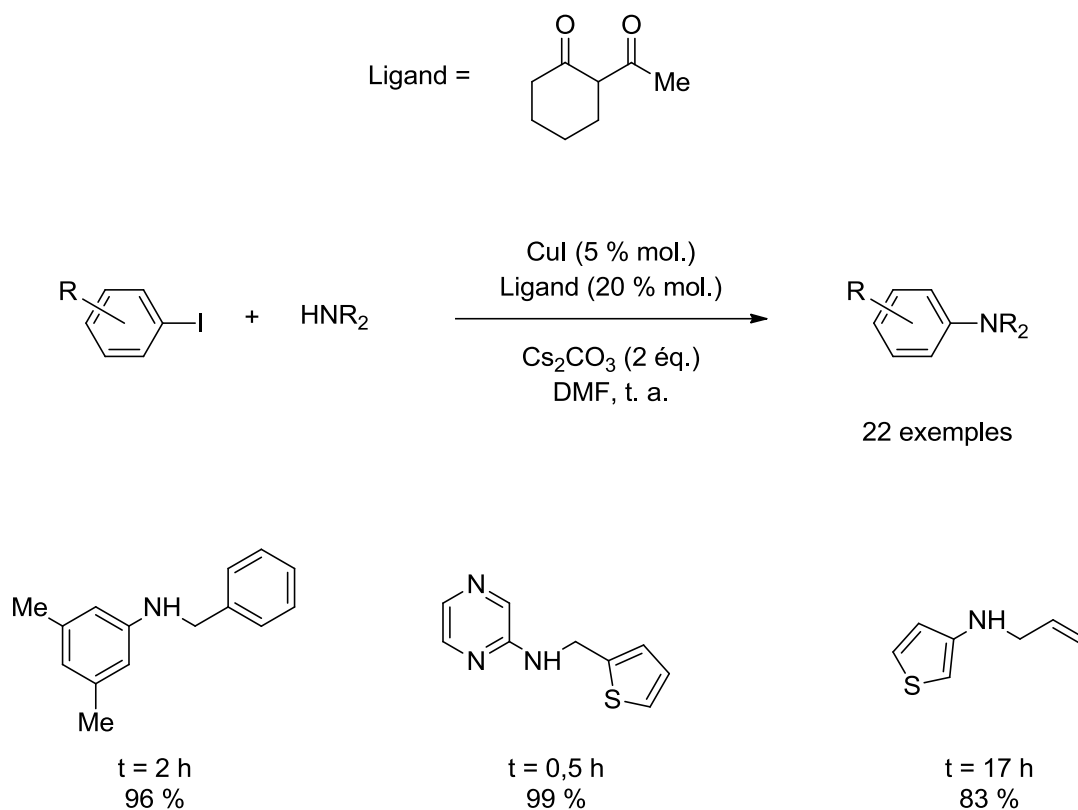


Schéma **33**.

En plus de ses travaux sur le palladium, Buchwald a beaucoup travaillé sur l'utilisation de ligands β -dicétones pour la réaction d'Ullmann. En 2006, il a publié un système mettant en œuvre une dicétone commerciale, la 2-acétylcyclohexanone.³⁹ Il obtient de bons résultats, en utilisant son système dans différentes aminations d'aryle ou de certains hétéroaryle (schéma **34**).

³⁸ Jiang D.; Fu H.; Jiang Y.; Zhao Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 672-674.

³⁹ Shafir A.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8742-8743.

**Schéma 34.**

Dans le même article, Buchwald a également rapporté le couplage d'amines secondaires à des bromures d'aryle en utilisant le même système catalytique, mais à 70 °C.

D'autres ligands dioxygénés ont été utilisés avec succès, comme par exemple la 8-hydroxyquinoline-*N*-oxide exploitée avec de bons résultats par Wang en 2011 (schéma 35).⁴⁰ Il utilise ce ligand avec du bromure de cuivre à 1 % molaire, pour le couplage d'halogénures d'aryle à des amines secondaires et des azoles, dans le DMSO à seulement 65 °C. Le temps de réaction est cependant assez long, puisque les couplages sont effectués au mieux en 18 h, sinon jusqu'à 60 h.

⁴⁰ Yang K.; Qiu Y.; Li Z.; Wang Z.; Jiang S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3151-3159.

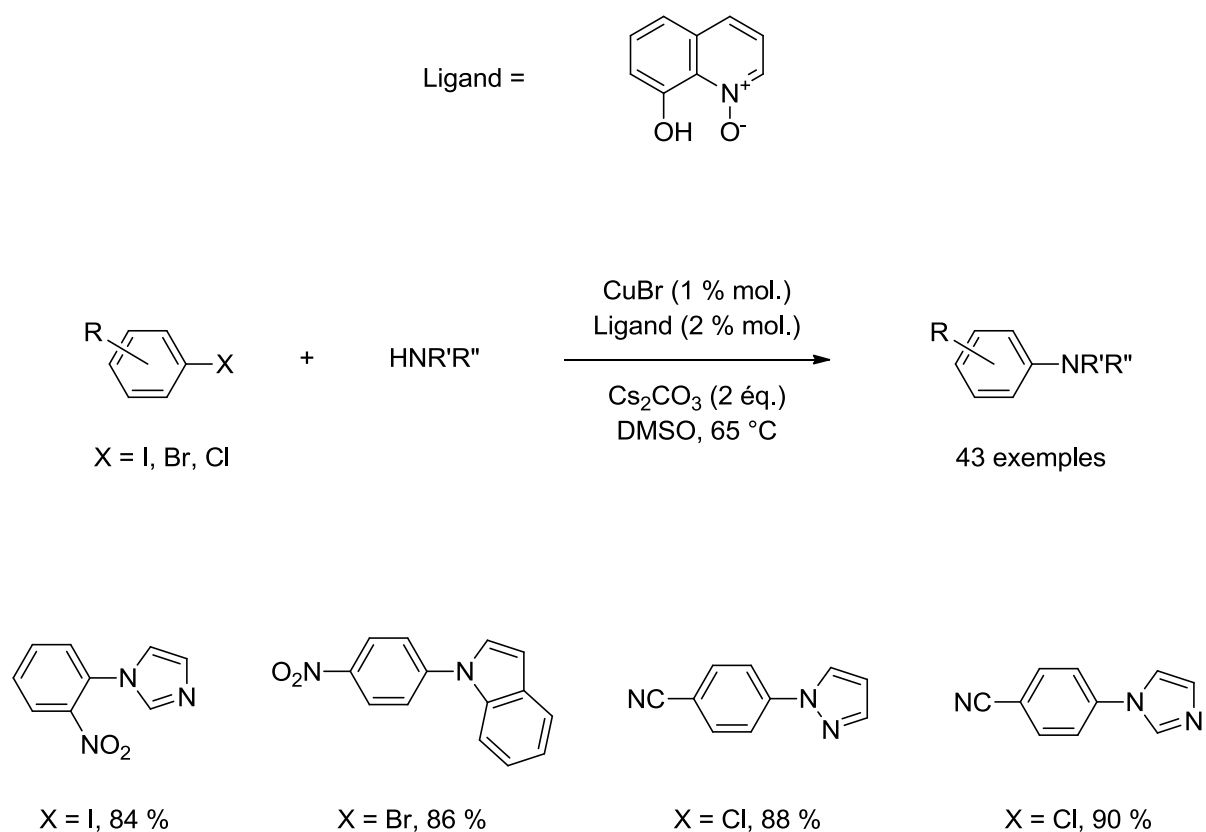


Schéma 35.

En 2007, Liu a décrit un système très intéressant, utilisant un nouveau type de ligand pour le couplage d'Ullmann : une diazaphospholane. Il effectue la réaction dans le DMSO en présence de carbonate de césium à une température qui n'excède pas 80 °C. Il utilise du bromure de cuivre comme précurseur catalytique, à un taux de 10 % molaire, et 12 % molaire de ligand. Les réactions sont menées aussi bien avec des amines que des azoles, avec de bons résultats, mais comme on peut le remarquer, seuls des iodures d'aryle sont utilisés, il n'y a aucun exemple mettant en jeu des bromures ou des chlorures (schéma 36).⁴¹

⁴¹ Yang M.; Liu F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8969-8971.

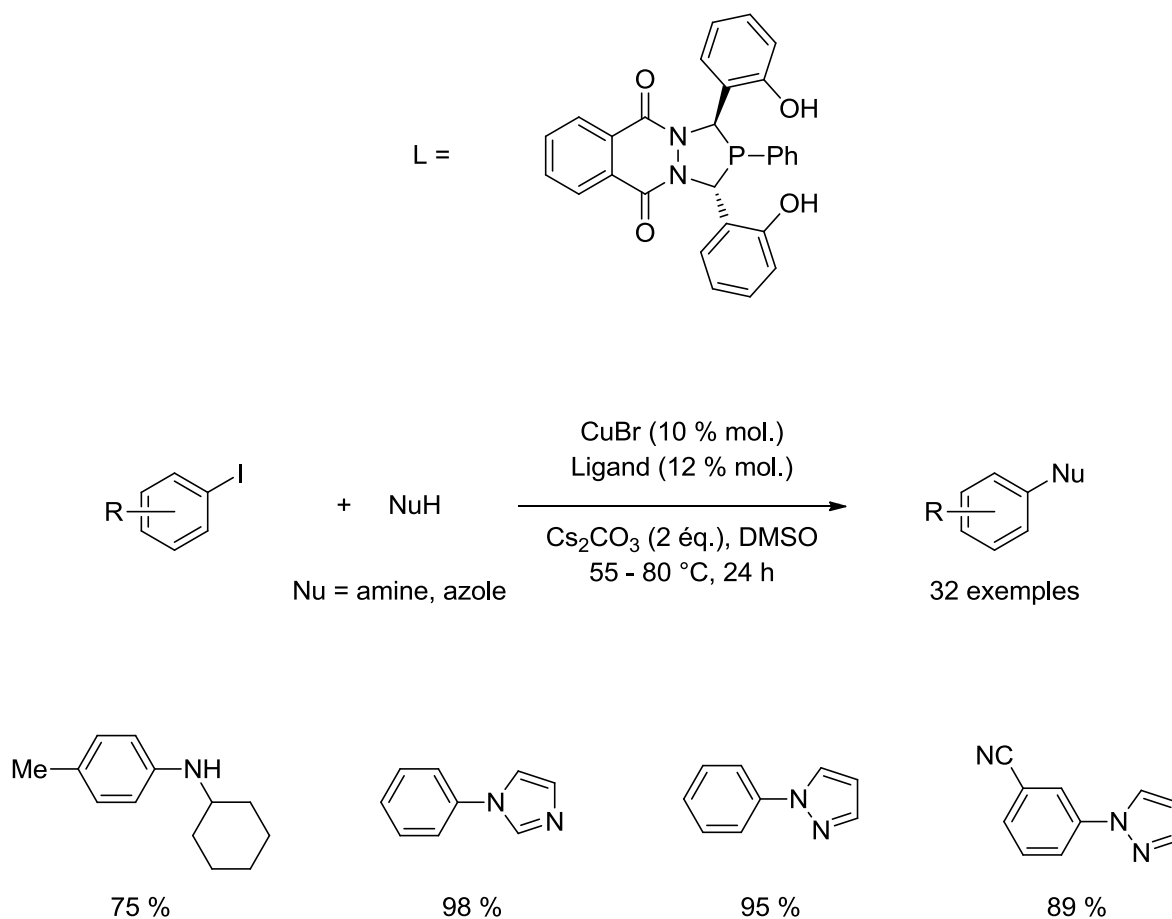
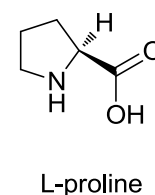


Schéma 36.

2.2.5 Ligands aminés

Malgré des résultats précédents intéressants, c'est l'utilisation de ligands aminés qui a permis un développement important de la *N*-arylation catalysée au cuivre. Ma a démontré l'efficacité des ligands hybrides bidentates α -aminoacide pour le couplage d'Ullmann.^{42,43} Il utilise en effet la L-proline (ci-contre) selon différentes conditions pour la *N*-arylation de plusieurs composés (schéma 37).



⁴² Zhang H.; Cai Q.; Ma D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164-5173.

⁴³ Cai Q.; Zhu W.; Zhang H.; Zhang Y.; Ma D. *Synthesis* **2005**, *3*, 496-499.

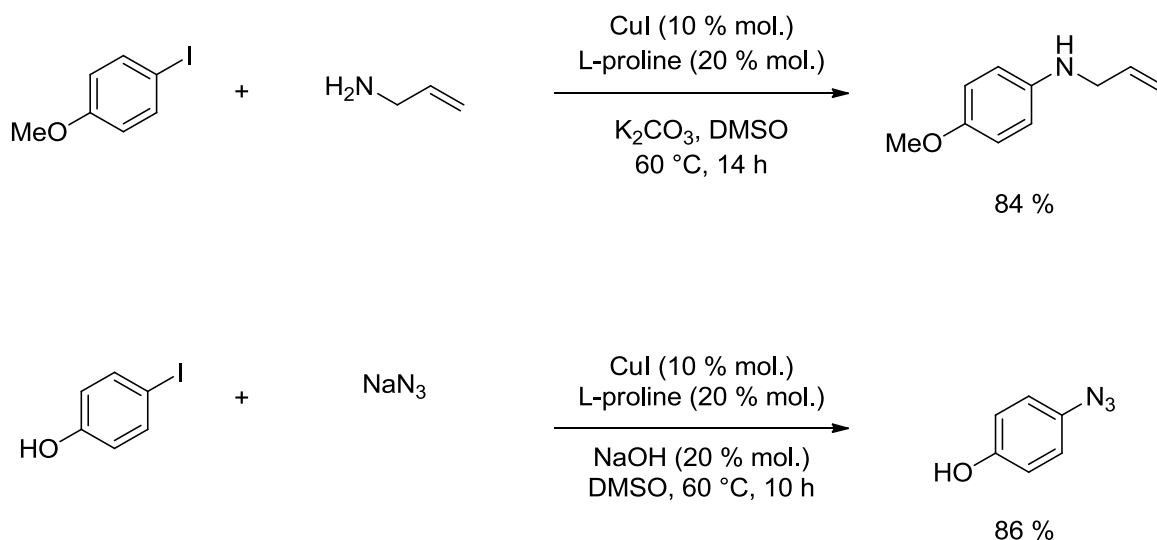


Schéma 37.

Les résultats obtenus sont bons, on notera tout de même l'emploi exclusif d'iodure d'aryle et l'utilisation d'une quantité de catalyseur assez élevée : 10 % molaire. On remarquera qu'un produit issu du couplage du ligand avec l'iodure d'aryle est également obtenu.

Ma a de plus décrit un système de *N*-arylation d'azoles en utilisant seulement 5 % molaire de catalyseur mais toujours au départ de substrats iodés (schéma 38). Cette utilisation systématique de substrats plus chers et moins disponibles est symptomatique de la difficulté à utiliser bromures et/ou chlorures dans des conditions analogues.⁴⁴

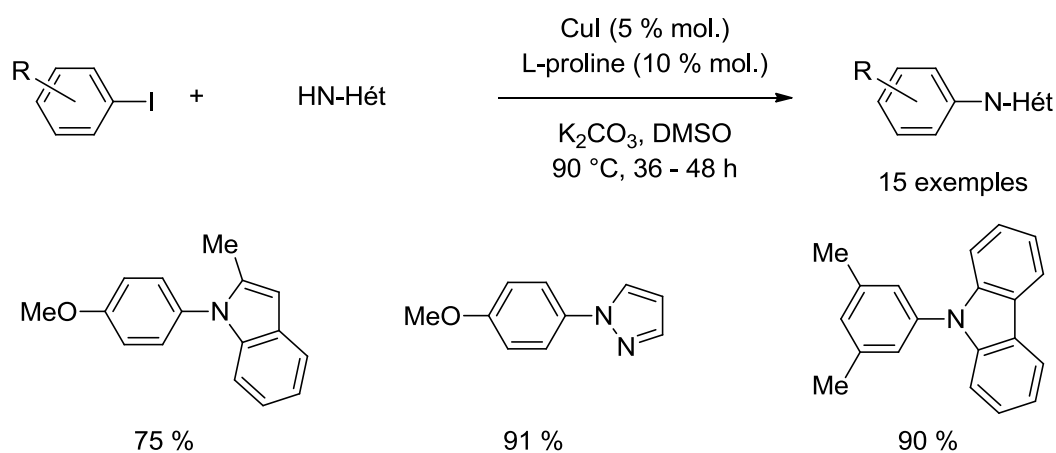


Schéma 38.

La température de réaction est modérée avec seulement 90 °C, cependant le temps de réaction lui est assez long, puisque la plupart des produits sont obtenus en plus de 36 heures.

Nous pouvons citer les travaux de Kang en 2002,⁴⁵ portant sur l'utilisation de diamines comme ligand de réaction. Il compare les rendements obtenus en utilisant 4 diamines différentes : l'éthylènediamine, la 1,3-propylènediamine, la 1,2-benzènediamine et une diamine tétrasubstituée, la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), toutes associées à de l'iodure de cuivre et une base. L'optimisation du système montre que c'est l'éthylènediamine qui procure les meilleurs résultats en présence de carbonate de césium Cs₂CO₃ ou de phosphate de potassium K₃PO₄ (schéma 39).

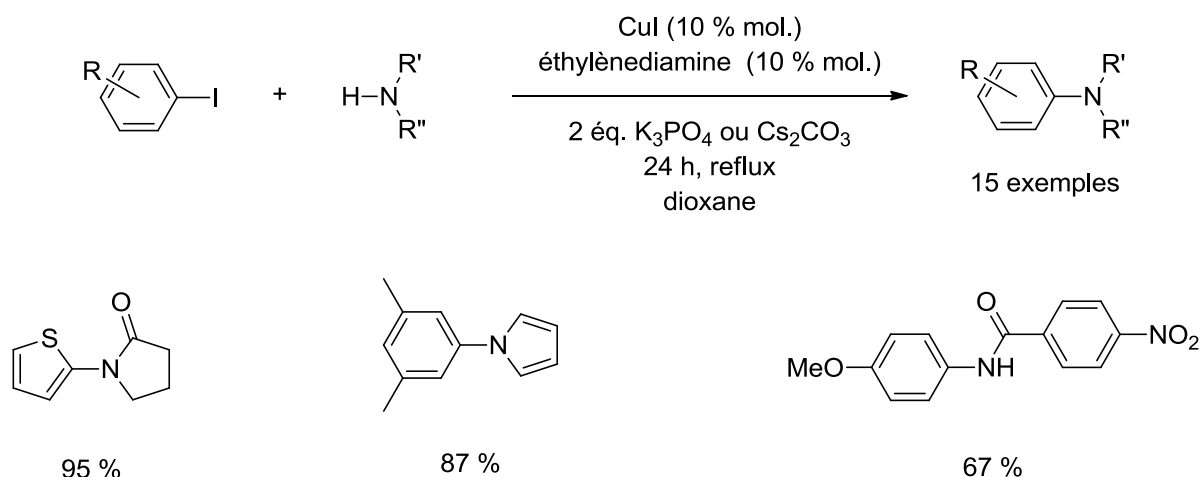


Schéma 39.

L'auteur ne semble apparemment pas observer d'arylation du ligand aminé, qui pourrait être envisagée dans ces conditions de réaction (schéma 40).

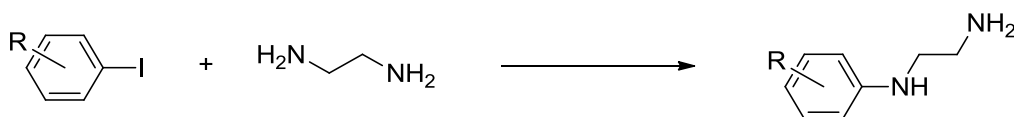


Schéma 40.

⁴⁴ Ma D.; Cai Q. *Synlett* **2004**, 1, 128-130.

⁴⁵ Kang S.-K.; Kim D.-H.; Park J.-N. *Synlett* **2002**, 3, 427-430.

Chandrasekhar utilise le même ligand en 2006 pour la *N*-arylation d'azoles dans le PEG-400 comme solvant, ce qui lui permet de recycler le catalyseur jusqu'à 6 fois. Même si une désactivation du catalyseur est observée au fil des réactions (79 % de rendement pour la première réaction, 60 % pour la sixième), les résultats sont bons, d'autant plus que les conditions de réactions sont modérées (schéma 41).⁴⁶

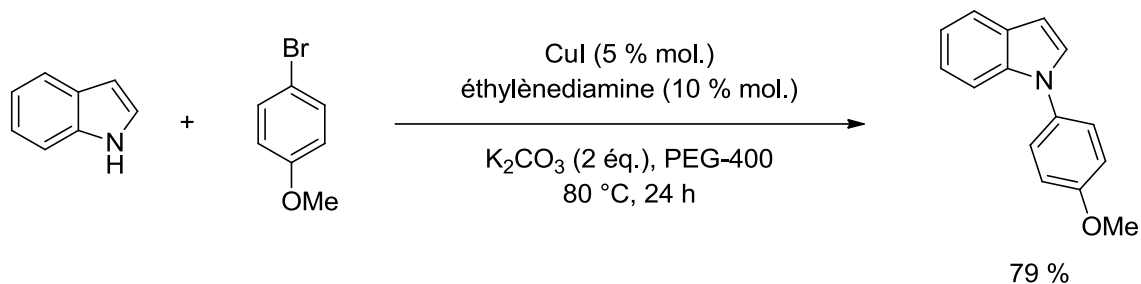
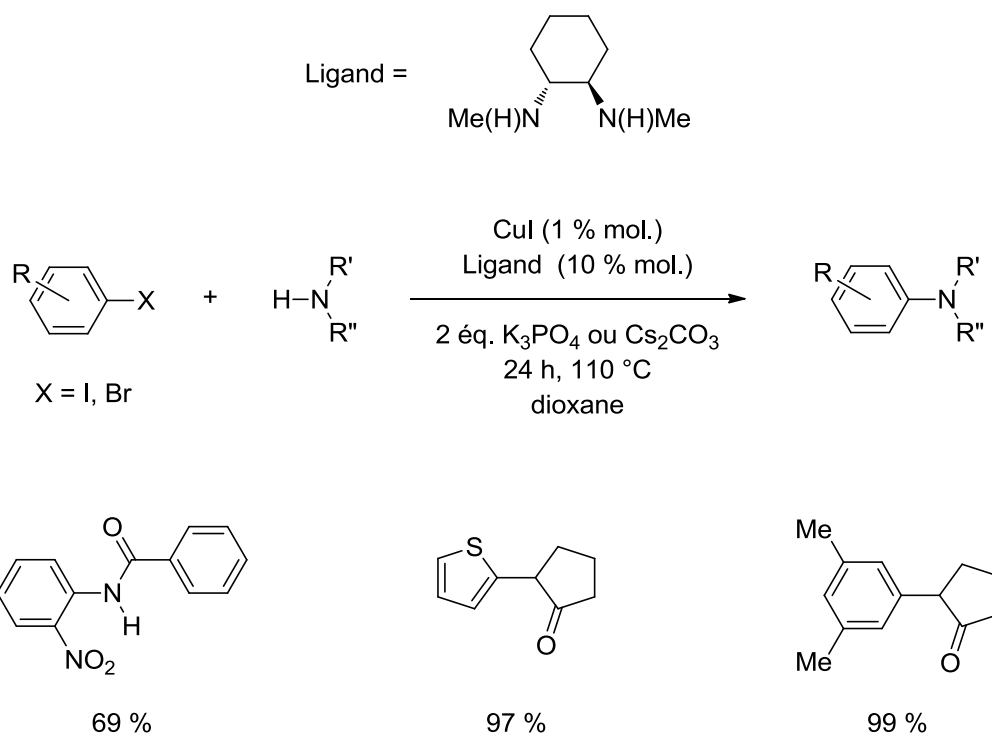


Schéma 41.

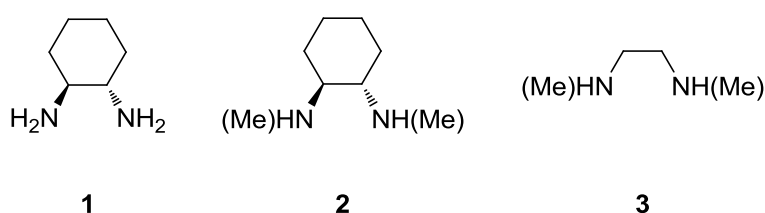
En 2001, Buchwald décrit le couplage d'iodures d'aryle avec des amides, des indoles et des azoles en utilisant une diamine en tant que ligand, la *trans*-1,2-cyclohexanediamine (schéma 42).⁴⁷ Il obtient de très bons résultats en utilisant seulement 1 % molaire de cuivre pour certains composés, mais un grand excès de ligand (10 % molaire) sans pour autant en expliquer la raison.

⁴⁶ Chandrasekhar S.; Sultana S. S.; Yaragorla S. R.; Reddy N. R. *Synthesis* **2006**, 5, 839-842.

⁴⁷ Klapars A.; Antilla J. C.; Huang X.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727-7729.

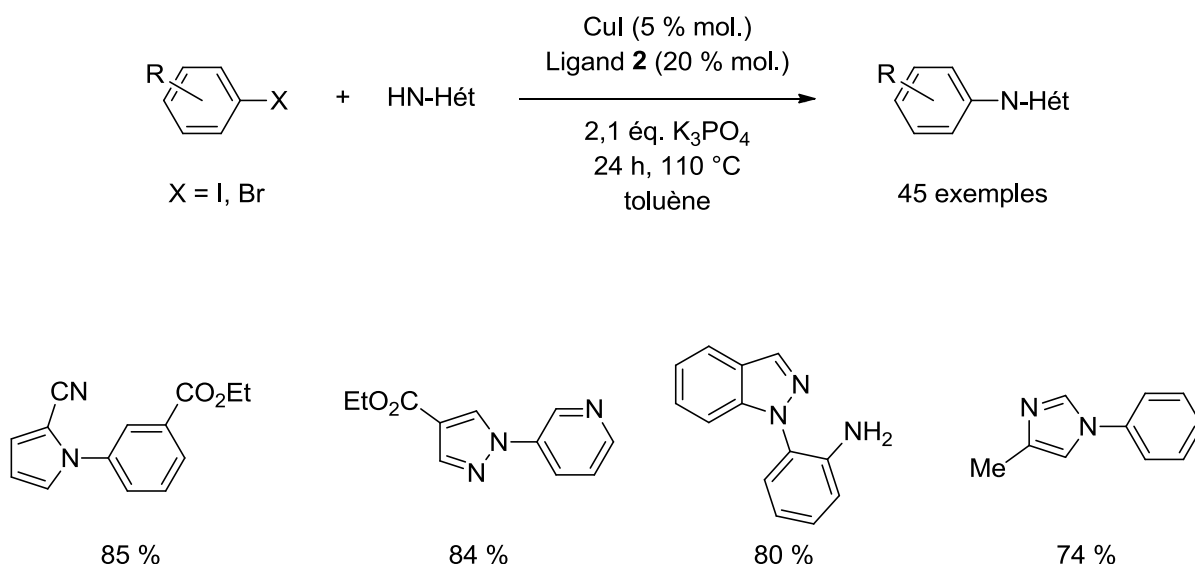
**Schéma 42.**

Dans un article paru en 2004, Buchwald étudie l'influence de trois ligands diamminés (schéma **43**) sur la *N*-arylation d'azoles en présence de 5 % molaire de cuivre. Il remarque que l'utilisation des ligands *N,N'*-diméthyl-substitués **2** et **3** à la place du ligand **1**, permet d'empêcher toute *N*-arylation compétitive du ligand et d'ainsi augmenter le rendement des réactions, grâce à l'encombrement stérique au niveau de l'atome d'azote.⁴⁸

**Schéma 43.**

Il redéveloppe ainsi le système utilisé précédemment, pour plusieurs couplages de pyrroles, pyrazoles, indazoles, imidazoles et de triazoles en utilisant la *trans*-1,2-cyclohexanediamine **2** comme ligand, dans le toluène (schéma **44**).

⁴⁸ Antilla J. C.; Baskin J. M.; Barder T. E.; Buchwald S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5579-5587.



Sch\u00e9ma 44.

Les r\u00e9sultats obtenus sont tr\u00e8s bons, cependant l'utilisation de faible taux de cuivre (1 % molaire) ne peut se faire qu'en pr\u00e9sence d'iodures d'aryle, les bromures d'aryle ne menant pas \u00e0 des r\u00e9sultats satisfaisants.

En 2005, Kuil a \u00e9voqu\u00e9 l'utilisation de ligands monophosphine et diphosphine bidentate mais face aux mauvais r\u00e9sultats obtenus, il s'est plut\u00f4t int\u00e9ress\u00e9 \u00e0 l'utilisation de 1,10-ph\u00e9nantrolines substitu\u00e9es,⁴⁹ d\u00e9j\u00e0 connues pour \u00eatre efficaces,⁵⁰ pour le couplage de d\u00e9riv\u00e9s de l'indole \u00e0 des bromures d'aryle (sch\u00e9ma 45). L'optimisation du syst\u00e8me montre que c'est la ph\u00e9nantroline substitu\u00e9e par deux chlores, groupements \u00e9lectro-attracteurs, qui permet d'obtenir les meilleurs rendements.

⁴⁹ Kuil M.; Bekedam E. K.; Visser G. M.; van den Hoogenband A.; Terpstra J. W.; Kamer P. C. J.; van Leeuwen P. W. N. M.; van Strijdonck G. P. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2405-2409.

⁵⁰ Kiyomori A.; Marcoux J.-F.; Buchwald S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657-2660.

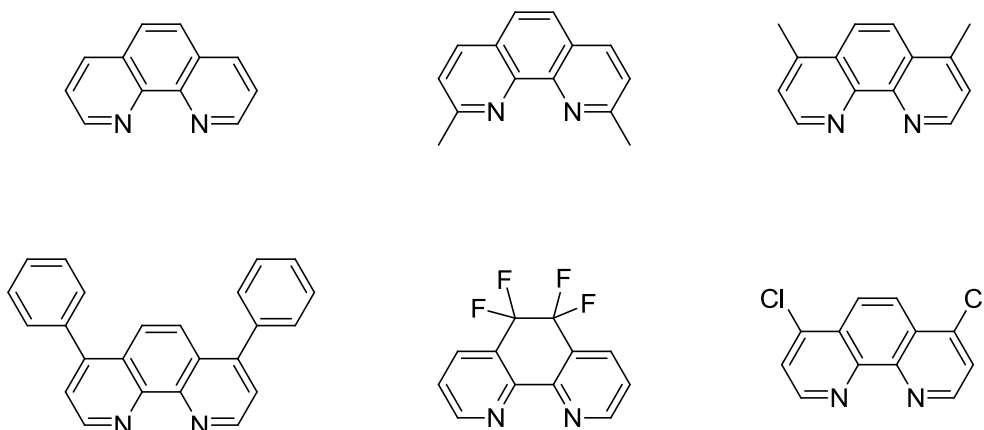


Schéma 45.

En 2008, Mino s'est intéressé à l'utilisation d'hydrazones comme ligand pour la *N*-arylation d'amides, et d'indoles.⁵¹ Il utilise plus particulièrement des bishydrazones symétriques tétradentes, déjà employées avec succès dans des catalyses au palladium.⁵² Ceci permet ainsi le couplage d'iodures d'aryle à des indoles en présence de 5 % molaire d'iodure de cuivre, de 10 % molaire de ligand, de 2 équivalents de phosphate de potassium (K_3PO_4) dans le DMSO. Les résultats obtenus sont corrects à excellents et une grande diversité d'iodures d'aryle a été utilisée, comme quelques indoles substitués et d'autres azoles, comme le pyrrole, l'imidazole ou encore un triazole (schéma 46).

⁵¹ Mino T.; Harada Y.; Shindo H.; Sakamoto M.; Fujita T. *Synlett*, **2008**, 4, 614-620.

⁵² (a) Mino T.; Shirae Y.; Saito T.; Sakamoto M.; Fujita T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9499-9502 (b) Mino T.; Shirae Y.; Sasai Y.; Sakamoto M.; Fujita T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6834-6839 (c) Mino T.; Shirae Y.; Sakamoto M.; Fujita T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2191-2194 (d) Mino T.; Shirae Y.; Saito T.; Sakamoto M.; Fujita T. *Synlett* **2003**, 6, 882-884.

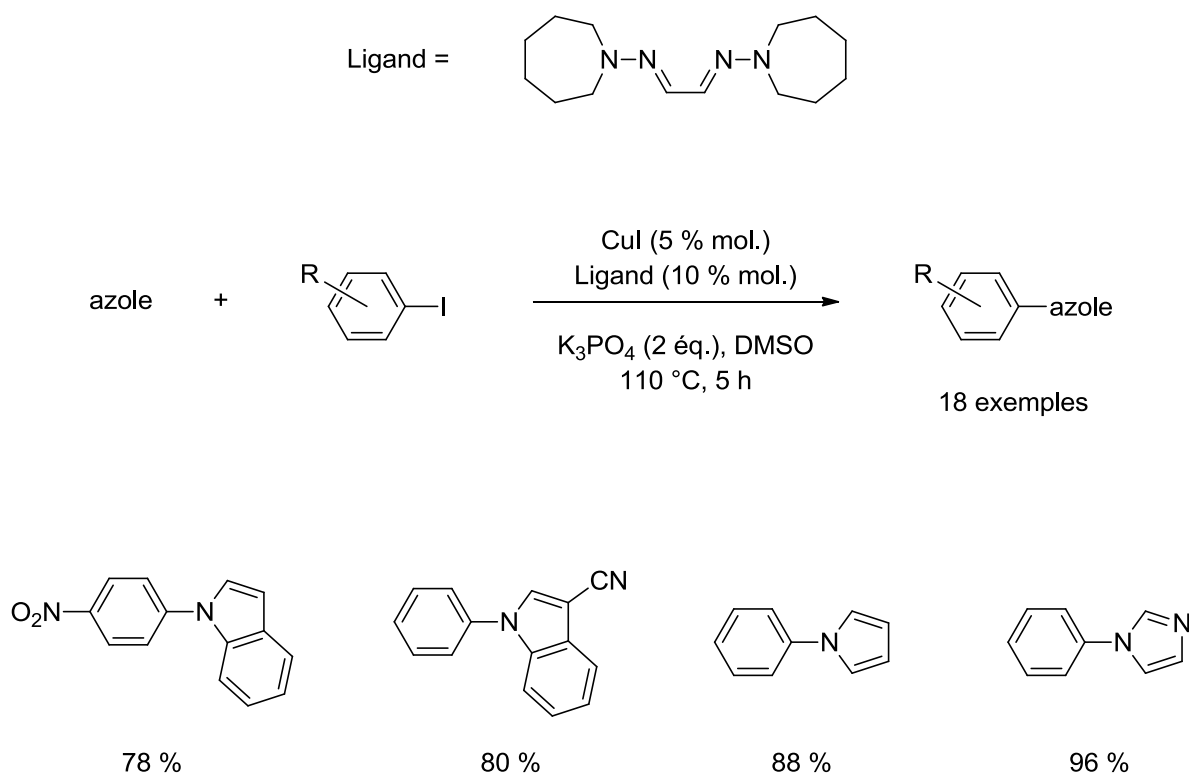


Schéma 46.

L'auteur s'est également intéressé à la nature du catalyseur de la réaction, et a ainsi synthétisé le complexe de cuivre associé à l'hydrazone utilisée. La structure obtenue de ce complexe montre une espèce trinuécléaire de cuivre portant deux hydrazones, chacune d'entre elles étant di-coordinée à un noyau métallique, un atome de cuivre étant ainsi libre.

D'autres ligands ont également été utilisés pour le couplage d'Ullmann, nous pouvons citer par exemple les oximes, utilisées par Taillefer³⁷ ou encore par Wan.⁵³ Jiang a également utilisé la *N*-hydroxysuccinimide et la *N*-hydroxyphthalimide pour coupler efficacement pyrrole et indole à différents dérivés bromés et iodés (schéma 47).⁵⁴

⁵³ Xu L.; Zhu D.; Wu F.; Wang R.; Wan B. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6553-6560.

⁵⁴ Ma H.-C.; Jiang X.-Z. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8943-8946.

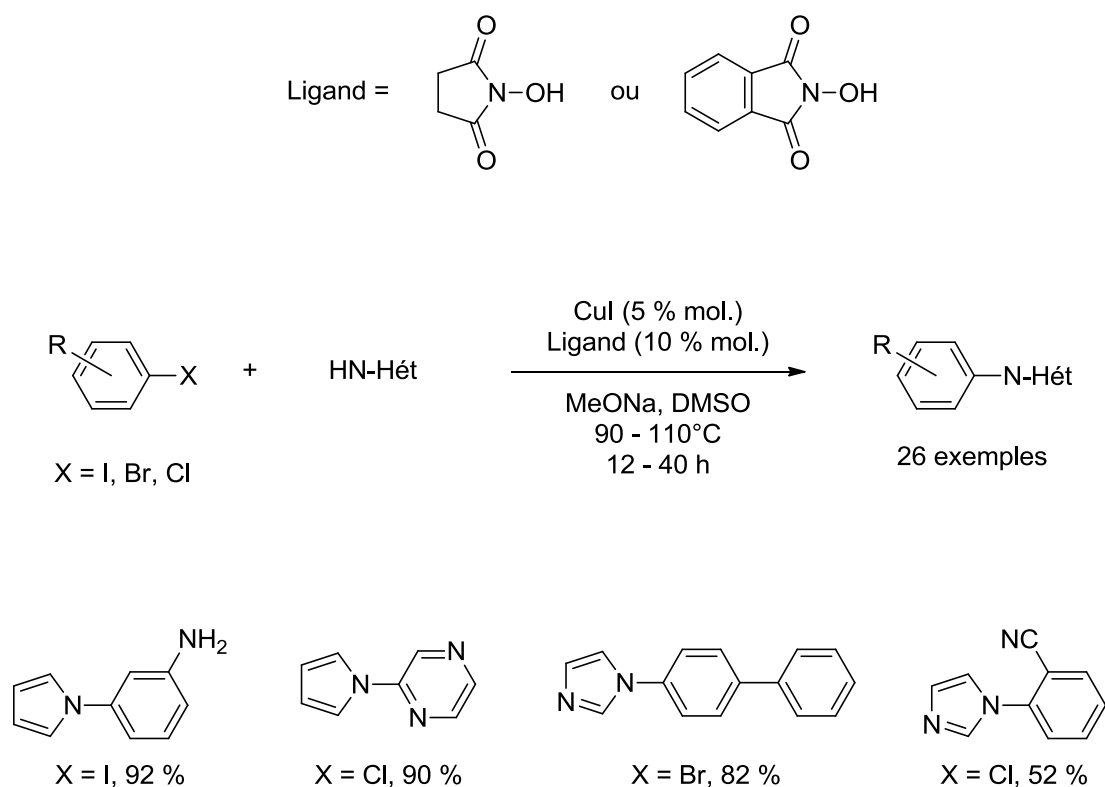


Schéma 47.

Il obtient de très bons résultats, notamment en utilisant des chlorures d'aryle activés en position 2, ce qui n'avait encore que très rarement été rapporté.

Comme nous pouvons le constater, la *N*-arylation d'amines, d'indoles, de pyrroles, d'indazoles, d'imidazoles, de pyrazoles ou de triazole n'est effective qu'en présence d'un sel de cuivre associé à un ligand aminé ou oxygéné, comme les diamines, les bases de Schiff, les oximes, les dicétones et les acides aminés, aucune phosphine n'ayant été relatée à ce jour dans les différentes revues traitant du couplage d'Ullmann.⁵⁵

⁵⁵ (a) Monnier F.; Taillefer M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971 (b) Joucla L.; Djakovitch L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673-714 (c) Mehta V. P.; Punji B. *RCS Adv.* **2013**, *3*, 11957-11986 (d) Cheprakov A. V.; Beletskaya I. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337-2364 (e) Ganzer D.; Scholz U.; Kunz K. *Synlett* **2003**, *15*, 2428-2439 (f) Monnier F.; Taillefer M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3096-3099 (g) Ley S. V.; Thomas A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449 (h) Evano G.; Blanchard N.; Toumi M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131.

2.2.6 Ligands phosphorés

La seule référence que nous connaissons à ce jour est le travail du groupe de Marc Taillefer, relatant l'utilisation d'un ligand hybride phosphine-dioléfine, pour le couplage de bromures d'aryle à du pyrazole.⁵⁶ Le catalyseur utilisé est un complexe de d'iodure de cuivre coordonné par deux phosphines L_2CuI (schéma 48), dont la structure a été déterminée par diffraction des rayons X.

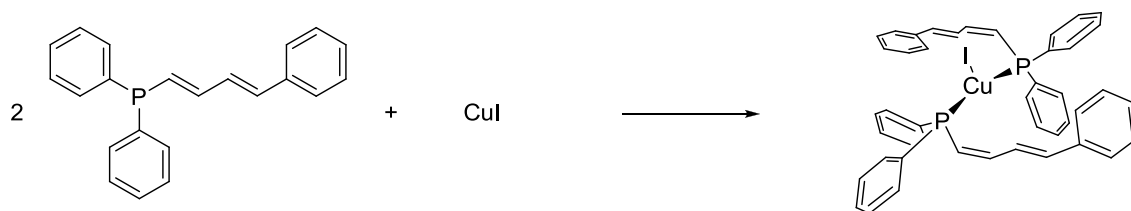


Schéma 48.

Comparativement, la classique triphénylphosphine (PPh_3) et d'autres phosphines de structure semblable, dont une autre phosphine-oléfine, n'ont donné que des résultats limités. Il semblerait ainsi que la nature diphénylphosphine-dioléfine de ce ligand soit un point clef de l'efficacité de cette phosphine.

Les réactions de catalyse ont été menées dans l'acétonitrile à reflux, en présence d'un excès de carbonate de césium (schéma 49).

⁵⁶ Kaddouri H.; Vicente V.; Ouali A.; Ouazzani F.; Taillefer M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 333-336.

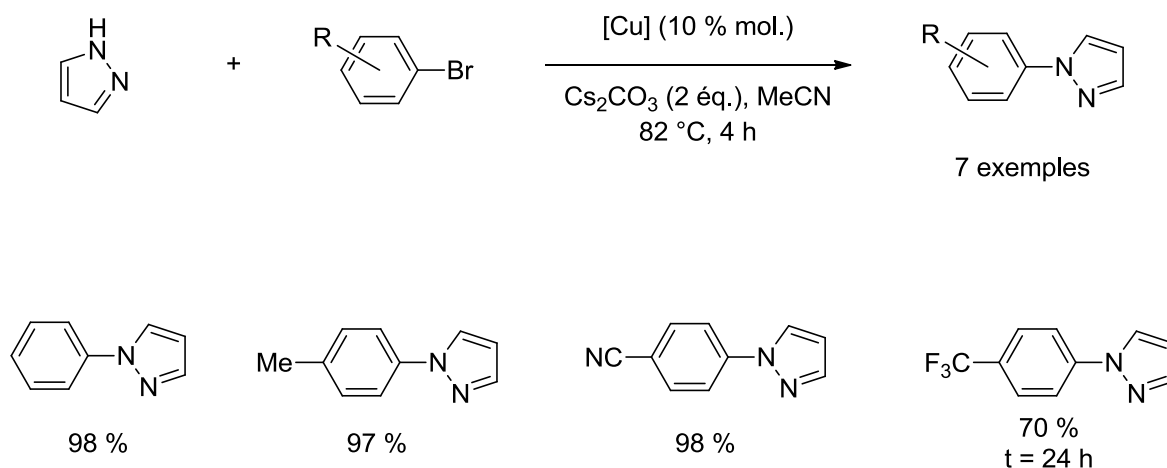


Schéma 49.

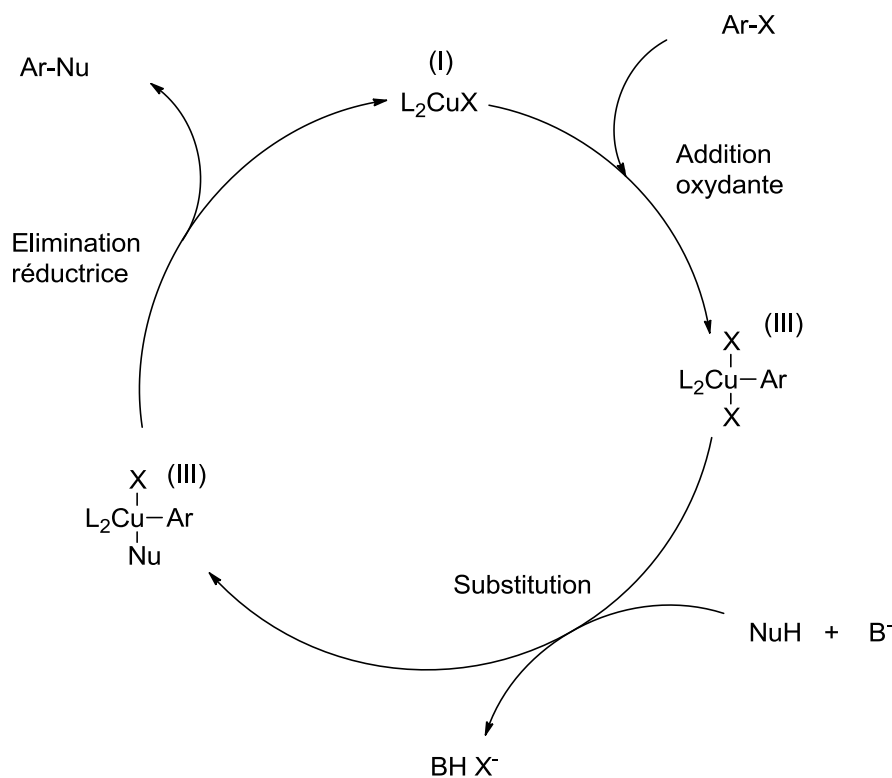
Les résultats obtenus sont excellents, d'autant plus que le système développé utilise des conditions de réactions qui sont parmi les plus douces décrites de nos jours.

Cependant, la diversité des réactifs n'est pas entièrement exploitée, seulement sept exemples sont référencés, aucun ne traitant de l'utilisation d'un hétéroaryle comme partenaire de couplage, bien que les hétéroaromatiques soient des composés à très haut intérêt biologique. On notera également que pour ce travail pionnier, aucun essai n'avait été fait avec des chlorures d'aryle bien qu'ils soient plus accessibles que les bromures d'aryle, et plus en accord avec les principes d'économie de masse de déchets.

2.3 Aspect mécanistique

Au fil des années, plusieurs mécanismes ont été proposés pour le couplage d'Ullmann catalysé au cuivre, en fonction de la nature des réactifs et des espèces catalytiques engagées. En 1983, Lockhart propose un mécanisme classique de cycle catalytique, basé sur la succession d'une addition oxydante, d'une substitution puis d'une élimination réductrice (mécanisme 1).⁵⁷

⁵⁷ Lockhart T. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1940-1946.



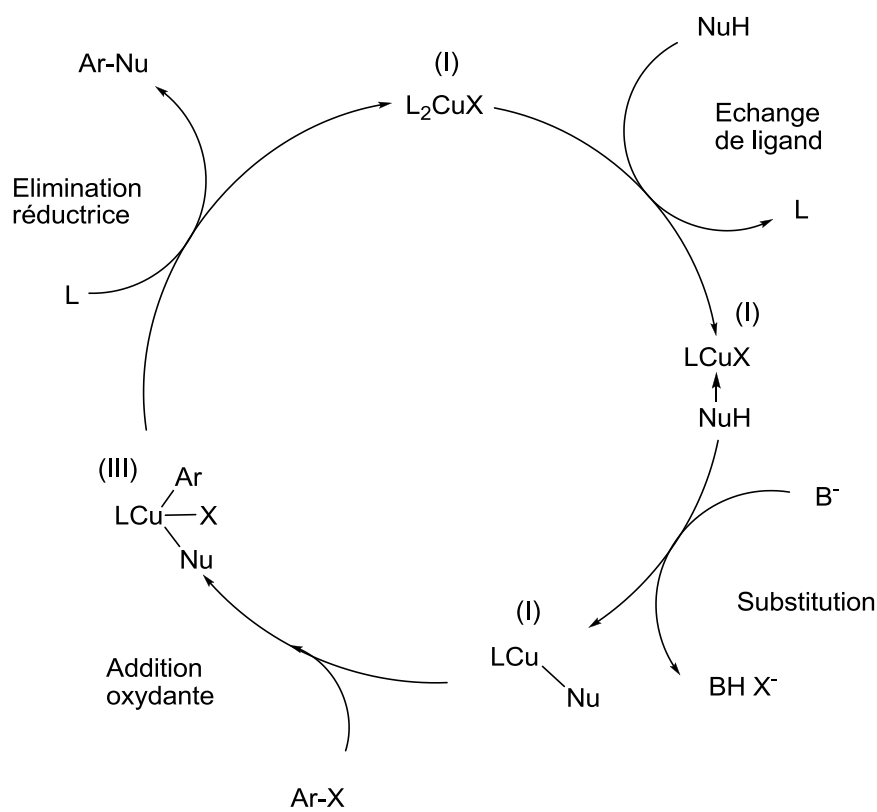
Mécanisme 1.

L'espèce catalytique de départ du cycle serait un halogénure de cuivre (I) à 16 électrons, coordonné par deux ligands L. La première étape proposée est l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le cuivre (I) pour donner un cuivre (III) à 18 électrons. Par la suite, la base déprotonne le nucléophile et celui-ci se substitue à un halogénure du cuivre pour donner un complexe de cuivre (III) toujours à 18 électrons. La dernière étape est l'élimination réductrice, qui produit la molécule cible et relargue le catalyseur dans le milieu réactionnel.

A noter dans ce mécanisme que plusieurs points restent flous, le premier étant que la déprotonation doit pouvoir être assistée (vraisemblablement par une autre entité du cuivre) sinon les pKa de la majorité des substrats utilisés ne permettraient pas cette réaction spontanément, comme pour le pyrazole (pKa = 20) et le carbonate de potassium (pKa = 10), par exemple.

Par ailleurs la capacité du cuivre à maintenir lors d'un cycle l'état Cu(III) (comme il est courant pour le palladium d'être au degré d'oxydation Pd(II)) reste largement à démontrer.

Les travaux les plus récents font état d'un mécanisme différent de ce dernier, adopté notamment par Buchwald⁵⁸ ou Ma,⁵⁹ qui fait intervenir l'espèce de cuivre (III), moins stables que les espèces de cuivre (I) seulement transitoirement (mécanisme 2), et qui propose en plus une déprotonation assistée du nucléophile par coordination au cuivre. A l'heure actuelle ce mécanisme paraît généralement plus réaliste.



Mécanisme 2.

Le catalyseur de la réaction reste L_2CuX , mais sur ce mécanisme, la première étape est une coordination du nucléophile et décoordination d'un ligand, pour mener à un intermédiaire de cuivre (I) à 16 électrons. La seconde étape est un mécanisme concerté de déprotonation du nucléophile par la base suivie d'une substitution de ligand X au cuivre, formant l'intermédiaire réactionnel de type organocuprate $LCuNu$ à 14 électrons où le cuivre est à l'état d'oxydation (I). L'avant dernière étape est l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle, formant l'espèce peu stable de cuivre (III) à 16 électrons qui aura donc tendance à faire une élimination réductrice pour régénérer le catalyseur L_2CuX et former la molécule

⁵⁸ Safir A., Lichtor P., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3490-3491.

cible.

Comme nous venons de le voir, il existe de nombreuses méthodes de synthèse pour obtenir des amines ou azoles *N*-arylés par catalyse homogène au cuivre. Cependant, certaines limitations demeurent. L'utilisation de faible taux de catalyseurs en réaction n'est pas assez répandue, seuls quelques exemples réussissent à réduire à moins de 10 % molaire, les iodures d'aryle sont encore employés dans plus de 50 % de cas alors que les chlorures d'aryle ne sont eux quasiment jamais utilisés, le couplage d'hétéroaromatiques est très limité. Finalement, la quasi-absence d'utilisation des ligands phosphines est assez intrigante, puisque certaines semblent actives et assez efficaces.⁵⁶

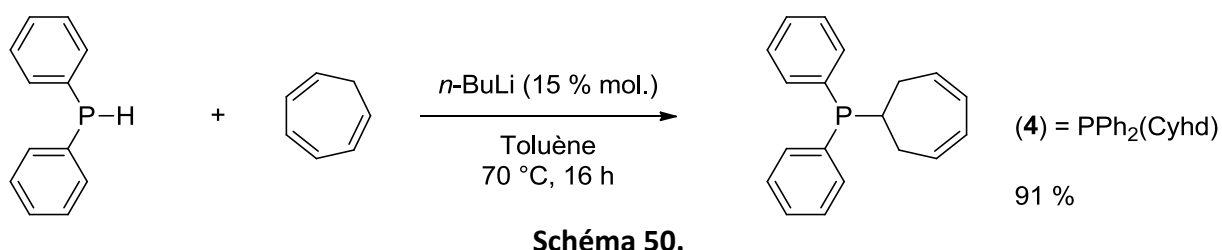
Ce sont ces limitations que nous nous sommes proposés de lever, en utilisant un nouveau ligand aux propriétés coordinantes novatrices, synthétisé au laboratoire, et en minimisant autant que possible les taux catalytiques tout en n'utilisant que des dérivés bromés ou chlorés qui seront largement fonctionnalisés.

⁵⁹ Zhang Y., Yang X., Yao Q., Ma D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3056-3059.

3 Résultats et discussion

3.1 Une nouvelle phosphine-oléfine aux modes de coordination variés

L'équipe du professeur Pierre Le Gendre a synthétisé au laboratoire une nouvelle phosphine-dioléfine par une simple hydrophosphination, à partir de diphénylphosphine et de 1,3,5-cycloheptatriène en présence de *n*-butyllithium dans le toluène (schéma 50).



Cette phosphine est très facilement accessible à l'échelle du gramme, elle est relativement stable à l'air et soluble dans les solvants organiques, comme le toluène, l'éther, le THF, le dichlorométhane ou le méthanol, ce qui en fait un composé aisément manipulable.

Une étude des propriétés de coordination de la phosphine **4** a été menée avec Alexandre Massard, doctorant de l'équipe du professeur P. Le Gendre. Des réactions avec différents métaux de transitions tels que le nickel, le palladium, le platine, le rhodium et l'or ont été réalisées parallèlement à ces travaux. Les complexes obtenus ont été caractérisés par RMN ¹H, ¹³C et ³¹P en solution ainsi que par diffraction des rayons X à l'état solide (schéma 51).^{60,61}

⁶⁰ Perrier A.; Comte V.; Moïse C.; Le Gendre P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 64-67.

⁶¹ Perrier A.; Comte V.; Moïse C.; Richard P.; Le Gendre P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1562-1568.

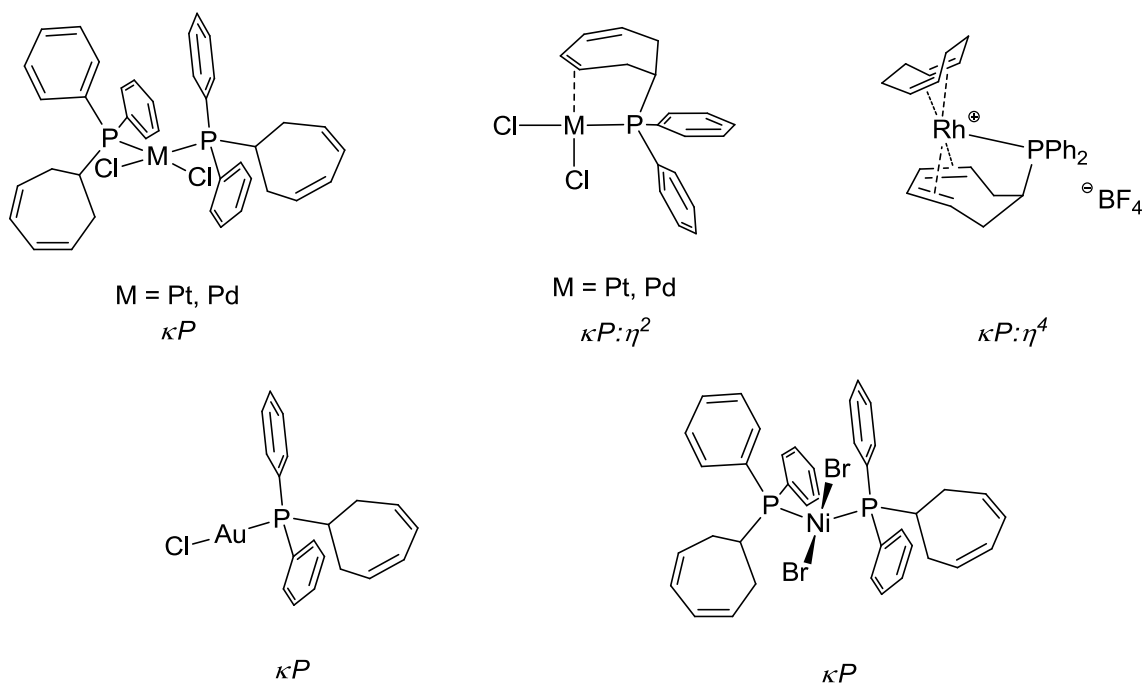


Schéma 51.

Ce ligand a des propriétés de coordination variées, puisque des complexes dans lesquels des coordinations κP , $\kappa P:\eta^2$ et $\kappa P:\eta^4$ au centre métallique ont pu ainsi être mises en évidence. De plus, un comportement labile novateur a été observé en chimie du palladium, dans lequel les deux oléfines peuvent alternativement se lier au noyau métallique (schéma 52).⁶²

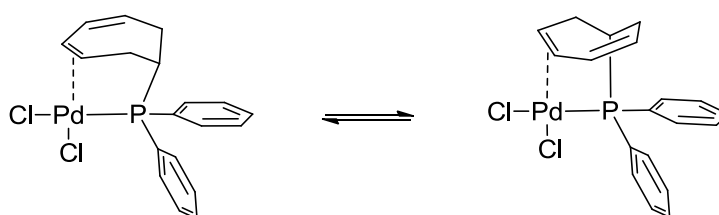


Schéma 52.

⁶² Massard A.; Rampazzi V.; Perrier A.; Bodio E.; Picquet M.; Richard P.; Hierso J.-C.; Le Gendre P. *Organometallics* **2012**, 31, 947-958.

La phosphine-dioléfine **4** est donc un ligand hémilabile, avec d'un côté l'atome de phosphore, fortement σ -donneur et moyennement π -accepteur, et de l'autre les oléfines faibles σ -donneuses mais fortement π -acceptrices. L'atome de phosphore a donc tendance à se lier fortement au métal, alors que les oléfines ont plutôt tendance à se situer dans la sphère de coordination du métal, et venir se lier lorsque le nombre de ligand est trop bas et que le métal s'en retrouve déstabilisé, dans le cadre d'un cycle catalytique par exemple.

3.2 Etude de la coordination de la phosphine oléfine au cuivre

La réaction stœchiométrique entre $\text{PPh}_2(\text{Cyhd})$ **4** (RMN ^{31}P $\delta = -4,6$ ppm) et de l'iodure de cuivre produit quantitativement le complexe de cuivre **5** (RMN ^{31}P $\delta = -21,0$ ppm), qui a été isolé à l'état solide en tant que complexe cubane tétramétallique de cuivre (structure classique d'un halogénure de cuivre),⁶³ dans lequel la phosphine-dioléfine **4** n'est coordonnée que par l'atome de phosphore (coordination κP), les oléfines restant ainsi libres (schéma 53, figure 2).

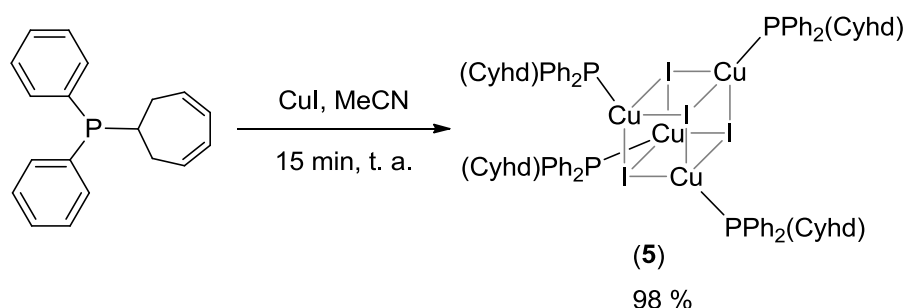


Schéma 53.

⁶³ (a) Tard C.; Perruchas J.; Maron S.; Le Goff X. F.; Guillen F.; Garcia A.; Vigneron J.; Etcheberry A.; Gacoin T.; Boilot J.-P. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 7010-7016 (b) Vega A.; Saillard J.-Y. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4012-4018 (c) Herberhold M.; Akkus N.; Milius W. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 2458-2464.

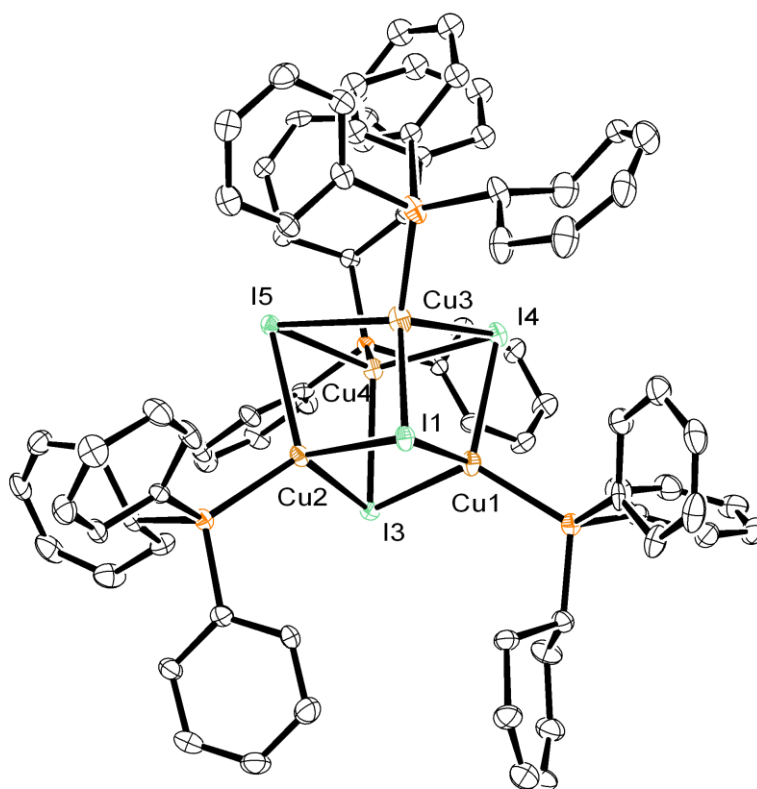


Figure 2.

