



**HAL**  
open science

# NHC portant des azotures : intermédiaires dans la synthèse catalysée d'hétérocycles polyazotés et auto-fonctionnalisation de complexes métal-NHC

Kévin Fauché

► **To cite this version:**

Kévin Fauché. NHC portant des azotures : intermédiaires dans la synthèse catalysée d'hétérocycles polyazotés et auto-fonctionnalisation de complexes métal-NHC. Chimie organique. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2018. Français. NNT : 2018CLFAC062 . tel-02100955

**HAL Id: tel-02100955**

**<https://theses.hal.science/tel-02100955>**

Submitted on 16 Apr 2019

**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.



**École doctorale des Sciences Fondamentales**

**THÈSE**

pour obtenir le grade de :  
Docteur de l'Université Clermont Auvergne

*Spécialité : Chimie organique, minérale, industrielle*

---

**NHC portant des azotures : intermédiaires dans  
la synthèse catalysée d'hétérocycles polyazotés  
et auto-fonctionnalisation de complexes  
métal-NHC**

---

**Kévin FAUCHÉ**

*présentée et soutenue publiquement le*

**13 décembre 2018**

Dr. Christelle GATEAU	CEA, Grenoble	Rapporteure
Dr. Sylvain GAILLARD	ENSICAen	Rapporteur
Dr. Suzanne FERY-FORGUES	CNRS/Université Paul Sabatier	Examinatrice
Pr. Sylvie DUCKI	Sigma Clermont	Examinatrice
Dr. Federico CISNETTI	Université Clermont Auvergne	Directeur de thèse
Dr. Arnaud GAUTIER	CNRS/Université Clermont Auvergne	Co-encadrant de thèse

Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (I.C.C.F.)  
UMR UCA-CNRS-Sigma Clermont 6296



*« Avec tout ce que je sais, on pourrait faire un livre... il est vrai qu'avec tout ce que  
je ne sais pas, on pourrait faire une bibliothèque »*  
Sacha Guitry



# Remerciements

Je tiens à remercier en premier mon directeur de thèse, Federico Cisnetti (Maître de Conférences, UCA) pour son encadrement au cours de ces trois années. Toutes nos conversations, qu'elles aient un lien ou non avec mes travaux de recherches, m'ont permis de grandir en tant que chercheur mais également, je l'espère un jour, en tant qu'enseignant. Un grand merci également à mon co-encadrant de thèse, Arnaud Gautier (Directeur de Recherche, CNRS). J'ai beaucoup appris à tes côtés que ce soit au labo ou au Nota.

Je souhaite maintenant remercier les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail mais aussi pour les remarques et suggestions soulevées lors de ma soutenance. Merci aux rapporteurs : Dr. Christelle Gateau (CEA Grenoble) et Dr. Sylvain Gaillard (ENSICAen) et aux examinatrices : Pr. Sylvie Ducki (Sigma Clermont) et Dr. Suzanne Fery-Forgues (CNRS/Université Paul Sabatier, Toulouse).

Je tiens à remercier Régis Guillot (ICMMO) et Laurent Jouffret pour leur apport sur la résolution de structure par DRX, Martin Lereboure pour la réalisation des analyses par spectrométrie de masse, Mounir Traïkia pour l'étude par DOSY-NMR qu'il a réalisé et Lionel Nauton pour les études de modélisations. Vos contributions ont été indispensables.

Un grand merci à tous les étudiants avec qui j'ai eu la chance de partager une paillasse. J'ai eu l'opportunité de (co-)encadrer la plupart d'entre-vous et ce fut un grand plaisir. Merci à Mélanie Krywalski pour sa contribution à la synthèse des complexes d'argent ; Julien Buzenet et Amélie Maure pour leur contribution à la cyclisation ; Ebrahim Ettarabti pour sa contribution à l'auto-click ; Léa Berthelie, Leslie Bitard, Khadidja Bouchemella (doctorante invitée, Univ Constantine), Sabine Boucheret, Déborah Cardoso et Loïc Cayla pour leur contribution à la synthèse et l'étude de composés fluorescents. Merci également à Aurore Bonnemoy, Anca G. Coman (doctorante invitée), Michael Desroches, Moussa Ndiaye, Cyril Nicolay, Cassandra Perez, Théo Rongère et Delphine Rouzeyrol qui ont travaillé sur des sujets dans lesquels je n'étais pas impliqué.

J'aimerais remercier tous mes camarades du bureau des étudiants. En particulier un grand merci à Geoffrey, Gaetano, Shyam et Maha tous membres, anciens ou actuels, de la thématiques Peptoid. Beaucoup de discussions, scientifiques ou non, ont égaillé nos journées.

Merci à toute l'équipe COM et plus particulièrement à tous les occupants du RdC de Chimie 4. Ça a été un plaisir de travailler à vos côtés pendant ces trois années. J'ai également pu assister à quelques parties de ping-pong endiablées qui ont permis de « briser la glace ».

Pendant ma thèse, j'ai pu enseigner pendant trois ans à l'I.U.T. de Mesures Physiques d'Aubièrre. Merci à l'équipe enseignante de m'avoir accueilli et conseillé pendant ces années. Merci à Rémi, Vincent, Gladys, Priscillia et Yves. Je souhaite

également remercier Benedicte Maihot-Jensen et Frédéric Chausse qui, successivement, m'ont fait confiance et m'ont confié ces classes.

J'aimerais remercier toute la Team du Nota : Alex, R. Gaudon, S. Guy, Tuthur, La P'tite Marion et les Zadistes. Nous avons passé de très bons moments, parfois alcoolisés, mais toujours joyeux. Merci à Alex, avec qui je prenais des pauses cigarettes régulièrement pendant la rédaction, ce qui me permettait de souffler un peu.

Je souhaite maintenant remercier ma famille. Sans eux, rien de ceci n'aurait été possible. Leur soutien inconditionnel a été essentiel à ma réussite. Je pouvais toujours compter sur eux pour préparer mes plats préférés à chacune de mes visites. Merci Papa et Maman, pour tout.

Merci également à ma belle-famille. Ils m'ont accueilli chez eux comme un membre à part entière de la famille Rkina. J'ai passé à leurs côtés de super vacances en Espagne ou au Maroc qui me permettaient de souffler et d'oublier la thèse.

Je termine maintenant par Sara, ma moitié. Notre histoire a commencé en première année de Licence et ne s'est jamais terminée. Sara a toujours été là pour me soutenir, m'écouter râler, m'aider à décompresser. Sans elle, cette thèse aurait été plus difficile à gérer. Elle a toujours cru en moi et m'a permis de devenir l'homme que je suis. Sara, je t'aime.

Comme toute bonne histoire, les débuts sont toujours les plus difficiles à écrire. Mais une fois la plume lancée, on ne l'arrête plus. Ce chapitre de ma carrière se termine mais un nouveau commence déjà à s'écrire, sous le soleil californien.

# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>iii</b>
<b>Nomenclature</b>	<b>vii</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Étude Bibliographique</b>	<b>7</b>
1.1 Carbènes <i>N</i> -Hétérocycliques . . . . .	7
1.1.1 Bref historique . . . . .	7
1.1.2 Propriétés physico-chimiques des NHC et de leurs complexes métalliques . . . . .	11
1.1.2.1 Propriétés orbitales . . . . .	11
1.1.2.2 $pK_a$ de l'acide conjugué des NHC . . . . .	13
1.1.2.3 Nucléophilie . . . . .	16
1.1.2.4 Comparaison entre NHC et phosphines . . . . .	16
1.1.3 Synthèse des complexes métal-NHC et de leurs précurseurs .	20
1.1.3.1 Synthèse des complexes métal-NHC . . . . .	20
1.1.3.2 Synthèse organique des précurseurs de NHC . . . . .	23
1.2 Complexes métal-NHC du groupe 11 . . . . .	28
1.2.1 Complexes $Ag^I$ -NHC . . . . .	28
1.2.2 Complexes $Cu^I$ -NHC . . . . .	33
1.2.3 Complexes Au-NHC . . . . .	40
1.3 Fonctionnalisation de NHC par AAC . . . . .	46
1.3.1 Alcyne présent sur le ligand . . . . .	49
1.3.2 Azoture présent sur le ligand . . . . .	57
Bibliographie . . . . .	62
<b>2 Synthèses de complexe <math>Ag^I</math>-NHC via une source d'argent soluble</b>	<b>75</b>
2.1 Introduction . . . . .	75
2.2 Article . . . . .	77
2.3 Conclusion . . . . .	87
Bibliographie . . . . .	88
<b>3 Couplage carbène-nitrène catalysé au cuivre(I)</b>	<b>93</b>
3.1 Introduction . . . . .	93
3.1.1 Les azotures chélatants . . . . .	93
3.1.2 Précédents travaux au laboratoire . . . . .	94
3.1.3 Perte du rôle ancillaire des ligands NHC . . . . .	97
3.1.4 Réaction organique entre un NHC et un nitrène . . . . .	98



3.1.5	Réactions de nitrènes catalysées par des métaux de transition	100
3.2	Premier article	103
3.3	Travaux intermédiaires	110
3.3.1	Scale-up de la synthèse d'un composé cyclisé	110
3.3.2	Diversification des produits issus de la cyclisation d'un sel de 1,2,3-triazolium	112
3.4	Deuxième article	115
3.4.1	Introduction	115
3.4.2	Experimental	117
3.4.2.1	Computational chemistry	117
3.4.2.2	General experimental details	117
3.4.2.3	Syntheses	117
3.4.3	Results and discussion	122
3.4.3.1	Synthesis	122
3.4.3.2	Experimental and computational structural data	123
3.4.4	Spectral characterizations	126
3.4.4.1	Electronic spectra	126
3.4.4.2	Fluorescence spectra	129
3.4.5	Conclusion	130
3.5	Compléments	132
3.5.1	Synthèse d'un triazole portant un CF <sub>3</sub>	132
3.5.2	Voie alternative de synthèse de composés analogues	132
3.6	Conclusion	133
	Bibliographie	133
<b>4</b>	<b>Fonctionnalisation de complexes métal-NHC par AAC</b>	<b>143</b>
4.1	Auto-click	143
4.1.1	Approche <i>one-pot</i>	143
4.1.2	Auto-click à l'argent	146
4.1.2.1	Introduction	146
4.1.2.2	AgAAC : contexte bibliographique	147
4.1.2.3	Résultats et discussions	149
4.2	Nanoparticules magnétiques	156
4.2.1	Généralités	156
4.2.2	Résultats et discussions	158
4.2.2.1	Synthèse des nanoparticules magnétiques fonction- nalisées	158
4.2.2.2	Applications catalytiques	164
4.3	Conclusion	167
	Bibliographie	168
	<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>171</b>

# Nomenclature

## Abréviations

[BAr<sub>4</sub><sup>F</sup>]<sup>-</sup> tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate

%V<sub>bur</sub> *percent buried volume* - pourcentage du volume enfoui

A<sup>3</sup> réaction multicomposant entre un aldéhyde, un alcyne et une amine

AAC *Azide-Alkyne Cycloaddition* - cycloaddition azoture-alcyne

ADN acide désoxyribonucléique

AgAAC *Silver-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition* - cycloaddition azoture-alcyne catalysée à l'argent(I)

APTES 3-aminopropyltriéthoxysilane

ARN acide ribonucléique

bpe 1,2-bis(4-pyridyl)éthane

CSI conversion intersystème

CuAAC *Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition* - cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre(I)

DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DFT *Density Functional Theory* - théorie de la fonctionnelle de la densité

DIEA *N,N*-diisopropyléthylamine

DMAP 4-diméthylaminopyridine

DMEDA *N,N'*-diméthyl-1,2-éthanediamine

DMSO diméthylsulfoxyde

DRX diffraction des rayons X

DYDA dicétohydrindylidènedicétohydrindamine

EDC 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

EG éthylène glycol

HEP *Huyn's Electronic Parameter* - paramètre électronique de Huyn

HRMS *High Resolution Mass Spectrometry* - spectrométrie de masse à haute résolution

IR infra-rouge  
MES acide 2-(N-morpholino)éthanosulfonique  
MET microscopie électronique en transmission  
NHC *N-Heterocyclic Carbene* - carbène *N*-hétérocyclique  
PEPPSI *Pyridine-Enhanced Precatalyst, Preparation, Stabilization and Initiation*  
- pré-catalyseur enrichi en pyridine, préparation, stabilisation et initiation  
POM polyoxométallate  
RMN résonance magnétique nucléaire  
RuAAC *Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition* - cycloaddition azoture-  
alcyne catalysée au ruthénium  
S<sub>N</sub>Ar substitution nucléophile aromatique  
SPAAC *Strain Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition* - cycloaddition azoture-alcyne  
favorisée par la tension de cycle  
TBTA tris(benzyltriazolylméthyl)amine  
TCPE tétrakis(4-carboxyphenyl)éthylène  
TEP *Tolman's Electronic Parameter* - paramètre électronique de Tolman  
THF tétrahydrofurane  
tht tétrahydrothiophène  
UV ultra-violet  
vbm *vibratory ball-mill* - moulin à billes vibratoire

### **Groupements chimiques**

*i*Pr isopropyle  
*t*Bu *tert*-butyle  
Ad adamantyle  
Bn benzyle  
Cy cyclohexyle  
dipp 2,6-diisopropylphényle  
Mes mésityle - 2,4,6-triméthylphényle  
mPEG méthoxypoly(éthylène glycol)  
PG polyglycérol  
Py pyridine

### **Nom des ligands**

<sup>*i*</sup>Pr<sub>2</sub>-bimy *N,N'*-diisopropylbenzimidazolin-2-ylidène  
IPr<sup>Cl</sup> *N,N'*-bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-dichloroimidazol-2-ylidène

IPr<sup>Me</sup> *N,N'*-bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-diméthylimidazol-2-ylidène  
ItBu *N,N'*-*tert*-butylimidazol-2-ylidène  
ICy *N,N'*-bis(cyclohexyl)-imidazol-2-ylidène  
IiPr *N,N'*-diisopropylimidazol-2-ylidène  
IMe 1,3,4,5-tétraméthylimidazol-2-ylidène  
IMes *N,N'*-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène  
IPr *N,N'*-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène  
IPrMe *N,N'*-diisopropyl-4,5-diméthylimidazol-2-ylidène  
SIItBu *N,N'*-*tert*-butylimidazolin-2-ylidène  
SIMes *N,N'*-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolin-2-ylidène  
SIPr *N,N'*-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolin-2-ylidène  
triaz 2-phényl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]triazol-3-ylidène



# Introduction

Cette introduction permettra de présenter succinctement l'équipe que j'ai intégré pour ma thèse. Elle permettra également de mettre en contexte mes travaux et, pour le lecteur, de comprendre la structure de cette thèse.

J'ai d'abord intégré l'équipe COM (Chimie Organique et Médicinale) en janvier 2015 pour mon stage de M2. Celle-ci travaille à l'interface Chimie/Biologie, elle s'intéresse à la synthèse et l'étude des propriétés de molécules organiques et leur action sur des cibles thérapeutiques, notamment dans le cas de traitement de la douleur et de cancer. Pour cela, une approche méthodologique en lien avec les cibles biologiques est utilisée.

La thématique «Organométalliques» travaille entre autres sur la synthèse de complexes NHC avec les métaux monétaires. Elle s'intéresse plus particulièrement à la fonctionnalisation de ces composés pour moduler leurs propriétés, à l'étude de leur activité catalytique et à leur activité biologique.

Mon stage de M2 s'inscrivait dans la continuité des travaux de thèse du Dr. Clémentine Gibard (2012-2014). Elle a travaillé sur des complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC portant des fonctions azotures pour les fonctionnaliser *via* la CuAAC (Schéma 1) et étudier leur activité catalytique en milieu aqueux et leur activité anti-microbienne. La fonctionnalisation se fait à partir d'azotures portés par des NHC. Très peu d'exemples de cette famille de composés sont décrits dans la littérature.

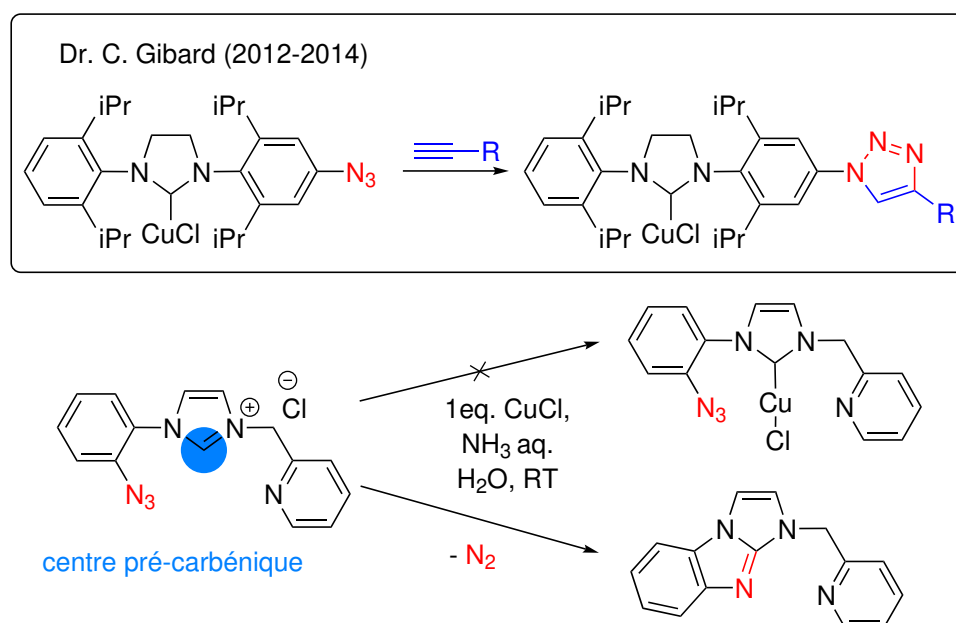


Schéma 1 – Travaux du Dr. Gibard (en haut), cyclisation carbène-nitrène (en bas).

Lors de ces travaux, un procédé a été développé, «l'auto-click». Celui-ci consiste à utiliser des complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  portant des azotures qui catalysent leur propre fonctionnalisation par CuAAC. Cependant, du fait de la position de l'azoture en *para* par rapport à l'azote du cycle imidazol-2-ylidène, il est trop éloigné pour que le cuivre puisse l'activer intramoléculairement. De plus, le mécanisme de la CuAAC implique deux cuivres(I). Le processus est donc intermoléculaire. Ceci limite son intérêt dans les réactions à haute dilution, ce qui serait pertinent, entre autres, pour une utilisation en milieu biologique.

Mon objectif était d'améliorer ce procédé en rapprochant la fonction azoture du centre pré-carbénique, ce qui nécessitait de revoir complètement la stratégie de synthèse. Après avoir atteint cet objectif en termes de préparation d'un précurseur de NHC, des résultats inattendus lors de la dernière semaine de stage ont conduit à la découverte d'une réaction de cyclisation carbène-nitrène (Schéma 1). En effet, lors d'une tentative de synthèse de complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  portant un azoture en *ortho*, un unique produit de dégradation est observé qui correspond au couplage du carbène avec un nitrène formé à partir de l'azoture.

J'ai commencé ma thèse en octobre 2015. Du fait de l'intérêt actuel dans la littérature pour des méthodes de synthèse catalytiques, douces et à base de métaux non nobles, la précédente découverte nous semblait être la plus urgente à étudier. Celle-ci, bien qu'inattendue, s'est avérée compatible avec le sujet initial (méthodes catalytiques douces avec des complexes M-NHC). Nous avons optimisé les conditions réactionnelles et synthétisé une petite bibliothèque de précurseurs pour comprendre la portée et les limites de ce procédé.

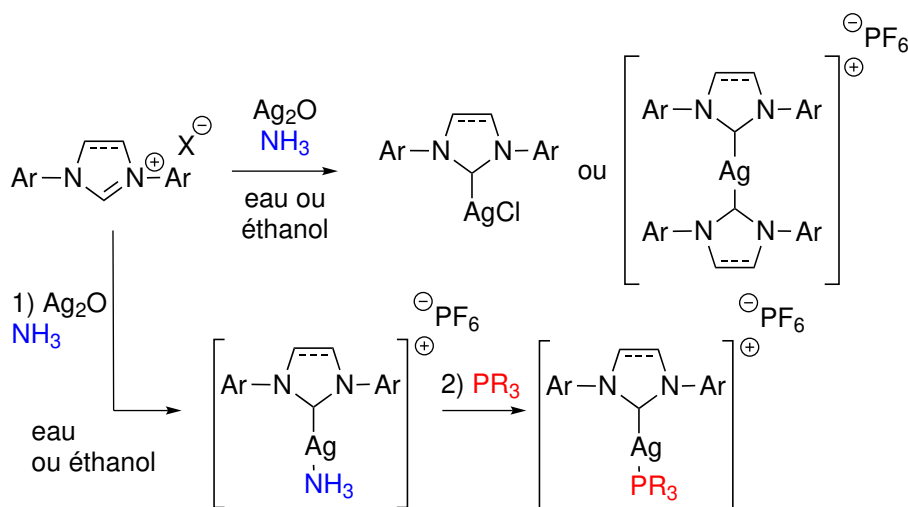


Schéma 2 – Métallation avec une source d'argent soluble.

La cyclisation carbène-nitrène est fondée sur l'adaptation d'une méthode de synthèse de complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  précédemment développée au laboratoire, nous nous sommes également intéressés à l'extension de cette méthode à un autre métal, l'argent. Ces travaux avaient été commencés lors de la thèse de Clémentine Gibard mais n'étaient pas finalisés. La méthode que nous avons considérée utilise une source d'argent(I) soluble dans le milieu ( $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ ). Nous avons pu obtenir des complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$  classiques (homoleptiques cationiques ou hétéroleptiques neutres avec un ligand halogéno) mais également des complexes hétéroleptiques cationiques de type  $[\text{Ag}(\text{NHC})(\text{phosphine})]^+$  qui n'avaient jamais été décrits

précédemment (Schéma 2). Les complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$  étant largement utilisés, soit pour leurs propriétés intrinsèques (activités catalytique et anti-bactérienne), soit pour accéder aux complexes d'autres métaux par transmétallation, il est intéressant de développer des méthodes de synthèse alternatives. En effet, il est difficile d'obtenir certains composés, tels que des complexes homoleptiques cationiques, avec les méthodes habituellement utilisées.

Parallèlement, lors de travaux d'optimisation de la synthèse de l'un des produits de la cyclisation, nous avons remarqué qu'une solution de celui-ci était hautement fluorescente même simplement exposée à la lumière du jour (Schéma 3). Nous nous sommes alors intéressés à l'étude de ses propriétés. Pour cela, nous avons synthétisé deux autres composés et fait des études spectroscopiques. L'utilisation de la chimie numérique<sup>1</sup> a permis de mieux comprendre les propriétés expérimentales.<sup>2</sup>

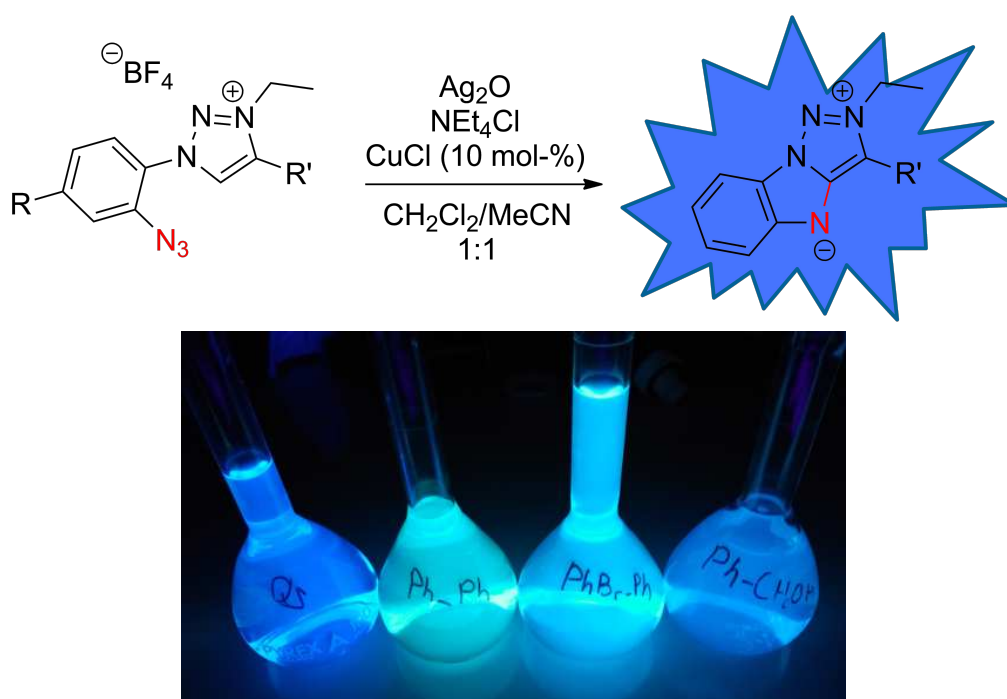


Schéma 3 – Synthèse de composés fluorescents *via* une cyclisation carbène-nitrène. Photo de solutions des composés obtenus par cette méthode et de la quinone, irradiées aux UV à 365 nm.

Pour revenir au sujet d'accélération des processus CuAAC «auto-click», qui correspond toujours aux intérêts de recherche de la thématique, comme il n'est pas possible d'isoler un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  lorsque l'azoture est proche du centre carbénique, d'autres possibilités ont été envisagées. Tout d'abord une approche *one-pot* qui consiste à réaliser la métallation en même temps que la fonctionnalisation (Schéma 4).

Une alternative consiste à synthétiser le complexe d'argent(I) possédant un azoture proche du centre carbénique. On suppose que l'activation de la fonction

1. *computational chemistry*

2. Cette approche a bénéficié d'une collaboration avec une équipe du Laboratoire Chimie des Matériaux à l'Université des frères Mentouri de Constantine, avec la venue d'une doctorante invitée.



azoture par l'argent sera suffisante pour conduire à la formation d'un triazole. En effet, quelques réaction de type AgAAC ont été décrites dans la littérature.

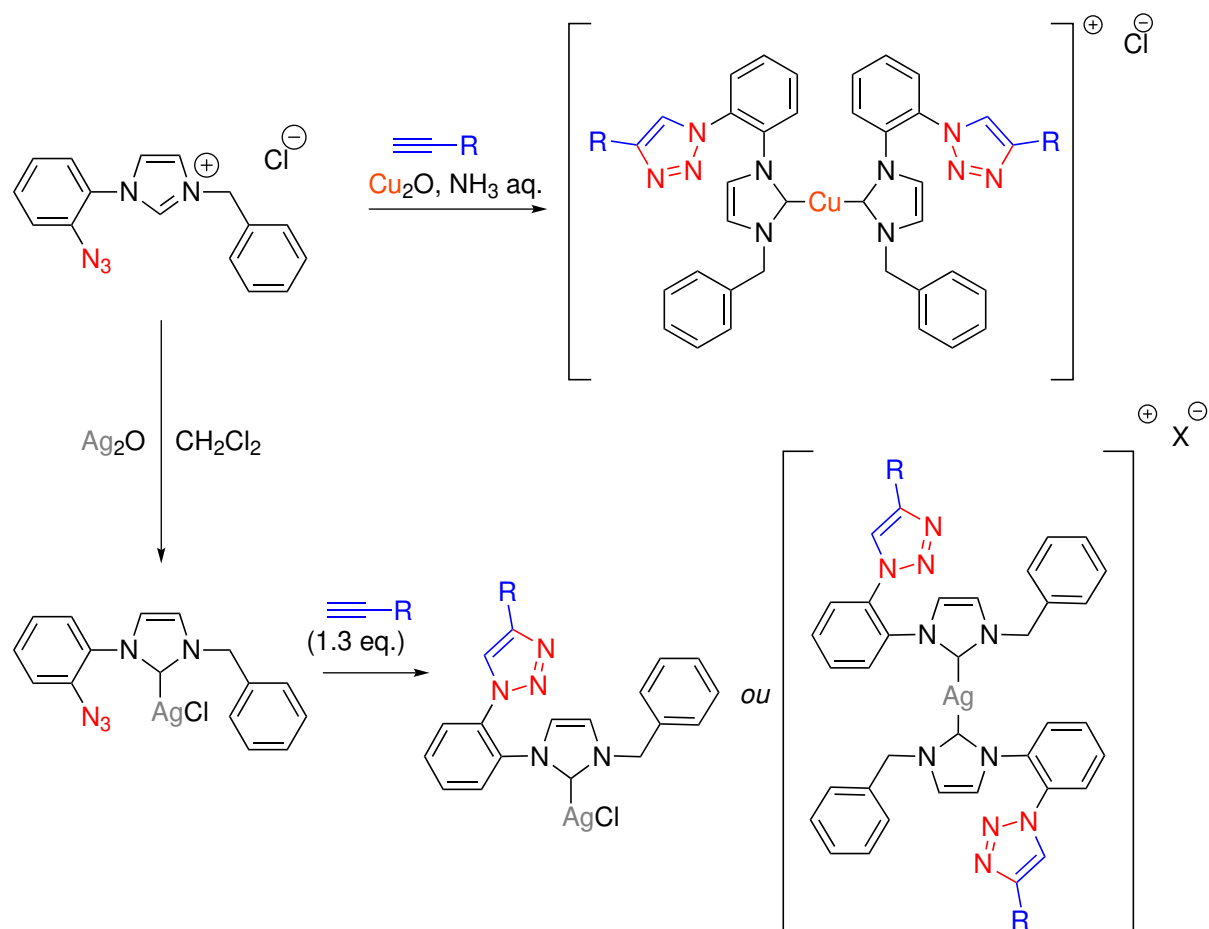


Schéma 4 – Fonctionnalisation de complexe *via* cycloaddition azoture-alcyne : approche *one-pot* (en haut), catalysée à l'argent (en bas).

Dans la dernière partie de mes travaux de thèse, j'ai contribué à l'investigation d'une application originale des complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  qui possèdent un azoture éloigné du centre carbénique. Nous avons décidé de les greffer sur des nanoparticules magnétiques (Schéma 5). L'objectif était d'obtenir des catalyseurs hétérogènes qui peuvent être facilement recyclés grâce à une décantation magnétique. Utiliser l'«auto-click» pour cette fonctionnalisation nous permet de greffer directement des complexes de cuivre qui pourront servir de précurseurs pour accéder, par transmétallation, à des nanoparticules portant d'autres métaux. L'utilisation de l'«auto-click» est particulièrement pertinente dans ce contexte. En effet, l'utilisation d'un seul réactif, dissous dans le milieu, nous semble de nature à faciliter la mise en œuvre de la fonctionnalisation et à favoriser sa reproductibilité. Ces nanoparticules présentent un défi quant à sa caractérisation. En effet, de par leurs propriétés intrinsèques, les techniques classiques appliquées en chimie organique ne sont pas applicables.

Afin d'introduire l'ensemble des aspects esquissés dans cette introduction, cette thèse s'appuie sur une étude bibliographique présentant l'état de l'art sur des sujets en lien avec l'ensemble des autres chapitres. Ce Chapitre 1 se découpe en deux parties. L'une concerne les NHC, leurs propriétés et la synthèse de complexes

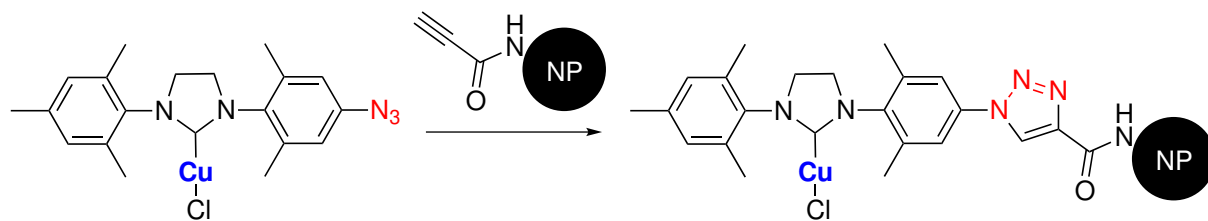


Schéma 5 – Complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}$ –NHC greffé sur une nanoparticule magnétique.

métal-NHC. Vient ensuite une présentation de fonctionnalisation de ce type de complexes par cycloaddition azoture-alcyne.

Le Chapitre 2 présentera la méthode de métallation que nous avons développée pour obtenir des complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}$ –NHC en utilisant une source de métal soluble. Il consistera principalement en une publication parue en 2017 dans *Journal of Organometallic Chemistry*.

Le Chapitre 3 concerne la cyclisation carbène-nitrène. Nous y verrons tout d'abord les travaux concernant principalement des sels d'imidazolium et structures analogues ainsi que l'étude de la portée et des limitations de la réaction de cyclisation. La deuxième partie du chapitre sera dédiée aux composés fluorescents obtenus par cyclisation des sels de 1,2,3-triazolium et à l'étude de leurs propriétés spectroscopiques. Ce chapitre sera articulé autour d'une publication parue en 2017 dans *Chemical Communications* et d'une autre acceptée en octobre 2018 dans *New Journal of Chemistry*.

Le dernier chapitre (Chapitre 4) résumera des résultats préliminaires sur l'*auto-click* (approche *one-pot* et à l'argent) dans un premier temps et la synthèse de complexes greffés sur des nanoparticules magnétiques dans un second temps.

Cette thèse se terminera par une conclusion qui permettra également d'esquisser les perspectives des différents aspects de ce travail. Des données supplémentaires telles que des spectres RMN, des caractérisations détaillées des composés se trouveront dans un livre d'annexes, y compris les ESI des articles acceptés à ce jour.



# Chapitre 1

## Étude Bibliographique

### 1.1 Carbènes *N*-Hétérocycliques

Cette étude bibliographique va permettre de présenter les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC, *N*-heterocyclic carbenes), tout d'abord par une approche historique, une présentation de leurs propriétés physico-chimiques puis des stratégies générales de synthèse de complexes métal-NHC et de leurs précurseurs (étapes organométalliques et organiques). Une autre partie présentera plus en détail la synthèse des complexes métal-NHC du groupe 11, qui sont le principal outil de cette thèse. Cet état de l'art se terminera sur la fonctionnalisation de complexes métal-NHC, ce qui est un des objectifs de cette thèse.

#### 1.1.1 Bref historique

La saga des NHC a commencé en 1968 suite aux travaux de Öfele et Wanzlick<sup>(1,2)</sup>. Ces composés étaient tout d'abord une curiosité dont le but était l'étude des carbènes, espèces habituellement considérées comme des intermédiaires réactionnels. Ils sont par la suite devenus des outils incontournables en chimie organométallique ou en organocatalyse.

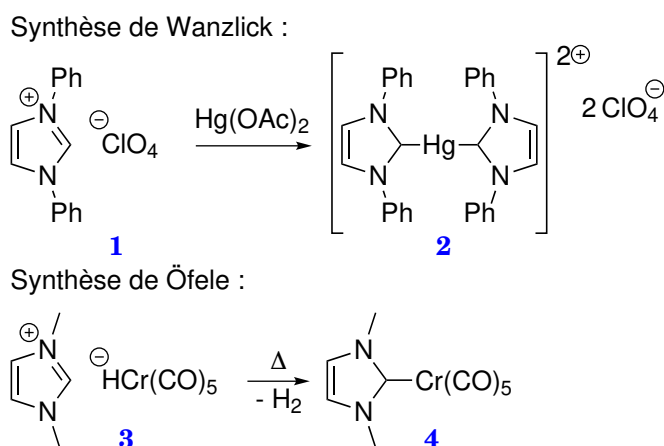


Schéma 1.1 – Premières synthèses de complexes portant un NHC.<sup>(1,2)</sup>

Wanzlick a décrit la synthèse du complexe de mercure(II) **2** par réaction entre le sel d'imidazolium **1** et l'acétate de mercure(II). L'acétate déprotone le sel d'imida-

zolium (Schéma 1.1). Le carbène ainsi formé réagit immédiatement avec l'acétate de mercure(II) pour donner le complexe homoleptique **2**.

Dans le cas d'Öfele, la déprotonation a été faite *in situ* par chauffage du sel d'imidazolium **3** (dont l'anion est le pentacarbonylhydridochromate(II)) en libérant du dihydrogène (Schéma 1.1). Il a obtenu le complexe de chrome(0) **4**.

Au début des années 1960, Wanzlick a tout d'abord tenté d'isoler un NHC libre *via* la thermolyse de 1,3-diphényl-2-trichlorométhylimidazolidine **5**.<sup>(3-5)</sup> L'élimination en  $\alpha$  de chloroforme conduit à la formation d'un composé cristallin incolore dont la masse molaire apparente est de 300 g/mol. Cette valeur est intermédiaire entre celles du carbène libre **7** et du dimère correspondant **6**. Ceci le conduisit à penser qu'il existait un équilibre entre ces deux formes (Schéma 1.2).

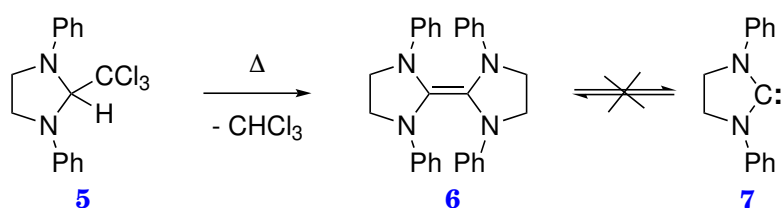


Schéma 1.2 – Première tentative d'isoler un NHC libre par Wanzlick.<sup>(3-5)</sup>

Cependant en 1964, Lemal *et al.* ont prouvé, grâce à un couplage croisé, que les tétraaminoéthylènes du type **6** ne se dissocient pas en carbènes libres.<sup>(6)</sup> Ils émirent l'hypothèse que, s'il existait un équilibre entre le dimère et le monomère, un mélange des deux homodimères **6** et **8** devraient conduire à la formation d'un troisième hétérodimère **9** dont le rendement approcherait 50%. Pour la prouver, ils chauffèrent à reflux une solution équimolaire de **6** et **8** dans du xylène. Comme les dimères sont insolubles et sensibles à l'air, ils sont immédiatement oxydés avec du  $\text{AgNO}_3$  ce qui conduit à la formation des sels stables et solubles **10**, **11** et **12**. L'analyse par RMN du mélange obtenu montre l'absence totale du composé **12** ce qui invalide l'hypothèse selon laquelle le dimère serait en équilibre avec le carbène libre.

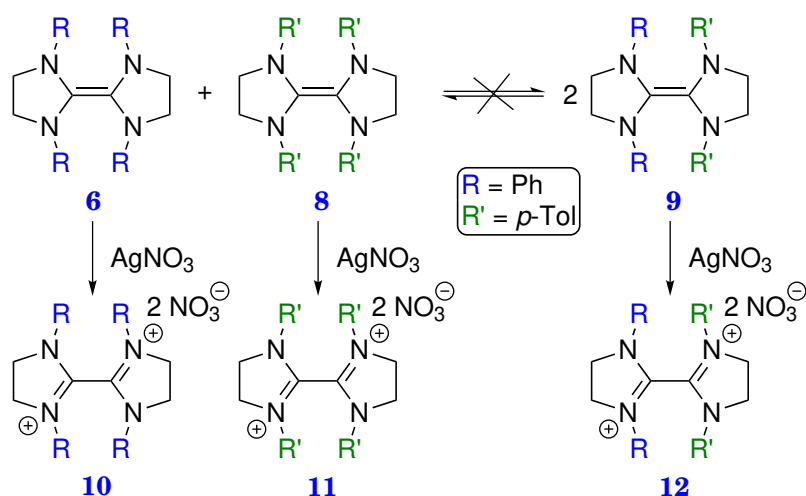


Schéma 1.3 – Tentative de réaction croisée démontrant l'inexistence de l'équilibre de Wanzlick.<sup>(6)</sup>

En 1970, Wanzlick postula la formation du NHC **17** *via* la déprotonation du sel d'imidazolium correspondant **16** avec du *t*BuOK (Schéma 1.4). Cependant, à aucun moment il ne tenta d'isoler le carbène **17** généré *in situ* mais le fit réagir avec des métaux de transition ou des électrophiles présent en solution.<sup>(7)</sup>

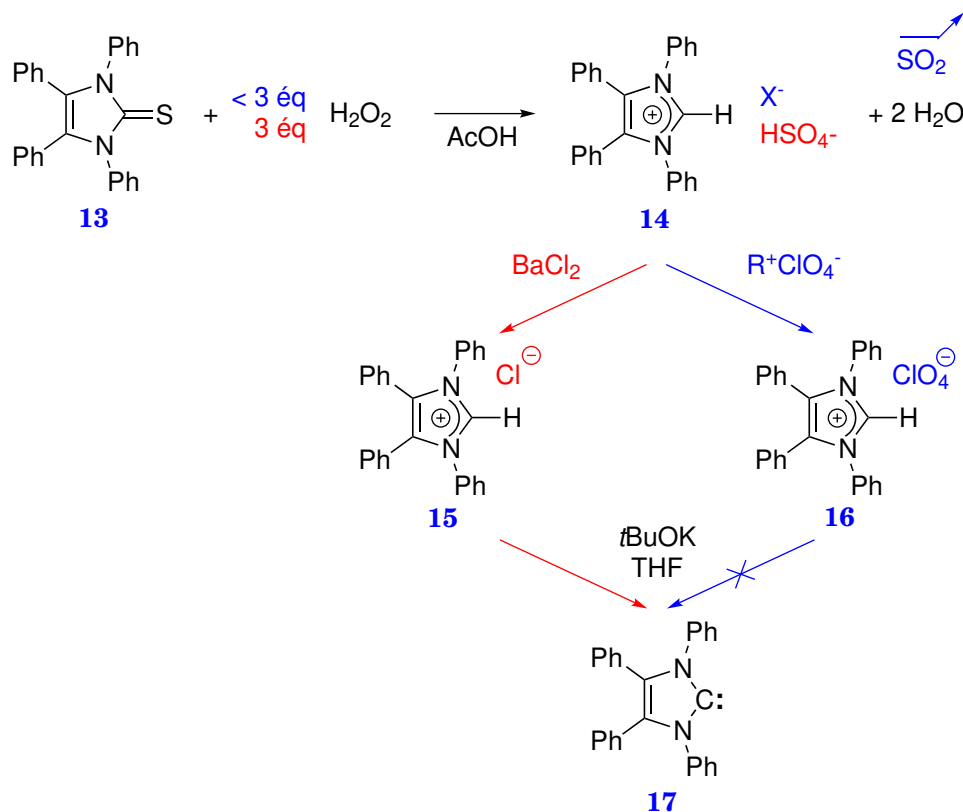


Schéma 1.4 – Seconde tentative de synthèse d'un NHC par Wanzlick (en bleu) et synthèse de ce composé par Arduengo (en rouge).<sup>(8)</sup>

Presque 30 ans plus tard, Arduengo réussit à isoler le carbène **17**.<sup>(8)</sup> Pour cela, il modifia quelques peu la voie de synthèse employée par Wanzlick (Schéma 1.4). Le sel d'imidazolium **14** est obtenu par oxydation de la thione **13** avec du peroxyde d'hydrogène. Il faut trois équivalents de  $\text{H}_2\text{O}_2$  pour transformer totalement la thione en hydrogénosulfate et non en  $\text{SO}_2$  comme supposé par Wanzlick. La quantité de  $\text{H}_2\text{O}_2$  qu'il a utilisé était de ce fait insuffisante.

Wanzlick a ensuite converti le sel obtenu **14** en perchlorate **16**. L'ion  $\text{HSO}_4^-$  est similaire en taille et en masse molaire à l'ion  $\text{ClO}_4^-$ . Il est donc possible que leur composé **16** ait été contaminé par  $\text{HSO}_4^-$ . La présence de ce proton acide supplémentaire aurait pu interférer avec l'étape de déprotonation qui conduit à la formation du carbène libre **17**.

Arduengo a préféré convertir le composé **14** en chlorure en le traitant avec du  $\text{BaCl}_2$ . Le sel d'imidazolium ainsi obtenu **14** a pu être déprotoné par le *t*BuOK. Le NHC **17** a été obtenu sous forme de cristaux incolores stables à température ambiante, en absence d'eau et de dioxygène. Le composé doit donc néanmoins être manipulé sous atmosphère inerte.

La synthèse du premier NHC stable solide revient à Arduengo, en 1991, 30 ans après la description du premier complexe métal-NHC.<sup>(9)</sup> Pour cela, il déprotona le sel d'imidazolium **18** avec de l'hydrure de sodium en présence d'une quantité

sous-stœchiométrique de DMSO (formation de l'anion dimsylate, Schéma 1.5). Le NHC **19** est obtenu sous la forme de cristaux incolores, ce qui a permis de résoudre la structure par DRX. Il se montre très stable dans une atmosphère inerte. Il est aussi thermiquement stable : un échantillon qui a été fondu à 240°C possède le même spectre RMN qu'un composé juste isolé.

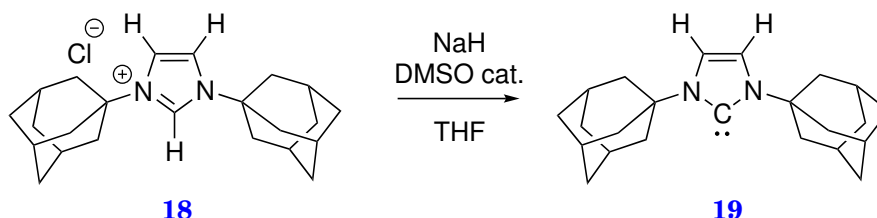


Schéma 1.5 – Premier NHC stable cristallin isolé par Arduengo.<sup>(9)</sup>

En 1995, Herrmann a présenté la première utilisation d'un complexe métal-NHC comme catalyseur. Pour cela, il a utilisé le complexe de palladium(II) **22** comme pré-catalyseur dans un couplage de Heck entre les composés **20** et **21** (Schéma 1.6) et a montré que les complexes de palladium(0) obtenus par l'action d'un réducteur étaient à la fois très stables et très actifs catalytiquement, et ceci sans période de latence.<sup>(10)</sup> D'après l'auteur, contrairement à un système classique Pd-phosphine, la déposition de palladium métallique catalytiquement inactif n'est pas observée. Les catalyseurs Pd-NHC ne subissent pas une dégradation du ligand (rupture d'une liaison P-C au sein de la phosphine).<sup>(11)</sup> De plus, il considère que le développement de ces complexes a du potentiel : ils sont stables thermiquement, stables à l'oxydation ; ils sont faciles d'accès ; ils ne nécessitent pas un excès de ligand. Les faits, par la suite, lui ont donné raison. Une recherche sur *Web of Science* avec les mots-clés «palladium», «NHC» et «catalysis» donne 1467 références.<sup>1</sup> Une comparaison plus détaillée entre les ligands phosphines et NHC se trouve section 1.1.2.4, page 16.