La mise en réaction de deux équivalents de phosphines par rapport à l'iodure de cuivre mène à un nouveau complexe de cuivre **6** (RMN ^{31}P $\delta = -2,6$ ppm) avec 86 % de rendement. L'analyse par spectrométrie de masse montre le pic de $[\text{M-I}]^+$ à $m/z = 619,17331$, calculé théoriquement à $m/z = 619,17393$. Nous n'avons pas réussi à obtenir des cristaux de ce complexe dont un arrangement est proposé sur le schéma **54**.

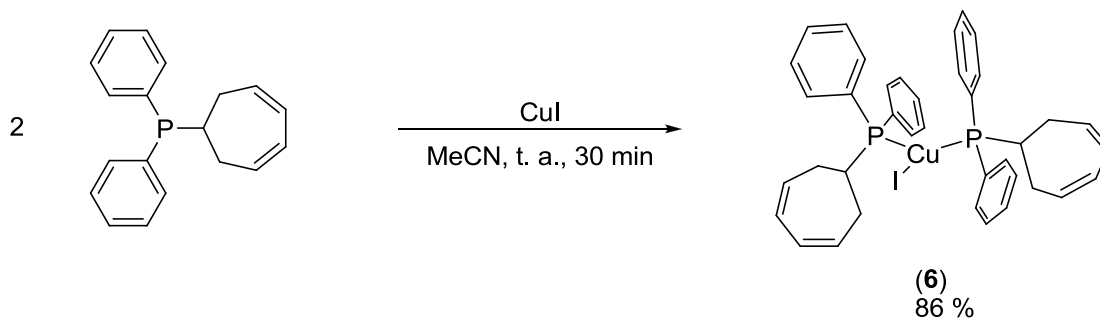
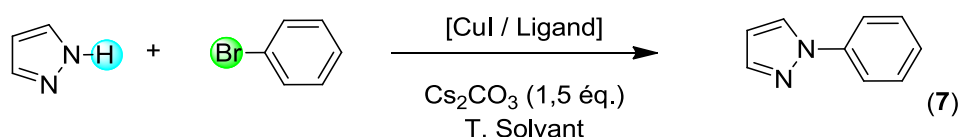


Schéma 54.

Une fois ce complexe de cuivre synthétisé, nous nous sommes intéressés à la recherche d'un système catalytique efficace permettant le couplage de bromobenzène à du pyrazole, en n'utilisant que 5 % molaire d'iodure de cuivre, des réactifs en proportion stœchiométrique et 1,5 équivalent de carbonate de césium.

Tableau 1. Screening des conditions catalytiques de la *N*-arylation du pyrazole par le bromobenzène.^a



Entrée	Catalyseur / Ligand	Taux catalytique (% mol.)	T (°C)	Solvant	Conversion (%)
1	-	-	120	DMF	0
2	CuI	5	120	DMF	20
3	CuI / 2 PPh ₃	5	120	DMF	80
4	CuI / 2 PPh ₂ (Cyhd)	5	120	DMF	90
5	6	5	120	DMF	90
6	5	1,25	120	DMF	91
7	5 + PPh ₂ (Cyhd)	1,25	120	DMF	97
8	5 + PPh ₂ (Cyhd)	1,25	80	MeCN	65

a. t = 16 h

En l'absence de catalyseur, et en n'utilisant que de l'iodure de cuivre, la réaction n'est pas du tout effective (tableau 1, entrées 1 et 2). L'addition d'un ligand phosphoré

couramment utilisé, la triphénylphosphine PPh_3 , permet d'améliorer nettement le rendement, mais la réaction n'est toujours pas complète (entrée 3).

Ce résultat confirme les résultats du groupe de Taillefer qui n'observait pas une conversion satisfaisante en utilisant CuI/PPh_3 à 10 % molaire dans l'acétonitrile à reflux. Nous obtenons cependant 80 % de rendement à 120 °C dans le DMF, comparés aux 10 % rapportés.⁵⁶

L'iodure de cuivre combiné à la phosphine-dioléfine **4** permet d'obtenir une réaction plus efficace, avec cette fois-ci 90 % de rendement (entrée 4). Un résultat identique est obtenu en utilisant le complexe de cuivre **6** portant deux phosphines (entrée 5). L'apport oléfinique dans la sphère de coordination du cuivre semble donc avoir son importance, confirmant également les résultats pionniers du groupe de M. Taillefer.

Un résultat semblable est obtenu en utilisant le cubane tétramétallique **5** (entrée 6), mais c'est finalement en ajoutant 5 % molaire de ligand au cubane **5** que nous obtenons une réaction quasi-quantitative, avec 97 % de rendement (entrée 7).

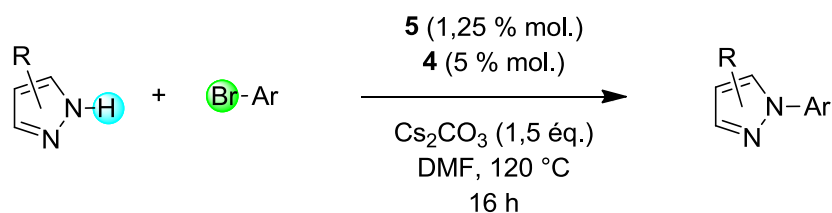
Le même système métal/ligand a également été testé dans l'acétonitrile, solvant utilisé dans le système de Taillefer, mais le résultat est sensiblement moins bon, avec seulement 65 % de rendement après 16 h de réaction (entrée 8).

Ce sont donc ces conditions de réactions optimisées que nous avons choisis d'utiliser pour la suite de nos travaux.

3.3 Catalyse de couplage de bromures d'aryle par le système phosphine-oléfine

Nous avons examiné l'efficacité du système catalytique sur le couplage au pyrazole de substrats bromures d'aryle fonctionnalisés (tableau 2, entrées 1 – 7).

Tableau 2. *N*-arylation de pyrazoles avec des bromures d'aryle fonctionnalisés



Entr\u00e9e	Halog\u00e9nure d'aryle	Produit <i>N</i> -aryl\u00e9	Conversion (rendement) %
1			97 (94)
2			99 (92)
3			99 (91)
4			99 (95)
5			90 (83) ^a
6			90 (88) ^a
7			90 (83) ^a

^a 24 h.

D'excellentes conversions sont obtenues pour le couplage de bromures d'aryle pauvres ou riches en électrons, fonctionnalisés en *ortho*, *mé*ta ou *para* au pyrazole. Les produits N-arylés (**7** – **13**) sont obtenus avec de bons à excellents rendements (83 à 95 %). La fonctionnalisation en position *para* par des groupements cyano, nitro ou trifluorométhyle est très bien tolérée, les produits de couplages étant obtenus avec des rendements supérieurs à 90 % (entrées 2 à 4).

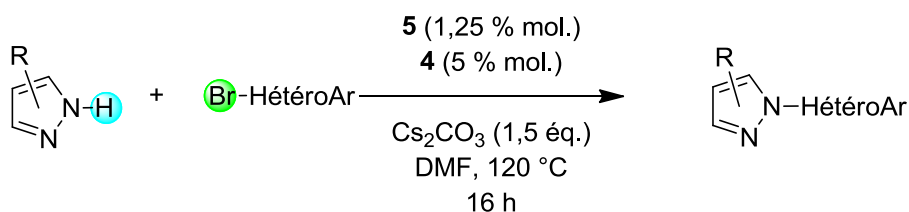
Le couplage des *ortho*-, *mé*ta- ou *para*-bromotoluènes donne également des résultats satisfaisants (entrées 5 à 7) avec cependant un rendement quelque peu inférieur, la position du groupement méthyle ne semblant pas avoir d'influence sur le couplage.

Ainsi, pour coupler des bromures d'aryle au substrat pyrazole, notre système basé sur un ligand phosphine-oléfine (donc phosphoré) donne d'aussi bons rendements que les meilleurs systèmes cuivre/diamine et cuivre/ligands N, O détaillés précédemment pour ce type de réaction.

Suite à ces résultats très satisfaisants, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au couplage du pyrazole et de pyrazoles substitués à différents bromures d'hétéroaryle, qui n'ont, comme nous l'avons indiqué dans l'approche bibliographique, que très peu été décrits dans la bibliographie.⁶⁴ Ils sont d'un grand intérêt, en particulier en chimie biologique.

Il est d'autant plus important de trouver des conditions de réaction adéquates pour coupler des hétéroaromatiques, que ces produits en fonction de leur nature (cycle à 5 ou 6 chaînons, incorporant de l'azote, de l'oxygène ou du soufre, avec ou sans paire libre) pourraient entrer en compétition sévère avec le ligand phosphine pour se coordiner au cuivre. Par conséquent, l'activité du catalyseur pourrait s'en retrouver affectée et la réaction ne plus être aussi efficace.

⁶⁴ Pour le système ayant le plus grand nombre d'exemples d'hétérocycles couplés au pyrazole, voir : Zhu D.; Wang R.; Mao J.; Xu L.; Wu F.; Wan B. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, 256, 256-260.

Tableau 3. *N*-arylation de pyrazoles avec des bromures d'hétéroaryle

Entrée	Halogénure d'hétéroaryle	Produit <i>N</i> -arylé	Conversion (rendement) %
8			99 (98)
9			99 (83)
10			99 (83)
11			99 (63)
12			99 (91)
13			99 (60)
14			99 (67)

Nous avons premièrement testé des bromohétéroarènes qui possèdent le bromure en position 2 (ou plus généralement en α de l'hétéroatome). Le couplage de la 2-bromopyridine et de la 2-bromopyrimidine étant effectué avec un excellent rendement (tableau 3, entrées 8 et 9, 98 % et 83 %, respectivement), nous avons appliqué les mêmes

conditions à des hétérocycles à 5 chaînons plus riches en électrons (O et S moins électronégatifs que l'azote).

Les produits de couplage **16**, **17** et **18** (entrées 10 à 12) sont obtenus à partir du 2-bromothiophène, du 2-bromofurane et du 2-bromothiazole avec une excellente conversion (>99 %), mais nous observons une chute des rendements (63 % à 91 %) qui s'opère durant la phase de purification des produits, ceux-ci ayant tendance à rendre l'eau et les solvants organiques miscibles.

Alors que l'arylation du pyrazole par le groupe 2-thiényle avait déjà été décrite par différents systèmes,⁶⁵ l'arylation par le 2-furyle est rapportée ici pour la première fois. De la même manière, le couplage du 4- et 5-bromothiazole au pyrazole (entrées 13 et 14) donnent respectivement 60 % et 67 % de produits isolés (contre 99 % de conversion) et sont également décrits pour la première fois.

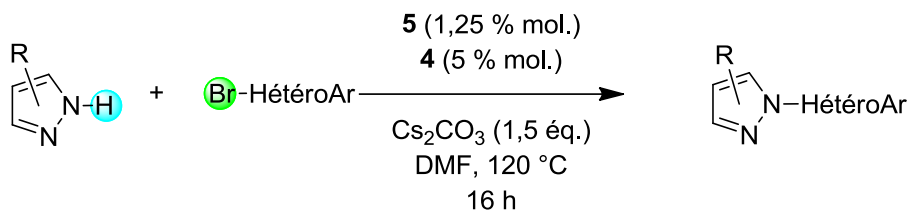
La formation des produits **18** (entrée 12, 91 %) et **20** (entrée 14, 67 %) par un couplage direct des 2-bromothiazole et 4-bromothiazole est une alternative intéressante à l'utilisation de l'hydruire de sodium NaH.^{66,67}

Les hétérocycles à cinq ou six chaînons possédant le bromure en α (position 2) sont ainsi parfaitement couplés, avec de bons rendements. Afin de tester les limites de notre système, nous nous sommes cette fois intéressés aux hétérocycles à cinq ou six chaînons possédant le bromure en position β (position 3 ou 5) (tableau **4**).

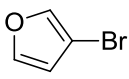
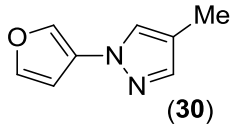
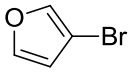
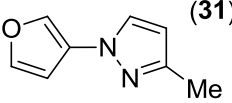
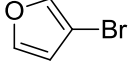
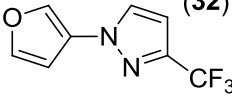
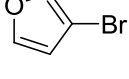
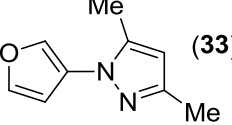
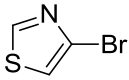
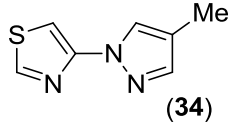
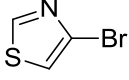
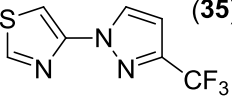
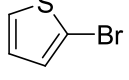
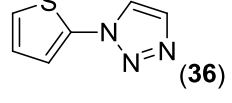
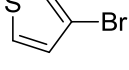
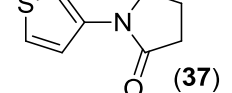
⁶⁵ Antilla J. C.; Klapars A.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684-11688 (b) Tan G.; Yang Y.; Chu C.; Zhu H.; Roesky H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12231-12233 (c) Correa A.; Bolm C. *Adv. Synt. Catal.* **2007**, *349*, 2673-2676 (d) Chouhan G.; Wang D.; Alper H. *Chem. Commun.* **2007**, *45*, 4809-4811.

⁶⁶ Steel P. J.; Constable E. C. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, *7*, 189.

⁶⁷ Losse G.; Barth A.; Sachadae R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 467-471.

Tableau 4. *N*-arylation de pyrazoles avec des bromures d'hétéroaryle (suite)

Entr\u00e9e	Halog\u00e9nure d'h\u00e9t\u00e9roaryle	Produit <i>N</i> -aryl\u00e9	Conversion (rendement) %
15			99 (86)
16			99 (95)
17			99 (98)
18			99 (60)
19			98 (96)
20			0
21			33 (27) ^a
22			0
23			58 (45) ^a

24			99 (60)
25			0
26			0
27			0
28			99 (64)
29			65 (42)
30			16 (13)
31			0

^a 48 h.

D'excellentes conversions et de très bons rendements sont obtenus à partir des hétéroarènes azotés à six chaînons, la 3-bromopyridine (**21**) et la 5-bromopyrimidine (**22**), mais également le 3-bromothiophène (**23**) (entrées 15 à 17, 86 à 98 % de rendement, respectivement). Le couplage du 3-bromofurane au pyrazole mène au produit de couplage inédit **24** avec un rendement faible de 60 % (contre 99 % de conversion), expliqué une fois encore par des problèmes de purification.

Nous avons par la suite examiné l'influence de pyrazoles substitués sur des réactions de couplage avec les 2- et 3-bromothiophène et 3-bromofurane (entrées 19 à 29). Le 3-

bromothiophène est efficacement couplé à un pyrazole plus nucléophile substitué par un groupement électro-donneur méthyle en position 4 (**21**, entrée 19, 96 %). Comparativement, un pyrazole substitué par un groupement méthyle en position 3 ne donne aucun produit de couplage (entrée 20), ainsi qu'un 3,5-diméthylpyrazole (entrée 22) ce qui montre une dépendance nette sur la position des substituants sur le cycle.

Cependant, la fonctionnalisation en position 3 par un groupement électro-attracteur trifluorométhyle donne un meilleur résultat, la réaction étant plus lente (**26**, entrée 20, 27 % de rendement après 48 h). L'utilisation du 2-bromothiophène à la place du 3-bromothiophène pour la même réaction donne cette fois un rendement de 45 % en 48 heures (**27**, entrée 21), ce qui confirme la meilleure réactivité des hétérocycles possédant l'hétéroatome en position 2.

Le couplage du 3-bromofurane au 4-méthylpyrazole (entrée 24) mène également au produit de couplage avec une excellente conversion, mais un rendement moyen, du une fois encore à des problèmes de purification (**30**, 60 %). Malheureusement, le couplage avec le 3-méthylpyrazole, le 3-trifluorométhylpyrazole et le 3,5-diméthylpyrazole sont inefficaces (entrées 25 à 27).

Le couplage de bromodihétéroaromatiques possédant le bromure en position 4 est plus efficace, comme le montrent les réactions faisant intervenir le 4-bromothiazole, dans lesquelles les produits **34** et **35** sont obtenus avec des rendements corrects (64 % et 42 %, respectivement).

Il est à noter que deux produits de couplage sont obtenus pour le produit **35**, qui sont issus d'un mécanisme de tautomérisation des pyrazoles mono-substitués, qui est un mécanisme déjà observé et étudié (schéma **55**).⁶⁸

⁶⁸ Jaronczyk M.; Dobrowolski J. C.; Mazurek A. P. *J. Mol. Struct.* **2004**, 673, 17-28.

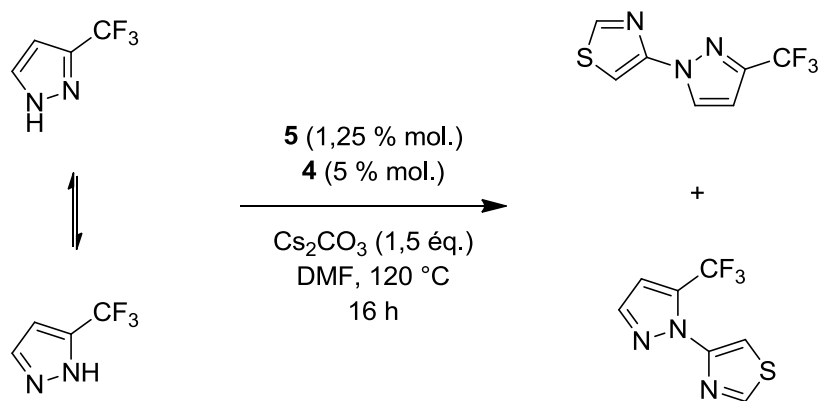


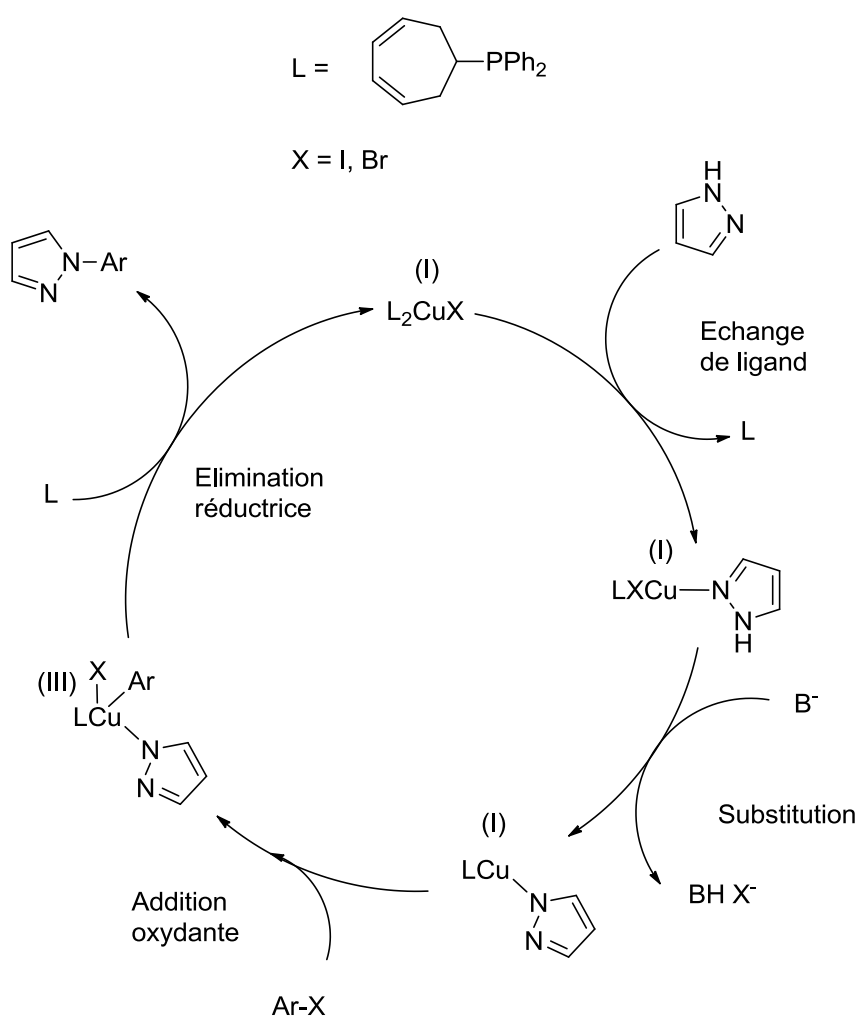
Schéma 55.

Etrangement, même si ce mécanisme de tautomérisation est typique des pyrazoles monosubstitués, aucun autre sous-produit n'a été observé pour les autres réactions mettant également en jeu ce type de pyrazole.

Nous avons également essayé de changer la nature du nucléophile, avec un succès mitigé lors de l'utilisation du triazole (**36**, entrée 30, 13 %) et aucun résultat avec la pyrrolidinone (entrée 31).

3.4 Considérations mécanistiques

Actuellement, nous ne savons pas exactement quelle espèce de cuivre catalyse la réaction. Nous sommes certains que l'ajout d'un équivalent de ligand, pour arriver à un total de deux par atome de cuivre, permet d'obtenir les meilleurs résultats. Il est donc possible que ce ligand supplémentaire vienne briser le cubane **5** pour former le complexe L_2CuI **6** qui serait alors le catalyseur de la réaction (mécanisme proposé ci-dessous).



Nous pouvons noter une similitude entre le ligand de Taillefer et le nôtre : la présence de doubles liaisons conjuguées à proximité du phosphore (schéma **56**), ce qui pourrait être une clef du mécanisme catalytique en favorisant par exemple un processus dynamique de coordination/décoordination des oléfines conjuguées au noyau métallique. En effet, les

propriétés d'hémilabilité de ce ligand ont déjà été démontrées dans sa coordination au palladium.

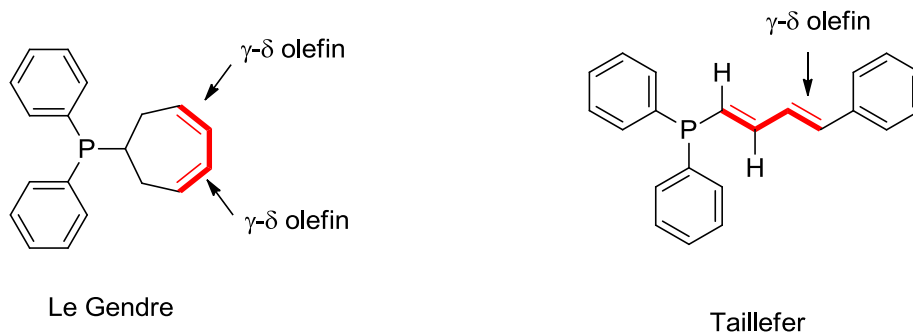
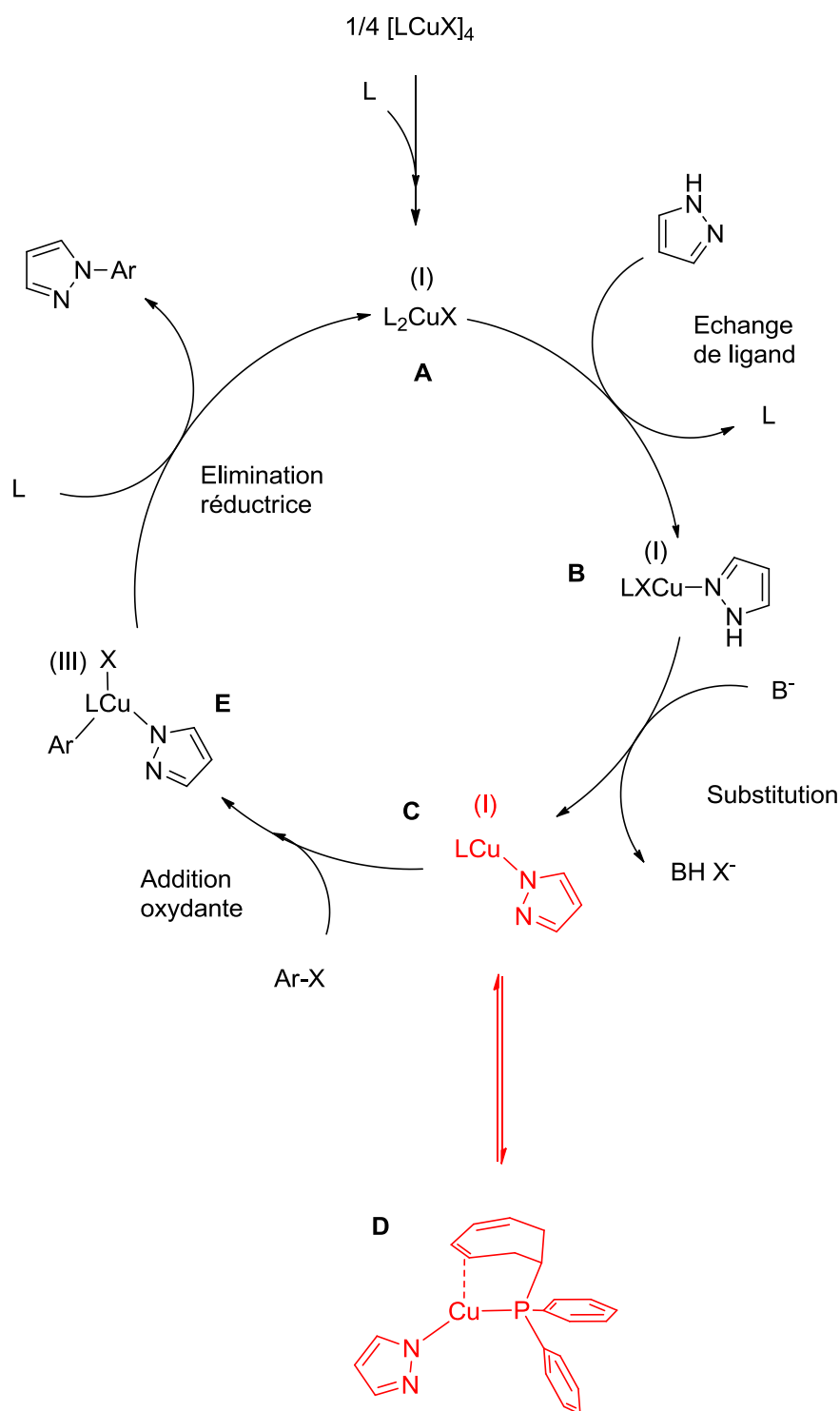


Schéma 56.

Nous pouvons proposer un cycle catalytique mettant en avant le caractère hémilabile de la phosphine-dioléfine, dans lequel une espèce de cuivre instable serait stabilisée par coordination intramoléculaire d'une oléfine (mécanisme ci-dessous).



Proposition de mécanisme.

La première étape du cycle serait un échange de ligand entre une phosphine et le nucléophile pour donner l'intermédiaire $LCu(NuH)X$ **B** à 16 électrons. La base viendrait déprotoner le nucléophile, suivie d'une déhalogénéation du cuivre pour mener à l'espèce $LCuNu$ **C** à 14 électrons, plutôt instable. Une oléfine présente dans la sphère de coordination

du métal peut venir se lier, ce qui donnerait alors un intermédiaire à 16 électrons **D**, stabilisé par la présence de la double liaison coordinante. Cette espèce **D** contribuerait à expliquer la différence de performance observée par notre groupe et celui de Taillefer avec PPh₃. Cette espèce de cuivre étant très probablement moins stable que l'espèce L₂CuNu classiquement postulée, elle serait donc plus réactive vis-à-vis de l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle et peut mener à une espèce de cuivre (III) à 16 électrons **E**. Le cuivre (III) n'étant par nature pas tellement stable, nous aurons alors une élimination réductrice permettant d'obtenir l'arylpyrazole cherché et la régénération du catalyseur de réaction **A**.

3.5 Couplage de chlorures d'aryle par le système phosphine-oléfine

Nous avons examiné le couplage du pyrazole à des chlorures d'aryle, en utilisant les mêmes conditions catalytiques. De ce que nous connaissons actuellement, seuls quelques exemples de couplage avec des chlorures d'aryle activés ont été décrits, généralement à haute température ou avec des taux catalytiques dépassant les 10 % molaire (schéma 57).^{36,40}

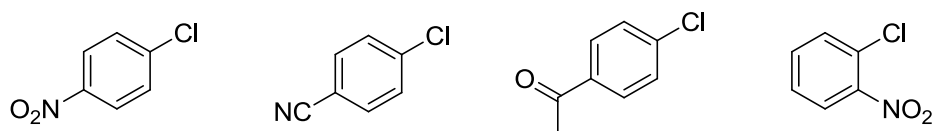


Schéma 57.

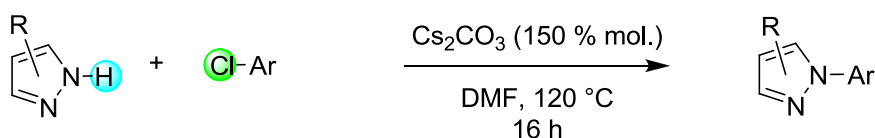
Nos premiers résultats ont montré que le couplage de substrats substitués par des groupements électro-attracteurs en *ortho* et *para* est effectué avec un excellent rendement. La substitution en *méta* ne menant à absolument aucun produit de couplage, nous nous sommes interrogés sur la nature exacte de la réaction et la possibilité que celle-ci soit organique par exemple pour une substitution nucléophile aromatique S_NAr.

Nous avons réalisé le couplage de plusieurs chlorures d'aryle au pyrazole *en l'absence de cuivre et de ligand*, afin d'être certain qu'aucune arylation n'était possible dans ce cas, comme nous l'avions fait au départ sur le substrat modèle bromure pour optimiser le

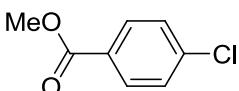
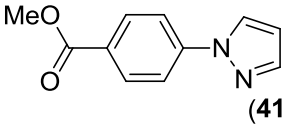
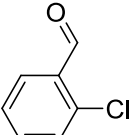
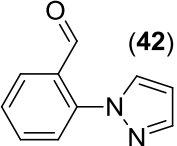
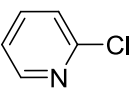
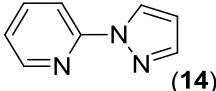
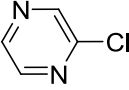
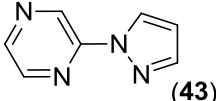
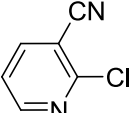
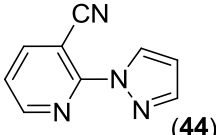
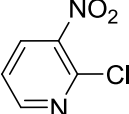
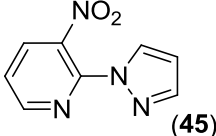
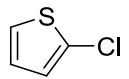
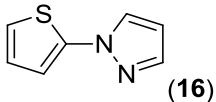
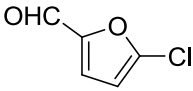
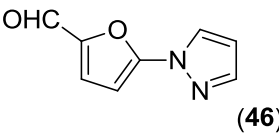
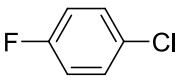
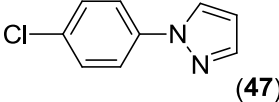
système catalytique.

C'est ainsi que nous avons constaté que plusieurs chlorures d'aryle étaient très facilement couplés (tableau 5) selon une réaction clairement non-catalysée par un métal de transition, contrairement aux affirmations rapportées dans la bibliographie précédemment.

Tableau 5. *N*-arylation de pyrazoles par des chlorures d'aryle et d'hétéroaryle



Entrée	Halogénure d'hétéroaryle	Produit <i>N</i> -arylé	Conversion (rendement) %
1			99 (80)
2			95 (90)
3			70 (62)
4			87 (75)
5			0
6			0
7			0

8			0
9			0
10			70 (51)
11			99 (98)
12			99 (93)
13			99 (60)
14			0
15			(100) 12
16			61 (55) 77 (76) ^a

^a 70 h.

Comme nous pourrions l'attendre d'une S_NAr, la présence de substituants électro-attracteurs en position *para*- ou *ortho*- active l'attaque nucléophile du pyrazole sur la liaison C-Cl du chlorure d'aryle (entrées 1 à 4). Les produits de couplage correspondants sont ainsi obtenus avec de très bons rendements (**8**, **9**, **10** et **38**, 62 % à 90 %). Ceci étant confirmé par l'absence de réaction pour le couplage du *mé*ta-chlorobenzonitrile, et du chlorobenzène considéré électriquement neutre (entrées 5 et 6). Ceci indique qu'il existe des substrats

qui restent encore rétifs à l'arylation du pyrazole. Le même résultat est obtenu lorsqu'on utilise des aryle substitués par une cétone (entrée 7), un ester (entrée 8) ou un aldéhyde (entrée 9). Il est à noter que tous les substrats ne donnant aucun rendement sont également inefficaces si l'on utilise le système cuivre phosphine-dioléfine, établissant de nouvelles limites dans ce type de couplage au cuivre, en particulier en termes de fonctionnalités.

Nous avons finalement voulu vérifier que la substitution nucléophile pouvait être conduite à partir de chlorures d'hétéroaryle moins riches en électrons (entrées 10 à 16). C'est ainsi que la 2-chloropyridine est couplée au pyrazole avec un rendement moyen (entrée 10, 51 %) mais que la chloropyrazine l'est très efficacement, avec 98 % de rendement (entrée 11).

Il est à noter que les 2-chloropyridines substituées en position 3 par des groupements cyano ou nitro sont également couplées avec des rendements modérés (entrées 12 et 13, 60 % et 50 %, respectivement)

L'obtention du produit **47** issu du couplage de 1-chloro-4-fluorobenzène et du pyrazole confirme le mécanisme de S_NAr , puisque le couplage se fait spécifiquement sur le fluor, aux dépens du chlore, ce qui n'est pas sans rappeler les résultats observés par Jitchati.⁴

Après retour méticuleux sur la bibliographie courante, à notre connaissance, il semblerait que la réaction entre un chlorure d'aryle et du pyrazole n'avait pas été classée comme étant une réaction organique de type S_NAr , à l'inverse de la *N*-arylation par des fluorures.

4 Conclusion

Une phosphine-dioléfine originale, très facilement accessible en une étape par une réaction quantitative, est un excellent ligand de CuI et permet au système catalytique formé de coupler des bromures d'aryle et d'hétéroaryle très divers au pyrazole (y compris fonctionnalisés) dans des conditions de réaction relativement modérées (1,25 % molaire de cubane, 5 % molaire de ligand additionnel, 150 % molaire de Cs_2CO_3 , ratio des substrats 1:1, $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$).

Le couplage de bromures d'aryle fonctionnalisés à différentes positions par des

groupements aussi bien électro-donneurs qu'électro-attracteurs a été effectué avec d'excellents résultats. Ce même système a été utilisé avec succès pour le couplage d'une large gamme d'hétéroaromatiques, pour produire sélectivement des pyridinyl- et pyrimidinyl-pyrazoles, ainsi que de nombreux furyl-, thiényl, thiazolyl-pyrazoles, substitués ou et inconnus précédemment.

Cette découverte vient donc étoffer la liste très réduite des ligands phosphorés utilisés pour le couplage d'Ullmann.

Nous avons également montré que la *N*-arylation de pyrazole par des chlorures d'aryle est efficacement effectuée dans des conditions classiques de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) en l'absence de métal et de ligand, si des groupements électro-attracteurs sont présents en position *ortho* ou *para* sur les chlorures. Ces derniers résultats rectifient des résultats précédemment décrits dans la bibliographie.

5 Perspectives

Les perspectives de ces travaux sont diverses. Dans le but d'augmenter l'étendue des produits synthétisés, nous pouvons changer la nature de l'azole pour effectuer le couplage d'imidazoles, d'indoles ou de triazoles, qui sont des composés à fort intérêt, comme nous avons pu le voir en introduction.

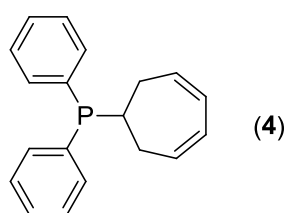
Le couplage de certains chlorures d'aryle n'est apparemment pas possible par S_NAr . Nous pouvons envisager un travail sur le ligand, en essayant notamment de synthétiser des phosphine-dioléfines, mais possédant des substituants différents sur l'atome de phosphore, dans le but de varier sa richesse électronique et par conséquent celle du métal, ce qui peut influencer certaines étapes du cycle catalytique, notamment l'addition oxydante et l'élimination réductrice (substituants riches en électrons, cyclohexyle, isopropyle).

Le ligand que nous avons employé dans ces travaux est un ligand σ -donneur par le phosphore et π -accepteur par les oléfines. Employer un ligand multidentate σ -donneur pourrait être une clef dans la synthèse d'aryle-azole à partir de chlorures d'aryle. Dans ce

contexte, il serait possible d'utiliser des polyphosphines ferrocéniques synthétisées dans notre laboratoire. Certains complexes de polyphosphines tétradentates associées à de l'iodure de cuivre s'étant révélés très puissants pour le couplage de Sonogashira,^{3b} il serait intéressant de tester leur activité catalytique dans le cadre du couplage d'Ullmann.

Partie expérimentale

All reactions were performed in Schlenk tubes under argon. Commercial aryl halides and heteroaromatic derivatives were used without purification. ¹H (300.13 MHz) and ¹³C (75.47 MHz) spectra were recorded in CDCl₃ solutions on a Bruker 300 Avance III spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm relative to CDCl₃ (1H: 7.26 and 13C: 77.0). Flash chromatography was performed on silica gel (230–400 mesh). The synthesis of phosphine **4** was previously reported.^{60,61} All the analyses were performed at the “Plateforme d’Analyses Chimiques et de Synthèse Moléculaire de l’Université de Bourgogne”. Exact masses of the species were obtained on a Thermo LTQ Orbitrap XL.



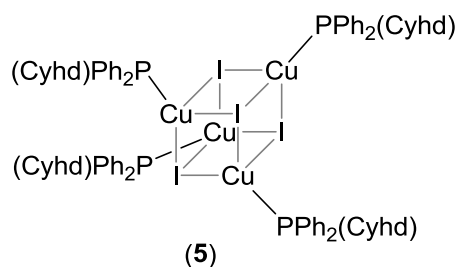
(cyclohepta-3,5-diényl)diphenylphosphine

In a Schlenk tube, an *n*-BuLi solution (0.19 mmol, 1.6 M in hexanes) was added to a solution of diphenylphosphine (1.25 mmol) in freshly distilled toluene (2 mL). The solution was stirred for 30 min at room temperature, and then 3,5-cycloheptatriene (3.75 mmol) was added. The reaction mixture was stirred until full consumption of diphenylphosphine (monitored by GC), around 18 h at 70 °C. The reaction was then quenched with a small amount of water, and MgSO₄ was added. The mixture was filtered, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The obtained slurry was triturated with pentane to afford a white solid. The solid was dissolved in a small amount of dichloromethane and crystallized by diffusion of pentane (316 mg, 91%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300.13 MHz, 298 K): δ (ppm) 2.29-2.45 (m, 2H), 3.35 (dtt, 1H, ³J_{HH} = 10.7 Hz, ²J_{PH} = 8 Hz, ³J_{HH} = 2.3 Hz), 5.80 (s, 4H), 7.40-7.55 (m, 6H), 7.90-8.05 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 12.6 (d, 1C, ⁵J_{CP} = 3.2 Hz), 16.3 (d, 1C, ⁴J_{CP} = 2.7 Hz), 32.6 (d, 1C, ⁴J_{CP} = 2.8 Hz), 34.0 (d, 1C, ¹J_{CP} = 55.3 Hz), 111.6 (d, 1C, ²J_{CP} = 8.2 Hz), 128.5 (d, 4C, ²J_{CP} = 12.0 Hz), 131.3 (d, 4C, ³J_{CP} = 9.9 Hz), 131.4 (d, 2C, ³J_{CP} = 2.9 Hz), 132.7 (d, 2C, ¹J_{CP} = 79.2 Hz), 143.4 (d, 1C, ³J_{CP} = 13.1 Hz).

RMN ³¹P (CDCl₃, 121.49 MHz, 298 K): δ (ppm) -4.6.



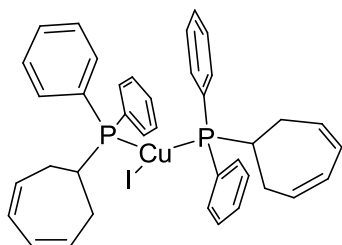
Tetrahedral cluster Cu₄(μ₃-I)₄((3,5-cycloheptadienyl)diphenylphosphine)₄ of copper (I)

In a Schlenk tube, 83.4 mg (0.30 mmol, 1 equiv) of **4** was dissolved in 2 mL of acetonitrile. This solution was added to a solution of CuI (57.1 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) in 2 mL of dichloromethane. When the addition was completed, the solution was stirred for 15 mn at room temperature. The solution was then evaporated under reduced pressure and triturated with pentane to afford a white solid. The solid was dissolved in dichloromethane and crystallized by diffusion of pentane (137 mg, 98%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300.13 MHz, 298 K) : δ (ppm) 2.52 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 5.84 (s, 4H), 7.37 (m, 6H), 7.82 (m, 4H, Ph).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K) : δ (ppm) 33.9 (d, ²J_{C-P} = 9.1 Hz), 35.1 (d, ¹J_{C-P} = 15.8 Hz), 125.3 (s), 128.5 (d, ²J_{P-C} = 9.1 Hz), 129.7 (s), 132.8 (t, ¹J_{P-C} = 26.4 Hz), 133.0 (s), 133.2 (s), 133.8 (d, ³J_{P-C} = 9,8 Hz).

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃, 121.49 MHz, 298 K) : δ (ppm) -21.0 (s).



Bis((3,5-Cycloheptadiényl)diphénylphosphine)iodocopper(I) **6**

In a Schlenk tube, 216.08 mg (0.78 mmol, 2 equiv) of **4** was dissolved in 3 mL of acetonitrile. This solution was added to a solution of CuI (74.0 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) in 2 mL of

dichloromethane. When the addition was completed, the solution was stirred for 30 mn at room temperature. The solution was then evaporated under reduced pressure and triturated with pentane to afford a white solid. The solid was then washed with pentane (250 mg, 86%).

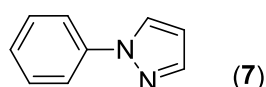
RMN ¹H (CDCl₃, 300.13 MHz, 298 K) : δ (ppm) 2.35 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 5.76 (s, 4H), 7.30 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (m, 4H).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 33.4 (s), 34.3 (d, ¹J_{C-P} = 13.6 Hz), 125.4 (s), 128.4 (d, ²J_{C-P} = 6.4 Hz), 128.8 (d, ¹J_{C-P} = 26.3 Hz), 129.8 (s), 132.3 (d, ³J_{C-P} = 14.8 Hz), 133.6 (d, ³J_{C-P} = 11.8 Hz).

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃, 121.49 MHz, 298 K) : δ (ppm) -2.6 (s).

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₃₈H₃₈P₂Cu⁺ [M-I]⁺ : 619.17393, found : 619.17311.

General procedure for the Ullman coupling: In a Schlenk tube, 245 mg (3.6 mmol) of pyrazole were dissolved in 2 mL of freshly distilled DMF. This solution was then added to a solution of 1.7 g (5.4 mmol) of Cs₂CO₃, 83.4 mg (0.18 mmol) of copper complex **2**, 50 mg (0.18 mmol) of phosphine-diolefin **1** and 3.6 mmol of bromoarene in DMF (3 mL), heated at 80 °C for 15 min beforehand. The solution was then stirred at 120 °C for 16 h (reaction time not optimised). The reaction mixture was analyzed by GC to determine the conversion of the aryl halide. The product was extracted by using 20 mL of CH₂Cl₂, washed with distilled water to neutral pH and purified on silica gel. The coupling of chloroarenes was identically conducted in the absence of copper and phosphine.



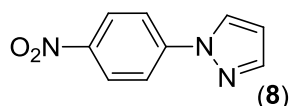
1-phenyl-1H-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and bromobenzene (0.38 mL, 3.6 mmol) affords **1-phenyl-1H-pyrazole** in 94 % (486 mg) yield.

¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.30 (dd, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 107.6, 119.2, 126.4, 126.7, 129.4, 140.2, 141.1.

HR-MS (ESI_{pos} , DCM/MeOH , m/z): calc. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 167.0580, found 167.0616.



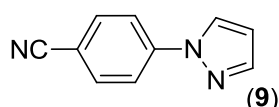
1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 1-bromo-4-nitrobenzene (726 mg, 3.6 mmol) affords **1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazole** in 92 % (626 mg) yield.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) 6.49 (dd, 1H, $^3\text{J} = 1.8$ Hz, $^3\text{J} = 2.1$ Hz), 7.73 (d, 1H, $^3\text{J} = 1.2$ Hz), 7.76 – 7.90 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, $^3\text{J} = 2.4$ Hz), 8.24 – 8.32 (m, 2H).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 109.4, 118.6, 125.4, 127.1, 142.8, 144.4, 144.8.

HR-MS (ESI_{pos} , DCM/MeOH , m/z): calc. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190.0611, found 190.0597.



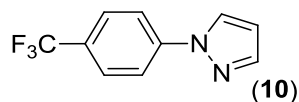
4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 4-bromobenzonitrile (654.8 mg, 3.6 mmol) affords **4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile** in 91 % (554 mg) yield.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) 6.45 (d, 1H, $^3\text{J} = 1.5$ Hz), 7.67 (d, 2H, $^3\text{J} = 8.7$ Hz), 7.70 (m, 1H), 7.77 (d, 2H, $^3\text{J} = 8.7$ Hz), 7.92 (d, 1H, $^3\text{J} = 2.4$ Hz).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 109.0, 109.6, 118.4, 119.0, 126.8, 133.6, 142.4, 143.0.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₁₀H₇N₃Na⁺ [M+Na]⁺ 192.0532, found 192.0563.



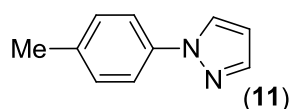
1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (0.50 mL, 3.6 mmol) affords **1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole** in 95 % (730 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.43 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 2.4 Hz), 7.63 (d, 2H), 7.68 (d, 1H, ³J = 1.5 Hz), 7.76 (d, 2H), 7.90 (d, 1H, ³J = 2.4 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 108.5, 118.8, 122.1, 126.7, 128.5, 141.9, 142.5.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₁₀H₈N₂F₃⁺ [M+H]⁺ 213.06337, found 213.06341.



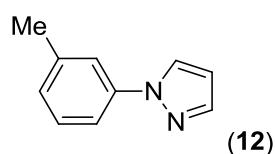
1-*p*-tolyl-1H-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and *p*-bromotoluene (0.44 mL, 3.6 mmol) affords **1-*p*-tolyl-1H-pyrazole** in 83 % (472 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.31 (dd, 1H, ³J = 2.1 Hz, ³J = 2.4 Hz), 7.13 (d, 2H, ³J = 3.9 Hz), 7.45 (d, 2H, ³J = 4.5 Hz), 7.59 (d, 1H, ³J = 1.5 Hz), 7.75 (d, 1H, ³J = 2.4 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 20.9, 107.3, 119.2, 126.6, 129.9, 136.2, 138.0, 140.7.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₁₀H₁₀N₂Na⁺ [M+Na]⁺ 181.0736, found 181.0754.



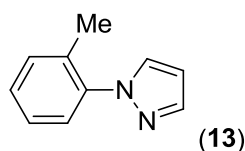
1-*m*-tolyl-1*H*-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and *m*-bromotoluene (0.44 mL, 3.6 mmol) affords **1-*m*-tolyl-1*H*-pyrazole** in 88 % (501 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.28 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 2.4 Hz), 6.93 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.5 Hz), 7.32 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, ³J = 1.5 Hz), 7.73 (d, 1H).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 21.4, 107.4, 116.2, 119.9, 126.7, 127.2, 129.2, 139.4, 140.1, 140.9.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₁₀H₁₀N₂Na⁺ [M+Na]⁺ 181.0736, found 181.0770.

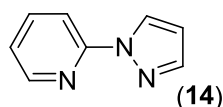
**1-*o*-tolyl-1*H*-pyrazole**

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and *o*-bromotoluene (0.44 mL, 3.6 mmol) affords **1-*o*-tolyl-1*H*-pyrazole** in 49 % (279 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 2.13 (s, 3H), 6.32 (dd, 1H, ³J = 2.1 Hz, ³J = 2.4 Hz), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.47 (dd, 1H, ³J = 2.1 Hz, ³J = 0.6 Hz), 7.61 (dd, 1H, ³J = 1.5 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 16.9, 105.1, 125.1, 125.5, 127.3, 129.4, 130.2, 132.6, 139.0, 139.2.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₁₀H₁₀N₂Na⁺ [M+Na]⁺ 181.0736, found 181.0771.

**2-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyridine**

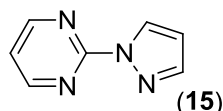
The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 2-bromopyridine (0.34 mL, 3.6 mmol) affords **2-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyridine** in 99 % (517 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.36 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 2.7 Hz), 7.06 (m, 1H),

7.64 (d, 1H, $^3J = 0.9$ Hz), 7.70 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.47 (d, 1H, $^3J = 2.1$ Hz).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 107.7, 112.4, 121.3, 126.9, 138.6, 142.0, 148.0, 151.6.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₈H₇N₃Na⁺ [M+Na]⁺ 168.05131, found 168.05322.



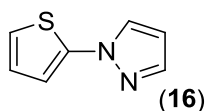
2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 2-bromopyrimidine (573 mg, 3.6 mmol) affords **2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine** in 99 % (517 mg) yield.

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.42 (s, 1H), 7.11 (t, 1H, $^3J = 3.0$ Hz), 7.57 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $^3J = 1.5$ Hz), 8.66 (d, 2H, $^3J = 2.7$ Hz).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 106.5, 116.4, 126.9, 141.4, 153.6, 156.6.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₇H₆N₄Na⁺ [M+Na]⁺ 169.04847, found 169.04781.



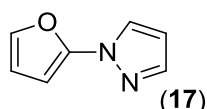
1-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 2-bromothiophene (0.35 mL, 3.6 mmol) affords **1-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazole** in 83 % (448 mg) yield.

1H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.41 (dd, 1H, $^3J = 2.1$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz), 6.93 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.66 (d, 1H, $^3J = 1.5$ Hz), 7.79 (d, 1H, $^3J = 2.4$ Hz).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 107.7, 113.9 ; 120.1, 126.0, 128.0, 141.1, 143.7.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₇H₆N₂NaS⁺ [M+Na]⁺ 173.01439, found 173.01442.



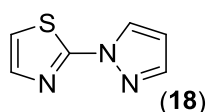
1-(furan-2-yl)-1H-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 2-bromofuran (0.32 mL, 3.6 mmol) affords **1-(furan-2-yl)-1H-pyrazole** in 63 % (305 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.22 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.73 (m, 1H).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 95.1, 107.1, 111.7, 127.9, 138.1, 141.5, 147.5.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₇H₇ON₂⁺ [M+H]⁺ 135.05530, found 135.05529.



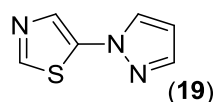
2-(1H-pyrazol-1-yl)thiazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 2-bromothiazole (0.32 mL, 3.6 mmol) affords **2-(1H-pyrazol-1-yl)thiazole** in 91 % (495 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.40 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, ³J = 10 Hz), 7.47 (d, 1H, ³J = 10 Hz), 7.64 (d, 1H), 8.28 (d, 1H, ³J = 6.0 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 108.6, 115.8, 127.3, 140.1, 142.6, 161.7.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₆H₅N₃NaS⁺ [M+Na]⁺ 174.0096, found 174.0104.



5-(1H-pyrazol-1-yl)thiazole

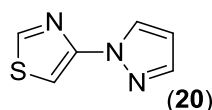
The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 5-bromothiazole (0.32 mL, 3.6 mmol) affords **5-(1H-pyrazol-1-yl)thiazole** in 91 % (495 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.40 (dd, 1H, ³J = 2.1 Hz, ³J = 2.4 Hz), 7.64 (d, 1H, ³J

= 1.8 Hz), 7.75 (d, 1H, $^3J = 2.7$ Hz), 7.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 108.4, 128.8, 130.0, 142.0, 148.2, 149.3.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 152.02783, found 152.02769.



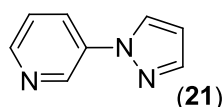
4-(1H-pyrazol-1-yl)thiazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 4-bromothiazole (0.32 mL, 3.6 mmol) affords **4-(1H-pyrazol-1-yl)thiazole** in 91 % (495 mg) yield.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) 6.36 (dd, 1H, $^3J = 1.8$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz), 7.38 (d, 1H, $^3J = 2.4$ Hz), 7.63 (d, 1H, $^3J = 1.8$ Hz), 8.23 (d, 1H, $^3J = 0.6$ Hz), 8.66 (d, 1H, $^3J = 1.5$ Hz).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 101.8, 106.9, 128.2, 141.7, 151.2, 152.3.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 174.00964, found 174.00947.



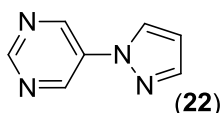
3-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 3-bromopyridine (0.34 mL, 3.6 mmol) affords **3-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine** in 86 % (449 mg) yield.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) 6.37 (dd, 1H, $^3J = 4.2$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz), 7.25 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, $^3J = 1.8$ Hz), 7.85 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H, $^3J = 1.2$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz), 8.42 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 108.3, 123.9, 126.3, 126.7, 136.6, 140.4, 141.8, 147.4.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 146.0713, found 146.0706.



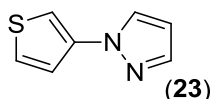
5-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 5-bromopyrimidine (573 mg, 3.6 mmol) affords **5-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine** in 99 % (517 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.51 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 2.4 Hz), 7.55 (d, 1H, ³J = 1.5 Hz), 7.91 (d, 1H, ³J = 2.4 Hz), 9.07 (s, 3H).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 109.2, 126.6, 134.7, 142.8, 147.1, 156.2.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₇H₇N₄⁺ [M+H]⁺ 147.06707, found 147.06621.



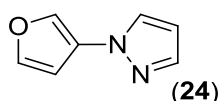
1-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 3-bromothiophene (0.34 mL, 3.6 mmol) affords **1-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazole** in 99 % (535 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.29 (dd, 1H), 7.22 – 7.28 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, ³J = 1.5 Hz), 7.68 (d, 1H, ³J = 2.1 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 107.0, 110.5, 120.3, 126.5, 127.5, 139.8, 141.5.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₇H₆N₂NaS⁺ [M+Na]⁺ 173.01439, found 173.01405.

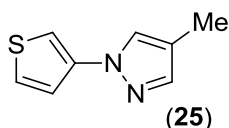


1-(furan-3-yl)-1H-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 3-bromofuran (0.32 mL, 3.6 mmol) affords **1-(furan-3-yl)-1H-pyrazole** in 60 % (290 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.26 (m, 1H), 6.60 (dd, 1H, ³J = 0.6 Hz, ³J = 2.1 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 1H).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 102.6, 104.8, 125.7, 127.7, 129.5, 138.5, 141.2.



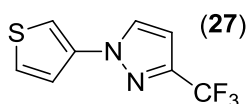
4-methyl-1-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazole

The reaction of 4-methylpyrazole (0.29 mL, 3.6 mmol) and 3-bromothiophene (0.34 mL, 3.6 mmol) affords **4-methyl-1-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazole** in 96 % (590 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 2.06 (s, 3H), 7.18 (dd, 1H, ³J = 2.1 Hz, ³J = 2.7 Hz), 7.26 (d, 1H, ³J = 0.9 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.50 (s, 1H).

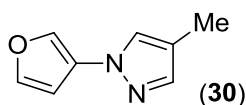
RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 8.8, 109.6, 117.6, 120.1, 126.1, 126.2, 140.0, 141.3.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₈H₈N₂NaS⁺ [M+Na]⁺ 187.03004, found 187.03012.



1-(thiophen-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole

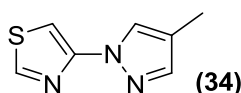
The reaction of 3-trifluoromethylpyrazole (490 mg, 3.6 mmol) and 3-bromothiophene (0.34 mL, 3.6 mmol) affords **1-(thiophen-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole** in 45 % (300 mg) yield. ¹H NMR (298K): δ (ppm) 6.57 (d, 1H, ³J = 2.4 Hz), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.73 (m, 1H). HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₈H₉N₂O⁺ [M+H]⁺ 149.07094, found 149.07107.



1-(furan-3-yl)-4-methyl-1H-pyrazole

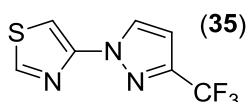
The reaction of 4-methylpyrazole (0.29 mL, 3.6 mmol) and 3-bromofurane (0.32 mL, 3.6

mmol) affords 1-(furan-3-yl)-4-methyl-1H-pyrazole in 52 % (280 mg) yield. ¹H NMR (298K): δ (ppm) 2.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H, ³J = 0.3 Hz), 7.31 (d, 1H, ³J = 1.8 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (298K): δ (ppm) 8.7, 104.6, 117.5, 126.5, 130.0, 131.1, 141.3, 143.2.



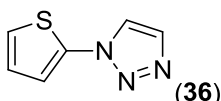
4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)thiazole

The reaction of 4-methylpyrazole (0.29 mL, 3.6 mmol) and 4-bromothiazole (0.32 mL, 3.6 mmol) affords 4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)thiazole in 64 % (380 mg) yield. ¹H NMR (298K): δ (ppm) 2.11 (s, 3H), 7.34 (d, 1H, ³J = 2.1 Hz), 7.47 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, ³J = 1.8 Hz). ¹³C{¹H} NMR (289K): δ (ppm) 8.83, 100.9, 117.4, 126.8, 142.4, 151.3, 152.2.



4-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)thiazole and 4-(5-methyl-1H-pyrazol-1-yl)thiazole

The reaction of 3-trifluoromethylpyrazole (490 mg, 3.6 mmol) and 4-bromothiazole (0.32 mL, 3.6 mmol) affords two isomers in 1/2 ratio in 49% (380 mg) yield. These products cannot be separate by chromatography and the NMR peaks cannot be attribute to any products. ¹H NMR (298K): δ (ppm) 6.54 (d, 1H, ³J = 2.7 Hz), 6.69 (d, 1H, ³J = 1.8 Hz), 7.42 (d, 1H, ³J = 2.1 Hz), 7.44 (d, 1H, ³J = 2.4 Hz), 7.58 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.60 (d, 1H, ³J = 2.4 Hz), 8.69 (d, 1H, ³J = 2.4 Hz). ¹³C{¹H} NMR (298K): δ (ppm) 103.0, 104.2, 108.7, 109.8, 128.6, 131.5, 139.2, 143.3, 147.9, 148.9, 151.2, 151.8.

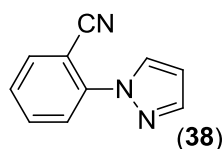


1-(thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazole

The reaction of 1H-1,2,3-triazole (0.21 mL, 3.6 mmol) and 2-bromothiophene (0.34 mL, 3.6 mmol) affords 1-(thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazole in 13 % (70 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 7.39-7.44 (m, 2H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.69 (d, 1H, ³J = 0.9 Hz), 7.87 (d, 1H, ³J = 0.9 Hz).

RMN HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₆H₅N₃NaS⁺ [M+Na]⁺ 174.00964, found 174.00965.



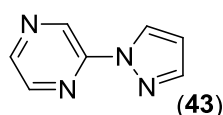
2-(1H-pyrazol-1-yl)benzonitrile

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 2-chlorobenzonitrile (495.2 mg, 3.6 mmol) affords **2-(1H-pyrazol-1-yl)benzonitrile** in 75 % (460 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.46 (dd, 1H, ³J = 2.1 Hz, ³J = 2.7 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, ³J = 1.5 Hz), 8.06 (d, 1H, ³J = 2.7 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 105.3, 108.5, 116.9, 124.3, 127.2, 129.5, 134.0, 134.4, 142.0, 142.2.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₁₀H₈N₃⁺ [M+H]⁺ 170.07136, found 170.07127.



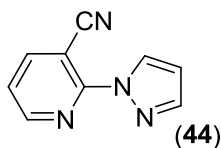
2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrazine

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 2-chloropyrazine (0.32 mL, 3.6 mmol) affords **2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrazine** in 99 % (560 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.43 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 2.7 Hz), 7.71 (d, 1H, ³J = 0.9 Hz), 8.26 (dd, 1H, ³J = 1.5 Hz, ³J = 2.4 Hz), 8.39 (d, 1H, ³J = 2.7 Hz), 8.43 (d, 1H, ³J = 0.6 Hz), 9.26 (d, 1H, ³J = 1.5 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 108.6, 127.4, 135.7, 141.8, 143.0, 147.5.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₇H₆N₄Na⁺ [M+Na]⁺ 169.04854, found 169.04847.



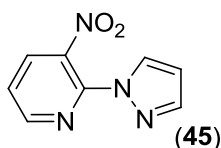
2-(1H-pyrazol-1-yl)nicotinonitrile

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 2-bromonicotinonitrile (498.8 mg, 3.6 mmol) affords **2-(1H-pyrazol-1-yl)nicotinonitrile** in 65 % (400 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.45 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 2.7 Hz), 7.24 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 4.8 Hz), 7.80 (d, 1H, 0.9 Hz), 8.07 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 7.8 Hz), 8.45 (dd, 1H, ³J = 0.6 Hz, ³J = 2.7 Hz), 8.54 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 4.8 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 99.2, 108.9, 116.3, 120.8, 128.4, 143.1, 144.9, 150.5, 151.7.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₉H₇N₄⁺ [M+H]⁺ 171.06668, found 171.06652.



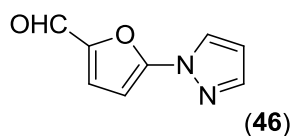
3-nitro-2-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 2-chloro-3-nitropyridine (570.2 mg, 3.6 mmol) affords **3-nitro-2-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine** in 50 % (340 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.43 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 2.7 Hz), 7.29 (dd, 1H, ³J = 4.8 Hz, ³J = 8.1 Hz), 7.67 (d, 1H, ³J = 1.2 Hz), 7.95 (dd, 1H, ³J = 1.5 Hz), 8.32 (dd, 1H, ³J = 0.6 Hz, ³J = 2.7 Hz), 8.52 (dd, 1H, ³J = 1.5 Hz, ³J = 4.8 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 108.6, 121.6, 128.7, 133.6, 142.5, 143.5, 150.3.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₈H₇O₂N₄⁺ [M+H]⁺ 191.05656, found 191.05635.



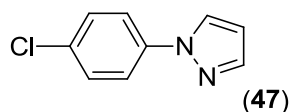
5-(1H-pyrazol-1-yl)furan-2-carbaldehyde

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 5-chlorofuran-2-carbaldehyde (468 mg, 3.6 mmol) affords **5-(1H-pyrazol-1-yl)furan-2-carbaldehyde** in 12 % (70 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.44 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 2.7 Hz), 6.53 (d, 1H, 3J = 3.6 Hz), 7.27 (d, 1H, 3J = 3.9 Hz), 7.71 (d, 1H, 3J = 1.2 Hz), 8.05 (d, 1H, 3J = 2.7 Hz), 9.49 (s, 1H).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 96.5, 108.7, 125.0, 127.8, 143.5, 147.9, 152.0, 176.1.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₈H₇O₂N₂⁺ [M+H]⁺ 163.05020, found 163.04996.