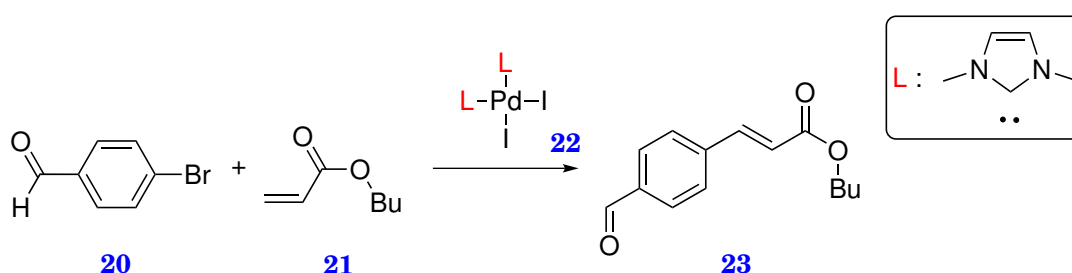


Schéma 1.6 – Premier exemple de synthèse catalysé par un complexe Pd-NHC.<sup>(10)</sup>

À ce jour, plusieurs complexes métal-NHC sont disponibles dans le commerce. Nous pouvons citer le cas du PEPPSI (pré-catalyseur enrichi en pyridine, préparation, stabilisation et initiation) qui a été décrit par O'Brien *et al.* (**24a**, **24b**, Figure 1.1).<sup>(12)</sup> Ce complexe peut être utilisé pour catalyser, entre autre, les couplages de Suzuki-Miyaura<sup>(12)</sup>, de Negishi<sup>(13)</sup>, de Buchwald-Hartwig<sup>(14)</sup>, etc... Le PEPPSI est un pré-catalyseur, la 3-chloropyridine joue le rôle de ligand «jetable». Dans une

1. Recherche effectuée le 27 août 2018, paramètres de recherche : TS=(palladium OR Pd) AND TS=NHC AND TS=(catalysis OR catalyst).

réaction le Pd(II) est réduit et la 3-chloropyridine est éliminée du complexe. Le complexe de Pd(0) est alors l'espèce active qui va catalyser la réaction.

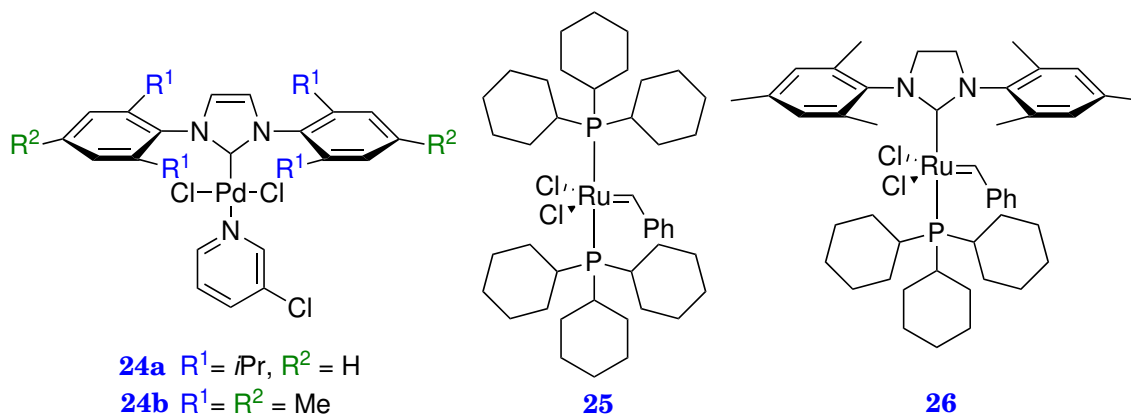


Figure 1.1 – Exemples de complexes commerciaux : PEPPSI (**24a** et **24b**), complexes de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération **25** et de 2<sup>nde</sup> génération **26**.<sup>(12,15)</sup>

Un autre exemple bien connu est le catalyseur de Grubbs utilisé pour la métathèse des oléfines. Lorsque l'un des ligands  $PCy_3$  du complexe de 1<sup>ère</sup> génération **25** est remplacé par un NHC, SIMes, le complexe de 2<sup>nde</sup> génération **26** est plus stable et plus réactif (Figure 1.1).<sup>(15)</sup> Des réactions de métathèse avec des alcènes encombrés ou désactivés électroniquement deviennent réalisables. Le mécanisme de la réaction est emblématique du rôle différent des NHC et des phosphines : la phosphine doit être décomplexée pour permettre la liaison du substrat, alors que le ligand SIMes reste lié dans toutes les étapes du cycle catalytique.<sup>(16)</sup>

## 1.1.2 Propriétés physico-chimiques des NHC et de leurs complexes métalliques

### 1.1.2.1 Propriétés orbitales

Un carbène est un composé organique dont un carbone est divalent et ne possède que 6 électrons sur sa couche de valence (**A**, Figure 1.2). Ce carbone, hybridé  $sp^2$ , peut se trouver sous deux états de spin en fonction de l'occupation de ses orbitales<sup>(17)</sup>.

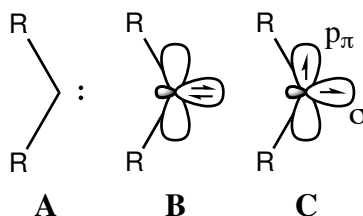


Figure 1.2 – Représentation schématique d'un carbène (**A**), structure générale d'un carbène singulet (**B**) et d'un carbène triplet (**C**).

Si l'orbitale hybride  $sp^2$  non-liante, appelée  $\sigma$ , est pleine, le carbène est singulet (**B**, Figure 1.2). Si l'orbitale  $p$  non liante, appelée  $p_\pi$ , et l'orbitale  $\sigma$  contiennent chacune un électron, le carbène est triplet (**C**, Figure 1.2). Remarquons que dans



le cas B, l'orbitale  $\sigma$  et l'orbitale  $p_\pi$  sont les orbitales frontalières, respectivement HOMO et LUMO.

La multiplicité est gouvernée par l'influence électronique du groupement en  $\alpha$ . Si celui-ci est électronégatif, l'effet inductif attracteur diminuera l'énergie de l'orbitale  $\sigma$ . Ceci aura pour effet d'augmenter la différence d'énergie entre les deux orbitales ( $\Delta_{-I}$ , Figure 1.3). Les électrons étant stabilisés dans l'orbitale  $\sigma$ , le carbène est singulet.

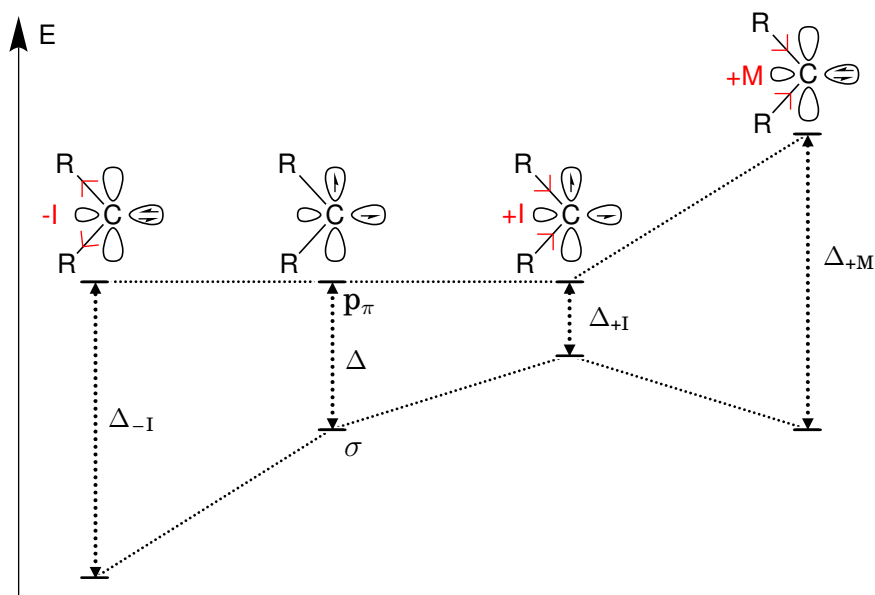


Figure 1.3 – Diagramme d'énergie représentant l'influence des effets inductif et mésomère sur la stabilisation des orbitales (valeurs arbitraires).

Si le groupement en  $\alpha$  est électropositif, l'effet inductif donneur augmentera l'énergie de l'orbitale  $\sigma$ . Ceci diminuera la différence d'énergie entre les deux orbitales ( $\Delta_{+I}$ , Figure 1.3). Les électrons seront stabilisés chacun dans une orbitale, le carbène sera triplet.

Un groupement  $\pi$ -donneur aura également une influence sur le carbène. La délocalisation de ces électrons  $\pi$  dans l'orbitale  $p_\pi$  augmentera son énergie et donc la différence d'énergie ( $\Delta_{+M}$ , Figure 1.3). Les électrons seront stabilisés dans l'orbitale  $\sigma$ , le carbène sera singulet.

Dans la suite de cette thèse, nous nous intéresserons au cas des NHC (Figure 1.4). Ce sont des hétérocycles saturés ou non, le plus souvent à cinq atomes. Ils portent deux azotes en  $\alpha$  du carbène. Ce dernier est donc stabilisé à la fois par des effets inductifs attracteurs et mésomère donneurs ( $\Delta_{-I}$  et  $\Delta_{+M}$ , Figure 1.3). Les NHC sont ainsi des carbènes singulets.

L'orbitale  $\sigma$  du carbène, pleine de haute énergie, pointe directement vers l'extérieur. Ceci fait des NHC de très bons donneurs  $\sigma$  (ligand L). L'orbitale  $p_\pi$  vide, de relativement basse énergie et perpendiculaire à l'axe de liaison C-métal fait des NHC de bons accepteurs  $\pi$  (Figure 1.4).

Ainsi, sur la Figure 1.5, sont représentées les différentes contributions possibles à la liaison métal-NHC. Contrairement à la première hypothèse qui considèrerait les NHC comme des ligands uniquement  $\sigma$ -donneurs, plusieurs études ont

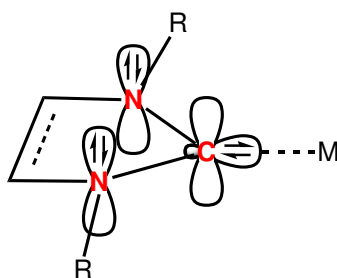


Figure 1.4 – Structure générale d'un complexe métal-NHC (NHC à cinq chaînons).

démonstré qu'il existe une contribution non négligeable de l'orbitale  $p_{\pi}$ , notamment par des analyses spectroscopiques IR ou RMN.<sup>(18)</sup>

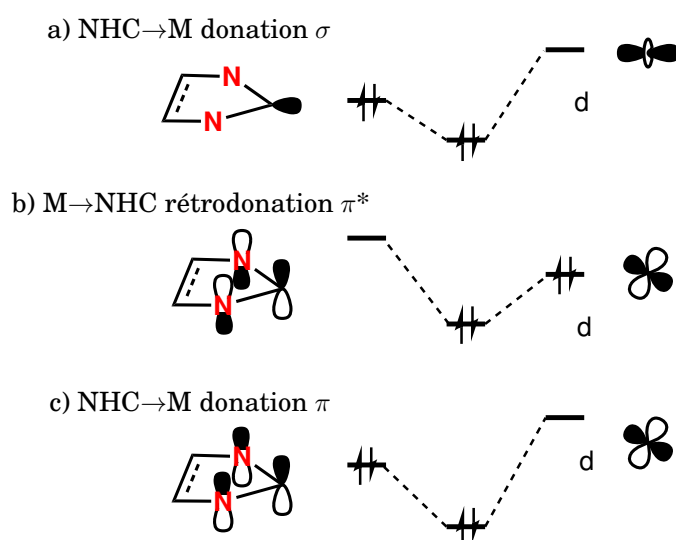


Figure 1.5 – Différentes contributions orbitales à la liaison métal-NHC

Des études théoriques, basées sur des structures cristallographiques, ont permis d'évaluer la part des contributions  $\sigma$  et  $\pi$  au sein de la liaison métal-NHC en fonction du nombre d'électron sur l'orbitale  $d$  du métal (Table 1.1).<sup>(19)</sup> De plus, au sein de la contribution  $\pi$ , les pourcentages des contributions de la rétrodonation  $M \rightarrow NHC \pi^*$  et la donation  $NHC \rightarrow M \pi$  ont été déterminés.

Les métaux qui nous intéressent dans cette thèse sont les métaux monétaires (colonne 11 du tableau périodique : cuivre, argent, or) au degré d'oxydation I, soit des métaux  $d^{10}$ . On constate que ce sont ceux dont la contribution  $\pi$  est la plus importante (20%). Celle-ci est majoritairement constituée par la rétrodonation  $\pi^*$  du métal vers le NHC. Ce qui est logique du fait que la sous-couche  $(n-1)d$  est pleine.

### 1.1.2.2 $pK_a$ de l'acide conjugué des NHC

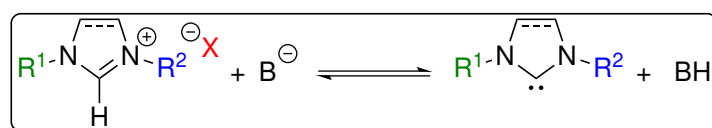
Comme nous le verrons par la suite, les précurseurs de NHC les plus utilisés sont les sels d'imidazol(in)ium à partir desquels les NHC sont obtenus par déprotonation (voir l'insert dans la Table 1.2). Ainsi connaître le  $pK_a$  du couple sel/NHC peut être utile pour l'obtention de NHC et des applications en synthèse. Higgins

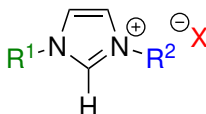
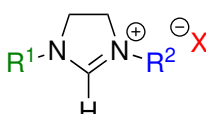
Table 1.1 – Contribution orbitalaire en pourcentage à la liaison métal-NHC. Deux premières lignes : contribution relatives  $\sigma$  et  $\pi$  à l'énergie orbitalaire. Deux dernières lignes : détail, pour la contribution  $\pi$ , des interactions de donation et de rétrodonation.<sup>(20)</sup>

n	$d^n$				
	0	4	6	8	10
$\Delta E_{oi}^\sigma$	90	88	86	85	80
$\Delta E_{oi}^\pi$	10	12	14	15	20
$\Delta E_{oi}^\pi$ (rétrodonation $\pi^*$ )	65	70	77	82	90
$\Delta E_{oi}^\pi$ (donation $\pi$ )	35	30	23	18	10

*et al.* ont déterminé par étude cinétique les  $pK_a$  de plusieurs précurseurs de NHC dans l'eau par une méthode d'échange de deutérium dans du  $D_2O$  tamponné suivi par RMN  $^1H$ .<sup>(21)</sup> Ils en ont déduit que les  $pK_a$  des sels d'imidazol(in)ium étaient de l'ordre de 20-25.

On remarque dans la Table 1.2 que les carbènes substitués par des chaînes alkyles sont plus basiques que ceux substitués par des aromatiques ( $pK_a$  de l'acide conjugué 23-25 contre  $\approx 21$ ). De plus, plus l'encombrement stérique augmente, plus le  $pK_a$  est élevé. Cependant, les différences entre les  $pK_a$  des sels d'imidazolium et les sels d'imidazolinium sont négligeables.

Table 1.2 – Valeurs de  $pK_a$  déterminées par Higgins *et al* (insert : équilibre de formation d'un NHC).<sup>(21)</sup>

Sel d'azolium	X	$pK_a$
	$R^1 = R^2 = 4\text{-chlorophényl}$	Cl 19,8
	$R^1 = R^2 = 4\text{-méthoxyphényl}$	Cl 20,7
	$R^1 = R^2 = \text{Mes}$	Cl 20,8
	$R^1 = R^2 = \text{dipp}$	Cl 21,1
	$R^1 = \text{Et}, R^2 = \text{Me}$	Cl 23,0
	$R^1 = n\text{Bu}, R^2 = \text{Me}$	PF <sub>6</sub> 23,3
	$R^1 = n\text{-hexyl}, R^2 = \text{Me}$	PF <sub>6</sub> 23,4
	$R^1 = n\text{-octyl}, R^2 = \text{Me}$	Br 23,4
	$R^1 = R^2 = t\text{Bu}$	Cl 25,2
	$R^1 = R^2 = \text{Ad}$	Cl 25,4
	$R^1 = R^2 = 4\text{-méthoxyphényl}$	Cl 20,7
	$R^1 = R^2 = \text{Mes}$	Cl 21,3
	$R^1 = R^2 = \text{dipp}$	Cl 21,5

### 1.1.2.3 Nucléophilie

Comme nous avons pu le voir Figure 1.4, les NHC possèdent une orbitale  $\sigma$  HOMO pleine et de haute énergie. Ils sont ainsi de bon nucléophiles et d'excellentes bases de Lewis. Ceci a été étudié par l'équipe de Mayr.<sup>(22)</sup> IMes et SIMes sont plus nucléophile que le DBU ou la DMAP. Ils ont également déterminé que la substitution sur les azotes du NHC permet de moduler la nucléophilie du carbone.<sup>(23)</sup> Ces propriétés font des NHC de bons organocatalyseurs mais également d'excellent ligand pour les métaux de transition.

Un seul exemple d'organocatalyse sera détaillé dans cette thèse, la condensation du benzaldéhyde catalysée par la thiamine (Schéma 1.7).<sup>(24)</sup> Il est à noter que la thiamine (sous sa forme diphosphate) est, du point de vue biologique et du fait de ses propriétés organocatalytiques, une vitamine et un important cofacteur enzymatique. Alors que le mécanisme de la réaction a été proposé il y a plus de 60 ans par Breslow, une interrogation demeurerait quant à l'espèce active : l'ylure **27** ou le NHC **28**. Ce n'est que récemment que Meyer *et al.* ont démontré la présence d'un NHC dans le site actif d'une enzyme.<sup>(25)</sup> Pour cela, ils ont utilisé des techniques spectroscopiques et cristallographiques (longueur des liaisons C2-N et C2-S et l'angle de liaison N-C2-S).

Tout d'abord, le NHC **28** attaque le carbone du carbonyle du benzaldéhyde **29**, ce qui conduit au composé **30**. Ce dernier, par prototropie, donne le composé **31**. Par effet umpolung, **31** va attaquer une seconde molécule de benzaldéhyde **29** et donner l'intermédiaire **33**. Par échange de protons, suivie d'une élimination, on obtient la benzoïne **35** et le catalyseur **28** est régénéré.

### 1.1.2.4 Comparaison entre les ligands NHC et les ligands phosphines

Comme cela a été esquissé dans la discussion historique (section 1.1.1), les NHC sont de plus en plus utilisés dans diverses applications. Ils servent de substitués aux ligands phosphines. L'encombrement stérique induit par ces deux types de ligand est totalement différent. Il est possible d'estimer l'encombrement stérique des ligands phosphine en utilisant l'angle de cône de Tolman.<sup>(27,28)</sup> Le sommet du cône est défini par convention à 2,28 Å du centre de l'atome de phosphore (en bleu, Schéma 1.8). Les phosphines ayant une forme globalement conique avec un phosphore  $sp^3$  au sommet du cône, ce paramètre est parfaitement adapté. Cependant, comme on peut le voir sur la structure de Ag(SIPr)Cl (Schéma 1.8), le ligand NHC a une forme de «parapluie» autour du centre métallique. Cette forme est due à deux facteurs. Tout d'abord, les angles de liaison CNC entre le noyau imidazole et le cycle aromatique sont d'environ 120°, ce qui incline les cycles aromatique vers le bas, si l'on représente la molécule comme dans le Schéma 1.8. De plus, l'angle dièdre CNCC entre le cycle aromatique et le noyau imidazole est approximativement de 90° pour minimiser les interactions stériques entre les substitués R et les hydrogènes du cycle imidazol(in)-2-ylidène. L'angle de cône de Tolman peut être déterminé, mais la forme de la molécule étant loin d'être conique, ce paramètre n'est pas représentatif.

Pour pallier cette limitation, l'équipe de Nolan a introduit un autre paramètre, le  $\%V_{bur}$  (pourcentage du volume enfoui - *percent buried volume*).<sup>(30)</sup> Celui-ci correspond au pourcentage du volume d'une sphère centrée sur le métal occupé par les atomes du ligand. Le  $\%V_{bur}$  est calculé à partir de la structure cristallogra-

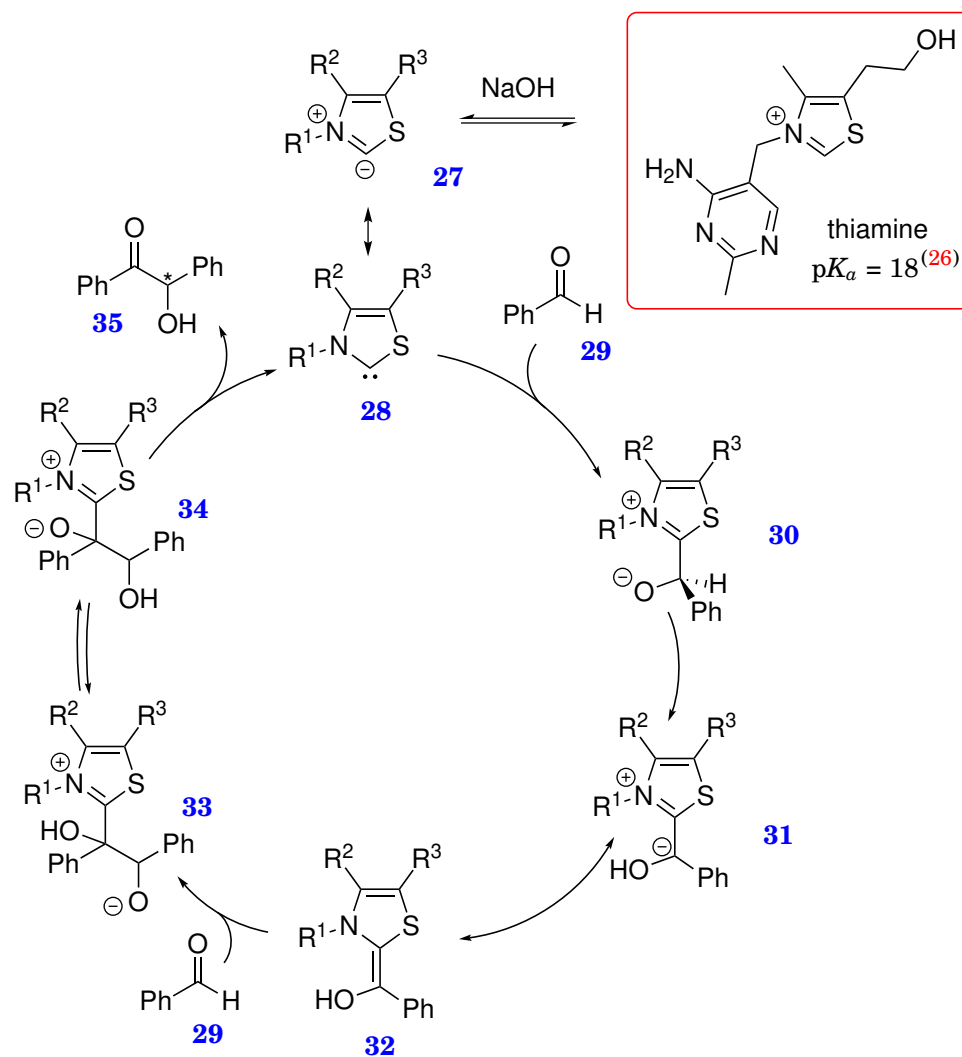


Schéma 1.7 – Mécanisme de la condensation du benzaldéhyde catalysée par la thiamine. <sup>(24,25)</sup>

phique d'un complexe, le rayon de la sphère est généralement de 3Å. <sup>(31)</sup> Il reflète donc la protection stérique du centre métallique.

L'équipe de Nolan a ensuite publié une étude comparative des  $\%V_{bur}$  de complexes de  $Ni^0$  pour des ligands phosphines ou NHC. <sup>(31)</sup> Comme on peut le voir Table 1.3, les NHC ont globalement un  $\%V_{bur}$  supérieur à celui des phosphines. Cette mesure confirme que (S)IPr est stériquement plus encombré que (S)IMes, ceci explique la sélectivité dans la synthèse de complexes (complexes hétérolep-tiques ou homoleptiques).

Afin de pouvoir comparer les propriétés des NHC et des phosphines, le caractère stérique seul n'est pas suffisant. Il est également utile d'évaluer le caractère donneur ou donicité du ligand. Pour cela, on peut utiliser le paramètre électronique de Tolman (TEP). Ce dernier a été développé en 1970 par Tolman pour évaluer la force des ligands phosphines <sup>(27,34)</sup>.

Ce paramètre repose sur l'étude de la bande d'élongation  $A_1$  en spectroscopie IR du carbonyle dans un complexe de type  $Ni(CO)_3PR_3$ . Celui-ci peut-être préparé par la substitution d'un ligand CO de  $Ni(CO)_4$  par une phosphine libre (Schéma 1.9).

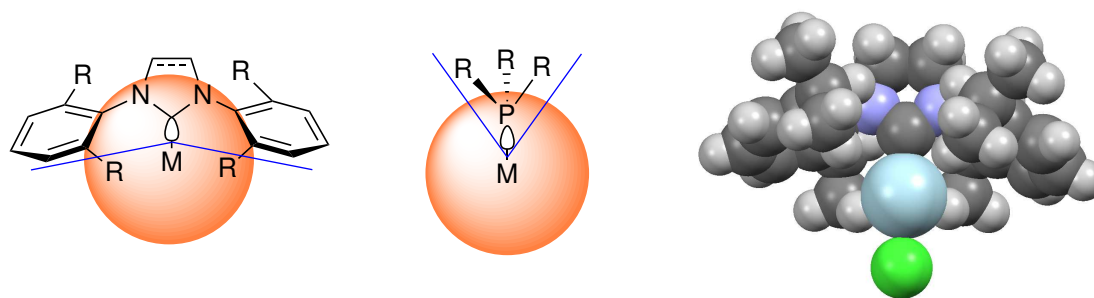


Schéma 1.8 – Représentation du  $\%V_{bur}$  (orange) et de l'angle du cône de Tolman (bleu) pour des complexes M–NHC (à gauche) et M–PR<sub>3</sub> (au centre) et structure du complexe Ag(SIPr)Cl<sup>(29)</sup> (l'atome d'argent est coloré en bleu pour le différencier des atomes d'hydrogène).

Table 1.3 – Valeurs de  $\%V_{bur}$  calculées, de TEP et de HEP mesurées pour des ligands NHC et phosphine.<sup>(31-33)</sup> (ND : non déterminé)

NHC	ICy	IMes	SIMes	IPr	SIPr	IAd	ItBu	SItBu
$\%V_{bur}$	23%	26%	27%	29%	30%	37%	37%	39%
TEP	2049,6	2050,7	2051,5	2051,5	2052,2	ND	ND	ND
HEP	181,2	177,2	177,6	177,5	177,6	ND	ND	ND
Phosphines	PH <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	PCy <sub>3</sub>	PtBu <sub>3</sub>				
$\%V_{bur}$	17%	22%	26%	30%				
TEP	ND	2068,9	2056,4	2056,1				
HEP	ND	173,1	176,4	ND				

On notera que les complexes de départ et d'arrivée sont des espèces stables à 18 électrons.

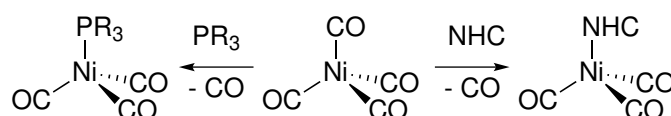


Schéma 1.9 – Synthèse générale des complexes nécessaire à la mesure du TEP.<sup>(27,34)</sup>

Le carbonyle a été choisi car c'est un très bon accepteur  $\pi$  et la bande d'élongation IR de cette fonction se trouve dans une zone indépendante des autres bandes de vibration de la molécule ( $\approx 1800-2200 \text{ cm}^{-1}$ ). Plus un ligand est fortement donneur, plus la densité électronique va augmenter au centre métallique. La rétro-donation  $\pi$  vers le ligand CO va ainsi augmenter, affaiblissant la liaison  $\text{C}\equiv\text{O}$ . Ceci diminuera le nombre d'onde de la fonction CO. Ainsi, plus petit est le nombre d'onde, plus fort est le donneur.

L'équipe de Nolan a synthétisé une série de complexes de type  $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{NHC}$  (de manière analogue à  $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PR}_3$ , Schéma 1.9) afin de pouvoir mesurer le TEP et faire une comparaison entre les ligands phosphines et NHC.<sup>(31)</sup> Il n'a pas été possible d'obtenir des complexes adéquats à la mesure du TEP avec IAd et ItBu. En

utilisant la méthode de synthèse décrite Schéma 1.9, des complexes à 16 électrons de type  $\text{Ni}(\text{CO})_2\text{NHC}$  ont été obtenus, ce qui est cohérent avec un très fort encombrement stérique apporté par ces ligands.

Comme on peut le voir Table 1.3, les valeurs du TEP pour les phosphines sont plus grandes que celles pour les NHC. Ainsi, ils sont globalement de meilleurs donneurs que les phosphines.

Il est intéressant de comparer l'encombrement stérique et la donicité pour les ligands. On peut remarquer que dans le cas des phosphines changer les groupements pour modifier le  $\%V_{bur}$  va également modifier le pouvoir donneur du ligand. Par exemple, remplacer les groupements phényles par des cyclohexyles permet d'augmenter le  $\%V_{bur}$ <sup>2</sup> de 4% mais également diminue le TEP de presque  $13 \text{ cm}^{-1}$ , ce qui est une variation très importante. Au contraire, dans le cas des NHC, changer la substitution modifie peu le TEP. Passer de ICy à IMes augmente le  $\%V_{bur}$  de 3% mais ne fait augmenter le TEP que de  $1,1 \text{ cm}^{-1}$ .

En résumé, ceci montre que l'on peut faire varier la substitution des NHC sans faire varier leur donicité contrairement aux phosphines. Ceci permet de modifier la structure des NHC en fonction des besoins sans perdre leurs propriétés qui en font de bons ligands.

Cependant, mesurer le TEP nécessite de synthétiser un complexe de type  $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{NHC}$  à partir de  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  qui est un produit extrêmement toxique. De plus, il faut utiliser un NHC libre et cela nécessite de travailler en milieu anoxique et anhydre. Pour pallier ces limitations, d'autres méthodes ont été envisagées, notamment par RMN  $^{13}\text{C}$ .

Huynh a proposé une telle méthode en étudiant la variation du déplacement chimique du carbone d'un composé sonde (paramètre électronique de Huynh : HEP).<sup>(32)</sup>  $i\text{Pr}_2$ -bimy a été choisi pour jouer ce rôle car il sera peu influencé par des effets stériques et permettra une évaluation plus rigoureuse des propriétés électroniques du ligand.

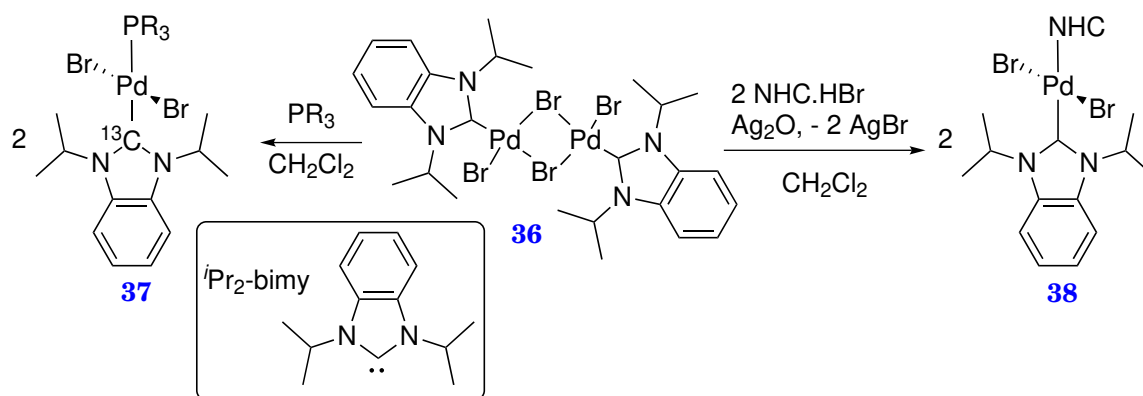
Il faut tout d'abord synthétiser les complexes utilisés pour cette étude. Pour comparer la donicité des NHC, il faut obtenir des complexes de palladium(II) dibromido hétéro-bis(carbène) *trans*. Pour cela, une approche *one-pot* est utilisée, celle-ci combine la rupture du pont bis  $\mu$ -bromido présent dans un complexe dimérique **36**, qui contient un ligand NHC 1,3-diisopropylbenzimidazol-2-ylidène, et une transméallation Ag-carbène. Le complexe **36** est traité avec de l'oxyde d'argent et le sel d'imidazol(in)ium correspondant au NHC voulu (Schéma 1.10).

Dans le cas des phosphines, le complexe **36** est simplement traité avec la phosphine libre d'intérêt. Cependant, le complexe *trans* **37** obtenu s'isomérisise en complexe *cis* au cours du temps. Afin de pouvoir réaliser l'analyse par RMN du  $^{13}\text{C}$ ,  $i\text{Pr}_2$ -bimy  $\cdot \text{HBr}$ , précurseur du complexe **36** est marqué au  $^{13}\text{C}$  sur le carbone pré-carbénique.

Une fois les complexes à étudier obtenus (**37** pour les phosphines et **38** pour les NHC), leur spectre RMN  $^{13}\text{C}$  est enregistré. Le déplacement chimique du carbone C2 de  $i\text{Pr}_2$ -bimy est observé. Plus celui-ci est élevé, plus le ligand en *trans* est donneur. En effet, la donation  $\sigma$  baisse la densité électronique sur le carbone C2, ce qui résulte en une diminution du déplacement chimique associé à ce carbone. Dans les cas des complexes **37** et **38**, il y a compétition entre deux sites donneurs

2. ou l'angle du cône de Tolman, habituellement utilisé pour les phosphines, qui est directement corrélé au  $\%V_{bur}$  pour ces ligands globalement coniques.



Schéma 1.10 – Synthèse générale des complexes nécessaire à la mesure du HEP.<sup>(32)</sup>

sur le même métal : plus le ligand ajouté est donneur, moins le ligand  ${}^i\text{Pr}_2\text{-bimy}$  délocalisera sa densité électronique en C2 sur le centre métallique.

On constate que ces mesures sont en accord avec le TEP (Table 1.3). Les ligands phosphines sont un peu moins donneurs que les NHC. De plus,  $\text{PPh}_3$  est moins donneur que  $\text{PCy}_3$ . Dans le cas des NHC, on peut remarquer que les imidazolin-2-ylidènes sont légèrement plus donneurs que les imidazol-2-ylidènes. De plus, des substituants aromatiques seront moins donneurs que des substituants alkyles.

### 1.1.3 Synthèse des complexes métal-NHC et de leurs précurseurs

#### 1.1.3.1 Synthèse des complexes métal-NHC

Des complexes métal-NHC ont été décrits avec tous les métaux de transition et un grand nombre d'éléments des groupes principaux ainsi que des lanthanides et des actinides.<sup>(17)</sup> De fait, plusieurs méthodes sont envisageables pour leur obtention. Quatre d'entre elles sont résumées sur le Schéma 1.11. Dans cette section, les différentes voies seront illustrées par des publications choisies pour être représentatives des premiers exemples de chacune d'entre elles.

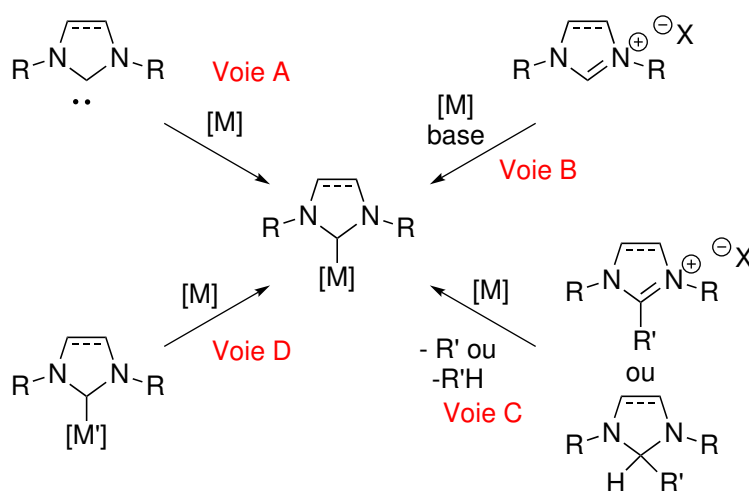


Schéma 1.11 – Différentes méthodes d'obtention des complexes métal-NHC.

La **Voie A** consiste à générer le carbène libre puis à le faire réagir en présence d'une source de métal. C'est ainsi qu'a été synthétisé le complexe de Grubbs de 2<sup>nd</sup>e génération.<sup>(15)</sup>

Tout d'abord le carbène SIMes est généré à partir du sel d'imidazolium SIMes·HBF<sub>4</sub> correspondant en le déprotonant avec une base forte (*t*BuOK, p*K*<sub>a</sub> de l'acide conjugué = 17) (Schéma 1.12). Pour cela, la réaction doit être réalisée en milieu anhydre et sous atmosphère inerte. Le carbène ainsi obtenu est transféré dans une solution contenant le précurseur du complexe de Grubbs II **26** qui se trouve être le complexe de Grubbs I **25**. Le produit **26** est obtenu avec un rendement de 75% sur deux étapes. En cohérence avec la plus grande stabilité de la liaison Ru-NHC comparée à Ru-phosphine (voir section 1.1.2.4, page 16), la substitution d'un ligand PCy<sub>3</sub> est observée dans des conditions relativement douces.

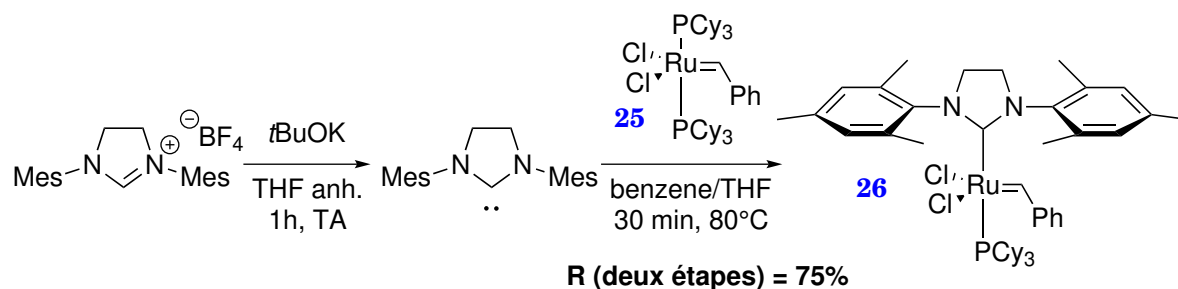


Schéma 1.12 – Synthèse du complexe de Grubbs II **26**.<sup>(15)</sup>

Pour la **Voie B**, le procédé se fait de manière *one-pot*. Une base va déprotoner le sel d'imidazolium. Le carbène réagira ensuite avec le métal présent dans le milieu pour conduire à la formation du complexe.

C'est le cas de la métallation à l'argent telle que décrite par Lin.<sup>(29,35)</sup> Cette méthode utilise l'oxyde d'argent(I) et elle a l'avantage de ne nécessiter ni une atmosphère inerte ni d'utiliser des solvants anhydres. Cette réaction a typiquement lieu dans des solvant courants comme le dichlorométhane. Dans le cas de la métallation du composé **39** (X = Br), Ag<sub>2</sub>O est introduit avec un rapport molaire 1:2 (Schéma 1.13). Ainsi, il joue le rôle de source de métal et de base. Le complexe homoleptique [**40**](AgBr<sub>2</sub>) est obtenu avec un rendement de 96%.

Afin d'éviter la présence de AgBr<sub>2</sub><sup>-</sup> comme contre-ion, des conditions par transfert de phase peuvent être utilisées. Partant du sel d'imidazolium **39** (X = PF<sub>6</sub>), en présence de Ag<sub>2</sub>O (rapport 1:4), NaOH<sub>aq</sub> et [Bu<sub>4</sub>N]PF<sub>6</sub> comme catalyseur par transfert de phase. Dans ce cas, il est nécessaire d'ajouter une autre base. En effet, en utilisant 0,25 éq. d'Ag<sub>2</sub>O, il n'y a qu'un demi équivalent de base dans le milieu, ce qui est insuffisant pour déprotoner la totalité de **39**. Le complexe [**40**](PF<sub>6</sub>) est obtenu avec un rendement de 89%.<sup>(35)</sup>

La **Voie C** consiste à éliminer une petite molécule sur le C2 du sel d'imidazol(in)ium en présence d'une source de métal. En 2004, Nyce *et al.* proposent la synthèse du complexe de palladium(II) **46** (Schéma 1.14).<sup>(36)</sup> Le carbène est généré *in situ* par thermolyse de l'adduit de pentafluorobenzène sur le NHC en présence du complexe de bis-palladium(II)allyle **44**.

L'équipe de Crabtree a présenté une autre méthode. Il a décrit la possibilité de transférer un NHC vers un métal depuis un imidazolium-2-carboxylate<sup>3</sup>, comme le

3. Espèce zwitterionique qui est un adduit du dioxyde de carbone sur un NHC.

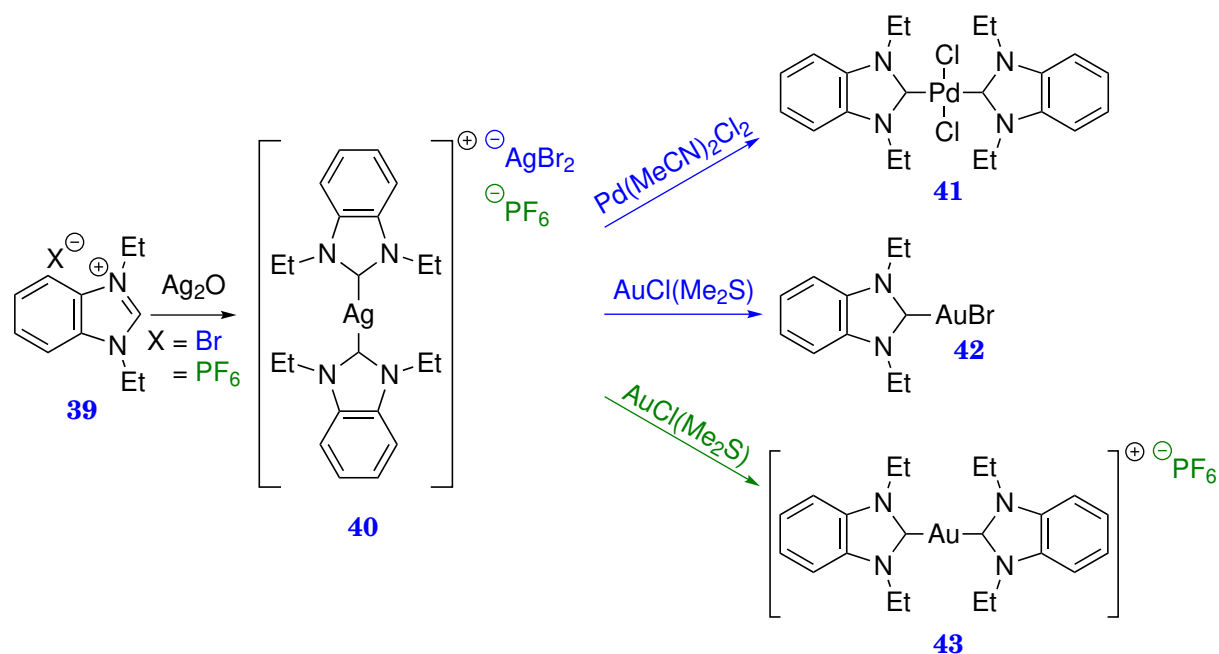


Schéma 1.13 – Méallation à l'argent de Lin et transmétallation vers les complexes d'or (**42** et **43**) et de palladium correspondants (**41**).<sup>(35)</sup>

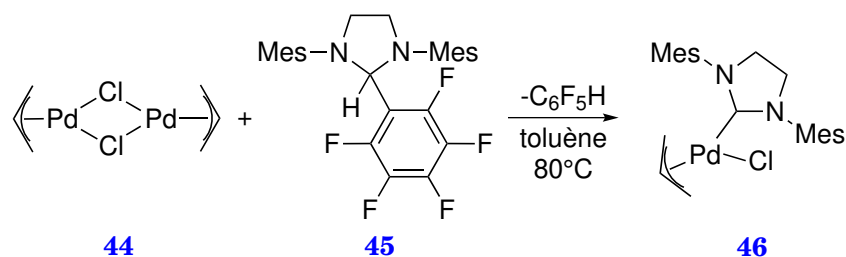


Schéma 1.14 – Synthèse d'un complexe Pd-NHC *via*  $\alpha$ -élimination de pentafluorobenzène.<sup>(36)</sup>

composé **47** (Schéma 1.15).<sup>(37)</sup> Ce dernier est stable à l'air et à l'humidité, il réagit rapidement avec [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> pour former le complexe **48** avec un rendement de 93% *via* l'élimination de CO<sub>2</sub>.