1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole

The reaction of pyrazole (245 mg, 3.6 mmol) and 1-chloro-4-fluorobenzene (0.76 mL, 3.6 mmol) affords **1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole** in 55 % (360 mg) yield.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) 6.39 (dd, 1H, ³J = 1.8 Hz, ³J = 2.4 Hz), 7.31 – 7.59 (AA'BB', 4H), 7.64 (d, 1H, ³J = 1.5 Hz), 7.81 (d, 1H, ³J = 2.4 Hz).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75.47 MHz, 298 K): δ (ppm) 107.9, 120.3, 126.6, 129.5, 131.9, 138.7, 141.3.

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₉H₈ClN₂⁺ [M+H]⁺ 179.03705, found 179.03706.

**2^{ème} partie : Etude des
propriétés de
coordination de l'or
aux polyphosphines
ferrocéniques**

L'or est le deuxième métal découvert par l'Homme après le cuivre. Il accompagne le quotidien de l'humanité depuis des millénaires, le plus ancien objet en or ayant été découvert datait du cinquième millénaire avant Jésus Christ.

L'or a toujours été un métal précieux, synonyme de richesse pour beaucoup de civilisations anciennes, comme l'illustre parfaitement le mythe grec du roi Midas ou celui de la pierre philosophale, ou du temps de l'Egypte ancienne où les pharaons étaient enterrés avec leurs richesses. Nous pouvons également citer les trésors Inca, où des bijoux en or massif de plus de 1500 ans ont été découverts.

Certaines œuvres parmi les plus anciennes et les plus belles intègrent une quantité non-négligeable d'or. Ces pièces âgées de plusieurs millénaires sont toujours dans un état convenable, ce qui montre la durabilité impressionnante de ce matériau. L'or a également été largement utilisé dans de nombreux systèmes monétaires. Le développement de la science et de la chimie de l'or est étroitement lié à des noms et des expériences célèbres comme Archimède ou Rutherford.

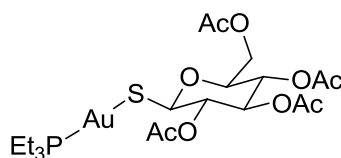
La chimie de l'or est un domaine en forte expansion. Alors que la chimie de coordination de l'or a largement été étudiée au travers de différents complexes mono- ou polynucléaires, en utilisant différents ligands phosphorés, carbéniques, azotés ou encore soufrés, il est intéressant de noter que les applications catalytiques des complexes en question restent nettement moins nombreuses, quoiqu'en développement. Par ailleurs, l'activité biologique de l'or et plus généralement des complexes d'or a beaucoup été étudiée depuis plusieurs années.

6 Introduction aux complexes d'or utilisables en biologie et biochimie

Depuis la découverte pionnière des propriétés d'inhibition de la division cellulaire par le *cis*platine (ou *cis*-diaminedichloroplatine^{II}) réalisée par Rosenberg à la fin des années 1960,⁶⁹ les complexes organométalliques et de coordination ont connu un intérêt croissant pour des applications dans les traitements contre le cancer.

Les composés à base d'or sont connus depuis de nombreuses années, et certains sont utilisés pour le traitement de plusieurs maladies. Le mécanisme d'action des complexes d'or est basé sur l'inhibition d'enzymes, telles que la thioredoxine réductase ou la glutathione-S-transférase, qui sont impliquées dans la régulation des mécanismes cellulaires et largement surexprimées dans les cellules cancéreuses.⁷⁰

L'auranofine, complexe d'Au(I) linéaire à 14 électrons, est fortement utilisé dans des traitements contre l'arthrose, ou comme anticancéreux (schéma 1).⁷¹ Le mécanisme d'action anticancéreux de l'auranofine consiste en l'inhibition de la réplication de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse de certaines protéines aux concentrations cytotoxiques.⁷² Des études sur la relation structure-activité ont montré que les ligands phosphine jouaient un rôle prédominant dans l'activité anticancéreuse de ces dérivés d'Au(I).⁷³



Auranofine

Schéma 1.

⁶⁹ (a) Rosenberg B.; Vancamp L.; Krigas T. *Nature* **1965**, *205*, 698-699 (b) Rosenberg B.; Van Camp L.; Grimley E. B.; Thomson A. J. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 1347-1352. (c) Rosenberg B.; Vancamp L.; Trosko J. E.; Mansour V. H. *Nature* **1969**, *222*, 385-386.

⁷⁰ (a) Gromer S.; Arscott L. D.; Williams C. H.; Schirmer R. H.; Becker K. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 20096-20101 (b) De Luca A.; Hartinger C. G.; Dyson P. J.; Lo Bello M. Casini A. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *119*, 38-42.

⁷¹ Kean W. F.; Hart L.; Buchanan W. W. *Br. J. Rheumatol.* **1997**, *36*, 560-572.

⁷² Shaw C. F. III *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589-2600.

⁷³ (a) Ott I.; Qian X.; Xu Y.; Vlecken D. H. W.; Marques I. J.; Kubutat D.; Will J.; Sheldrick W. S.; Jesse P.; Prokop A.; Bagowski C. P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 763-770 (b) Mirabelli C. K.; Johnson R. K.; Hill D. T.; Faucette L. F.; Girard G. R.; Kuo G. Y.; Sung C. M.; Crooke S. T. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 218-223.

En plus de l'engouement autour du platine, l'or a également suscité un intérêt dans la recherche d'un traitement bio-organométallique alternatif contre le cancer. Les premiers composés, sous deux degrés d'oxydation différents : Au(I) et Au(III),⁷⁴ ont montré une activité cytotoxique intéressante *in vitro*, mais une nette réduction de l'effet *in vivo*.

Depuis plusieurs années, de nouveaux complexes de stabilité chimique et physiologique plus compatible avec une utilisation thérapeutique ont donc été décrits.

Des composés d'Au(I) linéaires à 14 électrons avec des ligands phosphole ont été étudiés. Le complexe GoPI ou son analogue possédant un ligand tétraacétate de thioglucose (schéma 2), ont montré une inhibition drastique des enzymes précédemment citées, ainsi qu'une inhibition de la croissance des cellules cancéreuses.⁷⁵

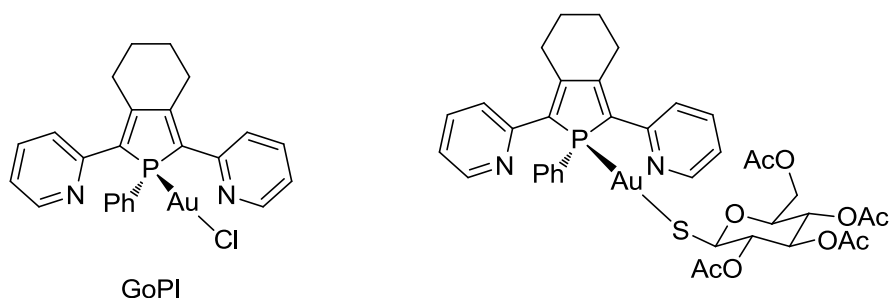


Schéma 2.

Par ailleurs, de nombreux composés diphosphiniques ont été synthétisés, avec par exemple des ligands bidentes tels que la diphénylphosphinoéthane (dppe), ou la diphénylphosphinopropane (dppp) (schéma 3).

⁷⁴ Nobili S.; Mini E.; Landini I.; Gabbiani C.; Casini A.; Messori L. *Med. Res. Rev.* **2010**, *30*, 550-580.

⁷⁵ (a) Deponte M.; Urig S.; Arscott L. D.; Fritz-Wolf K.; Réau R.; Herold-Mende C.; Koncarevic S.; Meyer M.; Davioud-Charvet E.; Ballou D. P.; Williams C. H.; Becker K. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 20628-20637 (b) Urig S.; Fritz-Wolf K.; Réau R.; Herold-Mende C.; Tòth K.; Davioud-Charvet E.; Bagrel D. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1667-1670.

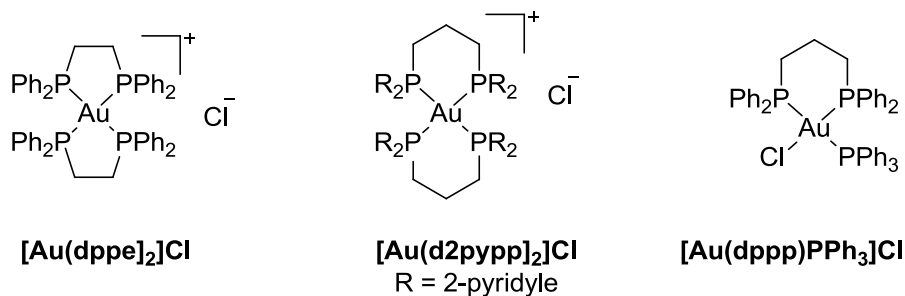


Schéma 3.

Des complexes d'Au(I) cationiques tétraédriques à 18 électrons portant deux équivalents de ligands ont été synthétisés, et également un complexe tétraédrique à 18 électrons d'Au(I) neutre tétracoordiné par une diphosphine, une triphénylphosphine et un chlorure. Ce dernier complexe, décrit par Caruso en 2003,⁷⁶ est très intéressant puisqu'à notre connaissance, seul un autre exemple d'Au(I) neutre tétracoordiné a été rapporté jusque ici,⁷⁷ les complexes d'Au(I) tétracoordinés étant généralement des complexes cationiques. Il est à noter que dans le complexe [Au(dppp)PPh₃]Cl, la longueur de la liaison Au-Cl est de 2,928 Å, ce qui est supérieur de 0,7 Å aux valeurs moyennes usuellement rencontrées. La liaison Au-Cl est donc fragilisée dans ce type de complexe, se rapprochant d'un composé ionique. Le complexe [Au(dppe)₂]Cl a montré une bonne activité anti-tumorale *in vitro* et *in vivo* et provoque des dommages sur des protéines et l'ADN.⁷⁸

La communauté des chimistes s'est intéressée à modifier les ligands de l'or, pour des ligands également σ -donneurs, notamment les carbènes. L'idée étant de pouvoir varier la lipophilicité du complexe en fonction de l'architecture du carbène, ce qui est d'importance majeure lorsque des récepteurs moléculaires ou supramoléculaires organiques spécifiques sont visés. Dans ce contexte, des dizaines de complexes Au^I(NHC) linéaires à 14 électrons ont été synthétisés, la plupart montrant une activité cytotoxique supérieure à celle du *cisplatine* (schéma 4).⁷⁹

⁷⁶ Caruso F.; Rossi M.; Tanski J.; Pettinari C.; Marchetti F. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1737-1742.

⁷⁷ (a) Jenkins D.; Assefa Z.; Kebede A.; Sykora R. *Abstracts, 58th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Augusta, GA, United States*, **2006**, SRM06-567 (b)

⁷⁸ Berners-Price S. J.; Mirabelli C. K.; Johnson R. K.; Mattern M. R.; McCabe F. L.; Faucette L. F.; Sung C.-M.; Mong S.-M.; Sadler P. J.; Crooke S. T. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5486-5493.

⁷⁹ (a) Teyssot M.-L.; Jarrousse A.-S.; Manin M.; Chevy A.; Roche S.; Norre F.; Beaudoin C.; Morel L.; Boyer D.; Mahiou D.; Gautier A. *Dalton Trans.* **2009**, 6894-6902 (b) Barnard P. J.; Berners-Price S. J. *Coord. Chem. Rev.*

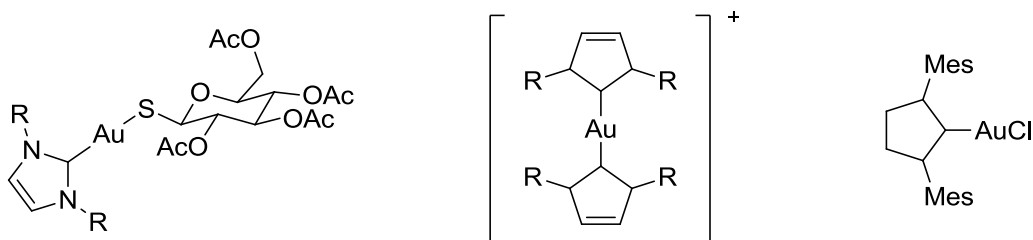


Schéma 4.

Au laboratoire, l'équipe de M. Picquet et celle de D. Monchaud se sont intéressées à la synthèse de complexes *bis*-carbènes de l'au(I) cationiques à motifs caféines (schéma 5) et à l'étude de leurs interactions avec l'ADN. Ils ont réussi à montrer une très forte interaction avec la forme quadruplex de l'ADN. Ils ont également remarqué que cette interaction était sélective avec cette forme particulière de l'ADN, par rapport aux autres conformations possibles.⁸⁰

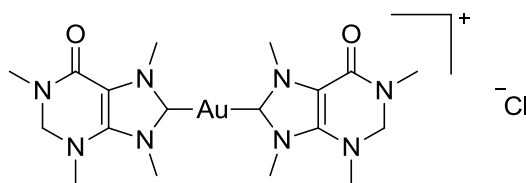


Schéma 5.

Les complexes de l'au(III) se sont également avérés être d'un intérêt structural certain. En effet, l'au(III) possède une configuration d^8 , ce qui le rend iso-électronique du *cis*platine(II) et il mène ainsi à des complexes $[AuX_2L_2]^+$ plans carrés, iso-structuraux du *cis*platine.

La grande majorité des complexes de l'au(III) étudiés dans ce contexte portent des ligands polydentés aminés, cependant quelques exemples font état de ligands soufrés, oxygénés ou encore carbonés.⁸¹

Les premiers complexes de ce type ont été synthétisés à la fin des années 1990, ils

2007, 251, 1889-1902 (c) Barnard P. J.; Baker M. V.; Berners-Price S. J.; Day D. A. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1642-1647.

⁸⁰ Stefan L.; Bertrand B.; Richard P.; Le Gendre P.; Denat F.; Picquet M.; Monchaud D. *ChemBioChem* **2012**, 13, 1905-1912.

⁸¹ (a) Carotti S.; Gueri A.; Mazzei T.; Messori L.; Mini E.; Orioli P. *Inorg. Chim. Acta.* **1998**, 281, 90-94 (b) Messori L.; Abbate F.; Marcon G.; Orioli P.; Fontani M.; Mini E.; Mazzei T.; Carotti S.; O'Connell T.; Zanello P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3541-3548 (c) Gabbiani C.; Casini A.; Messori L. *Gold Bull.* **2007**, 40, 73-81.

comportaient un seul ligand pyridine et deux ou trois chlorures. Ils ont montré une activité cytotoxique correcte, avec une interaction directe sur l'ADN. Ces complexes sont stables en solvants organiques, mais on peut observer une hydrolyse rapide des chlorures en milieu aqueux, inhibant ainsi leur potentiel. Des dérivés de la bipyridine $[(bipy)AuCl_2]^+$ ont par la suite été synthétisés, combinant à la fois stabilité en milieu aqueux et bonne activité cytotoxique. De nouveaux complexes plan-carrés portant des ligands bidentes ont ensuite été synthétisés, intégrant par exemple une phénantroline, un ligand terpyridine ou encore des macrocycles tels que le cyclame ou des porphyrines (schéma 6).

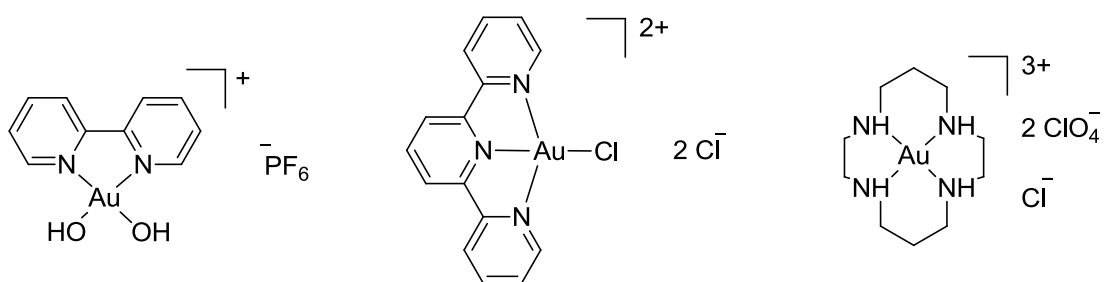


Schéma 6.

Les complexes d'or forment ainsi une famille très étudiée, en tant qu'agents thérapeutiques anticancéreux, dont les propriétés biologiques et physico-chimiques sont modulables par variation des ligands.

7 Chimie de coordination de l'or

La chimie de coordination de l'or a été développée autour des ligands phosphines en majorité, mais des exemples de complexes stabilisés par des amines, des thiols et des carbènes sont aussi connus.

La majorité des complexes d'or(I) sont dicoordinés, linéaires, et possèdent 14 électrons. Cependant, d'autres complexes avec un nombre de coordination différent ont également été caractérisés. Ce sont généralement des complexes tricoordinés trigonaux plans à 16 électrons, ou parfois tétraédriques tétracoordinés cationiques à 18 électrons (schéma 7).

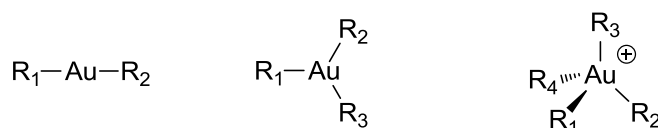
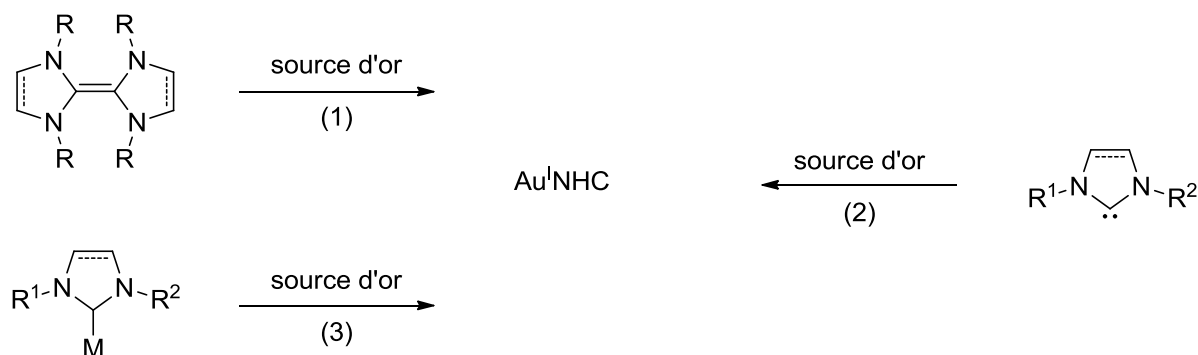


Schéma 7.

7.1 Coordination par des carbènes

7.1.1 Modes de synthèse

Les complexes Au(I) portant un ligand *N*-hétérocarbène (NHC) ont montré un nombre croissant de nouvelles applications en catalyse, ou pour leurs propriétés de luminescence, ou dans des applications biomédicales. Les états d'oxydations les plus stables de l'or sont Au(I) et Au(III), et la chimie des complexes Au(NHC) est nettement dominée par l'Au(I). La chimie des Au^{III}(NHC) a commencé à se développer ces dernières années, mais les exemples isolés restent rares.⁸²



source d'or : (tbt)AuCl, (SMe₂)AuCl, (CO)AuCl, (PPh₃)AuCl

Schéma 8.

Le schéma 8 résume les 3 voies d'accès principales utilisées pour synthétiser les complexes Au^I(NHC) : (1) rupture d'une liaison double électroniquement riche, (2) réaction d'une source de Au(I) un ligand carbène libre, isolé ou synthétisé *in situ* et (3)

⁸² (a) De Fremont P.; Singh R.; Stevens E. D.; Peterson J. L.; Nolan S. P. *Organometallics* **2007**, *26*, 1376-1385. (b) Jothibas R.; Huynh H. V.; Koh L. L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 374-380 (c) Kessler F.; Szesni N.; Maaß C.; Hohberger C.; Weibert B.; Fischer H. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3005-3018.

transmétallation depuis un métal des groupes 6, 7 ou 11.

Un exemple de la première voie de synthèse a été décrit par P. Dixneuf en 1974, c'est la réaction de $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ sur une oléfine électroniquement riche à 115 °C, pour produire le complexe cationique $\text{Au}^+(\text{NHC})_2\text{Cl}^-$ (schéma 9).⁸³

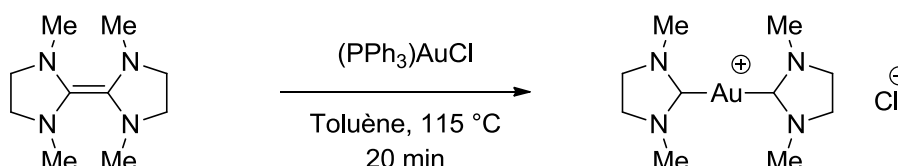


Schéma 9.

Dans le même article il a été montré que la nature du métal peut être changée pour obtenir des complexes de l'iridium, du rhodium, du chrome ou encore du platine.

Cette voie de synthèse a été utilisée plusieurs fois depuis, notamment en 2004 par Özdemir, et la nature des substituants sur l'azote a été modifiée (schéma 10). Les composés synthétisés ont été étudiés pour leur activité anti-microbienne, et les résultats obtenus sont annoncés comme bons lorsque l'azote est fonctionnalisé par des groupements benzyles.⁸⁴

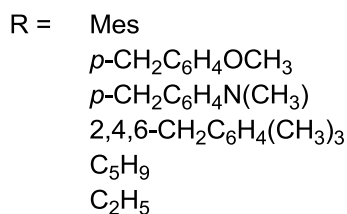
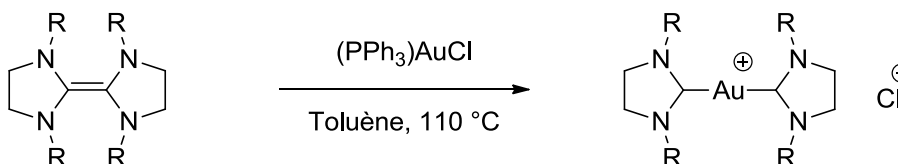


Schéma 10.

⁸³ Centinkaya B; Dixneuf P.; Lappert M. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 1827-1933.

⁸⁴ Özdemir I.; Denizci A.; Öztürk H. T.; Cetinkaya B. *Appl. Organometal. Chem.* **2004**, *18*, 318-322.

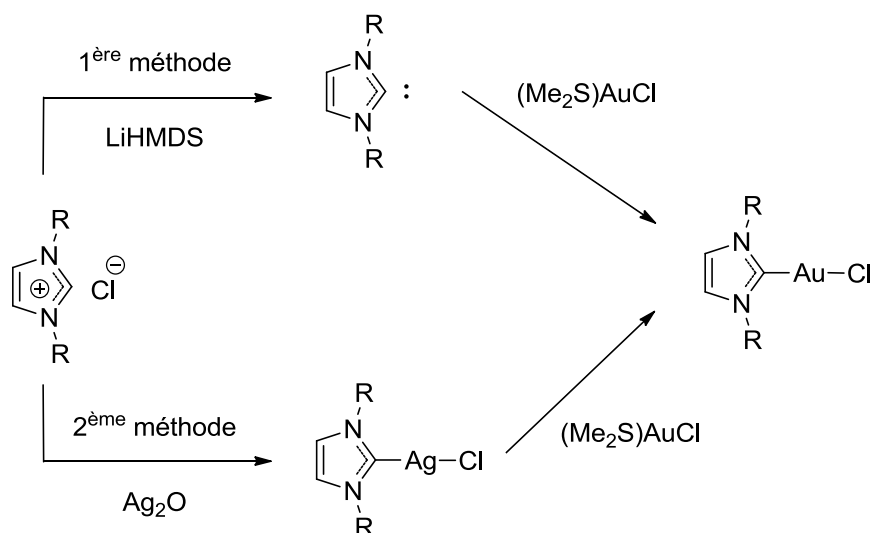
Cette voie de synthèse mène à des complexes Au^I(NHC) cationiques, dicoordinés linéaires. Cependant, le principal défaut de cette voie de synthèse est l'impossibilité d'obtenir des complexes neutres dicoordinés, ou dicoordinés par différents substituants, à moins de préalablement synthétiser le précurseur adéquat.

La deuxième voie de synthèse consiste en la coordination d'un ligand carbène libre à une source d'Au(I). Le carbène pouvant être préparé préalablement ou formé *in situ*. Cette voie de synthèse n'est pas la plus utilisée, et la transmétallation depuis un complexe Ag^I(NHC) regroupe 70 % des résultats rapportés, alors que la voie par synthèse du carbène libre représente environ 20 %.⁸⁵

En 2005, Baker compare les deux dernières méthodes de synthèse des composés Au^I(NHC). La première procédure, par coordination direct du NHC à l'atome Au(I), est la mise en réaction d'une solution de (SMe₂)AuCl à une solution du NHC libre, préalablement formé par déprotonation du sel d'imidazolium choisi par du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS). La deuxième procédure fait intervenir une étape de transmétallation entre Ag(I) et Au(I). Le sel d'imidazolium est préalablement traité par une solution d'oxyde d'argent (Ag₂O) pour donner l'intermédiaire Ag^I(NHC), qui est mis en réaction avec un équivalent de (SMe₂)AuCl, pour donner le complexe Au^I(NHC) recherché (schéma **11**).⁸⁶

⁸⁵ Lin J. C. Y.; Huang R. T. W.; Lee C. S.; Bhattacharyya A.; Hwang W. S.; Lin I. J. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561-3598.

⁸⁶ Baker M. V.; Barnard P. J.; Berners-Price S. J.; Brayshaw S. K.; Hickey J. L.; Skelton B. W.; White A. H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5625-5635.



	Rdt. %	
	1 ^{ère} méthode	2 ^{ème} méthode
R = Me	-	81
R = <i>i</i> -Pr	31	70
R = <i>n</i> -Bu	51	73
R = <i>t</i> -Bu	45	89
R = Cy	42	60
R = Mes	-	82

Schéma 11.

La 1^{ère} méthode de synthèse ne donne que des résultats moyens, quand la deuxième méthode, *via* la transmétallation avec l'argent, mène à de bons résultats, compris entre 60 et 82 % de rendement. L'utilisation d'un intermédiaire Ag^I(NHC) permet donc en général d'obtenir de meilleurs résultats synthétiques.

7.1.2 Applications des complexes Au^I(NHC) en catalyse homogène

La catalyse homogène à l'or est source de nouvelles réactions catalytiques. Même si l'utilisation catalytique de simples sels d'Au(I) ou d'Au(III) a été rapportée, la plupart des exemples emploient des complexes de chlorure d'or (I), portant en plus un ligand monodente donneur σ : (PPh₃)AuCl étant l'exemple le plus décrit.

Ces composés linéaires dicoordinés peuvent être activés par un abstracteur d'ion chlorure, typiquement un sel d'argent, pour générer un complexe cationique monocoordiné, qui requiert alors une stabilisation électronique forte par son ligand, les carbènes *N*-

hétérocycliques étant d'excellent σ -donneurs, il n'est pas surprenant qu'ils soient de plus en plus employés en catalyse homogène à l'or.

Le premier exemple de réaction catalysée à l'or en utilisant un carbène NHC en ligand a été décrit par Herrmann en 2003. Il effectue l'addition de l'eau à un alcyne interne non-activé, le 3-hexyne, en utilisant 0,5 % molaire de complexe d'or et en ajoutant du tris-(pentafluorophényl)borane en tant que co-catalyseur, dans le THF à température ambiante. Le produit cherché est obtenu avec un rendement faible, de seulement 30 % (schéma 12).⁸⁷

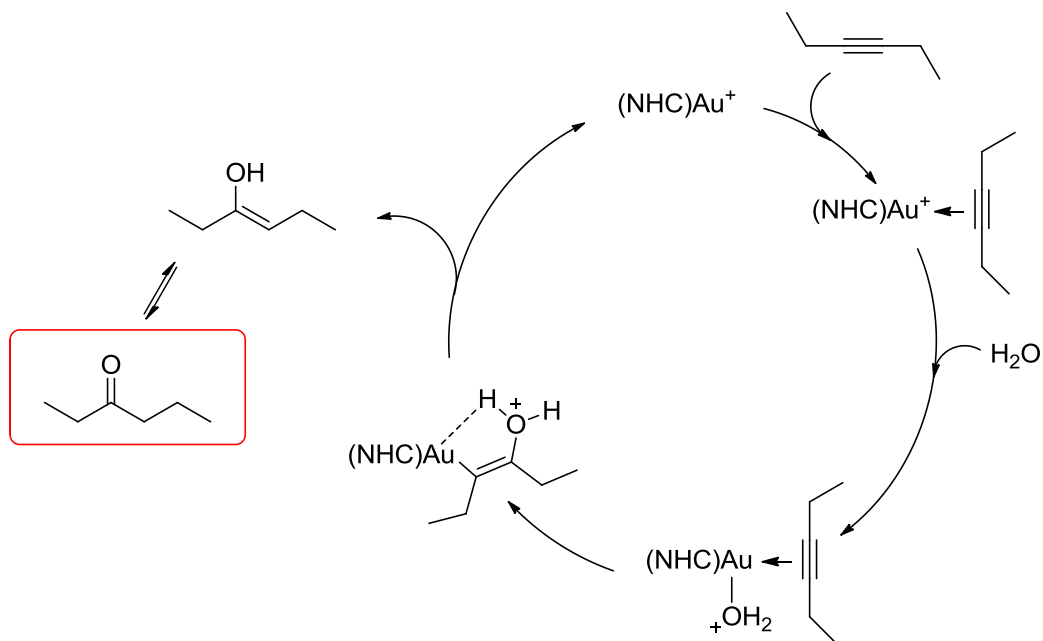
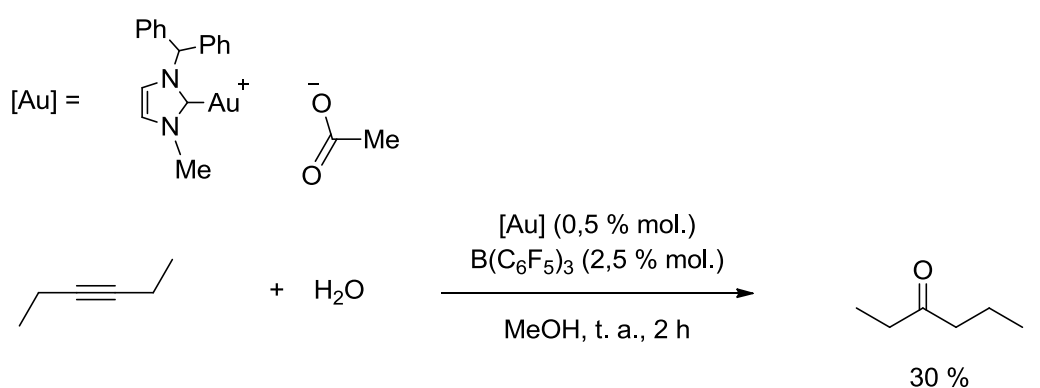


Schéma 12.

⁸⁷ Schneider S. K.; Herrmann W. A.; Herdtweck E. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2003**, 629, 2363-2370.

Les auteurs ont montré que l'analogue chloré de ce complexe ne menait à aucun produit de couplage, et que changer la nature du contre-ion pour l'acétate permettait d'obtenir de meilleurs rendements, ce qui indique le rôle potentiellement important de l'anion dans la chimie de l'Au(I) cationique. Malgré des résultats modestes, cet exemple valide l'utilisation de NHC en tant que ligands pour la catalyse à l'or.

En 2006, Echavarren décrit la synthèse d'un complexe or-carbène et son utilisation pour la cyclisation catalytique intramoléculaire d'énynes avec des alcènes. Il observe que ce couplage est réalisé nettement plus efficacement en présence d'un complexe or-carbène qu'un complexe or-phosphine (schéma 13).⁸⁸

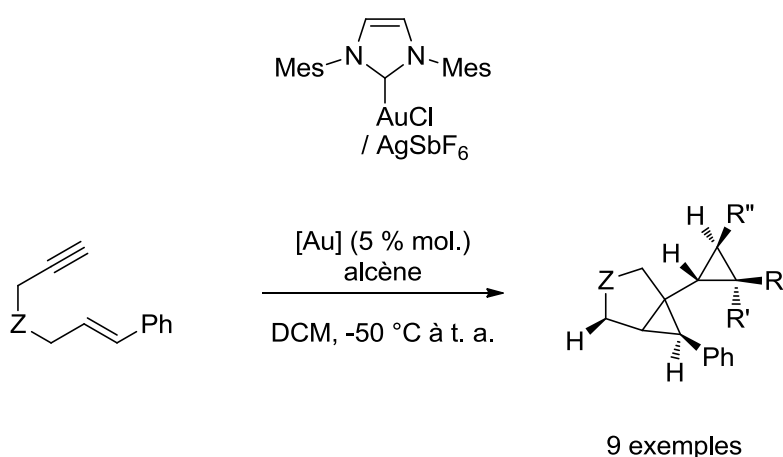


Schéma 13.

Nous pouvons noter les travaux de Nolan dans lesquels il étudie l'influence de l'encombrement stérique des carbènes (voir ligands schéma 15) sur le rendement de la réaction de réarrangement allylique du 1-phénylallylacétate (schéma 14).⁸⁹

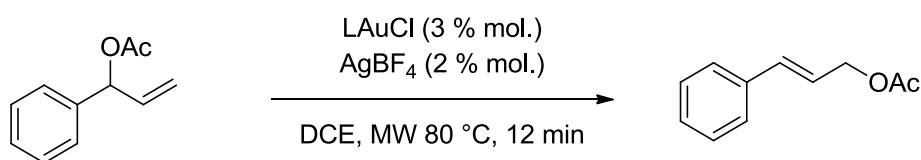


Schéma 14.

⁸⁸ Lopez S.; Herrero-Gomez E.; Perez-Galan P.; Nieto-Oberhuber C.; Echavarren A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029-6032.

⁸⁹ Marion N.; Gealageas R.; Nolan S. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2653-2656.

La réaction se déroule dans le dichloroéthane à 80 °C par chauffage micro-onde, en présence de 3 % molaire de complexe d'or et 2 % molaire de tétrafluoroborate d'argent. AgBF₄ est introduit en défaut afin d'éviter la possible formation d'un complexe Ag^I(NHC) qui pourrait également catalyser la réaction.

Les ligands utilisés présentent tous le même squelette mais diffèrent nettement par leur encombrement stérique. L'auteur remarque que les NHC les plus encombrés mènent aux meilleurs rendements. De plus la triphénylphosphine a été comparée aux différents NHC, mais les résultats sont nettement moins bons. Cependant la triphénylphosphine n'est pas une référence de ligand encombré, la tri-*tert*-butylphosphine aurait peut-être donné un résultat différent (schéma 15).

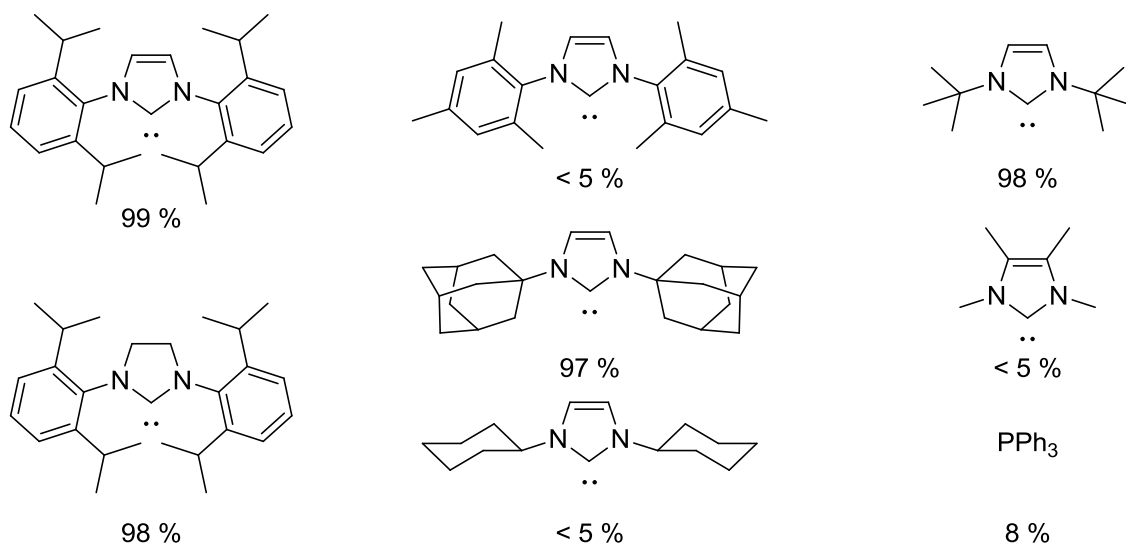


Schéma 15.

Widenhoefer a rapporté la réaction catalysée à l'or entre le 1-phénylpropan-1-ol et le 3-méthyl-1,2-butadiène, catalysée par un mélange 1:1 d'un complexe de Au^I(NHC) et le sel d'argent AgOTf. Il effectue ainsi la synthèse régio- et stéréosélective d'éthers allyliques (schéma 16).⁹⁰

⁹⁰ Zhang Z; Widenhoefer R. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2079-2081.

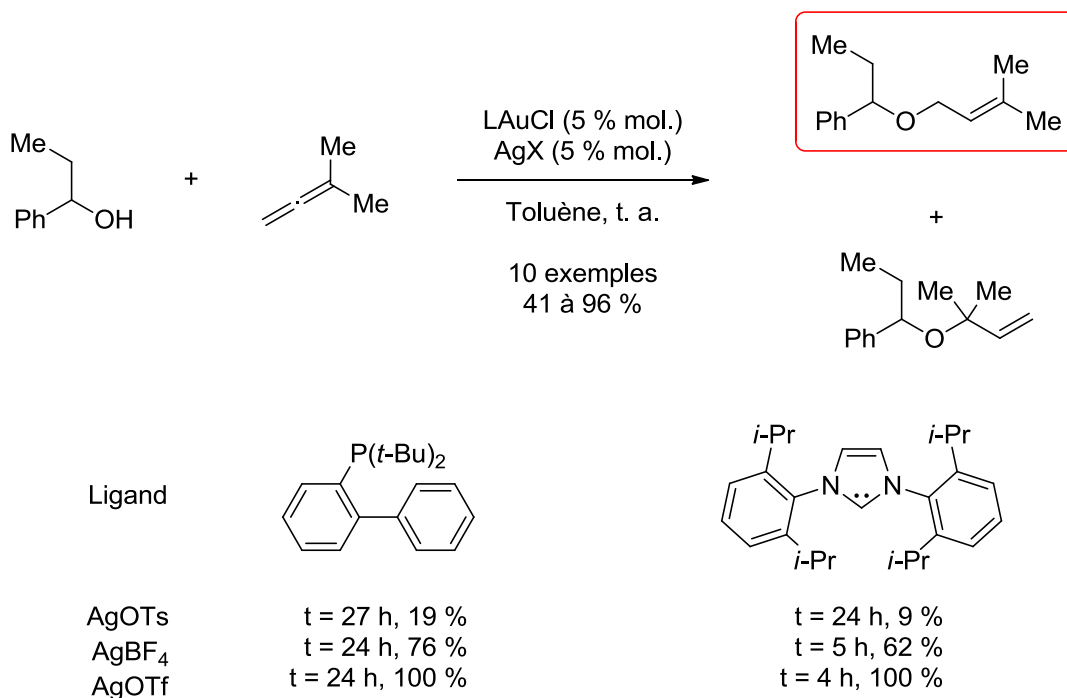


Schéma 16.

Il compare les résultats obtenus en utilisant deux ligands entièrement différents. D'une part il utilise la phosphine [P(*t*-Bu)₂o-biphényl], et d'autre part le carbène *N*-hétérocyclique 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidene, les deux en combinaison avec un sel d'argent, soit AgOTs, AgBF₄ ou AgOTf pour générer *in situ* un complexe d'or cationique.

A l'inverse des deux autres sels d'argent, l'utilisation d'AgOTf permet d'atteindre dans les deux cas une conversion totale et un rapport 99:1 entre les deux produits, en faveur du composé recherché. Cependant, le temps de réaction est de 24 h en utilisant la phosphine quand le NHC permet de le réduire à 4 h. Bien qu'une étude mécanistique soit faite, aucune explication quant à la différence de sélectivité selon les sels d'argent utilisés n'est proposée (schéma 17).

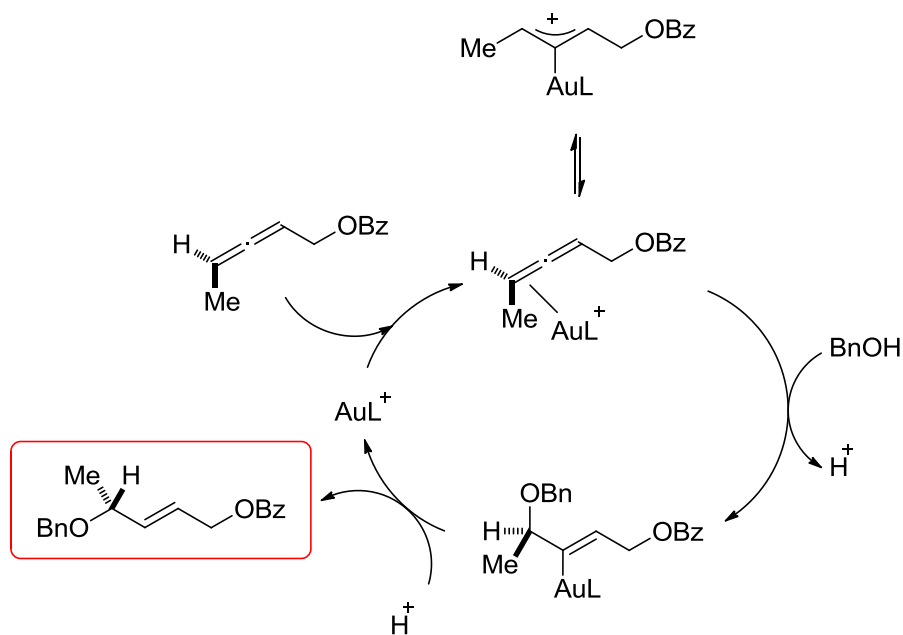
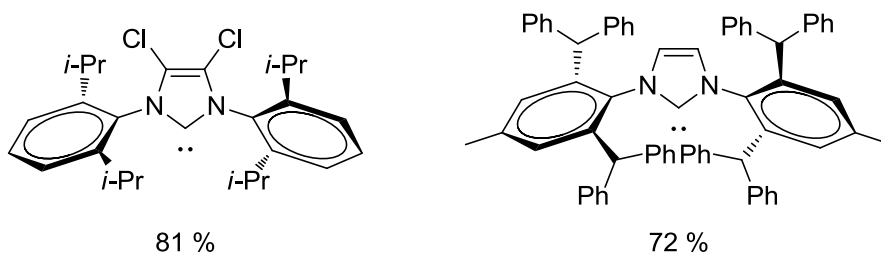
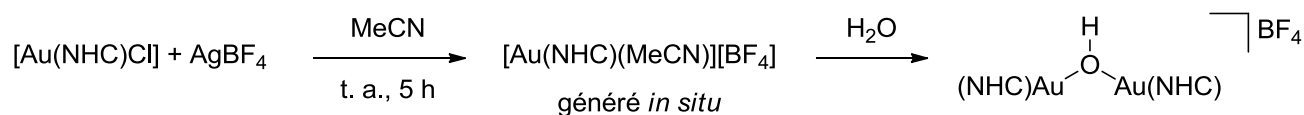


Schéma 17.

En 2013, Nolan publie la synthèse d'une série de complexes dinucléaires de l'or à partir de différents NHC via un intermédiaire cationique d' $Au^I(NHC)$ (schéma 18). Dans les complexes synthétisés, l' $Au(I)$ possède 14 électrons, il est dicoordiné linéaire.



NHC =

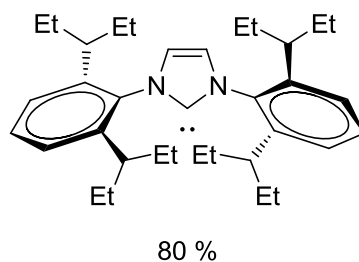
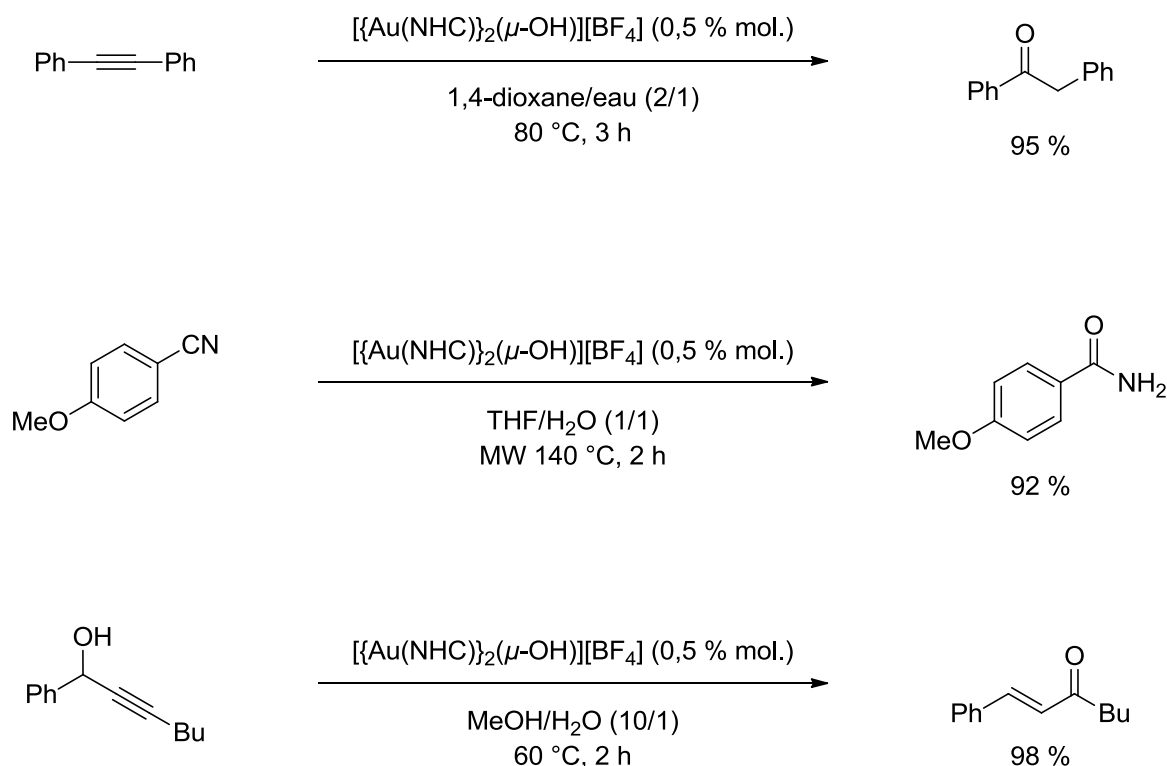


Schéma 18.

Il utilise par la suite ces complexes dans des réactions catalytiques d'hydratation d'alcynes et de nitriles, et également dans un réarrangement de Meyer-Schuster. Chaque réaction nécessitant un complexe différent, nous pouvons nous rendre compte de la polyvalence de ces composés, d'autant plus qu'ils ne requièrent aucun additif de type sel d'argent, ayant généralement pour but de générer *in situ* un or cationique (schéma 19).⁹¹



Réarrangement de Meyer-Schuster

Schéma 19.

Les résultats obtenus par l'utilisation de carbènes sont prometteurs, cependant la manipulation de carbène n'est pas aisée. Exceptés certains carbènes, ces composés sont la plupart du temps sensibles à l'air et à l'eau, ils ne figurent pas encore parmi les ligands de choix pour une utilisation catalytique à grande échelle.

⁹¹ Gomez-Suarez A.; Oonishi Y.; Meiries S.; Nolan S. P. *Organometallics* **2013**, 32, 1106-1111.

7.2 Coordination par des phosphines

La synthèse de complexes neutres Au-phosphine est simple étant donné qu'il suffit généralement de mettre les deux composés en réaction pour obtenir le complexe recherché.

Ainsi, la formation d'halogénures d'or (I) linéaires, monocoordinés par une phosphine est largement décrite dans la bibliographie. Si les premiers exemples de complexes simples $(PPh_3)AuCl$ datent de 1963,⁹² depuis une vingtaine d'années, de très nombreuses équipes se sont intéressées à la synthèse de complexes d'or avec des ligands bidentés, comme par exemple la BINAP,⁹³ ou la XantPhos,⁹⁴ et aux propriétés que peuvent apporter ces édifices. Les complexes d'or au départ de polyphosphines sont quant-à-eux très peu nombreux.

7.2.1 Monophosphines

Le complexe monophosphine-Au(I) le plus décrit est de loin $(PPh_3)AuCl$, complexe linéaire d'Au(I) à 14 électrons. Son accessibilité commerciale, la simplicité de sa synthèse ou encore sa stabilité en font évidemment un excellent catalyseur, actif dans diverses réactions.

En 2003, Sommer décrit l'hydroarylation directe d'alcynes terminaux en présence de différents catalyseurs à l'or. En utilisant le trichlorure d'Au(III) $AuCl_3$ combiné à un abstracteur d'ions chlorure, l'hexafluoroantimonate d'argent $AgSbF_6$ dans le nitrométhane à 50 °C, il observe l'hydroarylation sélective conduisant à l'alcène ramifié, alors qu'en utilisant le complexe d'Au(I) $(PPh_3)AuCl$, le produit de réaction est sélectivement le produit d'hydroarylation linéaire (schéma 20).⁹⁵

⁹² (a) Coates G. E.; Parkin C. J. *Chem. Soc.* **1963**, 421-429 (b) Green J. H. S.; Kynaston W.; Paisley H. M. *Spectrochim. Acta.* **1963**, 549-564.

⁹³ Kojima M.; Mikami K. *Synlett* **2012**, 23, 62-65.

⁹⁴ Pintado-Alba A.; de la Riva H.; Nieuwhuyzen M.; Bautista D.; Raithby P. R.; Sparkes H. A.; Teat S. J.; Lopez-de-Luzuriaga J. M.; Lagunas M. C. *Dalton Trans.* **2004**, 3458-3467.

⁹⁵ Reetz M. T.; Sommer K. *J. Org. Chem.* **2003**, 3485-3496.

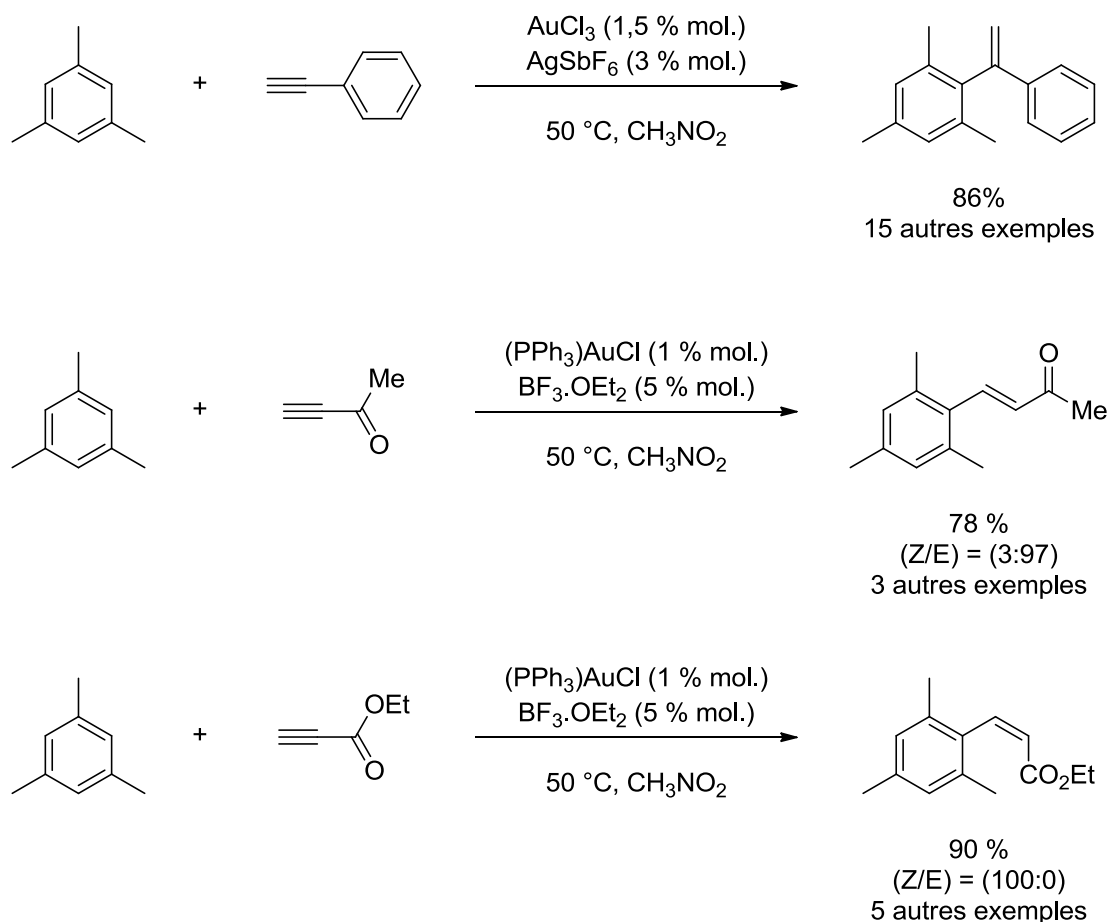


Schéma 20.

En fonction de la nature de l'alcyne, l'auteur propose deux cycles catalytiques différents, où la régiosélectivité de l'addition est déterminée par des facteurs électroniques. Dans le cas du phénylacétylène, le complexe π **A** subit une substitution électrophile aromatique avec l'arène, pour former un intermédiaire vinyl-Au **B**. Une addition de type Markovnikov est observée. L'ion H^+ précédemment relargué vient protoner l'intermédiaire **B**, produisant la molécule cible et régénérant le catalyseur (schéma **21**).

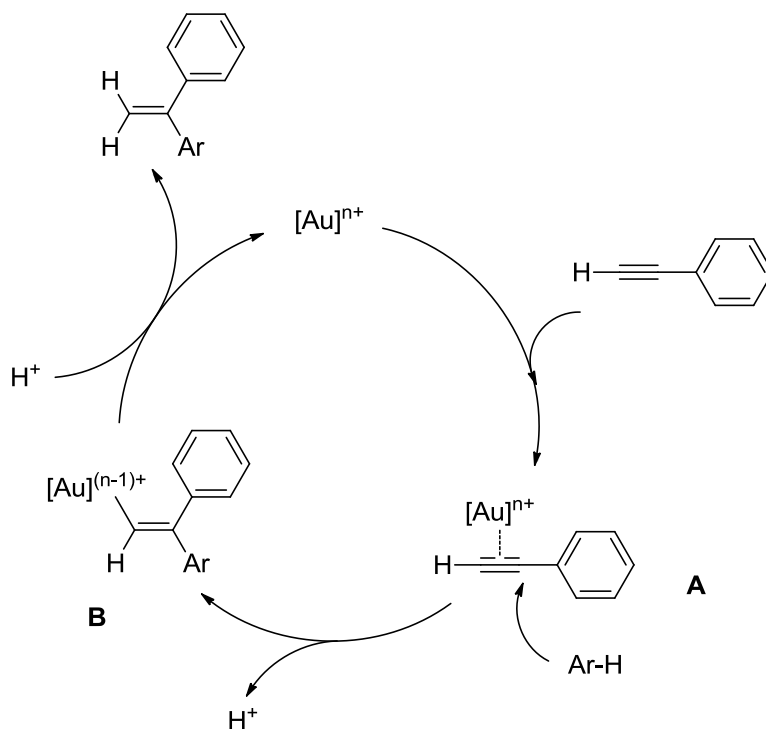


Schéma 21.

Dans le cadre du propiolate d'éthyle, le mécanisme proposé est décrit schéma 22. Le complexe cationique d'or coordine l'alcyne pour former le complexe π A. L'attaque nucléophile de l'arène depuis le côté opposé (addition de Michael) mène à la formation de l'intermédiaire vinyl-Au B, qui est stéréospécifiquement protoné pour former l'oléfine Z.

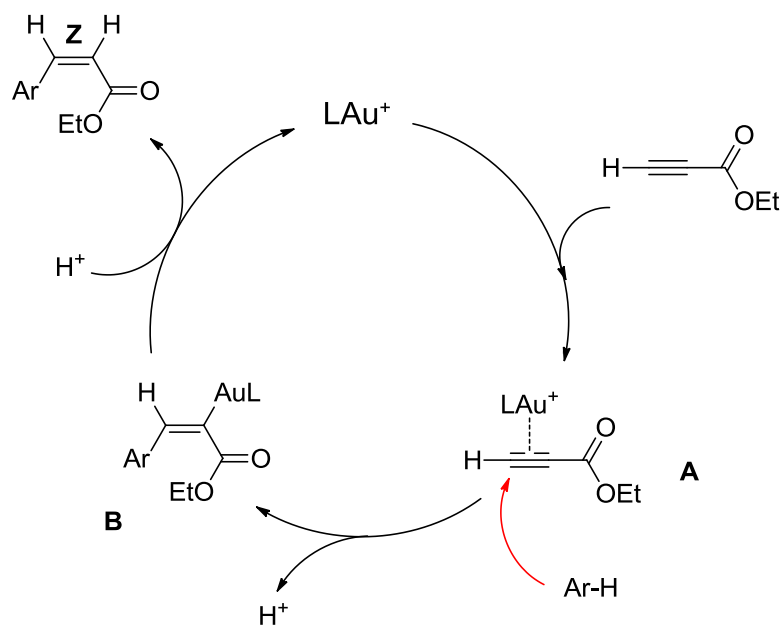


Schéma 22.

En 2006, Krause décrit la synthèse d'éthers tétrahydrofuranyles par une réaction tandem de cycloisomérisation-hydroalkoxylation de divers alcool homopropargylique, en présence d'un alcool et d'un système basé sur deux catalyseurs : un complexe d'or et un acide de Brønsted (schéma 23).⁹⁶

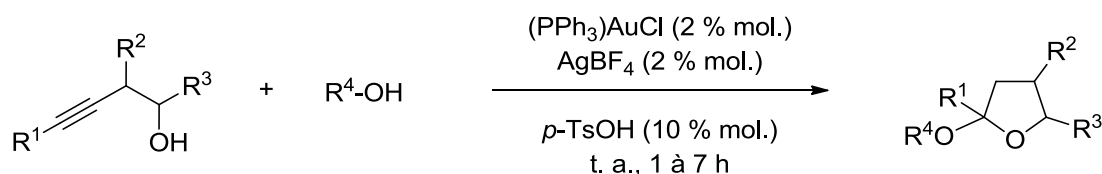


Schéma 23.

La synthèse peut être divisée en deux étapes distinctes. Premièrement, la formation par catalyse à l'or d'un dihydrofurane, puis la synthèse du tétrahydrofurane par catalyse par un acide de Brønsted.

Le complexe d'Au(I) utilisé ici est une nouvelle fois $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}$, à hauteur de 2 % molaire. Alors que le complexe seul est inactif, l'auteur remarque que la formation d'une espèce cationique d'or, par ajout de sel d'argent AgBF_4 permet la synthèse rapide et efficace du dihydrofurane souhaité. L'utilisation d'une quantité catalytique de l'acide paratoluènesolfonique ($p\text{-TsOH}$) permet la synthèse de tétrahydrofurane. Alors que plusieurs complexes d'or (I) ou (III) ont été testés pour cette réaction, l'auteur n'a pas tenté de voir si d'autres acides étaient plus efficaces que $p\text{-TsOH}$.

Cependant, l'utilisation de l'acide chloraurique (HAuCl_4), qui combine à la fois le catalyseur à l'or et l'acide de Brønsted, permet d'obtenir des résultats corrects et de supprimer l'acide paratoluènesolfonique de l'équation. Cependant, le temps de réaction étant multiplié par huit, et la différence de coût entre les différents composés ne jouant pas en la faveur de HAuCl_4 , Krause a sélectionné le premier système, $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}/\text{AgBF}_4$ et $p\text{-TsOH}$.

Le mécanisme proposé combine deux cycles catalytiques et commence par la coordination du catalyseur à la triple liaison pour former le complexe π **B**. Cet intermédiaire

⁹⁶ Belting V.; Krause N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489-4492.

subit ensuite une attaque nucléophile intramoléculaire de l'oxygène, et est transformé en complexe σ **C**. La protodémétallation de ce dernier mène au 2,3-dihydrofurane **D** et régénère le catalyseur dans le premier cycle.

Le dihydrofurane entre ensuite dans le deuxième cycle et est transformé en l'intermédiaire **E** par protonation de la double liaison, puis en l'intermédiaire **F** par attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation en position 2. Finalement, la déprotonation régénère le proton dans le cycle et permet d'obtenir le produit désiré **G** (schéma 24).

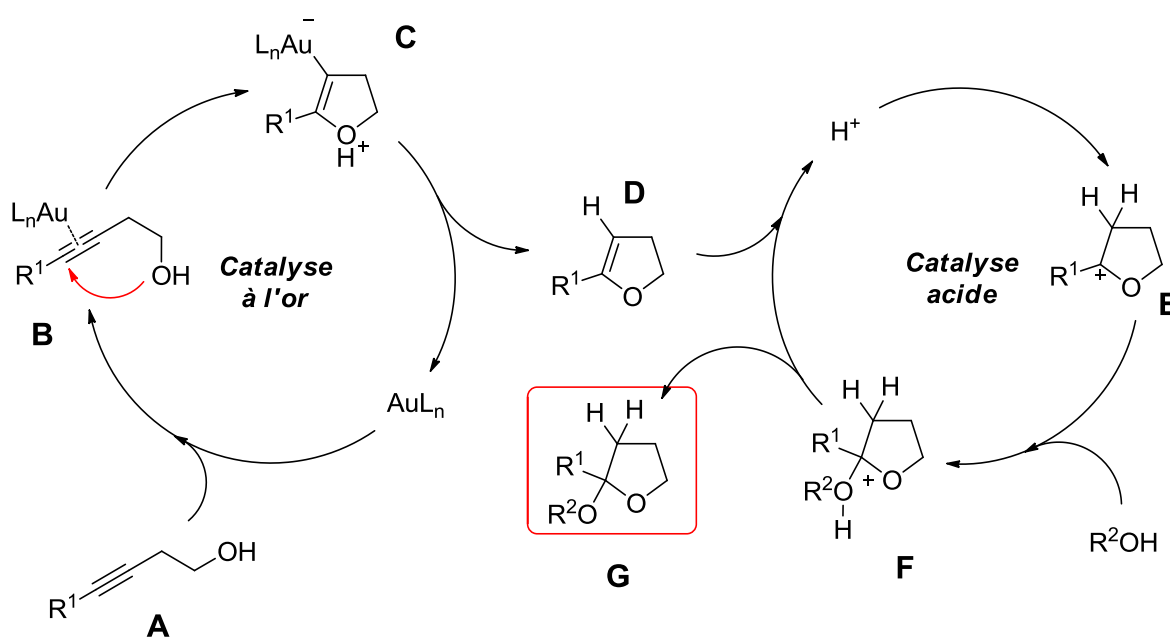


Schéma 24.