Ce complexe **48** a déjà été synthétisé par la **Voie A**. Le carbène libre était généré dans un mélange ammoniac/THF à -30°C. Après isolement, on le faisait réagir avec [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>. Le complexe **48** était obtenu avec un rendement de 86% sur deux étapes.<sup>(38)</sup> Dans ce cas, il fallait travailler dans des conditions totalement anhydres et une atmosphère inerte.

La **Voie D** consiste à transmétaller un complexe métal-NHC avec un autre métal. Celui-ci aura préalablement été obtenu par l'une des autres voies de synthèse. L'une des méthodes envisageables est la synthèse d'un complexe d'argent telle que décrite par Lin<sup>(35)</sup> et vue comme exemple de la **Voie B** (page 21).

En particulier, Lin décrit les complexes d'argent obtenus comme de bons agents de transfert de carbène. Lorsque les complexes d'argent [40](AgBr<sub>2</sub>) et [40](PF<sub>6</sub>) réagissent avec AuCl(Me<sub>2</sub>S) dans un rapport 1:1, les complexes d'or homoleptique **42** et hétéroleptique **43** sont obtenus avec de bon rendements (Schéma 1.13).

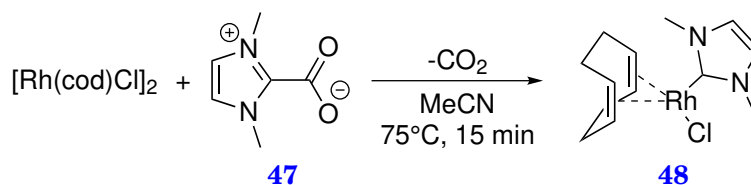


Schéma 1.15 – Synthèse du complexe **48** à partir de l'imidazolium-2-carboxylate **47**.<sup>(37)</sup>

Lorsque le complexe d'argent [**40**](AgBr<sub>2</sub>) réagit avec Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> avec un rapport 1:1, le complexe de palladium(II) **41** est obtenu sous la forme du composé *trans*. S'il est laissé en solution suffisamment longtemps, l'isomère *cis* se forme.<sup>(35)</sup>

Aujourd'hui la transmétallation à partir de complexes d'argent est largement utilisée, soit pour accéder à des complexes bien définis d'autres métaux, soit pour accéder à des catalyseurs formés *in situ* (dans ce cas, on ajoute au mélange réactionnel Ag<sub>2</sub>O, le précurseur de ligand NHC et une source de l'autre élément métallique).

### 1.1.3.2 Synthèse organique des précurseurs de NHC

Les précurseurs de complexes de métal-NHC les plus utilisés sont les sels d'imidazol(in)ium. De fait, de nombreuses structures différentes ont été synthétisées.<sup>(39,40)</sup> Quelques-uns de ces précurseurs sont représentés Figure 1.6 à titre d'exemple. Les structures les plus classiques sont les sels d'imidazolium **49** et **50** et les sels d'imidazolium **51** et **52**. Les sels **53** et **54** sont des sels d'imidazolium dissymétriques.<sup>(41)</sup>

Les structures **55**, **56** et **57** sont chirales. Le but recherché est d'utiliser ces NHC comme ligands, les complexes obtenus sont ensuite utilisés en catalyse asymétrique.<sup>(44–46)</sup>

Le sel **58** peut potentiellement devenir un ligand bidenté. Ceci afin de stabiliser un complexe ou d'intervenir dans le mécanisme d'une réaction.<sup>(45,50)</sup> La fonction alcool peut également permettre de changer la solubilité du complexe. Elle permet également de servir à une éventuelle fonctionnalisation du complexe.

Les sels **60** et **61** portent un ou deux azotures. Cette fonction sert de point d'ancrage pour fonctionnaliser les complexes correspondants, notamment par CuAAC ou par SPAAC (voire section 1.3.2, page 57).

Les composés **62** et **63** sont respectivement des benzimidazolium et 1,2,4-triazolium, d'autres précurseurs de NHC.

Pour le détail des synthèses, à titre d'exemple, seront discutées les synthèses des sels d'imazol(in)ium **50** et **52**.<sup>4</sup>

Sur le Schéma 1.16, sont résumés quelques méthodes de synthèse du sel d'imidazolium SIMes · HCl. Globalement, deux approches se démarquent pour l'obtention du cycle imidazolium. On peut fermer le cycle en insérant en dernier le carbone C2, le future carbène (Voie I et Voie II sur le Schéma 1.16). On peut également fermer le cycle avec les carbones C4 et C5 (Voie III sur le Schéma 1.16).

4. Pour une description plus exhaustive de toutes les stratégies de synthèse possibles, le lecteur pourra se tourner vers une revue par Benhamou *et al.*<sup>(51)</sup>

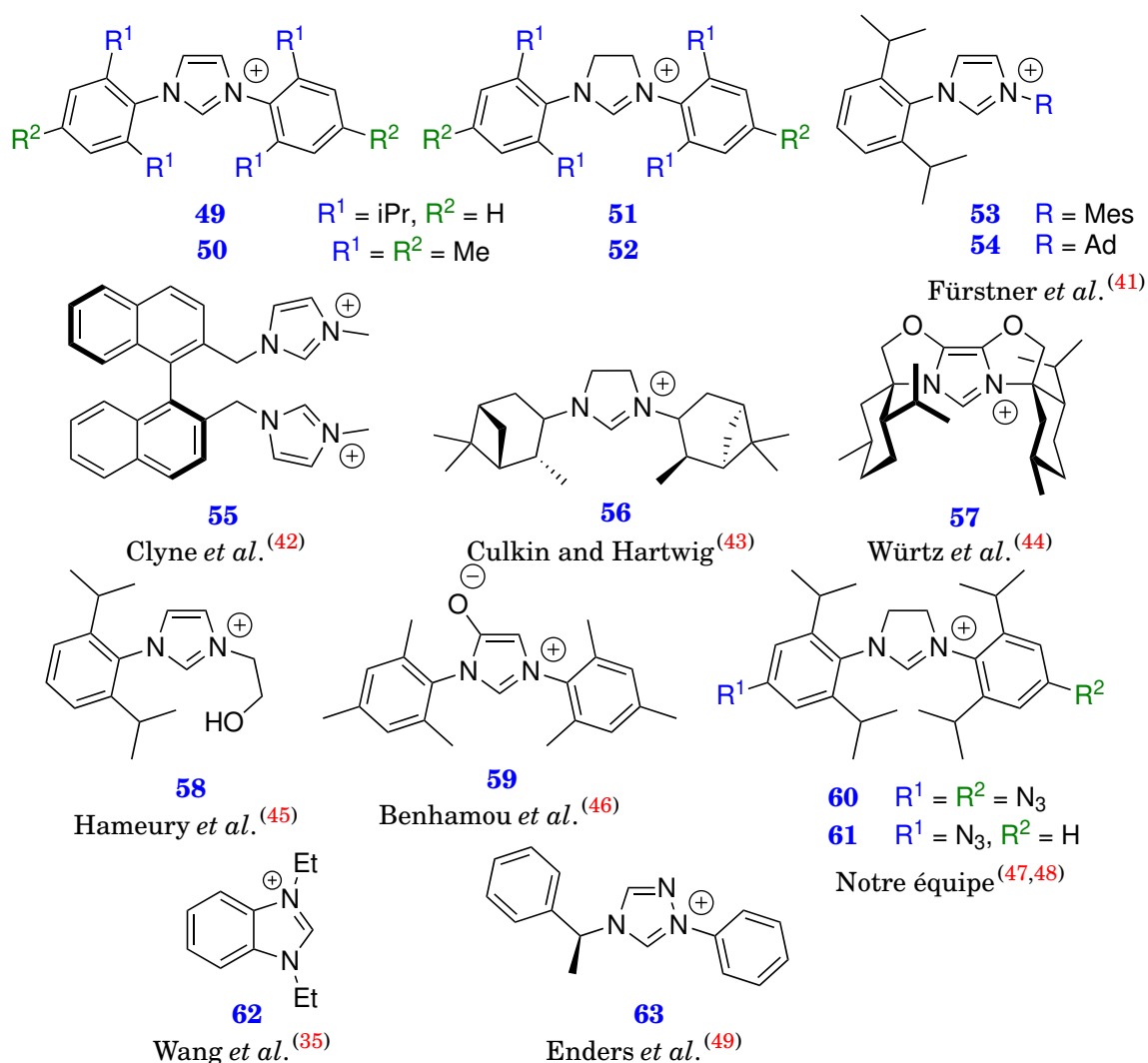
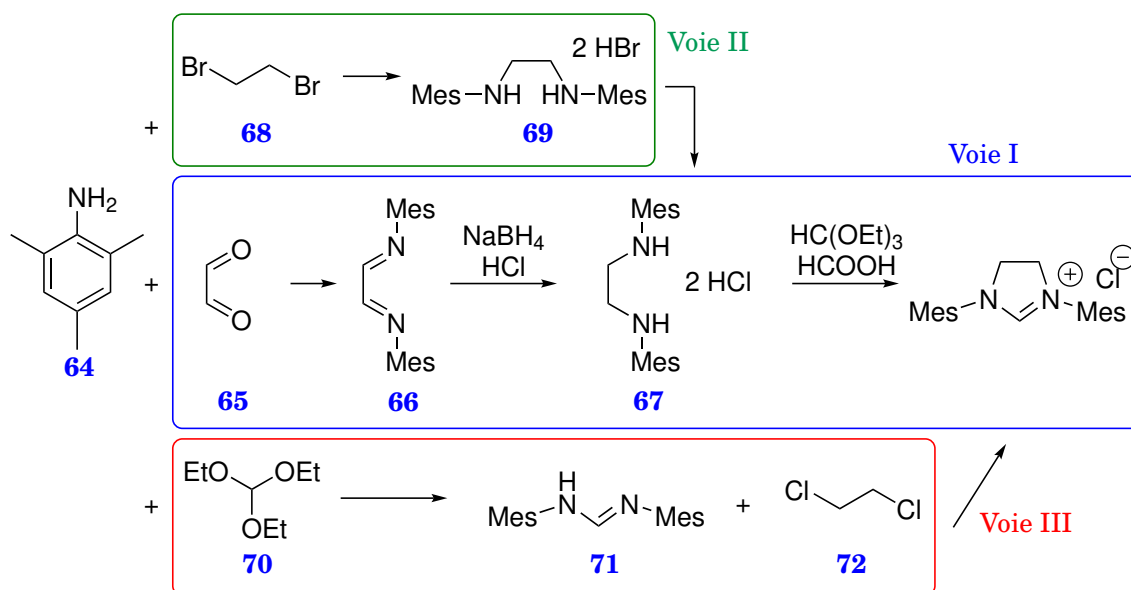


Figure 1.6 – Exemples de cations imidazol(in)ium, benzimidazolium et 1,2,4-triazolium : précurseurs de NHC (par souci de clarté, les contre-ions éventuels ne sont pas représentés).

La **Voie I** consiste à condenser la 2,4,6-triméthylaniline **64** sur le glyoxal **65**.<sup>(55)</sup> Le diimine obtenue **66** est ensuite réduite typiquement avec du  $NaBH_4$ . La diamine est immédiatement transformée en chlorhydrate ce qui permet de l'isoler du milieu réactionnel et de la purifier. Pour finir, le produit **67** est cyclisé avec l'orthoformiate de triéthyle **70**. On obtient ainsi le sel d'imidazolium SIMes · HCl.

La méthode de synthèse décrite **Voie II** a été proposée par notre équipe.<sup>(53,56)</sup> Dans ce protocole les carbones C4 et C5 ne sont plus amenés pas le glyoxal mais par le 1,2-dibromoéthane **68**. Ceci permet de s'affranchir de l'étape de réduction de la diimine. Le bromhydrate **69** est ainsi directement obtenu. Il est facilement converti en chlorhydrate **67** par une simple étape de neutralisation avec du carbonate de sodium, suivi par une étape de précipitation avec du HCl éthanolique. A ce stade, on rejoint la **Voie I** pour l'étape de cyclisation.

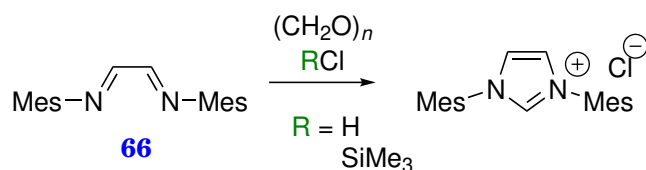
Changer le contre-ion bromure pour un chlorure ne sert que si l'on cherche à obtenir le sel d'imidazolium chloré SIMes · HCl. On peut très bien cycliser à partir du composé **69**. On aurait alors obtenu SIMes · HBr. A partir de ce dernier, on peut

Schéma 1.16 – Synthèse de SIMes · HCl. <sup>(52-54)</sup>

également obtenir SIMes · HBF<sub>4</sub> et SIMes · HPF<sub>6</sub> par échange d'ion en utilisant les acides correspondants. <sup>5</sup>

La **Voie III** consiste à insérer dès le début le carbone C2. <sup>(54)</sup> Pour cela, l'aniline **64** réagit avec l'orthoformiate de triéthyle **70**. La formamidine obtenue **71** est ensuite cyclisée avec le 1,2-dichloroéthane **72**. Deux cas de figures se présentent alors. Soit un équivalent de formamidine sert de base sacrificielle, soit on ajoute de la diisopropylamine. Le chlorhydrate de la formamidine n'est pas perdu car il peut être recyclé pour redonner le produit **71** non protoné.

Le sel d'imidazolium IMes · HCl peut être facilement obtenu à partir de la même diimine **66** que pour la synthèse de SIMes · HCl. La diimine peut être cyclisée en utilisant du paraformaldéhyde comme source du carbone C2 (Schéma 1.17). Il faut également ajouter une source d'ion chlorure. On peut utiliser du HCl/dioxane (4 mol/L) afin d'avoir un milieu homogène. <sup>(57)</sup> Hintermann a proposé de remplacer le HCl/dioxane par du chlorure de triméthylsilyle qui est moins coûteux. <sup>(55)</sup>

Schéma 1.17 – Synthèse de IMes · HCl. <sup>(55,57)</sup>

Il est également possible d'obtenir des sels d'imidazolium dissymétriques, c'est-à-dire portant deux substituants différents sur les azotes. Cette synthèse est particulièrement simple lorsque un substituant est aromatique et l'autre est aliphatique ou benzylique. Tout d'abord une aniline **73** réagit avec du glyoxal **65** pour donner la mono-imine **74** (Schéma 1.18). Le cycle imidazole est ensuite formé avec

5. Il est également possible d'utiliser les sels d'ammonium correspondants.

du formaldéhyde, du  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en milieu acide.<sup>(58)</sup> Le composé **75** ainsi formé peut ensuite être alkylé ou benzylé avec un dérivé halogéné.

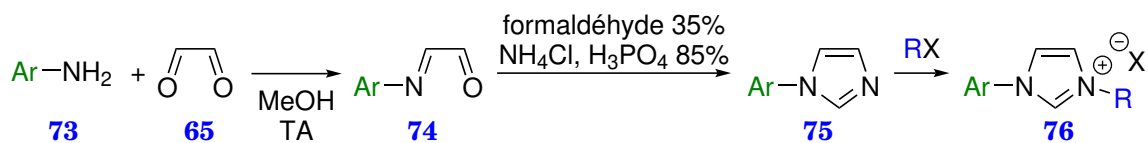


Schéma 1.18 – Synthèse d'un sel d'imidazolium dissymétrique.<sup>(58)</sup>

Plutôt que de former le cycle imidazole, il est possible d'utiliser l'imidazole et de le substituer. Par exemple, il est possible de réaliser une  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  avec un aromatique portant des groupes électro-attracteurs. Pour l'exemple présenté Schéma 1.19, l'imidazole **78** ( $\text{p}K_{\text{a}} = 14,5$ )<sup>(59)</sup> réagit en milieu basique avec un dérivé du fluorobenzène **77** portant des groupements électro-attracteurs ( $\text{NO}_2$  ou  $\text{CN}$ ) en position *ortho* ou *para*.<sup>(60)</sup>

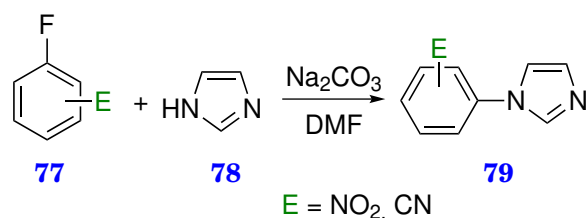


Schéma 1.19 – Synthèse d'un imidazole *N*-substitué *via* une  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ .<sup>(60)</sup>

Il est également possible de réaliser un couplage d'Ullmann entre un halogéno-benzène et l'imidazole. Par exemple, le dérivé bromobenzène **80** substitué en *ortho* ou *para* réagit avec l'imidazole **78** en milieu basique (Schéma 1.20). La réaction est catalysée par du  $\text{Cu}^{\text{I}}$ .<sup>(61)</sup> Contrairement à l'exemple précédent, la réaction est typiquement réalisée avec des halogènes lourds.

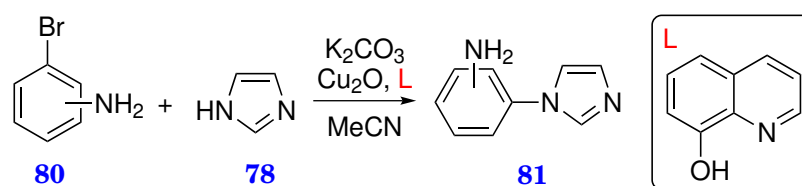


Schéma 1.20 – Synthèse d'un imidazole *N*-substitué *via* un couplage d'Ullmann.<sup>(61)</sup>

Les deux méthodes précédentes ont été appliquées avec succès au Chapitre 3 dans le but d'obtenir des imidazoles *N*-substitué par des *ortho*-azidobenzène, la synthèse de l'imidazole étant suivie d'une réaction d'alkylation ou de benzylation.

Il est également possible d'obtenir des précurseurs de NHC dissymétriques portant deux aromatiques différents. Dans ce cas-là, les deux substituants aromatiques sont issus d'anilines diversement substituées qui réagissent séquentiellement avec un synthon diélectrophile. Par exemple, Wenzel et Grubbs ont décrit la synthèse du sel d'imidazolium dissymétrique **87** (Schéma 1.21).<sup>(62)</sup> La première étape consiste en la condensation de l'aniline **82** sur le chlorooxoacétate d'éthyle

**83** en milieu basique. L'étape suivante se fait dans des conditions dures : condensation de l'aniline **64** sur le composé **84** à 185°C pendant 24 h. A ce stade, la stratégie redevient assez similaire à celle employée pour la synthèse de SIMes·HCl (Schéma 1.16, page 25). Le diamide est réduit en diamine et le chlorhydrate est formé. Ce dernier est ensuite cyclisé avec de l'orthoformiate de triéthyle donnant le sel d'imidazolium dissymétrique **87**.

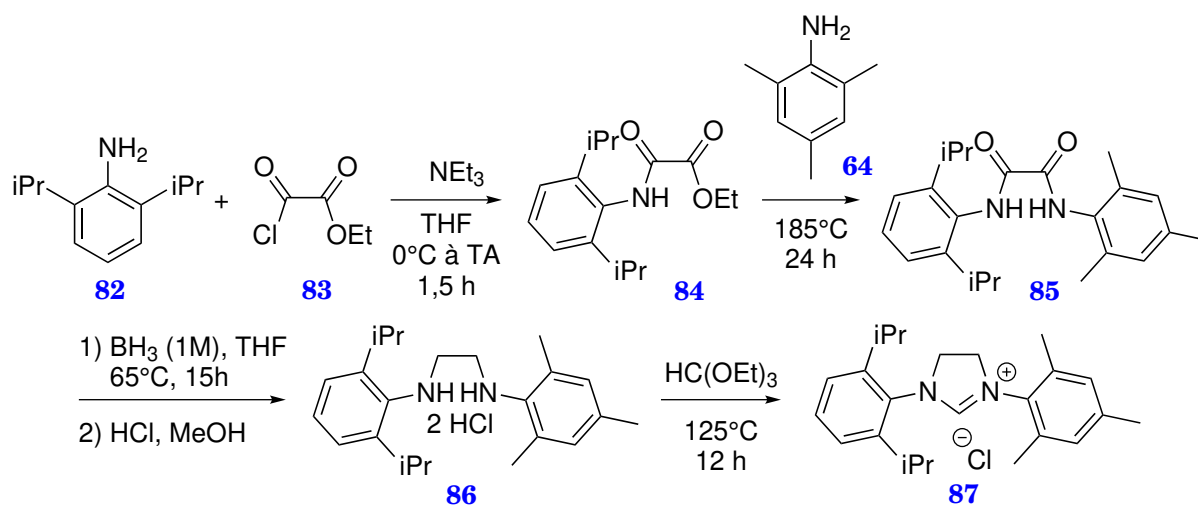


Schéma 1.21 – Synthèse d'un sel d'imidazolium dissymétrique **87**.<sup>(62)</sup>



## 1.2 Complexes métal-NHC du groupe 11

Dans cette partie, la synthèse des complexes métal-NHC du groupe 11 sera présentée plus en détail. Nous nous attacherons particulièrement à détailler un certain nombre d'approches synthétiques, dont certaines ont été récemment publiées. Tout d'abord, nous commencerons avec les complexes d'argent. En effet, nous avons pu le voir à la Section 1.1.3.1, ceux-ci peuvent être utilisés pour obtenir des complexes avec d'autres métaux.

Boehmen et Frenking ont calculé l'énergie de dissociation de la liaison métal-NHC par DFT.<sup>(63)</sup> Ils ont montré que celle-ci était décroissante dans le sens  $\text{Au}^{\text{I}} > \text{Cu}^{\text{I}} > \text{Ag}^{\text{I}}$  (respectivement,  $82,8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $67,4 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $56,5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Ceci est cohérent avec l'expérience car les complexes d'or(I) et de cuivre(I) peuvent être obtenus à partir d'un complexe d'argent. Plus récemment il a été montré aussi que les complexes d'or pouvaient être obtenus à partir des complexes de cuivre (Schéma 1.50, page 41).<sup>(64)</sup>

### 1.2.1 Complexes $\text{Ag}^{\text{I}}$ -NHC

Le premier complexe  $\text{Ag}^{\text{I}}$ -NHC a été obtenu par Arduengo (Schéma 1.22).<sup>(65)</sup> Pour cela, il utilise la méthode du carbène libre (voir page 21). Le carbène libre IMes est préalablement synthétisé par déprotonation du sel d'imidazolium correspondant avec du tBuOK. IMes réagit ensuite avec  $\text{AgOTf}$  pour donner le complexe homoleptique  $[\text{Ag}(\text{IMes})_2](\text{OTf})$  en moins d'une heure. La solution mère est ensuite filtrée et le complexe pur est isolé par cristallisation à froid.

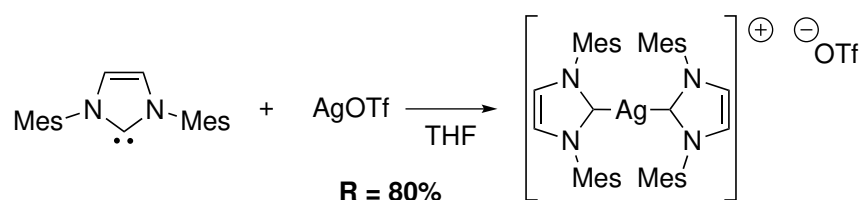


Schéma 1.22 – Première synthèse d'un complexe  $\text{Ag}^{\text{I}}$ -NHC par Arduengo.<sup>(65)</sup>

De Frémont *et al.* présentent une méthode de synthèse similaire à la précédente (Schéma 1.23).<sup>(29)</sup> De la même manière, ils partent d'un NHC libre **88** ou **89** auquel ils ajoutent une source de métal. Dans le cas présent, ils choisissent d'utiliser du chlorure d'argent(I), ce qui permet d'obtenir les complexes hétéroleptiques **90** et **91**.

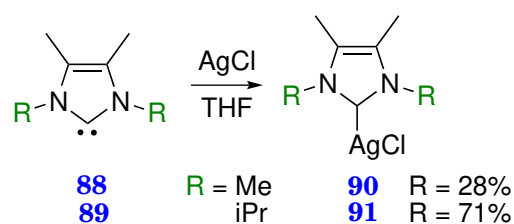


Schéma 1.23 – Synthèse de complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}$ -NHC par De Frémont *et al.*<sup>(29)</sup>

Comme ces deux méthodes nécessitent d'utiliser un NHC libre, il est nécessaire de travailler en atmosphère inerte et en milieu anhydre pour ne pas dégrader le

carbène. Pour cela, il faut donc appliquer des techniques de Schlenk ou travailler en boîte à gant.

Au contraire, selon le Schéma 1.13 (page 22), la synthèse de complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}\text{-NHC}$  à partir d'oxyde d'argent est très facile à mettre en place (typiquement 2-4 h à température ambiante en solution dans le dichlorométhane non dégazé).<sup>(35)</sup> En effet, il n'est nécessaire de travailler ni en milieu anhydre ni sous atmosphère inerte. Même s'il s'agit clairement d'une réaction hétérogène, le mécanisme de cette réaction a été modélisé au niveau moléculaire par Hayes *et al.*<sup>(66)</sup> Pour cela, ils considèrent le sel d'imidazolium **92** (iodure de *N,N'*-diméthylimidazolium) et l'oxyde d'argent en solution dans le dichlorométhane (Schéma 1.24).

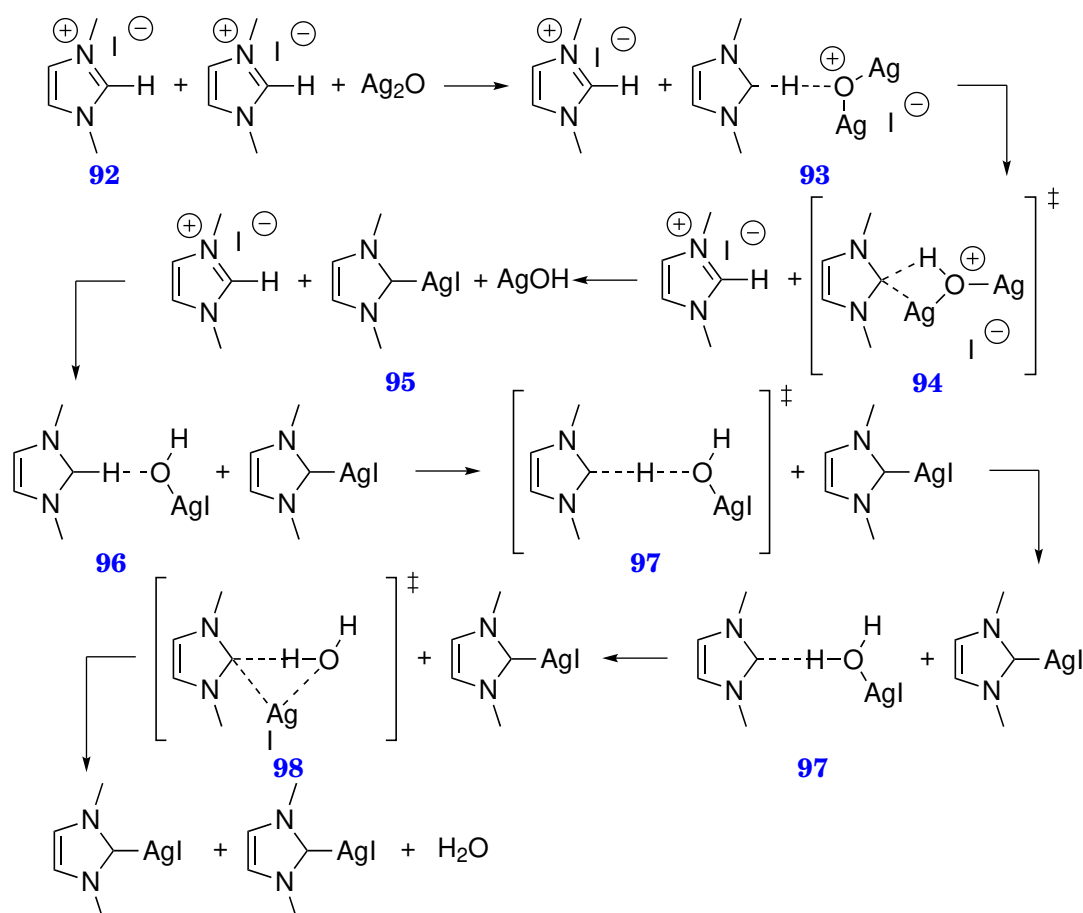


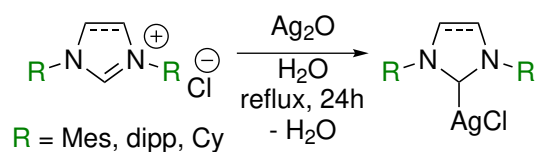
Schéma 1.24 – Mécanisme de la métallation avec l'oxyde d'argent modélisé par Hayes *et al.*<sup>(66)</sup>

Comme on peut le voir sur le Schéma 1.24, les sels d'imidazolium **92** sont, d'après les auteurs, déprotonés puis métallés chacun leur tour.

Citadelle *et al.* ont montré que l'on peut remplacer les solvants chlorés (typiquement, le dichlorométhane) par de l'eau.<sup>(67)</sup> Le procédé nécessite alors un chauffage à reflux pendant 24 h, ce qui est moins économique en énergie que la méthode de Lin (quelques heures à température ambiante). Les rendements rapportés sont cependant moyens à très bons (Schéma 1.25).

Dans un procédé avec un solvant exotique (la 3-chloropyridine<sup>6</sup>), Zhu *et al.* remplacent l'oxyde d'argent par du chlorure d'argent(I), ce qui implique d'ajouter une

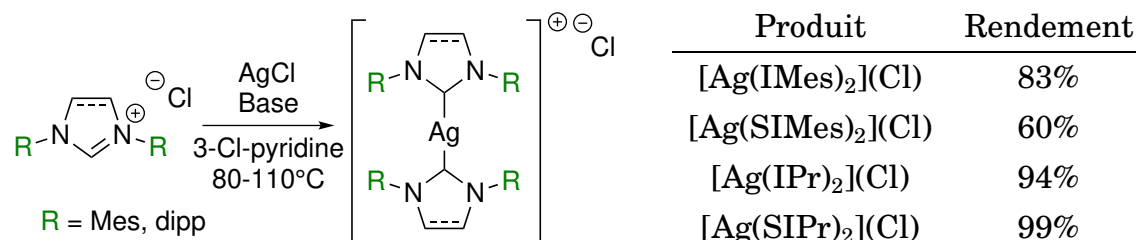
6. Utilisée également dans la synthèse du PEPPSI.



Produit	Rendement
Ag(IMes)Cl	92%
Ag(SIMes)Cl	80%
Ag(IPr)Cl	87%
Ag(SIPr)Cl	74%
Ag(ICy)Cl	58%
Ag(SICy)Cl	45%

Schéma 1.25 – Synthèse de complexes d'argent en milieu aqueux.<sup>(67)</sup>

base dans le milieu.<sup>(68)</sup> Pour la synthèse du complexe homoleptique  $[\text{Ag}(\text{IMes})_2](\text{Cl})$ , la base utilisée est le  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Pour les autres, ce sera le  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La plupart des complexes sont obtenus avec de très bons rendements (Schéma 1.26).

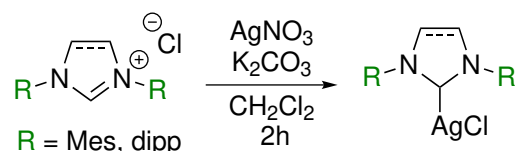


Produit	Rendement
$[\text{Ag}(\text{IMes})_2](\text{Cl})$	83%
$[\text{Ag}(\text{SIMes})_2](\text{Cl})$	60%
$[\text{Ag}(\text{IPr})_2](\text{Cl})$	94%
$[\text{Ag}(\text{SIPr})_2](\text{Cl})$	99%

Schéma 1.26 – Synthèse de complexes d'argent(I) dans la 3-chloropyridine.<sup>(68)</sup>

Le groupe de Gimeno s'est également intéressé à la synthèse de complexes d'argent.<sup>(69)</sup> Il propose de remplacer  $\text{Ag}_2\text{O}$  par du nitrate d'argent qui est une autre source d'argent peu onéreuse, celui-ci étant, d'après les auteurs, plus stable que l'oxyde d'argent. Comme nous pouvons le voir sur le Schéma 1.27, il utilise une base faible, le  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Les rendements obtenus sont très bons, meilleurs que ceux obtenus avec la méthode classique.

Il est à noter que toutes les synthèses en présence de carbonate pourraient être envisagées en considérant un intermédiaire zwitterionique imidazolium-carboxylate comme décrit par Fèvre *et al.* (Schéma 1.53, page 43).<sup>(70)</sup>



Produit	Rendement
Ag(IMes)Cl	92%
Ag(SIMes)Cl	92%
Ag(IPr)Cl	91%
Ag(SIPr)Cl	90%

Schéma 1.27 – Synthèse de complexes d'argent avec du nitrate d'argent et une base faible.<sup>(69)</sup>

Maishal *et al.* sont les premiers à proposer une méthode où la source d'argent serait soluble dans le milieu (Schéma 1.28).<sup>(71)</sup> Ils utilisent  $\text{AgOC}(\text{CF}_3)_3$ , le contre-ion sert également de base dans le milieu ( $\text{p}K_a((\text{CF}_3)_3\text{COH}/(\text{CF}_3)_3\text{CO}^-) = 5,4$ )<sup>(72)</sup>.

Les complexes hétéroleptiques **102** et **103** sont obtenus avec un très bon rendement. En partant de  $\text{IMes} \cdot \text{HCl}$ , ils ont obtenu un mélange des complexes **104** et **105** en proportion non-déterminée par les auteurs.

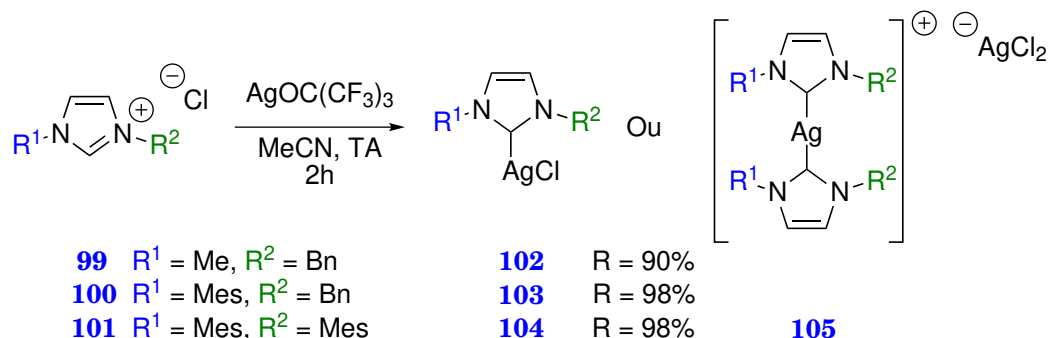


Schéma 1.28 – Synthèse de complexes d'argent avec du  $\text{AgOC}(\text{CF}_3)_3$ .<sup>(71)</sup>

Olszewski et Jaskólska cherchent à remplacer le précurseur de NHC, ils utilisent un imidazol(in)ium carboxylate.<sup>(73)</sup> Lorsque ce dernier sera chauffé, il va générer un NHC libre tout en libérant du  $\text{CO}_2$ . Ils ont obtenu les complexes hétéroleptiques correspondant avec de très bons rendements (Schéma 1.29).

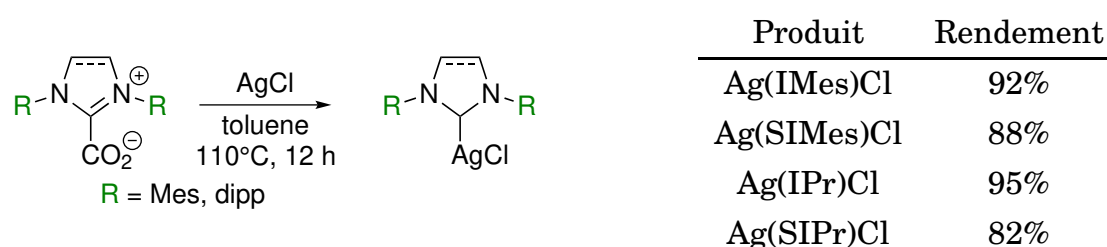


Schéma 1.29 – Synthèse de complexes d'argent à partir d'imidazol(in)ium carboxylates.<sup>(73)</sup>

Certains auteurs se sont intéressés à la modification des conditions réactionnels. Par exemple, Landers et Navarro montrent que l'on peut réaliser la synthèse des complexes  $\text{Ag}((\text{S})\text{IMes})\text{Cl}$  et  $\text{Ag}((\text{S})\text{IPr})\text{Cl}$  en utilisant les micro-ondes (Schéma 1.30).<sup>(74)</sup> Celle-ci se fait très rapidement (30 min) et les rendements obtenus sont très bons (> 80%).

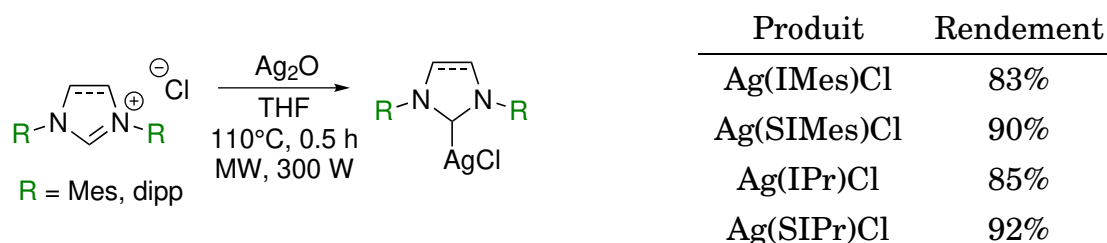


Schéma 1.30 – Synthèse de complexes d'argent aux micro-ondes.<sup>(74)</sup>

Beillard *et al.* utilisent la mécano-chimie sans solvant pour synthétiser toute une série de complexes. Utiliser cette méthode permet de réduire l'impact environnemental et d'augmenter les vitesses de réaction.

Dans leur procédé, les auteurs utilisent un moulin à billes.<sup>(75)</sup> La source d'argent est  $\text{Ag}_2\text{O}$ . Il est nécessaire d'ajouter une base externe pour promouvoir la réaction. Les rendements obtenus sont très bons ( $> 85\%$ ) sauf pour les composés **112** et **119** où le rendement est de l'ordre de 73-74% (Schéma 1.31).

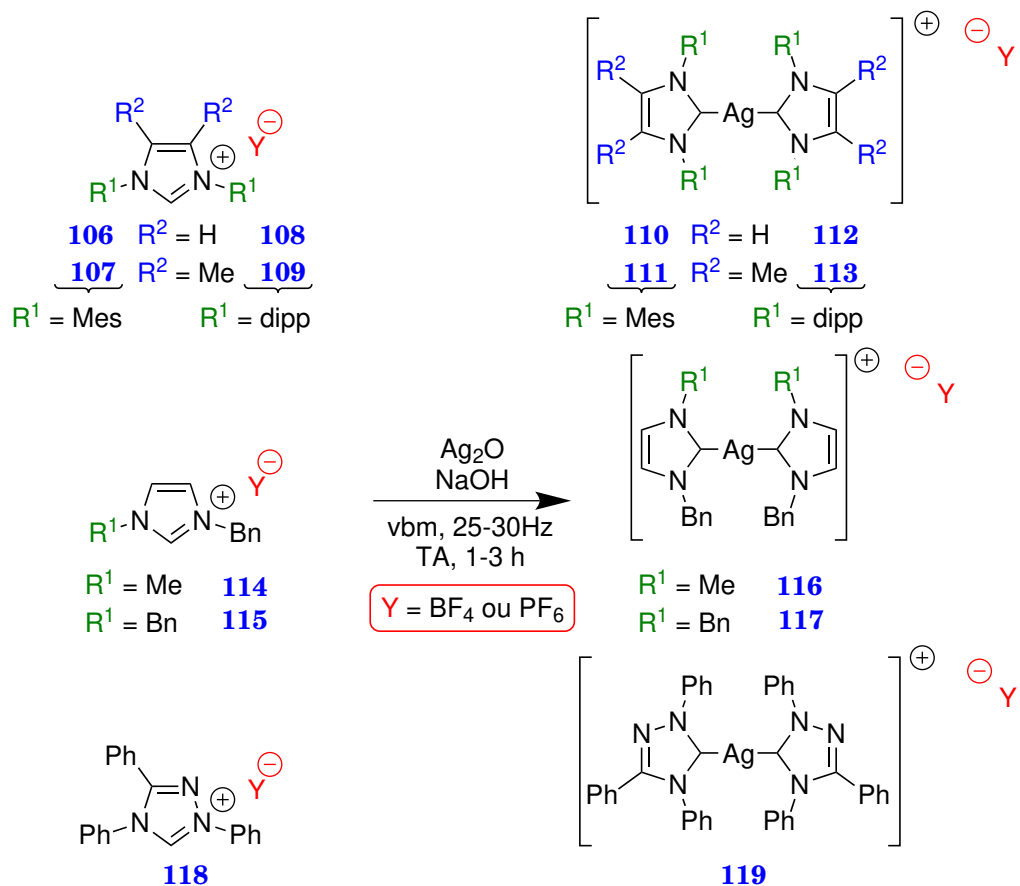


Schéma 1.31 – Synthèse de complexes d'argent homoleptiques par mécanochemie.<sup>(75)</sup>

Ils ont également montré que les complexes hétéroleptiques tels que  $\text{Ag}((\text{S})\text{IPr})\text{Cl}$  et  $\text{Ag}((\text{S})\text{IMes})\text{Cl}$  pouvaient être obtenus avec de très bons rendements.<sup>(76)</sup>

### 1.2.2 Complexes Cu<sup>I</sup>-NHC

Dans cette partie, ne seront décrit que les complexes de cuivre(I). Les complexes de cuivre(II) sont instables sauf, dans certains cas, s'il y a des ligands acétate (par exemple Cu(OAc)<sub>2</sub>(IPr)<sup>(77)</sup> ou si le NHC est bidenté avec un alcoolate.<sup>(78)</sup>

Arduengo a également été le premier à décrire la synthèse d'un complexe Cu<sup>I</sup>-NHC. Il utilise la même méthode que pour synthétiser le complexe d'argent [Ag(IMes)<sub>2</sub>](OTf) (Schéma 1.22).<sup>(65)</sup> Tout d'abord, le carbène libre IMes est obtenu en déprotonant le sel d'imidazolium correspondant avec du *t*BuOK. Celui-ci est ajouté à une solution de CuOTf pour donner le complexe homoleptique [Cu(IMes)<sub>2</sub>](OTf) avec un rendement de 92% (Schéma 1.32).

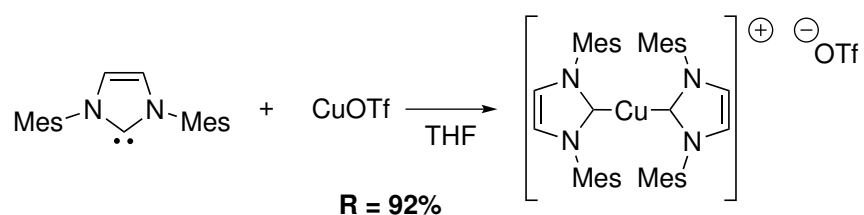


Schéma 1.32 – Premières synthèse d'un complexe Cu<sup>I</sup>-NHC par Arduengo.<sup>(65)</sup>

Les complexes de cuivre(I) peuvent également être obtenus en partant d'un sel d'imidazolium et d'une base forte pour former *in situ* le carbène qui réagira ensuite avec une source de cuivre. Par exemple, c'est la méthode utilisée par l'équipe de Buchwald pour synthétiser Cu(IPr)Cl (Schéma 1.33).<sup>(79)</sup> Cette méthode nécessite néanmoins de travailler en milieu anhydre et anoxique à cause de la présence d'un carbène libre.

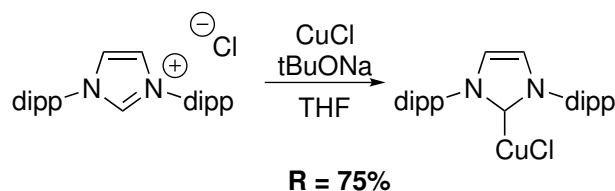
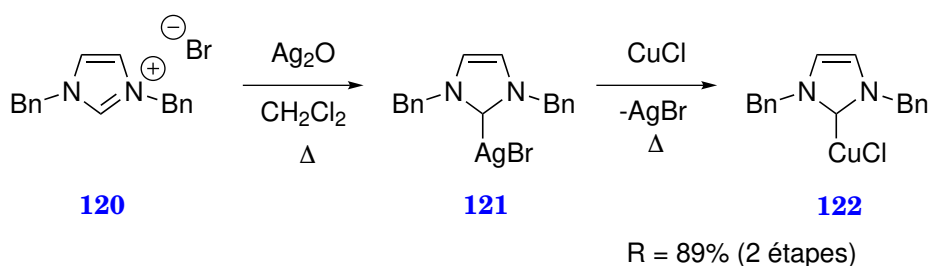


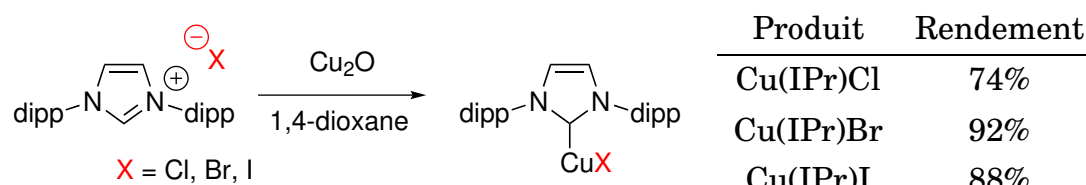
Schéma 1.33 – Synthèse d'un complexe Cu<sup>I</sup>-NHC *via* formation *in situ* du NHC libre.<sup>(79)</sup>

Pour obtenir un complexe Cu<sup>I</sup>-NHC, il est également possible de réaliser une transmétallation à partir d'un complexe Ag<sup>I</sup>-NHC. Cette méthode a été utilisée avec succès par Park *et al.*<sup>(80)</sup> Ils ont utilisé une approche *one-pot, two-steps*. Le complexe d'argent **121** est synthétisé à partir du sel d'imidazolium correspondant et Ag<sub>2</sub>O (Schéma 1.34). Quand la réaction est finie, ils ajoutent CuCl. Le complexe hétéroleptique **122** est obtenu avec un rendement de 89%.