Comme nous venons de le voir dans les deux exemples précédents, l'or a une grande capacité à activer les liaisons multiples et particulièrement les triples liaisons. Tanaka et *al.* en 2003, synthétisent des imines par réaction intermoléculaire entre des alcynes et l'aniline, en utilisant (PPh₃)AuMe, en catalyseur et un acide de Brønsted en support H₃PW₁₂O₄₀, permettant l'activation de l'or (schéma 25).⁹⁷

⁹⁷ Mizushima E.; Hayashi T.; Tanaka M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3349-3352.

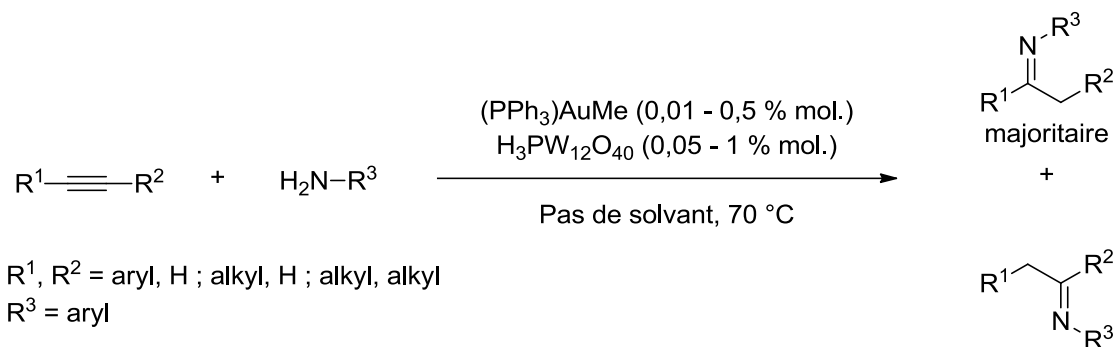


Schéma 25.

Les résultats obtenus sont très bons, vingt produits sont synthétisés, les rendements allant de 59 à 99 % molaire. Le mécanisme proposé pour la réaction reprend les étapes classiques des mécanismes déjà présentés précédemment, jusqu'à la formation du complexe π . Cependant, l'étape suivante n'est pas l'attaque nucléophile de l'amine sur la triple liaison, mais la coordination de l'amine au centre métallique, puis l'addition *anti*-Markovnikov sur l'alcyne pour former le complexe Au^I-énamine. Par la suite l'énamine est libérée dans le milieu et donne l'imine par tautomérisation (schéma 26).

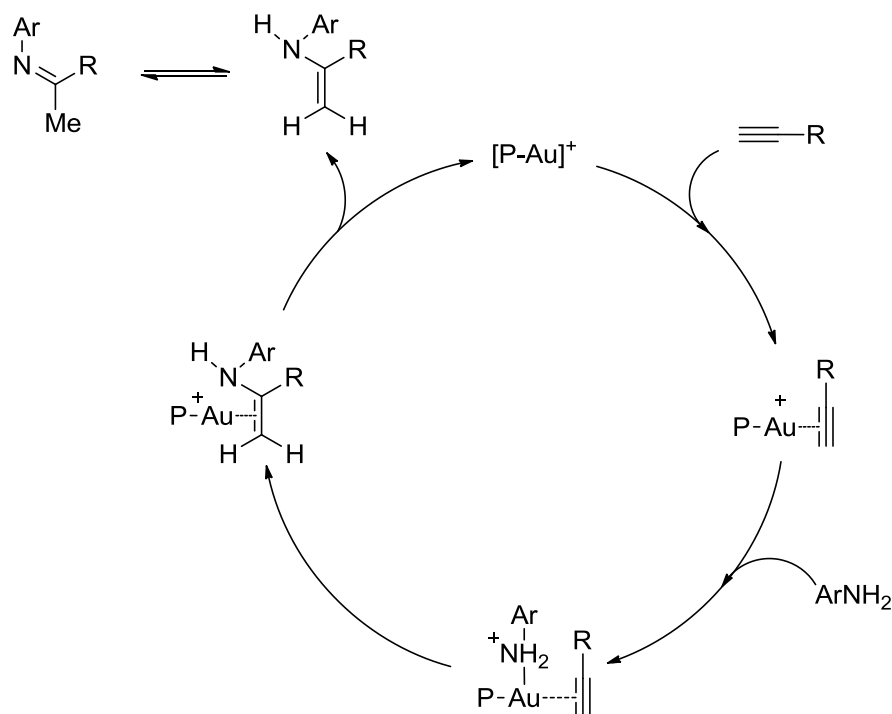
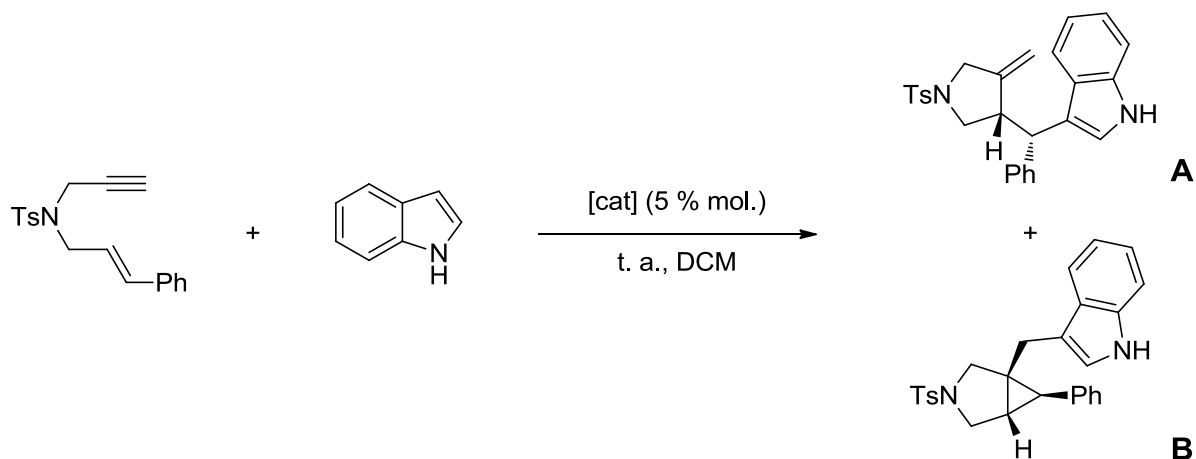


Schéma 26.

En complément de ses travaux sur la cyclopropanation de 1,6-enynes catalysée par un complexe $Au^I(NHC)$,⁹⁸ Echavarren a également décrit l'hydroarylation cyclisante de 1,6-enynes, catalysée cette fois-ci par un complexe $Au(I)$ -phosphine, avec une intéressante diversification du ligand monophosphoré, qui est généralement absente des études catalytiques conduites.⁹⁸ Durant l'optimisation du système, il compare les résultats obtenus entre une phosphine très riche en électrons et un phosphite très électroattracteur, ainsi qu'avec le ligand NHC encombré utilisé auparavant (schéma 27).



catalyseurs :

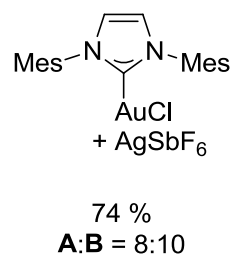
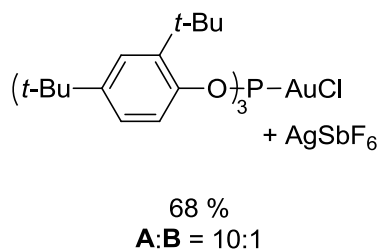
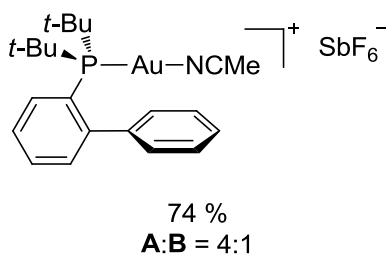


Schéma 27.

Alors que le rendement est sensiblement le même pour les différents systèmes, la sélectivité en produit A est de 10:1 lorsque le ligand phosphite est utilisé. En utilisant une variété d'aryle substitués et quelques hétéroaryle, dix produits de couplages ont pu être obtenus avec des rendements allant de 49 à 78 %, la sélectivité n'étant pas indiquée.

⁹⁸ Amijs C. H. M.; Ferrer C.; Echavarren A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 698-700.

Une monophosphine couplée à un Au(I) est donc un excellent activateur de liaisons multiples, comme le montrent également les travaux de Liu ou de Gagosz sur la cyclisation intramoléculaire de diyne (schéma 28 et 29).^{99,100}

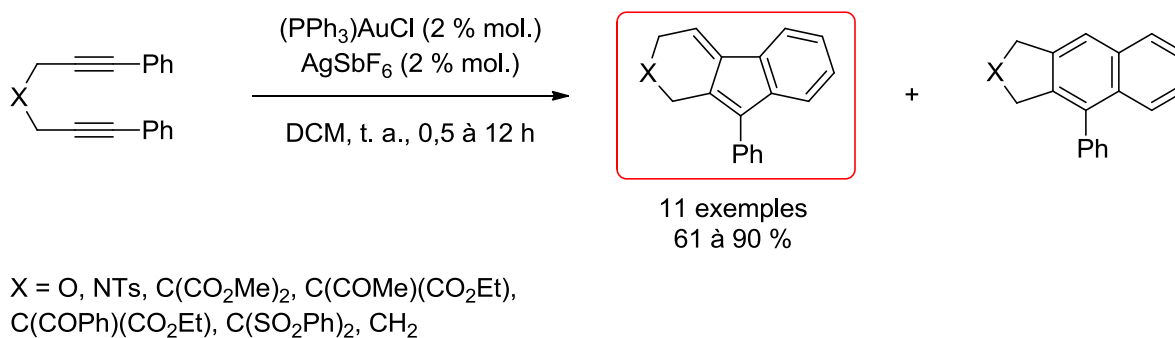


Schéma 28.

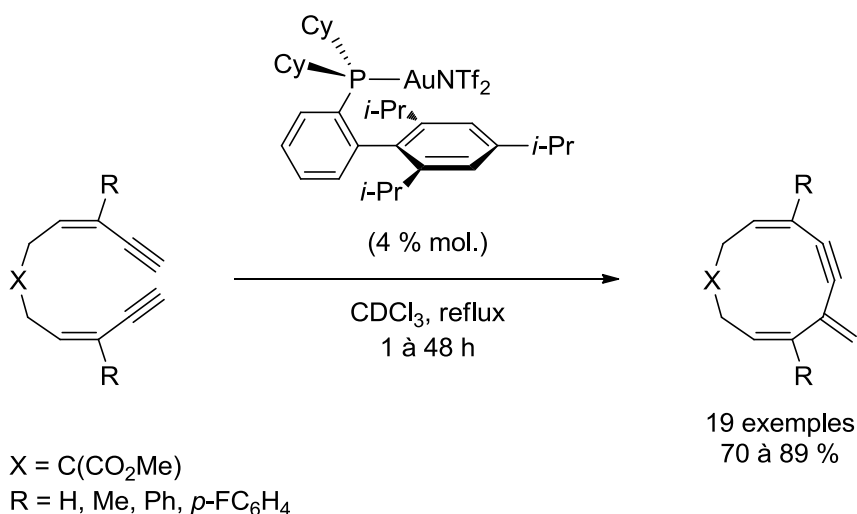


Schéma 29.

En généralisant largement, on peut résumer la réactivité de Au(I) autour des liaisons triples ainsi comme indiqué sur le schéma 30.

⁹⁹ Lian J.-J.; Chen P.-C.; Lin Y.-P.; Ting H.-C.; Lin R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372-11373.

¹⁰⁰ Odabachian Y.; Le Goff X. F.; Gagosz F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8966-8970.

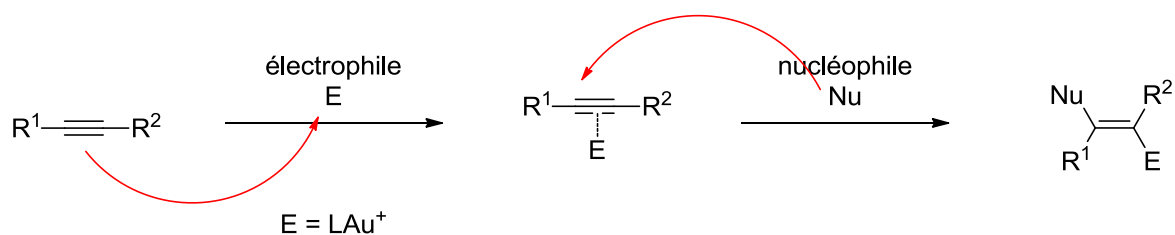


Schéma 30.

La première étape de la réaction étant la formation du complexe π d'Au(I) pour activer la triple liaison vis-à-vis de l'attaque nucléophile, puis attaque nucléophile, dont la régiosélectivité semble pouvoir être contrôlée par l'utilisation d'un ligand ou l'influence stérique/électronique de R^1 , R^2 , puis protonation du complexe σ d'Au(I) et formation du produit désiré.

Comme on peut s'en rendre compte dans le cadre de l'utilisation des complexes monophosphines-or, la complexité structurale du ligand n'est pas tellement recherchée. Les travaux sont plus portés autour de la densité électronique du ligand, qui peut enrichir ou appauvrir l'or et ainsi augmenter sa réactivité vis-à-vis de la formation du complexe π , généralement la première étape d'une catalyse à l'or.

Les mises-au-point bibliographiques publiées sur les complexes d'or et leurs activités catalytiques font état de l'utilisation quasi-exclusive de monophosphines en tant que ligands, et largement plus de la moitié de celles-ci concernent la triphénylphosphine PPh_3 .¹⁰¹

Cependant, quelques exemples démontrent que les diphosphines peuvent avoir un intérêt et qu'elles apportent des propriétés complémentaires aux complexes d'or, que ce soit en catalyse, ou dans le domaine de la luminescence.

¹⁰¹ (a) Hashmi A. S. *Gold. Bull.* **2003**, *36*, 3-9 (b) Hashmi A. S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211 (c) Skouta R.; Li C.-J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4917-4938.

7.2.2 Les complexes de coordination des diphosphines

Les exemples traitant de l'utilisation de complexes d'Au(I)-diphosphines en catalyse sont très rares en comparaison des monophosphines vues précédemment. La structure généralement plus sophistiquée de ces ligands n'apportent peut-être pas encore de propriétés assez intéressantes au centre métallique. Cependant, la catalyse à l'or étant beaucoup plus jeune que les réactions de catalyse plus classiques aux métaux tels que le cuivre ou le palladium, on peut penser que la communauté de chimistes n'a pas encore exploré tout le potentiel des complexes diphosphine de l'or.

Quelques rares réactions catalytiques ont été cependant rapportées, notamment par Ito en 1995. Il décrit la synthèse intermoléculaire par cyclisation d'oxazolines à partir d'un aldéhyde et d'un α -isocyano amide de Weinreb¹⁰² Le ligand utilisé ici est une bis(diphénylphosphine) chirale à squelette ferrocénique, substituée en position 2 par un groupement éthylamino chiral (schéma 31).

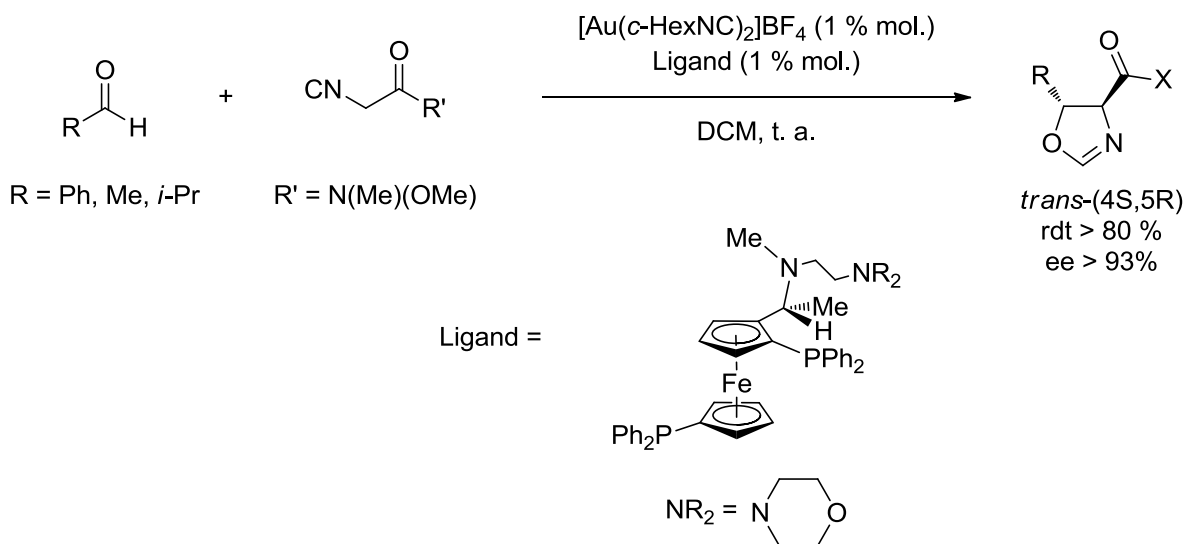


Schéma 31.

L'utilisation de cette diphosphine dans le cadre de cette catalyse permet de synthétiser des oxazolines optiquement actives, avec de bons rendements, et avec de bons excès énantiomériques (> 93 %). La chiralité du produit final est expliquée par l'intermédiaire

réactionnel présenté schéma **32**, où l'amine terminale vient déprotoner un proton activé du dérivé isocyanate coordonné à l'or, formant une paire ionique entre l'énolate et l'ammonium. Cette interaction attractive permet un réarrangement de l'énolate et de l'aldéhyde au niveau de l'or, formant un aldol qui cyclise immédiatement pour donner l'oxazoline, qui se décoordine de l'or au profit de nouveaux réactifs de départ.

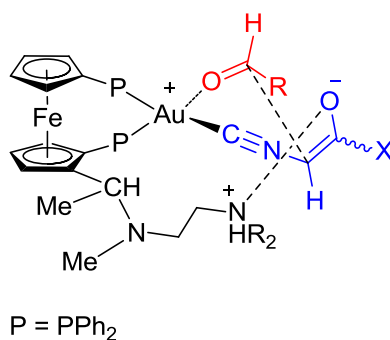


Schéma 32.

Plus récemment, Sawamura a décrit l'utilisation de la diposphine rigide XantPhos (ci-contre) couplée à du chlorure d'or (I) pour la silylation d'alcool avec une très haute sélectivité, et une excellente tolérance à différents groupes fonctionnels, comme les alcènes, les alcynes, les halogénures d'alkyle, ou les cétones (schéma **33**). L'optimisation catalytique du système montre clairement que la XantPhos surpasse tous les autres ligands testés (PPh₃, dppe, dppp, dppb, dppf, DPEphos, DBFphos), et seule la dppf permet de dépasser les 10 % de rendement, quand la XantPhos procure un rendement quantitatif.¹⁰³

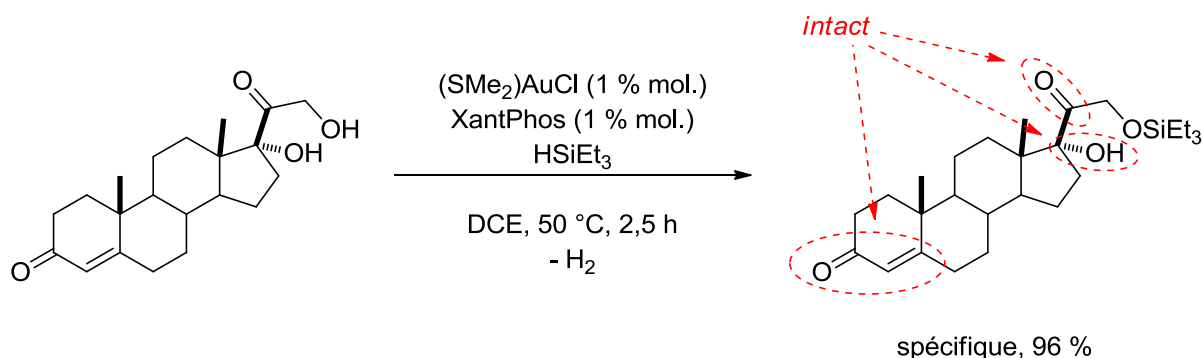
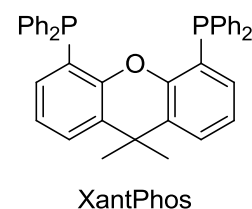


Schéma 33.

¹⁰² Sawamura M.; Nakayama Y.; Kato T.; Ito Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1727-1732.

¹⁰³ Ito H.; Takagi K.; Miyahara T.; Sawamura M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3001-3004.

Bien que les résultats obtenus soit tout à fait excellents, aucune explication n'est apportée quant à la sélectivité de la réaction, ni par rapport aux bénéfices de la XantPhos comparés autres diphosphines utilisées, ou par rapport aux monophosphines.

Si on regarde plus attentivement les ligands utilisés, on se rend compte que la XantPhos est parmi les plus rigides de tous avec la DBFphos, mais cette dernière a un angle de morsure certainement plus important que la XantPhos, ce qui pourrait défavoriser la formation d'un complexe d'or tricoordiné (schéma 34).

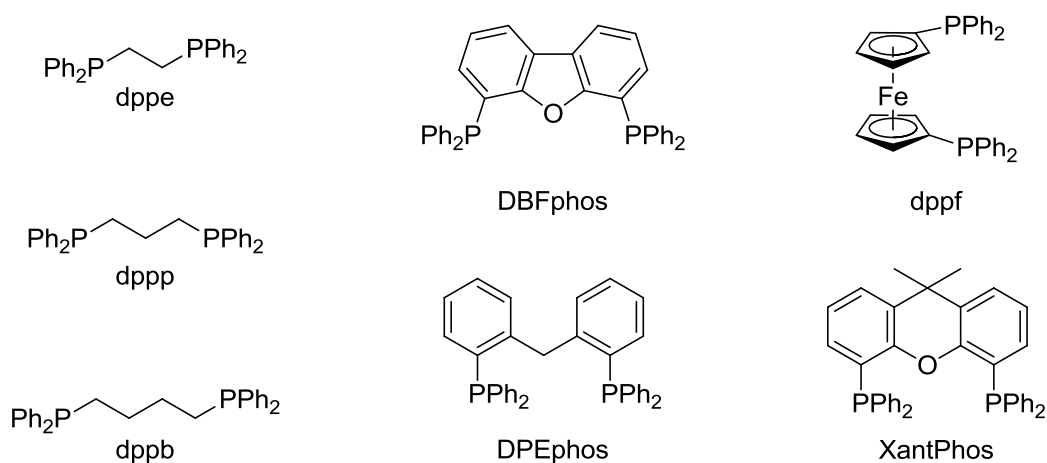


Schéma 34.

En recherchant des structures cristallographiques des complexes ligand-AuCl, on se rend compte que seul le complexe (XantPhos)AuCl a été isolé, l'atome d'Au(I) de ce complexe est bien tricoordiné trigonal plan à 16 électrons, les liaisons Au-P mesurent 2,33 Å et l'angle P1-Au-P2 mesure 116,73 ° (schéma 35).¹⁰⁴

¹⁰⁴ Ito H.; Saito T.; Miyahara T.; Zhong C.; Sawamura M. *Organometallics* **2009**, *48*, 4829-4840.

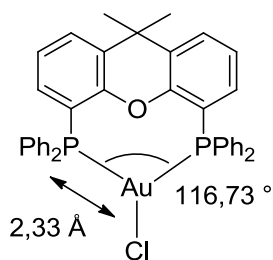


Schéma 35.

Les travaux d'Uemura ont porté sur la cyclisation asymétrique intramoléculaire de complexes de chrome avec une très haute énantiosélectivité (schéma 36).¹⁰⁵

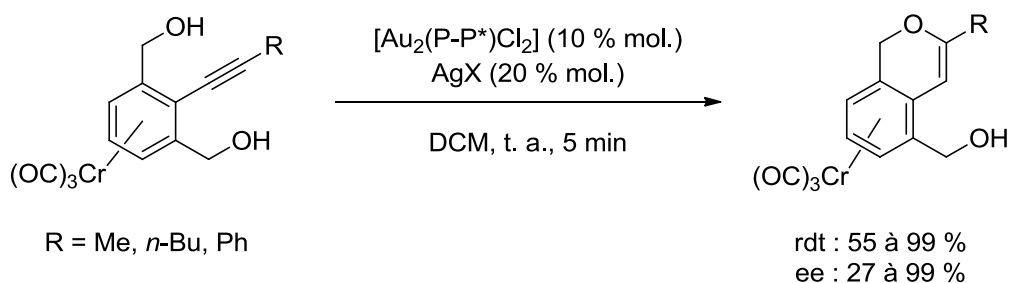
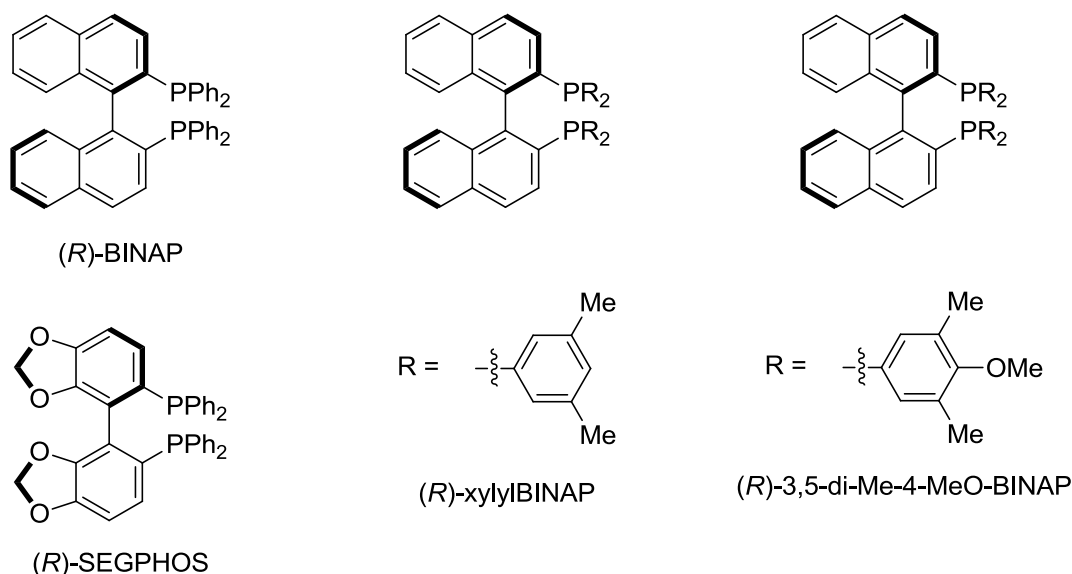


Schéma 36.

Les ligands utilisés pour cette réaction sont tous des diphosphines chirales, dérivées de la BINAP, à savoir la (*R*)-BINAP, la (*R*)-xylylBINAP, la (*R*)-3,5-di-Me-4-MeO-BINAP et la (*R*)-SEGPHOS (schéma 37). Chaque ligand est utilisé directement sous sa forme complexée à deux équivalents d'or.

¹⁰⁵ Murai M.; Uenishi J.; Uemura M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4788-4791.

**Schéma 37.**

Le rendement de la réaction n'est pas fortement dépendant du choix de ligand (environ 20 % d'écart au maximum). En revanche l'excès énantiomérique lui est drastiquement dépendant de la nature du sel d'argent employé. Quand AgBF₄ ne permet d'obtenir que 27 % d'ee, l'utilisation d'AgSbF₆ à la place permet l'obtention de 99 % d'excès énantiomérique, cependant aucune explication n'est indiquée.

La même réaction de cyclisation intramoléculaire, a été étudiée mais en remplaçant les groupements hydroxy par des amines protégées.¹⁰⁶ Il est à noter qu'aucun test n'a été effectué avec les énantiomères (*S*) des différents ligands, afin de voir si l'autre énantiomère du produit final pouvait être obtenu.

En 2012, Armspach et Matt ont publié des travaux menés sur la WIDEPHOS, une diphosphine dont la structure forme une cavité pouvant accueillir des métaux de transition, ainsi que son homologue monophosphine (schéma **38**).¹⁰⁷

¹⁰⁶ Murai M.; Sota Y.; Onohara Y.; Uenishi J.; Uemura M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10986-10995.

¹⁰⁷ Gramage-Doria R.; Armspach D.; Matt D.; Toupet L. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 8786-8796.

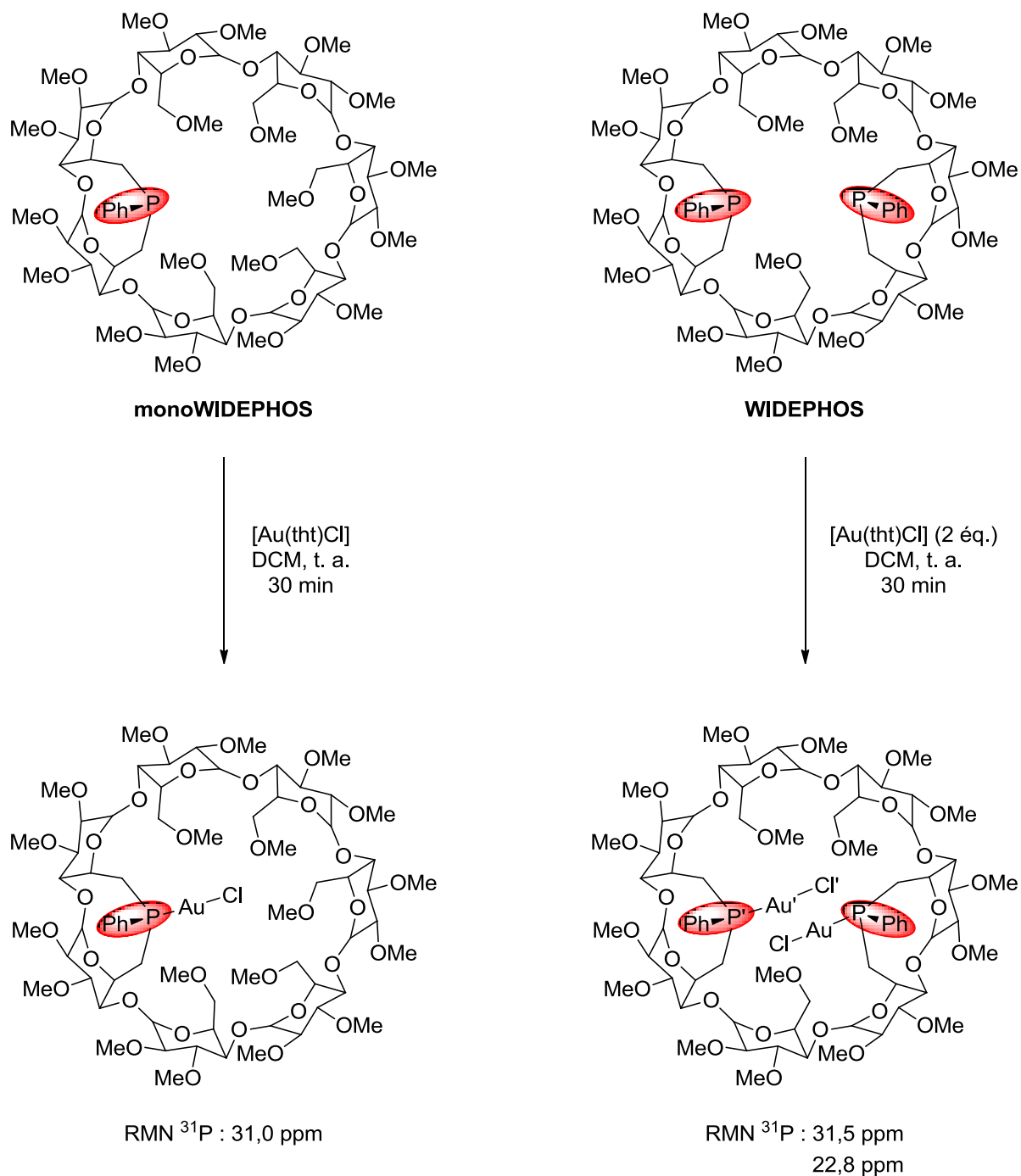


Schéma 38.

Le spectre RMN ³¹P de la réaction entre la WIDEPHOS et deux équivalents d'Au(I) présente deux pics, à 31,5 ppm et 22,8 ppm, caractérisés par un écart entre les deux anormalement élevé de 8,7 ppm, signe d'une différence d'environnement chimique des deux phosphores.

Afin de mieux comprendre cette différence, les auteurs ont synthétisé le complexe d'Au(I) de la monoWIDEPHOS. Le signal en RMN ³¹P du complexe synthétisé présente un

singulet à 31,0 ppm, qui correspond à un des signaux observés dans le cas du complexe de la WIDEPHOS. Les auteurs en déduisent donc que l'un des phosphores doit être coordonné de la même manière que le complexe mono, alors que l'autre subit des contraintes. Ceci fut confirmé grâce à une structure du complexe [(AuCl)₂WIDEPHOS] obtenue par diffraction des rayons X.

En effet, l'un des fragments P-Au-Cl présente un angle P-Au-Cl de 170,4 °, alors que l'autre adopte un alignement standard plus proche de 180 ° puisque l'angle P'-Au'-Cl' fait 178,5 °. Cet écart est très probablement dû à une répulsion des fragments AuCl à l'intérieur de la cavité. Le fait que l'angle P-Au-Cl dévie fortement de la linéarité suggère que le recouvrement de l'orbitale libre du phosphore avec la LUMO du métal n'est pas parfait, ce qui induit un blindage du déplacement chimique du phosphore associé.¹⁰⁸

En marge des travaux publiés sur ces complexes d'or, les auteurs ont également étudié la chimie de coordination de la WIDEPHOS avec du palladium, et mis en évidence un comportement qualifié « d'oschelating ». Ils ont été capable, grâce à une étude RMN NOESY ³¹P{¹H}-³¹P{¹H} à -70 °C, d'observer l'oscillement du noyau palladium dans la cavité de la WIDEPHOS, malgré une coordination chélatante.¹⁰⁹

7.2.3 Chimie de coordination et propriétés des complexes de polyphosphines

Les travaux faisant état de l'utilisation de tri- ou tétraphosphines en chimie de coordination sont très rares. La plupart des ligands employés sont des tri- et tétraphosphines linéaires et tripodales, c'est-à-dire possédant une symétrie C₃.

L'un des premiers exemples de complexe d'or basé sur une triphosphine a été publié par Laguna en 1996. Il étudie les propriétés de coordination du 1,1,1-tris(diphénylphosphinométhyl)éthane en présence de différents métaux de transition, notamment l'Au(I).¹¹⁰ Les auteurs obtiennent des complexes différents, en fonction du

¹⁰⁸ (a) Power W. P.; Wasylishen R. E. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2176-2183 (b) Lindner E.; Fawzi R.; Mayer H. A.; Eichele K.; Willer W. *Organometallics* **1992**, *11*, 1033-1043.

¹⁰⁹ Gramage-Doria R.; Armspach D.; Matt D.; Toupet L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1554-1559.

¹¹⁰ Fernandez E. J.; Gimeno M. C.; Laguna A.; Laguna M.; Lopez-de-Luzuriaga J. M.; Olmos E. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *514*, 169-175.

nombre d'équivalent du précurseur d'or présent dans le milieu (schéma 39). Dans les deux cas, l'or est dicoordiné linéaire, aucun complexe possédant un or tricoordiné plan n'est observé.



Schéma 39.

Sevillano et Sadler publient plus tard une étude du même ligand tripodal portant trois équivalents de bromure d'au(I) dans laquelle ils montrent qu'il existe, à l'état solide, des interactions entre les différents atomes d'au(I). Ces interactions entre atomes d'or sont de nature aurophile¹¹¹ et permettent au complexe de former un dimère (schéma 40).¹¹²

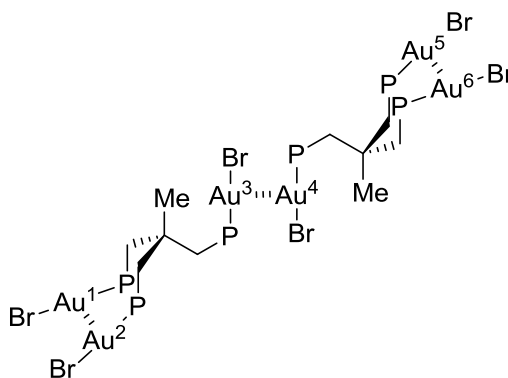


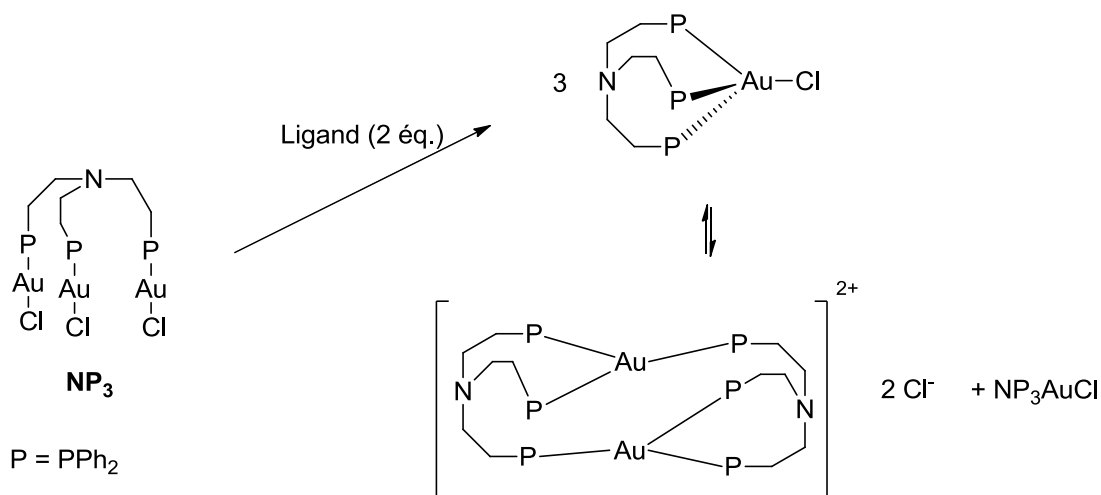
Schéma 40.

En 2003, García-Fernandez synthétisa un nouveau complexe tripodal NP₃ portant trois équivalents de chlorure d'or (I), similaire aux complexes étudiés précédemment. Elle observa qu'en ajoutant deux équivalents de ligand au complexe déjà synthétisé, on pouvait obtenir un atome d'or tétracoordiné tétraédrique, qui est cependant instable et évolue spontanément vers une forme dimérique tricoordinée cationique (schéma 41).¹¹³

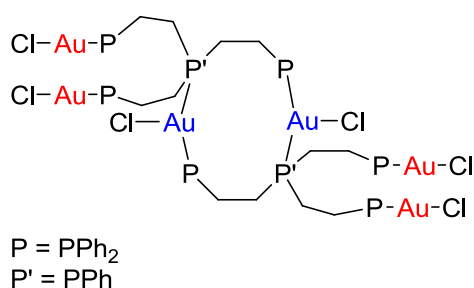
¹¹¹ Voir section 7.3.

¹¹² Sevillano P.; García M. E.; Habtemariam A.; Parsons S.; Sadler P. J. *Met.-Based Drugs* **1999**, 6, 211-221.

¹¹³ García-Seijo M. I.; Sevillano P.; Gould R. O.; Fernandez-Anca D.; García-Fernandez M. E. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 353, 206-216.



García-Fernandez publie plus tard l'étude des propriétés de coordination d'une nouvelle tétraphosphine tripodale (appelée PP_3), notamment les différents modes de coordination en fonction du ratio or/ligand.¹¹⁴ La réaction entre trois équivalents d'or et un équivalent de tétraphosphine mène à un composé de type dimère, dans lequel l'Au(I) est présent sous deux formes différentes. En effet, on peut observer des atomes d'or dicoordinés, linéaires à 14 électrons, et des atomes d'or tricoordinés à 16 électrons, ces derniers étant pontant entre deux phosphines différentes (schéma 42).



¹¹⁴ Fernandez D.; García-Seijo M. I.; Bardají M.; Laguna A.; García-Fernandez M. E. *Dalton Trans.* **2008**, 2633-2642.

A température ambiante, ce complexe est en équilibre avec deux autres complexes d'or, l'un d'Au(I) linéaire tétracoordiné et l'autre portant deux équivalents d'or avec différents modes de coordination, l'un linéaire à 14 électrons et l'autre tétraédrique à 18 électrons, qui est une forme moins courante et qui a tendance à évoluer vers une forme moins coordonnée (schéma 43).

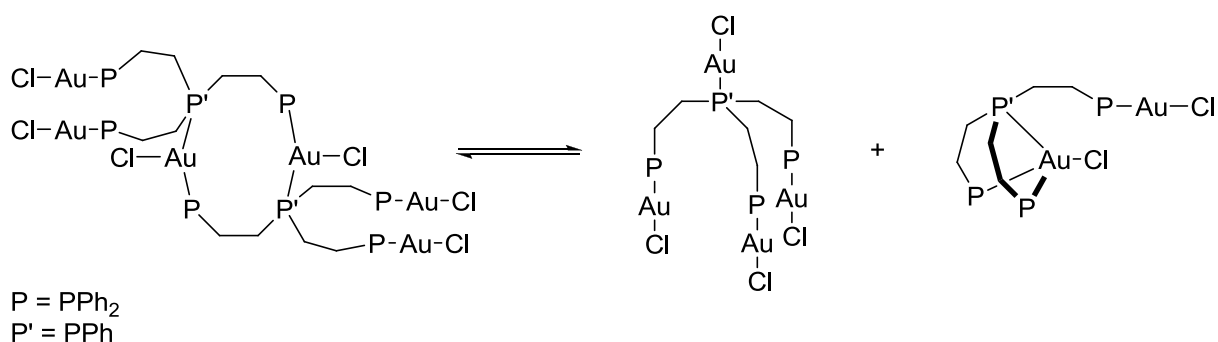


Schéma 43.

L'utilisation de tri- et tétraphosphine permet donc de synthétiser des complexes portant plusieurs équivalents d'or, qui peuvent présenter des coordinations différentes, que ce soit inter- ou intramoléculaire. Cependant, ces complexes ne semblent pas stables et ont tendance à évoluer vers une autre forme, où le nombre de coordination de l'or diminue.

En 2004, García-Fernandez publia une étude complète sur la formation de complexes hétérobimétallique, possédant à la fois un atome d'or et un autre métal, le palladium ou le platine. Une fois encore, les ligands employés sont des triphosphines et tétraphosphines tripodales (NP₃ et PP₃), préalablement complexées aux métaux du groupe 10. Les complexes bimétalliques sont formés par simple ajout d'un précurseur d'or adéquat aux complexes de Pd(II) ou Pt(II) (schémas 44 et 45).¹¹⁵

¹¹⁵ Fernandez D.; García-Seijo M. I.; Castiñeiras A.; García-Fernandez M. E. *Dalton Trans.* **2004**, 2526-2533.

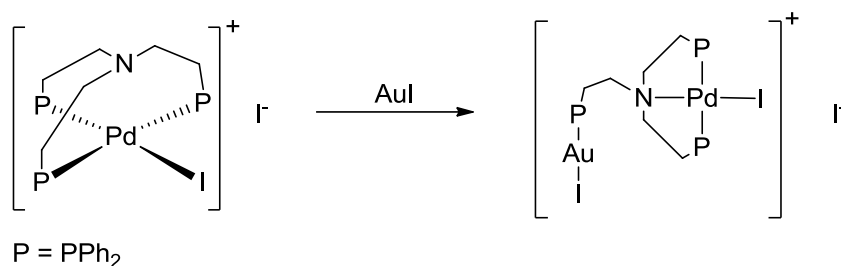


Schéma 44.

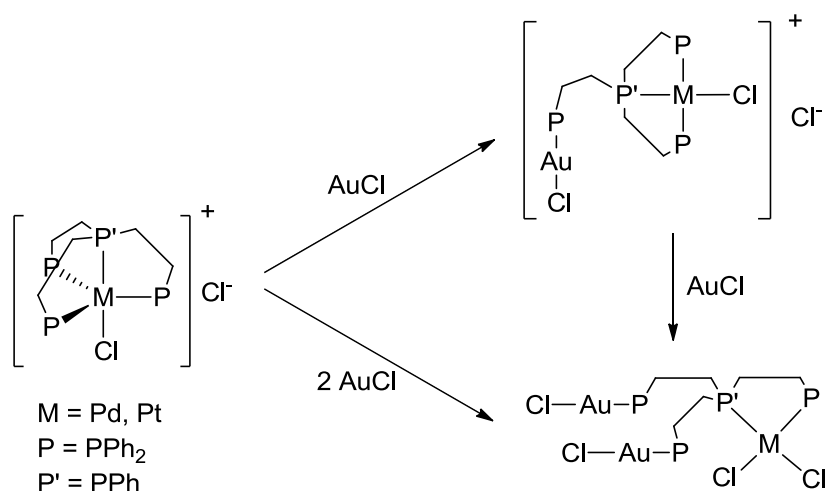


Schéma 45.

La diversité de ligands tri- et tétraphosphine utilisés pour former des complexes d'or est faible. Elle comprend quasi-exclusivement des ligands tripodaux, aux architectures nettement différentes des polyphosphines ferrocéniques développées dans notre groupe.

Outre les résultats obtenus dans le domaine de la catalyse et de la chimie de coordination, les complexes d'or (I) sont également étudiés pour une propriété intrinsèque de l'or à l'état d'oxydation (I) : l'aurophilie.

7.3 L'aurophilie

Le terme « aurophilie » a été introduit en 1988 par Schmidbauer pour décrire des phénomènes en chimie de l'or qui ne pouvaient pas être rationalisés par les concepts

classiques de la théorie de la liaison chimique. Dès lors, le concept d'aurophilie a été largement appliqué et supporté par de nombreux résultats expérimentaux ou théoriques.

L'interaction intra- ou intermoléculaire observée, qui est la plus notable parmi tous les éléments, est très importante dans le cas des complexes de l'Au(I) qui a une configuration électronique d^{10} . La tendance à former de faibles interactions métal-métal mettant en jeu des affinités entre des charges semblables, a été attribuée à une interaction entre une orbitale moléculaire pleine, basée sur l'orbitale atomique $5d$, et une orbitale moléculaire vide de symétrie appropriée dérivée des orbitales atomiques de plus hautes énergies, $6s$ et $6p$.¹¹⁶

Pyykkö a suggéré, *via* des calculs théoriques, que l'attraction Au-Au observée était due à des effets de corrélation renforcés par des effets relativistes, plutôt que de l'hybridation.¹¹⁷

Ainsi le concept d'aurophilie suggère un nouveau type de liaison chimique entre deux atomes d'or, suivant ces différentes caractéristiques :

- Si les effets stériques le permettent, la distance métal-métal est significativement plus courte que la somme des rayons de van der Waals des deux atomes : $2 R_{\text{vdW}}(\text{Au}) = 3,4 \text{ \AA}$.¹¹⁸
- Plusieurs atomes peuvent se lier autour d'un or central pour former des espèces polynucléaires selon différentes géométries.
- L'énergie de la liaison est généralement petite, de l'ordre d'une liaison hydrogène, mais plus importante qu'une interaction de van der Waals classique. L'énergie d'une liaison Au-Au de $3,0 \text{ \AA}$ a été estimée à 5 à 10 kcal.mol⁻¹. Pour référence, l'énergie d'une liaison hydrogène est généralement comprise entre 1 et 10 kcal.mol⁻¹ et celle d'une interaction de Van der Waals entre 0,5 et 1 kcal.mol⁻¹.

Les chimistes se sont beaucoup intéressés à ce phénomène et l'aurophilie se manifeste dans un nombre croissant de molécules, en particulier dans des colloïdes ou des

¹¹⁶ (a) Schmidbaur H. *Gold Bull.* **1990**, 23, 11-21 (b) Kaltsoyannis N. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1-11 (c) Thayer J. S. *J. Chem. Ed.* **2005**, 82, 1721-1727.

¹¹⁷ (a) Pyykkö P.; Zhao Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 103, 622-623 (b) Pyykkö P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4412-4456.

¹¹⁸ www.periodictable.com ; www.webelements.com ; www.wikipedia.org

petites particules. Des propriétés comme la luminescence, la catalyse, la conductivité, le magnétisme ou l'électrochimie sont fortement influencées par ces interactions d¹⁰-d¹⁰, que ce soit entre petites molécules ou entre des composés polynucléaires et des clusters. Si les interactions intermoléculaires sont bien développées, et ont été décrites plusieurs fois depuis les années 2000,¹¹⁹ nous nous focaliserons ici sur les interactions intramoléculaires de molécules connectant peu d'atomes d'or.

Les interactions intramoléculaires peuvent être observée dans des molécules ou des ions moléculaires qui possèdent de faibles distances Au-Au à l'état solide, ou une flexibilité contrainte en solution, due à un encombrement stérique important.

Dans le plus commun des cas où deux atomes d'or sont coordonnés linéairement, différentes catégories de liaison aurophile intramoléculaire ont été distinguées (Schéma 46):

- « **semi – supported** », si un ligand difonctionnel connecte les atomes d'or.
- « **fully – supported** », si deux (ou plus rarement trois) ligands difonctionnels connectent les atomes d'or par des ponts.
- « **unsupported** », dans le cadre d'interaction intermoléculaire.
- « **excluded** », s'il n'y a pas d'interaction entre atomes d'or.

¹¹⁹ (a) Schmidbaur H. *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3-10 (b) Schmidbaur H. Schier A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931-1951 (c) Schmidbaur H. Schier A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370-412.

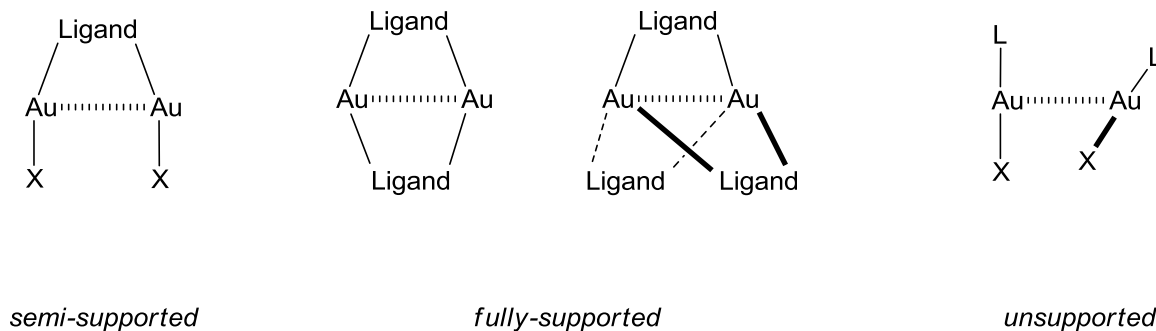


Schéma 46.

Il est important de noter qu'un atome d'or peut non seulement se lier à un autre atome d'or, mais également prendre part à une chaîne métallique plus ou moins longue, ou encore un système plus complexe à plusieurs centres métalliques (schéma 47).

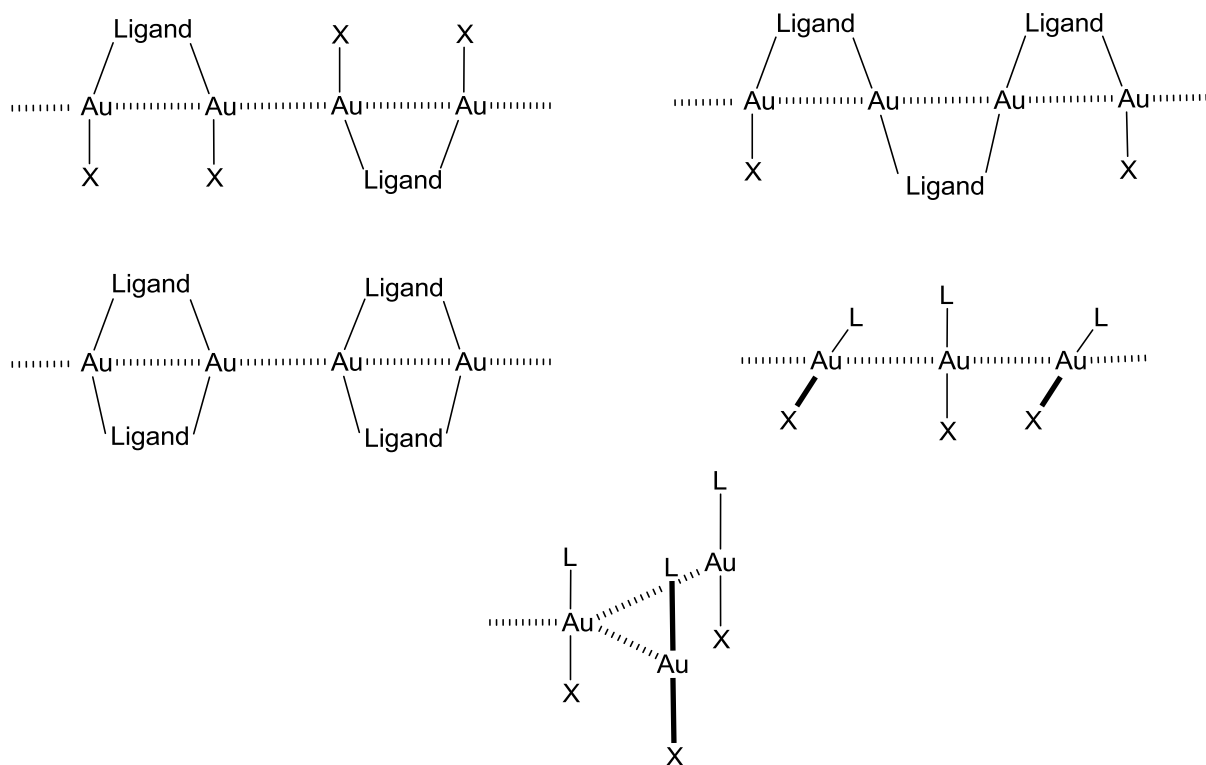


Schéma 47.

Nous illustrons ici les systèmes « *semi – supported* » qui se rapproche le plus de ce que l'on pourrait supposer obtenir au départ de polyphosphines ferrocéniques pontantes, objet de notre étude.

Les exemples classiques sont ceux des ligands α,ω -diphosphines séparées par une chaîne alkyle et portant deux équivalents d'or, avec lesquels on peut observer aussi bien des interactions intramoléculaires¹²⁰ comme avec $\text{dppm}(\text{AuCl}_2)$, que intermoléculaires avec $[\text{dppe}(\text{AuCl})_2]$ (schéma 48).¹²¹

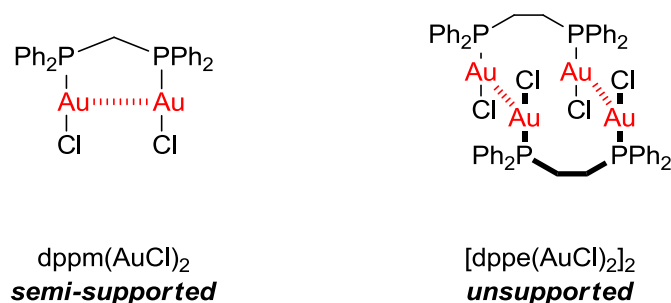


Schéma 48.

En 2008, Bautista décrit une étude sur les complexes α,ω -diphosphines-Au(I) portant des alcynes. Ces complexes présentent une grande variété d'interaction intra- et intermoléculaires, dépendant de la longueur de la chaîne entre les deux phosphores. Le complexe neutre suivant avec la dppm a été observé comme étant en équilibre avec une forme ionique consistant en un cation trinuécléaire d'or et un anion mononucléaire (schéma 49). En remplaçant la dppm par la dppe ou dppb, seul le complexe *unsupported* est observé. Ces différents complexes sont très fortement luminescents en solution à température ambiante.¹²²

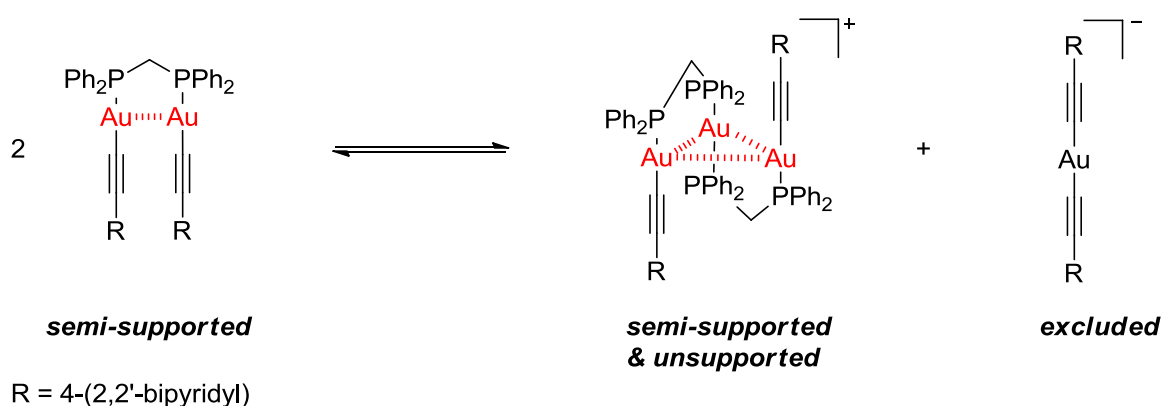


Schéma 49.

¹²⁰ Schmidbaur H.; Wohlleben A.; Wagner F.; Orama O.; Huttner G. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1748-1754.

¹²¹ Bates P. A.; Waters J. M. *Inorg. Chim. Acta.* **1985**, *98*, 125-129.

En 2006, Stang décrit la synthèse de différents complexes de Au^IXantphos avec un ou deux équivalents d'or. Une interaction Au–Au est observée dans le cas du complexe *semi-supported*. Les molécules adoptent une conformation fortement twistée qui réduit la longueur de la liaison Au–Au à 2,950 Å. La distance Au–Au devient encore plus petite pour le complexe [XantPhos₂Au₂]²⁺, avec seulement 2,858 Å (schéma 50).¹²³

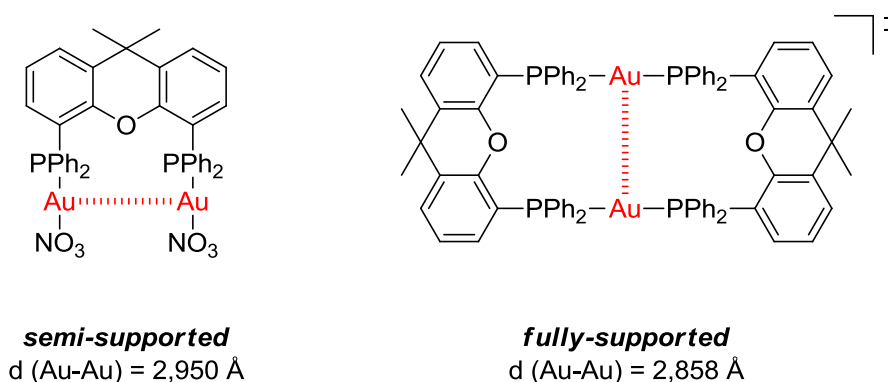


Schéma 50.

Des complexes similaires ont été obtenus avec des dérivés de la Xantphos, la DPEphos et la DBFphos,¹²⁴ des ligands qui avaient été utilisés par Sawamura pour la silylation catalytique d'alcools.¹⁰³

¹²² Vicente J.; Gil-Rubio J.; Barquero N.; Jones P. G.; Bautista D. *Organometallics* **2008**, *27*, 646-659.

¹²³ Deak A.; Megyes T.; Tarkany G.; Kiraly P.; Biscok L.; Palinkas G.; Stang P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12668-12670.

¹²⁴ Pintado-Alba A.; de la Riva H.; Nieuwhuyzen M.; Bautista D.; Raithby P. R.; Sparkes H. A.; Teat S. J.; Lopez-de-Luzuriaga.; Lagunas M. C. *Dalton Trans.* **2004**, 3459-3467.

Très récemment, Hashmi a décrit la synthèse d'une diphosphine tétrathiahétérohélicène, qu'il a par la suite complexée à de l'or (schéma 51).¹²⁵

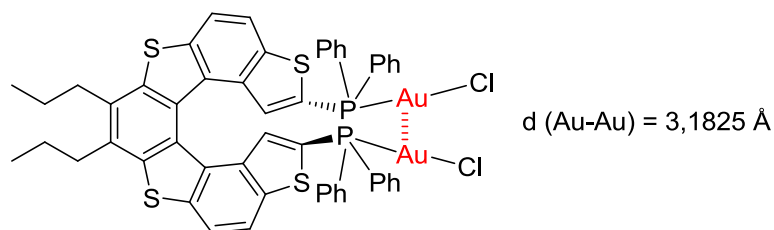


Schéma 51.

La structure obtenue montre une interaction aurophile d'intensité modérée, puisque la distance Au-Au est assez longue 3,1825 Å. Le ligand est dans une conformation de type hélicoïdale, les sept cycles qui le composent montrent une distorsion par rapport au plan.

Une étude de l'activité catalytique de ce complexe a été menée, sur une réaction de cyclisation intramoléculaire d'allènes, avec des résultats préliminaires très satisfaisants (schéma 52).

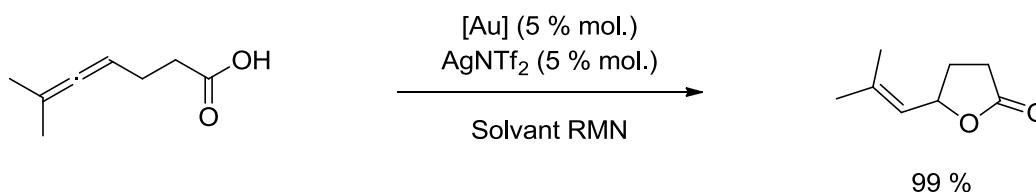


Schéma 52.

Laguna a décrit la synthèse d'un complexe dinucléaire d'or ponté par une dppf. L'interaction Au-Au attendue est bien présente, avec une distance interatomique de 3,024 Å (schéma 53)¹²⁶.

¹²⁵ Cauteruccio S.; Loos A.; Bossi A.; Blanco Jaimes M. C.; Dova D.; Rominger F.; Prager S.; Dreuw A.; Licandro E.; Hashmi A. S. K. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 7995-8004.

¹²⁶ Crespo O.; Gimeno M. C.; Laguna A.; Kulcsar M.; Silvestru C. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4134-4142.

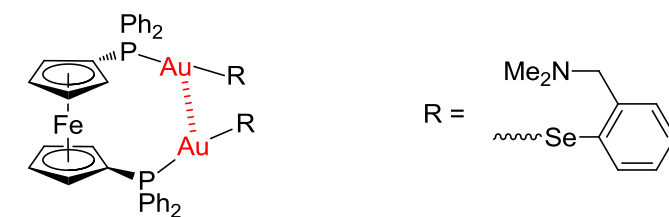


Schéma 53.

En 2005, Winter observe que le ferrocène-1,1'-diisocyanide donne des complexes dinucléaires avec AuCl dans lequel les deux cyclopentadiényles sont en conformation totalement éclipsée, ce qui permet un contact Au-Au de 3,336 Å. Dans le cristal de ce composé, les molécules s'arrangent *via* un réseau de liaisons Au-Au *unsupported* (schéma 54).¹²⁷

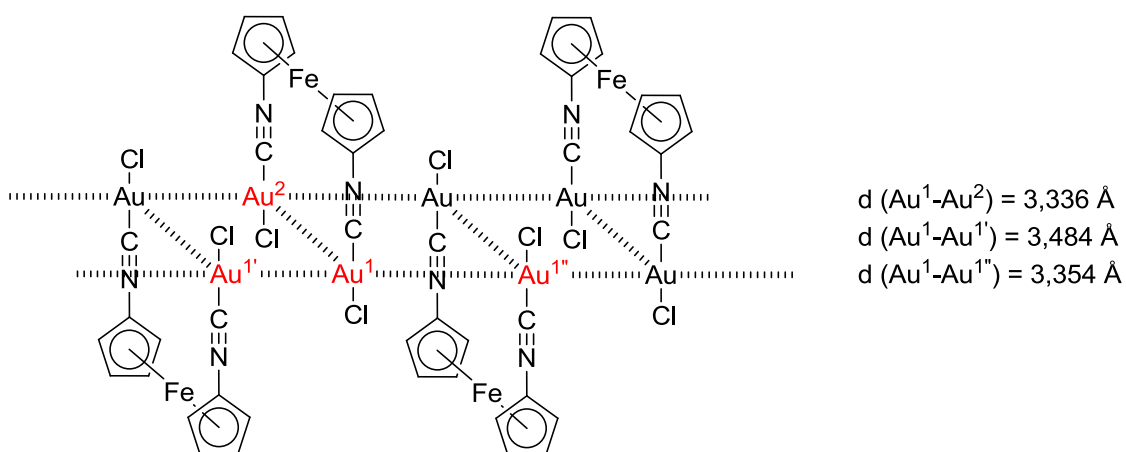
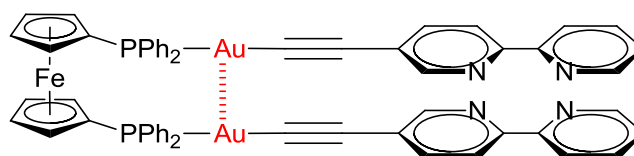


Schéma 54.

Une conformation éclipsée du ferrocène a une nouvelle fois été observée par Chen en 2008, lorsque la dppf est coordonnée par deux équivalents d'or substitués par un acétylure portant une unité pyridyl, dans l'optique de les complexer à de nouveaux métaux (schéma 55).

¹²⁷ Siemeling U.; Rother D.; Bruhn C.; Fink H.; Weidner T.; Träger F.; Rothenberger A.; Fenske D.; Priebe A.; Maurer J.; Winter R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1102-1103.



$$d(\text{Au-Au}) = 3,255 \text{ \AA}$$

Schéma 55.

Sous la complexation d'un sel d'erbium, le conformère *trans* est obtenu, probablement dû à des effets stériques, perdant ainsi l'interaction aurophile observée pour le conformère éclipsé. Ce dernier est très fortement luminescent, avec une forte contribution par les différentes interactions aurophiles.¹²⁸

L'analogue zirconocène de la dppf a également été complexée à de l'or par Erker et Grimme (schéma 56). Les cristaux obtenus montrent très clairement l'absence d'interaction entre les deux atomes d'or, ceux-ci étant séparés par une distance de 7,211 Å. Par calculs DFT, les auteurs annoncent qu'aucune aurophilie ne peut être observée pour ce complexe.¹²⁹

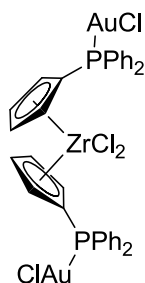


Schéma 57.

Le concept d'aurophilie a par la suite été extrapolé aux métaux isoélectroniques de Au(I), c'est-à-dire les métaux du groupe 11 dont la configuration électronique externe est identique, à savoir les métaux d¹⁰ comme Ag(I), Cu(I). Le terme d'aurophilie a donc été généralisé et nommé métalophilicité. Ainsi, au fil des années des preuves d'existence de liaison métalophilique entre atomes de cuivre ou atomes d'argent ont fait leurs apparitions.

Plus récemment, des exemples d'interactions intramoléculaires hétérométalliques

¹²⁸ Xu H.-B.; Zhang L.-Y.; Ni J.; Chao H.-Y.; Chen Z.-N. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10744-10752.

¹²⁹ Moriya M.; Fröhlich R.; Kehr G.; Erker G.; Grimme S. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 753-758.

ont été rapportés. C'est-à-dire que des liaisons de type métalophiliques Cu – Ag, Cu – Au et Ag – Au ont été mises en évidence.¹³⁰

L'aurophilie est donc un concept important en chimie organométallique de l'or, elle permet d'expliquer la synthèse de complexes inattendus. Au même titre que la liaison hydrogène, l'impact de la liaison aurophile est important collectivement, même si la liaison est faible individuellement. Les changements des caractéristiques électroniques qui surviennent suite à la liaison ou l'assemblage de plusieurs molécules peuvent mener à de nouvelles caractéristiques physiques, photophysiques et photochimiques.

Au laboratoire, la synthèse de diphosphines ferrocéniques est un axe majeur de recherche depuis plusieurs années. Dans la bibliographie, le seul ligand diphosphine ferrocénique à avoir été coordonné à de l'or est la dppf, ligand classique et commercial, qui mène à deux produits différents en fonction du ratio ligand/métal (schéma 58).¹³¹

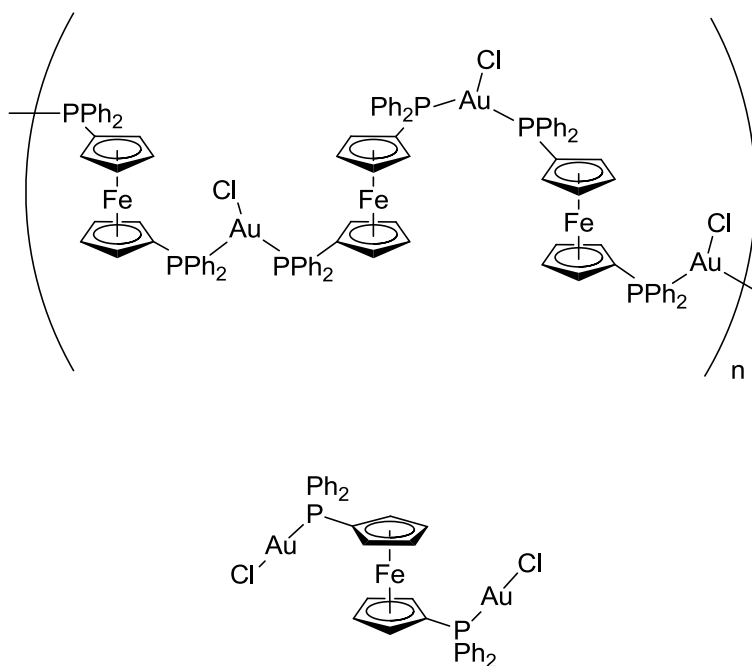


Schéma 58.

La mise en réaction d'un équivalent de précurseur d'or et d'un équivalent de ligand

¹³⁰ Sculfort S.; Braunstein P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2741-2760.

¹³¹ (a) Hill D. T.; Girard G. R.; McCabe F. L.; Johnson R. K.; Stupik P. D.; Zhang J. H.; Reiff W. M.; Eggleston D. S. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 3529-3533 (b) Canales F.; Gimeno M. C.; Jones P. G.; Laguna A.; Sarroca C. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5206-5211 (c) Houlton A.; Mingos D. M. P.; Murphy D. M.; Williams D. J.; Phang L.-T.; Hor T. S. A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 3629-3630 (d) Gimeno M. C.; Laguna A.; Sarroca C. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5926-5932.

mène à un polymère, qui a été caractérisé par RMN et par diffraction des rayons X.¹³² La même réaction avec deux équivalents de précurseur d'or, mène à la diphosphine dicoordiné par deux atomes d'or, également entièrement caractérisé.^{131a}

Dans ce contexte, et fort des travaux effectués au laboratoire sur la synthèse et la valorisation de polyphosphines ferrocéniques, nous nous proposons de synthétiser de nouveaux complexes diphosphines-Au(I), triphosphine-Au(I) et tétraphosphine-Au(I). Ces travaux, encore inédits à ce jour, pourraient mener à des composés nouveaux, portant un ou plusieurs équivalents d'or. Des interactions aurophiles pourraient être observées si le squelette et la conformation de nos composés ferrocéniques le permettent.

¹³² Houlton A.; Mingos D. M. P.; Murphy D. M.; Williams D. J.; Phang L. T.; Andy Hor T. S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 3629-3630.

8 Résultats

Au laboratoire, l'axe majeur de recherche est la synthèse de nouveaux ligands basés sur le squelette ferrocénique. Ainsi ces dernières années, de nouveaux ligands diamines, hybride amine-phosphine, et polyphosphines ont été synthétisés et valorisés comme synthons organiques ou auxiliaires catalytiques.¹³³

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés aux ligands phosphines, qui se déclinent sous trois formes : diphosphine, triphosphine et tétraphosphine (schéma 59).

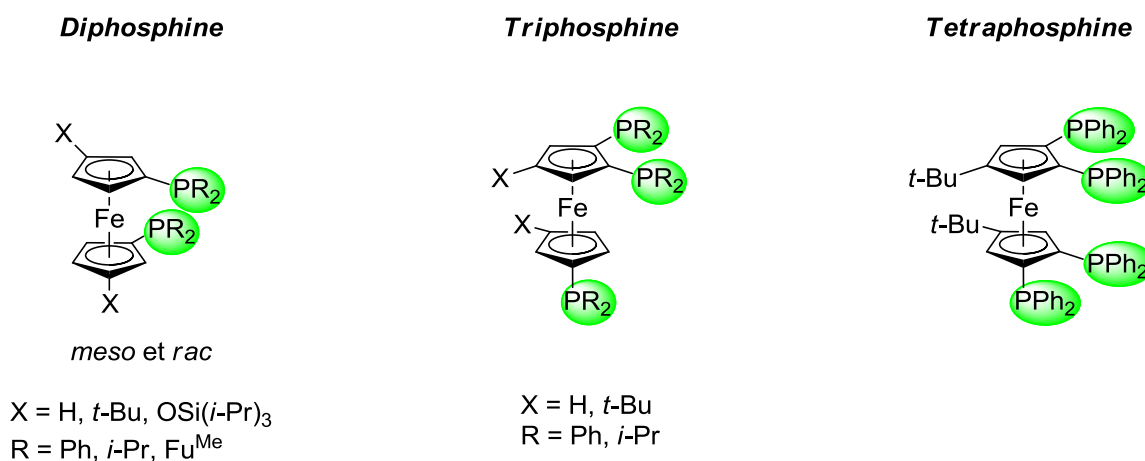


Schéma 59.

Nos premiers résultats ont été obtenus avec les diphosphines, qui sont les seuls ligands à squelette ferrocénique à avoir été étudié précédemment.

¹³³ (a) Hierso J.-C.; Smaliy R.; Amardeil R.; Meunier P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1754-1769 (b) Roy D.; Mom S.; Lucas D.; Cattey H.; Hierso J.-C.; Doucet H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6453-6461 (c) Dwadnia N.; Allouch F.; Pirio N.; Roger J.; Cattey H.; Fournier S.; Penouilh M.-J.; Devillers C. H.; Lucas D.; Naoufal D.; Ben Salem R.; Hierso J.-C. *Organometallics* **2013**, *32*, 5784-5797 (d) Allouch F.; Vologdin N. V.; Cattey H.; Pirio N.; Naoufal D.; Kanj A.; Smaliy R.; Savateev A.; Marchenko A.; Hurieva A.; Koidan H.; Kostyuk A. N.; Hierso J.-C. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *735*, 38-46 (e) Roy D.; Mom S.; Royer S.; Lucas D.; Hierso J.-C.; Doucet H. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1033-1041 (f) Mom S.; Beaupérin M.; Roy D.; Royer S.; Amardeil R.; Cattey R.; Doucet H.; Hierso J.-C. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 11592-11603.

8.1 Les diphosphines

Les diphosphines font parties des ligands les plus importants et les plus développés, leur caractère chélatant permet de stabiliser facilement un métal de transition. Cependant, comme nous avons pu le voir pour la chimie de coordination de l'or, l'utilisation de diphosphines à squelette ferrocénique n'est pratiquement pas décrite.

Au laboratoire, la synthèse de diphosphines ferrocéniques est développée depuis le milieu des années 1990. Il est ainsi possible de synthétiser en grande quantité des diphosphines ferrocéniques symétriques portant des phosphores plus ou moins riches en électrons. De plus, nous sommes capables d'intégrer des substituants sur les cyclopentadiényles, qui exercent une influence aussi bien stérique qu'électronique supplémentaire sur le ligand. La plupart de ces 1,1'-diphosphines 3,3'-disubstituées sur le squelette ferrocène sont présentes sous la forme de deux diastéréoisomères : une forme *meso* et une forme *rac* (schéma 60).

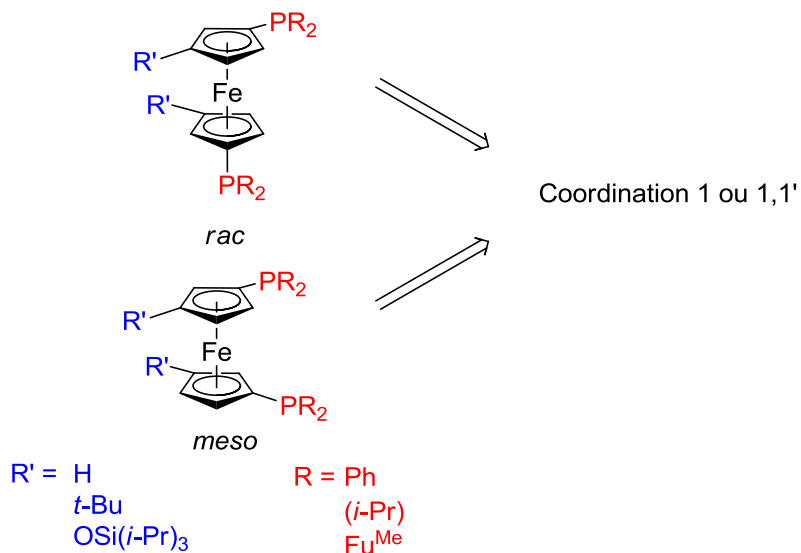
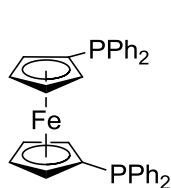
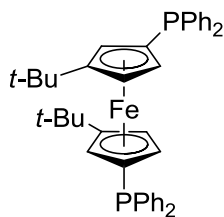
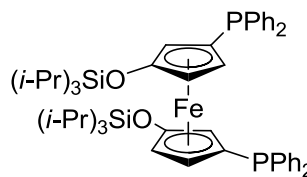
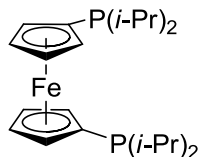
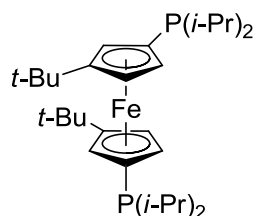
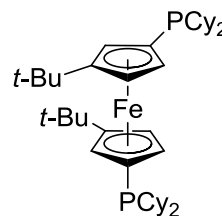
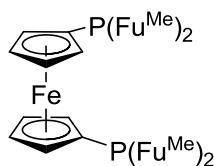
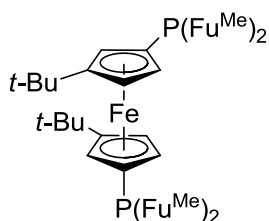
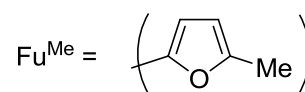


Schéma 60.

Série $P(\text{aryl})_2$ **L1****L2****L3****Série $P(\text{alkyl})_2$** **L4****L5****L6****Série $P(\text{hétéroaryl})_2$** **L7****L8****Schéma 61.**

Dans une perspective d'usage en catalyse, l'impact des propriétés électroniques des complexes d'or est important. Nous avons ainsi sélectionné une série de ligands phosphorés portant des substituants aux propriétés électroniques différentes (schéma 61) : aryle (neutre), alkyle (donneur d'électrons), et hétéroaryle (accepteur d'électrons).

Nous avons donc un large champ d'action pour synthétiser de nouveaux complexes d'or dont les propriétés ne sont pas encore connues.

Pour toutes les réactions effectuées le précurseur d'or utilisé a été le $(SMe_2)AuCl$, plutôt que le classiquement utilisé $(tht)AuCl$. Des tests préliminaires ont été effectués et les deux précurseurs mènent au même résultat pour le même temps de réaction. $(SMe_2)AuCl$ étant commercial quand $(tht)AuCl$ doit être synthétisé, nous avons préféré continuer les réactions avec le premier précurseur, par soucis de simplicité. Nous avons premièrement cherché à confirmer les résultats présents dans la bibliographie, à savoir la réaction entre la dppf et un ou deux équivalents d'or (I).¹³⁴

8.1.1 Série aryle

8.1.1.1 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) – $(CpPPh_2)_2Fe - L1$

La dppf est la *bis*-diphénylphosphine ferrocénique la plus couramment utilisée. Elle est commerciale, peu onéreuse, stable à l'air et à la lumière. Le spectre RMN $^{31}P\{^1H\}$ de ce ligand présente un singulet à -17,3 ppm (schéma 62).

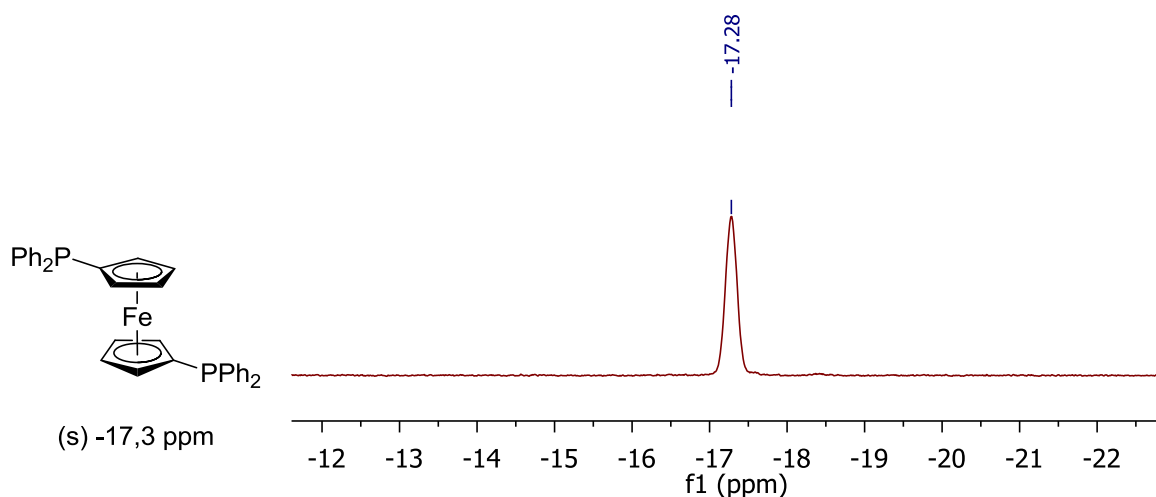
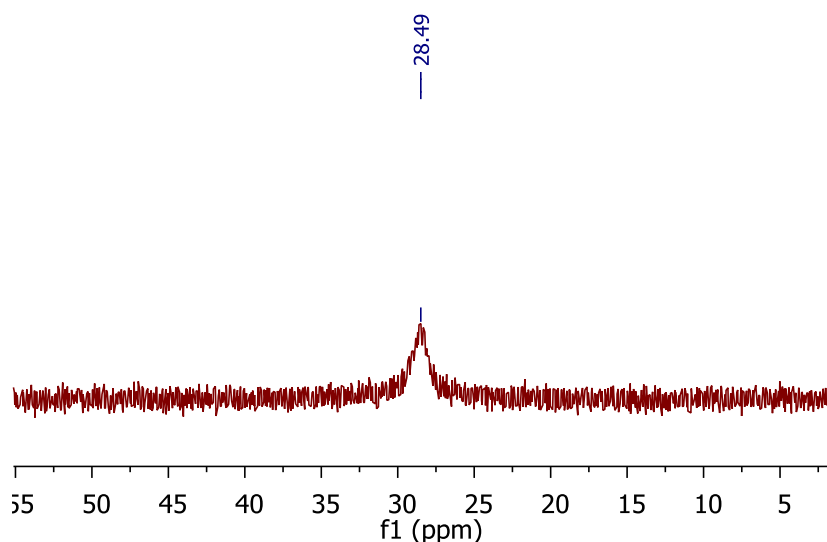


Schéma 62. RMN $^{31}P\{^1H\}$ à 25 °C dans le $CDCl_3$ (202,44 MHz)

¹³⁴ Gimeno M.; Conception M.; Laguna A.; Sarroca C.; Jones P. G. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 5926-5932.

L'addition d'un équivalent de précurseur d'or à une solution de dppf dans le dichlorométhane permet d'obtenir le complexe **C1** à plus de 99 % de rendement en 5 minutes à température ambiante. La RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du produit obtenu montre un singulet large à 28,6 ppm. Il y a donc déblindage du signal du phosphore de l'ordre de 45 ppm lors de la coordination à un atome d'or (I) (spectre **1**).



Spectre 1. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

Des cristaux du produit ont été obtenus par diffusion du pentane dans une solution du produit dans le dichlorométhane. L'analyse par diffraction des rayons X a permis de confirmer la structure de type polymère du produit, structure déjà rapportée précédemment (schémas **63** et **64**).

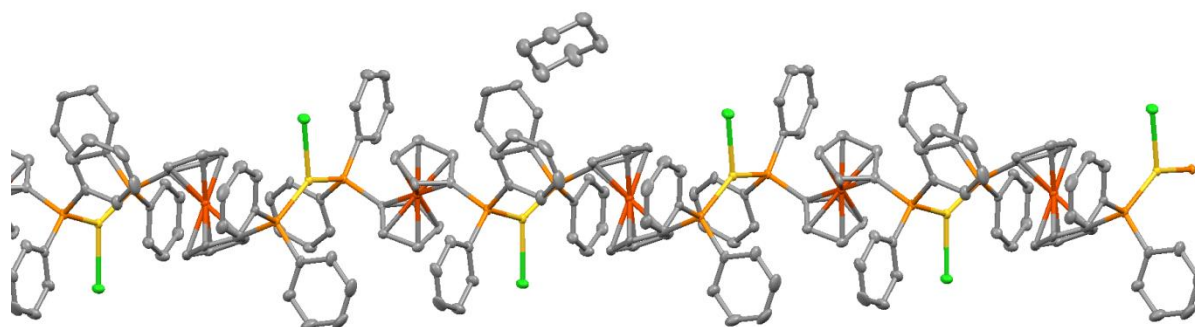


Schéma 63.

$d(\text{Au-P1}) = 2,317 \text{ \AA}$
 $d(\text{Au-P2}) = 2,311 \text{ \AA}$
 $\text{P1-Au-P2} = 137,03^\circ$

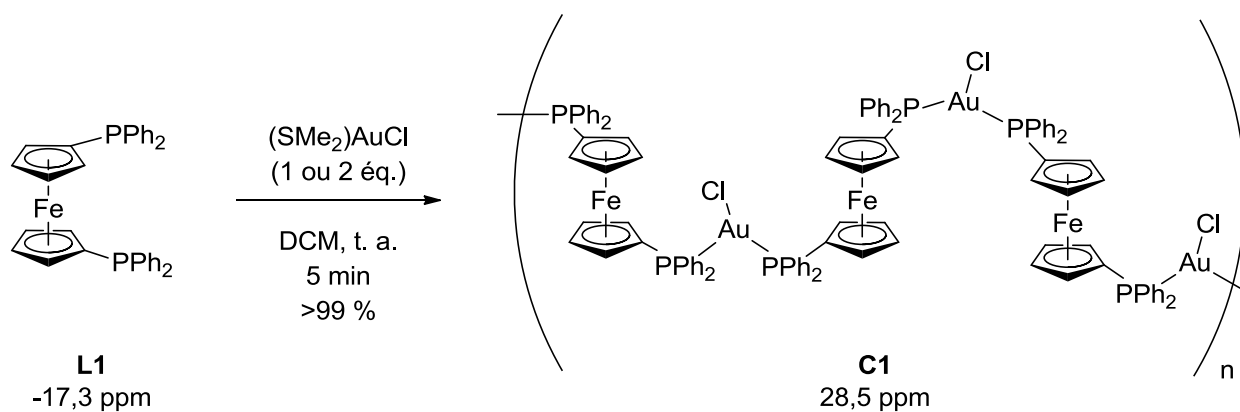


Schéma 64.

Les longueurs des liaisons Au-P sont sensiblement identiques, $d(\text{Au-P1})$ mesurant $2,317 \text{ \AA}$ et $d(\text{Au-P2})$ $2,311 \text{ \AA}$. L'or possède 16 électrons et est en conformation trigonale, ce qui confirme ce qui a été observé dans la bibliographie.

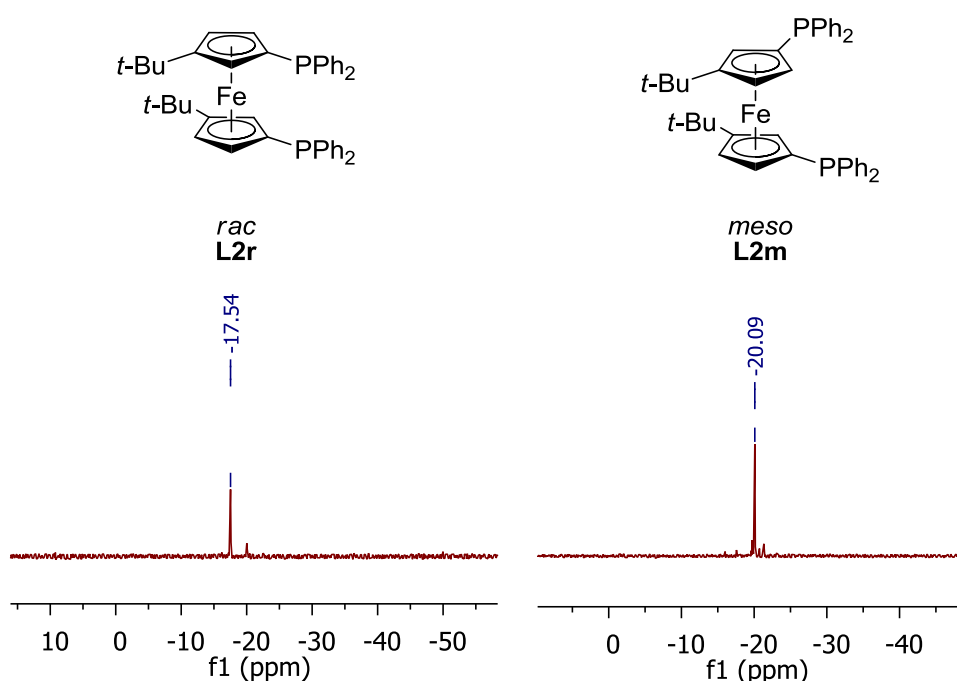
Cependant, nous avons également obtenu le polymère lors de la réaction entre deux équivalents d'or et un équivalent de dppf, que la réaction soit menée à température ambiante ou à reflux dans un mélange toluène/DCM 1:1, ce que nous n'avons pu expliquer alors que nous avons employé les conditions de réaction décrites dans la bibliographie.^{131a}

Il semblerait alors que la dppf privilégie la formation d'un centre métallique tricoordiné plutôt qu'un or linéaire, puisqu'en faisant réagir un ou deux équivalents d'or par rapport au ligand, nous avons obtenu le même résultat, une chaîne dans laquelle les atomes de phosphore du ferrocène sont en position *trans* et l'or est tricoordiné plan.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux molécules possédant un substituant sur le cyclopentadiényle. La présence de ce substituant peut permettre de forcer le ferrocène dans une certaine conformation, et réorienter les atomes de phosphore l'un vers l'autre.

8.1.1.2 [(t-Bu)CpPPh₂]₂Fe – L2

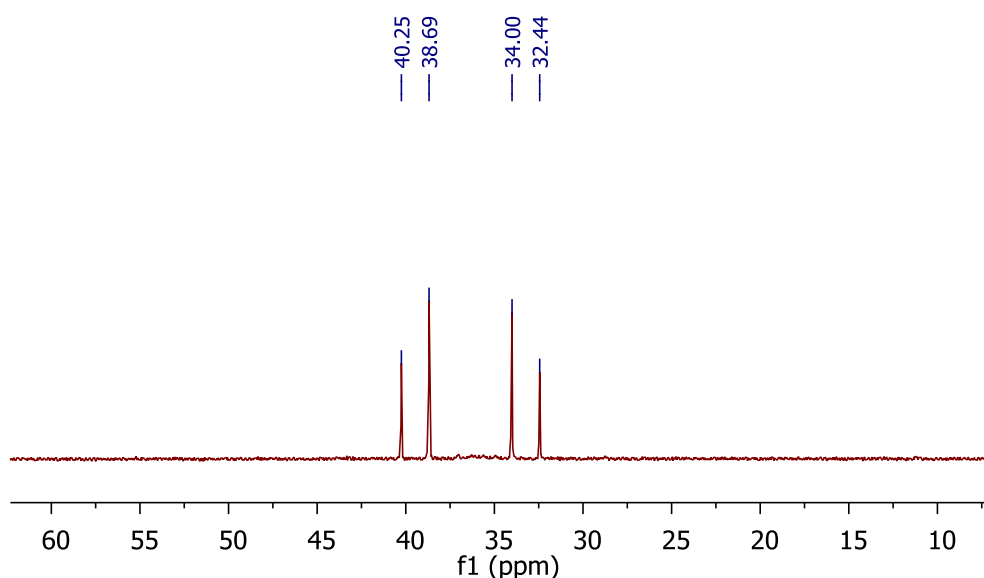
Notre mode de synthèse de **L2** n'étant pas diastéréosélectif, il existe deux diastéréoisomères *meso* et *rac* de cette diphosphine ferrocénique. Par des méthodes chromatographiques, les deux diastéréomères peuvent être séparés. Les spectres RMN ³¹P{¹H} des composés présentent des singulets, à -20,1 ppm et -17,6 ppm, correspondants aux produits *meso* et *rac*, respectivement (spectre 2).



Spectre 2. RMN ³¹P{¹H} à 25 °C dans le CDCl₃ (202,44 MHz)

La réaction d'un équivalent d'or par rapport au ligand *rac* **L2r** dans le DCM mène à un mélange de produits que nous n'avons pas pu isoler et identifier, malgré nos essais de cristallisation et de purification chromatographique.

La même réaction avec le ligand méso **L2m** mène quantitativement à un seul produit. Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ne montre plus de ligand de départ et nous pouvons observer un système AB avec un fort effet de toit, centré à 36,3 ppm. Les deux atomes de phosphore couplent entre eux avec une forte constante de couplage de 316 Hz (spectre **3**).



Spectre 3. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

Nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des cristaux suffisamment gros de ce produit pour être exploités en DRX, cependant le spectre RMN nous apporte assez d'informations permettant de proposer une structure valable pour le complexe **C2m₁** (schéma **65**).

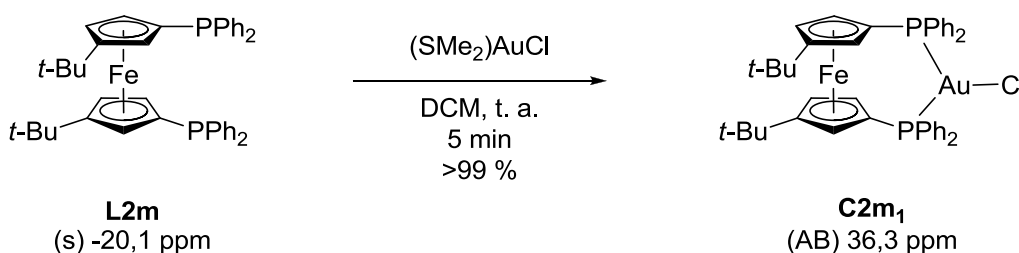
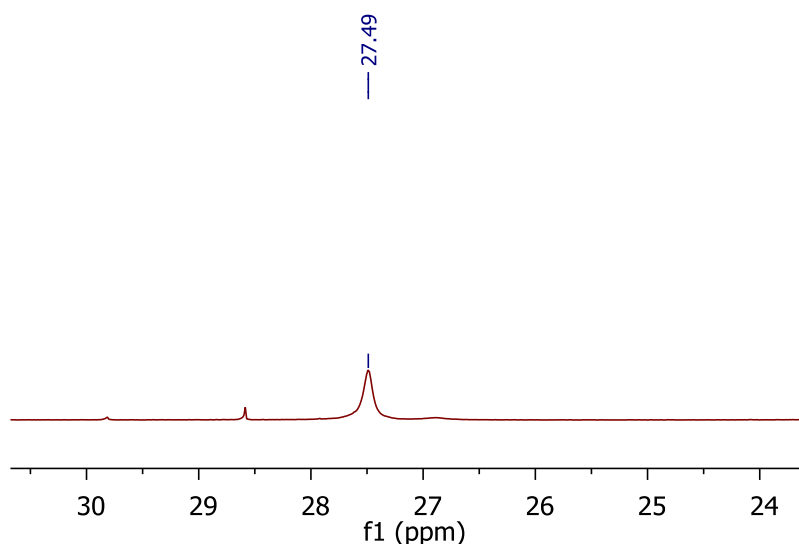


Schéma 65.

Lorsque la même réaction est menée avec deux équivalents d'or, un spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ différent du précédent est obtenu, puisque l'on observe qu'un singulet à 27,5 ppm soit un déblindage de 47 ppm par rapport au signal du ligand libre. Aucun signal correspondant au produit de départ ou à une phosphine libre ne sont observés en RMN (spectre 4).



Spectre 4. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

On peut en déduire que les deux phosphores sont trop éloignés pour coupler entre eux, qu'ils sont tous les deux coordonnés à un atome d'or et que le complexe **C2m₂** obtenu doit être symétrique. Par conséquent, deux conformations correspondent aux critères précédents (schéma 66). La première possède un plan de symétrie parallèle aux deux Cp et passant par l'atome de fer, la deuxième possède un centre d'inversion situé au niveau du fer. Seule la deuxième structure est valable puisque la première oblige le ferrocène à adopter une conformation dans laquelle tous les substituants des Cp se feraient face, ce qui n'apparaît pas très favorable au niveau de l'encombrement stérique (nous n'avons jamais observé de positionnement éclipsé pour des groupes *t*-Bu portés ainsi sur le ferrocène).

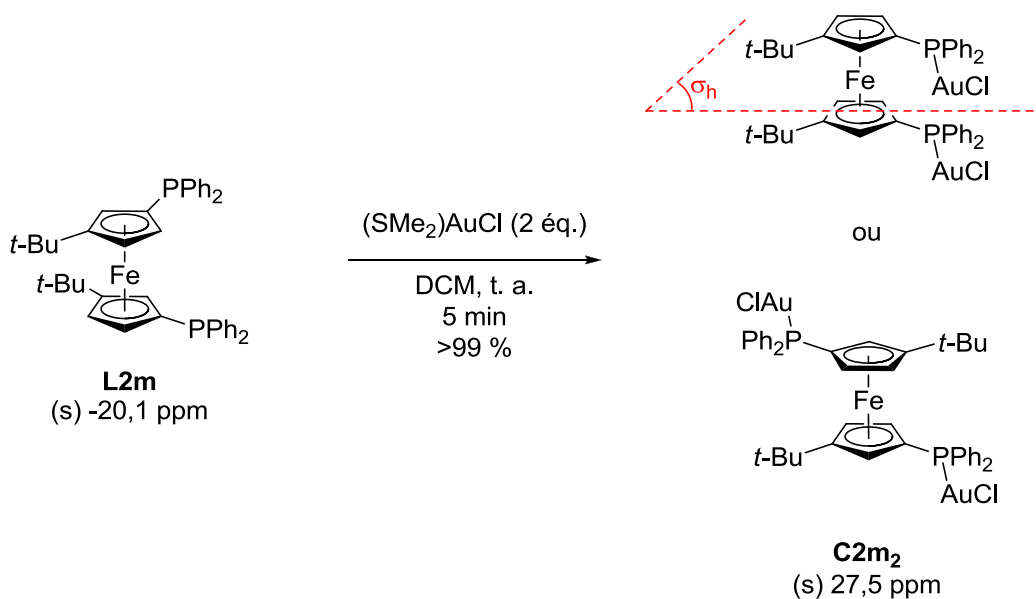
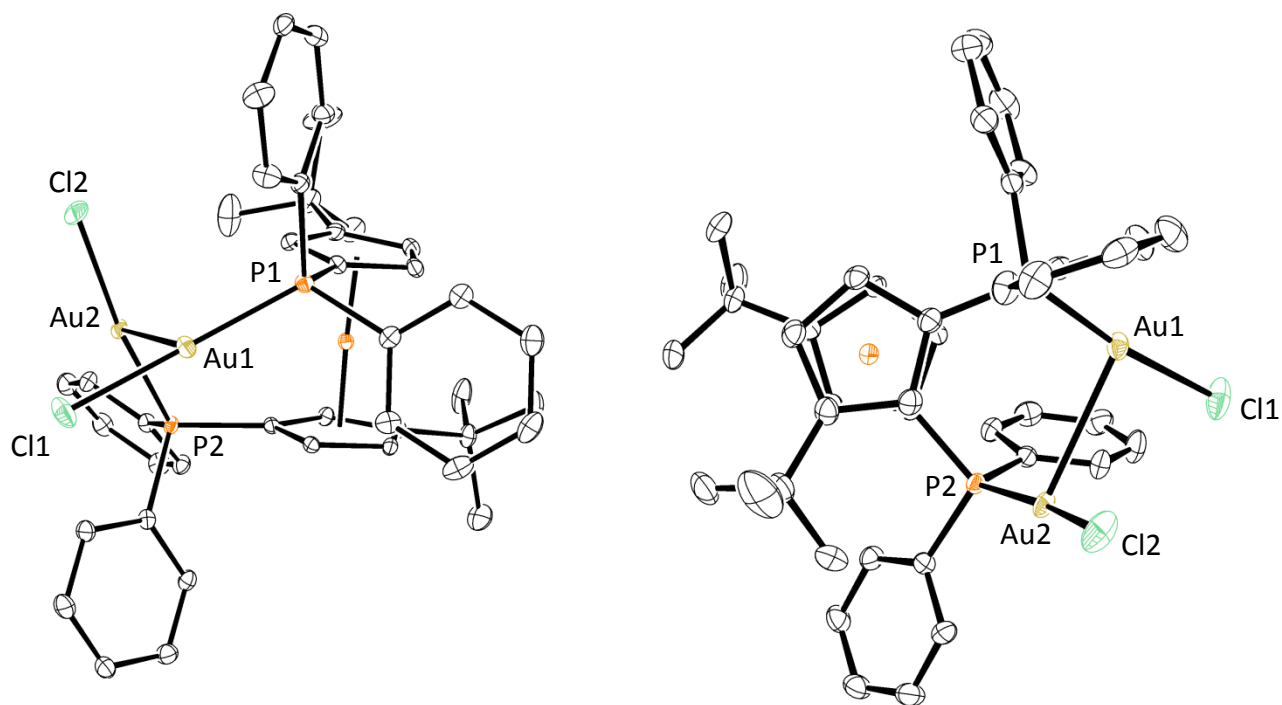
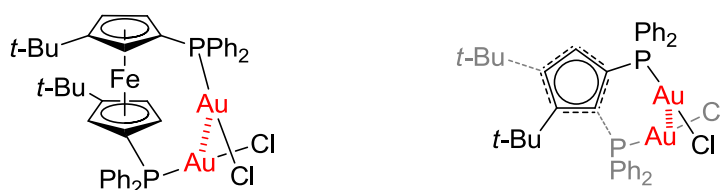


Schéma 66.

Par diffusion du pentane dans une solution du produit dans le dichlorométhane, nous avons été capables d'obtenir des monocristaux exploitables. Pour la diffraction des rayons X des cristaux obtenus, nous observons qu'à l'état solide, le complexe **C2m₂** adopte une structure non symétrique qui présente une interaction entre les deux atomes d'or, ceux-ci étant séparés par une distance de 3,078 Å. La longueur de la liaison entre les deux atomes d'or est bien inférieure à la somme des rayons de van der Waals (3,4 Å), l'interaction est aurophile *semi-supported*. Comme nous avons pu le voir durant notre étude bibliographique, lorsqu'une interaction aurophile est observée, l'or n'est pas en conformation linéaire, ce qui se confirme ici puisque les angles P1-Au1-Cl1 et P2-Au2-Cl2 mesurent respectivement 170,14 ° et 172,20 ° (schéma 67).



$$\begin{aligned}
 d(\text{P1-Au1}) &= 2,239 \text{ \AA} & \text{P1-Au1-Cl1} &= 172,20^\circ \\
 d(\text{P2-Au2}) &= 2,229 \text{ \AA} & \text{P2-Au2-Cl2} &= 170,14^\circ \\
 d(\text{Au1-Au2}) &= 3,079 \text{ \AA}
 \end{aligned}$$



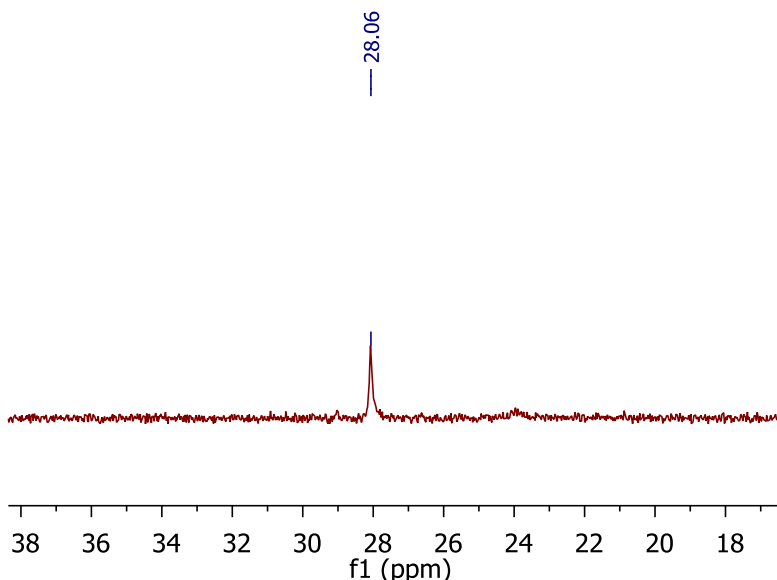
C₂m₂
(s) 27,5 ppm

Schéma 67.

Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du produit de la réaction entre **L2r** et deux équivalents de $(\text{SMe}_2)\text{AuCl}$ montre un singulet à 28,1 ppm soit un déblindage de 45 ppm par rapport au ligand libre. Aucun signal dans la zone des phosphores libres n'est observé, la totalité de la phosphine a donc coordonné l'or (spectre 5).

La présence d'un singulet en RMN du phosphore indique une structure symétrique. Vu que le signal obtenu ici ne correspond à aucun des signaux obtenus lors de la réaction avec **L2r** ne faisant intervenir qu'un seul équivalent d'or, on peut raisonnablement penser

qu'on a obtenu un produit avec deux équivalents d'or, avec ou sans interaction Au-Au (schéma 68). Aucun monocristal de ce produit n'a pu être obtenu pour confirmer cette hypothèse par diffraction des rayons X.



Spectre 5. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

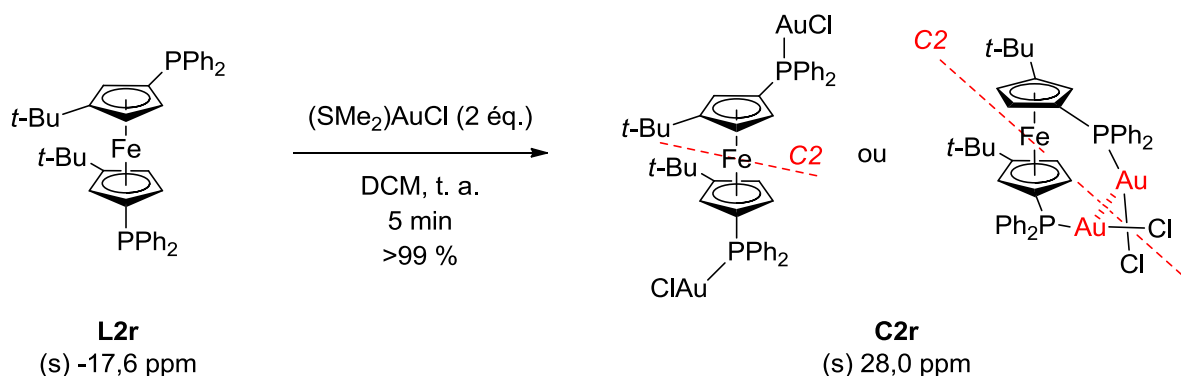
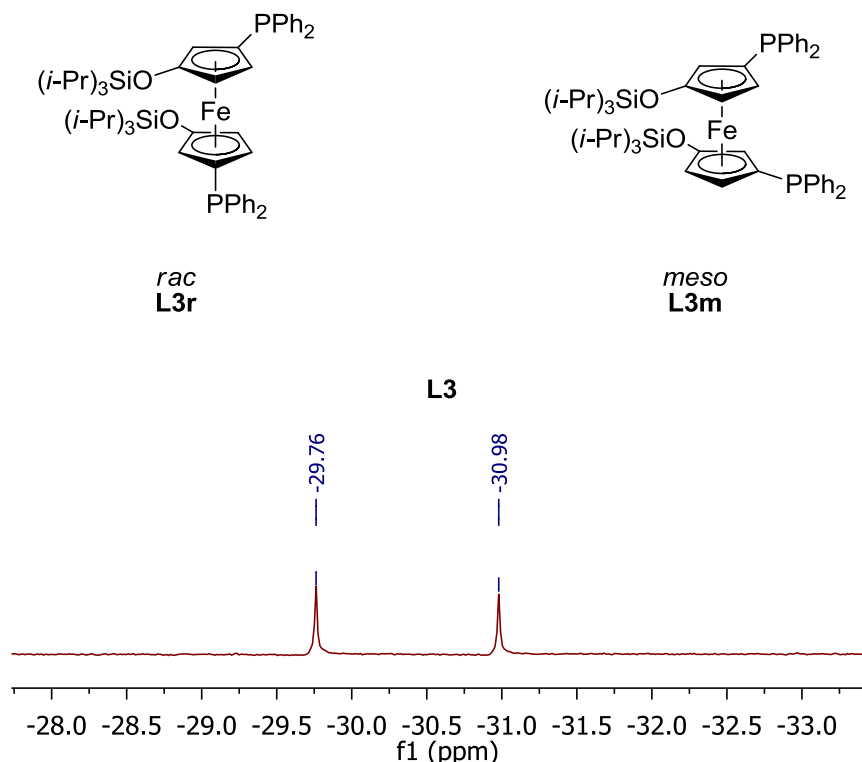


Schéma 68.

La présence d'un groupement encombrant *t*-Bu semble permettre d'orienter le ferrocène dans une certaine conformation. Nous sommes ainsi capables de synthétiser des *bis*-diphénylphosphines ferrocéniques portant deux équivalents d'or, ce que nous n'avons pas réussi à obtenir dans le cas de la *dppf*. De plus, en utilisant le diastéréomère *meso*, nous avons été capables d'isoler un produit possédant une interaction aurophile *semi-supported*.

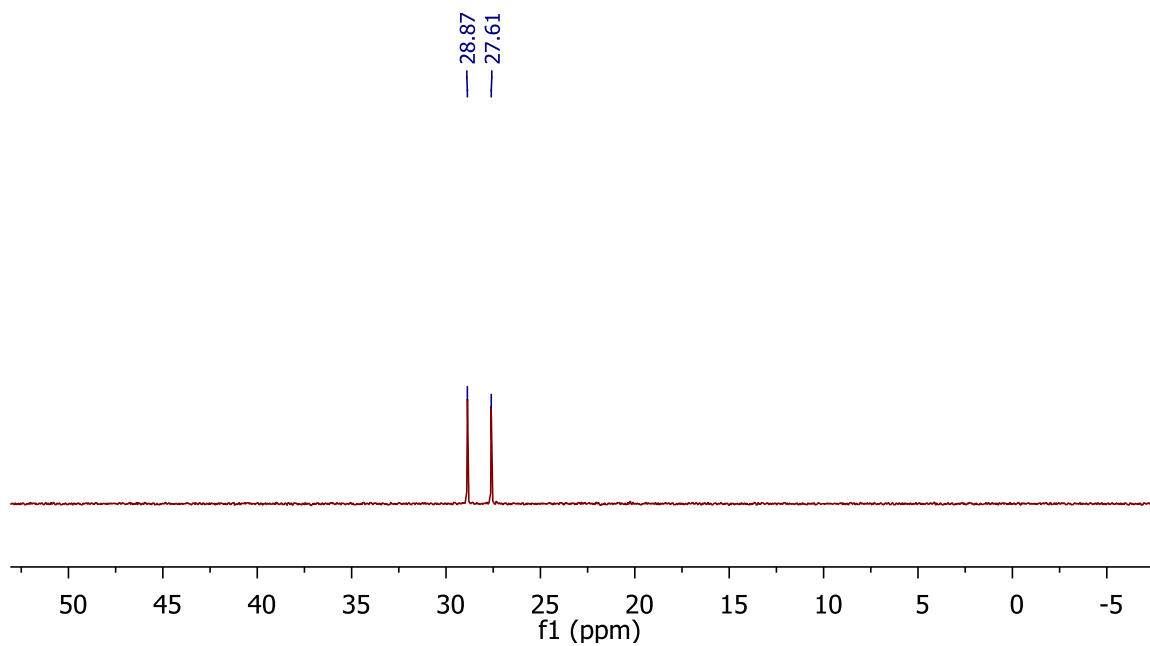
8.1.1.3 $\{[(i\text{-Pr})_3\text{SiO}]_2\text{CpPPh}_2\}_2\text{Fe} - \mathbf{L3}$

Le mode de synthèse du ferrocène **L3** n'étant pas diastéréosélectif, la réaction mène à un mélange des composés *rac* et *meso* que nous n'avons pas pu séparer, ni par cristallisation, ni par des méthodes chromatographiques. Les réactions suivantes mettent par conséquent en jeu les deux isomères de **L3** (spectre 6).



Spectre 6. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

Alors que la réaction de **L3** avec un seul équivalent d'or ne mène à aucun produit clairement identifiable, la mise en réaction de **L3** avec deux équivalents d'or mène à un mélange de deux produits dont le déplacement chimique en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ est 27,6 ppm pour le premier et 28,9 ppm pour le second, soit un déblindage de l'ordre de 58 ppm (spectre 7). Les produits de départ, dont les signaux en RMN sont à -29,8 ppm et -31,0 ppm ne sont pas visibles en RMN, la réaction est donc quantitative. La présence de deux signaux s'explique par la présence de **L3r** et **L3m** dans le ligand de départ, les complexes **C3r** et **C3m** possèdent donc un élément de symétrie qui rend les phosphores équivalents, un axe C_2 pour **C3r** et un centre d'inversion sur le fer pour **C3m** (schéma 69).



Spectre 7. RMN ³¹P{¹H} à 25 °C dans le CDCl₃ (202,44 MHz)

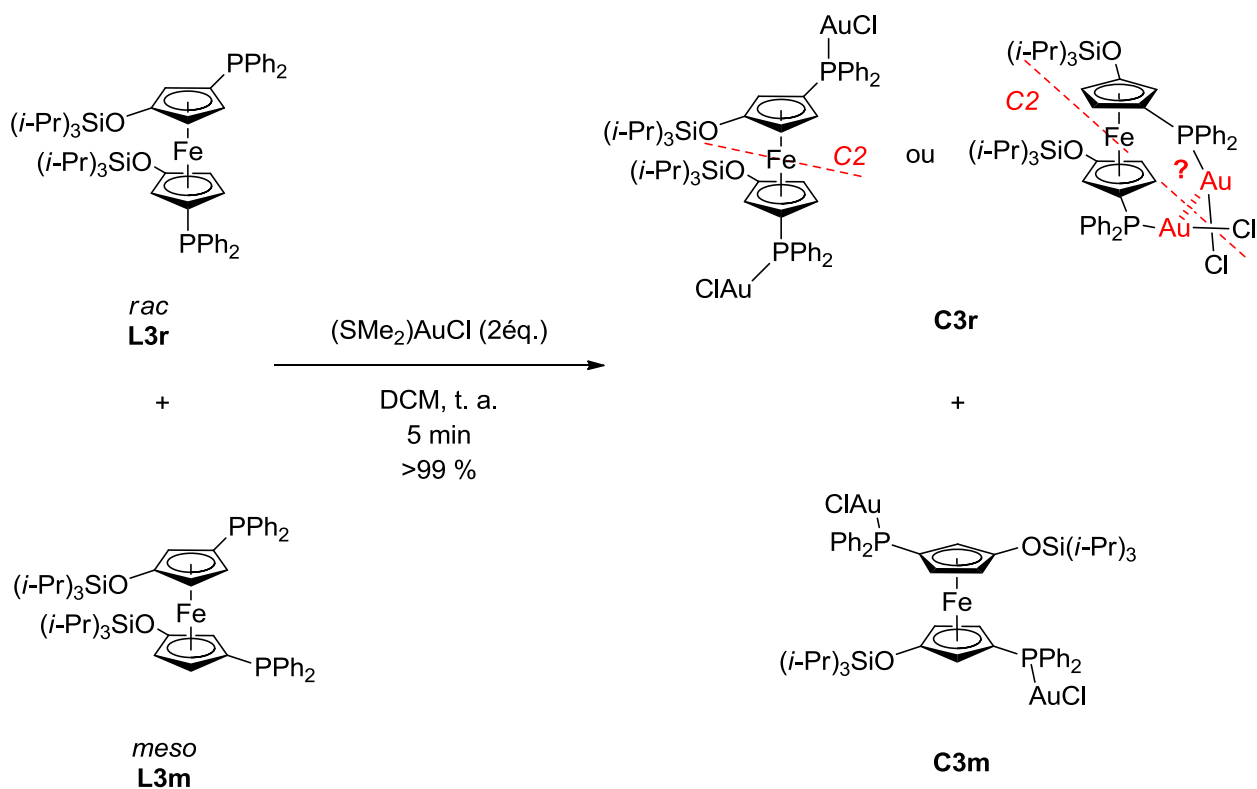
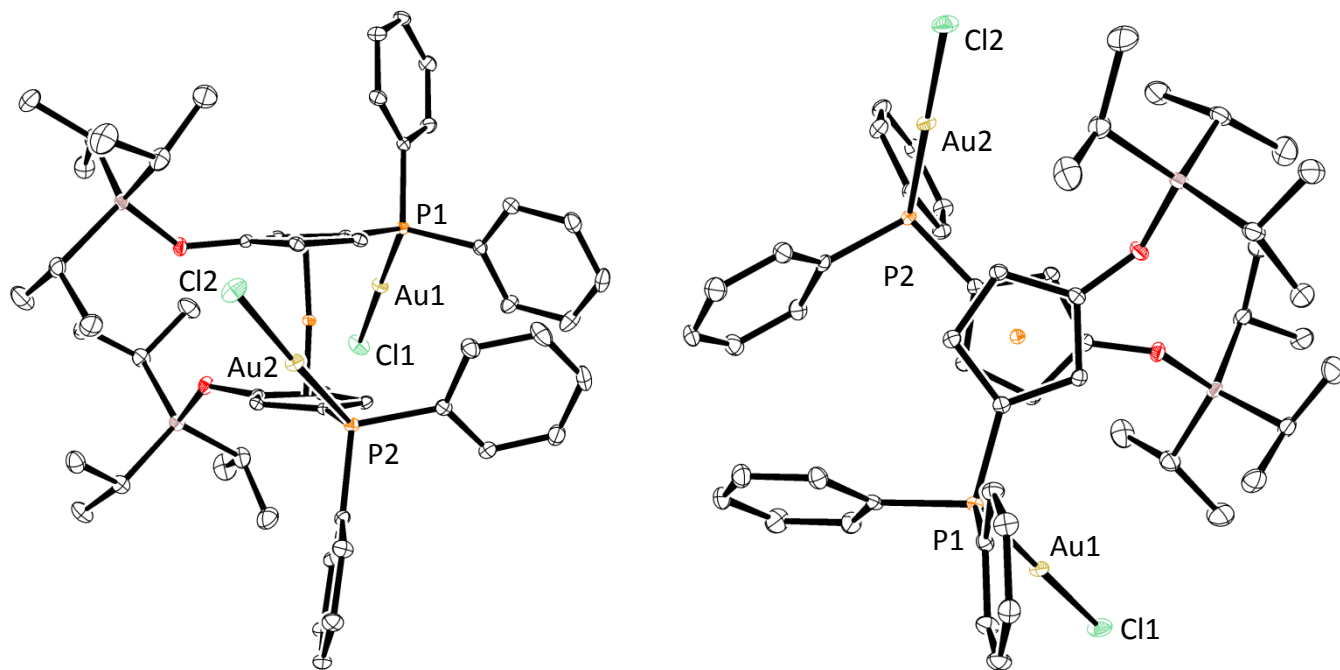


Schéma 69.

La diffusion du pentane dans une solution du complexe dans le dichlorométhane permet de faire cristalliser l'un des deux produits. L'analyse par diffraction des rayons X des cristaux obtenus permet d'identifier ce produit, puisque c'est le complexe formé à partir du composé racémique **L3r** qui cristallise (schéma 70).



$$d(\text{P1-Au1}) = d(\text{P2-Au2}) = 2,228 \text{ \AA}$$

$$d(\text{Au1-Au2}) = 8,293 \text{ \AA}$$

$$\text{P1-Au1-Cl1} = \text{P2-Au2-Cl2} = 177,36^\circ$$



C3r

Schéma 70.

Le ferrocène adopte donc effectivement la conformation décalée proposée précédemment où les phosphines sont les plus éloignées possible. Les atomes d'or sont dicoordinés, quasi-linéaires et pointent à l'opposé l'un de l'autre et sont séparés par une distance de 8,293 Å. Les longueurs des liaisons phosphine-or sont de l'ordre de 2,2 Å,

sensiblement identiques à celles observées précédemment.

Même si les atomes d'or sont dicoordinés, la valeur de l'angle P-Au-Cl n'est pas égale à 180 ° comme on devrait l'attendre, mais 177,36 °. On peut observer que la structure possède un axe de symétrie C_2 qui traverse l'atome de fer, ce qui confirme l'obtention d'un spectre RMN simplifié.

L'absence de liaison Au-Au indique que la force de cette liaison n'est pas assez élevée pour permettre d'empêcher la rotation des Cp, puisque même en présence de groupement encombrant, aucune interaction aurophile n'est observée.

N'ayant pas été en mesure d'obtenir des cristaux de **C3b** nous ne pouvons pas savoir si l'on peut observer une interaction aurophile à l'état solide (schéma 71).

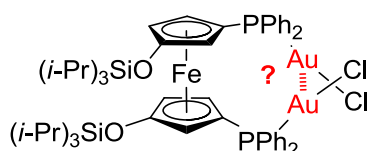


Schéma 71.

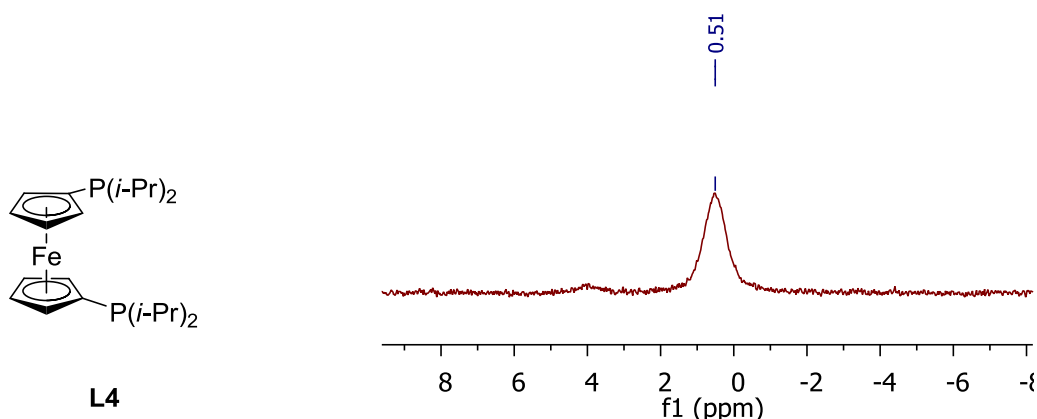
Comme nous venons de le voir, nous sommes capables de synthétiser des nouveaux complexes *bis*-diphénylphosphine-Au. Des vues ORTEP de certains des composés obtenus ont pu mettre en évidence des interactions aurophiles *semi-supported* de l'ordre de 3 Å, qui sont parmi les distances les plus courtes été observées jusqu'à présent pour des composés à squelette ferrocénique.^{126,127,128}

Par la suite, nous nous sommes intéressés à changer la nature des substituants du phosphore, pour des substituants plus riches en électrons, comme les alkyles (*i*-Pr et Cy) ou pour des substituants moins riches en électrons, comme des hétéroaryle : 5-méthylfuryl (Fu^{Me}).