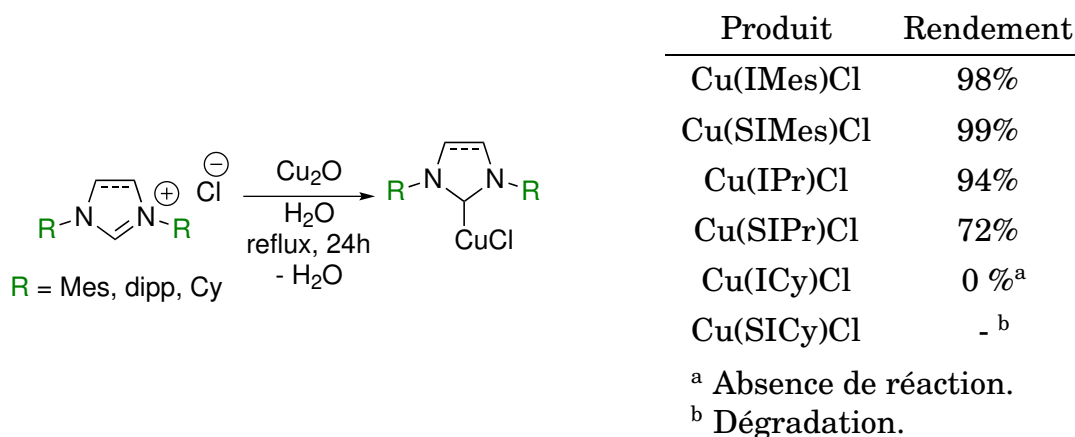
Les complexes Cu<sup>I</sup>-NHC peuvent également être obtenus par génération du carbène *in situ* en présence de base et d'une source de métal. Comme Ag<sub>2</sub>O, l'oxyde de cuivre(I) peut jouer ces deux rôles. Comme on peut le voir sur le Schéma 1.35, les complexes hétéroleptiques Cu(IPr)X (X = Cu, Br, I) ont été obtenus avec de très bon rendements.<sup>(81)</sup> Cependant les auteurs n'ont pas réussi à obtenir les complexes

Schéma 1.34 – Synthèse d'un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC par transmétallation.<sup>(80)</sup>

homoleptiques  $[\text{Cu}(\text{IPr})_2]\text{X}$  avec  $\text{X} = \text{BF}_4$  et  $\text{PF}_6$  (absence de réaction<sup>7</sup>). Tout comme la méthode à l'oxyde d'argent, ce procédé ne nécessite pas de travailler dans des conditions anoxiques ou anhydres.

Schéma 1.35 – Synthèse de complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC avec  $\text{Cu}_2\text{O}$ .<sup>(81)</sup>

L'équipe de Cazin a également montré que la métallation avec  $\text{Cu}_2\text{O}$  peut être réalisée en milieu aqueux mais elle nécessite un chauffage à reflux pendant 24 h (Schéma 1.36).<sup>(67)</sup> Les complexes sont obtenus avec de très bons rendements sauf  $\text{Cu}(\text{SIPr})\text{Cl}$  (72%). Les complexes  $\text{Cu}(\text{SICy})\text{Cl}$  ne peuvent être obtenus par cette méthode (absence de réaction pour l'un et dégradation du produit pour l'autre).

Schéma 1.36 – Synthèse de complexes de cuivre en milieu aqueux.<sup>(67)</sup>

Comme pour l'argent(I) (Schéma 1.26, page 30), Zhu *et al.* utilisent le chlorure de cuivre(I) comme source de métal et la 3-chloropyridine comme solvant (Schéma 1.37). Une base externe est ajoutée ( $\text{Na}_2\text{CO}_2$  ou  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Les rendements

7. D'après notre expérience, il est possible que cette absence de réaction soit due à un défaut de solubilité des sels d'imidazolium.

obtenus sont très bons. Il est intéressant de noter que  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  peut être utilisé, il sera réduit en cuivre(I) *in situ*. Les rendements sont alors un peu moins bons.<sup>(68)</sup>

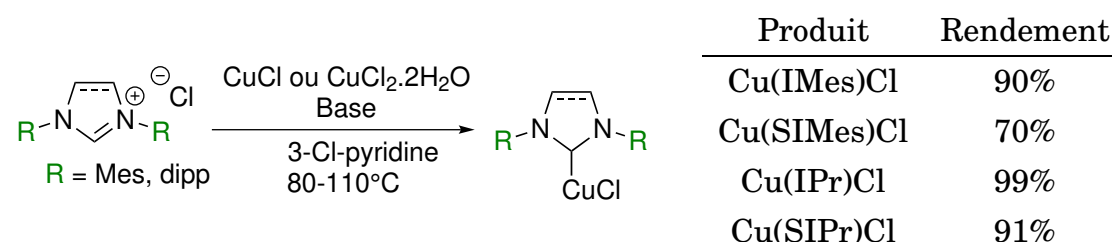


Schéma 1.37 – Synthèse de complexes de cuivre dans la 3-chloropyridine (rendements décrits dans le cas de l'utilisation de  $\text{CuCl}$ ).<sup>(68)</sup>

Notre équipe a également développé des conditions douces de synthèse de complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$ .<sup>(82)</sup> Pour cela, nous utilisons le chlorure de cuivre(I) et l'ammoniaque. Cette dernière forme un complexe soluble avec le cuivre ( $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]^+$ )<sup>(83,84)</sup>. Elle sert également de base pour déprotoner le sel d'imidazol(in)ium. Cette méthode nécessite tout de même de travailler sous argon pour ne pas oxyder  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]^+$ .

Les complexes chlorés sont obtenus en moins d'une heure à température ambiante. Les autres complexes nécessitent un temps de réaction et une température plus élevés (jusqu'à 5 h, à  $60^\circ\text{C}$ ). Dans tous les cas, les produits sont obtenus avec de très bons rendements (Schéma 1.38). Les produits précipitent dans le milieu mais leur filtration est difficile, ils sont alors isolés par extraction. Cette dernière permet d'enlever l'excédent de cuivre qui reste dans la phase aqueuse sous forme de  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ . La modulation des durées et des températures de réaction n'est pas corrélée, a priori, à des différences de réactivité mais à des variations dans la solubilité des sels de départ. Il y a tout de même un produit qui ne peut être obtenu par cette méthode,  $\text{Cu}(\text{IAd})\text{Cl}$ . Ceci peut s'expliquer par la différence de  $\text{p}K_a$  entre les différents sels d'imidazolium. Celui de l'acide conjugué de IAd est plus élevé d'environ 4 unités par rapport à celui de l'acide conjugué de IPr et IMes (Table 1.2, page 15).

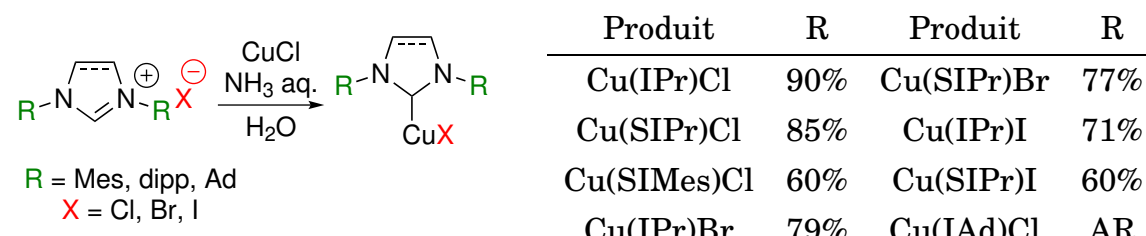


Schéma 1.38 – Métallation à l'ammoniaque de ligand : formation de complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  hétéroleptiques (AR = Absence de Réaction).<sup>(82)</sup>

La méthode a aussi été appliquée à des des ligands chélatants NHC-picolyle, pour donner des complexes de cuivre(I) dinucléaires luminescents. Dans la cas de cette application, le fait de ne pas utiliser une transmétallation via un complexe d'argent est un avantage important.<sup>(85)</sup>



Des complexes homoleptiques peuvent être également obtenus en utilisant cette méthode. Pour cela, il faut utiliser des sels d'imidazol(in)ium qui possèdent des contre-ions non-coordinants ( $\text{BF}_4^-$  ou  $\text{PF}_6^-$ ) et remplacer le chlorure de cuivre(I) par de l'oxyde de cuivre(I), ceci afin d'éviter les mélanges d'anions et la formation de complexes homoleptiques et hétéroleptiques. En raison de la mauvaise solubilité aqueuse des tétrafluoroborates et des hexafluorophosphates d'azolium, l'eau est remplacée par de l'éthanol 96% (Schéma 1.39). De plus, l'utilisation de l'éthanol favorise l'isolement des composés par simple filtration. Les complexes  $[\text{Cu}((\text{S})\text{IMes})_2](\text{Y})$  ( $\text{Y} = \text{BF}_4$  ou  $\text{PF}_6$ ) sont obtenus avec de très bons rendements (> 80%).

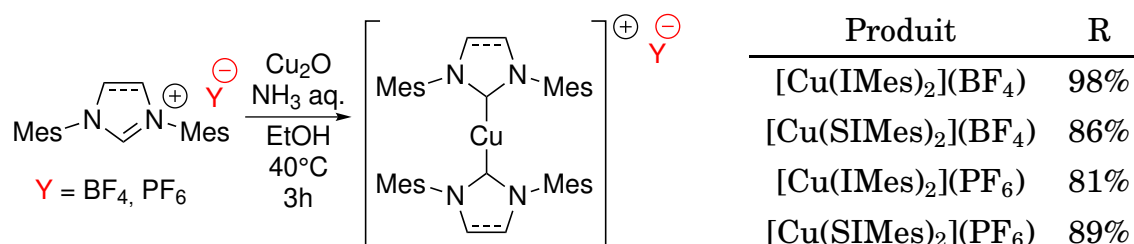


Schéma 1.39 – Méallation à l'ammoniaque : formation de complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC homoleptiques. <sup>(82)</sup>

L'équipe de Cazin a proposé une autre méthode de synthèse en conditions douces. <sup>(86)</sup> Le sel d'imidazolium est traité avec du  $\text{CuCl}$  et deux équivalents de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Le solvant utilisé est l'acétone. Après 24 h à  $60^\circ\text{C}$  les complexes hétéroleptiques  $\text{Cu}((\text{S})\text{IPr})\text{Cl}$  et  $\text{Cu}((\text{S})\text{IMes})\text{Cl}$  sont obtenus avec de très bon rendements (Schéma 1.40).

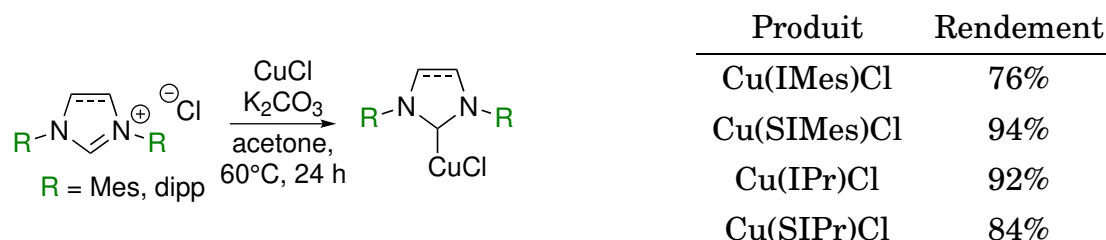
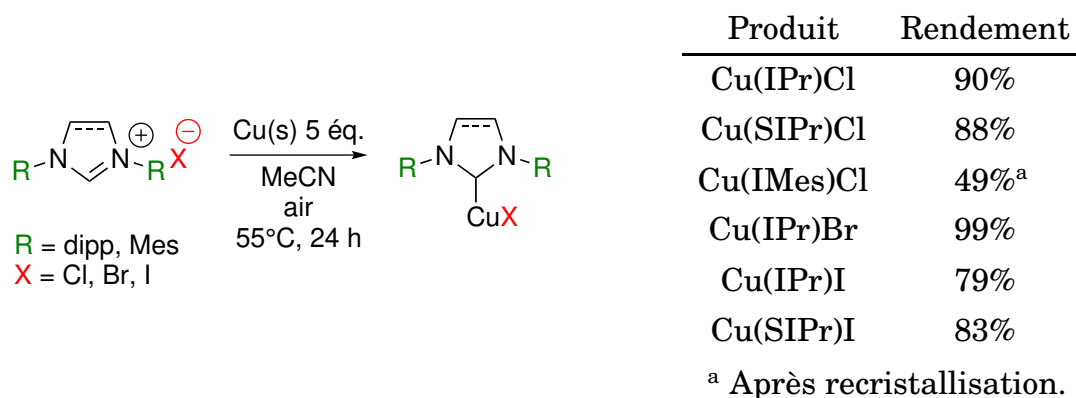
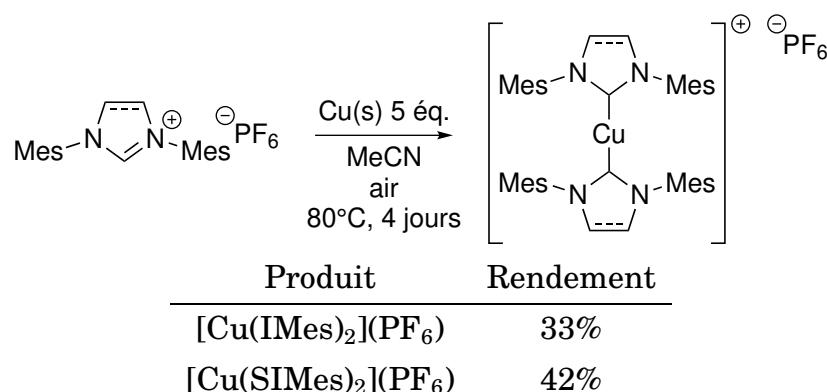


Schéma 1.40 – Synthèse de complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC hétéroleptiques en conditions douces. <sup>(86)</sup>

Liu *et al.* ont développé une méthode de synthèse où le sel de cuivre(I) généralement utilisé pour former le complexe est remplacé par du cuivre(0) en poudre très fine ( $74\ \mu\text{m}$ ). <sup>(87)</sup> La réaction se fait à l'air pour pouvoir oxyder le cuivre au cours de la réaction. Cette méthode a été appliquée à la synthèse de complexes hétéroleptiques (Schéma 1.41). On remarque que les rendements obtenus sont très bons pour les produits encombrés. Le seul exemple utilisant un NHC moins encombré voit son rendement chuter à 50%. <sup>8</sup>

Cette méthode a également été utilisée pour synthétiser  $[\text{Cu}(\text{IMes})_2](\text{PF}_6)$  et  $[\text{Cu}(\text{SIMes})_2](\text{PF}_6)$  avec des rendements moyens (Schéma 1.42).

8. Par analogie avec notre expérience, nous supposons que ce faible rendement est dû à l'obtention d'un mélange de complexes homo- et hétéroleptiques.

Schéma 1.41 – Synthèse de complexes Cu<sup>I</sup>–NHC hétéroleptiques à partir de cuivre en poudre<sup>(87)</sup>Schéma 1.42 – Synthèse de complexes Cu<sup>I</sup>–NHC homoleptiques à partir de cuivre en poudre<sup>(87)</sup>

Comme pour l'argent (voir Schéma 1.29, page 31), les imidazol(in)ium carboxylates peuvent être utilisés comme précurseurs dans la synthèse des complexes Cu<sup>I</sup>–NHC. Le Gall *et al.* ont été les premiers à appliquer cette stratégie pour les complexes de cuivre(I).<sup>(88)</sup> Ils ont obtenu des complexes homoleptiques en chauffant un imidazol(in)ium carboxylate en présence d'une source de cuivre(I) dans le THF à 60°C pendant 24 h (Schéma 1.43). Les rendements obtenus pour R = Mes sont bons pour les complexes dont le contre-ion est un halogénure (59-73%), ils sont très bons lorsque le contre-ion est non-coordinant (83-91%, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> et TfO<sup>-</sup>). Cependant, lorsque l'imidazolium carboxylate est encombré (R = dipp), le rendement est moyen (41%).

Ils ont également utilisé cette stratégie pour synthétiser des complexes hétéroleptiques en utilisant 1,2 équivalent de cuivre(I). Les composés substitués par des aromatiques (R = dipp, Mes) sont obtenus avec des rendements moyens à bons (57-75%). Le seul exemple avec un substituant alkyle (R = Ad) est obtenu avec un rendement moyen (45%).

Olszewski et Jaskólska ont appliqué la même méthode que pour l'argent à la synthèse de complexes hétéroleptiques Cu(NHC)Cl (voir Schéma 1.29, page 31).<sup>(73)</sup> Ils ont réalisé la décarboxylation des imidazol(in)ium carboxylates en chauffant les composés correspondants à 110°C, dans le toluène pendant 12 h (Schéma 1.44).

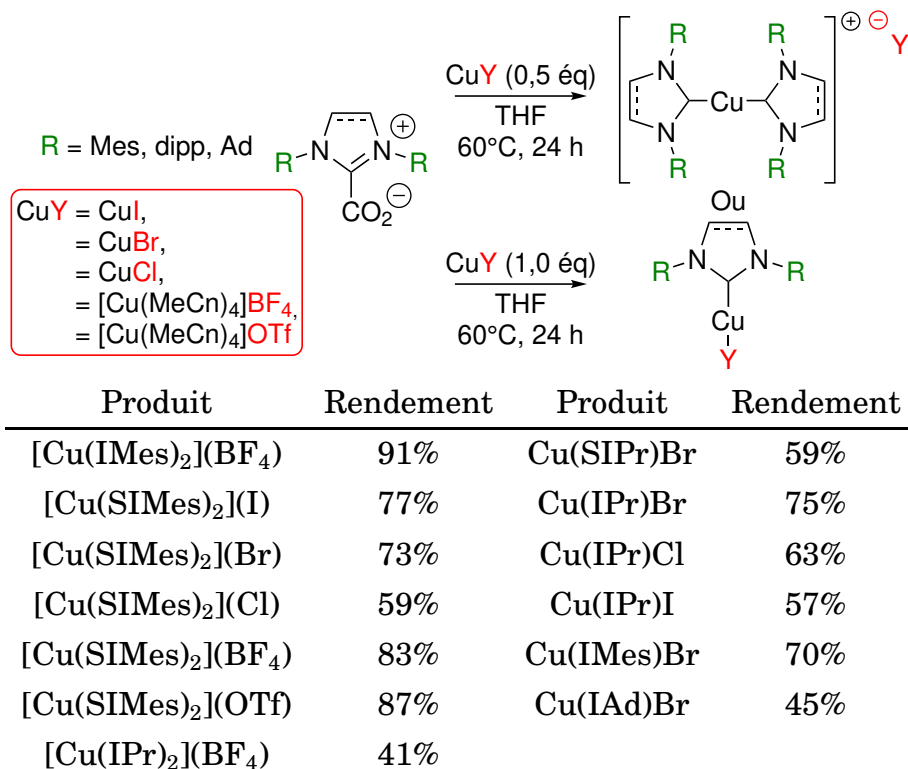


Schéma 1.43 – Synthèse de complexes de cuivre(I) à partir d'imidazol(in)ium carboxylates par Le Gall *et al.* <sup>(88)</sup>

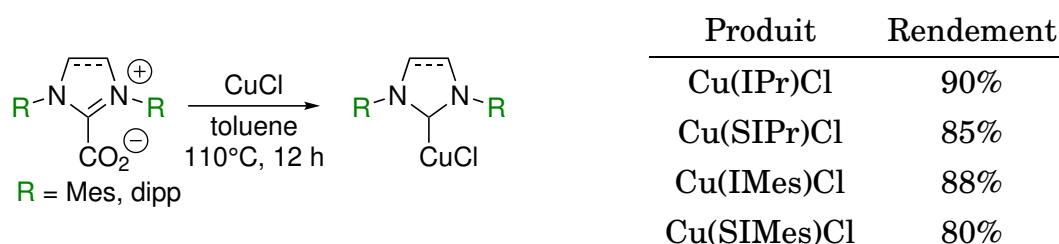
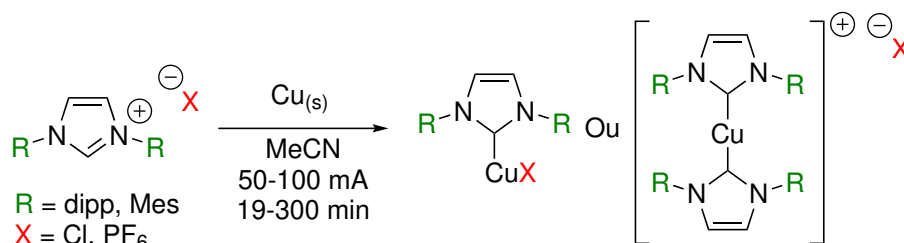


Schéma 1.44 – Synthèse de complexes de cuivre(I) à partir d'imidazol(in)ium carboxylates par Olszewski et Jaskólska. <sup>(73)</sup>

Les rendements obtenus sont meilleurs que la méthode de Le Gall *et al.* Ceci est certainement dû au choix du solvant. Olszewski et Jaskólska ont montré qu'en utilisant du chloroforme à 60°C (constante diélectrique = 4.2), ils obtenaient un mélange complexe hétéroleptique/homoleptique dans un rapport 50:50. En remplaçant le chloroforme par un solvant plus polaire comme l'acétonitrile (constante diélectrique = 37,5), ce ratio chute à 30:70. Le choix du toluène (constante diélectrique = 2,3), permet d'obtenir majoritairement le complexe hétéroleptique avec seulement des traces du complexe homoleptique. Le solvant choisi par Le Gall est le THF (constante diélectrique = 7,52<sup>(89)</sup>). Il est également possible qu'en appliquant leur protocole une partie de l'imidazol(in)ium carboxylate soit transformé en complexe homoleptique cationique et que ce dernier soit enlevé lors de la purification par chromatographie sur colonne.

Lake *et al.* ont développé une méthode électrosynthétique pour les complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$ .<sup>(90)</sup> Pour cela, ils utilisent les sel d'imidazolium comme précurseur et

des électrodes de cuivre dont une anode sacrificielle. À l'anode, le cuivre est oxydé en cuivre(I) et les sel d'imidazolium sont réduits en NHC correspondant à la cathode. Les complexes sont obtenus avec des rendements de 42% à 74% (Schéma 1.45). Les complexes homoleptiques nécessitent cependant un temps de réaction plus long. La réaction se fait en conditions anhydres et anaérobiques du fait de la présence de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  et de NHC libre.



Produit	Rendement
Cu(IPr)Cl	62%
Cu(IMes)Cl	59%
[Cu(IPr) <sub>2</sub> ](PF <sub>6</sub> )	42%
[Cu(IMes) <sub>2</sub> ](PF <sub>6</sub> )	74%

Schéma 1.45 – Synthèse de complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC par voie électrochimique.<sup>(90)</sup>

D'autres méthodes alternatives ont été développées. Landers et Navarro ont synthétisé des complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC en utilisant les micro-ondes de la même manière que pour les complexes d'argent (Schéma 1.30, page 31).<sup>(74)</sup> Ils ont obtenus des complexes hétéroleptiques avec des rendements allant de très bons à quasi-quantitatif (Schéma 1.46).

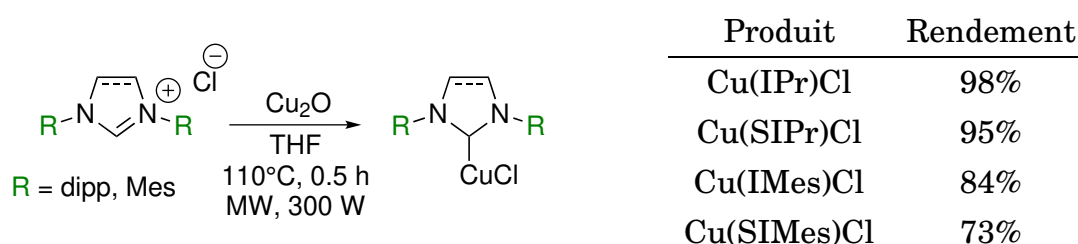
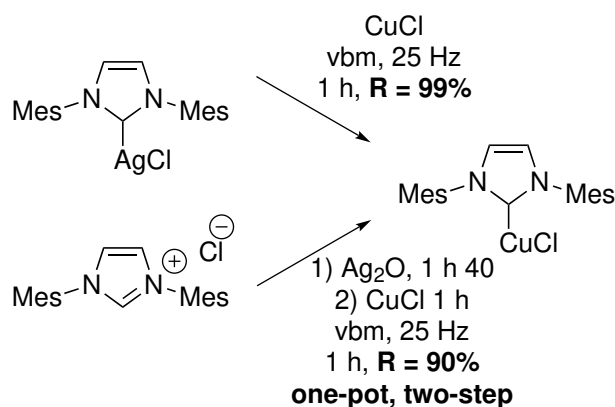


Schéma 1.46 – Synthèse de complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC aux micro-ondes.<sup>(74)</sup>

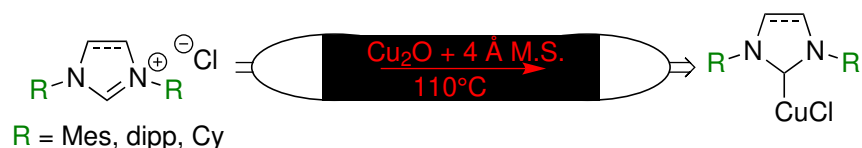
Beillard *et al.* ont montré qu'il était possible d'obtenir Cu(IMes)Cl par mécano-chimie (Schéma 1.47).<sup>(76)</sup> Deux méthodes sont possibles. La première consiste à utiliser Ag(IMes)Cl précédemment obtenu et le traiter dans un moulin à billes en présence de CuCl. Cu(IMes)Cl est alors obtenu de manière quasi-quantitative.

Il est également possible d'appliquer une méthode *one-pot, two-step* qui consiste à former Ag(IMes)Cl dans un moulin à billes et de le traiter avec du CuCl sans l'isoler. Cu(IMes)Cl est alors obtenu avec un rendement de 90% contre 81% en isolant le complexe d'argent intermédiaire.

Opalka *et al.* ont développé une méthode de synthèse en flux.<sup>(91)</sup> Une solution contenant le sel d'imidazol(in)ium passe à travers une colonne contenant du  $\text{Cu}_2\text{O}$

Schéma 1.47 – Synthèse de complexes Cu(IMes)Cl par mécano-chimie.<sup>(76)</sup>

et un tamis moléculaire 4 Å (Schéma 1.48). Ce dernier sert de diluant solide et à piéger l'eau formée au cours de la réaction. Le but de ce procédé est d'utiliser la chimie en flux pour obtenir des complexes instables et de les utiliser immédiatement comme catalyseur en injectant les réactifs. Ceci a été utilisé avec succès dans le cas d'une  $\beta$ -borylation d'un ester insaturé. Ceci est particulièrement bien illustré par l'exemple de Cu(SICy)Cl pour lequel d'autres méthodes de synthèse ont été décrites comme inapplicables (Schéma 1.36, page 34).



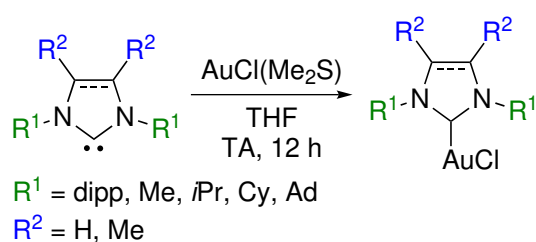
Produit	Rendement
Cu(SIMes)Cl	93%
Cu(IPr)Cl	94%
Cu(SICy)Cl	86%

Schéma 1.48 – Synthèse de complexes Cu<sup>I</sup>-NHC par chimie en flux.<sup>(91)</sup>

### 1.2.3 Complexes Au-NHC

Tout comme les complexes Ag<sup>I</sup>-NHC et Cu<sup>I</sup>-NHC, les complexes Au<sup>I</sup>-NHC peuvent être obtenus par traitement d'un NHC libre en présence d'une source d'or(I). Cette méthode a été appliquée avec succès par l'équipe de Nolan (Schéma 1.49).<sup>(92)</sup> Les complexes ont été obtenus avec de bons à de très bons rendements.

Cependant, cette voie de synthèse ne permet pas d'obtenir Au((S)IMes)Cl. Lorsque (S)IMes est traité avec du AuCl(Me<sub>2</sub>S), un mélange de complexes hétéro-leptiques/homoleptiques et d'or métallique est obtenu. Au((S)IMes)Cl peut tout de même être synthétisé grâce à la formation préalable du complexe d'argent correspondant et d'une transmétallation avec AuCl(Me<sub>2</sub>S). Au((S)IMes)Cl est alors obtenu avec des rendements moyens (51-63%).

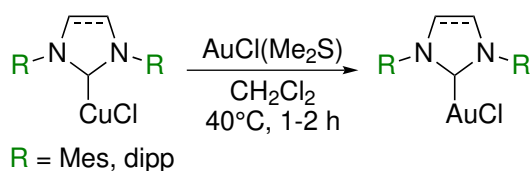


Produit	Rendement
Au(IPr)Cl	75%
Au(SIPr)Cl	81%
Au(IPrMe)Cl	58%
Au(IMe)Cl	58%
Au(ICy)Cl	67%
Au(IAd)Cl	78%

Schéma 1.49 – Synthèse de complexes Au-NHC hétéroleptiques *via* un NHC libre.<sup>(92)</sup>

Certains auteurs ont essayé de remplacer les complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$  comme pré-curseurs de transmétallation. L'équipe d'Albrecht a été la première à décrire la possibilité d'utiliser des complexes de cuivre pour obtenir des complexes de ruthénium.<sup>(93)</sup> Suite à ce succès, Furst et Cazin ont utilisé ce principe pour obtenir des complexes d'or à partir de complexes de cuivre(I).<sup>(64)</sup> Ces derniers sont obtenus à partir de sels d'imidazol(in)ium et de  $\text{Cu}_2\text{O}$  tel que décrit Schéma 1.36, page 34.<sup>(67)</sup>

Les complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  sont ensuite traités avec du  $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$  (Schéma 1.50).  $\text{Au}(\text{IMes})\text{Cl}$  et  $\text{Au}(\text{SIMes})\text{Cl}$  sont obtenus après 1 h de réaction.  $\text{Au}(\text{IPr})\text{Cl}$  nécessite un temps de réaction un peu plus long (2h). Cependant, lorsque  $\text{Cu}(\text{SIPr})\text{Cl}$  est utilisé, le complexe d'or se dégrade et ne peut être isolé. Ceci est étonnant du fait de la grande stabilité attendue pour les complexes d'or



Produit	Rendement
Au(IMes)Cl	71%
Au(SIMes)Cl	90%
Au(IPr)Cl	84%
Au(SIPr)Cl	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dégradation.

Schéma 1.50 – Synthèse de complexes  $\text{Au}^{\text{I}}-\text{NHC}$  hétéroleptiques par transmétallation d'un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$ .<sup>(64)</sup>

Zhu *et al.* ont développé une méthode de synthèse de complexes  $\text{Au}^{\text{I}}-\text{NHC}$  à partir du sel d'imidazol(in)ium correspondant.<sup>(68)</sup> Ce procédé utilise de l'or(III) ( $\text{MAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{M} = \text{K}$  ou  $\text{Na}$ ) qui sera réduit *in situ*. La base utilisée est soit du  $\text{K}_2\text{CO}_3$  soit du  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Après différents essais, le solvant de choix se trouve être la 3-chloropyridine. Les produits sont généralement obtenus avec de très bons rendements (Schéma 1.51).

Les auteurs ont montré que ces conditions permettent de réduire un complexe d'or(III) en complexe d'or(I). Pour cela, un mélange équimolaire de  $\text{Au}(\text{IMes})\text{Cl}$  et  $\text{Au}(\text{IMes})\text{Cl}_3$  dans de la 3-chloropyridine et en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  est mélangé à température ambiante pendant 12 h. Les auteurs constatent la totale conversion de  $\text{Au}(\text{IMes})\text{Cl}_3$  en  $\text{Au}(\text{IMes})\text{Cl}$ .

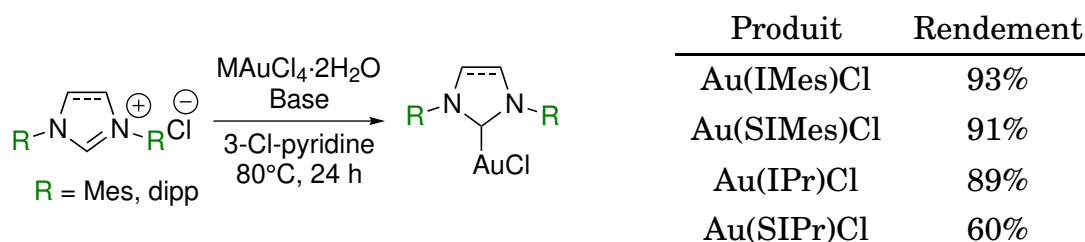


Schéma 1.51 – Synthèse de complexes  $\text{Au}^{\text{I}}\text{-NHC}$  hétéroleptiques à partir d' $\text{Au}^{\text{III}}$ .<sup>(68)</sup>

Les auteurs ont ensuite tenté de voir si leur procédé pouvait être appliqué à la synthèse de complexes d'argent ou de cuivre, ce qui a déjà été discuté précédemment (Schéma 1.26, page 30 et Schéma 1.37, page 35).

Deux groupes ont presque simultanément développé une méthode de synthèse qui passe par la formation d'un intermédiaire de la forme  $[\text{NHC} \cdot \text{H}]^+[\text{AuCl}_2]^-$ . Tout d'abord, l'équipe de Gimeno propose la synthèse préalable de cet intermédiaire puis l'ajout d'une base ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ).<sup>(69)</sup> La formation de l'intermédiaire se fait rapidement (15 min). Les complexes  $\text{Au}^{\text{I}}\text{-NHC}$  sont obtenus avec de très bons rendements (Voie I, Schéma 1.52). Une approche *one-pot* de ce protocole donne des rendements similaires.

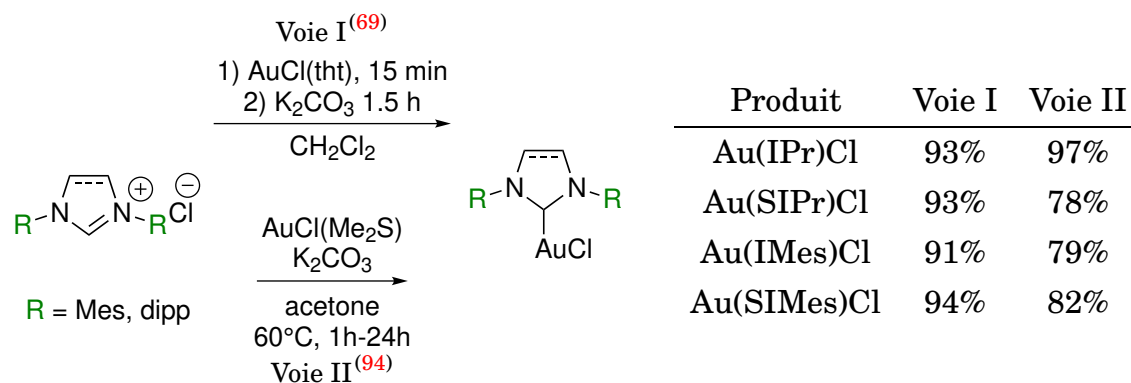


Schéma 1.52 – Synthèse de complexes  $\text{Au}^{\text{I}}\text{-NHC}$  hétéroleptiques *via* un intermédiaire  $[\text{NHC} \cdot \text{H}]^+[\text{AuCl}_2]^-$ .<sup>(69,94)</sup>

L'équipe de Nolan a développé une méthode de synthèse très similaire à celle de Gimeno (Voie II, Schéma 1.52).<sup>(94)</sup> La réaction se fait dans l'acétone. Globalement, les rendements sont moins bons. Les sels d'imidazolium nécessitent également un temps de réaction très longs (24 h).

Les deux équipes ont identifié l'intermédiaire  $[\text{NHC} \cdot \text{H}]^+[\text{AuCl}_2]^-$  par RMN  $^1\text{H}$ . L'équipe de Nolan a réussi à cristalliser ce composé et a pu confirmer sa structure par DRX.

Fèvre *et al.* ont montré qu'il était possible d'utiliser des hydrogénocarbonates d'imidazol(in)ium comme précurseur de NHC.<sup>(70)</sup> Ils ont montré que ces sels sont en équilibre en solution avec les carboxylates d'imidazol(in)ium correspondants qui sont eux-mêmes des précurseurs de NHC (Schéma 1.53). Les hydrogénocarbonates d'imidazol(in)ium peuvent être obtenus par simple métathèse d'anions à partir des chlorures d'imidazol(in)ium correspondants avec de bons rendements (> 71%). Les

contre-ions initiaux de l'hydrogénocarbonate et de l'imidazol(in)ium seront choisis pour former un sel insoluble dans le milieu et favoriser la réaction.

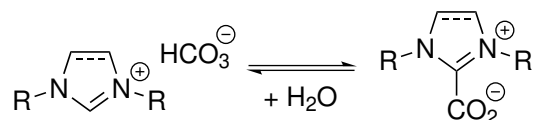


Schéma 1.53 – Équilibre en solution entre un hydrogénocarbonate d'imidazol(in)ium et un carboxylate d'imidazol(in)ium.<sup>(70)</sup>

Ces sels peuvent ensuite conduire à la synthèse de complexes  $\text{Au}^{\text{I}}\text{-NHC}$  en les chauffant à  $50^{\circ}\text{C}$  dans du THF pendant 1 h en présence de  $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$  (Schéma 1.54). Les rendements obtenus sont très bons.

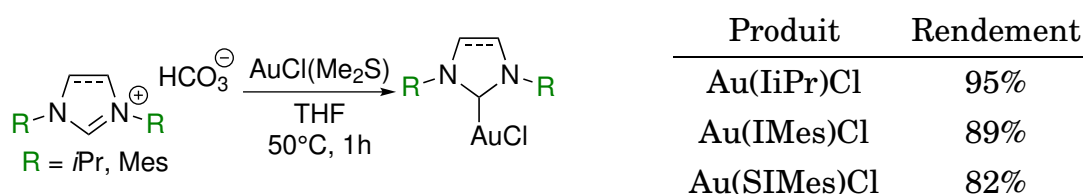


Schéma 1.54 – Synthèse de complexes  $\text{Au}^{\text{I}}\text{-NHC}$  hétéroleptiques à partir d'hydrogénocarbonates d'imidazol(in)ium.<sup>(70)</sup>

Comme pour les complexes d'argent et de cuivre (Schéma 1.30, page 31 et Schéma 1.46, page 39), les micro-ondes peuvent être utilisés pour synthétiser des complexes  $\text{Au}^{\text{I}}\text{-NHC}$ . Landers et Navarro ont obtenu  $\text{Au}((\text{S})\text{IPr})\text{Cl}$  en chauffant  $(\text{S})\text{IPr} \cdot \text{HCl}$  aux micro-ondes en présence de  $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$  et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans du xylène à  $200^{\circ}\text{C}$  pendant 2 h. Les complexes sont obtenus avec de très bons rendements (Schéma 1.55).<sup>(74)</sup>

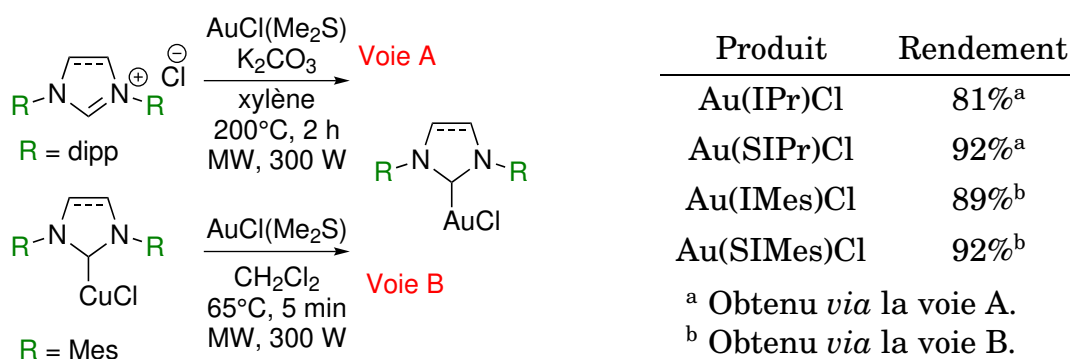


Schéma 1.55 – Synthèse de complexes  $\text{Au}^{\text{I}}\text{-NHC}$  aux micro-ondes.<sup>(74)</sup>

Cependant, en appliquant cette méthode à la synthèse de  $\text{Au}((\text{S})\text{IMes})\text{Cl}$ , un mélange de produits est obtenu. Une autre méthode est alors envisagée qui consiste à réaliser la transmétallation du complexe de cuivre correspondant.  $\text{Cu}((\text{S})\text{IMes})\text{Cl}$  est chauffé pendant 5 min à  $65^{\circ}\text{C}$  dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en présence de  $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$ . Ceci conduit à la formation de  $\text{Au}((\text{S})\text{IMes})\text{Cl}$  avec de très bons rendements ( $\approx 90\%$ ).

La mécano-chimie peut également être utilisée pour synthétiser des complexes  $\text{Au}^{\text{I}}\text{-NHC}$ . De la même manière que pour la synthèse de  $\text{Cu}(\text{IMes})\text{Cl}$  (Schéma 1.47,



page 40), Au(IMes)Cl peut être obtenu par deux méthodes. On peut réaliser une transmétallation à partir de Ag(IMes)Cl (également obtenu par mécanochemie) et AuCl(Me<sub>2</sub>S) (Schéma 1.56). Le rendement de la réaction est alors quasi-quantitatif.

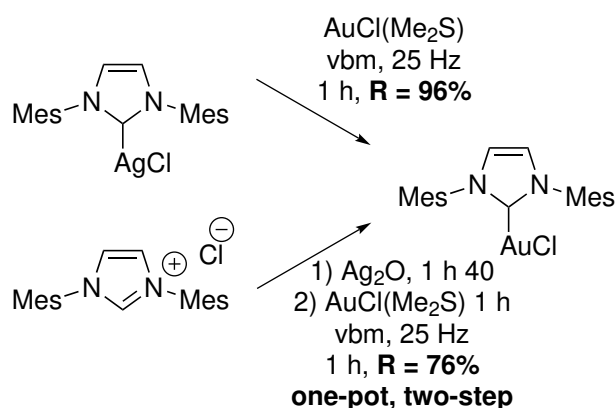


Schéma 1.56 – Synthèse de complexes Au(IMes)Cl par mécanochemie.<sup>(76)</sup>

Une approche *one-pot, two-step* peut également être envisagée. Tout d'abord Ag(IMes)Cl est synthétisé dans un moulin à billes à partir de IMes · HCl et Ag<sub>2</sub>O. AuCl(Me<sub>2</sub>S) est alors ajouté dans le milieu. Le rendement global est très bon.

L'or est le seul métal monétaire pour lequel des complexes à un degré d'oxydation supérieur à +I peuvent être facilement obtenus. Contrairement aux complexes Au<sup>I</sup>-NHC, les complexes d'or(III) ne peuvent cependant pas être obtenus par métallation directe. En effet, l'équipe de Nolan a tenté d'obtenir Au(IPr)Cl<sub>3</sub> en utilisant IPr et AuCl<sub>4</sub><sup>-</sup> comme source de métal.<sup>(95)</sup> Cependant, ce procédé a conduit à la formation d'or(0) métallique. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel a montré une dégradation majoritaire du NHC et une formation minoritaire de Au(IPr)Cl (20%).

Pour obtenir un complexe d'or(III), ils ont décidé d'oxyder un complexe Au<sup>I</sup>-NHC. Pour cela, ils ont réalisé l'addition oxydante de Br<sub>2</sub> sur un complexe de type Au(NHC)Br (Schéma 1.57). Tous les complexes Au(NHC)Br<sub>3</sub> ont été obtenu avec de très bons rendements (> 84%).

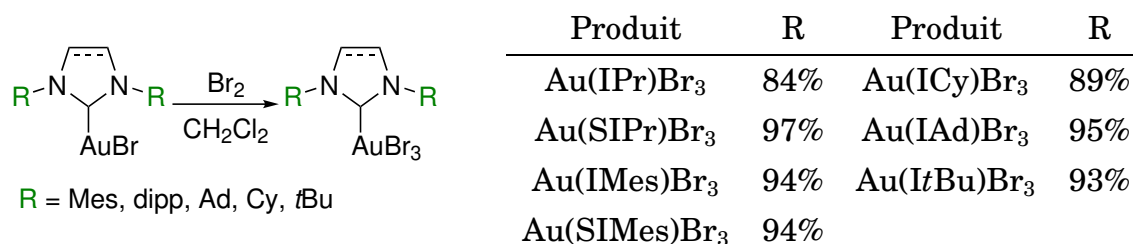
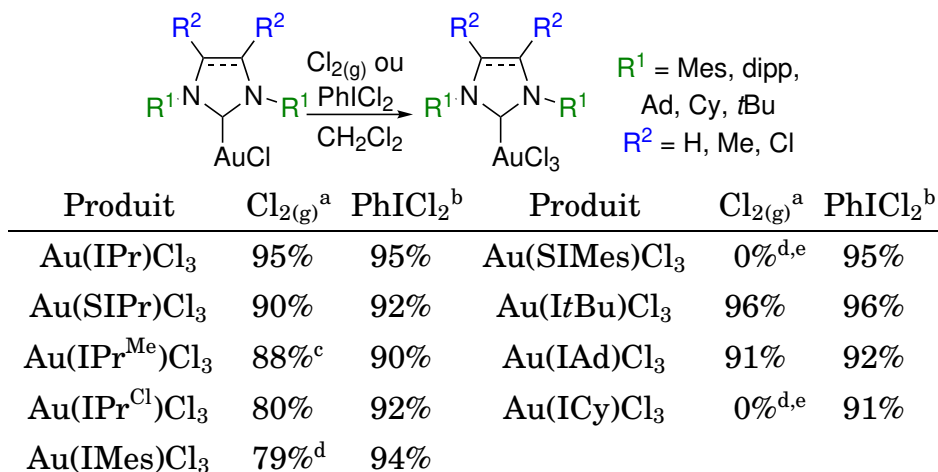


Schéma 1.57 – Synthèse de complexes Au(NHC)Br<sub>3</sub> par addition oxydante de Br<sub>2</sub>.<sup>(95)</sup>

Il est également possible d'obtenir des complexes de type Au(NHC)Cl<sub>3</sub>. Pour cela, on va réaliser une addition oxydante de deux Cl<sup>-</sup> sur un complexe Au(NHC)Cl. Cette méthode a été utilisée par l'équipe de Nolan. Tout d'abord, de manière analogue à la synthèse des complexes Au(NHC)Br<sub>3</sub>, ils ont utilisé du dichlore comme agent de chloration.<sup>(96,97)</sup> Cette méthode nécessite de faire barboter

du  $\text{Cl}_{2(g)}$  dans une solution de  $\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}$  à basse température. Comme on peut le voir Schéma 1.58, les complexes sont obtenus avec de très bons rendements mais cette méthode n'est pas généralisable. En effet, il n'est pas possible d'isoler les produits  $\text{Au}(\text{SIMes})\text{Cl}_3$  et  $\text{Au}(\text{ICy})\text{Cl}_3$  (dégradation du complexe).



<sup>a</sup> Faire barboter  $\text{Cl}_{2(g)}$  dans une solution de  $\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}$  à  $-78^\circ\text{C}$ . Retour à TA sur 5 h.

<sup>b</sup> Une solution de  $\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}$  et  $\text{PhICl}_2$  est agitée à température ambiante pendant une nuit.

<sup>c</sup> Mélange de  $\text{Au}(\text{IPr}^{\text{Me}})\text{Cl}_3$  et de **123** (rapport 1,5:1).

<sup>d</sup> Réaction à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 7 h.

<sup>e</sup> Dégradation du produit.

Schéma 1.58 – Synthèse de complexes  $\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}_3$ .<sup>(95)</sup>

On peut également noter que dans le cas de la synthèse du complexe  $\text{Au}(\text{IPr}^{\text{Me}})\text{Cl}_3$ , en utilisant cette méthode, le produit n'est pas pur. Il est obtenu dans un mélange  $\text{Au}(\text{IPr}^{\text{Me}})\text{Cl}_3$ /**123** (1,5:1, Schéma 1.59).<sup>(96)</sup>

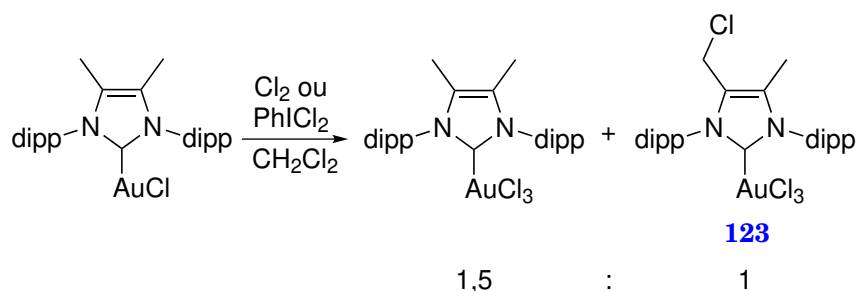


Schéma 1.59 – Mélange de produits obtenu lors de l'addition oxydante de  $\text{Cl}_2$  sur  $\text{Au}(\text{IPr}^{\text{Me}})\text{Cl}$ .<sup>(96)</sup>

Afin d'améliorer le protocole et de pouvoir le généraliser, ils ont décidé de changer l'agent de chloration et ont remplacé  $\text{Cl}_{2(g)}$  par du  $\text{PhICl}_2$ , facilement synthétisable.<sup>(98)</sup> La réaction peut alors se faire à température ambiante et tous les complexes sont obtenus avec d'excellents rendements ( $> 90\%$ ). Avec cette méthode, le sous-produit **123** ne se forme pas dans le cas de la synthèse de  $\text{Au}(\text{IPr}^{\text{Me}})\text{Cl}_3$ .

Il est également possible d'obtenir des complexes contenant deux ligands NHC avec ce type de méthode. Par exemple, Jothibasur *et al.* ont synthétisé  $[\text{Au}(\text{}^i\text{Pr}_2\text{-bimy})_2\text{I}_2](\text{BF}_4)$  à partir de  $[\text{Au}(\text{}^i\text{Pr}_2\text{-bimy})_2](\text{BF}_4)$  par addition oxydante de  $\text{I}_2$ .<sup>(99)</sup> Le produit est obtenu avec un très bon rendement (92%).

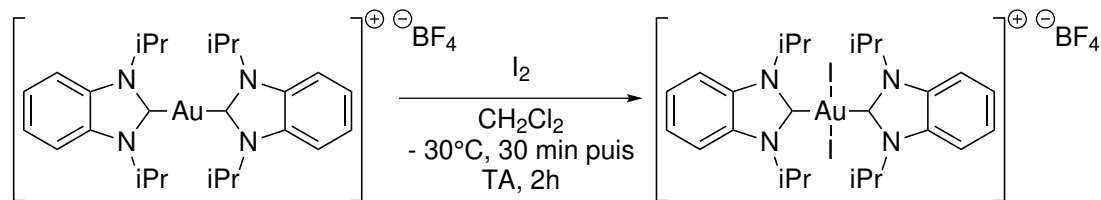


Schéma 1.60 – Synthèse de  $[\text{Au}(\text{}^i\text{Pr}_2\text{-bimy})_2\text{I}_2](\text{BF}_4)$ .<sup>(99)</sup>

### 1.3 Fonctionnalisation de NHC par cycloaddition azoture-alcyne

Comme nous avons pu le voir page 16, la modification des substituants d'un NHC ne change quasiment pas sa donicité contrairement aux phosphines. Ceci fait donc des NHC de bons candidats à la fonctionnalisation. Dans cette thèse, la fonctionnalisation sera définie comme étant la modification synthétique du squelette d'un ligand de «référence» ne portant que des substituants aryle ou alkyle avec des groupements donnant à ce complexe de nouvelles propriétés. Ces dernières peuvent être : la réactivité avec l'ajout de groupes fonctionnels, la modification de la solubilité avec l'ajout de groupements polaires/chargés, la chiralité, la reconnaissance biomoléculaire, la recyclabilité, etc..<sup>(100)</sup>

Cette définition peut être affinée en fonction du moment de l'ajout de la nouvelle fonction. Si celui-ci se fait sur un (pré)ligand, on parlera de pré-fonctionnalisation ; si la modification est faite sur un complexe, on parlera de post-fonctionnalisation.<sup>(100)</sup>

Dans le cas de la pré-fonctionnalisation, la fonction est ajoutée à un moment donné de la synthèse du (pré)ligand. Dans le Schéma 1.61, cette étape est faite schématiquement juste avant la métallation mais elle aurait très bien pu avoir lieu plus tôt dans la synthèse. L'ajout de ce nouveau groupement peut impliquer de devoir optimiser toutes les étapes de synthèse organique et organométallique suivant l'ajout de la fonction. Ces modifications seront à multiplier par le nombre de composés finaux à obtenir.

Dans le cas de la post-fonctionnalisation, un point d'ancrage pour la future fonction est à ajouter à la molécule. Une fois le complexe obtenu, il peut être diversifié par la fonctionnalisation. L'idéal pour cette étape est d'avoir des conditions générales pour permettre une synthèse divergente d'un ensemble de composés à partir d'un complexe fonctionnalisable unique. Pourvu que ce dernier soit facilement accessible en quantité suffisante, cette stratégie est beaucoup plus efficace pour obtenir des familles de composés.

Dans tous les cas, le point d'ancrage et/ou la fonction ajoutée doivent être compatibles avec la synthèse du ligand. En effet, comme nous avons pu le voir dans le cas de la synthèse de (S)IMes · HCl (Schéma 1.16, page 25 et Schéma 1.17, page 25), des étapes de réduction et de cyclisation en conditions acides sont employées.

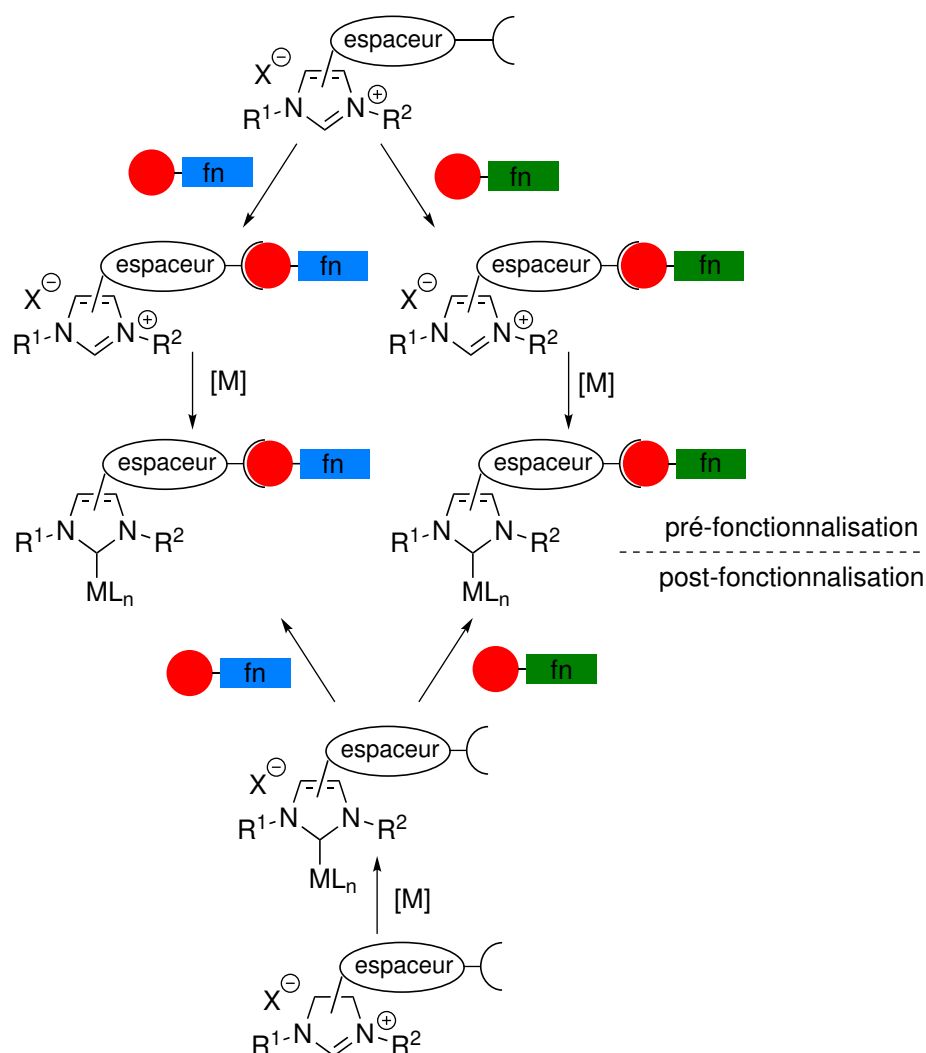


Schéma 1.61 – Schéma général de pré/post-fonctionnalisation (fn = fonction).

Dans cette thèse, nous nous intéresserons uniquement aux réactions de fonctionnalisation *via* une cycloaddition azoture-alcyne (AAC). Cette réaction permet de former des 1,2,3-triazoles. Elle a été découverte par Dimroth dans les années 1900 et a été étudiée de façon détaillée et en mobilisant les concepts du contrôle orbitalaire de la réactivité au milieu du même siècle par Huisgen à qui l'on associe désormais la réaction.<sup>(101,102)</sup> La réaction de Huisgen est une cycloaddition [3+2] thermiquement activée entre un alcyne et un azoture. Si l'on utilise un alcyne dissymétrique, la réaction conduit à la formation des deux régioisomères du triazole (1,4 et 1,5) dans un rapport presque équimolaire, ce qui limite fortement l'intérêt en synthèse, sauf dans de rares cas où l'encombrement stérique permet une meilleure régiosélectivité.

L'AAC a ensuite été popularisée par Sharpless dans l'article introduisant le concept de «chimie click».<sup>(103)</sup> Il la considère comme étant la «*crème de la crème*» (*cream of the crop*) de cette famille de réaction, dans un premier temps dans le cas des cycloadditions avec les alcynes internes symétriques électroniquement activés. Les azotures sont en effet faciles à insérer dans une molécule. On peut réaliser une substitution nucléophile sur une chaîne alkyle avec l'ion N<sub>3</sub><sup>-</sup>. Pour un azoture aromatique, le plus simple est de réaliser la diazotation d'une aniline et de faire

réagir  $N_3^-$  et sur le sel de diazonium ainsi obtenu. Les alcynes peuvent être ajoutés à une molécule, par exemple, grâce à un couplage de Sonogashira ou par la réaction de Corey-Fuchs.

Un avantage intéressant de ces deux groupes fonctionnels est le fait qu'ils soient quasiment inexistantes dans des molécules naturelles. De plus, ces deux fonctions ne réagissent pas avec d'autres groupements fréquents en milieu biologique, on parle alors de bio-orthogonalité.<sup>(104–106)</sup>

Plusieurs méthodes sont possibles pour réaliser une AAC. La première méthode qui découle directement de la réaction de Huisgen consiste à utiliser un alcyne symétriques portant des groupements électro-attracteurs. Le produit obtenu sera alors un triazole trisubstitué en 1,4,5 **124** (Schéma 1.62).<sup>(103)</sup>

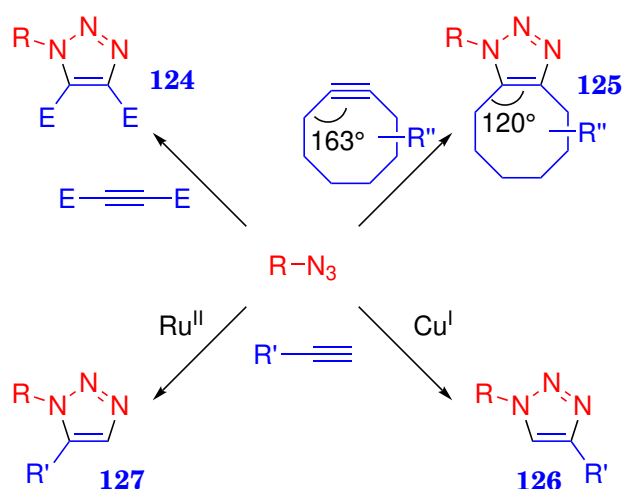


Schéma 1.62 – Schéma général de la cycloaddition azoture-alcyne (E = groupement électro-attracteur). En haut, à gauche : AAC thermique ; en haut, à droite : SPAAC ; en bas, à droite : CuAAC ; en bas, à gauche : RuAAC.

La réaction qui a vraiment relancé l'intérêt pour l'AAC est la CuAAC (cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre(I)). Deux équipes ont presque simultanément publié leurs travaux présentant cette réaction : celle de Sharpless<sup>(107)</sup> et celle de Meldal.<sup>(108)</sup> La réaction est ici catalysée avec du cuivre(I). Elle peut être ainsi réalisée à température ambiante. Mais son plus gros avantage est qu'elle ne conduit qu'au seul régioisomère 1,4 **126** (Schéma 1.62).

Quelques années après la découverte de la CuAAC, l'équipe de Bertozzi a développé une méthode qui n'utilise pas de cuivre(I). Elle a cherché à éliminer de la réaction car, pour des applications biologiques, le cuivre(I) libre est toxique pour les bactéries et les cellules eucaryotes. L'équipe a pour cela utilisé la tension de cycle pour promouvoir l'AAC. En effet, ils se sont basés sur des observations de Wittig et Krebs concernant la réaction explosive entre le cyclooctyne et l'azoture de phényle qui donne un produit unique, un triazole bicyclique.<sup>(109)</sup>

L'équipe de Bertozzi a ainsi développé la SPAAC (cycloaddition azoture-alcyne favorisée par la tension de cycle).<sup>(110)</sup> L'angle de liaison au sein du dérivé de la cyclooctyne est de  $163^\circ$  (au lieu de  $180^\circ$ ) ce qui diminue l'énergie de l'état de transition (Schéma 1.62). L'angle de liaison dans le triazole est de  $120^\circ$ , ce qui est beaucoup plus compatible avec la géométrie du cyclooctyne. Le produit est donc

stabilisé par perte de tension de cycle. Cette tension de cycle permet de diminuer l'énergie de l'état de transition car sa géométrie est proche de celle du produit final.

Pour compléter la panoplie, il manque une méthode de synthèse qui permet d'obtenir le régiosomère 1,5 **127** (Schéma 1.62). Zhang *et al.* ont montré l'efficacité d'un complexe de ruthénium(II) ( $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ ) dans cette optique.<sup>(111)</sup>

Dans la suite, seront d'abord présentées les méthodes de fonctionnalisation pour des NHC portant au moins une fonction alcyne. A ce jour, c'est le cas le plus courant. Ensuite, des méthodes se basant sur des NHC portant des azotures seront présentées. Peu d'exemples sont présents dans la littérature. Par soucis de clarté toutes les synthèses ne sont pas décrites. Dans ces cas-là, les produits sont présentés pour montrer les types de fonctionnalisation apportés à la molécule. Ces sujets avaient été traités en 2015 dans une microrevue publiée par l'équipe.<sup>(100)</sup> Nous nous focaliserons donc sur un certain nombre d'exemples parus plus récemment.

### 1.3.1 Alcyne présent sur le ligand

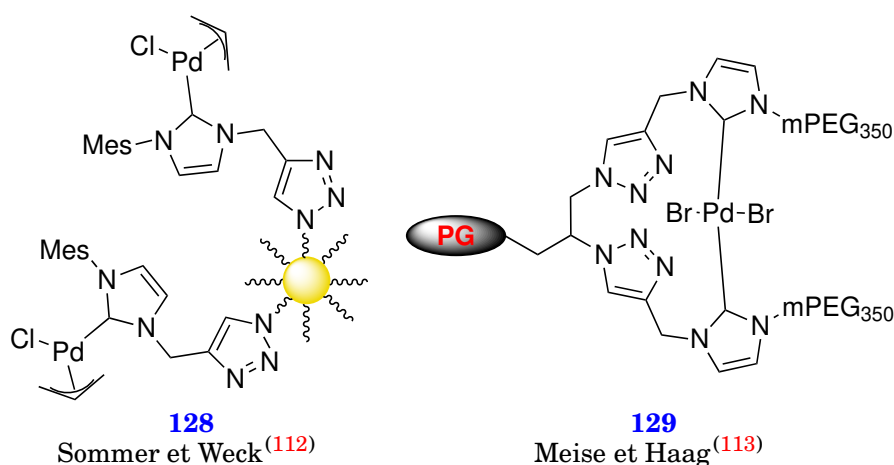
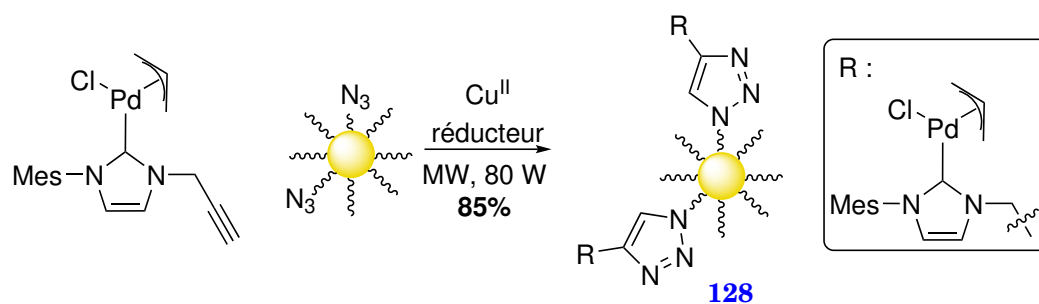


Figure 1.7 – Exemples de complexes supportés (PG = polycérol, mPEG = méthoxy-poly(éthylène glycol)).

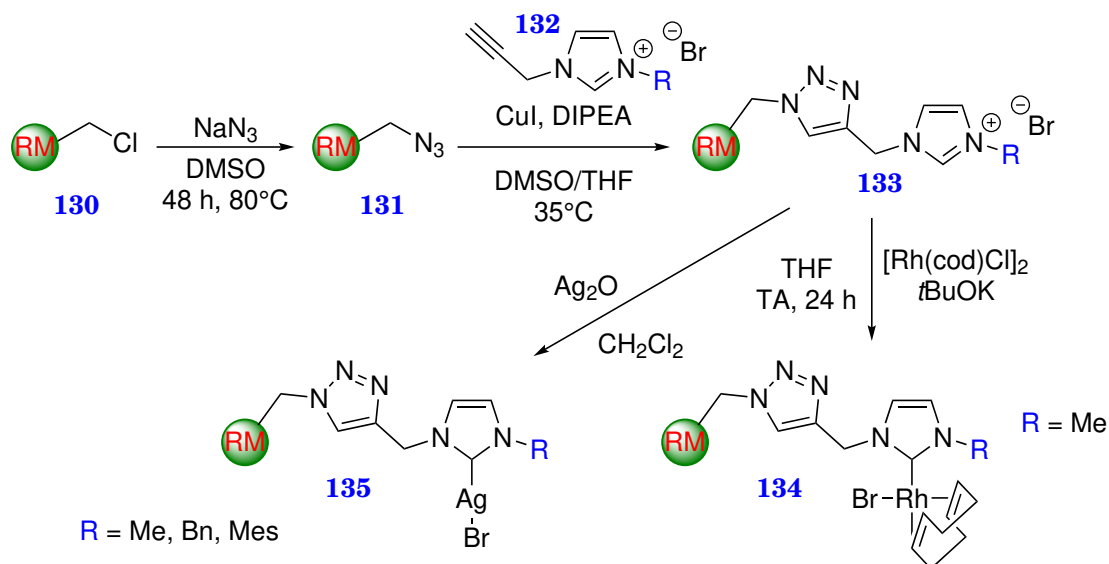
A notre connaissance, le premier exemple de fonctionnalisation de complexes métal-NHC a été réalisé par Sommer et Weck.<sup>(112)</sup> Ils ont greffé des complexes de palladium sur des nanoparticules d'or par CuAAC (**128**, Schéma 1.63, réduction *in situ* de cuivre(II) aux micro-ondes). Ils considèrent que ces dernières peuvent faire un bon support car elles ont des propriétés ajustables, telles que leur solubilité dans des solvants organiques et aqueux communs et la taille des particules. Les complexes supportés ainsi obtenus ont été testés comme catalyseur dans un couplage de Suzuki entre des aryles chlorés et des acides phénylboroniques. Les rendements sont comparables à ceux obtenus pour des complexes Pd-NHC homogènes analogues. Ceci veut dire que les complexes immobilisés retiennent leur activité catalytique, ce qui est le défi qu'il faut relever habituellement lors de l'immobilisation de catalyseurs sur des supports.

L'équipe de Haag a, quant à elle, proposé de fonctionnaliser des complexes de palladium(II) avec des polyglycérol (**129**, Figure 1.7).<sup>(113,114)</sup> L'objectif est d'obtenir des complexes supportés solubles dans l'eau pour les appliquer dans des réactions catalytiques respectant les critères de la chimie verte. Les complexes sont obtenus

Schéma 1.63 – Post-fonctionnalisation avec des nanoparticules d'or.<sup>(112)</sup>

par pré-fonctionnalisation *via* une CuAAC (réduction *in situ* de cuivre(II)). Ces produits se comportent comme de bons catalyseurs dans le cadre de couplage de Suzuki.

He *et al.* ont quant à eux proposé de greffer des complexes métal-NHC sur une résine.<sup>(115,116)</sup> Tout d'abord, les chlores de la résine de Merrifield **130** sont remplacés par des azotures. La CuAAC entre la résine modifiée **131** et le sel d'imidazolium **132** est faite avec un sel de cuivre (I) et une base. Les complexes d'argent(I) **135** ou de rhodium(I) **134** sont obtenus par métallation. Le complexe supporté **134** a été testé dans le cadre de l'addition d'acides aryleboronique sur des aldéhydes. Une étude de recyclabilité a été faite et montre que le complexe perd un peu de son activité après cinq réactions. Le complexe **135** a été utilisé dans une réaction A<sup>3</sup> (réaction multicomposant entre un aldéhyde, un alcyne et une amine). Sa recyclabilité est presque identique au complexe précédent.

Schéma 1.64 – Synthèse des complexes **134** et **135** supportés sur une résine (RM = résine de Merrifield).<sup>(115,116)</sup>

Les complexes métal-NHC peuvent également être greffés sur des polymère en étoile. L'équipe de Rodionov a pré-fonctionné des ligands *via* la CuAAC (Cu<sup>I</sup> et une base) pour obtenir des complexes ou des analogues du PEPPSI **24** et au catalyseur de Grubbs de 2<sup>nd</sup>e génération **26** (Figure 1.1, page 11). La présence des complexes au cœur des polymères empêche leur agrégation en nanoparticules. Ceci

permet une bonne recyclabilité et empêche le relargage de palladium dans le milieu.

Le complexe **136** a été utilisé pour une réaction de couplage croisé entre des iodophényles et des oléfines (Figure 1.8).<sup>(117)</sup> Ce catalyseur peut être utilisé au moins cinq fois sans perte d'activité.

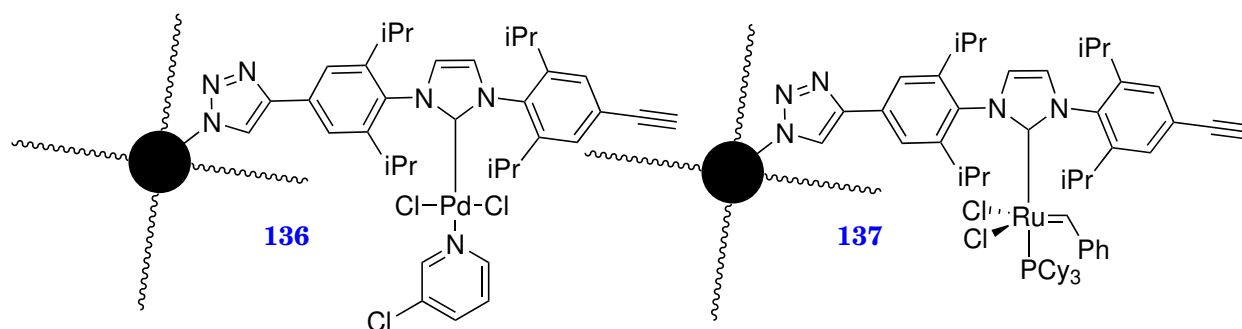


Figure 1.8 – Complexes de Pd(II) **136** et de Ru(II) **137** greffés sur un polymère en étoile.<sup>(117,118)</sup>

Le complexe **137** a été utilisé pour des réaction de polymérisation *via* une métathèse par ouverture de cycle.<sup>(118)</sup> Comparé au catalyseur de Grubbs **26**, le composé **137** conduit certes à une réaction plus lente et avec un taux d'avancement plus faible mais la réaction peut être réalisée à l'air et permet d'obtenir des polymères de plus grande masse molaire.<sup>(118)</sup>

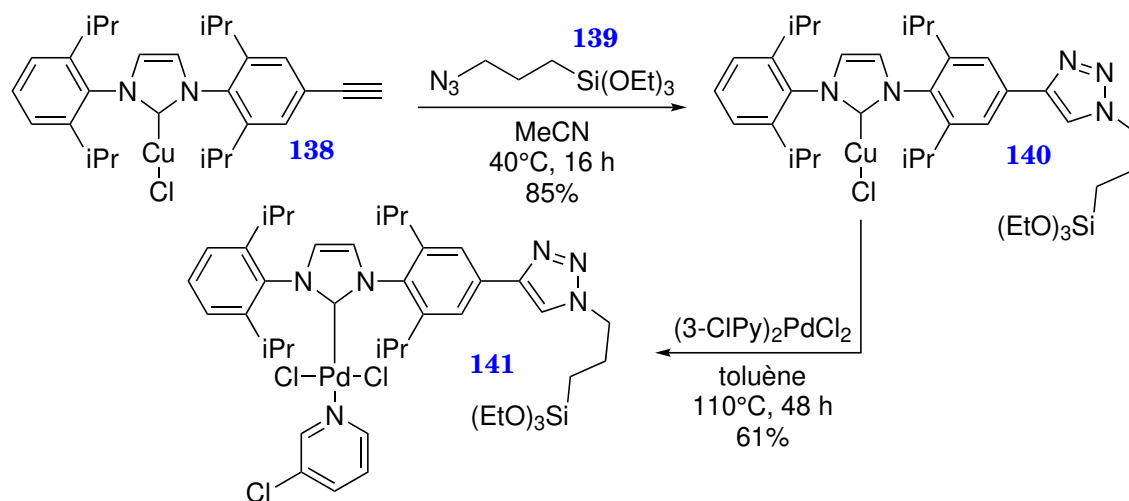
Un dernier exemple de complexes supportés a été décrit par Price *et al.*<sup>(119,120)</sup> Ils ont obtenu des complexes analogues au PEPPSI en s'inspirant d'un procédé développé par notre équipe dans le cas de ligands NHC portant des azotures (l'«auto-click» qui sera décrite dans une prochaine partie, voir la section 1.3.2, page 57).<sup>(48)</sup>

Dans les travaux de Price *et al.*, ils se servent du complexe **138** qui va catalyser sa propre fonctionnalisation. Celui-ci réagit avec **139** pour donner le complexe **140** (Schéma 1.65). Par une transmétallation, l'analogue du PEPPSI **141** est obtenu. Ce complexe est ensuite immobilisé sur un gel de silice pour pouvoir l'utiliser en chimie en flux. L'activité du complexe a été évaluée pour le couplage de Negishi entre des halogéno-aromatiques et des organozinciques. Des résultats analogues au complexe PEPPSI homogène **24** ont été obtenus. Les auteurs ont également montré que ce complexe pouvaient être utilisé quatre fois avant de constater une perte d'activité à la cinquième.<sup>(119)</sup>

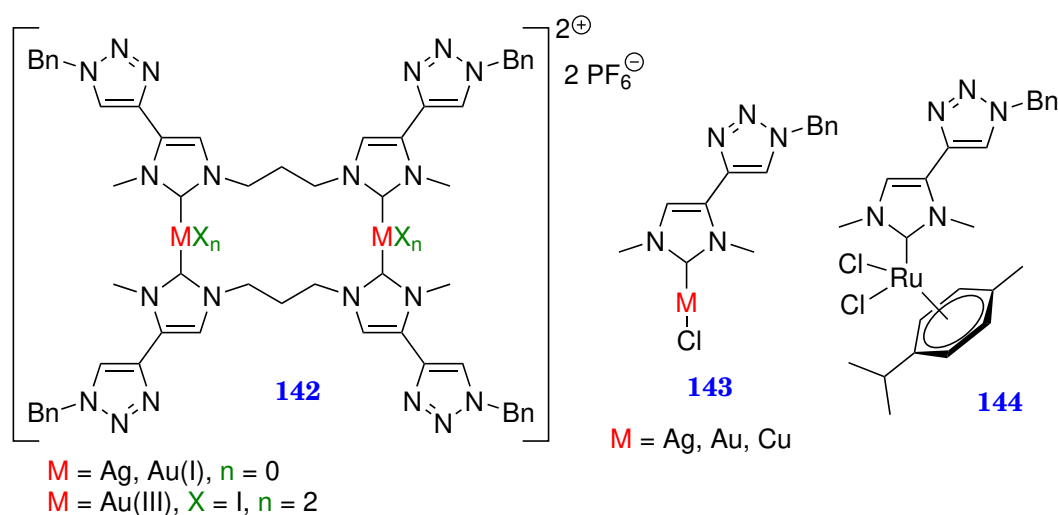
Un complexe analogue à **141** a été synthétisé par la même équipe en remplaçant les *iPr* par des *iso*-pentyles.<sup>(120)</sup> Ce nouveau complexe est, lui, obtenu par fonctionnalisation du sel d'imidazolium puis par métallation directe au palladium. Les auteurs ne donnent pas d'explication quant au changement de stratégie pour l'obtention de leur produit. Une fois immobilisé sur un gel de silice, ce composé a été engagé dans un couplage de Negishi. Une comparaison des spectres d'émission atomique entre le complexe fraîchement préparé et le complexe après 12 h d'utilisation continue, montre une perte de la moitié du palladium. Cependant, l'activité du catalyseur est suffisante pour contre-balancer cette perte et permettre de longs temps de réaction.

L'équipe de Bellemin-Lapponnaz a synthétisé des complexes pré-fonctionnalisés par CuAAC (Cu<sup>II</sup> réduit *in situ*). Des exemples de complexes obtenus par cette



Schéma 1.65 – Synthèse d'un complexe greffé sur de la silice.<sup>(119)</sup>

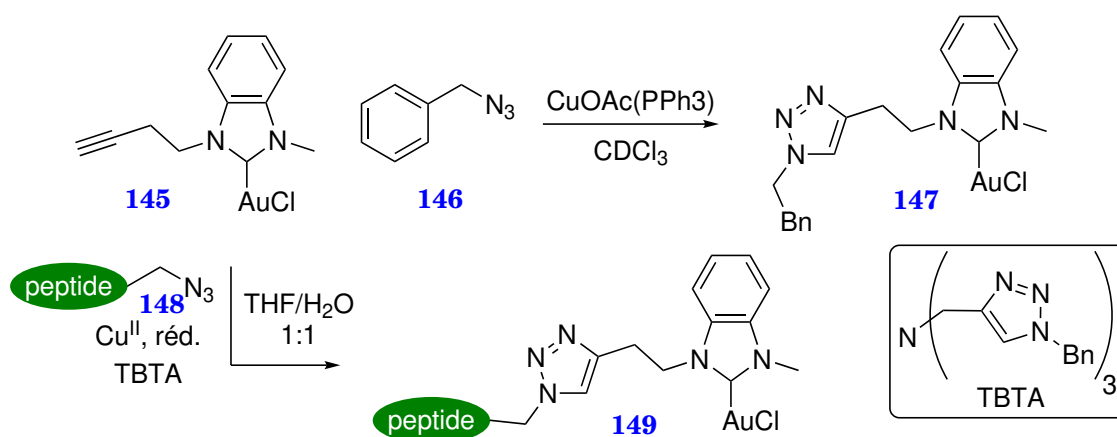
équipe sont présentés Figure 1.9. La plupart d'entre eux ont été utilisée dans des tests biologiques contre des cellules cancéreuses humaines.<sup>(121,122)</sup>

Figure 1.9 – Exemples de complexes pré-fonctionnalisés utilisés dans des tests biologiques.<sup>(121,122)</sup>

Garner *et al.* ont montré qu'il était possible de post-fonctionnaliser le complexe **145** par CuAAC (Figure 1.10).<sup>(123)</sup> Le complexe **145** est cytotoxique pour les cellules de la leucémie humaine CCRF-CEM mais le ligand seul ne l'est pas. Le complexe fonctionnalisé **147** n'a pas été testé.

Lewe *et al.* est parti du même complexe d'or(I) **145**. Leur objectif était de le post-fonctionnaliser avec des peptides afin d'obtenir différents métallopeptides.<sup>(124)</sup> Les complexes de type **149** ont été obtenu par CuAAC *via* réduction *in situ* de Cu<sup>II</sup> en présence d'un ligand (TBTA, Figure 1.10). Ces travaux s'inscrivent dans l'intérêt grandissant des auteurs dans l'obtention d'Au<sup>I</sup>-métallopeptides pour des matériaux hybrides (bio)organique-inorganique supramoléculaire.

En 2010, Gu *et al.* ont proposé des complexes de palladium(II) et platine(II) pré-fonctionnalisés par CuAAC (réduction *in situ* de cuivre(II)).<sup>(125)</sup> Dans leur cas, c'est

Figure 1.10 – Post-fonctionnalisation du complexe d'or(I) **145**.<sup>(123,124)</sup>

le triazole lui-même qui sert de fonction d'intérêt. En effet, ceci permet d'ajouter un cycle chélate au sein du ligand (**150**). La même équipe a, plus tard, utilisé la même méthode pour obtenir des complexes Ni-NHC fonctionnalisés dont on peut voir un exemple Figure 1.11 (**151**).<sup>(126)</sup>

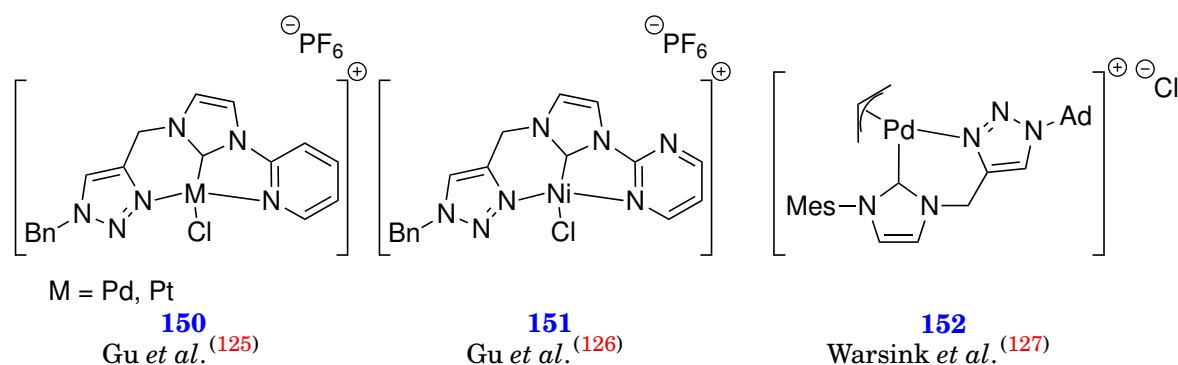
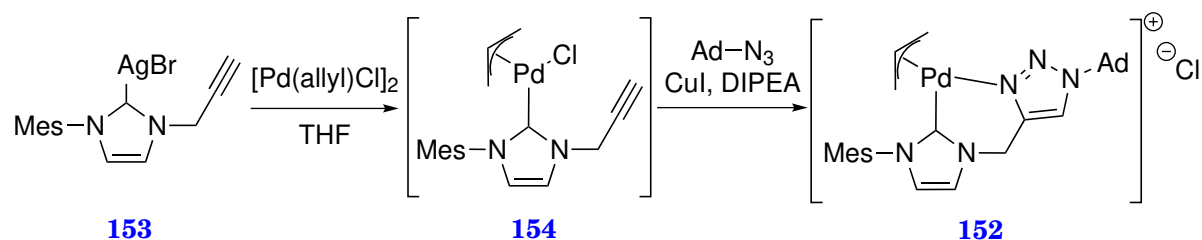


Figure 1.11 – Exemples de complexe dont le triazole est un site de chélation.

D'autres équipes ont utilisé le triazole comme site de chélation. Par exemple, l'équipe d'Elsevier a post-fonctionné des complexes Pd-NHC.<sup>(127)</sup> Pour cela, ils sont partis du complexe d'argent **153** qui est transmétallé en présence d'une source de palladium(II) ([Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>), Schéma 1.66).<sup>(127)</sup> Le complexe est ainsi formé de manière quantitative mais se décompose lorsqu'ils ont tenté de l'isoler. La CuAAC se fait alors de manière *one-pot*. Les auteurs utilisent cette fois-ci directement un sel de cuivre(I) en présence d'une base.

Schéma 1.66 – Post-fonctionnalisation de complexes Pd-NHC.<sup>(127)</sup>

Cette idée a été utilisée par d'autres équipes pour intégrer un triazole à la molécule, qui servira de site de chélation, mais également des groupements fonctionnels sur les substituants du triazole. Ceci permet une double fonctionnalisation et, dans certains cas, permet d'avoir un second point d'ancrage dans la molécule pour, par exemple, l'immobiliser sur un matériau. C'est la stratégie employée par l'équipe de Messerle permettant d'obtenir des complexes de Ir<sup>III</sup> (**155**, M = Ir; **156**), Rh<sup>I</sup> (**157**) et Rh<sup>III</sup> (**155**, M = Rh) (Figure 1.12).<sup>(128-131)</sup> Ici, la CuAAC est réalisée par réduction *in situ* de cuivre(II).

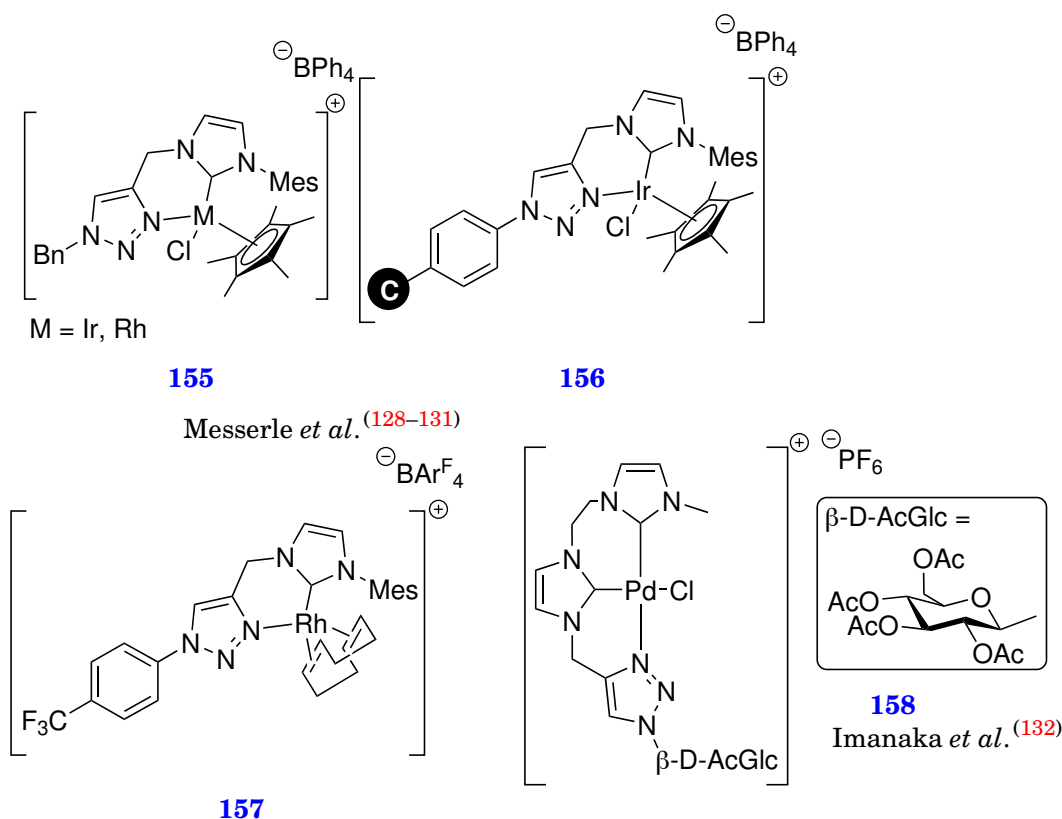
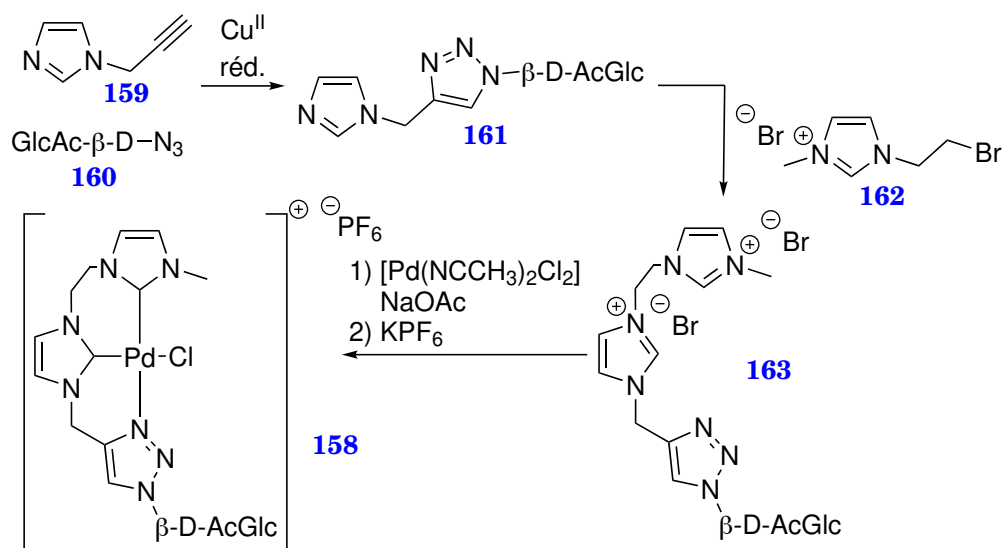


Figure 1.12 – Exemples de complexes doublement fonctionnalisés (C = carbone noir ou carbone vitreux).