8.1.2 Série alkyle

8.1.2.1 $[\text{CpP}(i\text{-Pr})_2]_2\text{Fe} - \text{L4}$

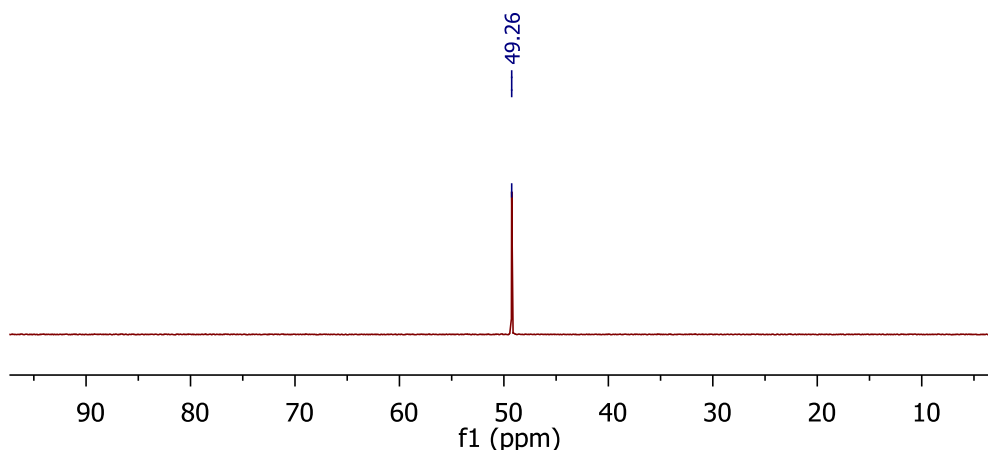
Le ligand **L4** est l'analogue isopropyle de la dppf. A l'inverse de cette dernière, ce ligand n'est pas très stable à l'oxydation du phosphore, il doit être stocké à l'abri de l'air et de la lumière sous peine de le voir se dégrader, et plus encore en solution. Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du ligand libre présente un singulet à 0,51 ppm (spectre **8**).



Spectre 8. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

La réaction stœchiométrique entre **L4** et $(\text{SMe}_2)\text{AuCl}$ mène à un mélange de plusieurs produits que nous n'avons pas réussi à identifier en RMN, ni à isoler, ni à recristalliser. De plus ce produit n'est pas stable, il passe de la couleur jaune orangée à noire quelques heures après la réaction, qu'il soit maintenu solide sous argon, ou en solution dans le solvant de réaction ou le solvant de RMN, possiblement par réduction de l' $\text{Au}(\text{I})$ en $\text{Au}(0)$ et oxydation de la phosphine ferrocénique.

A l'inverse, la réaction entre un équivalent de **L4** et deux équivalents de précurseur d'or dans le dichlorométhane mène en cinq minutes à un seul produit à température ambiante. Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du produit obtenu montre un singulet à 49,3 ppm (spectre **9**), qui ne correspond à aucun signal du produit ayant pu être observé pour la réaction précédente. La phosphine de départ n'étant pas observée en RMN, la réaction semble quantitative.



Spectre 9. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

Aucun cristal n'a pu être obtenu de ce composé. Le ferrocène n'étant pas substitué autrement que par les phosphines, il devrait naturellement avoir tendance à se mettre en conformation anti (schéma 72). La structure est symétrique, les deux phosphores sont équivalents et donnent donc un singulet. De plus les protons des cyclopentadiènes sont équivalents, puisque seuls deux singulets à 4,44 et 4,70 ppm intégrant chacun pour quatre protons sont visibles dans la zone des Cp (spectre 10).

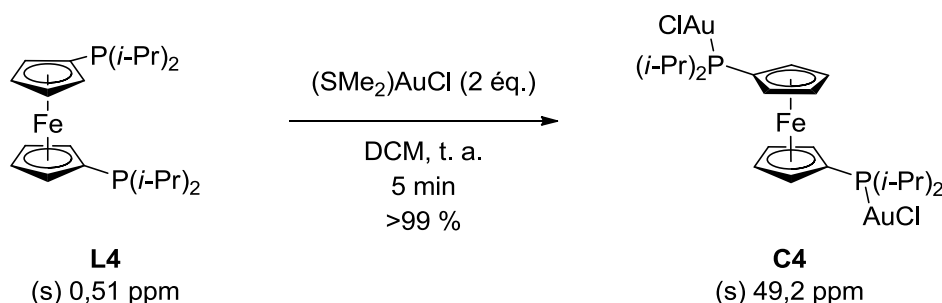
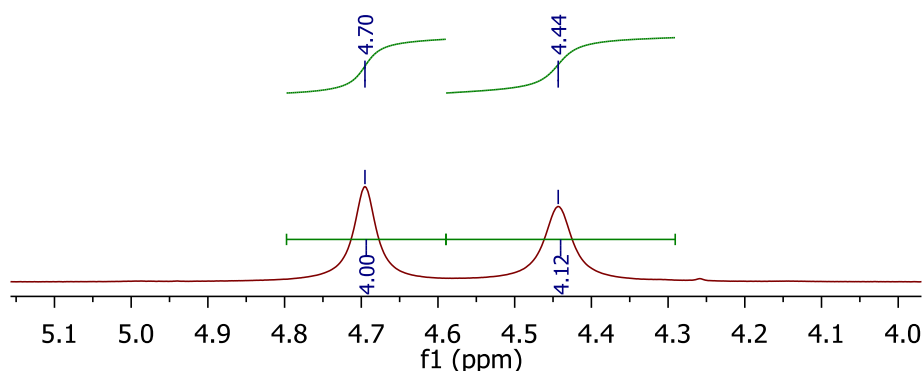


Schéma 72.



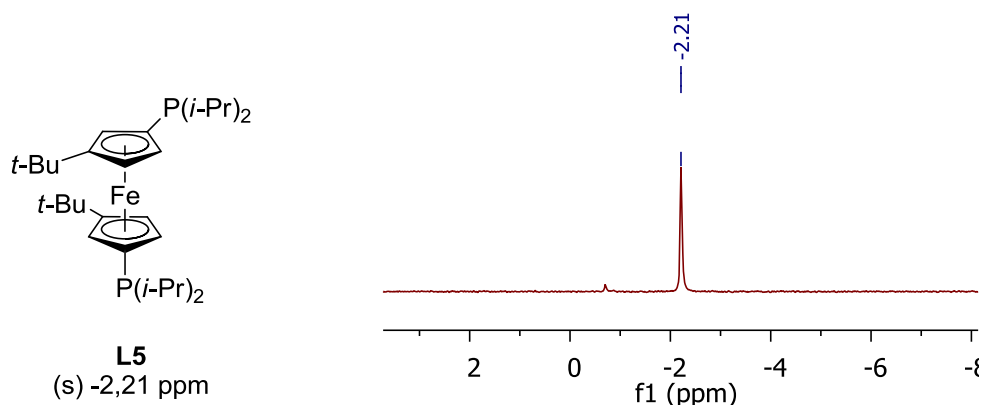
Spectre 10. RMN ^1H à 25 °C dans le CDCl_3 (500 MHz)

La différence de densité électronique entre PPh_2 et $\text{P}(i\text{-Pr})_2$ semble avoir un impact important sur la stabilité des complexes de l'Or(I) qui sont formés. $\text{P}(i\text{-Pr})_2$ portant deux substituants alkyles, elle est beaucoup plus riche en électron que PPh_2 , qui est substituée par des aryle.

Nous devons maintenant savoir si cette forte différence s'observe également si les anneaux Cp du ferrocène sont substitués par des groupements encombrant tels que les groupements *t*-Bu.

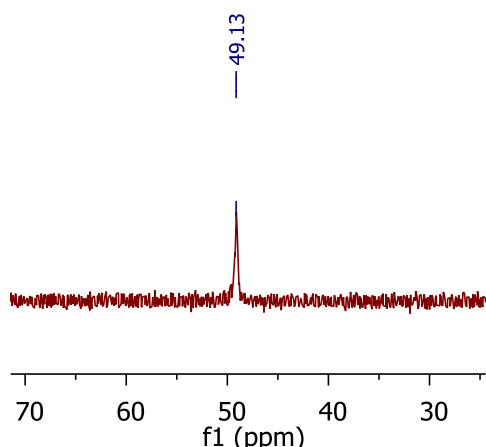
8.1.2.2 $[(t\text{-Bu})\text{CpP}(i\text{-Pr})_2]_2\text{Fe} - \text{L5}$

Le mode de synthèse de **L5**, par fonctionnalisation diastéréosélective du ferrocène, ne mène qu'au produit *rac*, dont le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ présente un singulet à -2,21 ppm en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.



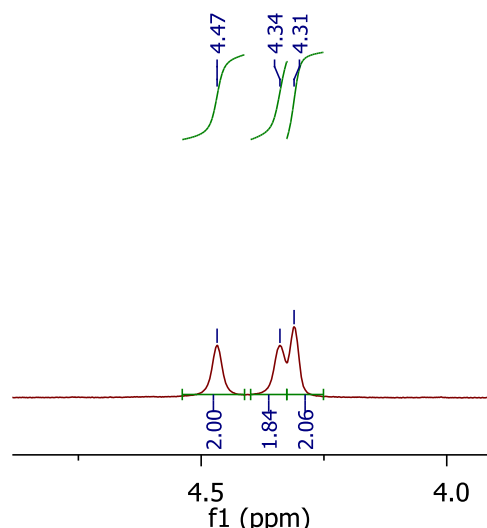
Spectre 11. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

La mise en réaction d'un équivalent de ligand et de deux équivalents d'or permet d'obtenir quantitativement un seul produit, dont le déplacement chimique en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ est un singulet à 49,1 ppm, soit un déblindage de 51 ppm (spectre **12**). Le spectre RMN ^1H montre trois signaux dans la zone des Cp, intégrant chacun pour 2 protons (spectre **13**), la molécule est donc symétrique, et l'élément de symétrie est un axe C_2 parallèle aux Cp et passant par l'atome de fer (**C5** et **C5'**, schéma **73**).



Spectre 12.

RMN ³¹P{¹H} à 25 °C dans le CDCl₃ (202,44 MHz)



Spectre 13.

RMN ¹H dans le CDCl₃ (500 MHz)

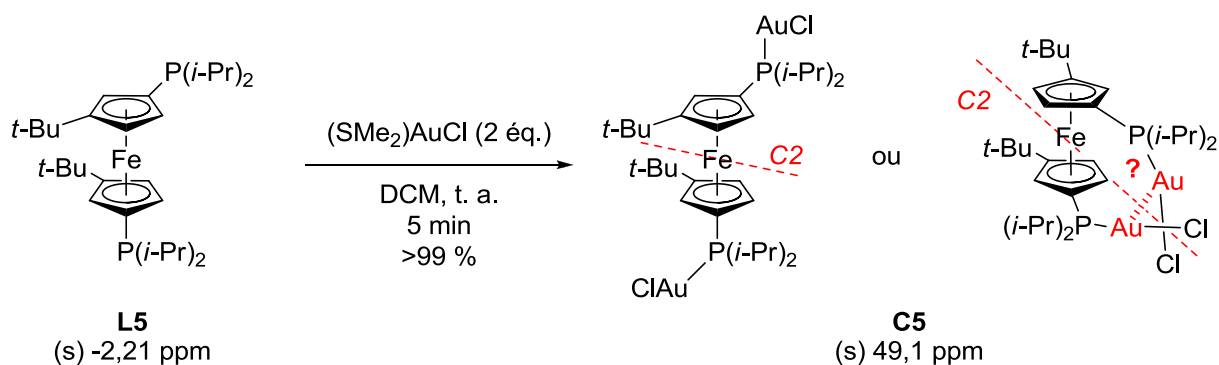
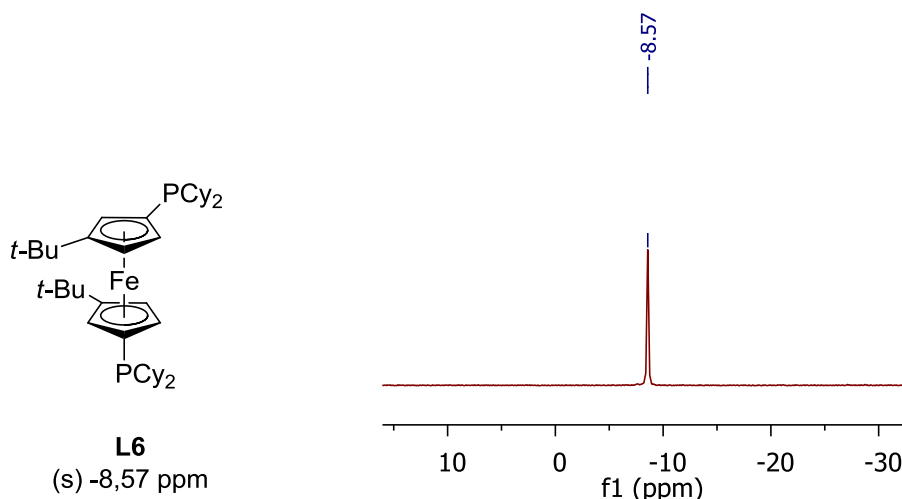


Schéma 73.

Malheureusement nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des cristaux exploitables de ce produit, nous ne pouvons par conséquent confirmer quelle conformation est adoptée à l'état solide, et si une interaction aurophile est à l'œuvre.

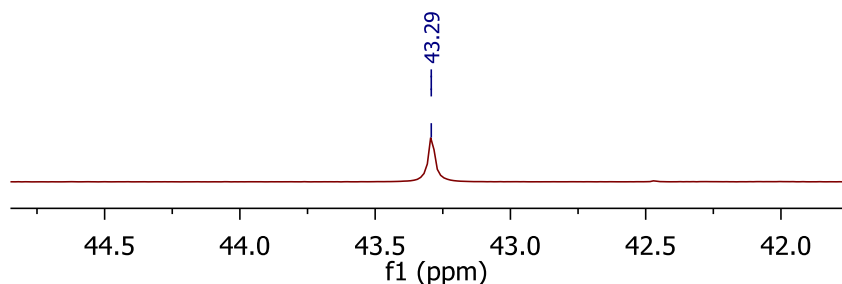
8.1.2.3 [(t-Bu)CpPCy₂]₂Fe – L6

La synthèse diastéréosélective du ligand L6 ne mène qu'au produit *rac* dont le spectre RMN ³¹P{¹H} possède un singulet à -8,57 ppm (spectre 14).



Spectre 14. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

La réaction de **L6** avec un seul équivalent de $(\text{SMe}_2)\text{AuCl}$ mène quantitativement à un seul produit, alors qu'aucun résultat concret n'avait été obtenu avec **L2r**, **L3** et **L5**. Le signal obtenu en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ est un singulet à 43,3 ppm, soit un déblindage de 52 ppm par rapport au ligand libre. Aucun signal n'étant présent dans la zone des PCy_2 libres, nous pouvons conclure que les deux phosphines sont coordonnées à l'or et que le ferrocène adopte une conformation symétrique, confirmé par l'allure du spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (spectre **15**).



Spectre 15. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

Grâce à ces informations, nous sommes capables de proposer une structure valable pour ce produit (schéma **74**). L'élément de symétrie est un axe C_2 passant par le fer, l'or et le chlore.

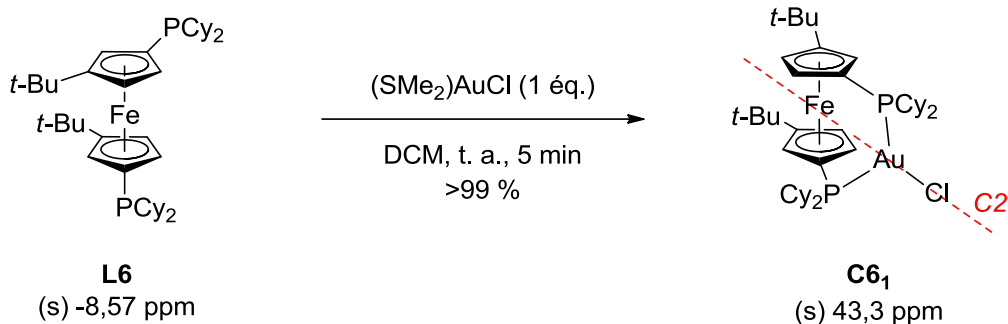
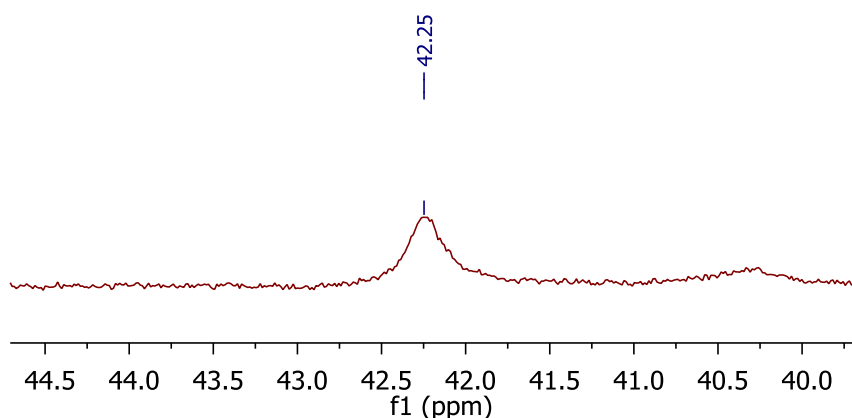


Schéma 74.

La réaction de deux équivalents d'or avec **L5** ne mène également qu'à un seul produit, dont le signal en RMN $^{31}P\{^1H\}$ est un large singulet à 42,2 ppm. Aucun ligand de départ n'est observé, ainsi qu'aucun signal de phosphine libre, la réaction est par conséquent quantitative avec chaque phosphore coordonné au métal (spectre **16**).

Spectre 16. RMN $^{31}P\{^1H\}$ à 25 °C dans le $CDCl_3$ (202,44 MHz)

En suivant le même raisonnement que pour les complexes précédents, deux produits peuvent être obtenus, **C6₂** et **C6₂'** (schéma **75**) possédant chacun un axe de symétrie C_2 .

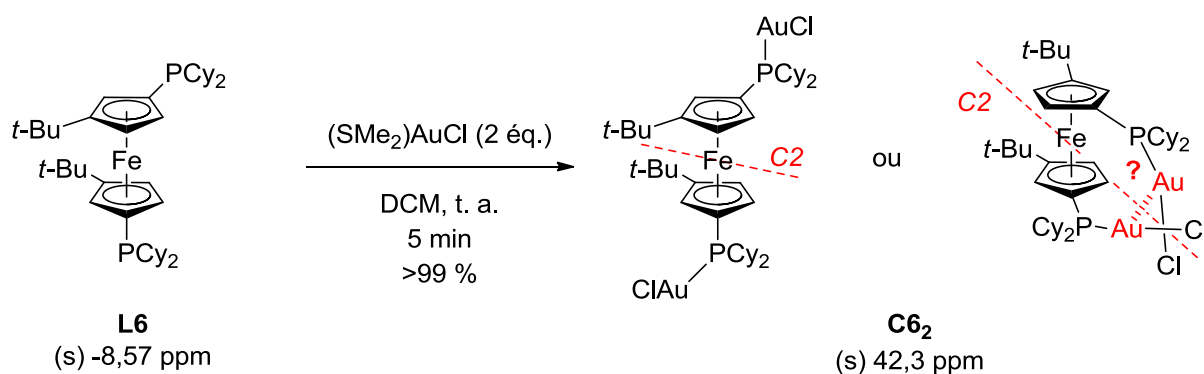
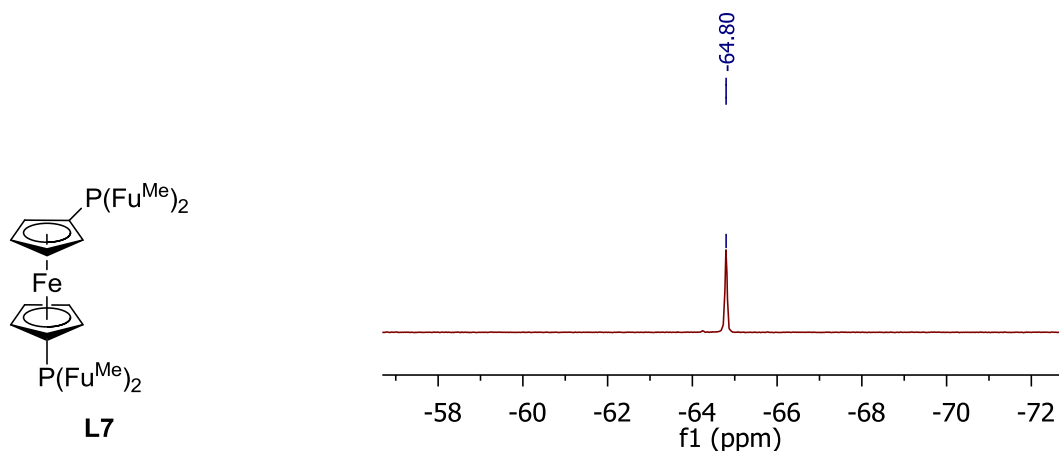


Schéma 75.

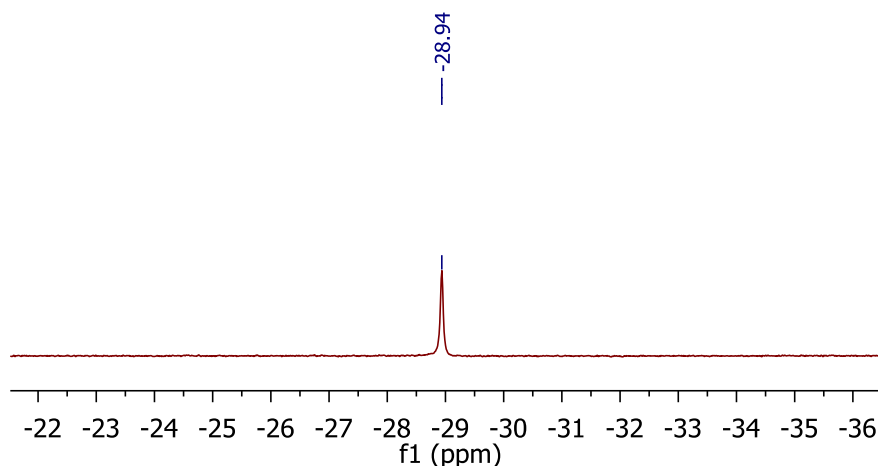
8.1.3 Série hétéroaryle

8.1.3.1 [CpP(Fu^{Me})₂]₂Fe – L7

La phosphine **L7** est moins électro-donneuse que la dppf, et que **L4**. Le signal RMN ³¹P{¹H} de ce composé est un singulet à -64,8 ppm (spectre **17**).

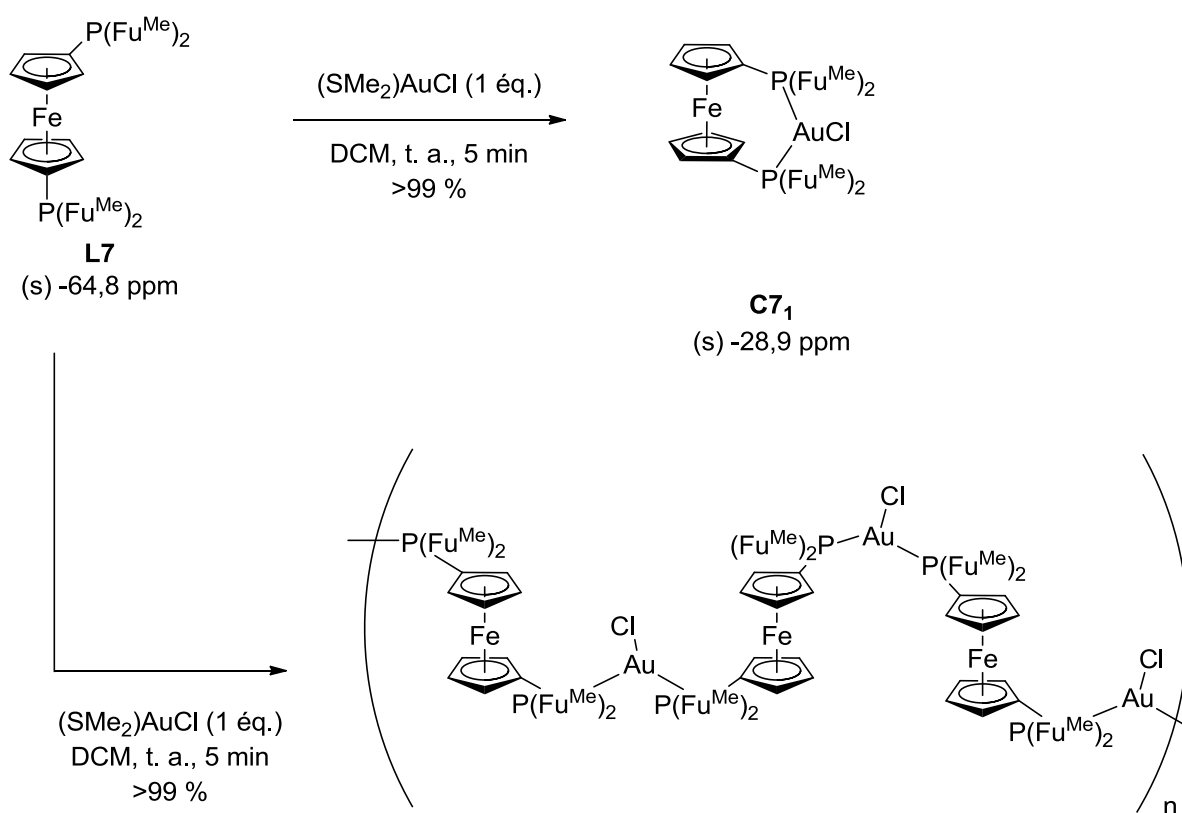
Schéma 17. RMN ³¹P{¹H} à 25 °C dans le CDCl₃ (202,44 MHz)

La réaction stœchiométrique entre **L7** et (SMe₂)AuCl mène quantitativement à un produit dont le signal RMN ³¹P est un singulet à -28,9 ppm, soit un déblindage de 36 ppm par rapport au ligand libre (spectre **18**).



Spectre 18. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

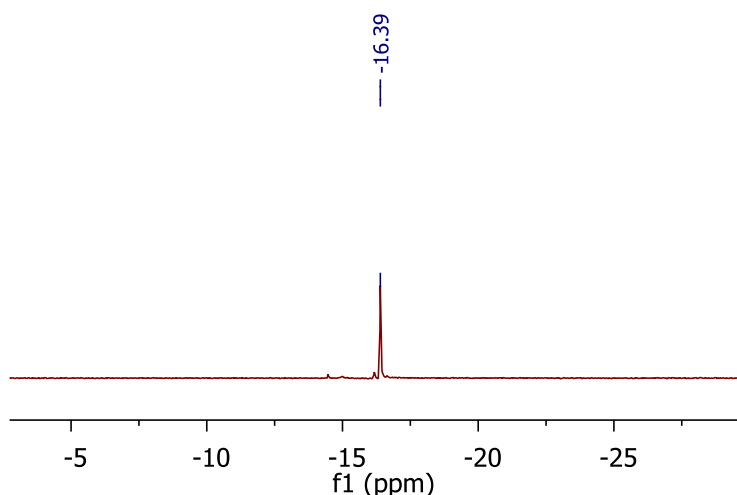
N'ayant pas été en mesure d'obtenir des cristaux de ce composé, nous ne pouvons pas savoir précisément quelle en est sa structure. Nous pouvons obtenir un polymère, comme dans le cas de la dppf, mais nous pourrions également observer la formation d'un monomère avec l'or dicoordiné par les deux phosphines du ligand (schéma 76).



Cependant, le spectre RMN ^{31}P du polymère obtenu à partir de la dppf présentait un singulet très large (spectre **2**), dû à la nature polymérique du composé. On peut ainsi supposer que le complexe formé est le **C7₁** puisqu'on observe un singulet fin et bien défini en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

La mise en réaction de deux équivalents d'or par ligand **L7** permet d'obtenir quantitativement un nouveau complexe dont le signal en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ est un singulet à -16,4 ppm, soit un déblindage classique de 48 ppm (spectre **19**). En suivant le même raisonnement que pour les complexes précédents, nous pouvons déduire que le complexe est symétrique avec chacune des phosphines coordonnées à un atome d'or, avec deux conformations possibles : soit le fer est un centre d'inversion, soit il existe un axe C_2 passant par les atomes de fer, d'or et de chlore, avec formation d'une liaison Au-Au (schéma **77**).

Cette dernière conformation suppose que la liaison Au-Au est assez forte pour empêcher la libre rotation des Cp. Aucune liaison Au-Au n'a été observée pour le complexe **C3r**, alors que les Cp étaient substitués par des groupements $\text{OSi}(i\text{-Pr})_3$ il y a donc de très faibles chance l'observer dans le cas de Cp non-substitués.



Spectre 19. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

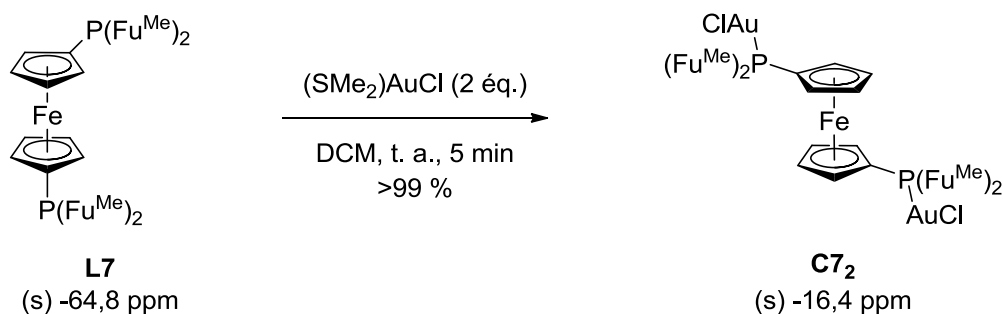
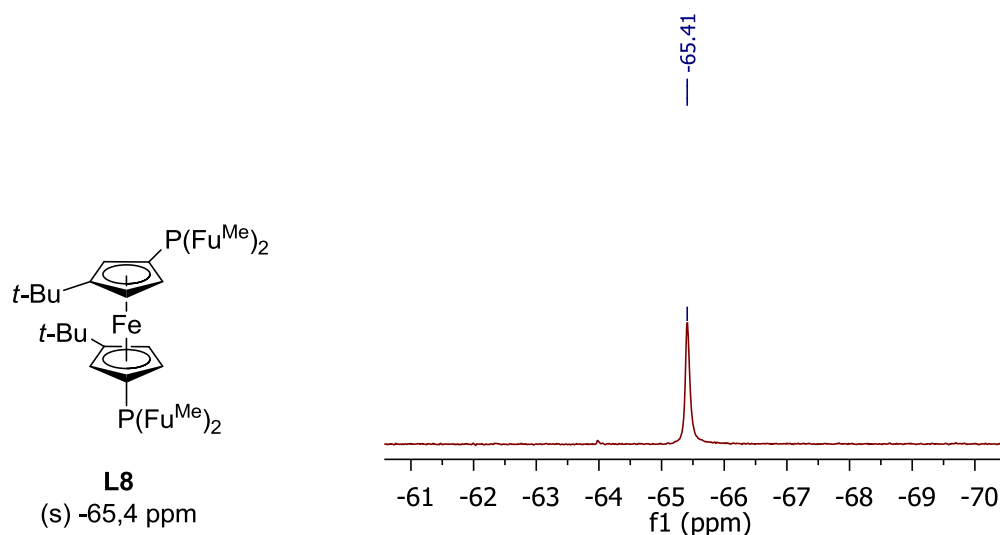


Schéma 77.

La présence de furylméthyles phosphines semble permettre de synthétiser quantitativement de manière plus « polyvalente » de nouveaux complexes à partir de ferrocènes non substitués. En effet, un produit identique était obtenu dans les deux réactions avec la dppf, et seulement le produit portant deux équivalents d'or était obtenu dans le cas de **L4**.

8.1.3.2 [(*t*-Bu)CpP(Fu^{Me})₂]₂Fe – L8

La synthèse diastéréosélective de **L8** mène au produit *rac*, dont le signal en RMN ³¹P {¹H} est un singulet à -65,4 ppm (spectre **20**).

Schéma 20. RMN ³¹P{¹H} à 25 °C dans le CDCl₃ (202,44 MHz)

Le spectre RMN ³¹P{¹H} de la réaction entre **L8** et un équivalent d'or présente un singulet à -31,8 ppm, soit un déblindage de 34 ppm, valeur sensiblement identique à celle

déjà observée pour la formation du complexe **C7**₁, qui nous laisse penser que nous sommes en présence du même type de coordination (spectre **21**).

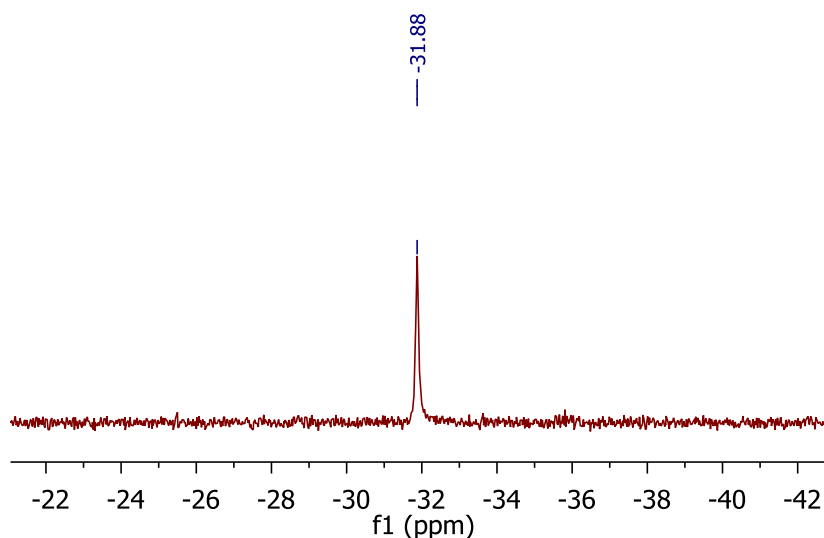


Schéma 21. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

Les deux phosphores sont identiques et coordonnés à un même atome d'or, la structure possède donc un axe C2, passant par le fer, l'or et le chlore (schéma **78**). Aucun monocristal de ce composé n'a pu être obtenu, ne permettant pas de confirmer cette structure.

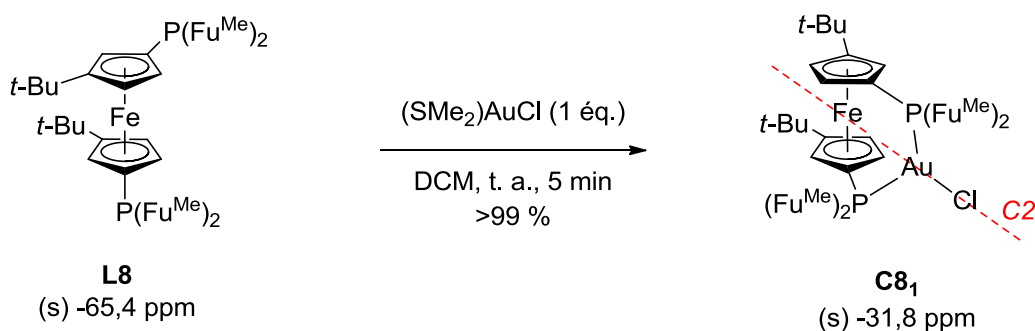
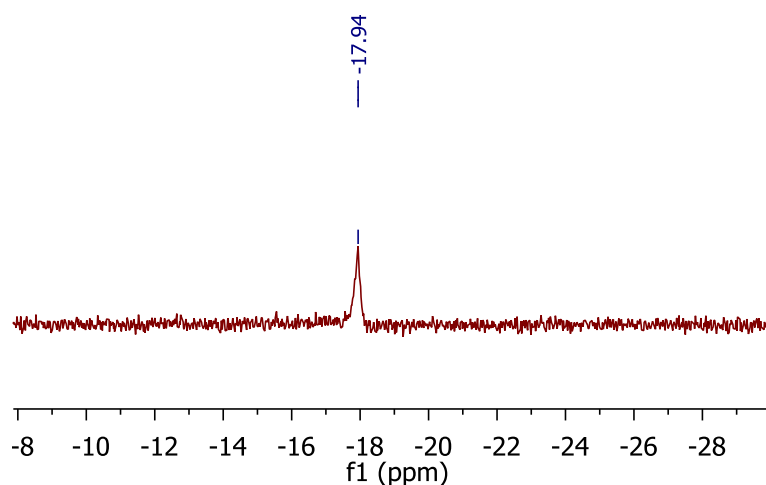


Schéma 78.

La mise en réaction de deux équivalents de $(\text{SMe}_2)\text{AuCl}$ par équivalent de ligand permet d'obtenir un complexe d'or dont le déplacement chimique en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ est un singulet à -17,9 ppm. Le déblindage observé entre le produit de départ et le produit final est de 48 ppm, soit exactement la même valeur que pour le ligand **L7**, ce qui laisse penser que le mode de coordination doit être identique. Une fois de plus, l'allure du signal indique que les

deux phosphores sont équivalents, donc que la structure est symétrique, soit deux conformations possibles (spectre **22**, schéma **79**).



Spectre **22**. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

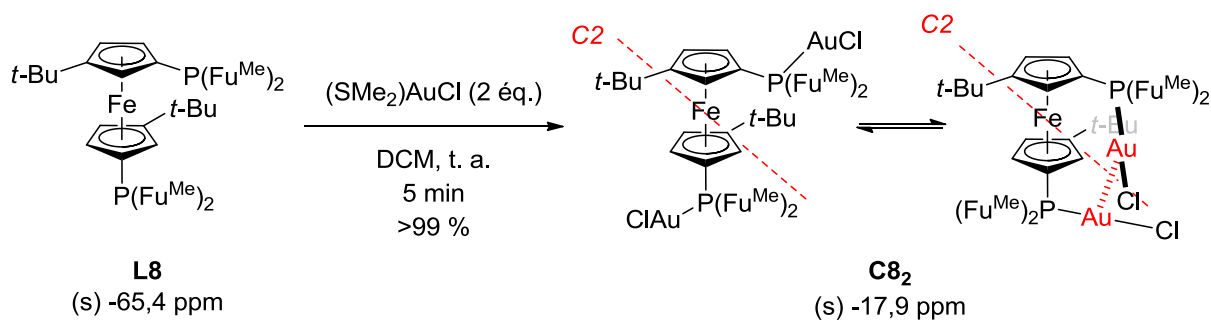
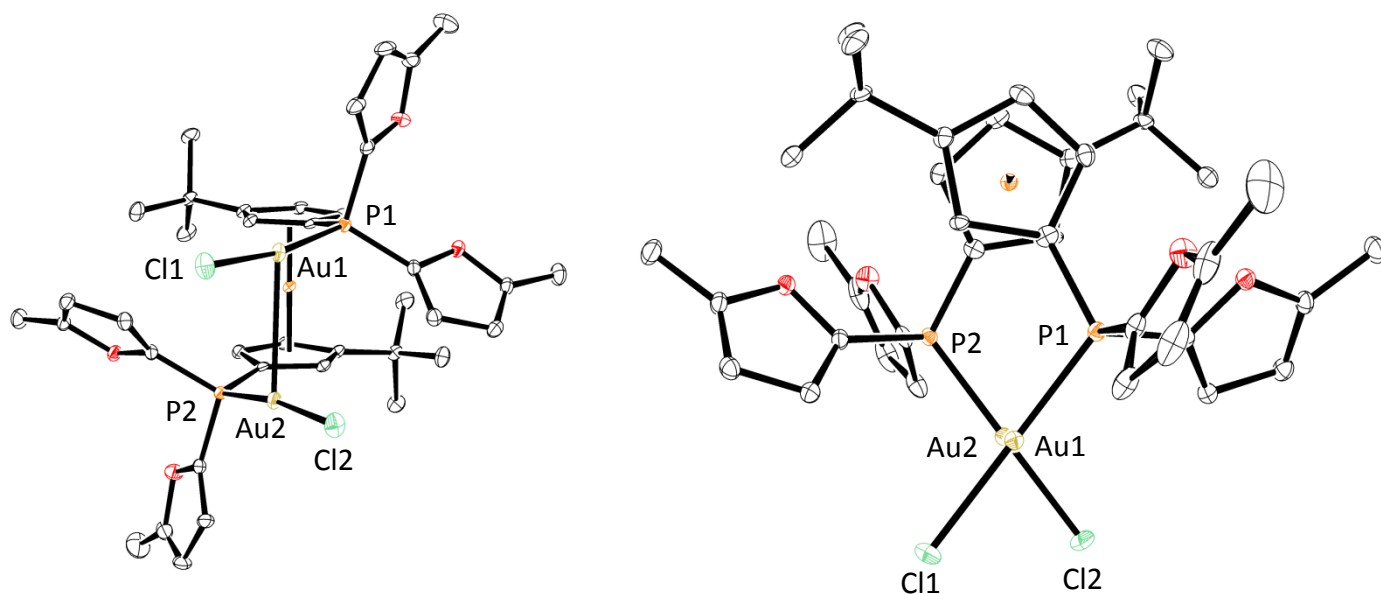


Schéma **79**.

Des cristaux de ce produit ont pu être obtenus par diffusion lente du pentane dans une solution du produit dans le dichlorométhane (schéma **80**).

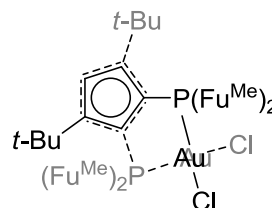
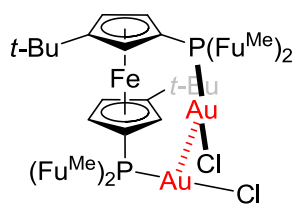


$$d(\text{P1-Au1}) = d(\text{P2-Au2}) = 2,225 \text{ \AA}$$

$$d(\text{Au1-Au2}) = 3,235 \text{ \AA}$$

$$\text{P1-Au1-Cl1} = \text{P2-Au2-Cl2} = 171,05^\circ$$

$$\text{P1-Au1-Au2-P2} = 73,43^\circ$$



C8₁

Schéma 80.

Le ferrocène adopte la deuxième conformation proposée, dans laquelle les deux atomes d'or sont rapprochés et forment une liaison aurophile *semi-supported*, dont la longueur est de 3,235 Å. La longueur des liaisons Au-P est classique et vaut 2,225 Å. Comme observé précédemment et dans la bibliographie, l'angle P-Au-Cl n'est plus de 180°, mais de 171,05°, l'interaction Au-Au induisant une déformation.

8.1.4 Conclusion

Nous avons synthétisé treize nouveaux complexes à partir de diphosphines ferrocéniques synthétisées au laboratoire (schéma **82**). L'obtention de monocristaux de certains de ces complexes a permis de se rendre compte qu'en fonction de la nature du substituant des cyclopentadiényles, nous pouvons induire et mettre en évidence des interactions aurophiles d'intensité variable (distance comprise entre 3,0 Å et 3,2 Å).

En effet, si le substituant est un hydrogène, aucune interaction n'est observée, l'hydrogène n'étant évidemment pas encombrant. Cependant, si on substitue le Cp par un groupement $\text{OSi}(i\text{-Pr})_3$, plus encombrant que l'hydrogène, mais moins qu'un groupe *t*-Bu, aucune interaction n'a pu être mise en évidence. Nous pouvons expliquer ceci par le fait que l'angle induit par l'oxygène éloigne fortement les deux groupes $\text{Si}(i\text{-Pr})_3$ et diminue la pression stérique sur le squelette ferrocénique.

A l'inverse, la substitution par des groupements fortement encombrant, comme *t*-Bu, permet cette fois-ci d'observer un rapprochement des deux atomes d'or et une interaction aurophile (schéma **81**), que nous attribuons en partie au positionnement adéquat des donneurs phosphorés.

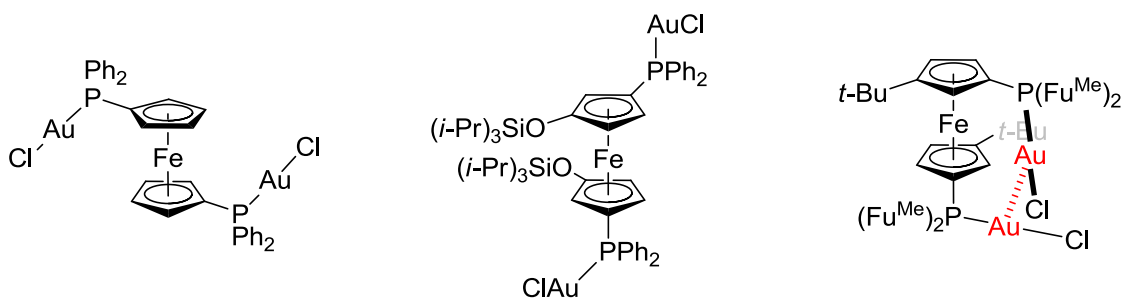


Schéma 81.

Le schéma **82** résume les complexes de diphosphines synthétisés et caractérisés dont le potentiel catalytique pourrait être exploité dans le futur. En particulier les composés dimériques aurophiles de l'or (ici par exemple **C2m₂** et **C8₂**) présentant un intérêt général récent.⁹¹

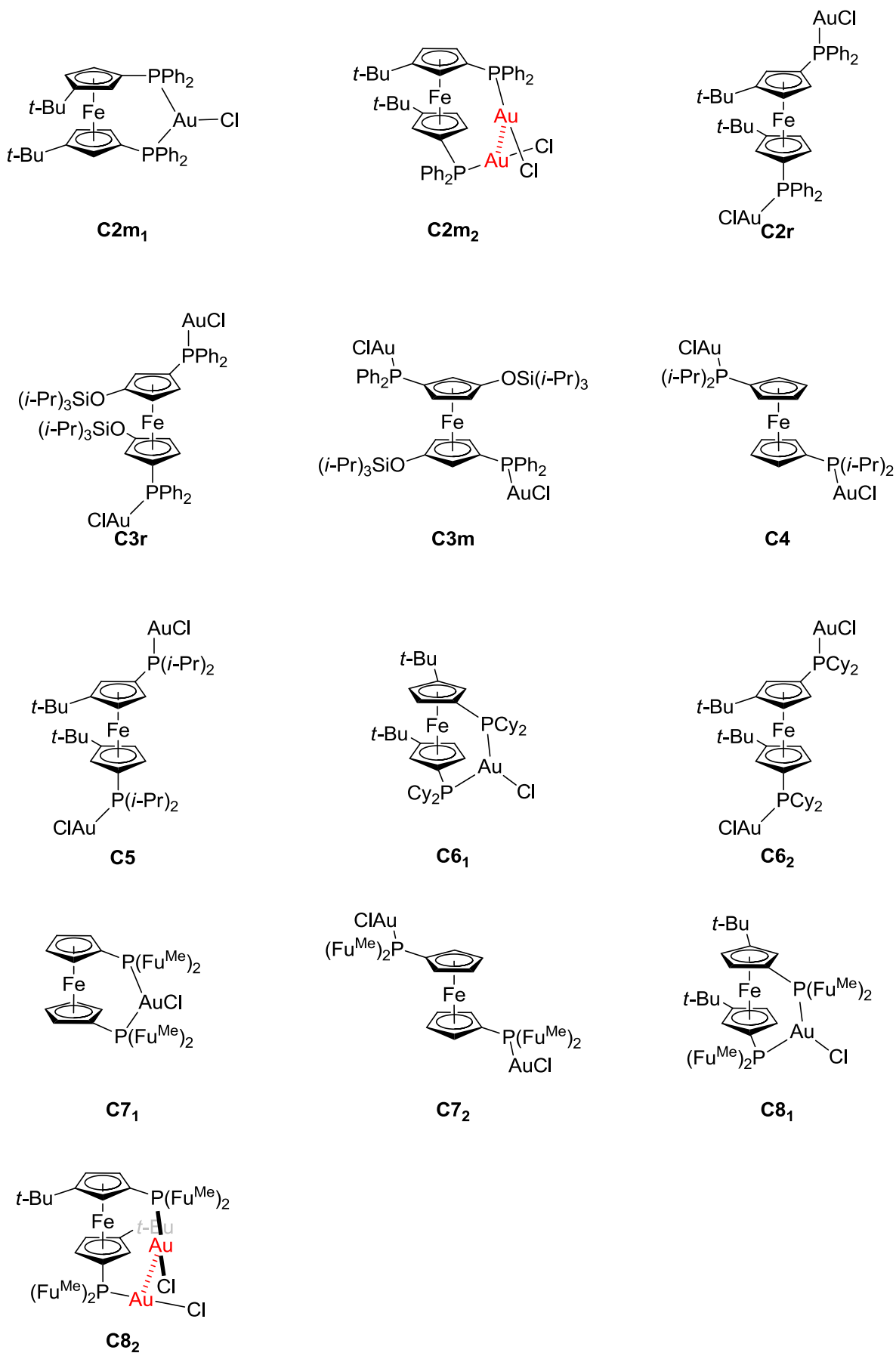


Schéma 82.

8.2 Triphosphines

Les triphosphines sont les ligands les plus difficiles à synthétiser au laboratoire. La synthèse des ferrocènes, faite par assemblage de deux synthons cyclopentadiényles (Cp), peut donner trois produits différents dans le cas de la synthèse visée d'une triphosphine : une diphosphine, la triphosphine attendue, et une tétraphosphine (schéma 83).

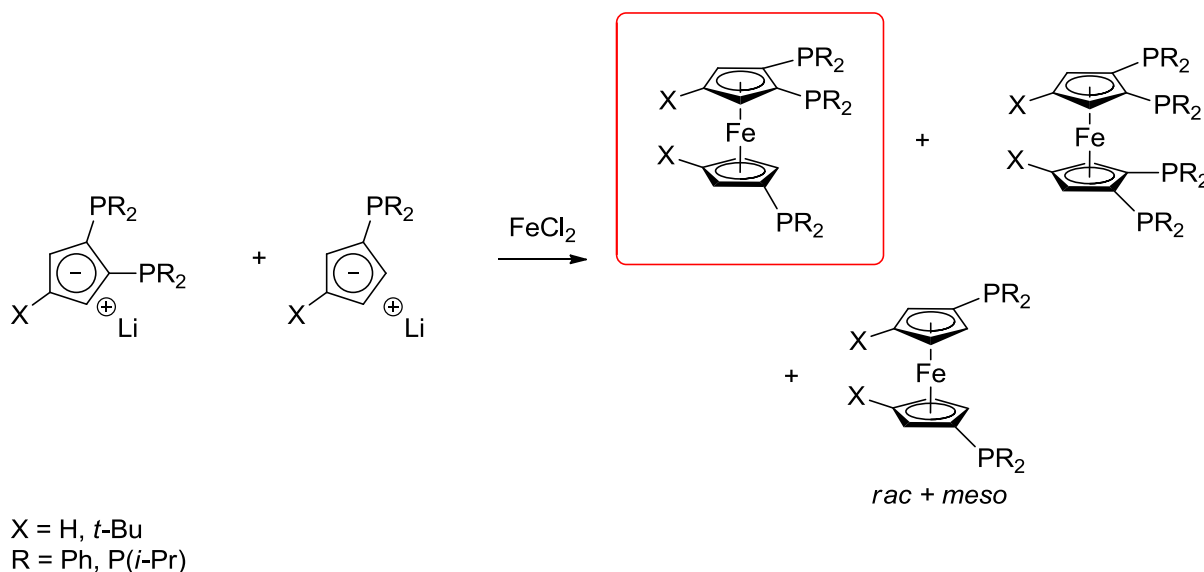


Schéma 83.

Malgré un accès délicat en termes de purification, ces ligands ont été utilisés avec succès pour de nombreuses applications catalytiques et de chimie de coordination^{2,135} et certains sont même commercialisés par STREM Chemicals Inc. Cependant, que ce soit au laboratoire ou dans la bibliographie, aucun complexe d'Au(I) de triphosphine ferrocénique n'a été décrit. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à synthétiser ces complexes, en utilisant certains ligands du laboratoire (schéma 84).

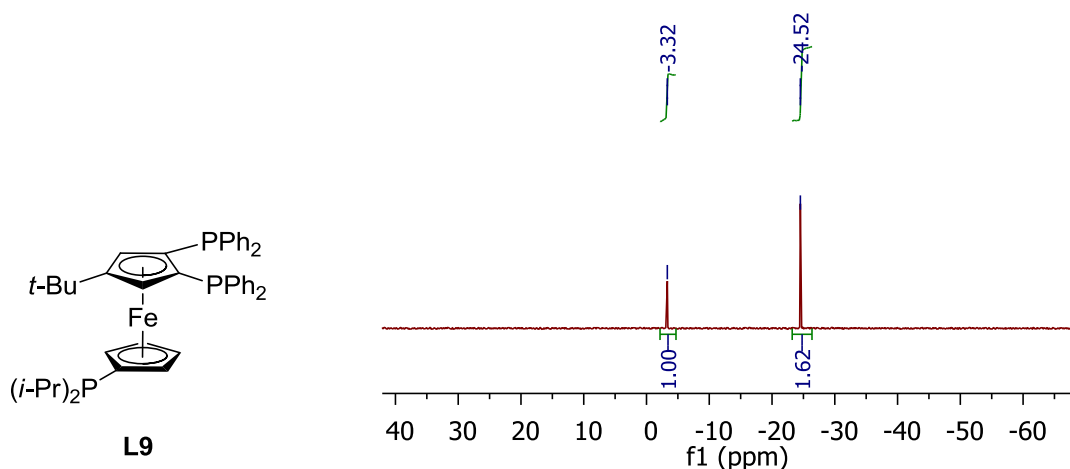
¹³⁵ Smaliy R. V.; Beaupérin M.; Cattey H.; Meunier P.; Hierso J.-C.; Roger J.; Doucet H.; Coppel Y. *Organometallics* **2009**, *28*, 3152-3160.



Schéma 84.

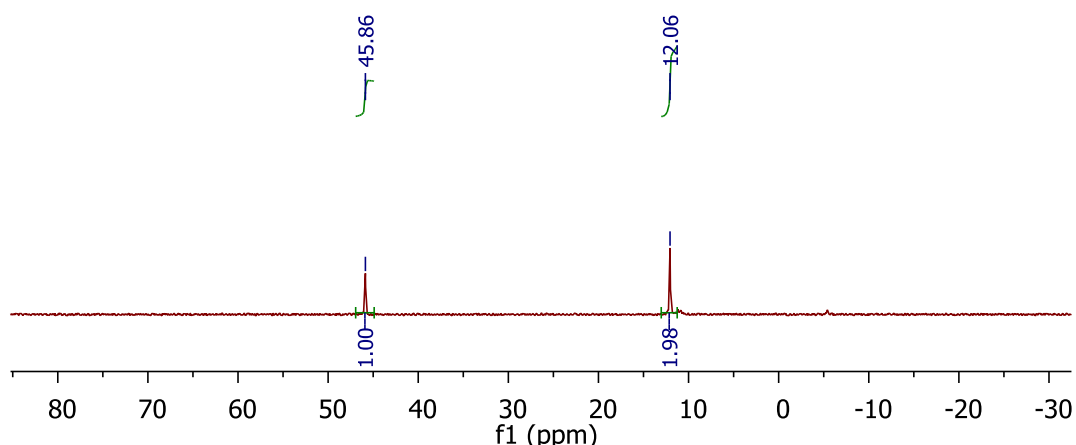
8.2.1 [(*t*-Bu)Cp(PPh₂)₂]Fe[Cp'P(*i*-Pr)₂] – L9

Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du ligand **L9** présente deux signaux : un singulet à -3,32 ppm, correspondant à la diisopropylphosphine, et un singulet à -24,52 ppm, correspondant aux deux groupes diphenylphosphines (spectre **23**). L'obtention d'un signal singulet pour les groupes PPh₂ permet d'affirmer que le ligand est symétrique, les liaisons (*t*-Bu)-C et C-P(*i*-Pr)₂ étant alors approximativement dans le même plan.



Spectre 23. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl₃ (202,44 MHz)

La réaction d'un équivalent strict de **L9** avec un équivalent de (SMe₂)AuCl mène quantitativement à un produit, dont le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ présente deux singulets : un à 12,0 ppm qui intègre pour deux phosphores, correspondant aux deux groupes diphenylphosphines, soit un déblindage relativement modéré de 36 ppm par rapport au ligand libre. Le deuxième singulet, à 45,9 ppm correspond au groupe diisopropylphosphine, soit un déblindage de 48 ppm (spectre **24**).

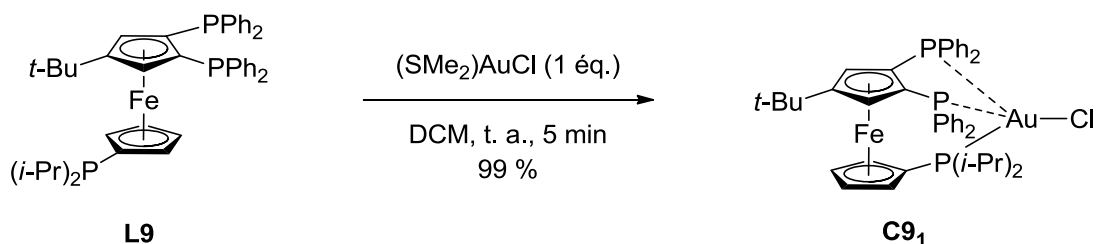


Spectre 24. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

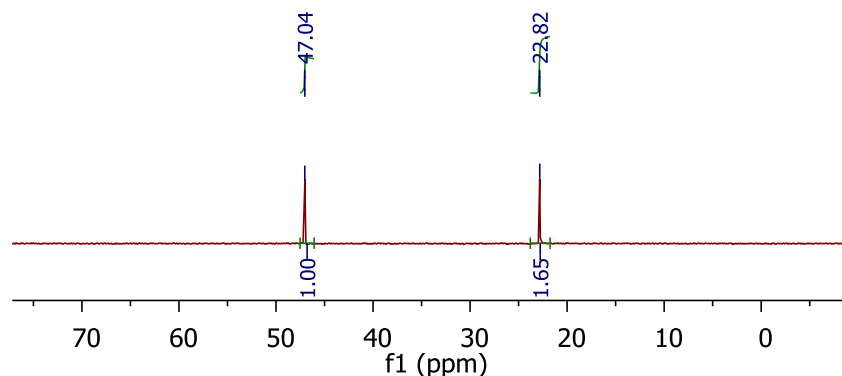
Les deux PPh_2 sont équivalents et coordonnés à un atome d'or. Cependant, le déblindage observé pour les signaux de ces phosphines est assez faible, puisqu'il est de 36 ppm, soit environ 10 ppm inférieur à ce que nous avons pu observer précédemment. Cette valeur pourrait être expliquée par un faible recouvrement entre l'orbitale des phosphores et celle de l'or, et donc indiquer que la coordination de ces diphénylphosphines est faible et s'écarte de la linéarité de structure.

La diisopropylphosphine est coordonnée à l'or et contrairement aux diphénylphosphines précédentes, le déblindage observé pour le signal de cette phosphine est de 48 ppm, qui est une valeur semblable à ce que nous avons pu observer pour les complexes précédents. Ceci indique que le recouvrement de l'orbitale de ce phosphore et celle de l'or est optimal.

L'analyse du spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de ce complexe suggère que l'or est tétra-coordiné, par deux groupes diphénylphosphine, une diisopropylphosphine et un chlorure (schéma **85**), ce qui est un type de coordination assez rare pour l'or,¹⁰⁸ mais que nous avons déjà observé pour le cuivre.^{3b}



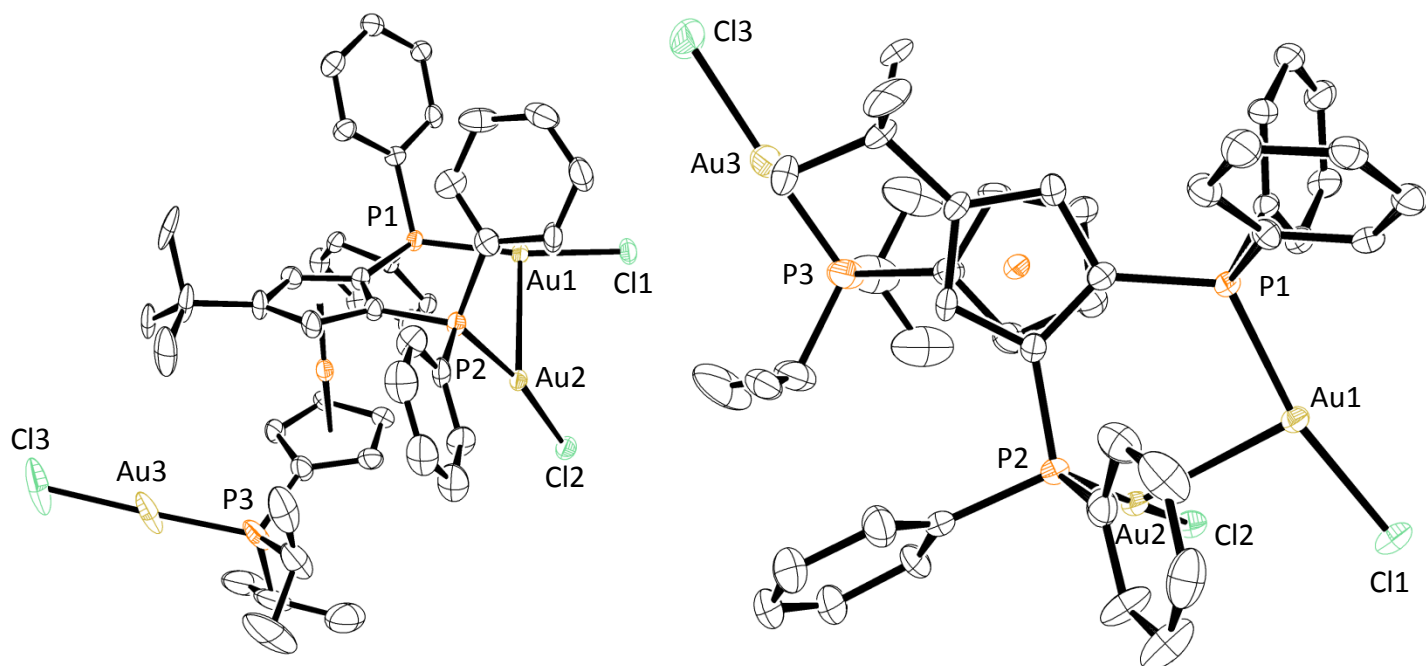
La réaction entre **L9** et trois équivalents de précurseur d'or mène également à un seul produit avec un rendement supérieur à 99 %. L'allure du spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de ce composé est sensiblement identique à celle du composé précédent (spectre **25**), mais avec des déplacements chimiques nettement différents.



Spectre 25. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

Deux singulets sont observés, l'un à 47,0 ppm, correspondant à la diisopropylphosphine, et l'autre à 22,8 ppm, correspondant aux deux diphénylphosphines. Les déblindages par rapport au ligand de départ sont respectivement de 50 ppm et 47 ppm, ce qui correspond parfaitement aux valeurs déjà observées et indique que les recouvrements orbitaux des différentes phosphines avec les atomes d'or sont optimaux (configuration linéaire).

Des cristaux de ce produit ont été obtenus par diffusion du pentane dans une solution du produit dans le dichlorométhane. L'analyse par diffraction des rayons X de ces cristaux montrent que chacune des phosphines est coordonnée à un atome d'or (schéma **86**).



$d(\text{Au1-P1}) = 2,233 \text{ \AA}$
 $d(\text{Au2-P2}) = 2,233 \text{ \AA}$
 $d(\text{Au3-P3}) = 2,232 \text{ \AA}$
 $\text{Au2-Au3} = 3,036 \text{ \AA}$

$\text{P1-Au1-Cl1} = 167,1^\circ$
 $\text{P2-Au2-Cl2} = 170,1^\circ$
 $\text{P3-Au3-Cl3} = 177,7^\circ$
 $\text{P2-Au2-Au3-P3} = 54,3^\circ$

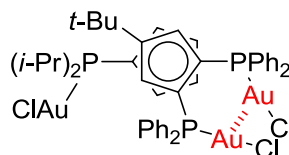
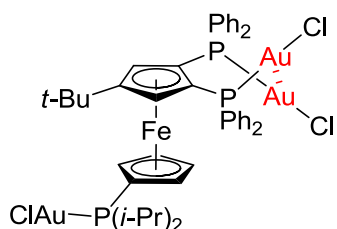
C9₃

Schéma 86.

La structure confirme que les trois phosphores sont coordonnés à un atome, avec une longueur de liaison identique de 2,233 Å. Une interaction aurophile est observée entre deux atomes d'or portés par le même cyclopentadiényle, ce qui n'avait jamais été observé avec des phosphines ferrocéniques. La longueur de la liaison Au-Au est de 3,036 Å qui est une valeur nettement inférieure à 3,4 Å. L'aurophilie induit une nouvelle fois une déformation au niveau de l'environnement des atomes d'or, puisqu'aucun des deux atomes en jeu ne sont linéaires, P2-Au2-Cl2 valant 170,1 ° et P3-Au3-Cl3, 167,1 °. On peut remarquer que l'Au1 par contre, qui n'est impliquée dans aucune interaction, est très proche d'être linéaire, puisque

P1-Au1-Cl1 vaut 177,7 °.

La réaction de **L9** avec trois équivalents d'or permet donc d'obtenir quantitativement et sélectivement une nouvelle triphosphine portant trois équivalents d'or (schéma **87**).

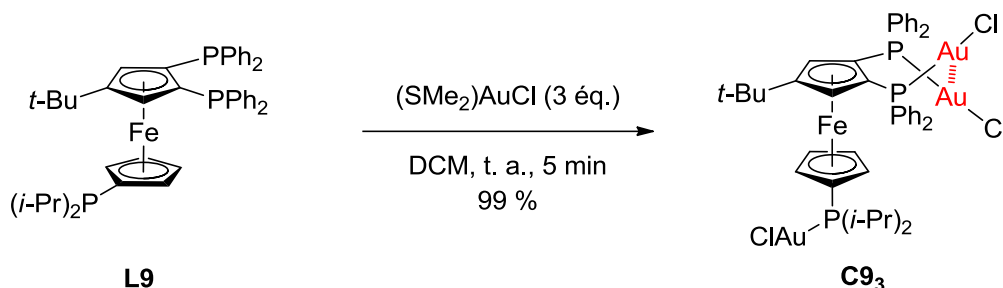
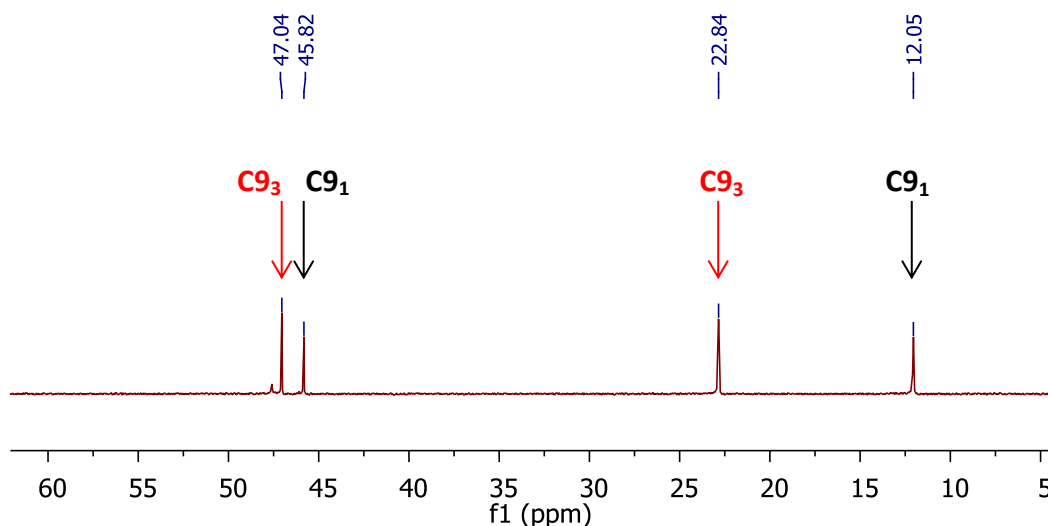


Schéma 87.

La réaction entre **L9** et deux équivalents d' Au(I) mène à un mélange 50:50 de **C91** et **C93** (spectre **26**), que la réaction soit effectuée à température ambiante ou à reflux dans le toluène (schéma **88**). Cela montre la bonne affinité de coordination moléculaire $\text{Au}^{\text{I}}\text{-PPh}_2$ dans ces complexes polyphosphine, puisque l'on observe aucune formation de nanoparticules d'or, ou de polymère. La résistance à la réduction de l' Au(I) est notable, la phosphine $\text{P}(i\text{-Pr})$ n'étant pas oxydée.



Spectre 26. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

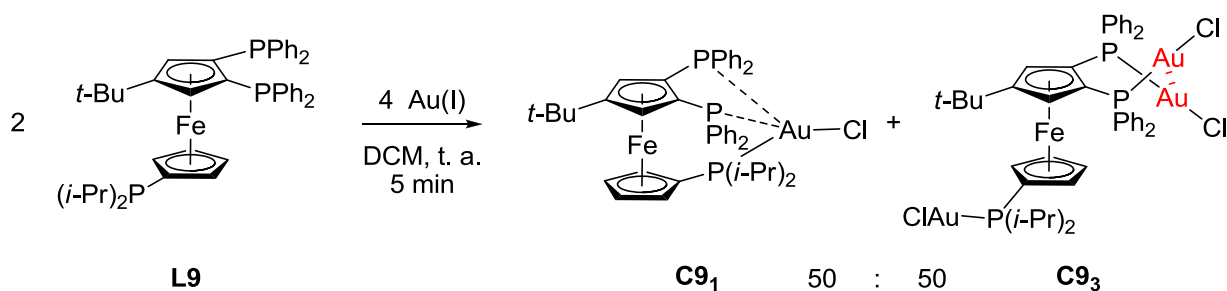
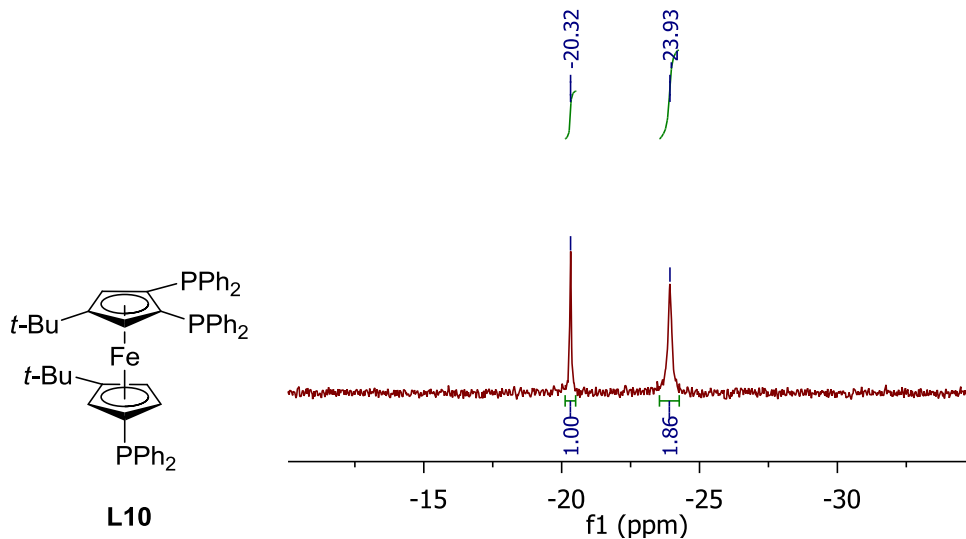


Schéma 88.

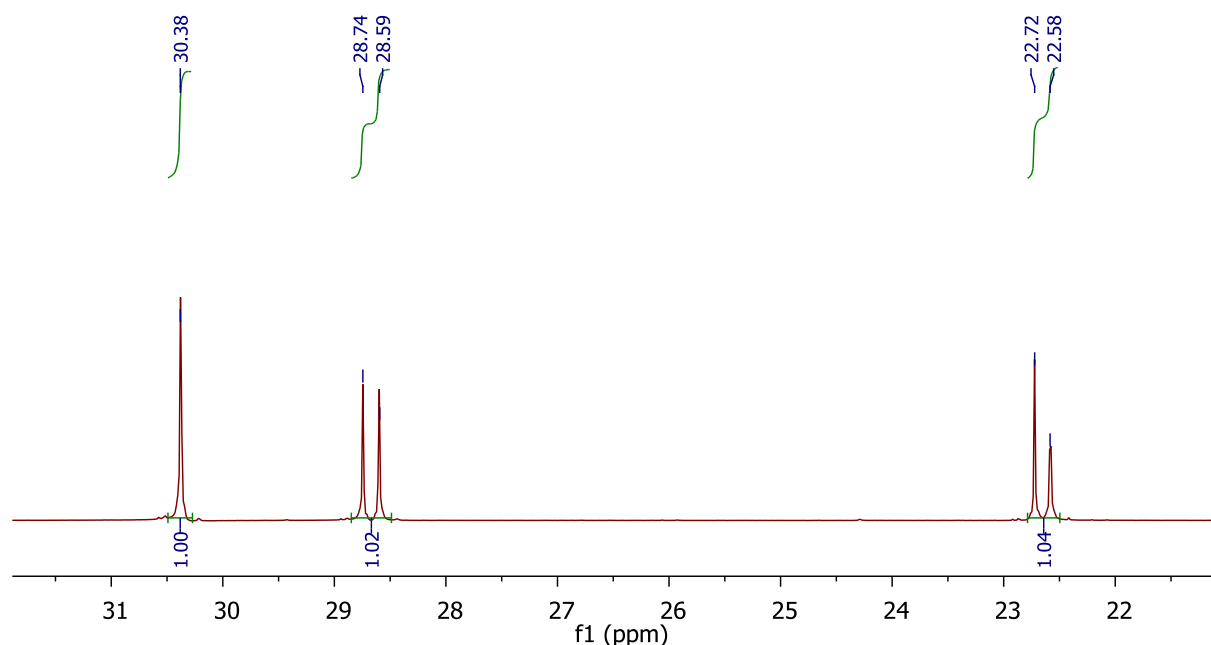
8.2.2 [(*t*-Bu)Cp(PPh₂)₂]Fe[(*t*-Bu)Cp'PPh₂] – L10

Deux signaux singulets sont observés pour le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à température ambiante du ligand **L10**. Le premier, à -20,3 ppm correspond à la diphénylphosphine du Cp' et le deuxième, large, à -23,9 ppm correspond aux deux diphénylphosphines du Cp. Cependant, en effectuant un spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à basse température, le signal à -23,9 ppm devient un système AB, dû au couplage entre les deux PPh₂, chimiquement inéquivalents (spectre **27**).¹³⁵



Contrairement à **L9** la réaction entre **L10** et un ou deux équivalents de précurseurs d'or mène à un mélange de produits que nous n'avons pas réussi à séparer, ni à recristalliser.

Cependant, la réaction entre **L10** et trois équivalents d'Au(I) permet d'identifier très facilement le produit, puisque le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de celui-ci présente trois signaux distincts, correspondant à chacune des phosphines du complexe (spectre **28**). Aucun signal de produit de départ n'est observé, la réaction est quantitative.

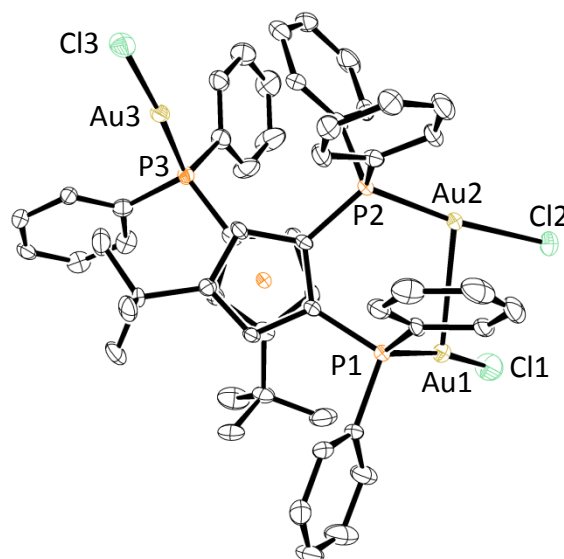
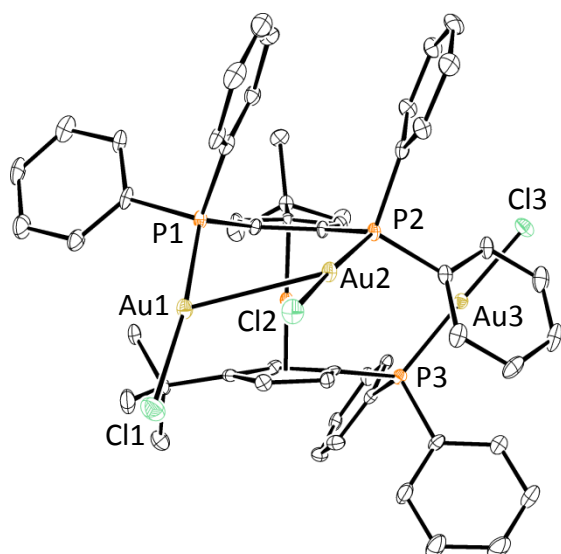


Spectre 28. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CDCl_3 (202,44 MHz)

On peut observer un singulet à 30,4 ppm, correspondant à la diphenylphosphine du Cp' , déblindée de 50 ppm qui est une valeur classique déjà observée précédemment. On observe également deux doublets, l'un centré à 28,7 ppm avec une constante de couplage de 29 Hz et l'autre à 22,7 ppm, avec la même constante de couplage $^3J_{\text{PP}} = 29$ Hz.

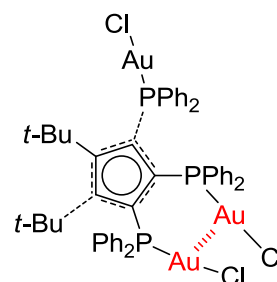
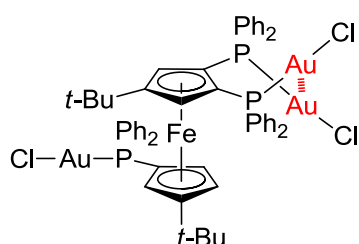
Ces doublets sont les signaux des phosphores portés par le Cp , qui couplent entre eux à travers le cyclopentadiényle. On peut donc déduire que le Cp' n'a plus une rotation libre autour de l'atome de fer, ce qui engendre une différenciation des diphenylphosphines.

Des cristaux de ce complexe ont été obtenus par diffusion lente du pentane dans une solution du produit dans le dichlorométhane. L'analyse par diffraction des rayons a permis d'obtenir une structure (schéma **89**).



$$\begin{aligned} d(\text{P1-Au1}) &= 2,235 \text{ \AA} \\ d(\text{P2-Au2}) &= 2,233 \text{ \AA} \\ d(\text{P3-Au3}) &= 2,240 \text{ \AA} \\ d(\text{Au1-Au2}) &= 3,077 \text{ \AA} \\ \text{P1-Au1-Au2-P2} &= 35,7^\circ \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{P1-Au1-Cl1} &= 169,7^\circ \\ \text{P2-Au2-Cl2} &= 172,2^\circ \\ \text{P3-Au3-Cl3} &= 174,6^\circ \end{aligned}$$



C10

Schéma 89.

Le complexe adopte une conformation rappelant celle du complexe **C9**₃ étudié précédemment. Les deux phosphines du Cp portent un atome d'or, qui interagissent entre eux. La longueur de la liaison Au-Au est de 3,077 Å. Les longueurs des liaisons d (PX-AuX) sont toutes sensiblement identiques, que l'atome d'or ait une interaction ou non. Etrangement, l'angle P3-Au3-Cl3 est 174,6°, ce qui est assez éloignée de la linéarité généralement observée pour un atome d'or dicoordiné. Les angles P1-Au1-Cl1 et P2-Au2-Cl2 sont nettement différents, puisque 2,5° les séparent.

Nous pouvons également observer la formation d'une interaction Au1-Au2, d'une longueur de 3,077 Å, inférieure à la somme des rayons de van der Waals de l'or. L'interaction aurophile est une nouvelle fois observée entre deux phosphores en 1,2 d'un cyclopentadiényle.

La réaction de **L10** avec trois équivalents d'or permet donc également d'obtenir sélectivement une triphosphine ferrocénique tricoordinée, avec une interaction aurophile entre les phosphines du même cyclopentadiényle (schéma **90**).

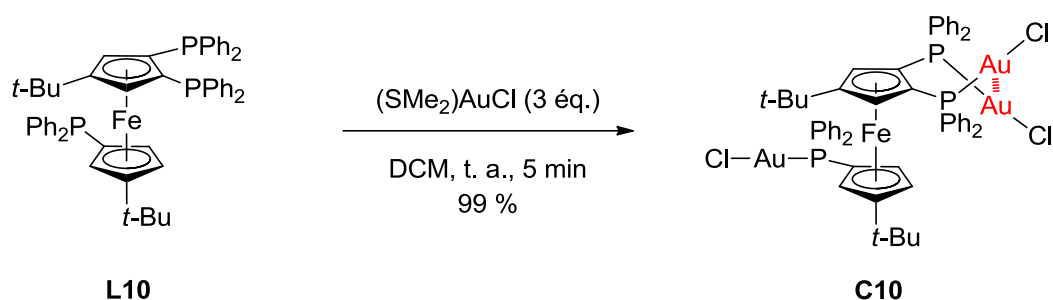
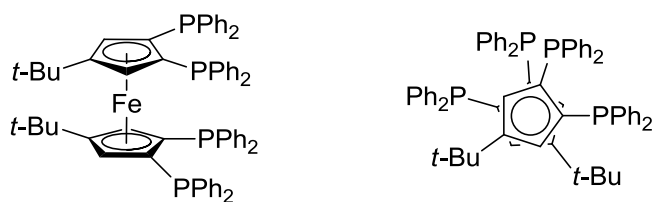


Schéma 90.

8.3 Tetraphosphine – [(t-Bu)Cp(PPh₂)₂]₂Fe – L11

La synthèse de **L11** est beaucoup plus simple que celle des triphosphines, puisqu'il s'agit d'un ligand symétrique, la sélectivité est assurée. Cette phosphine tétradente est également isolée lors de la synthèse de triphosphines dissymétriques.

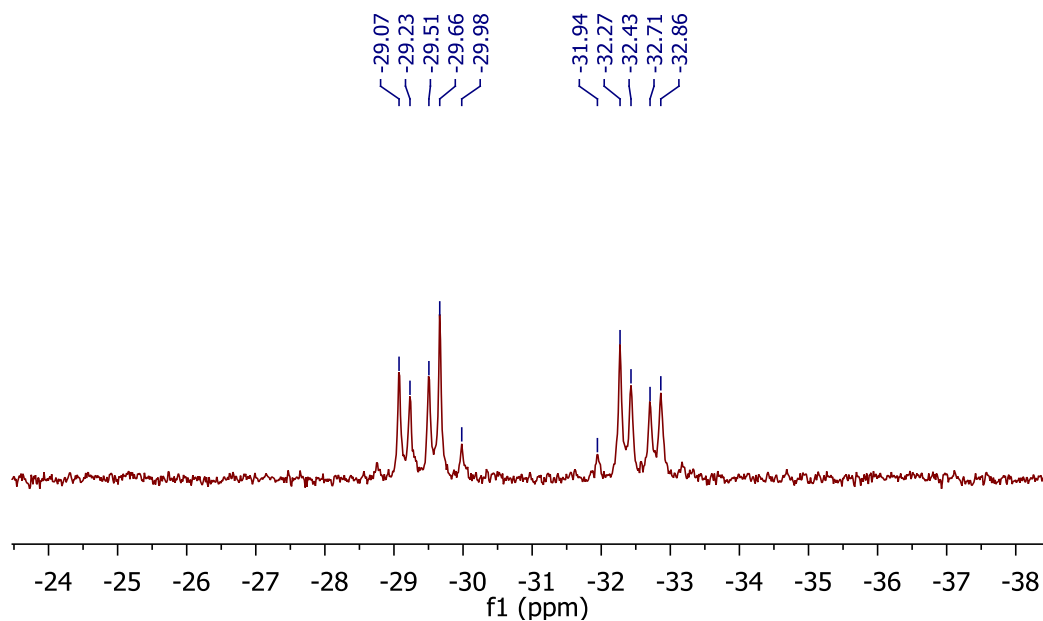
Ce ligand a la particularité d'avoir une conformation bloquée, c'est-à-dire que la rotation des Cp l'un par rapport à l'autre est empêchée par l'encombrement stérique très important. La rigidité de **L11** force ainsi les différentes phosphines du ligand à faire face à la même direction spatiale (conformation cisoïde) (schéma **91**).



L11

Schéma 91.

Les quatre phosphores étant magnétiquement inéquivalents, le spectre RMN ^{31}P de ce produit présente un signal de type AA'BB' centré à 31,0 ppm (spectre **29**), qui distingue les phosphines en position « centrale » (A et A', -29 ppm) des phosphines en position « périphérique » (B et B', -32 ppm).

Spectre 29. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CD_2Cl_2 (202,44 MHz)

Deux constantes de couplages non-nulles et de forte intensité sont observées, $J_{\text{PAPB}} = J_{\text{PA'PB'}} = 74,5 \text{ Hz}$, qui correspond au couplage 3J des phosphores à travers le squelette cyclopentadiényle. La deuxième est une constante de couplage $J_{\text{PAPA'}} = 59,8 \text{ Hz}$ (à travers l'espace),¹³⁶ dû au recouvrement des orbitales libres des phosphores concernés (schéma 92).¹³⁷

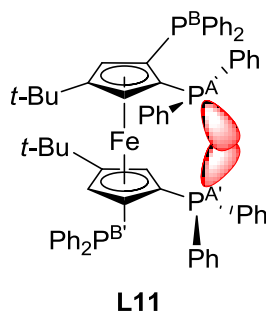


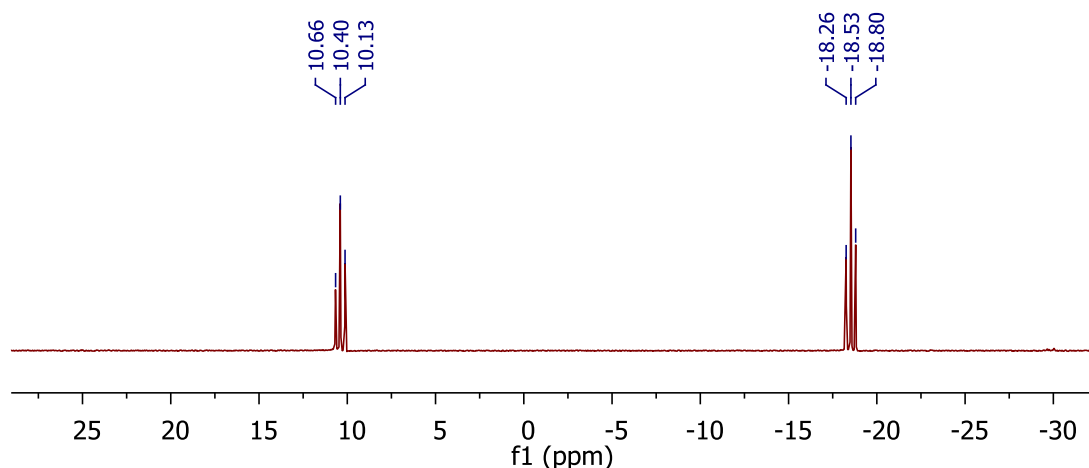
Schéma 92.

8.3.1 Coordination d'un équivalent d'atome d'or

La réaction d'un équivalent d'or avec un équivalent de **L11** mène quantitativement à un produit, dont le spectre RMN ^{31}P présente deux triplets, l'un centré à 10,4 ppm dans la zone des phosphores coordinés, avec une constante de couplage $J = 54 \text{ Hz}$ et l'autre à -18,5 ppm dans la zone des phosphines libres, dont la constante de couplage est identique et vaut également 54 Hz (spectre **30**).

¹³⁶ Hierso J.-C. *Chem. Rev.* **2014**, Ahead of Print. DOI: 10.1021/cr400330g

¹³⁷ Hierso J.-C.; Fihri A.; Ivanov V. V.; Hanquet B.; Pirio N.; Donnadieu B.; Rebière B.; Amardeil R.; Meunier P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11077-11087.

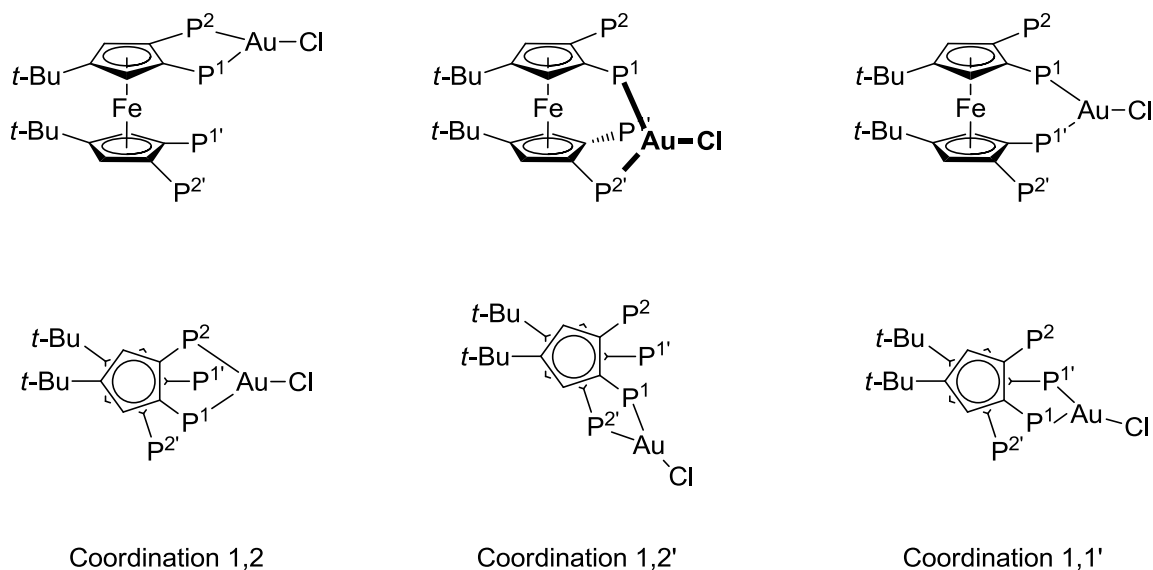


Spectre 30. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CD_2Cl_2 (202,44 MHz)

Nous avons donc au sein du même complexe, des phosphores coordonnés à un atome d'or et des phosphores restant libres. La présence de deux signaux triplets similaires indique une certaine symétrie du complexe.

Nous avons également effectué des analyses RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dans des solvants différents, CDCl_3 et C_6D_6 , ainsi qu'à basse température dans le CD_2Cl_2 . Aucun comportement dynamique ou labile n'a été observé pour ce complexe.

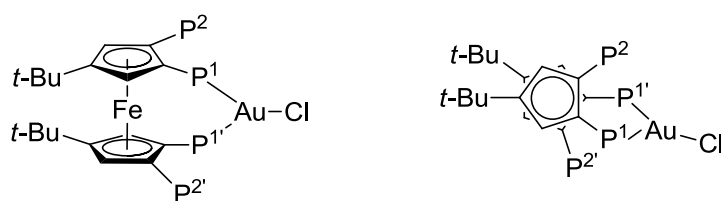
Nous pouvons faire l'hypothèse de trois complexes possibles, l'un où l'or est coordonné en position 1,2, un en 1,1', et l'autre où l'or est coordonné 1,2' (schéma **93**).

P = PPh₂**Schéma 93.**

La coordination 1,2 ne correspond pas au spectre RMN ³¹P{¹H} observé puisque les deux triplets ont une constante de couplage identique, alors que dans le cas de ce complexe, il serait nécessaire que la ²J_{PP} à travers l'or soit égale à la ³J_{PP}. De plus, les quatre phosphores étant chimiquement inéquivalents, nous devrions obtenir quatre signaux distincts. Le complexe obtenu n'est donc pas celui issu de la coordination 1,2, qui est un type de coordination généralement observé pour les métaux du groupe 10.¹³⁷

Le deuxième cas n'est pas non plus compatible avec le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, puisque les quatre phosphores sont une nouvelle fois chimiquement inéquivalents. De plus, à cause de cette inéquivalence, une constante de couplage $^2J_{\text{PP}}$ à travers l'or devrait être observée, ce qui n'est pas le cas, puisque seule une constante de 54 Hz entre $\text{P}_{\text{liés}}$ et P_{libres} est visible. Le produit de la réaction n'est donc pas le complexe issu de la coordination 1,2'.

La seule possibilité restante est donc la formation du complexe dans lequel l'or est coordonné en 1,1' (schéma 94).



Coordination 1,1'

Schéma 94.

Cependant, pour que le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ soit en accord avec cette structure P^1 et $\text{P}^{1'}$ d'une part, et P^2 et $\text{P}^{2'}$ d'autre part doivent être magnétiquement équivalents et coupler entre eux deux à deux. Ainsi, on peut proposer : $\delta\text{P}^1 = \delta\text{P}^{1'} = 10,4$ ppm, $\delta\text{P}^2 = \delta\text{P}^{2'} = -18,5$ ppm avec $J\text{P}^1\text{P}^{1'} = J\text{P}^2\text{P}^{2'} = 0$ Hz, $^3J\text{P}^1\text{P}^2 = ^3J\text{P}^{1'}\text{P}^{2'} = 54$ Hz, et $J\text{P}^1\text{P}^{2'} = J\text{P}^{1'}\text{P}^2 = 54$ Hz. Ce sont les constantes intenses $J\text{P}^1\text{P}^{2'}$ et $J\text{P}^{1'}\text{P}^2$ qui sont intrigantes et qui pourraient être considérées soit comme des $^5J_{\text{PP}}$ à travers l'atome d'or, soit comme des constantes de couplage direct ($\text{P}^1, \text{P}^{2'}$) et ($\text{P}^2, \text{P}^{1'}$) à travers l'espace $^{\text{TS}}J_{\text{PP}}$. Ce couplage à travers l'espace est plausible par l'intermédiaire de la paire électronique libre de P^2 et $\text{P}^{2'}$ orientée correctement vers les liaisons coordinantes P^1 et $\text{P}^{1'}$ à l'atome d'or. Notre groupe a déjà démontré l'existence de ce phénomène dans les complexes du Pd(II) de la tétraphosphine.¹³⁷

Ainsi, si P^1 est magnétiquement équivalent à $P^{1'}$, leur couplage de spin à travers l'or n'est pas observable. Ainsi, le système de spin observé sur le spectre RMN $^{31}P\{^1H\}$ obtenu est de type A_2B_2 (schéma 95), qui est un système très rarement observé en phosphore mais qui a été néanmoins déjà décrit.¹³⁸

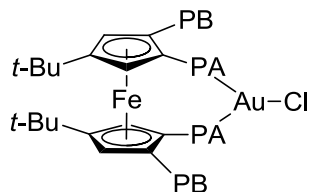


Schéma 95.

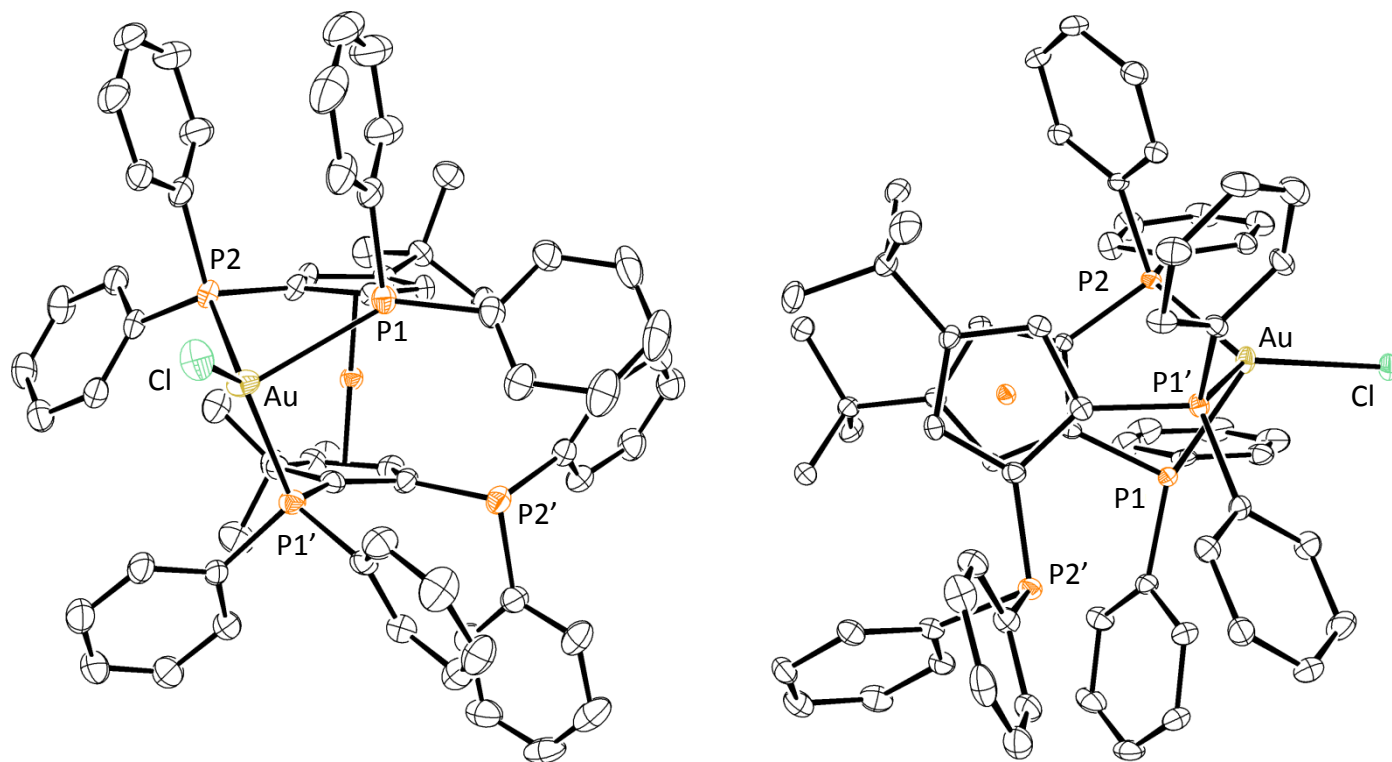
La présente hypothèse est confirmée par l'étude DRX des cristaux obtenus par diffusion du pentane dans une solution du produit dans le dichlorométhane (schéma 96). Ainsi, dans la structure résolue l'or est effectivement coordonné aux phosphores P^1 et $P^{1'}$, comme on peut l'observer en RMN ^{31}P , mais une interaction supplémentaire $Au-P^2$ est détectée. La formation de cette liaison à l'état solide est cohérente avec l'hypothèse d'une orientation adéquate de la paire libre P^2 en solution, qui serait à l'origine de la constante $^{TS}J_{PP}$ très intense de 54 Hz. La symétrie intrinsèque du complexe laisse penser que la formation de la liaison $Au-P^2$ a autant de chance de se produire que celle de $Au-P^{2'}$. La RMN en température en solution confirme l'absence de phénomène d'échange dynamique. En conséquence, le complexe se réarrange à l'état solide pour fournir cette tricoordination originale vis-à-vis de l'or, coordination qui avait été antérieurement postulée mais pas confirmée par DRX avec une triphosphine (voir complexe **C9**₁, Schéma 88).^{3a,137,139}

L'atome d'or est en conformation pseudo-tétraédrique plane, il est coordonné par les atomes de phosphore P^1 , $P^{1'}$ et P^2 et par le chlore, il possède donc 18 électrons. Les longueurs de liaison $d(P^1-Au)$ et $d(P^{1'}-Au)$ sont identiques et mesurent 2,341 Å. La longueur de la liaison $d(P^2-Au)$ est plus grande et mesure 2,642 Å. L'angle $P^1-Au-P^{1'}$ mesure 107,64 ° et l'angle $P^2-Au-P^{1'}$ mesure 103,00 °. La flexibilité de coordination de l'or à P^2 est supportée par

¹³⁸ 10 publications depuis 1928 dont (a) Ginsberg A. P.; Lindsell W. E.; McCullough K. J.; Sprinkle C. R.; Welch A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 403-416 (b) Krishnamurthy S. S.; Ramachandran K.; Sau A. C.; Rao M. N. S.; Murthy A. R. V.; Keat R.; Shaw R. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1978**, *5*, 117-119.

¹³⁹ (a) André-Bentabet E.; Broussier R.; Amardeil R.; Hierso J.-C.; Richard P.; Fasseur D.; Gautheron B.; Meunier P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2322-2327 (b) Jahel A.; Vologdin N. V.; Pirio N.; Cattet H.; Richard P.; Meunier P.; Hierso J.-C. *Dalton Trans.* **2008**, 4206-4208 (c) Evrard D.; Lucas D.; Mugnier Y.; Meunier P.; Hierso J.-C. *Organometallics* **2008**, *27*, 2643-2653 (e) Hierso J.-C.; Evrard D.; Lucas D.; Richard P.; Cattet H.; Hanquet B.; Meunier P. *Organometallics* **2008**, *693*, 574-578.

la présence de deux positions cristallographiques pour l'Or(I) séparée d'une distance de 0,5 Å, qui modifie peu la structure générale et les longueurs de liaison de coordination.



$$\begin{aligned}
 d(\text{P1-Au}) &= 2,341 \text{ \AA} & \text{P2-Au-P1}' &= 103,00^\circ \\
 d(\text{P2-Au}) &= 2,642 \text{ \AA} & \text{P1-Au-P1}' &= 107,64^\circ \\
 d(\text{P1}'\text{-Au}) &= 2,341 \text{ \AA} \\
 d(\text{P2}'\text{-Au}) &= 5,388 \text{ \AA}
 \end{aligned}$$

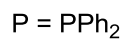
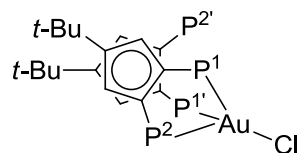
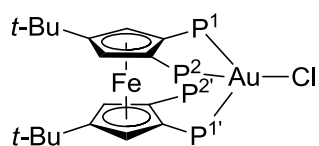


Schéma 96.

8.3.2 Coordination de trois équivalents d'atome d'or

La réaction entre un équivalent de **L11** et trois équivalents de précurseur d'Au(I) mène quantitativement à un nouveau complexe **C11₃**. Pour être totale, la réaction doit se dérouler à reflux dans un mélange 50/50 de dichlorométhane et de toluène (schéma **97**).

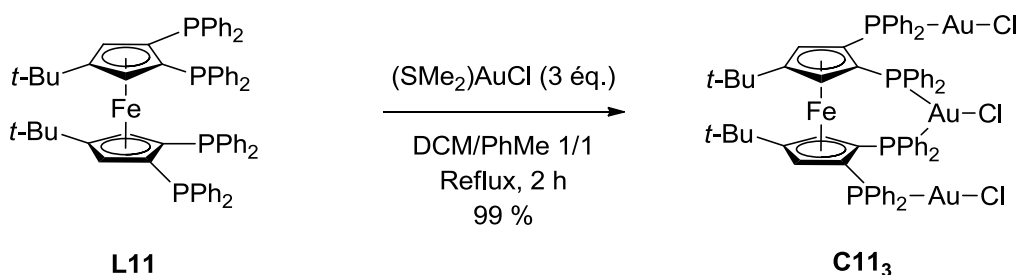
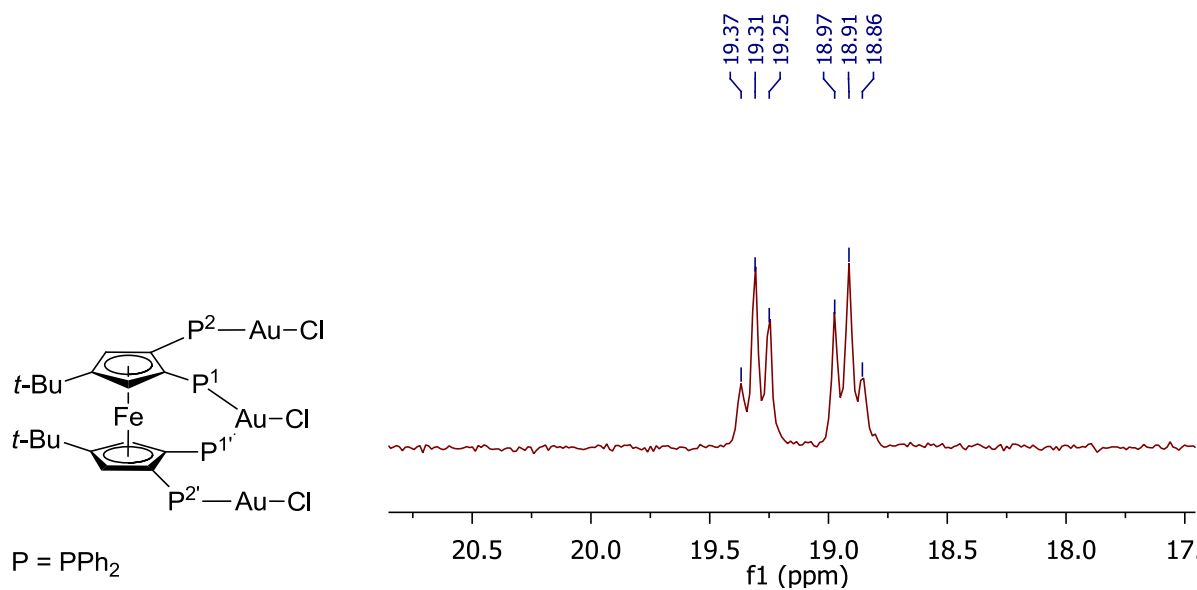


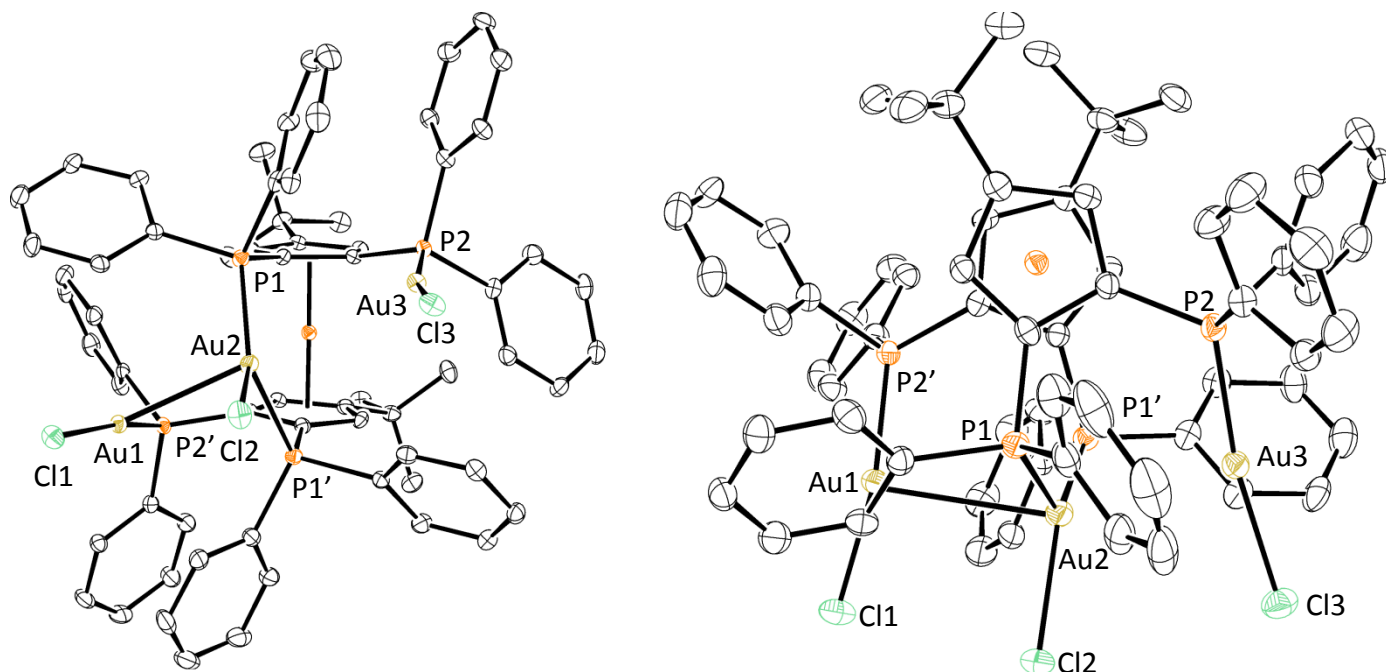
Schéma 97.

Le spectre RMN $^{31}P\{^1H\}$ du complexe obtenu présente un signal du type AA'BB' assez mal résolu, centré à 19,1 ppm, avec les constantes de couplages suivantes : $^3J_{P_1P_2} = ^3J_{P_1'P_2'} = 79,9$ Hz et $^2J_{P_1P_1'} = 12,3$ Hz (spectre **31**) (ces valeurs nécessitent une confirmation par simulation). Le spectre témoigne à nouveau d'un complexe dont la coordination est symétrique comme représenté sur le schéma **97**.

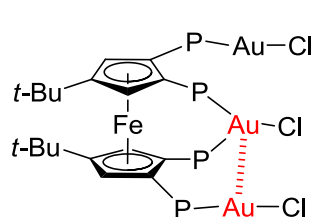


Spectre 31. RMN $^{31}P\{^1H\}$ à 25 °C dans le CD_2Cl_2 (202,44 MHz)

Par diffusion lente du pentane dans une solution du complexe dans le dichlorométhane, nous avons été en mesure d'obtenir des monocristaux exploitables en diffraction des rayons X (schéma 98).



$d(P2'-Au1) = 2,236 \text{ \AA}$	$P2'-Au1-Cl1 = 168,8^\circ$
$d(P1-Au2) = 2,278 \text{ \AA}$	$P2-Au3-Cl3 = 166,8^\circ$
$d(P1'-Au2) = 2,401 \text{ \AA}$	$P1-Au2-P1' = 119,0^\circ$
$d(P2-Au3) = 2,229 \text{ \AA}$	
$d(Au1-Au2) = 3,275 \text{ \AA}$	
$d(Au2-Au3) = 3,578 \text{ \AA}$	



P = PPh₂

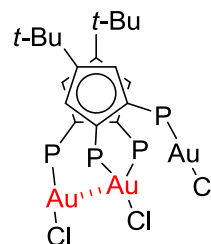


Schéma 98.

Les atomes d'or dicoordinés sont très éloignés de la linéarité, puisque les angles P2'-Au1-Cl1 et P2-Au3-Cl3 mesurent 168,8 ° et 166,8 °, soit un écart de 11,2 ° et 13,2 °,

respectivement.

Les trois atomes d'or sont tous orientés dans la même direction, une interaction aurophile est observée entre Au1 et Au2, puisque la distance qui les sépare est de 3,275 Å, donc inférieure à 3,4 Å (rayon de vdW). La distance Au2-Au3 quant à elle vaut 3,578 Å et est donc supérieure à 3,4 Å. Cependant, l'écart relativement petit entre les deux distances de 3,275 et 3,578 Å laisse penser que l'interaction aurophile pourrait en solution se produire alternativement entre Au1 et Au2 et entre Au2 et Au3. Ceci pourrait expliquer à la fois la symétrie du spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ observé (« moyenné » par le phénomène), et sa faible résolution, y compris à température variable dans la gamme -80/130°C.

A notre connaissance, il s'agit du premier exemple d'interaction aurophile présentant une dissymétrie liant un atome d'or à 14 électrons et un atome d'or à 16 électrons (schéma 99).

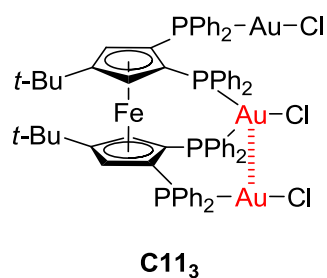
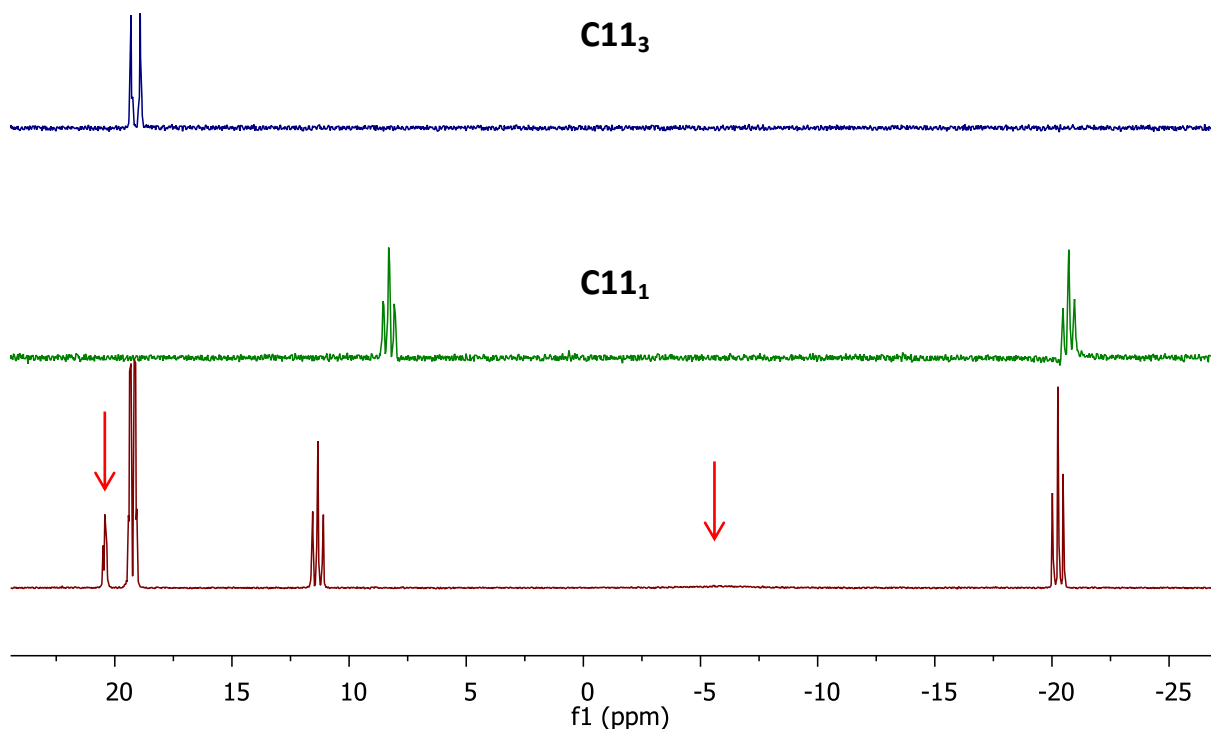


Schéma 99.

8.3.3 Coordination de deux équivalents d'atome d'or

La mise en réaction de deux équivalents d'or et d'un équivalent de ligand **L11** mène à un mélange de trois produits, que la réaction soit effectuée à température ambiante ou à reflux dans un mélange dichlorométhane/toluène. Deux des produits ont été identifiés grâce au spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ comme étant les complexes de **L11** portant un et trois équivalents d'or (**C11₁** et **C11₃**). La formation d'un troisième complexe est confirmée par la présence de nouveaux signaux représentés sur le spectre **32** par les flèches rouges.



Spectre 32. RMN ³¹P{¹H} à 25 °C dans le CD₂Cl₂ (202,44 MHz)

Il y a donc réaction entre trois équivalents de ligand et six équivalents de précurseur d'or pour former un équivalent de **C11₁**, un équivalent de **C11₃** et un nouveau produit (schéma **100**).

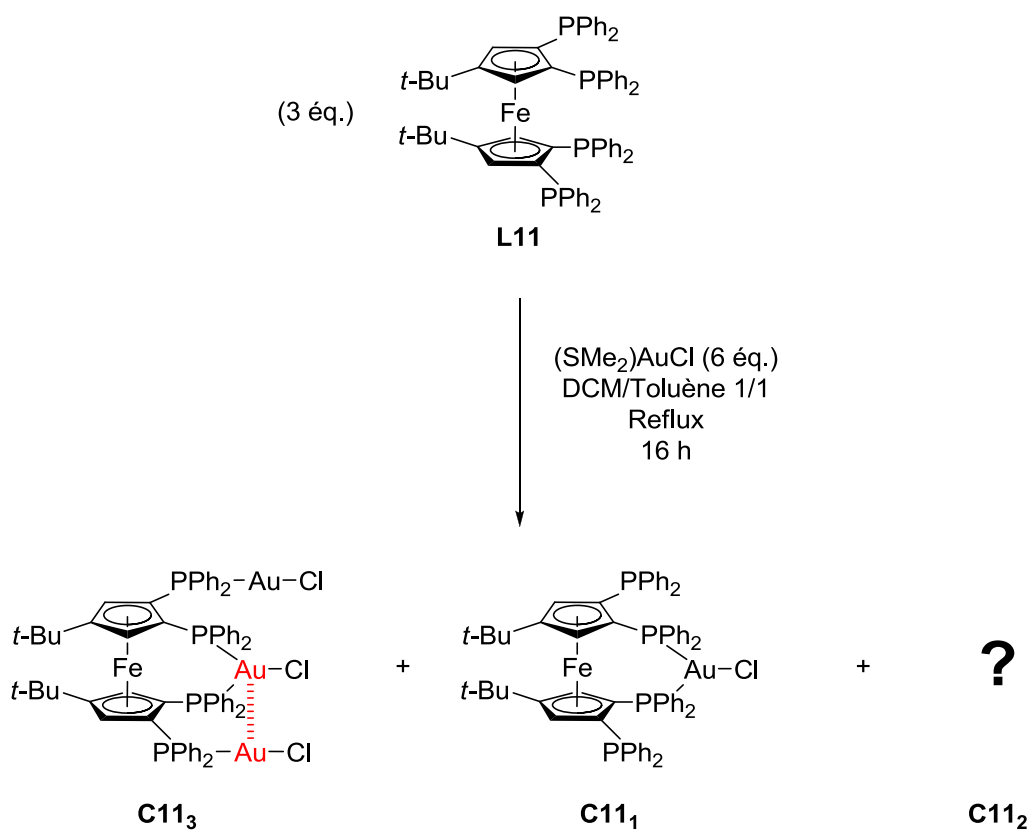
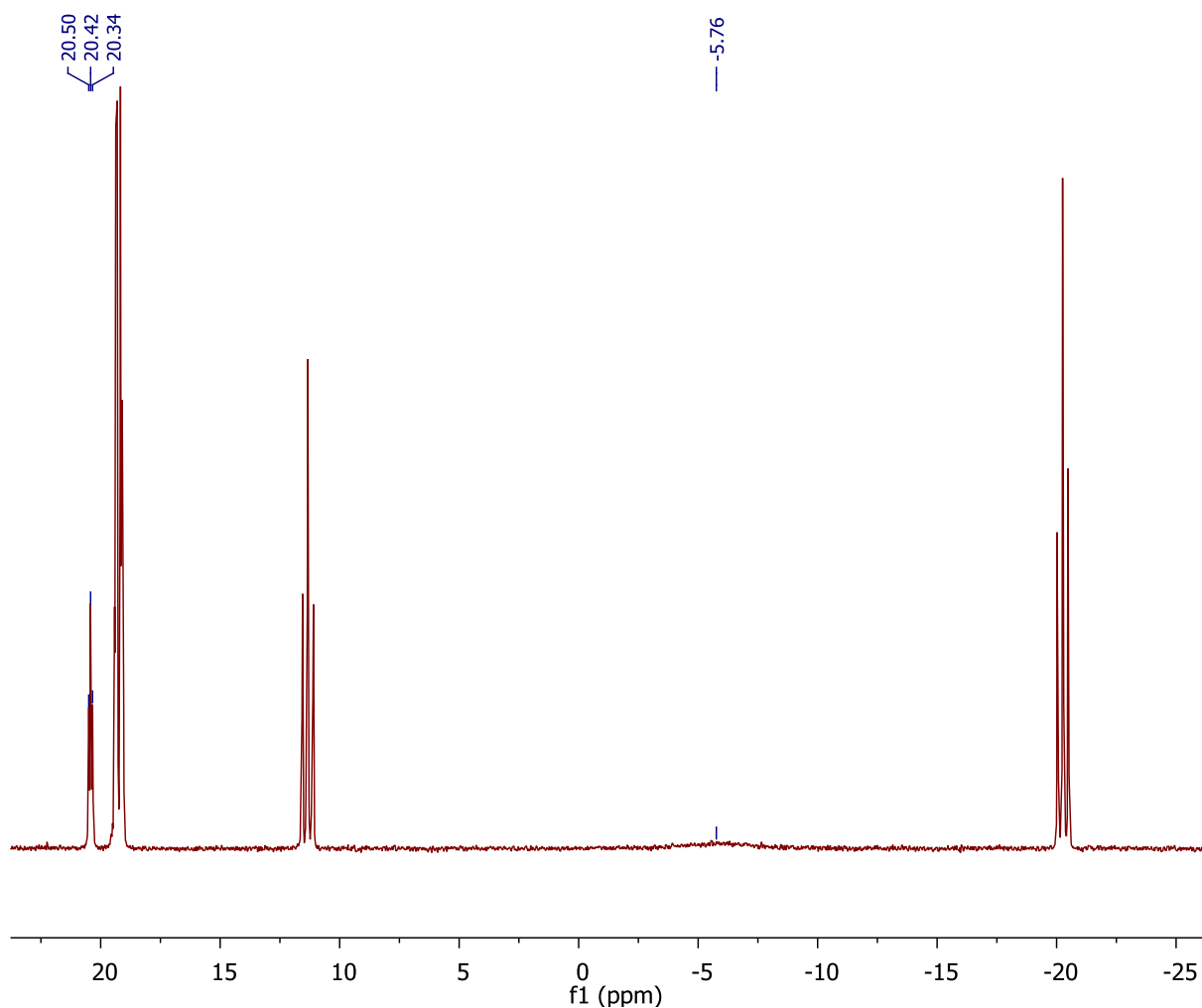


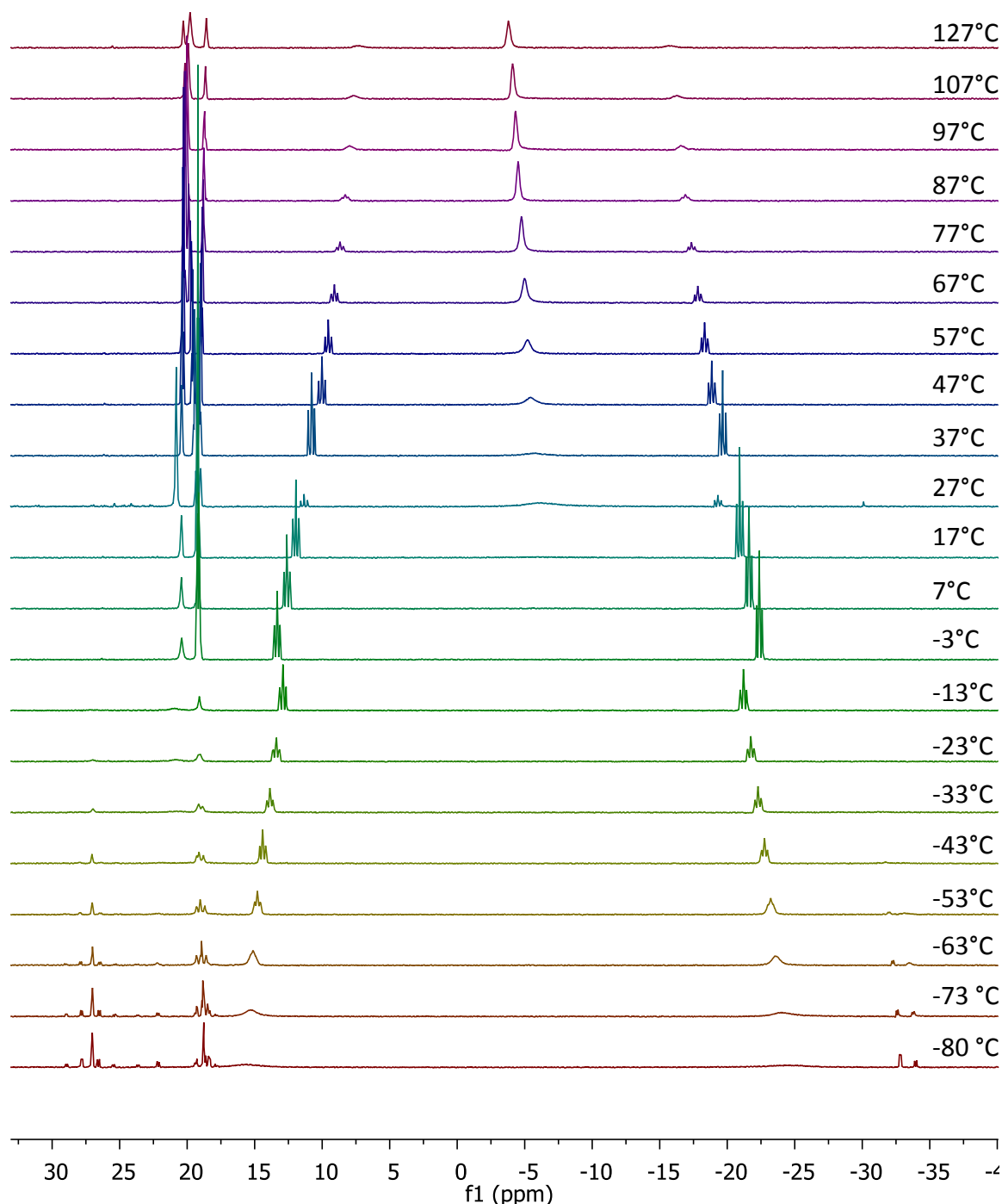
Schéma 100.