Imanaka *et al.* ont synthétisé un complexe de palladium(II) avec un pinceur portant deux NHC et un triazole (**158**).<sup>(132)</sup> De plus, le triazole est fonctionnalisé avec un sucre protégé. Comme on peut le voir Schéma 1.67, le triazole est inséré dès le début de la synthèse par CuAAC (réduction *in situ* de Cu<sup>II</sup>). Le deuxième noyau imidazole est ajouté par substitution nucléophile entre **161** et **162**. Le composé **163** ainsi obtenu est ensuite métallé avec du palladium(II).

Le complexe **158** sert de catalyseur dans une réaction de Suzuki-Miyaura en milieux aqueux basique. Il est peu soluble dans l'eau mais, une fois le sucre déprotégé *in situ*, le complexe ainsi obtenu se solubilise dans l'eau.

L'équipe de Bellemin-Laponnaz a été la première à utiliser la RuAAC pour post-fonctionnaliser des complexes. Ils ont utilisé cette méthode pour obtenir des complexes de palladium(II) et platine(II).<sup>(133,134)</sup> Comme on peut le voir Schéma 1.68, ils ont pu ajouter des chaînes d'hydrophobicité variable (**165a** et **165b**) et même des groupements d'intérêt biologiques comme un acide aminé protégé (**165c**) ou un dérivé d'œstrogène (**165d**).

Schéma 1.67 – Synthèse du complexe **158**.<sup>(132)</sup>

Ils ont également tenté de post-fonctionnaliser leurs complexes par CuAAC mais ils n'ont pas obtenu les produits voulus. Il est possible que les complexes Cu<sup>I</sup>-alcyne formés pendant la réaction transfèrent les ligands alcyne sur le Pt<sup>II</sup> ou Pd<sup>II</sup> dans une réactivité proche de celle observée lors du couplage de Sonogashira.<sup>(135)</sup> Pour obtenir des complexes fonctionnalisés par CuAAC il faudrait alors passer par une pré-fonctionnalisation.

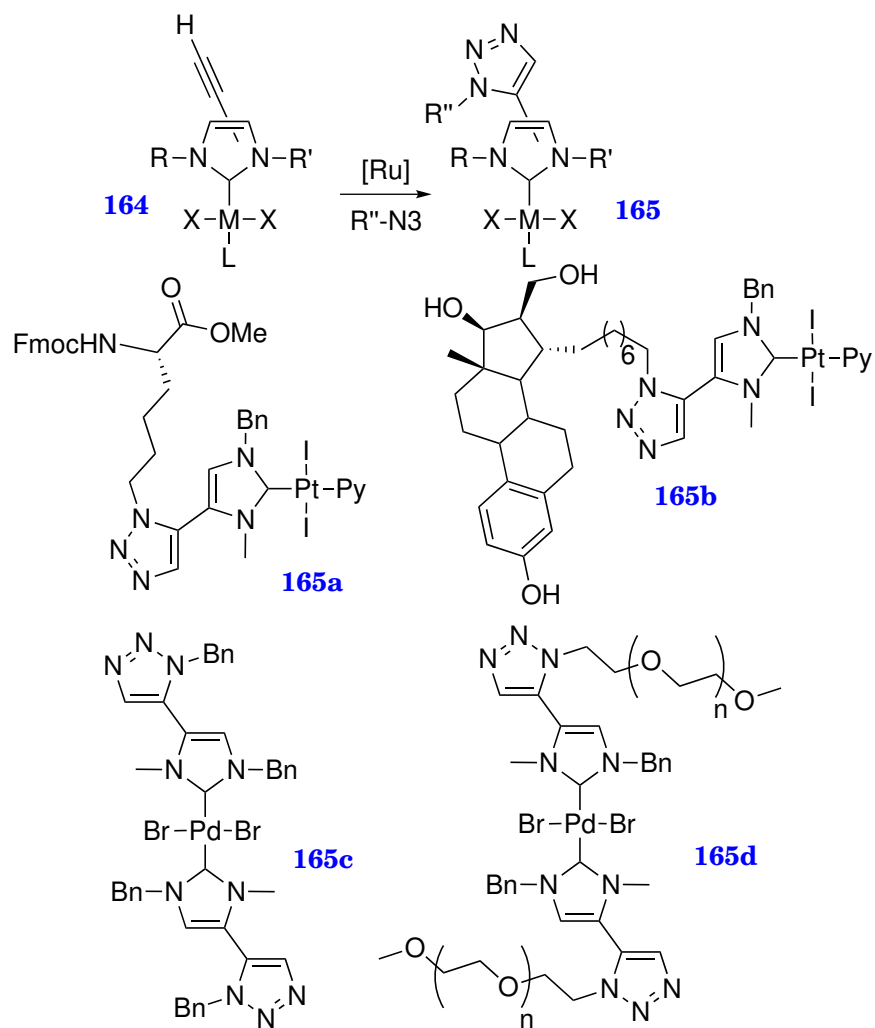


Schéma 1.68 – Post-fonctionnalisation de complexes M-NHC (M = Pt, Pd) par l'équipe de Bellemin-Laponnaz. <sup>(133,134)</sup>

### 1.3.2 Azoture présent sur le ligand

Notre équipe a été la première à utiliser des NHC portant des azotures pour une fonctionnalisation ultérieure. Les premiers travaux consistaient à obtenir un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  soluble dans l'eau afin de réaliser des ligations de peptides non-protégés par CuAAC en milieu ouvert.<sup>(136)</sup>

La synthèse du pré-ligand **171** est adaptée de celle de SIMes · HCl (Schéma 1.16, page 25). La diimine *para*-iodée **166** est obtenue selon le protocole de Leuthäuser *et al.*<sup>(137)</sup> Celle-ci est ensuite réduite en diamine **167** par du  $\text{NaBH}_4$ . L'insertion des fonctions azotures est réalisée par une réaction de type Ullmann catalysée par du  $\text{CuI}$ .<sup>(138)</sup> L'ajout des fonctions solubilisantes (des ammoniums quaternaires) est réalisé par CuAAC en utilisant un complexe de cuivre(I) développé au laboratoire<sup>(139)</sup> (**173**, Schéma 1.69) puis les ions chlorures sont remplacés par des ions iodures<sup>9</sup>. Le complexe **172** est ensuite obtenu par déprotonation du sel d'imidazolium **171** en présence de  $\text{CuI}$ .

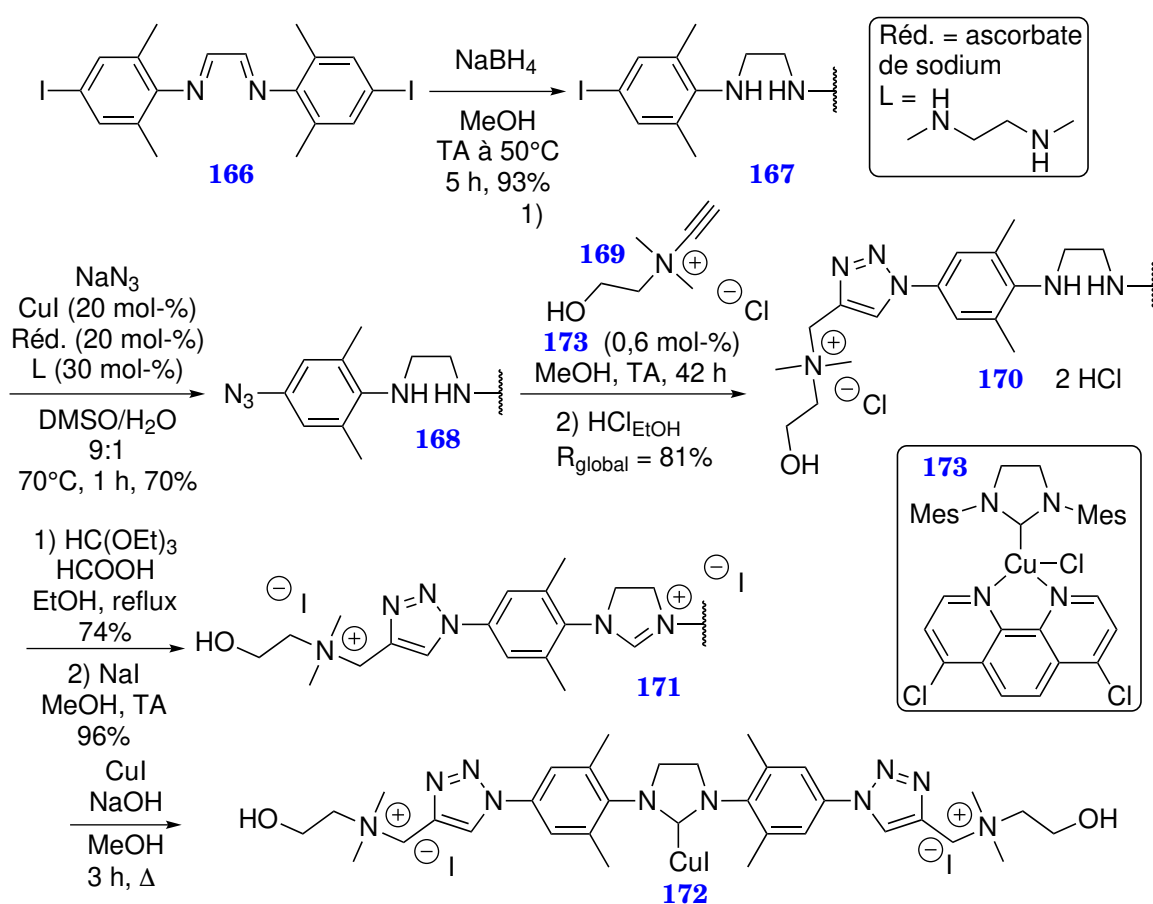


Schéma 1.69 – Synthèse du complexe hydrosoluble **172** pré-fonctionnalisé par CuAAC.<sup>(136)</sup>

Notre équipe a aussi réalisé des travaux sur la fonctionnalisation de complexes d'or(I) et d'argent(I). Tout d'abord, les substituants sur le triazole ont été variés. Dans ces travaux, le NHC est un imidazol-2-ylidène. Le sel d'imidazolium se trouvant être inactif dans le cas de la CuAAC, la fonctionnalisation est ajoutée comme

9. Les ions iodures sont choisis car le complexe **172** est plus stable que son analogue chloré.

précédemment à l'étape de la diimine **174** (Schéma 1.70).<sup>(140)</sup> Une fois fonctionnalisée, la diimine est cyclisée et le sel d'imidazolium correspondant est transformé en complexe. Cette méthode a permis d'obtenir les composés **175** et **176**.

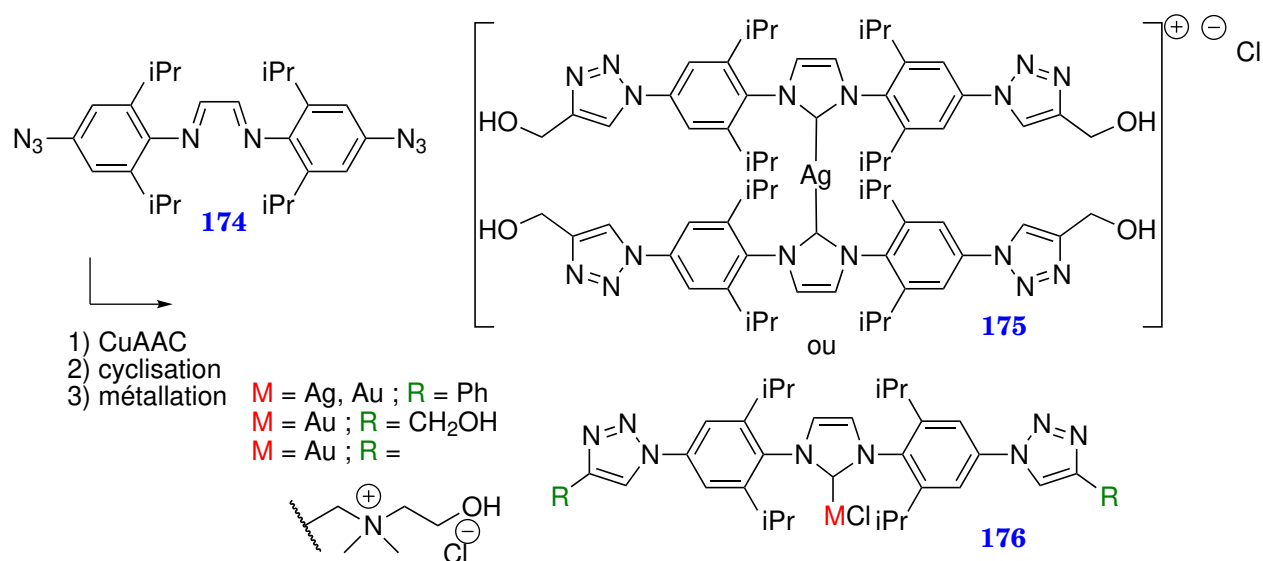


Schéma 1.70 – Pré-fonctionnalisation de complexes par CuAAC.<sup>(140)</sup>

La possibilité de post-fonctionnaliser les complexes a été envisagée.<sup>(140)</sup> Tout d'abord, une fonctionnalisation par CuAAC a été testée avec l'alcool propargylique, catalysée par **173**. Bien qu'une conversion de 50% ait été observée après une nuit à 45°C, la formation d'un sous-produit mono-fonctionnalisé et d'autres sous-produits inconnus a été constatée (Schéma 1.71).

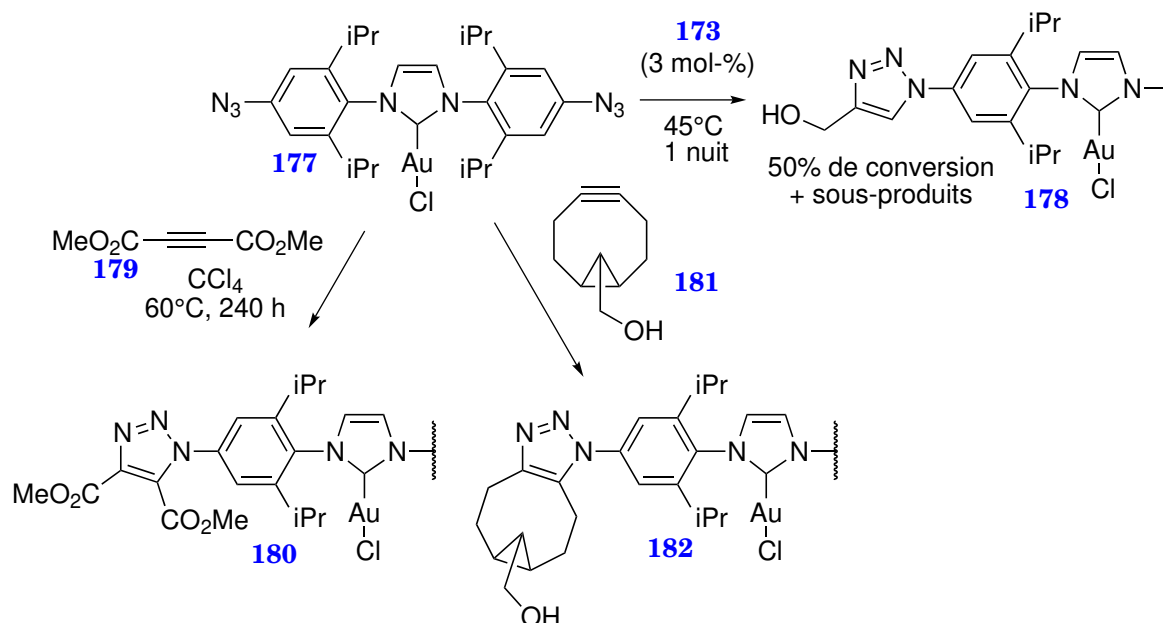


Schéma 1.71 – Post-fonctionnalisation de complexes par CuAAC.<sup>(140)</sup>

Cependant, une AAC thermique entre le complexe **177** et l'alcyne activé **179** conduit à la formation du produit fonctionnalisé **180**. Ceci est le premier exemple

d'une post-fonctionnalisation par AAC thermique mais la sensibilité à la température de cette réaction la rend difficilement applicable. En effet, si la température est  $> 75^{\circ}\text{C}$ , des produits de dégradation sont obtenus. Pour que la conversion soit à la fois propre et totale, la réaction nécessite d'être réalisée à  $60^{\circ}\text{C}$  pendant 10 jours.

A cause de ces limitations, la possibilité d'utiliser la SPAAC a été envisagée. Le complexe **182** est obtenue par réaction de **177** et **181**. Ce résultat est important car cette réaction est d'un intérêt croissant en biologie et sciences des matériaux, comme discuté précédemment dans cette section.

Dans la continuité de ces travaux sur la post-fonctionnalisation de complexes métal-NHC, notre équipe a envisagé la possibilité qu'un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC portant un azoture pourrait catalyser sa propre fonctionnalisation par CuAAC (Schéma 1.72).<sup>(47)</sup> Ceci a tout d'abord été vérifié avec le complexe **183** ( $\text{R}^1 = \text{N}_3$ ) et l'alcool propargylique. Le complexe **186a** a pu être obtenu.

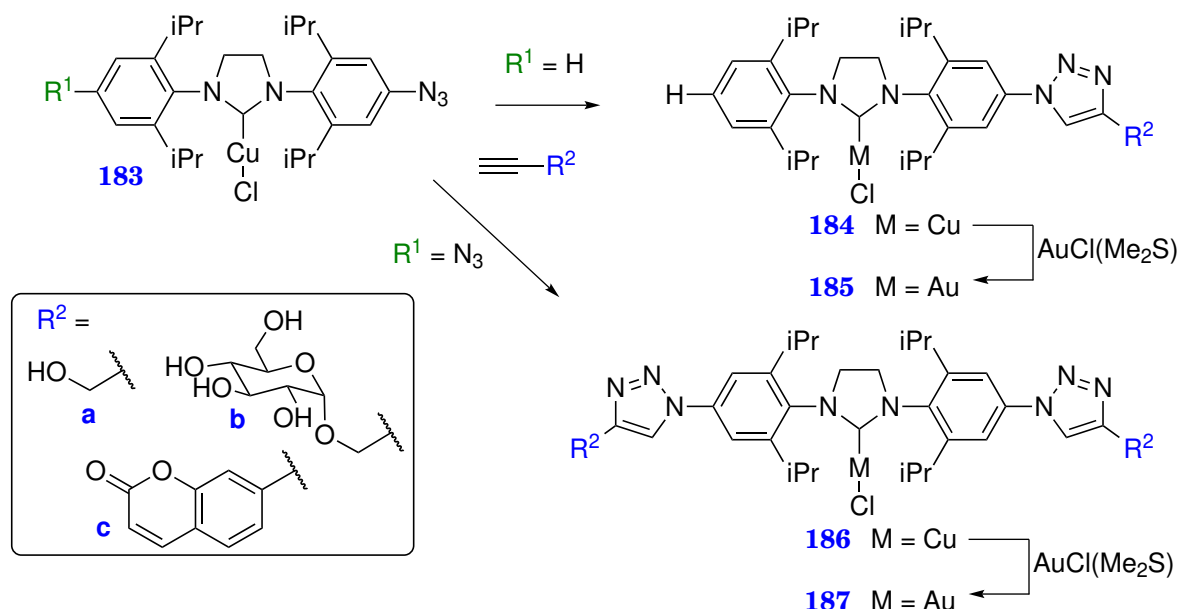


Schéma 1.72 – Obtention de complexes de cuivre(I) et d'or(I) par «auto-click».<sup>(47,48)</sup>

Les travaux se sont alors portés sur la possibilité d'utiliser d'autres fonctions telle qu'un glycoside non-protégé (un dérivé du D-glucose) et une fonction fluorescente (une coumarine).<sup>(48)</sup> Cette fonctionnalisation peut se faire que le complexe soit symétrique ( $\text{R}^1 = \text{N}_3$ ) ou dissymétrique ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ).

Comme nous l'avons vu précédemment (Schéma 1.50, page 41), Furst et Cazin ont montré qu'il était possible d'utiliser des complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC comme précurseur de Au-NHC. Cette méthode a été utilisée avec succès pour obtenir les composés **185a**, **185b**, **185c** et **187b** (Schéma 1.72). Il est à noter que l'étape d'«auto-click» et l'étape de transmétallation dépendent du solvant. Des solvant coordinants et/ou stabilisant le cuivre(I) se sont révélés appropriés (MeCN pur pour la première et DMSO/MeCN 1:1 pour la seconde).

Le complexe **185c** est fluorescent. Son assimilation et sa distribution dans des cellules du cancer de la prostate humaine (PC3) a été étudiées. Une fluorescence bleue correspondante à ce produit a été observée dans le cytoplasme mais pas



dans le noyau. Une comparaison avec un marqueur de référence a montré qu'il se localisait spécifiquement dans les mitochondries.

Gogolieva *et al.* ont obtenu des complexes de Pd-NHC par pré-fonctionnalisation *via* CuAAC (Schéma 1.73).<sup>(141)</sup> Le brome sur le sel d'imidazolium **188** est substitué par un azoture et le produit obtenu réagit avec l'alcyne **189** en présence de CuI et de  $iPr_2NH$  pour donner le composé **190**. Ce dernier est métallé par du palladium(II).

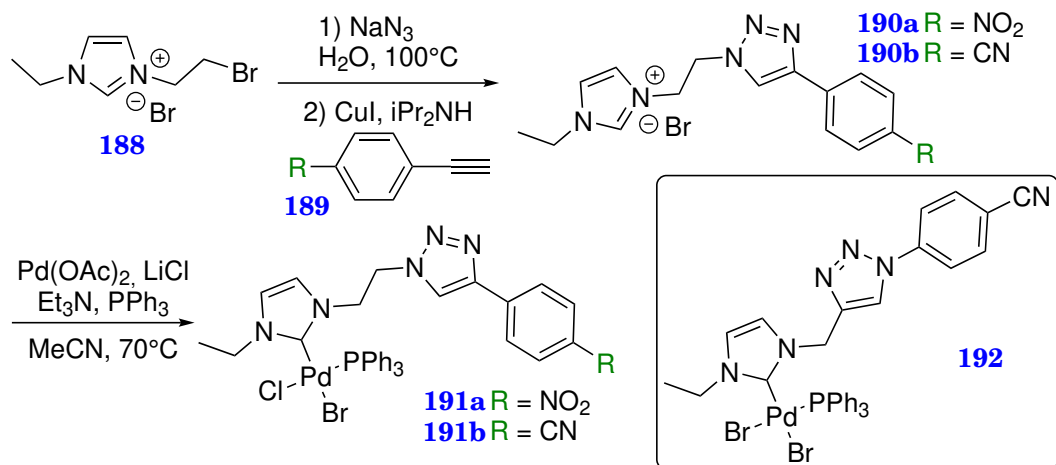
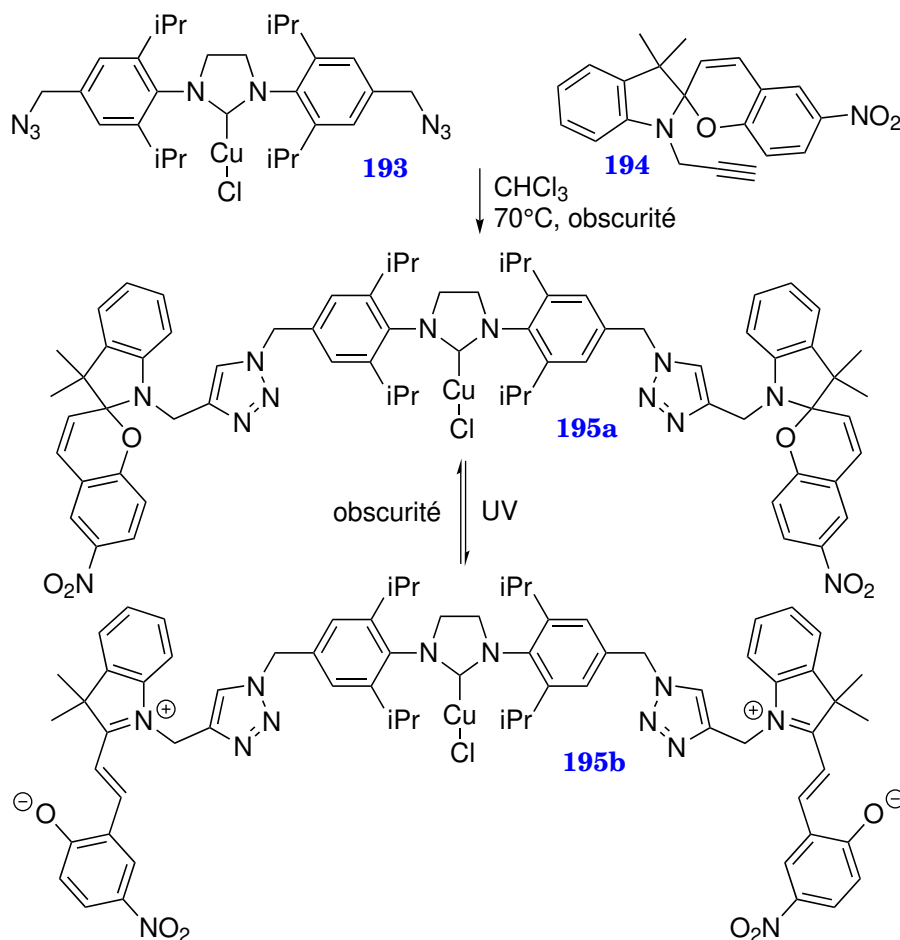


Schéma 1.73 – Synthèse de complexes Pd-NHC pré-fonctionnalisés (**192** est un complexe de référence).<sup>(141)</sup>

Le complexe **191b** est testé dans un couplage de Suzuki-Miyaura et les résultats sont comparés avec un complexe de référence dont le triazole est inversé (**192**). Les rendements obtenus sont très similaires, ceci implique que la géométrie du triazole n'a pas d'influence sur les propriétés catalytiques des complexes Pd-NHC.

L'équipe de Li a appliqué l'«auto-click» dans deux projets différents. L'objectif du premier concerne la synthèse d'un complexe photocommutable.<sup>(142)</sup> Comme on peut le voir Schéma 1.74, le complexe  $Cu^I$ -NHC **193** réagit avec **194** dans l'obscurité pour donner le complexe fonctionnalisé **195a**. Lorsque ce complexe est irradié aux UV, il se forme le complexe **195b**. Quand ce dernier est placé dans l'obscurité, il revient à sa forme initiale. Cette modification de structure influe sur la solubilité des deux formes. Les auteurs ont montré que dans un mélange biphasique (acétate d'éthyle/glycol) le complexe neutre **195a** se trouvait dans l'acétate d'éthyle, le composé zwitterionique, au contraire, est soluble dans le glycol.

Cette solubilité sélective du complexe permet d'envisager un recyclage aisé. Pour vérifier cette hypothèse, l'équipe de Li a testé l'oxydation en aldéhyde d'alcools benzyliques en utilisant un système  $Cu^I$ /TEMPO. La réaction se fait dans l'obscurité à 80°C dans un mélange AcOEt/glycol 1:1 afin que les deux phases s'homogénéisent en une seule. Après refroidissement, l'aldéhyde formé et le catalyseur sont tout deux dans la phase AcOEt. Le milieu réactionnel est irradié aux UV et de l'éther de pétrole est ajouté. Ceci a pour effet de séparer le catalyseur (sous sa forme **195b**) du produit de la réaction. La phase AcOEt peut ensuite être enlevée pour obtenir le produit désiré. Le complexe neutre est régénéré en plaçant la phase glycol dans l'obscurité.

Schéma 1.74 – Synthèse d'un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC photosensible.<sup>(142)</sup>

Un test de recyclage a été conduit où la réaction est relancée après régénération du complexe neutre **195a**. Ce catalyseur peut être utilisé cinq fois avec une perte minimale d'activité.

Les auteurs ont également montré que leur catalyseur pouvait être utilisé pour réaliser des réactions de CuAAC. Dans ce cas, le catalyseur peut être utilisé au moins quatre fois.

Le deuxième projet de l'équipe de Li adapté de l'«auto-click» concerne la synthèse de polymères organométalliques.<sup>(143)</sup> Sur le Schéma 1.75, on peut voir des exemples de composés obtenus par cette méthode.

Ces composés ont été testés dans une réaction d'alcynation de 2,2,2-trifluoro-1-phényléthanone. Les rendements obtenus pour les composés **196** et **197** sont excellents et quasiment identiques entre eux ( $\approx 95\%$ ). Le rendement avec le composé **198** est un peu moins bon (67%). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il n'y a pas de  $\text{CH}_2$  entre le triazole et le phényle du complexe de cuivre(I), ainsi les deux métaux sont plus éloignés les uns des autres. Une réaction de contrôle utilisant un mélange 1:1  $\text{Cu}(\text{SIPr})\text{Cl}$  et  $\text{Ag}(\text{SIPr})\text{Cl}$  a un bon rendement (65%) démontrant l'activité des composés synthétisés.

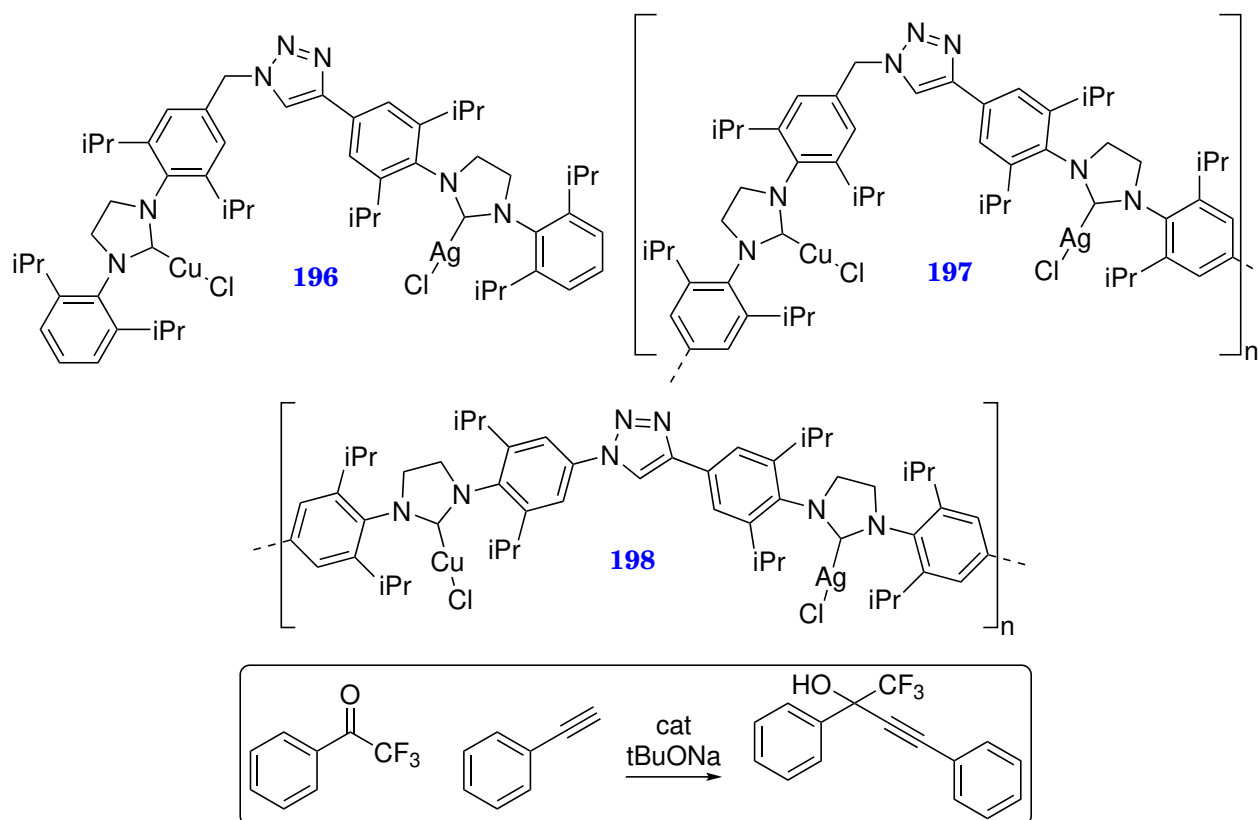


Schéma 1.75 – Synthèse de composés bimétalliques obtenus par «auto-click» (dans le cadre, est représentée la synthèse permettant de tester l'activité catalytique de ces complexes).<sup>(143)</sup>

Comme nous venons de le voir, diverses stratégies de fonctionnalisation *via* AAC sont possibles. Cependant, on remarque que la méthode la plus utilisée est la CuAAC suivi par la RuAAC. L'utilisation d'AAC thermique ou de la SPAAC est, à ce jour, plus anecdotique.

On peut également constater que les objectifs de ces fonctionnalisations sont variés. Ils permettent, entre autres, de stabiliser un complexe par chélation du triazole, de greffer un complexe sur divers supports pour faire de la catalyse hétérogène, de moduler la solubilité des complexes, mais également de greffer des groupements bioactifs ou luminescents.

Globalement, les réactions de fonctionnalisation avec des pendants hautement fonctionnels restent rares et posent des difficultés synthétiques.

## Bibliographie

- [1] K. ÖFELE, « 1,3-Dimethyl-4-imidazolinylliden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer übergangsmetall-carben-komplex », *J. Organomet. Chem.*, vol. 12, no. 3, p. P42–P43, 1968. (Page(s) 7).
- [2] H.-W. WANZLICK et H.-J. SCHÖNHERR, « Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 7, no. 2, p. 141–142, 1968. (Page(s) 7).

- [3] H.-W. WANZLICK et E. SCHIKORA, « Ein neuer Zugang zur Carben-Chemie », *Angew. Chem.*, vol. 72, no. 14, p. 494–494, 1960. (Page(s) 8).
- [4] H.-W. WANZLICK et E. SCHIKORA, « Ein nucleophiles Carben », *Chem. Ber.*, vol. 94, no. 9, p. 2389–2393, 1961. (Page(s) 8).
- [5] H.-W. WANZLICK, « Aspects of Nucleophilic Carbene Chemistry », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 1, no. 2, p. 75–80, 1962. (Page(s) 8).
- [6] D. M. LEMAL, R. A. LOVALD et K. I. KAWANO, « Tetraaminoethylenes. The Question of Dissociation », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 86, no. 12, p. 2518–2519, 1964. (Page(s) 8).
- [7] H.-J. SCHÖNHERR et H.-W. WANZLICK, « Chemie nucleophiler Carbene, XVIII<sup>1</sup> 1.3.4.5-Tetraphenyl-imidazoliumperchlorat », *Justus Liebigs Ann. Chem.*, vol. 731, no. 1, p. 176–179, 1970. (Page(s) 9).
- [8] A. J. ARDUENGO III, J. R. GOERLICH, R. KRAFCZYK et W. J. MARSHALL, « 1,3,4,5-Tetraphenylimidazol-2-ylidene : The Realization of Wanzlick's Dream », *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 37, no. 13-14, p. 1963–1965, 1998. (Page(s) 9).
- [9] A. J. ARDUENGO III, R. L. HARLOW et M. KLINE, « A stable crystalline carbene », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 113, no. 1, p. 361–363, 1991. (Page(s) 9, 10).
- [10] W. A. HERRMANN, M. ELISON, J. FISCHER, C. KÖCHER et G. R. J. ARTUS, « Metal Complexes of *N*-Heterocyclic Carbenes—A New Structural Principle for Catalysts in Homogeneous Catalysis », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 34, no. 21, p. 2371–2374, 1995. (Page(s) 10).
- [11] W. A. HERRMANN, C. BROßMER, K. ÖFELE, M. BELLER et H. FISCHER, « Zum mechanismus der heck-reaktion : Katalysator-deaktivierung durch PC-bindungsbruch », *J. Organomet. Chem.*, vol. 491, no. 1-2, p. C1–C4, 1995. (Page(s) 10).
- [12] C. J. O'BRIEN, E. A. B. KANTCHEV, C. VALENTE, N. HADEI, G. A. CHASS, A. LOUGH, A. C. HOPKINSON et M. G. ORGAN, « Easily Prepared Air- and Moisture-Stable Pd–NHC (NHC = *N*-Heterocyclic Carbene) Complexes : A Reliable, User-Friendly, Highly Active Palladium Precatalyst for the Suzuki–Miyaura Reaction », *Chem. Eur. J.*, vol. 12, no. 18, p. 4743–4748, 2006. (Page(s) 10, 11).
- [13] C. VALENTE, M. E. BELOWICH, N. HADEI et M. G. ORGAN, « Pd-PEPPSI Complexes and the Negishi Reaction », *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2010, no. 23, p. 4343–4354, 2010. (Page(s) 10).
- [14] S. SHI et M. SZOSTAK, « Pd–PEPPSI : a general Pd–NHC precatalyst for Buchwald–Hartwig cross-coupling of esters and amides (transamidation) under the same reaction conditions », *Chem. Commun.*, vol. 53, no. 76, p. 10584–10587, 2017. (Page(s) 10).
- [15] M. SCHOLL, S. DING, C. W. LEE et R. H. GRUBBS, « Synthesis and Activity of a New Generation of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with 1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene Ligands », *Org. Lett.*, vol. 1, no. 6, p. 953–956, 1999. (Page(s) 11, 21).
- [16] Y. SCHRODI et R. L. PEDERSON, « Evolution and applications of second-generation ruthenium olefin metathesis catalysts », *Aldrichimica Acta*, vol. 40, no. 2, p. 45–52, 2007. (Page(s) 11).

- [17] S. DíEZ-GONZÁLEZ, éd., *N-Heterocyclic Carbenes - From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*. RSC Catalysis Series, The Royal Society of Chemistry, 2011. (Page(s) 11, 20).
- [18] D. M. KHRAMOV, V. M. LYNCH et C. W. BIELAWSKI, « *N*-Heterocyclic Carbene-Transition Metal Complexes : Spectroscopic and Crystallographic Analyses of  $\pi$ -Back-bonding Interactions », *Organometallics*, vol. 26, no. 24, p. 6042–6049, 2007. (Page(s) 13).
- [19] H. JACOBSEN, A. CORREA, C. COSTABILE et L. CAVALLO, «  $\pi$ -Acidity and  $\pi$ -basicity of *N*-heterocyclic carbene ligands. A computational assessment », *J. Organomet. Chem.*, vol. 691, no. 21, p. 4350–4358, 2006. (Page(s) 13).
- [20] H. JACOBSEN, A. CORREA, A. POATER, C. COSTABILE et L. CAVALLO, « Understanding the M(NHC) (NHC = *N*-heterocyclic carbene) bond », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 253, no. 5-6, p. 687–703, 2009. (Page(s) 14).
- [21] E. M. HIGGINS, J. A. SHERWOOD, A. G. LINDSAY, J. ARMSTRONG, R. S. MASSEY, R. W. ALDER et A. C. O'DONOGHUE, «  $pK_a$ s of the conjugate acids of *N*-heterocyclic carbenes in water », *Chem. Commun.*, vol. 47, no. 5, p. 1559–1561, 2011. (Page(s) 14, 15).
- [22] B. MAJI, M. BREUGST et H. MAYR, « *N*-Heterocyclic Carbenes : Organocatalysts with Moderate Nucleophilicity but Extraordinarily High Lewis Basicity », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 50, no. 30, p. 6915–6919, 2011. (Page(s) 16).
- [23] A. LEVENS, F. AN, M. BREUGST, H. MAYR et D. W. LUPTON, « Influence of the *N*-Substituents on the Nucleophilicity and Lewis Basicity of *N*-Heterocyclic Carbenes », *Org. Lett.*, vol. 18, no. 15, p. 3566–3569, 2016. (Page(s) 16).
- [24] R. BRESLOW, « On the Mechanism of Thiamine Action. IV. 1 Evidence from Studies on Model Systems », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 80, no. 14, p. 3719–3726, 1958. (Page(s) 16, 17).
- [25] D. MEYER, P. NEUMANN, R. FICNER et K. TITTMANN, « Observation of a stable carbene at the active site of a thiamin enzyme », *Nat. Chem. Biol.*, vol. 9, no. 8, p. 488–490, 2013. (Page(s) 16, 17).
- [26] M. W. WASHABAUGH et W. P. JENCKS, « Thiazolium C(2)-proton exchange : structure-reactivity correlations and the  $pK_a$  of thiamin C(2)-H revisited », *Biochemistry*, vol. 27, no. 14, p. 5044–5053, 1988. (Page(s) 17).
- [27] C. A. TOLMAN, « Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis », *Chem. Rev.*, vol. 77, no. 3, p. 313–348, 1977. (Page(s) 16, 17, 18).
- [28] T. L. BROWN et K. J. LEE, « Ligand steric properties », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 128, no. 1-2, p. 89–116, 1993. (Page(s) 16).
- [29] P. de FRÉMONT, N. M. SCOTT, E. D. STEVENS, T. RAMNIAL, O. C. LIGHTBODY, C. L. B. MACDONALD, J. A. C. CLYBURN, C. D. ABERNETHY et S. P. NOLAN, « Synthesis of Well-Defined *N*-Heterocyclic Carbene Silver(I) Complexes », *Organometallics*, vol. 24, no. 26, p. 6301–6309, 2005. (Page(s) 18, 21, 28).

- [30] M. S. VICIU, O. NAVARRO, R. F. GERMANEAU, R. A. KELLY, W. SOMMER, N. MARRION, E. D. STEVENS, L. CAVALLO et S. P. NOLAN, « Synthetic and Structural Studies of (NHC)Pd(allyl)Cl Complexes (NHC = *N*-heterocyclic carbene) », *Organometallics*, vol. 23, no. 7, p. 1629–1635, 2004. (Page(s) 16).
- [31] R. DORTA, E. D. STEVENS, N. M. SCOTT, C. COSTABILE, L. CAVALLO, C. D. HOFF et S. P. NOLAN, « Steric and Electronic Properties of *N*-Heterocyclic Carbenes (NHC) : A Detailed Study on Their Interaction with Ni(CO)<sub>4</sub> », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, no. 8, p. 2485–2495, 2005. (Page(s) 17, 18).
- [32] H. V. HUYNH, Y. HAN, R. JOTHIBASU et J. A. YANG, « <sup>13</sup>C NMR Spectroscopic Determination of Ligand Donor Strengths Using *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium(II) », *Organometallics*, vol. 28, no. 18, p. 5395–5404, 2009. (Page(s) 18, 19, 20).
- [33] W. WU, Q. TENG, Y.-Y. CHUA, H. V. HUYNH et H. A. DUONG, « Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Arylmagnesium Reagents with Aryl Chlorides and Tosylates : Influence of Ligand Structural Parameters and Identification of a General *N*-Heterocyclic Carbene Ligand », *Organometallics*, vol. 36, no. 12, p. 2293–2297, 2017. (Page(s) 18).
- [34] C. A. TOLMAN, « Electron donor-acceptor properties of phosphorus ligands. Substituent additivity », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 92, no. 10, p. 2953–2956, 1970. (Page(s) 17, 18).
- [35] H. M. J. WANG et I. J. B. LIN, « Facile Synthesis of Silver(I)-Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents », *Organometallics*, vol. 17, no. 5, p. 972–975, 1998. (Page(s) 21, 22, 23, 24, 29).
- [36] G. W. NYCE, S. CSIHONY, R. M. WAYMOUTH et J. L. HEDRICK, « A General and Versatile Approach to Thermally Generated *N*-Heterocyclic Carbenes », *Chem. Eur. J.*, vol. 10, no. 16, p. 4073–4079, 2004. (Page(s) 21, 22).
- [37] A. M. VOUTCHKOVA, L. N. APPELHANS, A. R. CHIANESE et R. H. CRABTREE, « Disubstituted Imidazolium-2-Carboxylates as Efficient Precursors to *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Rh, Ru, Ir, and Pd », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, no. 50, p. 17624–17625, 2005. (Page(s) 22, 23).
- [38] W. A. HERRMANN, M. ELISON, J. FISCHER, C. KÖCHER et G. R. J. ARTUS, « *N*-Heterocyclic Carbenes : Generation under Mild Conditions and Formation of Group 8-10 Transition Metal Complexes Relevant to Catalysis », *Chem. Eur. J.*, vol. 2, no. 7, p. 772–780, 1996. (Page(s) 22).
- [39] V. CÉSAR, S. BELLEMIN-LAPONNAZ et L. H. GADE, « Chiral *N*-heterocyclic carbenes as stereodirecting ligands in asymmetric catalysis », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 33, no. 9, p. 619–636, 2004. (Page(s) 23).
- [40] O. KÜHL, *Functionalised N-heterocyclic carbene complexes*. Wiley, 2010. (Page(s) 23).
- [41] A. FÜRSTNER, M. ALCARAZO, V. CÉSAR et C. W. LEHMANN, « Convenient, scalable and flexible method for the preparation of imidazolium salts with previously inaccessible substitution patterns », *Chem. Commun.*, no. 20, p. 2176–2178, 2006. (Page(s) 23, 24).