En plus des signaux de **C11₃** et **C11₁**, le spectre RMN ³¹P{¹H} montre deux nouveaux signaux : un triplet à 20,4 ppm, dont le déplacement chimique correspond à des diphénylphosphines coordonnées à de l'or, et un signal très large à -5,75 ppm dont le déplacement chimique ne correspond ni à une phosphine libre, ni une phosphine coordonnée, mais plutôt une moyenne des deux, possiblement due à un échange dynamique d'un atome d'or entre deux phosphores (spectre **33**).¹⁰⁷



Spectre 33. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 25 °C dans le CD_2Cl_2 (202,44 MHz)

Face à l'allure du spectre, nous avons décidé d'effectuer une étude complète en température, afin d'observer une éventuelle évolution des signaux. Nous avons donc réalisé les spectres RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de -80 °C à 127 °C (spectres **34**), en nous étant assuré au préalable que **C11₁** et **C11₃** n'évoluent pas (ou peu) en fonction de la température.



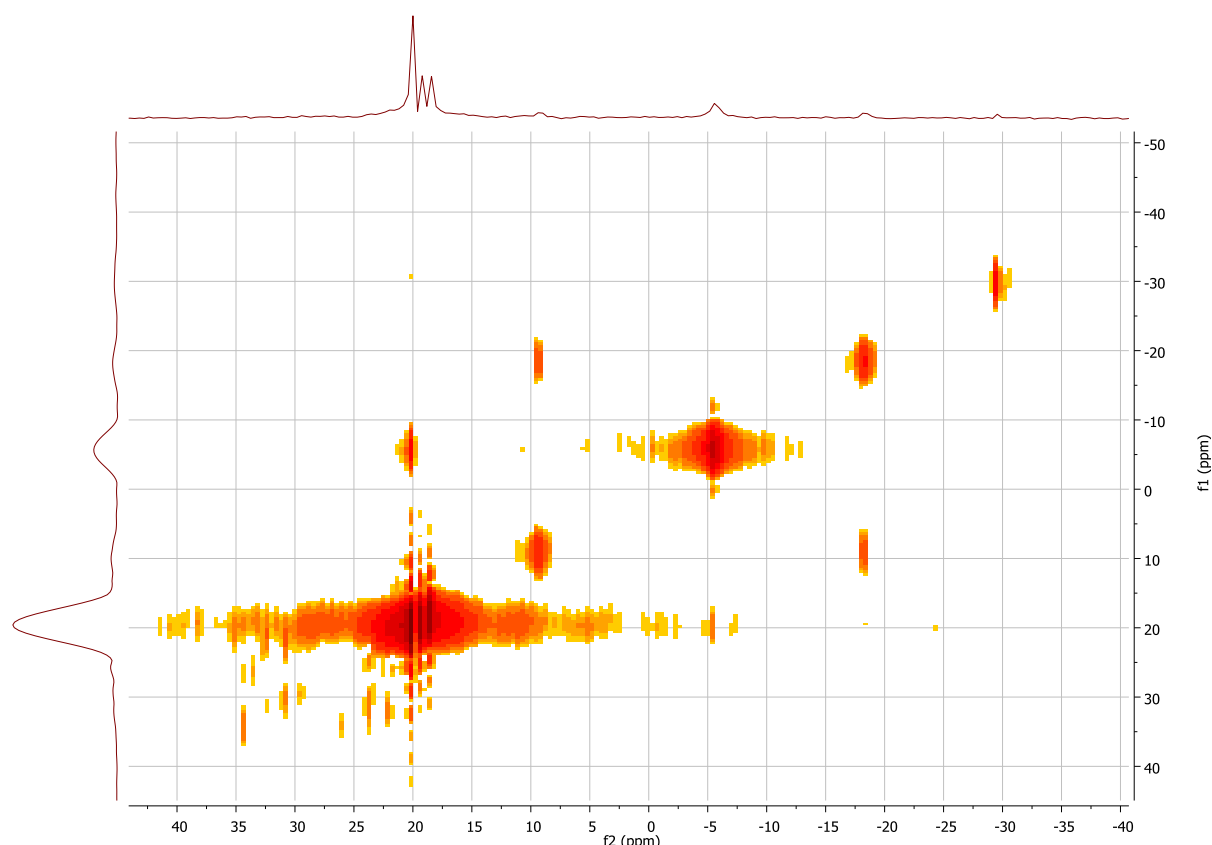
Spectres 34. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202,44 MHz) à température variable dans un mélange DMF/ CD_2Cl_2 (50/50)

On remarque qu'à 127 °C, le signal à -5 ppm présente un net phénomène de décoalescence accréditant notre hypothèse de phénomène dynamique. En diminuant la température jusqu'à -80 °C, le signal s'atténue et des nouveaux signaux apparaissent aux

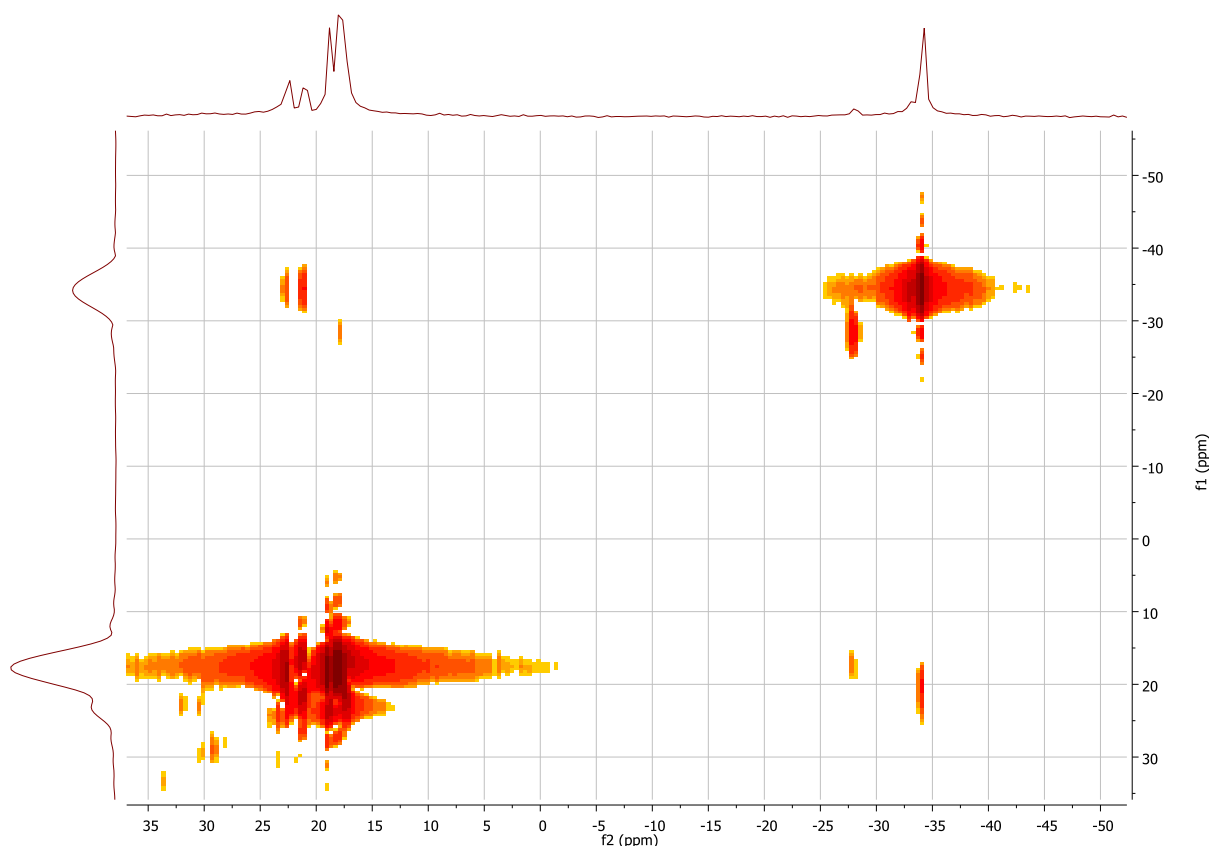
alentours de -35 ppm et 25 ppm, c'est-à-dire dans les zones de PPh₂ libre et PPh₂ coordiné à de l'or. On peut ainsi déduire qu'à basse température, la structure du complexe est telle qu'une diphenylphosphine reste libre, alors que les trois autres sont coordonnées, tandis qu'en remontant en température, un phénomène dynamique se met en place, permettant l'échange des atomes d'or entre les différents phosphores du ligand, d'où un signal moyen apparaissant à -5 ppm.

Le triplet visible à 20 ppm à 27 °C n'évolue pas lui lorsque l'on augmente la température. En revanche, il s'affine à basse température, pour former une multitude de signaux. Cela signifie que l'échange dynamique n'annihile pas la coordination de certains phosphores à haute température.

Nous avons également effectué des analyses RMN COSY $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à différentes températures, dans le but d'observer les différents couplages $^{31}\text{P}\text{-}^{31}\text{P}$ (spectres **35** et **36**).



Spectre 35. RMN COSY $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 67 °C dans un mélange DMF/CD₂Cl₂ (50/50)



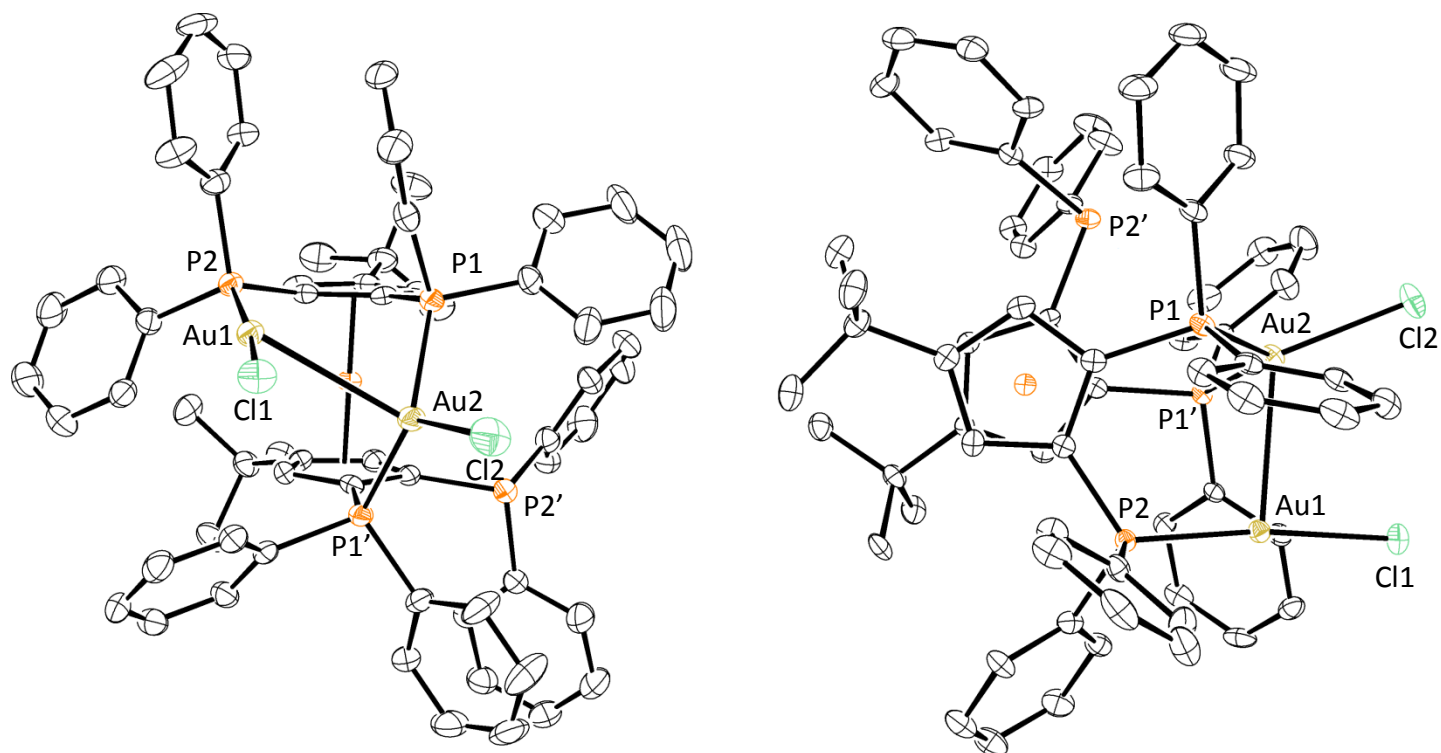
Spectre 36. RMN COSY $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à $-80\text{ }^\circ\text{C}$ dans un mélange DMF/ CD_2Cl_2 (50/50)

On peut observer spectre **35** qu'à $67\text{ }^\circ\text{C}$, le signal phosphore à -5 ppm couple avec le signal triplet observé à 20 ppm , confirmant leur appartenance au même complexe. On peut également noter une tâche de corrélation entre un signal à environ -30 ppm et ce même triplet.

Comme nous l'avons observé précédemment, en refroidissant jusqu'à $-80\text{ }^\circ\text{C}$, le signal à -5 ppm se divise pour donner différents signaux, dont un très important à -35 ppm . On peut remarquer sur le spectre **36** deux tâches de corrélation qui associent ce signal à -35 ppm à deux autres signaux à environ 22 et 27 ppm issus de l'évolution du triplet résonant à 20 ppm à $67\text{ }^\circ\text{C}$.

Des cristaux d'un nouveau complexe, différent de **C11₁** et **C11₃**, et incorporant deux atomes d'or –comme attendu pour le complexe « mystère » **C11₂** (Schéma **100**)– ont été obtenus grâce à la diffusion du pentane dans une solution du mélange dans le

dichlorométhane. Leur structure de diffraction des rayons X est présentée schéma 101.



$$\begin{aligned} d(\text{P2-Au1}) &= 2,231 \text{ \AA} & \text{P2-Au1-Cl1} &= 171,66^\circ \\ d(\text{P1-Au2}) &= 2,330 \text{ \AA} & \text{P1-Au2-P1'} &= 119,30^\circ \\ d(\text{P1'-Au2}) &= 2,292 \text{ \AA} \\ d(\text{Au1-Au2}) &= 3,144 \text{ \AA} \end{aligned}$$

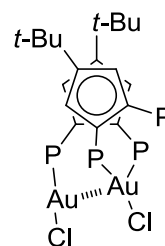
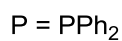
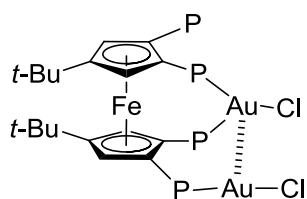


Schéma 101.

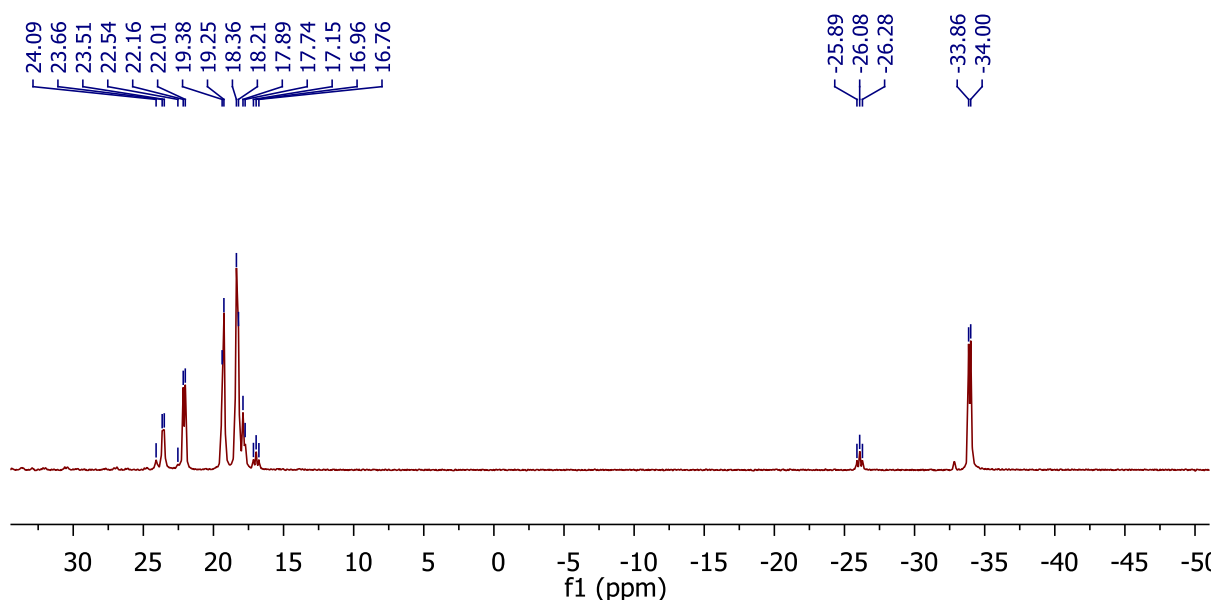
On peut observer la présence de deux atomes d'or, sous deux modes de coordination différents. En effet, l'un possède 14 électrons et est donc dicoordiné, tandis que l'autre possède 16 électrons et est tricoordiné. Une interaction aurophile entre les deux atomes est mise en évidence, avec une distance Au-Au de 3,144 Å. Une fois encore, l'interaction aurophile intervient entre deux atomes d'or différents, l'un dicoordiné, l'autre tricoordiné.

L'angle P2-Au-P3 vaut 119,30 °, valeur d'angle déjà observé pour **C11₃**.

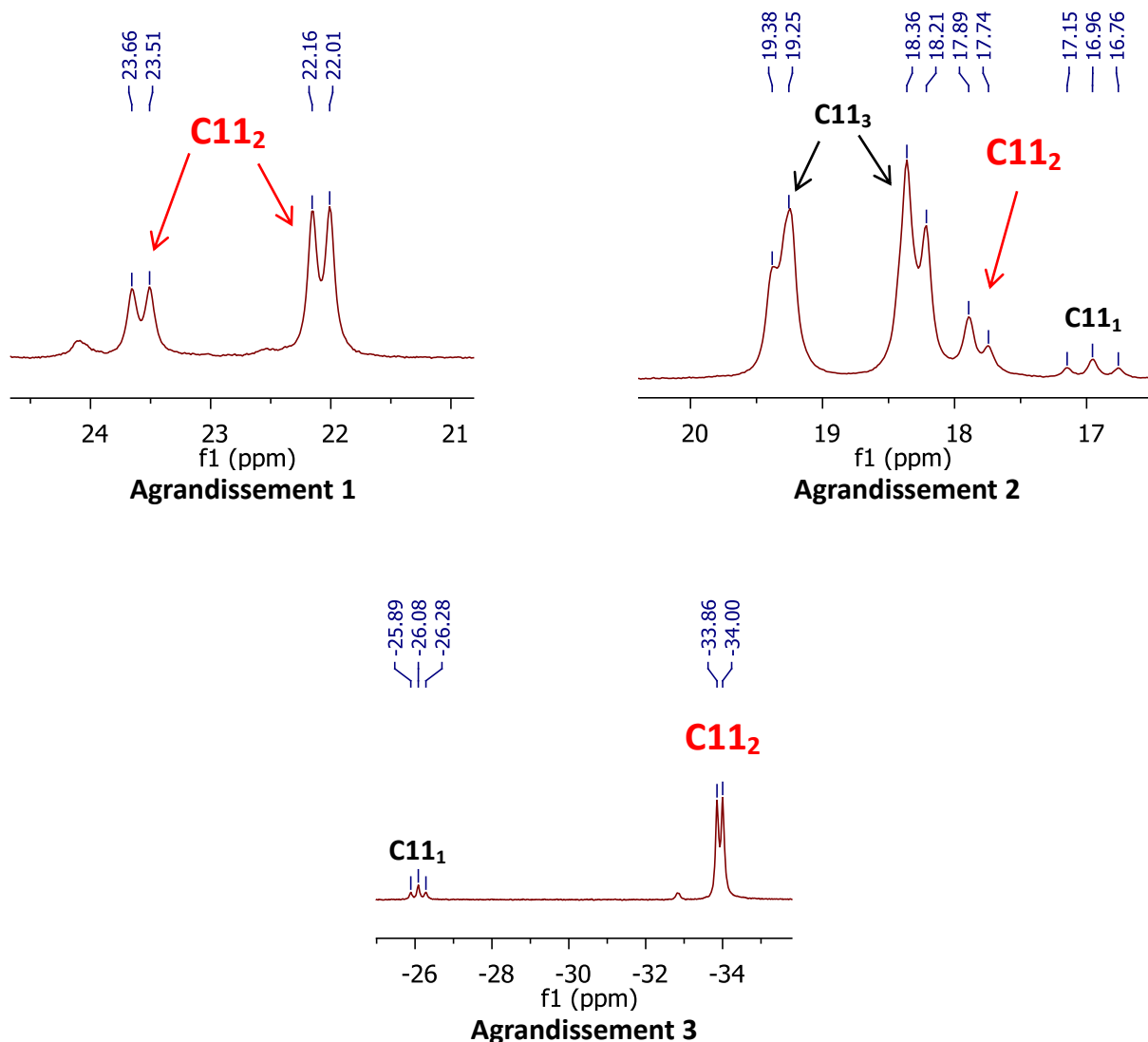
En admettant que cette structure attribuée à **C11₂** se rapproche de celle observé en RMN à -80 °C (température où les phénomènes d'échanges dynamiques seront les plus lents), nous pouvons extrapoler l'allure du spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

- P2 couplerait avec P1 en $^3J_{\text{P1P2}}$ et devrait donc donner un doublet aux alentours de 25 ppm.
- P1 couplerait en $^3J_{\text{P1P2}}$ avec P2 et en $^2J_{\text{P1P1'}}$ avec P1' avec des valeurs différentes, et doit par conséquent donner un doublet dédoublé aux alentours de 20 ppm.
- P1' couple avec P2' en $^3J_{\text{P1'P2'}}$ et P1 en $^2J_{\text{P1P1'}}$ avec des valeurs différentes, et doit donner un doublet dédoublé, différent du précédent, mais dans la même zone de déplacement chimique.
- P2' couple avec P1' en $^3J_{\text{P1'P2'}}$ et peut-être avec P1 à travers l'espace $^{\text{TS}}J_{\text{P2'P1}}$, et doit donc donner un signal doublet ou doublet dédoublé aux alentours de -35 ppm.

Malgré le manque de précision, le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ obtenu à -80°C, permet d'identifier certains pics comme pouvant correspondre au spectre RMN proposé au-dessus, et donc correspondant à la structure RX de **C11₂** (spectre **37** et agrandissements **1**, **2** et **3**).



Spectre 37. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 127 °C dans le CD_2Cl_2 (202,44 MHz)



L'agrandissement **1** permet d'identifier deux doublets, l'un à 23,5 ppm avec une constante de couplage $^3J_{P_2P_1} = 30$ Hz, qui correspond au signal de P2 couplant avec P1. L'autre doublet, à 22,1 ppm, possède avec une constante différente, $^3J_{P_1'P_2'} = 29,6$ Hz et correspond au signal de P1' couplant avec P2'.

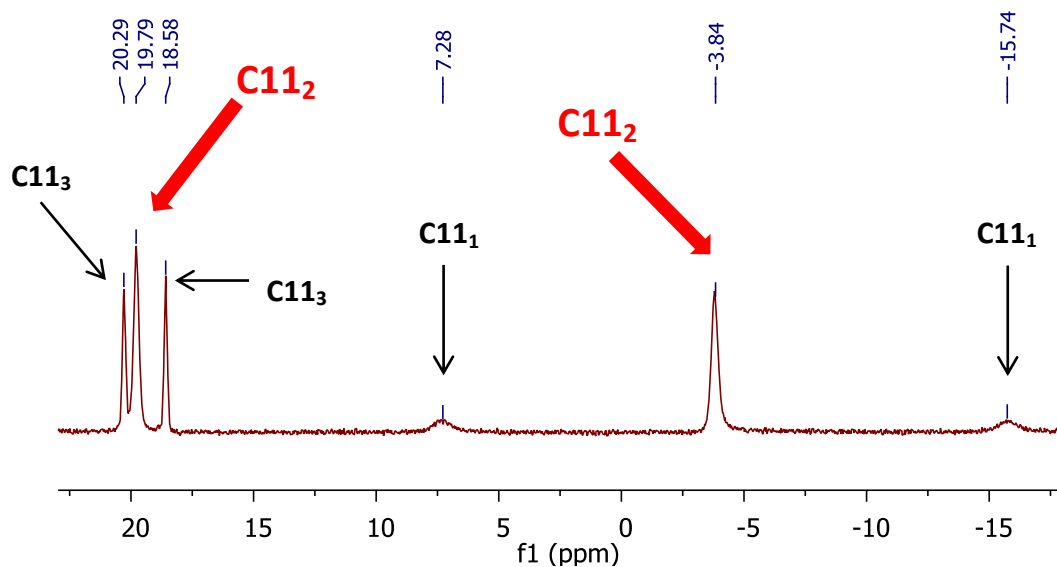
L'agrandissement **2** permet d'observer un signal doublet à 17,8 ppm dont la constante de couplage est de $J_{P_1P_2} = 30,3$ Hz. Ce signal est celui de l'atome de phosphore P1, qui couple avec P2, les deux signaux présentant sensiblement la même constante de couplage (30 Hz et 30,3 Hz).

L'agrandissement **3** permet d'observer le signal de P2', qui présente le doublet attendu, à -33,9 ppm et dont la constante de couplage est $J_{P_2'P_1'} = 29,8$ Hz, dû au couplage avec P1', les deux constantes n'étant que très légèrement différentes (29,6 Hz et 29,8 Hz).

Comme nous pouvons le remarquer, et contrairement à ce que nous avons anticipé,

le couplage de P1 avec P1' en 2J à travers l'or n'est pas observé.

Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ obtenu à 127 °C présente deux signaux distincts, l'un à -3,8 ppm, dont a discuté précédemment, et un à 19,8 ppm (spectre **38**).



Spectre 38. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 127 °C dans un mélange DMF/ CD_2Cl_2 (50/50) (202,44 MHz)

L'allure de ce spectre peut être expliquée par l'échange rapide en solution entre les deux complexes suivants (schéma **102**), où P2 et P2' forment le signal à -3,8 ppm et P1 et P1' forment le signal à 19,8 ppm.

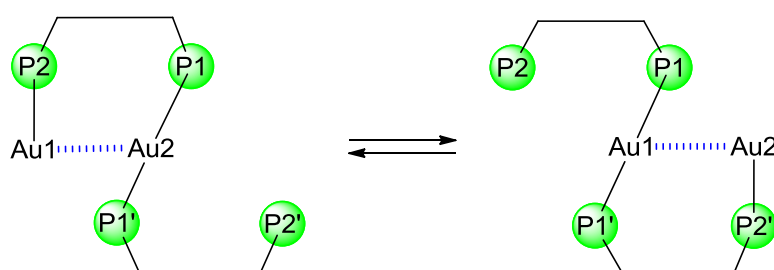


Schéma 102. Représentation de face du complexe C11₂

Même si cette hypothèse semble très plausible, nous ne sommes pas en mesure de connaître avec exactitude la nature de l'échange. Nous pouvons cependant supposer, et donc proposer un mécanisme (schéma **103**), dans lequel la paire libre de P2' vient coordonner Au2

et engendrer la décooordination de P1 et P1', qui iraient alors coordiner Au1. La décooordination de P2 donnerait la formation de l'intermédiaire **B**, qui évoluerait spontanément vers **C**, par formation des liaisons adéquates.

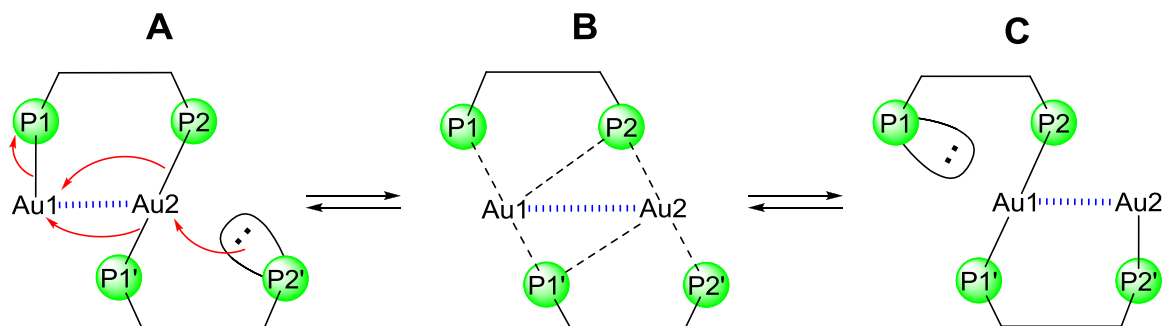


Schéma 103. Echange dynamique par transfert de dimère d'Au(I)

Cette hypothèse est accréditée par la structure à l'état solide déterminée (Schéma **101**) qui peut être assimilée aux complexes **A** et **C** des étapes terminales « figées » du phénomène dynamique.

Du point de vue de la chimie de coordination du phosphore et de l'or ce phénomène de transfert dynamique formel de dimère de l'or est unique et s'apparente sans doute aux observations du groupe de D. Matt et D. Armspach avec le ligand WIDEPHOS.¹⁰⁷

Nous avons également essayé de coordonner 4 équivalents d'or à **L11**, cependant le produit obtenu était dans tous les cas **C11₃**, que la réaction soit menée à température ambiante en présence de 4 équivalents de (SMe₂)AuCl, ou à reflux dans le toluène en présence de 6 équivalents d'or.

8.4 Conclusion

A partir de triphosphines et de tetraphosphines synthétisées au laboratoire, nous avons été capable de synthétiser six nouveaux complexes d'Au(I). Grâce à l'obtention de monocristaux de la plupart d'entre eux, nous avons pu mettre en évidence la présence d'interactions aurophiles entre des atomes d'or de coordination différentes, ce qui n'avait pas encore été décrit (schéma **104**). Nous maîtrisons à présent avec une grande précision la

coordination à l'or des polyphosphines ferrocéniques et appréhendons mieux la nucléarité et les phénomènes dynamiques qui y sont associés. Ceci nous ouvre la voie vers des applications catalytiques raisonnées, en particulier à partir d'espèces polynucléaires bien définies.

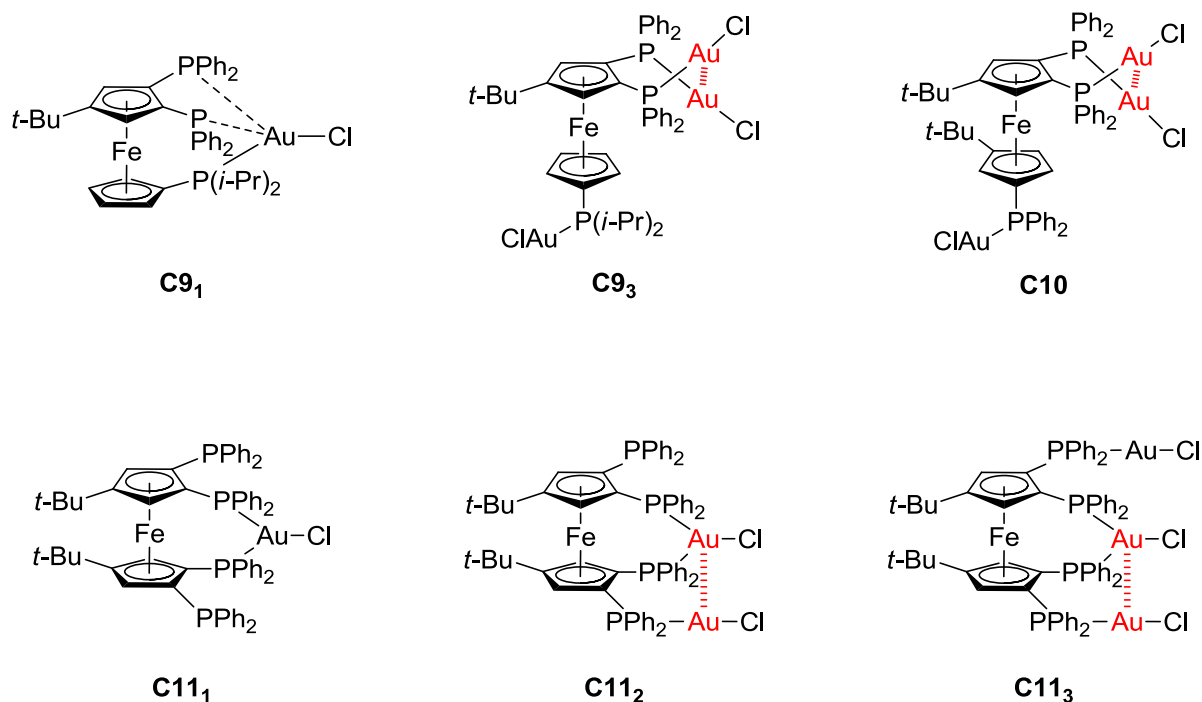


Schéma 104.

8.5 Perspectives

Les perspectives immédiates de ces travaux sont nombreuses, plusieurs domaines de la chimie peuvent être explorés grâce aux complexes que nous avons synthétisés.

Premièrement, il serait intéressant de valoriser les nouveaux ligands synthétisés au laboratoire, notamment ceux possédant des groupements trityle (CPh₃), plus encombrants que les groupements *t*-Bu, peut-être pourrions-nous obtenir de nouveaux complexes avec des interactions aurophiles plus fortes, dont la longueur de liaison serait inférieure à 3 Å.

Deuxièmement, il sera important de s'intéresser à la synthèse de complexes cationiques de l'or(I), en partant de nos différents complexes. En effet, comme nous avons

pu le voir durant notre étude bibliographique, la plupart des réactions de catalyse à l'or mettent en jeu un abstracteur d'ions chlorure, dans le but de générer *in situ* des atomes d'or cationiques, généralement plus actifs.

Nous avons pu obtenir des résultats préliminaires en étudiant le comportement des complexes **C1** et **C7₁**. En effet, la réaction de **C1** et **C7₁** avec 1 équivalent d'AgBF₄ permet d'obtenir les complexes cationiques associés, **C1⁺** et **C7₁⁺** (schéma 105), dont les déplacements chimiques en RMN ³¹P{¹H} sont respectivement de 40,7 ppm et -1,95 ppm. Cependant, ces espèces n'ont pu être mises en évidence que par RMN ³¹P{¹H} du brut réactionnel et n'ont pas pu être isolées.

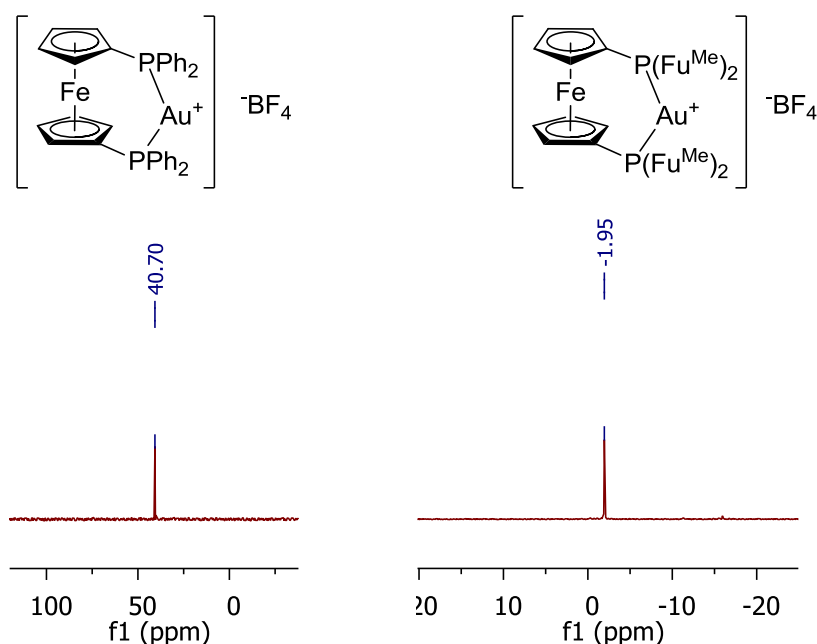


Schéma 105.

Il est à noter que le polymère initialement obtenu pour **C1** est rompu au bénéfice d'un monomère cationique, puisque l'allure du spectre obtenu montre un signal singulet très bien défini.

Ces premiers résultats sont très encourageants et montrent la capacité de nos complexes à former efficacement des espèces cationiques, nous devons néanmoins trouver des conditions de réaction plus apte à stabiliser le cation formé, grâce à la synthèse dans un solvant coordinant, ou l'utilisation d'un autre sel d'argent.

Dans un troisième temps, il serait judicieux d'étudier l'activité catalytique de ces complexes, et plus particulièrement des complexes de tri- et tétraphosphine. Il a été montré depuis longtemps et également dans notre première partie, que les ligands multidentates ont un intérêt certain dans la stabilisation d'espèces catalytiques.

Enfin, des études de luminescence de nos différents composés doivent être menées. En effet, les complexes d'Au(I) possédant des interactions aurophiles sont luminescents,¹⁴⁰ et très récemment des travaux ont été publiés sur des clusters d'Au(I) stabilisés par des diphosphines, possédant une forte luminescence, due à un réseau de plusieurs atomes d'or.¹⁴¹

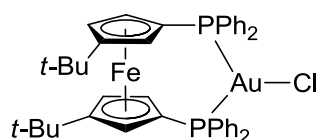
¹⁴⁰ Yam V. W.-W.; Cheng E. C.-C. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *281*, 269-309.

¹⁴¹ Koshevoy I. O.; Chang Y.-C.; Chen I.-A.; Karttunen A. J.; Grachova E. V.; Tunik S. P.; Jänis J.; Pakkanen T. A.; Chou P.-T. *Organometallics* **2014**, *33*, 2363-2371.

Partie expérimentale

All reactions were performed in Schlenk tubes under argon. Ferrocene derivatives were synthesized directly in the laboratory. Commercially available (SMe₂)AuCl were used without treatment. All solvent were distilled under argon with drying system (Na/benzophenone or CaCl₂). All spectrums were recorded in CD₂Cl₂ on a Bruker Avance III 500 MHz spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm relative to CD₂Cl₂ (¹H and ¹³C) or H₃PO₄ (³¹P). All the analyses were performed at the "Plateforme d'Analyses Chimiques et de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne".

General procedure for complexe synthesis: In a schlenk tube, 62 mg (0.06 mmol) of tetraphosphine **L11** were dissolved in 2 mL of freshly distilled DCM. This solution was then added to a solution of 53 mg (0.18 mmol) of (SMe₂)AuCl in 1 mL of freshly distilled toluene. The solution was then stirred at reflux during two hours. The solvent was removed and the orange powder is obtained in 99 % yield (75 mg).



C2m₁

The complexation of **L2m** (40 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (18 mg, 0.06 mmol) affords

C2m₁

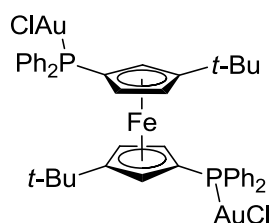
in 99 % (53 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.80 (s, 18H), 3.75 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 7.31 (m, 20H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) only solvent signals were observed.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 36.3 (AB).

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₄₂H₄₄AuFeP₂⁺ [M-Cl]⁺ 863.19394, found 863.18945.

**C2m₂**

The complexation of **L2m** (40 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (36 mg, 0.12 mmol) affords **C2m₂** in 99 % (66.8 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 1.05 (s, 18H), 4.21 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.35-7.58 (m, 20H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 30.6, 31.6, 129.0, 131.7, 131.8, 133.8, 133.9, 134.1, 134.2.

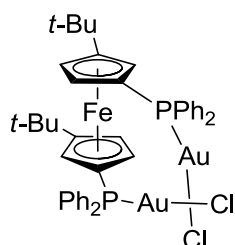
NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 27.5 (s).

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₄₂H₄₄Au₂FeP₂Cl₁⁺ [M-Cl]⁺ 1095.12938, found 1095.12881.

Table. Crystal data and structure refinement for C2m₂.

Empirical formula	C ₄₃ H ₄₄ Au ₂ Cl ₁ Fe P ₂
Formula weight	1249.75
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 13.672(5) Å alpha = 90.000(5) deg. b = 20.447(5) Å beta = 104.879(5) deg. c = 16.545(5) Å gamma = 90.000(5) deg.
Volume	4470(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.857 Mg/m ³
Absorption coefficient	7.268 mm ⁻¹
F(000)	2404
Crystal size	0.27 x 0.17 x 0.02 mm
Theta range for data collection	1.617 to 27.466 deg.
Limiting indices	-17<=h<=17, -24<=k<=26, -21<=l<=21
Reflections collected / unique	17098 / 10113 [R(int) = 0.0187]
Completeness to theta = 25.242	99.1 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²

Data / restraints / parameters	10113 / 0 / 473
Goodness-of-fit on F ²	1.111
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0345, wR2 = 0.0792
R indices (all data)	R1 = 0.0372, wR2 = 0.0810
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	2.686 and -2.738 e.Å ⁻³

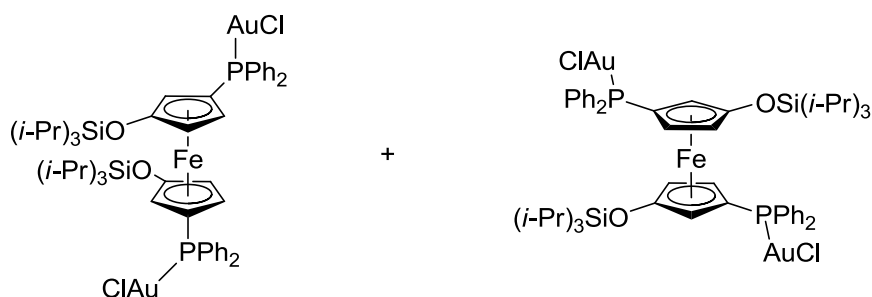
**C2r₂**

The complexation of **L2r** (40 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (36 mg, 0.12 mmol) affords **C2r₂** in 99 % (66.8 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 1.10 (s, 18H), 4.14 (s, 4H), 4.70 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 20H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 30.4, 32.3, 128.9, 129.3, 130.9, 132.2, 134.0, 135.3.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 28.1 (s).

**C3r and C3m**

The complexation of **L3** (54 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (36 mg, 0.12 mmol) affords **C3** in 99 % (81.5 mg) yield.

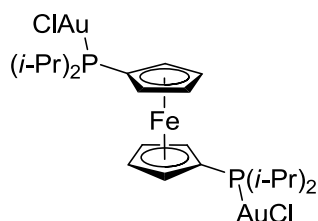
NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.9-1.08 (m, 40H), 3.52 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 7.21-7.60 (m, 20H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 12.1, 13.8, 17.5, 22.3, 34.1, 66.4, 66.5, 67.0, 67.1, 67.3, 70.8, 126.5, 127.3, 128.9, 129.1, 130.7, 131.4, 131.5, 131.8, 133.3, 133.6, 133.8.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 27.6 (s), 28.9 (s).

Table. Crystal data and structure refinement for C3r.

Empirical formula	C52 H68 Au2 Cl2 Fe O2 P2 Si2
Formula weight	1363.86
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C 2/c
Unit cell dimensions	a = 18.7347(3) Å alpha = 90 deg. b = 17.5451(4) Å beta = 108.1840(10) deg. c = 16.8128(4) Å gamma = 90 deg.
Volume	5250.41(19) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.725 Mg/m ³
Absorption coefficient	6.094 mm ⁻¹
F(000)	2688
Crystal size	0.20 x 0.15 x 0.10 mm
Theta range for data collection	1.630 to 27.482 deg.
Limiting indices	-24<=h<=24, -22<=k<=22, -21<=l<=21
Reflections collected / unique	26604 / 6015 [R(int) = 0.0286]
Completeness to theta = 25.240	99.6 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6015 / 0 / 285
Goodness-of-fit on F ²	1.112
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0241, wR2 = 0.0483
R indices (all data)	R1 = 0.0274, wR2 = 0.0497
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.058 and -1.313 e.Å ⁻³



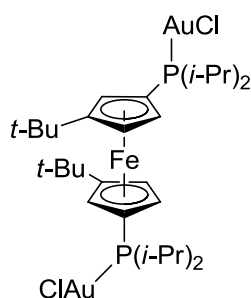
C4

The complexation of **L4** (26 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (36 mg, 0.12 mmol) affords **C4** in 99 % (52.3 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 1.21 (m, 24H), 2.26 (m, 4H), 4.44 (s, 4H), 4.69 (s, 4H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 18.6, 24.5, 68.7, 72.5, 74.0.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 49.2 (s).



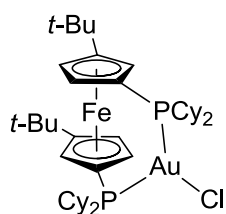
C5

The complexation of **L5** (64 mg, 0.12 mmol) and (SMe₂)AuCl (72 mg, 0.24 mmol) affords **C5** in 99 % (118.3 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.90-1.47 (m, 24H), 1.24 (s, 18H), 2.28-2.43 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.47 (s, 2H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 13.8, 19.1, 19.3, 20.1, 21.7, 22.3, 30.8, 31.7, 34.1, 71.9, 77.1, 77.3.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 49.1 (s).



C6₁

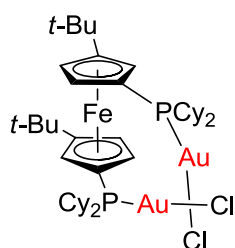
The complexation of **L6** (41.5 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (18 mg, 0.06 mmol) affords

C6₁ in 99 % (54.9 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.81-1.95 (m, 40H), 1.95 (s, 18H), 2.40-2.50 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.16 (s, 2H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 13.1, 13.7, 13.8, 14.0, 30.4, 30.5, 30.9, 69.5, 73.7, 107.2, 107.9, 108.2, 119.6, 126.0, 156.9, 157.6, 160.3.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 43.3 (s).



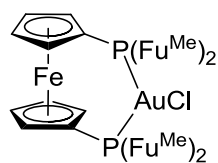
C6₂

The complexation of **L6** (41.5 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (36 mg, 0.12 mmol) affords **C6₁** in 99 % (68.6 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm)

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm)

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 42.3 (s).



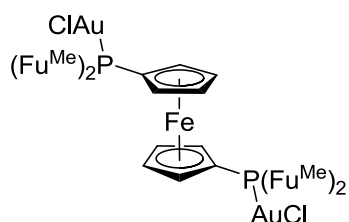
C7₁

The complexation of **L7** (34 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (18 mg, 0.06 mmol) affords **C7₁** in 99 % (47.6 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 2.31 (s, 12H), 4.47 (s, 8H), 6.07 (s, 4H), 6.98 (s, 4H).

NMR $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 13.9, 22.5, 34.3, 70.0, 74.5, 75.6, 100.1, 125.5, 141.5, 142.3, 160.2.

NMR $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) -28.9 (s).



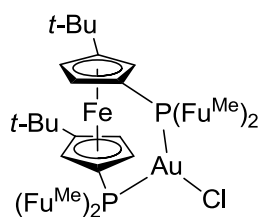
C7₂

The complexation of **L7** (34 mg, 0.06 mmol) and $(\text{SMe}_2)\text{AuCl}$ (36 mg, 0.12 mmol) affords **C7₂** in 99 % (61.3 mg) yield.

NMR ^1H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 2.31 (s, 12H), 4.48 (s, 8H), 6.07 (s, 4H), 6.98 (s, 4H).

NMR $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 13.8, 22.3, 30.6, 69.8, 70.5, 74.2, 75.6, 107.8, 107.9, 125.2, 125.4, 141.3, 142.1, 160.0.

NMR $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) -16.4 (s).



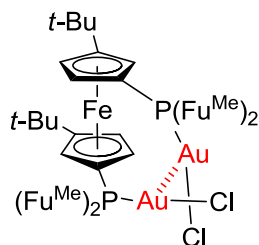
C8₁

The complexation of **L8** (41 mg, 0.06 mmol) and $(\text{SMe}_2)\text{AuCl}$ (18 mg, 0.06 mmol) affords **C8₁** in 99 % (53.9 mg) yield.

NMR ^1H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.90 (s, 18H), 1.69 (s, 6H), 1.91 (s, 6H), 4.13 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 6.41 (s, 2H).

NMR $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 13.3, 13.8, 30.6, 31.1, 34.3, 69.6, 71.8, 73.9, 107.4, 108.1, 119.8, 122.2, 126.2, 126.4, 157.1, 157.9.

NMR $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) -31.8 (s).



C8₂

The complexation of **L8** (41 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (36 mg, 0.12 mmol) affords **C8₂** in 99 % (67.7 mg) yield.

NMR ^1H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.97 (s, 18H), 2.21 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 4.35 (s, 4H), 4.65 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.05-6.20 (m, 4H), 6.38 (s, 2H),

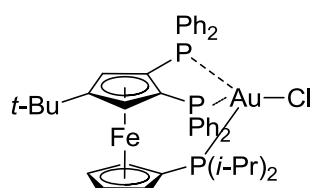
NMR $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 13.0, 13.3, 29.5. No other signal were observed.

NMR $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) -17.9 (s).

Table. Crystal data and structure refinement for C8₂.

Empirical formula	C ₃₉ H ₄₄ Au ₂ Cl ₄ Fe O ₄ P ₂
Formula weight	1230.26
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C 2/c
Unit cell dimensions	a = 17.729(5) Å alpha = 90.000(5) deg. b = 11.818(5) Å beta = 112.382(5) deg. c = 22.152(5) Å gamma = 90.000(5) deg.
Volume	4292(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.904 Mg/m ³
Absorption coefficient	7.515 mm ⁻¹
F(000)	2368
Crystal size	0.25 x 0.25 x 0.12 mm
Theta range for data collection	2.523 to 27.519 deg.
Limiting indices	-17<=h<=22, -15<=k<=14, -28<=l<=28
Reflections collected / unique	19245 / 4906 [R(int) = 0.0351]

Completeness to theta = 25.240	99.5 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4906 / 0 / 248
Goodness-of-fit on F ²	1.327
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0429, wR2 = 0.0980
R indices (all data)	R1 = 0.0443, wR2 = 0.0985
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.083 and -1.991 e.Å ⁻³

**C9₁**

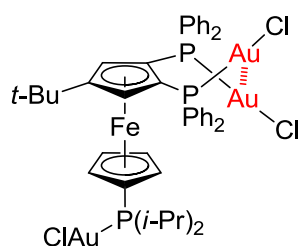
The complexation of **L9** (43.6 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (18 mg, 0.12 mmol) affords **C9₁** in 99 % (57.1 mg) yield.

NMR ¹H (300 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.80 (s, 12H), 1.27 (s, 9H), 1.68 (m, 2H), 3.51 (s, 4H), 4.53 (s, 2H), 6.80-7.50 (m, 20H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 18.6, 19.1, 20.3, 32.3, 34.1, 128.8, 129.4, 131.5, 131.7, 135.0, 206.3.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 12.0 (s), 45.9 (s).

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₄₄H₄₉Au₁FeP₃⁺ [M-Cl]⁺ 923.20574, found 923.20515.

**C9₃**

The complexation of **L9** (43.6 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (54 mg, 0.18 mmol) affords **C9₁** in 99 % (84.1 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.70 (dd, 6H), 0.95 (dd, 6H), 1.38 (s, 9H), 2.19 (hept, 2H), 7.07-7.10 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 6H), 7.48-7.55 (m, 6H), 7.86-7.90 (m, 4H).

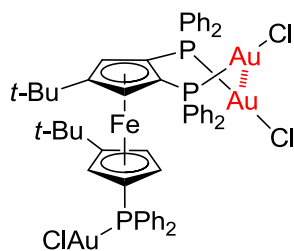
NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 19.2, 19.3, 26.0, 26.1, 31.2, 32.6, 73.7, 74.3, 74.6, 75.1, 75.6, 76.2, 78.2, 110.4, 128.7, 129.5, 130.1, 130.6, 131.7, 132.8, 133.2, 135.3.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 22.8 (s), 47.0 (s).

HR-MS (ESI_{pos}, DCM/MeOH, m/z): calc. C₄₄H₄₉Au₃FeP₃Cl₃Na⁺ [M+Na]⁺ 1445.03526, found 1445.03375.

Table. Crystal data and structure refinement for C9₃.

Empirical formula	C ₄₄ H ₄₉ Au ₃ Cl ₃ Fe P ₃
Formula weight	1423.84
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ /a
Unit cell dimensions	a = 18.693 Å alpha = 90 deg. b = 13.967 Å beta = 98.20 deg. c = 21.031 Å gamma = 90 deg.
Volume	5434.8 Å ³
Z, Calculated density	4, 1.740 Mg/m ³
Absorption coefficient	8.596 mm ⁻¹
F(000)	2688
Crystal size	0.20 x 0.10 x 0.07 mm
Theta range for data collection	2.641 to 27.488 deg.
Limiting indices	-24<=h<=24, -18<=k<=17, -27<=l<=27
Reflections collected / unique	21517 / 12373 [R(int) = 0.0295]
Completeness to theta = 25.242	99.5 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	12373 / 0 / 487
Goodness-of-fit on F ²	1.065
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0505, wR2 = 0.1326
R indices (all data)	R1 = 0.0643, wR2 = 0.1417
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	4.924 and -4.448 e.Å ⁻³

**C10**

The complexation of **L10** (51 mg, 0.06 mmol) and (SMe₂)AuCl (54 mg, 0.18 mmol) affords **C10** in 99 % (91.6 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.89 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 3.57 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 7.12-7.40 (m, 20H).

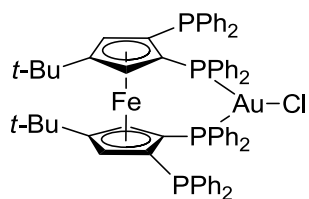
NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 32.0, 32.7, 73.3, 74.1, 75.5, 76.4, 79.8, 128.4, 128.5, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 130.2, 130.3, 131.6, 132.1, 133.1, 133.2, 133.3, 134.1, 134.2, 134.5, 134.6, 136.1, 136.2, 136.3, 136.4.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 22.7 (d), 28.7 (d), 30.4 (s).

Table. Crystal data and structure refinement for C10.

Empirical formula	C ₆₉ H ₆₈ Au ₃ Cl ₉ Fe P ₄
Formula weight	1986.91
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C c
Unit cell dimensions	a = 12.7773(3) Å alpha = 90 deg. b = 27.6187(6) Å beta = 100.4100(10) deg. c = 20.1236(4) Å gamma = 90 deg.
Volume	6984.6(3) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.890 Mg/m ³
Absorption coefficient	6.962 mm ⁻¹
F(000)	3832
Crystal size	0.45 x 0.20 x 0.09 mm
Theta range for data collection	2.490 to 27.479 deg.
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 16, -35 ≤ k ≤ 35, -26 ≤ l ≤ 23
Reflections collected / unique	35484 / 12426 [R(int) = 0.0367]
Completeness to theta = 25.242	99.8 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	12426 / 2 / 776

Goodness-of-fit on F^2	1.048
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0264, wR2 = 0.0649
R indices (all data)	R1 = 0.0279, wR2 = 0.0666
Absolute structure parameter	-0.014(5)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.266 and -1.097 e.Å ⁻³

**C11₁**

The complexation of **L11** (31 mg, 0.03 mmol) and (SMe₂)AuCl (9 mg, 0.03 mmol) affords **C11₁** in 99 % (37.1 mg) yield.

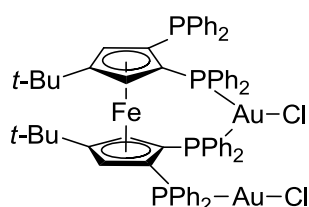
NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.69 (s, 18H), 4.10 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.7 -7.2 (m, 40H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 31.2, 70.5, 71.5, 76.2, 77.6, 78.1, 125.4, 127.9, 127.9, 128.0, 128.0, 128.2, 128.2, 128.3, 128.3, 128.7, 128.8, 128.9, 128.9, 129.1, 129.4, 129.5, 129.5, 129.8, 130.1, 130.5, 130.7, 131.7, 132.5, 132.9, 134.4, 135.0, 135.3, 135.5, 136.2, 136.6, 136.8, 136.8, 138.2.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) -18.5 (t), 10.4 (t).

Table. Crystal data and structure refinement for C11₁.

Empirical formula	C67.50 H65 Au Cl4 Fe P4
Formula weight	1394.69
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 12.9199(3) Å alpha = 73.2620(10) deg. b = 15.0009(4) Å beta = 85.8130(10) deg. c = 17.2749(4) Å gamma = 86.0190(10) deg.
Volume	3193.53(14) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.450 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.828 mm ⁻¹
F(000)	1406
Crystal size	0.12 x 0.07 x 0.05 mm
Theta range for data collection	2.651 to 27.504 deg.
Limiting indices	-16<=h<=16, -19<=k<=19, -21<=l<=22
Reflections collected / unique	23808 / 14513 [R(int) = 0.0317]
Completeness to theta = 25.242	99.2 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	14513 / 0 / 724
Goodness-of-fit on F ²	1.125
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0503, wR2 = 0.1150
R indices (all data)	R1 = 0.0659, wR2 = 0.1264
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.975 and -1.887 e.Å ⁻³

**C11₂**

The complexation of **L11** (31 mg, 0.03 mmol) and (SMe₂)AuCl (18 mg, 0.06 mmol) affords **C11₃** in 33 % conversion. As this reaction is a mixture of **C11₁**, **C11₂** and **C11₃** in 1/1/1 ratio ¹H and ¹³C{¹H} NMR are irrelevant.

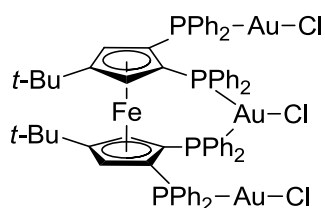
NMR ³¹P (202.44 MHz, 193 K): δ (ppm) -33.9 (d, ³J_{PP} = 29.8 Hz), 17.8 (d, ³J_{PP} = 30.3 Hz), 22.1 (d, ³J_{PP} = 29.6 Hz), 23.5 (d, ³J_{PP} = 30 Hz).

NMR ³¹P (202.44 MHz, 300 K): δ (ppm) -5.80 (s), 20.40 (t).

NMR ³¹P (202.44 MHz, 400 K): δ (ppm) -3.85 (s), 19.79 (s).

Table. Crystal data and structure refinement for C11₂

Empirical formula	C ₆₉ H ₆₈ Au ₂ Cl ₈ Fe ₁ P ₄
Formula weight	1754.57
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 13.2298(2) Å alpha = 90 deg. b = 22.4425(4) Å beta = 92.8820(10) deg. c = 23.1174(4) Å gamma = 90 deg.
Volume	6855.1(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.700 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.924 mm ⁻¹
F(000)	3448
Crystal size	0.20 x 0.12 x 0.08 mm
Theta range for data collection	2.566 to 27.492 deg.
Limiting indices	-17 ≤ h ≤ 17, -29 ≤ k ≤ 29, -30 ≤ l ≤ 29
Reflections collected / unique	27837 / 15574 [R(int) = 0.0335]
Completeness to theta = 25.242	99.7 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	15574 / 4 / 821
Goodness-of-fit on F ²	1.177
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0429, wR ₂ = 0.0767
R indices (all data)	R ₁ = 0.0585, wR ₂ = 0.0828
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.394 and -1.132 e.Å ⁻³

**C11₃**

The complexation of **L11** (31 mg, 0.03 mmol) and (SMe₂)AuCl (27 mg, 0.09 mmol) affords **C11₃** in 33 % (50.9 mg) yield.

NMR ¹H (500 MHz, 298 K): δ (ppm) 0.87 (s, 18H), 4.46 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.6-7.7 (m, 36H), 8.67 (m, 4H).

NMR ¹³C{¹H} (125.77 MHz, 298 K): δ (ppm) 30.6, 72.1, 77.9, 128.9, 129.4, 130.1, 131.8, 132.1,

133.2, 133.3, 135.1, 136.9.

NMR ³¹P{¹H} (202.44 MHz, 298 K): δ (ppm) 19.1 (AA'BB').**Table. Crystal data and structure refinement for C11₃.**

Empirical formula	C55.50 H56 Au3 Cl6 Fe P3
Formula weight	1675.36
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/c
Unit cell dimensions	a = 10.647(5) Å alpha = 90 deg. b = 16.788(5) Å beta = 90.032(5) deg. c = 31.081(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	5555(3) Å ³
Z, Calculated density	4, 2.003 Mg/m ³
Absorption coefficient	8.565 mm ⁻¹
F(000)	3196
Crystal size	0.22 x 0.05 x 0.03 mm
Theta range for data collection	1.310 to 27.513 deg.
Limiting indices	-13 ≤ h ≤ 13, -17 ≤ k ≤ 21, -40 ≤ l ≤ 40
Reflections collected / unique	50607 / 12620 [R(int) = 0.0651]
Completeness to theta = 25.240	99.6 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	12620 / 0 / 631
Goodness-of-fit on F ²	1.063
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0410, wR2 = 0.0832
R indices (all data)	R1 = 0.0568, wR2 = 0.0902
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.709 and -1.632 e.Å ⁻³

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons utilisé avec succès un nouveau ligand hybride phosphine-dioléfine, dans un couplage croisé catalysé au cuivre, le couplage d'Ullmann appliqué aux pyrazoles. Nous avons mis au point un système catalytique permettant de travailler dans des conditions de réactions modérées (seulement 5 % mol. de catalyseur, bromures d'aryle, 120 °C, 16 h), ce qui n'est généralement pas le cas pour ce type de couplage.

Nous avons également démontré que cette réaction en présence de certains chlorures d'aryle n'est pas une réaction catalytique mais bien une substitution nucléophile, contrairement à ce qui a pu être rapporté dans des articles de la bibliographie.

Par la suite, nous avons étudié le comportement des ligands polyphosphines ferrocéniques emblématique de notre laboratoire, en synthétisant de nouveaux complexes d'Au(I).

Nous avons obtenu avec succès de nombreux nouveaux complexes diphosphines-Au(I) et mis en évidence des interactions aurophiles fortes, engendrées par l'encombrement stérique des substituants du ferrocène. Nous avons accès à un large choix de complexes, qui pourront être utilisés par la suite dans différentes applications.

La synthèse de complexes d'Au(I) à partir de triphosphines ferrocéniques a permis de mettre en évidence un nouveau type d'interaction aurophile encore jamais observé : l'interaction entre deux atomes d'or portés par le même cyclopentadiène. Nous avons également été capables d'isoler un complexe portant un atome d'or tétraédrique, et qui n'évolue pas vers une forme moins coordonnée, ce qui est rare.

Finalement, nous avons synthétisé trois nouveaux complexes à partir d'une tétraphosphine ferrocénique, portant chacun un, deux ou trois équivalents d'or. Nous avons pu, grâce aux analyses RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de ces complexes, mettre en évidence des couplages de spin ^{31}P - ^{31}P à travers l'espace, dû à la conformation particulière du ligand.

Nous avons pu observer, dans le cas du complexe portant deux équivalents d'or, un comportement dynamique mettant en jeu quatre atomes de phosphore et deux atomes d'or.

Ce travail est donc un prélude prometteur à des applications dans le domaine de la luminescence et de la catalyse organique, en particulier au départ de dimères en interaction aurophile.