- [42] D. S. CLYNE, J. JIN, E. GENEST, J. C. GALLUCCI et T. V. RAJANBABU, « First Chelated Chiral *N*-Heterocyclic *Bis*-Carbene Complexes », *Org. Lett.*, vol. 2, no. 8, p. 1125–1128, 2000. (Page(s) 24).
- [43] D. A. CULKIN et J. F. HARTWIG, « Palladium-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Carbonyl Compounds and Nitriles », *Acc. Chem. Res.*, vol. 36, no. 4, p. 234–245, 2003. (Page(s) 24).
- [44] S. WÜRTZ, C. LOHRE, R. FROÖHLICH, K. BERGANDER et F. GLORIUS, « IBiox[(-)-menthyl] : A Sterically Demanding Chiral NHC Ligand », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, no. 24, p. 8344–8345, 2009. (Page(s) 23, 24).
- [45] S. HAMEURY, P. de FRÉMONT, P.-A. R. BREUIL, H. OLIVIER-BOURBIGOU et P. BRAUNSTEIN, « Synthesis and characterization of oxygen-functionalised-NHC silver(I) complexes and NHC transmetallation to nickel(II) », *Dalton Trans.*, vol. 43, no. 12, p. 4700–4710, 2014. (Page(s) 23, 24).
- [46] L. BENHAMOU, V. CÉSAR, H. GORNITZKA, N. LUGAN et G. LAVIGNE, « Imidazol-2-ylidene-4-olate : an anionic *N*-heterocyclic carbene pre-programmed for further derivatization », *Chem. Commun.*, no. 31, p. 4720–4722, 2009. (Page(s) 23, 24).
- [47] C. GIBARD, D. AVIGNANT, F. CISNETTI et A. GAUTIER, « CuAAC Functionalization of Azide-Tagged Copper(I)-NHCs Acting as Catalyst and Substrate », *Organometallics*, vol. 31, no. 22, p. 7902–7908, 2012. (Page(s) 24, 59).
- [48] H. IBRAHIM, C. GIBARD, C. HESLING, R. GUILLOT, L. MOREL, A. GAUTIER et F. CISNETTI, « 'Auto-click' functionalization for diversified copper(I) and gold(I) NHCs », *Dalton Trans.*, vol. 43, no. 19, p. 6981–6989, 2014. (Page(s) 24, 51, 59).
- [49] D. ENDERS, H. GIELEN, G. RAABE, J. RUNSINK et J. H. TELES, « Synthesis and Stereochemistry of the First Chiral (Imidazolinylidene)- and (Triazolinylidene)palladium(II) Complexes », *Chem. Ber.*, vol. 129, no. 12, p. 1483–1488, 1996. (Page(s) 24).
- [50] F. PAPE, N. O. THIEL et J. F. TEICHERT, « *Z*-Selective Copper(I)-Catalyzed Alkyne Semihydrogenation with Tethered Cu-Alkoxide Complexes », *Chem. Eur. J.*, vol. 21, no. 45, p. 15934–15938, 2015. (Page(s) 23).
- [51] L. BENHAMOU, E. CHARDON, G. LAVIGNE, S. BELLEMIN-LAPONNAZ et V. CÉSAR, « Synthetic Routes to *N*-Heterocyclic Carbene Precursors », *Chem. Rev.*, vol. 111, no. 4, p. 2705–2733, 2011. (Page(s) 23).
- [52] A. J. ARDUENGO III, R. KRAFCZYK, R. SCHMUTZLER, H. a. CRAIG, J. R. GOERLICH, W. J. MARSHALL et M. UNVERZAGT, « Imidazolylidenes, imidazolinyliidenes and imidazolidines », *Tetrahedron*, vol. 55, no. 51, p. 14523–14534, 1999. (Page(s) 25).
- [53] A. GAUTIER, F. CISNETTI, S. DÍEZ-GONZÁLEZ et C. GIBARD, « Synthesis of 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazolinium salts : SIMes·HCl, SIMes·HBr, SIMes·HBF<sub>4</sub> and SIMes·HPF<sub>6</sub> », *Protocol Exchange*, 2012. (Page(s) 24, 25).
- [54] K. M. KUHN et R. H. GRUBBS, « A Facile Preparation of Imidazolinium Chlorides », *Org. Lett.*, vol. 10, no. 10, p. 2075–2077, 2008. (Page(s) 25).

- [55] L. HINTERMANN, « Expedient syntheses of the *N*-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts IPr · HCl, IMes · HCl and IXy · HCl », *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 3, no. 22, 2007. (Page(s) 24, 25).
- [56] S. P. ROCHE, M.-L. TEYSSOT et A. GAUTIER, « Synthesis of 1,2 diamines under environmentally benign conditions : application for the preparation of imidazolium salts », *Tetrahedron Lett.*, vol. 51, no. 9, p. 1265–1268, 2010. (Page(s) 24).
- [57] S. P. NOLAN, « Synthesis of 1,3 distributed imidazolium salts », 2006. (Page(s) 25).
- [58] J. LIU, J. CHEN, J. ZHAO, Y. ZHAO, L. LI et H. ZHANG, « A Modified Procedure for the Synthesis of 1-Arylimidazoles », *Synthesis*, no. 17, p. 2661–2666, 2003. (Page(s) 26).
- [59] H. WALBA et R. W. ISENSEE, « Acidity Constants of Some Arylimidazoles and Their Cations », *J. Org. Chem.*, vol. 26, no. 8, p. 2789–2791, 1961. (Page(s) 26).
- [60] A. L. JOHNSON, J. C. KAUER, D. C. SHARMA et R. I. DORFMAN, « Synthesis of 1-arylimidazoles, a new class of steroid hydroxylation inhibitors », *J. Med. Chem.*, vol. 12, no. 6, p. 1024–1028, 1969. (Page(s) 26).
- [61] A. SATHYANARAYANA et G. PRABUSANKAR, « Facile access to imidazole and imidazolium substituted dibenzo-diazocines », *New J. Chem.*, vol. 38, no. 8, p. 3613–3621, 2014. (Page(s) 26).
- [62] A. G. WENZEL et R. H. GRUBBS, « Ruthenium Metallacycles Derived from 14-Electron Complexes. New Insights into Olefin Metathesis Intermediates », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, no. 50, p. 16048–16049, 2006. (Page(s) 26, 27).
- [63] C. BOEHME et G. FRENKING, « *N*-Heterocyclic Carbene, Silylene, and Germylene Complexes of MCl (M = Cu, Ag, Au). A Theoretical Study<sup>1</sup> », *Organometallics*, vol. 17, no. 26, p. 5801–5809, 1998. (Page(s) 28).
- [64] M. R. L. FURST et C. S. J. CAZIN, « Copper *N*-heterocyclic carbene (NHC) complexes as carbene transfer reagents », *Chem. Commun.*, vol. 46, no. 37, p. 6924–6925, 2010. (Page(s) 28, 41).
- [65] A. J. ARDUENGO III, H. V. R. DIAS, J. C. CALABRESE et F. DAVIDSON, « Homoleptic carbene-silver(I) and carbene-copper(I) complexes », *Organometallics*, vol. 12, no. 9, p. 3405–3409, 1993. (Page(s) 28, 33).
- [66] J. M. HAYES, M. VICIANO, E. PERIS, G. UJAQUE et A. LLEDÓS, « Mechanism of Formation of Silver *N*-Heterocyclic Carbenes Using Silver Oxide : A Theoretical Study », *Organometallics*, vol. 26, no. 25, p. 6170–6183, 2007. (Page(s) 29).
- [67] C. A. CITADELLE, E. L. NOUY, F. BISARO, A. M. Z. SLAWIN et C. S. J. CAZIN, « Simple and versatile synthesis of copper and silver *N*-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents », *Dalton Trans.*, vol. 39, no. 19, p. 4489–4491, 2010. (Page(s) 29, 30, 34, 41).
- [68] S. ZHU, R. LIANG et H. JIANG, « A direct and practical approach for the synthesis of *N*-heterocyclic carbene coinage metal complexes », *Tetrahedron*, vol. 68, no. 38, p. 7949–7955, 2012. (Page(s) 30, 35, 41, 42).



- [69] R. VISBAL, A. LAGUNA et M. C. GIMENO, « Simple and efficient synthesis of [MCl(NHC)] (M = Au, Ag) complexes », *Chem. Commun.*, vol. 49, no. 50, p. 5642–5644, 2013. (Page(s) 30, 42).
- [70] M. FÈVRE, J. PINAUD, A. LETENEUR, Y. GNANOU, J. VIGNOLLE, D. TATON, K. MIQUEU et J.-M. SOTIROPOULOS, « Imidazol(in)ium Hydrogen Carbonates as a Genuine Source of *N*-Heterocyclic Carbenes (NHCs) : Applications to the Facile Preparation of NHC Metal Complexes and to NHC-Organocatalyzed Molecular and Macromolecular Syntheses », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, no. 15, p. 6776–6784, 2012. (Page(s) 30, 42, 43).
- [71] T. K. MAISHAL, J.-M. BASSET, M. BOUALLEG, C. COPÉRET, L. VEYRE et C. THIEULEUX, « AgOC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> : an alternative and efficient reagent for preparing transition metal-NHC-carbene complexes », *Dalton Trans.*, no. 35, p. 6956–6959, 2009. (Page(s) 30, 31).
- [72] R. FILLER et R. M. SCHURE, « Highly acidic perhalogenated alcohols. A new synthesis of perfluoro-tert-butyl alcohol », *J. Org. Chem.*, vol. 32, no. 4, p. 1217–1219, 1967. (Page(s) 30).
- [73] T. K. OLSZEWSKI et D. E. JASKÓLSKA, « Imidazol(in)ium-2-Carboxylates as Efficient Precursors to *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Copper and Silver », *Heteroat. Chem.*, vol. 23, no. 6, p. 605–609, 2012. (Page(s) 31, 37, 38).
- [74] B. LANDERS et O. NAVARRO, « Microwave-Assisted Synthesis of (*N*-Heterocyclic carbene)MCl Complexes of Group 11 Metals », *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2012, no. 18, p. 2980–2982, 2012. (Page(s) 31, 39, 43).
- [75] A. BEILLARD, X. BANTREIL, T.-X. MÉTRO, J. MARTINEZ et F. LAMATY, « Unraveling the synthesis of homoleptic [Ag(*N,N*-diaryl-NHC)<sub>2</sub>]Y (Y = BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>) complexes by ball-milling », *Dalton Trans.*, vol. 45, no. 44, p. 17859–17866, 2016. (Page(s) 32).
- [76] A. BEILLARD, X. BANTREIL, T.-X. MÉTRO, J. MARTINEZ et F. LAMATY, « Mechanochemistry for facilitated access to *N,N*-diaryl NHC metal complexes », *New J. Chem.*, vol. 41, no. 3, p. 1057–1063, 2017. (Page(s) 32, 39, 40, 44).
- [77] J. YUN, D. KIM et H. YUN, « A new alternative to Stryker's reagent in hydrosilylation : synthesis, structure, and reactivity of a well-defined carbene-copper(II) acetate complex », *Chem. Commun.*, vol. 0, no. 41, p. 5181, 2005. (Page(s) 33).
- [78] E. L. KOLYCHEV, V. V. SHUNTIKOV, V. N. KHRUSTALEV, A. A. BUSH et M. S. NECHAEV, « Dual reactivity of *N*-heterocyclic carbenes towards copper(II) salts », *Dalton Trans.*, vol. 40, no. 12, p. 3074–3076, 2011. (Page(s) 33).
- [79] V. JURKAUSKAS, J. P. SADIGHI et S. L. BUCHWALD, « Conjugate Reduction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by a Copper Carbene Complex », *Org. Lett.*, vol. 5, no. 14, p. 2417–2420, 2003. (Page(s) 33).
- [80] K. H. PARK, I. KU, H. J. KIM et S. U. SON, « NHC-Based Submicroplatforms for Anchoring Transition Metals », *Chem. Mater.*, vol. 20, no. 5, p. 1673–1675, 2008. (Page(s) 33, 34).
- [81] J. CHUN, H. S. LEE, I. G. JUNG, S. W. LEE, H. J. KIM et S. U. SON, « Cu<sub>2</sub>O : A Versatile Reagent for Base-Free Direct Synthesis of NHC-Copper Complexes and Decoration of 3D-MOF with Coordinatively Unsaturated NHC-Copper Species », *Organometallics*, vol. 29, no. 7, p. 1518–1521, 2010. (Page(s) 33, 34).

- [82] C. GIBARD, H. IBRAHIM, A. GAUTIER et F. CISNETTI, « Simplified Preparation of Copper(I) NHCs Using Aqueous Ammonia », *Organometallics*, vol. 32, no. 15, p. 4279–4283, 2013. (Page(s) 35, 36).
- [83] J. BJERRUM, « Untersuchungen Über Kupferammoniakverbindungen III. », *Math.-fysiske Meddelelser*, vol. XII, p. 1–67, 1934. (Page(s) 35).
- [84] J. SOLIS, G. HEFTER et P. MAY, « Chemical Speciation in the Copper (I)-Ammonia-Chloride System », *Aust. J. Chem.*, vol. 48, no. 7, p. 1283–1292, 1995. (Page(s) 35).
- [85] J. NITSCH, F. LACEMON, A. LORBACH, A. EICHHORN, F. CISNETTI et A. STEFFEN, « Cuprophilic interactions in highly luminescent dicopper(I)-NHC-picoyl complexes - fast phosphorescence or TADF? », *Chem. Commun.*, vol. 52, no. 14, p. 2932–2935, 2016. (Page(s) 35).
- [86] O. SANTORO, A. COLLADO, A. M. Z. SLAWIN, S. P. NOLAN et C. S. J. CAZIN, « A general synthetic route to [Cu(X)(NHC)] (NHC = *N*-heterocyclic carbene, X = Cl, Br, I) complexes », *Chem. Commun.*, vol. 49, no. 89, p. 10483–10485, 2013. (Page(s) 36).
- [87] B. LIU, X. MA, F. WU et W. CHEN, « Simple synthesis of neutral and cationic Cu-NHC complexes », *Dalton Trans.*, vol. 44, no. 4, p. 1836–1844, 2015. (Page(s) 36, 37).
- [88] T. LE GALL, S. BALTATU et S. COLLINS, « Synthesis of Mono- and Bis-*N*-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complexes via Decarboxylative Generation of Carbenes », *Synthesis*, vol. 2011, no. 22, p. 3687–3691, 2011. (Page(s) 37, 38).
- [89] W. M. HAYNES, éd., *CRC Handb. Chem. Physics, 97th ed.* CRC Press, 2016. (Page(s) 38).
- [90] B. R. M. LAKE, E. K. BULLOUGH, T. J. WILLIAMS, A. C. WHITWOOD, M. A. LITTLE et C. E. WILLANS, « Simple and versatile selective synthesis of neutral and cationic copper(I) *N*-heterocyclic carbene complexes using an electrochemical procedure », *Chem. Commun.*, vol. 48, no. 40, p. 4887–4889, 2012. (Page(s) 38, 39).
- [91] S. M. OPALKA, J. K. PARK, A. R. LONGSTREET et D. T. MCQUADE, « Continuous Synthesis and Use of *N*-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complexes from Insoluble Cu<sub>2</sub>O », *Org. Lett.*, vol. 15, no. 5, p. 996–999, 2013. (Page(s) 39, 40).
- [92] P. de FRÉMONT, N. M. SCOTT, E. D. STEVENS et S. P. NOLAN, « Synthesis and Structural Characterization of *N*-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes », *Organometallics*, vol. 24, no. 10, p. 2411–2418, 2005. (Page(s) 40, 41).
- [93] G. VENKATACHALAM, M. HECKENROTH, A. NEELS et M. ALBRECHT, « Synthesis, Structural Diversity, and Ligand-Transfer Potential of (Carbene)copper(I) Complexes », *Helv. Chim. Acta*, vol. 92, no. 6, p. 1034–1045, 2009. (Page(s) 41).
- [94] A. COLLADO, A. GÓMEZ-SUÁREZ, A. R. MARTIN, A. M. Z. SLAWIN et S. P. NOLAN, « Straightforward synthesis of [Au(NHC)X] (NHC = *N*-heterocyclic carbene, X = Cl, Br, I) complexes », *Chem. Commun.*, vol. 49, no. 49, p. 5541–5543, 2013. (Page(s) 42).
- [95] P. de FRÉMONT, R. SINGH, E. D. STEVENS, J. L. PETERSEN et S. P. NOLAN, « Synthesis, Characterization and Reactivity of *N*-Heterocyclic Carbene Gold(III) Complexes », *Organometallics*, vol. 26, no. 6, p. 1376–1385, 2007. (Page(s) 44, 45).

- [96] S. GAILLARD, X. BANTREIL, A. M. Z. SLAWIN et S. P. NOLAN, « Synthesis and characterization of IPrMe-containing silver(I), gold(I) and gold(III) complexes », *Dalton Trans.*, vol. 0, no. 35, p. 6967–6971, 2009. (Page(s) 44, 45).
- [97] S. GAILLARD, A. M. Z. SLAWIN, A. T. BONURA, E. D. STEVENS et S. P. NOLAN, « Synthetic and Structural Studies of [AuCl<sub>3</sub>(NHC)] Complexes », *Organometallics*, vol. 29, no. 2, p. 394–402, 2010. (Page(s) 44).
- [98] H. J. LUCAS et E. R. KENNEDY, « Iodobenzene Dichloride », *Org. Synth.*, vol. 22, p. 69, 1942. (Page(s) 45).
- [99] R. JOTHIBASU, H. V. HUYNH et L. L. KOH, « Au(I) and Au(III) complexes of a sterically bulky benzimidazole-derived *N*-heterocyclic carbene », *J. Organomet. Chem.*, vol. 693, no. 3, p. 374–380, 2008. (Page(s) 46).
- [100] F. CISNETTI, C. GIBARD et A. GAUTIER, « Post-functionalization of metal-NHC complexes : A useful toolbox for bioorganometallic chemistry (and beyond)? », *J. Organomet. Chem.*, vol. 782, p. 22–30, 2015. (Page(s) 46, 49).
- [101] R. HUISGEN, « 1,3-Dipolar Cycloadditions », *Proc. Chem. Soc.*, p. 357–369, 1961. (Page(s) 47).
- [102] R. HUISGEN, « 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 2, no. 10, p. 565–598, 1963. (Page(s) 47).
- [103] H. C. KOLB, M. G. FINN et K. B. SHARPLESS, « Click Chemistry : Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 40, no. 11, p. 2004–2021, 2001. (Page(s) 47, 48).
- [104] E. SAXON et C. R. BERTOZZI, « Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction », *Science*, vol. 287, no. 5460, p. 2007–2010, 2000. (Page(s) 48).
- [105] K. L. KIICK, E. SAXON, D. A. TIRRELL et C. R. BERTOZZI, « Incorporation of azides into recombinant proteins for chemoselective modification by the Staudinger ligation », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 99, no. 1, p. 19–24, 2002. (Page(s) 48).
- [106] M. KING et A. WAGNER, « Developments in the Field of Bioorthogonal Bond Forming Reactions-Past and Present Trends », *Bioconjugate Chem.*, vol. 25, no. 5, p. 825–839, 2014. (Page(s) 48).
- [107] V. V. ROSTOVTSEV, L. G. GREEN, V. V. FOKIN et K. B. SHARPLESS, « A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process : Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 41, no. 14, p. 2596–2599, 2002. (Page(s) 48).
- [108] C. W. TORNØE, C. CHRISTENSEN et M. MELDAL, « Peptidotriazoles on Solid Phase : [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides », *J. Org. Chem.*, vol. 67, no. 9, p. 3057–3064, 2002. (Page(s) 48).
- [109] G. WITTIG et A. KREBS, « Zur Existenz niedergliedriger Cycloalkine, I », *Chem. Ber.*, vol. 94, no. 12, p. 3260–3275, 1961. (Page(s) 48).
- [110] N. J. AGARD, J. A. PRESCHER et C. R. BERTOZZI, « A Strain-Promoted [3 + 2] Azide-Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, no. 46, p. 15046–15047, 2004. (Page(s) 48).

- [111] L. ZHANG, X. CHEN, P. XUE, H. H. Y. SUN, I. D. WILLIAMS, K. B. SHARPLESS, V. V. FOKIN et G. JIA, « Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, no. 46, p. 15998–15999, 2005. (Page(s) 49).
- [112] W. J. SOMMER et M. WECK, « Facile Functionalization of Gold Nanoparticles via Microwave-Assisted 1,3 Dipolar Cycloaddition », *Langmuir*, vol. 23, no. 24, p. 11991–11995, 2007. (Page(s) 49, 50).
- [113] M. MEISE et R. HAAG, « A Highly Active Water-Soluble Cross-Coupling Catalyst Based on Dendritic Polyglycerol *N*-Heterocyclic Carbene Palladium Complexes », *ChemSusChem*, vol. 1, no. 7, p. 637–642, 2008. (Page(s) 49).
- [114] M. LUKOWIAK, M. MEISE et R. HAAG, « Synthesis and Application of *N*-Heterocyclic Carbene–Palladium Ligands with Glycerol Dendrons for the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling in Water », *Synlett*, vol. 25, no. 15, p. 2161–2165, 2014. (Page(s) 49).
- [115] Y. HE et C. CAI, « A simple procedure for the polymer-supported *N*-heterocyclic carbene–rhodium complex *via* click chemistry : a recyclable catalyst for the addition of arylboronic acids to aldehydes », *Chem. Commun.*, vol. 47, no. 45, p. 12319–12321, 2011. (Page(s) 50).
- [116] Y. HE, M.-f. LV et C. CAI, « A simple procedure for polymer-supported *N*-heterocyclic carbene silver complex *via* click chemistry : an efficient and recyclable catalyst for the one-pot synthesis of propargylamines », *Dalton Trans.*, vol. 41, no. 40, p. 12428–12433, 2012. (Page(s) 50).
- [117] K. V. BUKHRYAKOV, C. MUGEMANA, K. B. VU et V. O. RODIONOV, « Palladium *N*-Heterocyclic Carbene Precatalyst Site Isolated in the Core of a Star Polymer », *Org. Lett.*, vol. 17, no. 19, p. 4826–4829, 2015. (Page(s) 51).
- [118] C. MUGEMANA, K. V. BUKHRYAKOV, O. BERTRAND, K. B. VU, J.-F. GOHY, N. HADJICHRISTIDIS et V. O. RODIONOV, « Ring opening metathesis polymerization of cyclopentene using a ruthenium catalyst confined by a branched polymer architecture », *Polym. Chem.*, vol. 7, no. 17, p. 2923–2928, 2016. (Page(s) 51).
- [119] G. A. PRICE, A. R. BOGDAN, A. L. AGUIRRE, T. IWAI, S. W. DJURIC et M. G. ORGAN, « Continuous flow Negishi cross-couplings employing silica-supported Pd-PEPPSI–IPr precatalyst », *Catal. Sci. Technol.*, vol. 6, no. 13, p. 4733–4742, 2016. (Page(s) 51, 52).
- [120] G. A. PRICE, A. HASSAN, N. CHANDRASOMA, A. R. BOGDAN, S. W. DJURIC et M. G. ORGAN, « Pd–PEPPSI–IPent–SiO<sub>2</sub> : A Supported Catalyst for Challenging Negishi Coupling Reactions in Flow », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 56, no. 43, p. 13347–13350, 2017. (Page(s) 51).
- [121] M. BARON, S. BELLEMIN-LAPONNAZ, C. TUBARO, M. BASATO, S. BOGIALLI et A. DOLMELLA, « Synthesis and biological assays on cancer cells of dinuclear gold complexes with novel functionalised di(*N*-heterocyclic carbene) ligands », *J. Inorg. Biochem.*, vol. 141, p. 94–102, 2014. (Page(s) 52).
- [122] M. MONTICELLI, S. BELLEMIN-LAPONNAZ, C. TUBARO et M. RANCAN, « Synthesis, Structure and Antitumoural Activity of Triazole-Functionalised NHC-Metal Complexes », *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2017, no. 18, p. 2488–2495, 2017. (Page(s) 52).

- [123] M. E. GARNER, W. NIU, X. CHEN, I. GHIVIRIGA, K. A. ABOUD, W. TAN et A. S. VEIGE, « *N*-heterocyclic carbene gold(I) and silver(I) complexes bearing functional groups for bio-conjugation », *Dalton Trans.*, vol. 44, no. 4, p. 1914–1923, 2015. (Page(s) 52, 53).
- [124] V. LEWE, M. PREUSS, E. A. WOŹNICA, D. SPITZER, R. OTTER et P. BESENIUS, « A clickable NHC-Au(I)-complex for the preparation of stimulus-responsive metallopeptide amphiphiles », *Chem. Commun.*, vol. 54, no. 68, p. 9498–9501, 2018. (Page(s) 52, 53).
- [125] S. GU, H. XU, N. ZHANG et W. CHEN, « Triazole-Functionalized *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium and Platinum and Efficient Aqueous Suzuki-Miyaura Coupling Reaction », *Chem. - An Asian J.*, vol. 5, no. 7, p. 1677–1686, 2010. (Page(s) 52, 53).
- [126] S. GU, J. DU, J. HUANG, Y. GUO, L. YANG, W. XU et W. CHEN, « Unsymmetrical NCN-pincer mononuclear and dinuclear nickel(II) complexes of *N*-heterocyclic carbene (NHC) : synthesis, structure and catalysis for Suzuki–Miyaura cross-coupling », *Dalton Trans.*, vol. 46, no. 2, p. 586–594, 2017. (Page(s) 53).
- [127] S. WARSINK, R. M. DROST, M. LUTZ, A. L. SPEK et C. J. ELSEVIER, « Modular Synthesis of Bidentate Triazolyl-Functionalized *N*-Heterocyclic Carbenes and Their Palladium Complexes », *Organometallics*, vol. 29, no. 14, p. 3109–3116, 2010. (Page(s) 53).
- [128] K. Q. VUONG, M. G. TIMERBULATOVA, M. B. PETERSON, M. BHADBHADE et B. A. MESSERLE, « Cationic Rh and Ir complexes containing bidentate imidazolylidene-1,2,3-triazole donor ligands : synthesis and preliminary catalytic studies », *Dalton Trans.*, vol. 42, no. 39, p. 14298–14308, 2013. (Page(s) 54).
- [129] C. M. WONG, D. B. WALKER, A. H. SOERİYADI, J. J. GOODING et B. A. MESSERLE, « A versatile method for the preparation of carbon-rhodium hybrid catalysts on graphene and carbon black », *Chem. Sci.*, vol. 7, no. 3, p. 1996–2004, 2016. (Page(s) 54).
- [130] C. M. WONG, R. T. MCBURNEY, S. C. BINDING, M. B. PETERSON, V. R. GONÇALES, J. J. GOODING et B. A. MESSERLE, « Iridium(III) homo- and heterogeneous catalysed hydrogen borrowing C–N bond formation », *Green Chem.*, vol. 19, no. 13, p. 3142–3151, 2017. (Page(s) 54).
- [131] C. M. WONG, M. B. PETERSON, I. PERNIK, R. T. MCBURNEY et B. A. MESSERLE, « Highly Efficient Rh(I) Homo- and Heterogeneous Catalysts for C–N Couplings via Hydrogen Borrowing », *Inorg. Chem.*, vol. 56, no. 23, p. 14682–14687, 2017. (Page(s) 54).
- [132] Y. IMANAKA, H. HASHIMOTO, I. KINOSHITA et T. NISHIOKA, « Incorporation of a Sugar Unit into a C–C–N Pincer Pd Complex Using Click Chemistry and Its Dynamic Behavior in Solution and Catalytic Ability toward the Suzuki–Miyaura Coupling in Water », *Chem. Lett.*, vol. 43, no. 5, p. 687–689, 2014. (Page(s) 54, 55).
- [133] E. CHARDON, G. L. PULEO, G. DAHM, G. GUICHARD et S. BELLEMIN-LAPONNAZ, « Direct functionalisation of group 10 *N*-heterocyclic carbene complexes for diversity enhancement », *Chem. Commun.*, vol. 47, no. 20, p. 5864–5866, 2011. (Page(s) 54, 56).

- [134] E. CHARDON, G. L. PULEO, G. DAHM, S. FOURNEL, G. GUICHARD et S. BELLEMIN-LAPONNAZ, « Easy Derivatisation of Group 10 *N*-Heterocyclic Carbene Complexes and In Vitro Evaluation of an Anticancer Oestradiol Conjugate », *ChemPlusChem*, vol. 77, no. 11, p. 1028–1038, 2012. (Page(s) 54, 56).
- [135] K. SONOGASHIRA, Y. FUJIKURA, T. YATAKE, N. TOYOSHIMA, S. TAKAHASHI et N. HAGIHARA, « Syntheses and properties of *cis*- and *trans*-dialkynyl complexes of platinum(II) », *J. Organomet. Chem.*, vol. 145, no. 1, p. 101–108, 1978. (Page(s) 55).
- [136] C. GAULIER, A. HOSPITAL, B. LEGERET, A. F. DELMAS, V. AUCAGNE, F. CISNETTI et A. GAUTIER, « A water soluble Cu<sup>I</sup>–NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions », *Chem. Commun.*, vol. 48, no. 33, p. 4005–4007, 2012. (Page(s) 57).
- [137] S. LEUTHÄUSSER, V. SCHMIDTS, C. M. THIELE et H. PLENIO, «  $\pi$ -Face Donor Properties of *N*-Heterocyclic Carbenes in Grubbs II Complexes », *Chem. Eur. J.*, vol. 14, no. 18, p. 5465–5481, 2008. (Page(s) 57).
- [138] J. ANDERSEN, U. MADSEN, F. BJÖRKLING et X. LIANG, « Rapid Synthesis of Aryl Azides from Aryl Halides under Mild Conditions », *Synlett*, no. 14, p. 2209–2213, 2005. (Page(s) 57).
- [139] M.-L. TEYSSOT, L. NAUTON, J.-L. CANET, F. CISNETTI, A. CHEVRY et A. GAUTIER, « Aromatic Nitrogen Donors for Efficient Copper(I)-NHC CuAAC under Reductant-Free Conditions », *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2010, no. 18, p. 3507–3515, 2010. (Page(s) 57).
- [140] A. HOSPITAL, C. GIBARD, C. GAULIER, L. NAUTON, V. THÉRY, M. EL-GHOZZI, D. AVIGNANT, F. CISNETTI et A. GAUTIER, « Access to functionalised silver(I) and gold(I) *N*-heterocyclic carbenes by [2 + 3] dipolar cycloadditions », *Dalton Trans.*, vol. 41, no. 22, p. 6803–6812, 2012. (Page(s) 58).
- [141] G. GOGOLIEVA, J. DURAND, O. DECHY-CABARET et E. GRAS, « Uncommon approach toward NHC–triazole complexes of palladium : Synthesis and applications », *J. Organomet. Chem.*, vol. 769, p. 7–10, 2014. (Page(s) 60).
- [142] G. ZHANG, R. LANG, W. WANG, H. LV, L. ZHAO, C. XIA et F. LI, « Light-Sensitive and Recoverable *N*-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complex in Homogeneous Catalysis », *Adv. Synth. Catal.*, vol. 357, no. 5, p. 917–922, 2015. (Page(s) 60, 61).
- [143] W. WANG, L. ZHAO, H. LV, G. ZHANG, C. XIA, F. E. HAHN et F. LI, « Modular "Click" Preparation of Bifunctional Polymeric Heterometallic Catalysts », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 55, no. 27, p. 7665–7670, 2016. (Page(s) 61, 62).



# Chapitre 2

## Synthèses de complexe $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$ *via* une source d'argent soluble

### 2.1 Introduction

Les complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$  sont d'un grand intérêt aujourd'hui. Ils sont notamment énormément développés comme agents de transmétallations afin d'accéder à des complexes d'autres métaux d'intérêt catalytique ou biologique (voir section 1.2, pages 28 et suivantes).<sup>(1)</sup> De plus, ils trouvent de plus en plus d'applications dans la recherche médicale.<sup>(2)</sup> En effet, ces complexes présentent une activité anti-microbienne ou anti-tumorale. L'argent, complexé à un NHC, est protégé par rapport à la précipitation dans le milieu cellulaire (le plus probablement sous forme d' $\text{AgCl}$ ). De plus, le complexe  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$  va relarguer  $\text{Ag}^+$  dans le milieu qui va perturber le métabolisme cellulaire *via*, par exemple, des interactions avec les enzymes, des dénaturations de protéines, inactivation et dommages de l'ADN et de l'ARN.<sup>(3)</sup> De façon plus originale, de récents travaux concernent également leur utilisation dans la destruction des armes chimiques de guerre.<sup>(4)</sup>

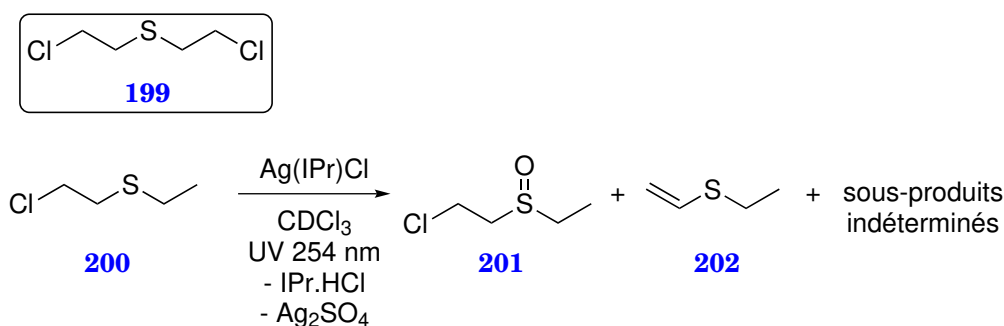
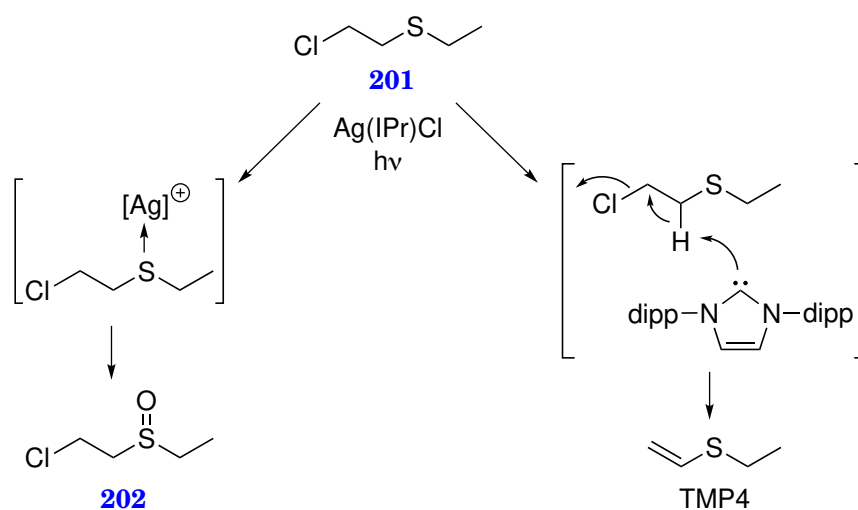
Dans ces derniers travaux, les auteurs ont étudié l'action de complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$  entre autres dans la dégradation du gaz moutarde (sulfure de 2,2'-dichlorodéthyle **199**). Du fait de la toxicité de ce produit, un mime de ce composé a été utilisé, le sulfure de 2-chloroéthyle et d'éthyle **200**<sup>1</sup>. Parmi les complexes  $\text{Ag}(\text{NHC})\text{Cl}$  testés ( $\text{NHC} = (\text{S})\text{IPr}$ ,  $(\text{S})\text{IMes}$ ,  $\text{ICy}$ ),  $\text{Ag}(\text{IPr})\text{Cl}$  s'est montré le plus actif. Aucune réaction n'a lieu à température ambiante ou en chauffant à  $80^\circ\text{C}$  mais une irradiation aux UV (254 nm) aboutit à une totale conversion de **200**. Le composé **200** se dégrade majoritairement en deux sous-produit : le produit d'une mono-oxydation **201** et le produit d'une déshydrohalogénéation **202** en proportions 80:8 (Schéma 2.1).

D'après les auteurs,  $\text{IPr}$  a deux rôles. Il permet tout d'abord de solubiliser  $\text{Ag}^+$  mais également sert de réactif par lui-même. Sur le schéma Schéma 2.2, on peut voir les deux modes d'actions présentés. L'argent permet d'oxyder le soufre de **200** pour donner le composé **201**.  $\text{IPr}$  libre sert de base, ce qui conduit à une élimination et donne le produit **202**. A la fin de la réaction  $\text{Ag}(\text{IPr})\text{Cl}$  est totalement converti en  $\text{IPr} \cdot \text{HCl}$  et un composé solide contenant du soufre et de l'argent qui est, pour les auteurs, du sulfate d'argent.

---

1. Ce substitut n'en reste pas moins toxique lui-même et pas plus de 5  $\mu\text{L}$  n'ont été utilisés au cours d'une réaction.



Schéma 2.1 – Dégradation d'un mime du gaz moutarde. <sup>(4)</sup>Schéma 2.2 – Mécanisme de la dégradation de **200** proposé par Weetman *et al.* <sup>(4)</sup>

Comme nous avons pu le voir au Chapitre 1 (page 28 et suivantes), plusieurs méthodes de synthèse sont disponibles pour obtenir des complexes  $\text{Ag-NHC}$ , notamment la méthode classique de Lin. <sup>(5)</sup> Cependant, certains produits sont difficiles à obtenir, en particulier des complexes homoleptiques dont le contre-ion est non-coordinant. Dans ce cas, on peut, par exemple, utiliser la mécano-chimie telle que décrite par Beillard *et al.* (Schéma 1.31, page 32). <sup>(6)</sup> Cependant, aussi intéressante que soit cette stratégie de synthèse, tous les laboratoires ne sont pas équipés par ce système coûteux. Des méthodes de synthèse plus conventionnelles sont donc toujours une nécessité.

Hormis, la méthode à l'oxyde d'argent(I), les procédés de synthèse de complexes  $\text{Ag-NHC}$  sont souvent durs (température élevée, solvant exotique et/ou toxique). Développer des méthodes en conditions douces présente donc un réel intérêt. Notre équipe a récemment publié un procédé de synthèse de complexes  $\text{Cu-NHC}$  utilisant une source de cuivre soluble, sous la forme de  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]^+$  formé *in situ* (voir Schéma 1.38 et Schéma 1.39, pages 35 et 36). Nous nous sommes demandés si l'argent pouvait, dans des conditions similaires, conduire à la formation de complexes  $\text{Ag-NHC}$ . En effet, depuis des décennies, nous savons que le réactif de Tollens est soluble en milieux aqueux ( $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ ). <sup>(7,8)</sup> L'utilisation de ce réactif préalablement synthétisé ou préparé *in situ* est présentée dans l'article qui suit.

## 2.2 Article

### Access to silver-NHC complexes from soluble silver species in aqueous or ethanolic ammonia

Clémentine Gibard<sup>a,†</sup>, Kévin Fauché<sup>a,†</sup>, Régis Guillot<sup>b</sup>, Laurent Jouffret<sup>a</sup>, Mounir Traïkia<sup>a</sup>, Arnaud Gautier<sup>a</sup>, Federico Cisnetti<sup>a,\*</sup>

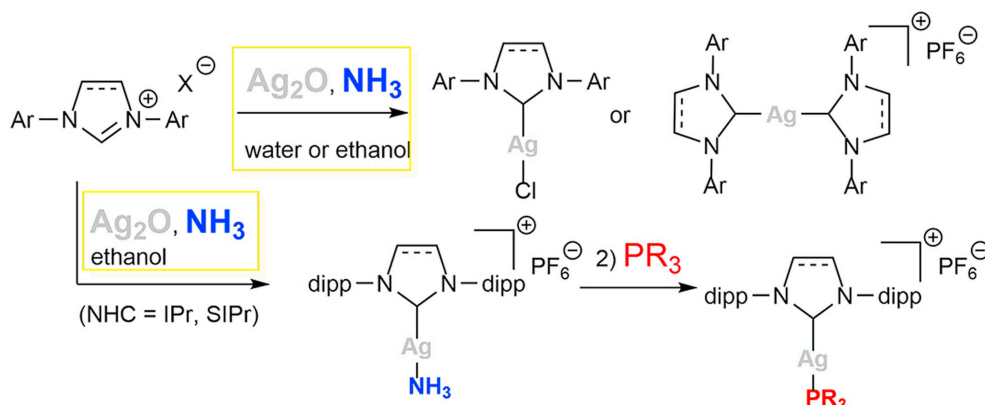
<sup>a</sup> *Université Clermont Auvergne, CNRS, Sigma Clermont, ICCF, F-63000 Clermont-Ferrand, France*

<sup>b</sup> *Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Bât. 420, Université Paris-Sud, UMR CNRS 8182, F-91405 Orsay Cedex, France*

*J. Organomet. Chem.*, 2017, **840**, 70-74

DOI: 10.1016/j.jorganchem.2017.04.009

Accepted: April 11, 2017



In this note, we report the use of aqueous ammonia as original conditions for the metalation of imidazol(in)ium ligands. This reaction, performed in homogenous conditions via a soluble silver-ammine complex is a rapid, scalable and often efficient access to silver NHC complexes. Moreover, modification of the reported reaction conditions allowed the preparation of unprecedented heteroleptic NHC-Ag-phosphine in case of bulky IPr and SIPr ligands.

## Introduction

The preparation of silver(I) complexes of *N*-heterocyclic carbenes (NHC) is a very common step to access NHC complexes with other metallic elements via transmetalation.<sup>(1,5)</sup> Additionally, silver(I)-NHC complexes display intrinsic interests in catalysis either as thermolabile precursors of free carbenes<sup>(9)</sup> or as active species containing NHC-Ag moieties.<sup>(10-16)</sup> Moreover, silver-NHC complexes are bioactive species, displaying antibacterial properties or cytotoxicity towards cancer cells.<sup>(17-23)</sup> For all these purposes, the efficiency of the synthetic conditions for the metal-NHC complexes is of paramount importance.<sup>(24)</sup>

For the preparation of silver-NHC complexes, the so-called Ag<sub>2</sub>O route (usually performed in organic aprotic solvents) may now be considered as a classical method. Silver(I) oxide acts as base and metal source.<sup>(1)</sup> Its advantages include the use of stable reactants, the lack of special precautions regarding exclusion of moisture and air, and (in most cases) generally high yields in reasonable reaction times. Despite being successful in most cases, some limitations may arise with some problematic systems.<sup>(1)</sup> It has been highlighted that [Ag(NHC)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> complexes with non-coordinating counter-ions are difficult to prepare by this method.<sup>(6)</sup> Moreover, it has been shown that NHC ligands may yield, either heteroleptic [Ag(NHC)X] or homoleptic [Ag(NHC)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> complexes with a variety of counter-ions, depending on the experimental conditions both for conventional<sup>(25)</sup> or functionalized<sup>(26,27)</sup> NHC ligands. Although the metalation by Ag<sub>2</sub>O has been modeled at the molecular level<sup>(28)</sup>, one of its obvious characteristics is its heterogeneity. While this is an advantage to separate the excess of silver reactant, the heterogeneity of the reaction may also account for reluctant reactions and for the difficulty to modulate the reaction outcome by variation of experimental conditions. Thieuleux *et al.* noted that using Ag(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) - a preformed soluble silver metalating agent - may be an asset, especially if the reaction is to be performed with heterogenized azolium salts.<sup>(29)</sup> Other alternative preparations of silver-NHC complexes have been reported. Gimeno *et al.* described a procedure using AgNO<sub>3</sub> as the silver source with a mild base - K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - giving only heteroleptic complexes with very high yields.<sup>(30)</sup> Cazin *et al.* reported the synthesis of [AgCl(NHC)] type complexes by refluxing the imidazolium chloride and Ag<sub>2</sub>O in water for 24 h.<sup>(31)</sup> Zhu *et al.* described the efficient (but high temperature) preparation of silver-NHC complexes in unconventional conditions (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/3-chloropyridine).<sup>(32)</sup> As an alternative to classical solution conditions, protocols using ball-milling<sup>(6)</sup> or microwave irradiation<sup>(33,34)</sup> have been recently reported. Overall, alternative methods to prepare silver-NHC complexes remain scarce.

We report herein the use of ammonia as modifying reagent in Ag<sub>2</sub>O metalations performed in aerobic aqueous or ethanolic conditions. A similar protocol has already proven its interest for the preparation of copper(I)-NHC complexes.<sup>(35)</sup> The efficient and scalable preparation of several widely used metal-NHC complexes in aqueous aerobic medium is reported. Interestingly, these conditions inspired by classical aqueous coordination chemistry allow in some cases the determination of the reaction outcome by the modulation of the experimental conditions. Also, we discovered that [Ag((S)IPr)(NH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> is a stable, soluble species in ethanolic solution and that its reactivity may be harnessed to prepare [Ag(SIPr(phosphine))]<sup>+</sup> complexes in very practical one-pot conditions.‡

## Experimental

**General protocol for the synthesis of Ag-NHC complexes from azolium chlorides:** conditions 1), NHC · HCl (1.0 mmol) was dissolved/suspended in 5 mL water. Tollens reagent was prepared by mixing silver(I) oxide (127 mg, 0.548 mmol) and concentrated ammonia (0.73 mL, 15.3 mol/L, 11 mmol) until complete dissolution. The reagent was diluted with quantum satis water for a final volume of 5 mL. An instantaneous precipitation was observed. After 30 min at RT, the white solid was filtered and washed with water. Conditions 2), NHC · HCl (1.0

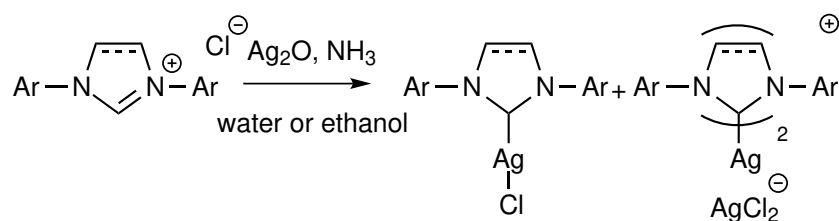
mmol) was dissolved/suspended in 10 mL of water or ethanol. Silver(I) oxide (127 mg, 0.549 mmol) and ammonia (0.65 mL, 15.3 mol/L, 9.9 mmol) were added. After 30-200 min at RT, the white solid was isolated by filtration and washed with water (IMes, SIMes) or ethanol (IPr, SIPr).‡

**General protocol for the synthesis of Ag-NHC complexes from azolium hexa-fluorophosphates:** NHC · HPF<sub>6</sub> (1.0 mmol) was suspended in 5 mL ethanol. Silver(I) oxide (64.3 mg, 0.277 mmol) and ammonia (0.65 mL, 15.3 mol/L, 9.9 mmol) were added. The mixture was stirred at RT during 30 min and filtered. The white solid was washed with cold ethanol.

**General protocol for the synthesis of heteroleptic [Ag((S)IPr)(phosphine)](PF<sub>6</sub>) complexes:** (S)IPr · HPF<sub>6</sub> (1.0 mmol) was suspended in 10 mL absolute ethanol. Silver(I) oxide (116 mg, 0.50 mmol), followed by aqueous ammonia (0.65 mL, 15.3 mol/L, 9.9 mmol) were added and the mixture was treated in an ultrasound bath until total dissolution of the product (approximately 5 min). The phosphine (0.95 mmol) was added. The mixture was treated with ultrasounds during 10 min and stirred at room temperature for a further 30 min. It was filtered and the resulting white solid was washed with ethanol then ether.

## Results and Discussions

As a first set of experiments, we decided to investigate the scope and limitations of the use of ammonia as basic and complexing reagent in silver metalation. Hence, we sought to prepare heteroleptic [AgCl(NHC)] complexes (NHC = IPr, SIPr, IMes, SIMes) and homoleptic [Ag(NHC)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> complexes (NHC = IMes, SIMes) as PF<sub>6</sub> salts.



Scheme 2.3 – Preparation of silver-NHC complexes from azolium chlorides. Ar = dipp, Mes‡

Initially, by analogy to our previously reported copper metalation protocol (aqueous ammonia and copper(I) chloride in water as metalation medium)<sup>(35)</sup>, silver chloride was considered as the metal source to prepare [AgCl(NHC)] complexes. The desired complexes were indeed obtained in these conditions, albeit in very limited conversions ( $\approx 30\%$ ) after several hours. This could be rationalized by considering that solubility of AgCl is  $\approx 25$  times lower than the one of CuCl<sup>(36)</sup>. As the efficient formation of a soluble metalating agent is crucial in our approach, we decided to prepare [Ag(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> in solution. This may be enacted using two protocols, 1) the preparation of a solution corresponding to the classical *Tollens' reagent* (reactive dissolution of Ag<sub>2</sub>O<sup>(8)</sup> with excess ammonia in water) and its addition to

a solution of the azolium salt and 2) the addition of ammonia to a suspension of Ag<sub>2</sub>O in a solution of the azolium salt. Noteworthy, silver(I) ammonia complexes – chiefly [Ag(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> – are not oxidizable. Hence, all syntheses were performed without any experimental precaution under aerobic conditions, (no improvement of the isolated yields was observed if the reactions were performed under argon atmosphere).

Table 2.1 – Preparation of silver complexes with IPr, SIPr, IMes and SIMes ligands: conditions 1 (preformed Tollens' reagent) or 2 (in situ addition of ammonia)

Entry	Ligand	Cond.	Solvent	Time (min)	Isolated yield
1	<b>IPr</b>	1	H <sub>2</sub> O	30	84% <sup>a</sup>
2	<b>IPr</b>	2	H <sub>2</sub> O	200	51% <sup>a</sup>
3	<b>IPr</b>	2	EtOH	200	82% <sup>a</sup>
4	<b>SIPr</b>	1	H <sub>2</sub> O	30	91% <sup>a</sup>
5	<b>SIPr</b>	2	H <sub>2</sub> O	200	57% <sup>a</sup>
6	<b>SIPr</b>	2	EtOH	200	92% <sup>a</sup>
7	<b>IMes</b>	1	H <sub>2</sub> O	30	81% (36:64) <sup>b</sup>
8	<b>IMes</b>	2	H <sub>2</sub> O	30	93% (24:76) <sup>b</sup>
9	<b>SIMes</b>	1	H <sub>2</sub> O	30	92% (29:71) <sup>b</sup>
10	<b>SIMes</b>	2	H <sub>2</sub> O	30	79% (46:54) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 100% heteroleptic [AgCl(NHC)] complex.

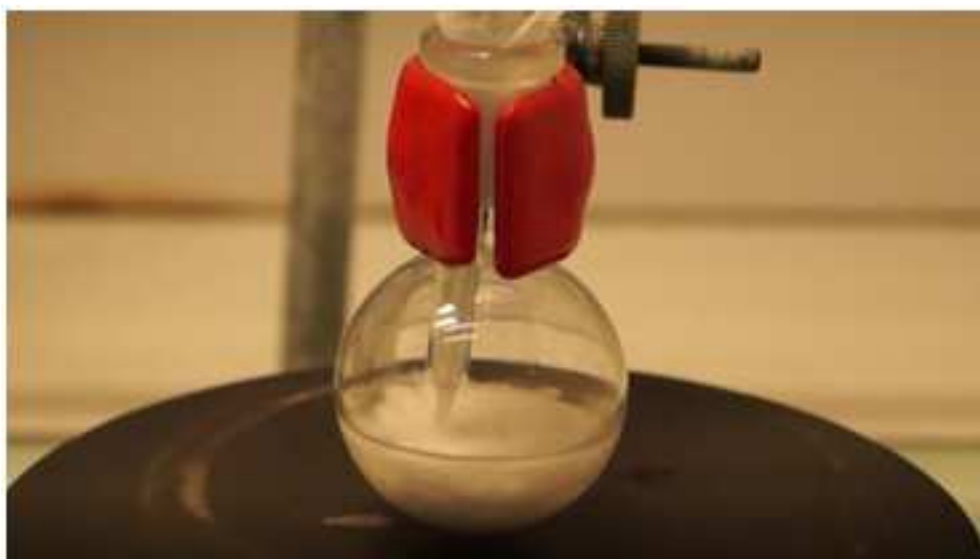
<sup>b</sup> obtained as a mixture of heteroleptic and homoleptic complexes.

The preparation of heteroleptic complexes [AgCl(NHC)] (NHC = IPr, SIPr) proceeded using either conditions (Scheme 2.3, Table 2.1). In all cases, silver was introduced in nearly stoichiometric proportions (1.1 equiv.). With IPr and SIPr, the reaction was performed in water and ethanol in both conditions (Table 2.1, entries 1-6). For conditions 2, longer reaction times were necessary, as detected visually by the disappearance of black Ag<sub>2</sub>O (entries 2,3,5,6). Although the desired [AgCl(NHC)] complexes were recovered in all cases, the use of water in conditions 2 resulted in lower yields in some cases, most probably due to solubility issues, (entries 2 and 5). As unreacted azolium salts were removed washing the recovered solids, this reduced yield is indicative of limited conversion. Solubility issues could be mitigated by using ethanol as solvent (entries 3 and 6)<sup>2</sup>. Finally, to check the scalability of the present protocol, entries 1 and 6 were repeated at the 10 mmol scale (≈ 5 g of starting material). The procedure demonstrated to be easily scalable as the same yields of products were obtained as in the mmol scale. For IMes and SIMes (entries 7-10), the starting material experienced a full conversion, but complexes were isolated as mixture of homoleptic [Ag(NHC)<sub>2</sub>](AgCl<sub>2</sub>) and heteroleptic [AgCl(NHC)] species, with the former being predominant, whatever the

<sup>2</sup>. Moreover, from a practical point of view, the resulting slurries were easier to filter when ethanol was used as solvent.

conditions. It is well-known that silver complexes may undergo ligand redistribution equilibria<sup>(37)</sup>, and the use of a solvent with a high dielectric constant may favor the cationic homoleptic complex. The obtention of a mixture of species was also observed for the metalation of the same azolium salts with copper in aqueous ammonia<sup>(35)</sup>, although in the latter case heteroleptic complexes predominated.

The reported reaction times were dependent on solubility issues rather than chemical reactivity. Indeed, a modification of the protocol in which both partners were soluble before reaction (IPr·HCl in ethanol and Tollens reagent in water) resulted in reactions proceeding apparently instantaneously upon mixing both solutions (Video 2.1)<sup>3</sup>. However, conditions 1 or 2 were more convenient from a practical point of view<sup>4</sup>.



Video 2.1 – Instantaneous formation of  $[\text{AgCl}(\text{IPr})]$  upon mixing of the reactants.

The propensity of IMes and SIMes to form homoleptic complexes was turned into a facile synthetic procedure (Scheme 2.4). Due to the insolubility of azolium salt starting materials in water (hexafluorophosphate as the counter-ion), ethanol and conditions 2 were selected. Again, silver(I) was introduced in very slight excess (0.275 equiv.  $\text{Ag}_2\text{O}$ ). NMR analysis indicated complete conversions within 30 minutes following  $\text{Ag}_2\text{O}$  dissolution. At this point, the complexes could be isolated by filtration as  $[\text{Ag}(\text{NHC})_2](\text{PF}_6)$  salts.

To further exemplify the present method, a new complex containing a 1,2,4-triazol-3-ylidene was prepared. The synthesis of a 1,2,4-triazolium hexafluorophosphate ( $\text{triaz} \cdot \text{HF}_6\ddagger$ ) was improved in comparison to the method reported by Rovis<sup>(38,39)</sup> (see ESI). This starting material was used to prepare a homoleptic complex in 94% yield (Scheme 2.4) adapting directly the conditions described for IMes and SIMes (30 min reaction time). For the sake of comparison, 1,2,4-triazol-5-ylidene complexes of silver have been obtained previously using conventional procedures ( $\text{Ag}_2\text{O}$  in dichloromethane) which required lengthy reaction times (12-48h)<sup>(25,40)</sup>.

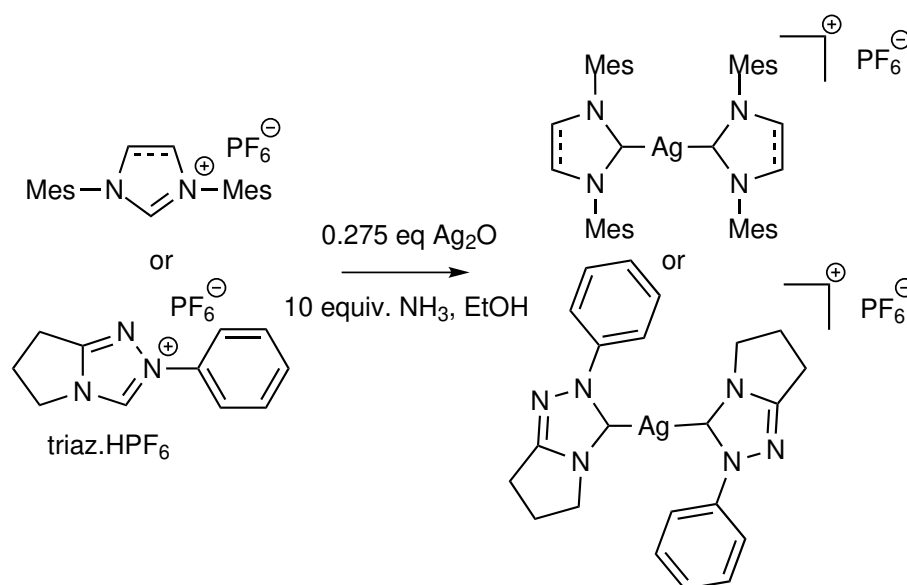
3. Supplementary video related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.04.009>.

4. Because in both conditions there is no need to prepare two different solutions of the reactants.

Table 2.2 – Preparation of homoleptic silver complexes with IMes and SIMes ligand (isolated as  $\text{PF}_6$  salts).

Entry	Ligand	Cond.	Solvent	Time (min)	Isolated yield
1	<b>IMes</b>	1	EtOH	30	97%
2	<b>IMes</b>	2	EtOH	30	97%
3	<b>SIMes</b>	1	EtOH	30	88%
4	<b>SIMes</b>	2	EtOH	30	97%

X-ray diffracting crystals of this compound were obtained. Although the crystals displayed twinning, this was handled as described in the supporting information.



Scheme 2.4 – Preparation of homoleptic Ag-NHC complexes.

When  $\text{IPr} \cdot \text{HPF}_6$  and  $\text{SIPr} \cdot \text{HPF}_6$  were considered for the preparation of homoleptic complexes, only unreacted azolium salts were isolated by filtration.  $^1\text{H}$  NMR analysis of a sample of the reaction medium afforded interesting information. In addition to the signals corresponding to the azolium salt, another set of signals with approximately the same integrations was detected (Figure A.7). We hypothesize that a soluble  $[\text{Ag}(\text{NHC})(\text{NH}_3)]^+$  (NHC = IPr, SIPr) species may be stable in solution and not reactive in the conditions of the experiment towards the formation of a homoleptic complex. This may be connected to our previous hypothesis of the existence of a similar  $[\text{Cu}(\text{IPr})(\text{NH}_3)]^+$  as an intermediate in the synthesis of a  $[\text{Cu}_2(\text{IPr})_2(\mu\text{-OH})]^+$  dinuclear complex<sup>(41)</sup>. In the case of IPr, we decided to perform detailed experiments to prove this hypothesis. First, as the putative  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)]^+$  species is soluble in ethanol, we precipitated it by addition of diethyl ether and *n*-pentane in the medium. We obtained a material containing this species at > 95% purity (with a trace of homoleptic bis-NHC complex as contaminant). The IR spectrum of this solid shows a strong  $\text{PF}_6$  absorption at  $830\text{ cm}^{-1}$  as well as two bands at high wavenumbers ( $3394$  and  $3312\text{ cm}^{-1}$ ). The IR data is, consistent with a  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)](\text{PF}_6)$  composition. Although we were not able to

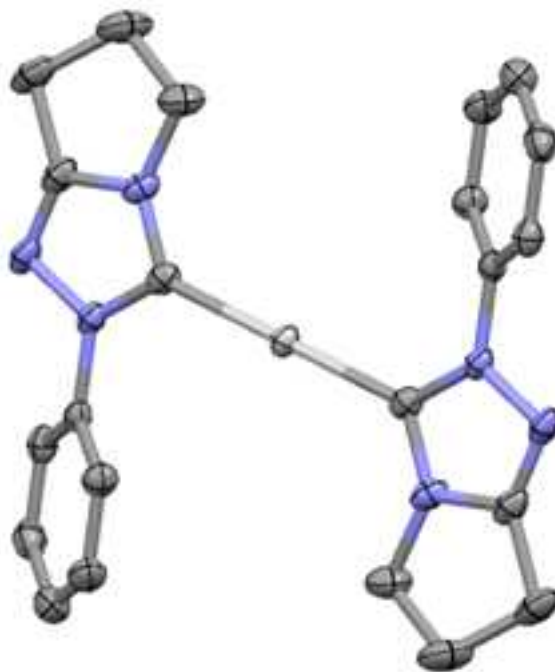


Figure 2.1 – Thermal ellipsoid plot (50% probability) of the cationic moiety of  $[\text{Ag}(\text{triaz})_2]^+$  deduced from X-ray structural data ( $\text{PF}_6^-$  anion and hydrogen atoms omitted for the sake of clarity). Key structural parameter:  $\text{Ag}-\text{C} = 2.0872(11) \text{ \AA}$ . ††

obtain crystals suitable for X-ray diffraction, the assumption that the compound possesses a 1:1 metal-NHC ratio is strongly supported spectroscopically by the  $^1\text{J}_{\text{Ag}-\text{C}}$  coupling constants deduced from the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum (ESI)<sup>(42)</sup>. The values (265 Hz and 229 Hz) confirm that only one NHC ligand is bound to silver. Also, in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum, a signal displaying an integral of 3H is observed at  $\delta \approx 3$  ppm (concentration and temperature sensitive signal) which could be attributed to the ammonia protons (a similar signal was present for copper<sup>(41)</sup>). IR and  $^1\text{H}$  NMR data are fully consistent with a previous example of a well-defined ligand-silver-ammine complex<sup>(43)</sup>.

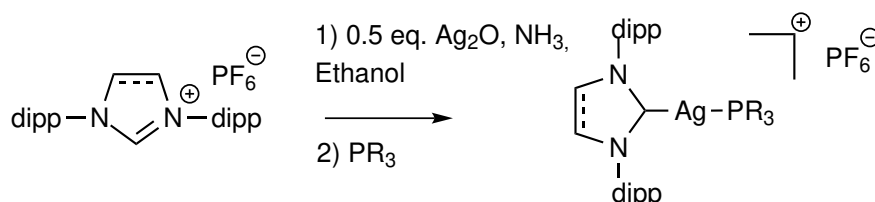
To further proof the mononuclear nature of this species, a mixture corresponding to the outcome of the metalation reaction of  $\text{IPr} \cdot \text{HPF}_6$  described in Figure A.7 was subjected to a diffusion ordered 2D NMR (DOSY) analysis<sup>(44)</sup>. This sample contained  $\text{IPr} \cdot \text{H}^+$ , minor amounts of  $[\text{Ag}(\text{IPr})_2]^+$  and the putative  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)]^+$  species in an approximate  $\approx 1.63:0.12:1$  ratio. The diffusion coefficients as determined from the DOSY NMR data (Figure A.12) were  $1,82 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ,  $1,54 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  and  $1,94 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ , respectively. As the measured diffusion coefficient of the latter species is intermediate between the one of the corresponding azolium cation and homoleptic complex, the formation of higher nuclearity complexes may be excluded, and the assignment of the observed set of signals to  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)]^+$  is confirmed.

Interestingly, prolonged heating in refluxing water resulted in the obtention of a solid consisting essentially in  $[\text{Ag}(\text{IPr})_2](\text{PF}_6)$ <sup>(45)</sup> along with a black insoluble solid (likely  $\text{Ag}_2\text{O}$ ). The homoleptic complex could be obtained as monocrystals suitable for X-ray diffraction. This structure is very similar to the previously reported  $\text{SbF}_6$  salt of the same complex<sup>(46)</sup> (Figure A.39, see ESI for details‡). In stark con-



trast, the same reaction performed with NHC = SIPr resulted – even in anoxic conditions – in the oxidative degradation of the NHC as an urea along with the formation of a silver mirror. Hence, for the obtention of a fairly stable [Ag(NHC)(NH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> species in solution, the imidazol-2-ylidene core seems to be required.

The relative stability of [Ag(NHC)(NH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> prompted us to investigate whether it could be used to prepare heteroleptic NHC-Ag-phosphine complexes. Indeed, unlike for their gold and copper congeners<sup>(47–49)</sup>, there is a lack of reliable methods to prepare these potentially useful compounds. To exemplify this reaction, we prepared six [Ag(NHC)(PR<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> complexes (NHC = IPr, SIPr, R = Cy, Ph, *o*-tolyl) as hexafluorophosphate salts (Scheme 2.5). In optimized conditions, the addition of 0.95 equiv. of the phosphine ligand to a solution of [Ag(NHC)(NH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> prepared as above afforded the heteroleptic NHC-Ag-phosphine complexes. These were isolated as hexafluorophosphate salts by simple filtration after 30 minutes reaction at room temperature. Isolated yields of the complexes are reported in Table 2.3. All compounds were characterized by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P NMR spectroscopy, high resolution mass spectrometry and elemental analysis (supporting information).



Scheme 2.5 – Preparation of heteroleptic NHC-silver-phosphine complexes (R = Cy, Ph, *o*-tolyl).

Table 2.3 – Isolated yield of the hexafluorophosphates salts of [Ag(NHC)(Phosphine)]<sup>+</sup>

NHC	Phosphine	Isolated yield
<b>IPr</b>	PPh <sub>3</sub>	89%
<b>SIPr</b>	PPh <sub>3</sub>	87%
<b>IPr</b>	PCy <sub>3</sub>	94%
<b>SIPr</b>	PCy <sub>3</sub>	66%
<b>IPr</b>	P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	88%
<b>SIPr</b>	P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	59%

For [Ag(IPr)(PCy<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>) X-ray diffracting (albeit twinned) crystals were obtained. The structure (Figure 2.2) was resolved as described in the SI.

## Conclusions

We have reported herein a variant of silver oxide-based metalation proceeding in aqueous conditions. By performing the reaction with a dissolved silver reagent, the reactions were performed akin to classical aqueous coordination chemistry with

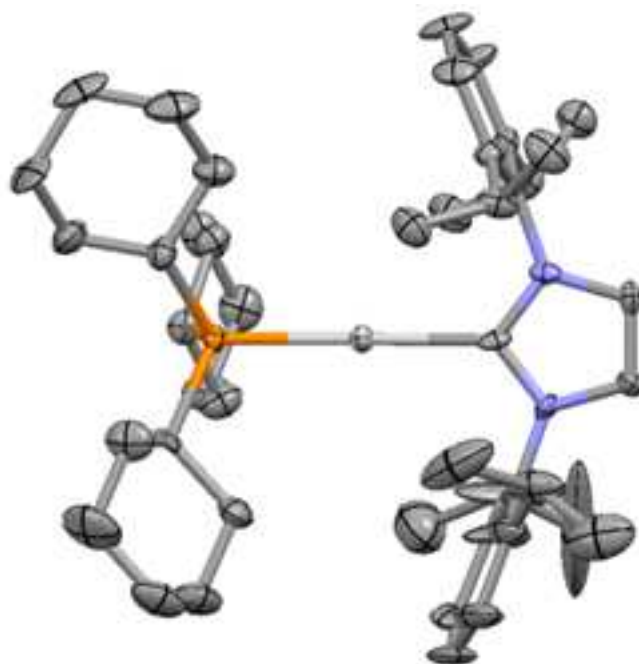


Figure 2.2 – Thermal ellipsoid plot (50% probability) of the cationic moiety of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{PCy})_3]^+$  deduced from X-ray structural data ( $\text{PF}_6^-$  anion, solvent molecule and hydrogen atoms omitted for the sake of clarity). Key structural parameters: Ag-C = 2.119(8); Ag-P = 2.344(2) Å; P-Ag-C = 177.34 (19)°.‡

very short reaction times and predictable outcomes. In the most favorable cases, the crudes proved to be pure NHC complexes, thus removing the need of purification. This protocol may be helpful for chemists working in the various areas where silver-NHC complexes are considered. Moreover, for the bulky imidazol-2-ylidene (S)IPr ligand, the presence of a relatively stable  $[\text{Ag}((\text{S})\text{IPr})\text{NH}_3]^+$  intermediate could be harnessed to prepare unprecedented  $[\text{Ag}((\text{S})\text{IPr})(\text{PR}_3)]^+$  complexes. Finally, perspectives of this work may arise in the area of metalation of azolium salts used in (nano)materials functionalization<sup>(9,29,50)</sup> where the use of soluble metalating agents is critical.

## Acknowledgements

The authors thank Mélanie Krywalski (undergraduate student) for experimental support. C.G. and K.F. acknowledge the French Ministry of National Education, Higher Education and Research for their PhD fellowships.

## References and notes

† These authors contributed equally to this work

‡ Abbreviations:

dipp: 2,6-diisopropylphenyl

Mes: mesityl

IPr: N,N'-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene

SIPr: N,N'-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolin-2-ylidene

IMes: N,N'-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-ylidene

SIMes: N,N'-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolin-2-ylidene

triaz: 2-Phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ylidene

††CCDC 1518573, 1519227 and 1519228 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via

<http://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/Requestastructure>.

**The ESI can be found in the Book of Annexes (Chapter A, page 1).**

## 2.3 Conclusion

L'utilisation de  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$  comme agent de métallation soluble nous a permis d'obtenir divers complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$ . Nous supposons que cette méthode trouvera des applications dans la synthèse de complexes métal-NHC supportés. En effet, avoir une source d'argent insoluble (comme  $\text{Ag}_2\text{O}$ ) peut-être un atout dans le cas d'une synthèse où le précurseur de NHC est soluble : le sel d'argent peut-être enlevée par simple filtration. Dans le cas de complexes supportés, cet atout n'en est plus un. Tout d'abord, le fait que les deux réactifs soient insolubles limite leur réaction. Ensuite, retirer l'excès d' $\text{Ag}^{\text{I}}$ , en séparant deux solides, devient difficile.<sup>(51)</sup>

Hormis leur utilisation en tant que précurseur pour la synthèse d'autres complexes métal-NHC, les complexes d'argent peuvent être utilisés en tant que catalyseur. Par exemple, ils servent dans les réactions de type  $\text{A}^3$  (réaction multicomposant entre un aldéhyde, un alcyne et une amine).<sup>(10)</sup> Il serait intéressant d'étudier la réactivité de l'intermédiaire stable  $[\text{Ag}((\text{S})\text{IPr})(\text{NH}_3)]^+$  dans ce type de réaction.

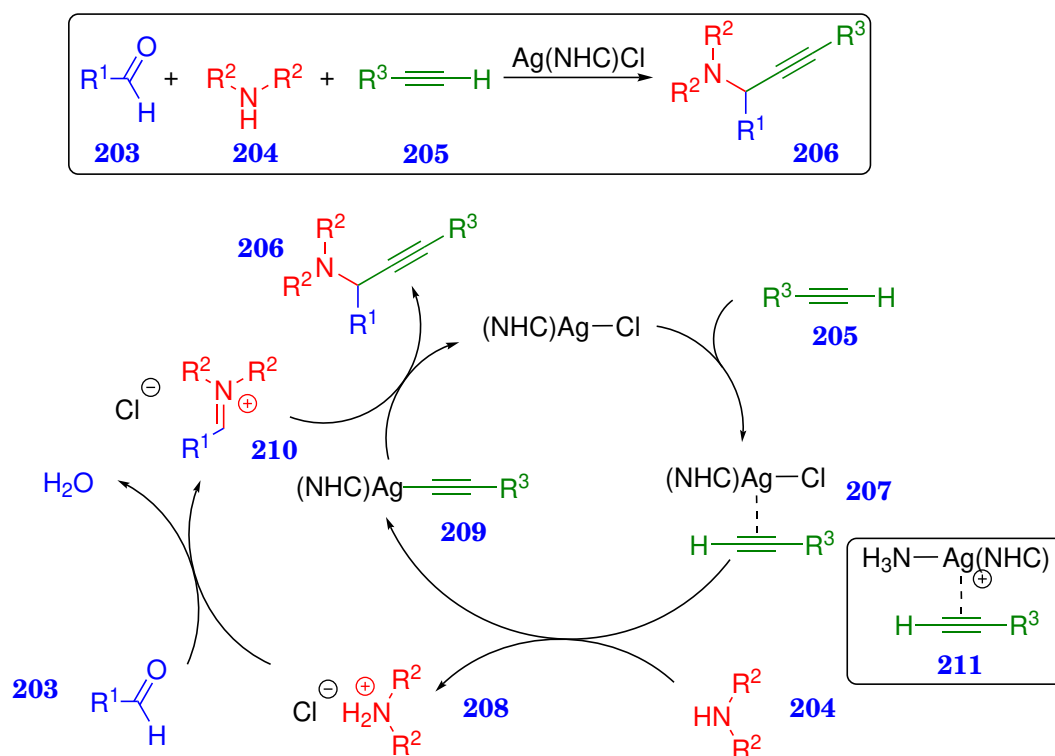


Schéma 2.6 – Mécanisme de la réaction multi-composants  $\text{A}^3$  proposé Li *et al.*<sup>(14)</sup>

Comme on le peut voir sur le Schéma 2.6, la réaction commence par la formation d'un complexe  $\pi$  entre  $\text{Ag}(\text{NHC})\text{Cl}$  et l'alcyne 205. L'amine 204 vient ensuite déprotoner l'alcyne, ce qui permet de former un complexe  $\text{Ag}$ -alcynure 209. Parallèlement à ça, l'ammonium 208 précédemment formé réagit avec l'aldéhyde 203 pour donner l'iminium 210. Ce dernier va ensuite réagir avec le complexe  $\text{Ag}$ -alcynure 209. Ceci conduit à la formation de la propargyl amine 206 et la régénération du complexe  $\text{Ag}(\text{NHC})\text{Cl}$ .

L'intérêt de notre intermédiaire pourrait se trouver à l'étape du complexe  $\pi$  en remplacement de  $\text{Ag}(\text{NHC})\text{Cl}$ . En utilisant  $[\text{Ag}((\text{S})\text{IPr})(\text{NH}_3)]^+$ , le complexe  $\pi$  pour-

rait avoir la forme de **211**, ce qui placerait l'amine à proximité du proton de l'alcyne, pouvant ainsi faciliter la formation du complexe Ag-alcynure **209**. De plus, en termes de synthèse, nous avons montré dans l'article inclus dans ce chapitre que le complexe NHC-Ag-ammine se forme rapidement et sélectivement à température ambiante. Ceci pourrait permettre le développement d'un système catalytique à partir d'un sel d'imidazolium avec un contre-ion non coordonnant, Ag<sub>2</sub>O et l'ammoniaque.

Considérons maintenant les complexes hétéroleptiques mixtes cationiques [Ag((S)IPr)(PR<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>. Les complexes Ag-NHC ont une activité anti-bactérienne ou contre des cellules cancéreuses.<sup>(3,19)</sup> Les complexes Ag-phosphine possèdent également ce type d'activité. Étudier l'activité biologique de nos composés mixtes semble alors une évidence et pourra être fait à l'avenir au laboratoire.

## Bibliographie

- [1] J. C. Y. LIN, R. T. W. HUANG, C. S. LEE, A. BHATTACHARYYA, W. S. HWANG et I. J. B. LIN, « Coinage Metal-*N*-Heterocyclic Carbene Complexes », *Chem. Rev.*, vol. 109, no. 8, p. 3561–3598, 2009. (Page(s) 75, 77, 78).
- [2] N. A. JOHNSON, M. R. SOUTHERLAND et W. J. YOUNGS, « Recent Developments in the Medicinal Applications of Silver-NHC Complexes and Imidazolium Salts », *Molecules*, vol. 22, no. 8, p. 1263, 2017. (Page(s) 75).
- [3] S. MEDICI, M. PEANA, G. CRISPONI, V. M. NURCHI, J. I. LACHOWICZ, M. REMELLI et M. A. ZORODDU, « Silver coordination compounds : A new horizon in medicine », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 327-328, p. 349–359, 2016. (Page(s) 75, 88).
- [4] C. WEETMAN, S. NOTMAN et P. L. ARNOLD, « Destruction of chemical warfare agent simulants by air and moisture stable metal NHC complexes », *Dalton Trans.*, vol. 47, no. 8, p. 2568–2574, 2018. (Page(s) 75, 76).
- [5] H. M. J. WANG et I. J. B. LIN, « Facile Synthesis of Silver(I)-Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents », *Organometallics*, vol. 17, no. 5, p. 972–975, 1998. (Page(s) 76, 77).
- [6] A. BEILLARD, X. BANTREIL, T.-X. MÉTRO, J. MARTINEZ et F. LAMATY, « Unraveling the synthesis of homoleptic [Ag(*N,N*-diaryl–NHC)<sub>2</sub>]Y (Y = BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>) complexes by ball-milling », *Dalton Trans.*, vol. 45, no. 44, p. 17859–17866, 2016. (Page(s) 76, 78).
- [7] B. TOLLENS, « Ueber ammon-alkalische Silberlösung als Reagens auf Aldehyd », *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 15, no. 2, p. 1635–1639, 1882. (Page(s) 76).
- [8] C. GIBARD, « Silver(I) Oxide », *Synlett*, vol. 25, no. 16, p. 2375–2376, 2014. (Page(s) 76, 79).
- [9] K. V. S. RANGANATH, S. ONITSUKA, A. K. KUMAR et J. INANAGA, « Recent progress of *N*-heterocyclic carbenes in heterogeneous catalysis », *Catal. Sci. Technol.*, vol. 3, no. 9, p. 2161–2181, 2013. (Page(s) 77, 85).
- [10] G. ABBIATI et E. ROSSI, « Silver and gold-catalyzed multicomponent reactions », *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 10, p. 481–513, 2014. (Page(s) 77, 87).

- [11] V. H. L. WONG, S. V. C. VUMMALETI, L. CAVALLO, A. J. P. WHITE, S. P. NOLAN et K. K. M. HUI, « Synthesis, Structure and Catalytic Activity of NHC–Ag<sup>I</sup> Carboxylate Complexes », *Chem. - A Eur. J.*, vol. 22, no. 37, p. 13320–13327, 2016. (Page(s) 77).
- [12] Z. WANG, J. WEN, Q.-w. BI, X.-q. XU, Z.-q. SHEN, X.-x. LI et Z. CHEN, « Oxirane synthesis from diazocarbonyl compounds via NHC–Ag<sup>+</sup> catalysis », *Tetrahedron Lett.*, vol. 55, no. 18, p. 2969–2972, 2014. (Page(s) 77).
- [13] I. J. TALISMAN, V. KUMAR, J. R. DESCHAMPS, M. FRISCH et S. V. MALHOTRA, « Application of silver *N*-heterocyclic carbene complexes in O-glycosidation reactions », *Carbohydr. Res.*, vol. 346, no. 15, p. 2337–2341, 2011. (Page(s) 77).
- [14] Y. LI, X. CHEN, Y. SONG, L. FANG et G. ZOU, « Well-defined *N*-heterocyclic carbene silver halides of 1-cyclohexyl-3-arylmethylimidazolylienes : synthesis, structure and catalysis in A<sup>3</sup>-reaction of aldehydes, amines and alkynes », *Dalton Trans.*, vol. 40, no. 9, p. 2046–2052, 2011. (Page(s) 77, 87).
- [15] H. YOSHIDA, I. KAGEYUKI et K. TAKAKI, « Silver-Catalyzed Highly Regioselective Formal Hydroboration of Alkynes », *Org. Lett.*, vol. 16, no. 13, p. 3512–3515, 2014. (Page(s) 77).
- [16] K. YAMASHITA, S. HASE, Y. KAYAKI et T. IKARIYA, « Highly Selective Carboxylative Cyclization of Allenylmethylamines with Carbon Dioxide Using *N*-Heterocyclic Carbene-Silver(I) Catalysts », *Org. Lett.*, vol. 17, no. 10, p. 2334–2337, 2015. (Page(s) 77).
- [17] A. KASCATAN-NEBIOGLU, M. J. PANZNER, C. A. TESSIER, C. L. CANNON et W. J. YOUNGS, « *N*-Heterocyclic carbene-silver complexes : A new class of antibiotics », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 251, no. 5-6, p. 884–895, 2007. (Page(s) 77).
- [18] K. M. HINDI, M. J. PANZNER, C. A. TESSIER, C. L. CANNON et W. J. YOUNGS, « The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene-Metal Complexes », *Chem. Rev.*, vol. 109, no. 8, p. 3859–3884, 2009. (Page(s) 77).
- [19] A. GAUTIER et F. CISNETTI, « Advances in metal-carbene complexes as potent anti-cancer agents », *Metallomics*, vol. 4, no. 1, p. 23–32, 2012. (Page(s) 77, 88).
- [20] L. OEHNINGER, R. RUBBIANI et I. OTT, « *N*-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry », *Dalton Trans.*, vol. 42, no. 10, p. 3269–3284, 2013. (Page(s) 77).
- [21] T. BERNARDI, S. BADEL, P. MAYER, J. GROELLY, P. de FRÉMONT, B. JACQUES, P. BRAUNSTEIN, M.-L. TEYSSOT, C. GAULIER, F. CISNETTI, A. GAUTIER et S. ROLAND, « High-Throughput Screening of Metal-*N*-Heterocyclic Carbene Complexes against Biofilm Formation by Pathogenic Bacteria », *ChemMedChem*, vol. 9, no. 6, p. 1140–1144, 2014. (Page(s) 77).
- [22] P. O. WAGERS, K. L. SHELTON, M. J. PANZNER, C. A. TESSIER et W. J. YOUNGS, « Synthesis and Medicinal Properties of Silver-NHC Complexes and Imidazolium Salts », in **N*-Heterocyclic Carbenes Eff. Tools Organomet. Synth.* (S. P. NOLAN, éd.), p. 151–172, Wiley-VCH, Weinheim, 2014. (Page(s) 77).
- [23] W. LIU et R. GUST, « Update on metal *N*-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 329, no. 2, p. 191–213, 2016. (Page(s) 77).

- [24] D. J. NELSON, « Accessible Syntheses of Late Transition Metal (Pre)Catalysts Bearing *N*-Heterocyclic Carbene Ligands », *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2015, no. 12, p. 2012–2027, 2015. (Page(s) 77).
- [25] P. de FRÉMONT, N. M. SCOTT, E. D. STEVENS, T. RAMNIAL, O. C. LIGHTBODY, C. L. B. MACDONALD, J. A. C. CLYBURNE, C. D. ABERNETHY et S. P. NOLAN, « Synthesis of Well-Defined *N*-Heterocyclic Carbene Silver(I) Complexes », *Organometallics*, vol. 24, no. 26, p. 6301–6309, 2005. (Page(s) 78, 81).
- [26] A. HOSPITAL, C. GIBARD, C. GAULIER, L. NAUTON, V. THÉRY, M. EL-GHOZZI, D. AVIGNANT, F. CISNETTI et A. GAUTIER, « Access to functionalised silver(I) and gold(I) *N*-heterocyclic carbenes by [2 + 3] dipolar cycloadditions », *Dalton Trans.*, vol. 41, no. 22, p. 6803–6812, 2012. (Page(s) 78).
- [27] E. A. BAQUERO, G. F. SILBESTRI, P. GÓMEZ-SAL, J. C. FLORES et E. de JESÚS, « Sulfonated Water-Soluble *N*-Heterocyclic Carbene Silver(I) Complexes : Behavior in Aqueous Medium and as NHC-Transfer Agents to Platinum(II) », *Organometallics*, vol. 32, no. 9, p. 2814–2826, 2013. (Page(s) 78).
- [28] J. M. HAYES, M. VICIANO, E. PERIS, G. UJAQUE et A. LLEDÓS, « Mechanism of Formation of Silver *N*-Heterocyclic Carbenes Using Silver Oxide : A Theoretical Study », *Organometallics*, vol. 26, no. 25, p. 6170–6183, 2007. (Page(s) 78).
- [29] T. K. MAISHAL, J.-M. BASSET, M. BOUALLEG, C. COPÉRET, L. VEYRE et C. THIEULEUX, « AgOC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> : an alternative and efficient reagent for preparing transition metal-NHC-carbene complexes », *Dalton Trans.*, no. 35, p. 6956–6959, 2009. (Page(s) 78, 85).
- [30] R. VISBAL, A. LAGUNA et M. C. GIMENO, « Simple and efficient synthesis of [MCl(NHC)] (M = Au, Ag) complexes », *Chem. Commun.*, vol. 49, no. 50, p. 5642–5644, 2013. (Page(s) 78).
- [31] C. A. CITADELLE, E. L. NOUY, F. BISARO, A. M. Z. SLAWIN et C. S. J. CAZIN, « Simple and versatile synthesis of copper and silver *N*-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents », *Dalton Trans.*, vol. 39, no. 19, p. 4489–4491, 2010. (Page(s) 78).
- [32] S. ZHU, R. LIANG et H. JIANG, « A direct and practical approach for the synthesis of *N*-heterocyclic carbene coinage metal complexes », *Tetrahedron*, vol. 68, no. 38, p. 7949–7955, 2012. (Page(s) 78).
- [33] F. LAZREG, D. B. CORDES, A. M. Z. SLAWIN et C. S. J. CAZIN, « Synthesis of Homoleptic and Heteroleptic Bis-*N*-heterocyclic Carbene Group 11 Complexes », *Organometallics*, vol. 34, no. 2, p. 419–425, 2015. (Page(s) 78).
- [34] B. LANDERS et O. NAVARRO, « Microwave-Assisted Synthesis of (*N*-Heterocyclic carbene)MCl Complexes of Group 11 Metals », *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2012, no. 18, p. 2980–2982, 2012. (Page(s) 78).
- [35] C. GIBARD, H. IBRAHIM, A. GAUTIER et F. CISNETTI, « Simplified Preparation of Copper(I) NHCs Using Aqueous Ammonia », *Organometallics*, vol. 32, no. 15, p. 4279–4283, 2013. (Page(s) 78, 79, 81).
- [36] W. M. HAYNES, éd., *CRC Handb. Chem. Physics, 97th ed.* CRC Press, 2016. (Page(s) 79).

- [37] E. CAYTAN et S. ROLAND, « Structure of Silver-*N*-Heterocyclic Carbenes in Solution : Evidence of Equilibration in DMSO at Very Different Time Scales by <sup>1</sup>H NMR Experiments », *Organometallics*, vol. 33, no. 8, p. 2115–2118, 2014. (Page(s) 81).
- [38] M. S. KERR, J. READ DE ALANIZ et T. ROVIS, « An Efficient Synthesis of Achiral and Chiral 1,2,4-Triazolium Salts : Bench Stable Precursors for *N*-Heterocyclic Carbenes », *J. Org. Chem.*, vol. 70, no. 14, p. 5725–5728, 2005. (Page(s) 81).
- [39] K. OZBOYA et T. ROVIS, « A Late-Stage Strategy for the Functionalization of Triazolium-Based NHC Catalysts », *Synlett*, vol. 25, no. 18, p. 2665–2668, 2014. (Page(s) 81).
- [40] S. PAUL, W. B. SCHWEIZER, G. RUGG, H. M. SENN et R. GILMOUR, « The fluorine-NHC gauche effect : a structural and computational study », *Tetrahedron*, vol. 69, no. 27-28, p. 5647–5659, 2013. (Page(s) 81).
- [41] H. IBRAHIM, R. GUILLOT, F. CISNETTI et A. GAUTIER, « [{Cu(IPr)}<sub>2</sub>(μ-OH)][BF<sub>4</sub>] : synthesis and halide-free CuAAC catalysis », *Chem. Commun.*, vol. 50, no. 54, p. 7154–7156, 2014. (Page(s) 82, 83).
- [42] D. TAPU, D. A. DIXON et C. ROE, « <sup>13</sup>C NMR Spectroscopy of "Arduengo-type" Carbenes and Their Derivatives », *Chem. Rev.*, vol. 109, no. 8, p. 3385–3407, 2009. (Page(s) 83).
- [43] R. HAIGES, G. BÉLANGER-CHABOT, S. M. KAPLAN et K. O. CHRISTE, « Synthesis and structural characterization of 3,5-dinitro-1,2,4-triazolates », *Dalton Trans.*, vol. 44, no. 7, p. 2978–2988, 2015. (Page(s) 83).
- [44] K. F. MORRIS et C. S. JOHNSON, « Resolution of discrete and continuous molecular size distributions by means of diffusion-ordered 2D NMR spectroscopy », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 115, no. 10, p. 4291–4299, 1993. (Page(s) 83).
- [45] X.-Y. YU, B. O. PATRICK et B. R. JAMES, « New Rhodium(I) Carbene Complexes from Carbene Transfer Reactions », *Organometallics*, vol. 25, no. 9, p. 2359–2363, 2006. (Page(s) 83).
- [46] D. V. PARTYKA et N. DELIGONUL, « Phosphine- and Carbene-Ligated Silver Acetate : Easily-Accessed Synthons for Reactions with Silylated Nucleophiles », *Inorg. Chem.*, vol. 48, no. 19, p. 9463–9475, 2009. (Page(s) 83).
- [47] F. LAZREG, A. M. Z. SLAWIN et C. S. J. CAZIN, « Heteroleptic Bis(*N*-heterocyclic carbene)Copper(I) Complexes : Highly Efficient Systems for the [3+2] Cycloaddition of Azides and Alkynes », *Organometallics*, vol. 31, no. 22, p. 7969–7975, 2012. (Page(s) 84).
- [48] S. GUO, M. H. LIM et H. V. HUYNH, « Copper(I) Heteroleptic Bis(NHC) and Mixed NHC/Phosphine Complexes : Syntheses and Catalytic Activities in the One-Pot Sequential CuAAC Reaction of Aromatic Amines », *Organometallics*, vol. 32, no. 23, p. 7225–7233, 2013. (Page(s) 84).
- [49] S. GAILLARD, P. NUN, A. M. Z. SLAWIN et S. P. NOLAN, « Expedient Synthesis of [Au(NHC)(L)]<sup>+</sup> (NHC = *N*-Heterocyclic Carbene; L = Phosphine or NHC) Complexes », *Organometallics*, vol. 29, no. 21, p. 5402–5408, 2010. (Page(s) 84).



- [50] V. POLSHETTIWAR, R. LUQUE, A. FIHRI, H. ZHU, M. BOUHRARA et J.-M. BASSET, « Magnetically Recoverable Nanocatalysts », *Chem. Rev.*, vol. 111, no. 5, p. 3036–3075, 2011. (Page(s) 85).
- [51] R. ZHONG, A. C. LINDHORST, F. J. GROCHE et F. E. KÜHN, « Immobilization of *N*-Heterocyclic Carbene Compounds : A Synthetic Perspective », *Chem. Rev.*, vol. 117, no. 3, p. 1970–2058, 2017. (Page(s) 87).

# Chapitre 3

## Couplage carbène-nitrène catalysé au cuivre(I)

### 3.1 Introduction

Au Chapitre 1, il a été discuté la possibilité de fonctionnaliser des complexes métal-NHC *via* une réaction «auto-click». Cependant, du fait de la distance entre le  $\text{Cu}^{\text{I}}$  et l'azoture au sein du complexe **183** ( $\approx 6,5$  Å, Figure 3.1), l'activation de  $\text{N}_3$  ne peut se faire de manière intra-moléculaire. Certes, le procédé reste d'intérêt synthétique, mais la réaction ne bénéficie pas d'un effet d'accélération, ce qui limite son utilisation à haute dilution. Une manière de pallier ce problème serait d'obtenir un «azoture chélatant». Plusieurs groupes se sont penchés sur la question.

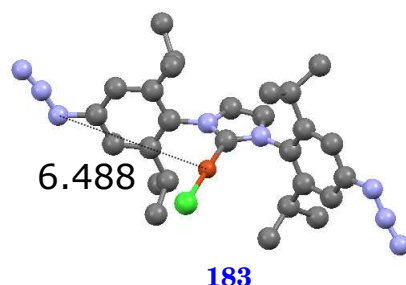


Figure 3.1 – Structure RX du complexe **183** (la distance  $\text{Cu}-\text{N}_3$  en Å est mise en évidence).<sup>(1)</sup>

#### 3.1.1 Les azotures chélatants

Les azotures chélatants est une appellation utilisée pour désigner des molécules qui contiennent des azotures inclus dans un site de chélation. Ceci permet au  $\text{Cu}^{\text{I}}$  de se lier au composé et d'augmenter sa concentration effective au niveau du site de la réaction. L'objectif de ces azotures chélatants n'est pas de former des complexes isolables mais de permettre une meilleure interaction entre le  $\text{Cu}^{\text{I}}$  et le  $\text{N}_3$  pour catalyser une réaction de CuAAC. Diverses structures ont été synthétisées dans ce but (Figure 3.2). Celles-ci sont utilisées pour des marquages biologiques,

l'objectif étant de diminuer la quantité de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  qui est toxique pour les bactéries et cellules eucaryotes.

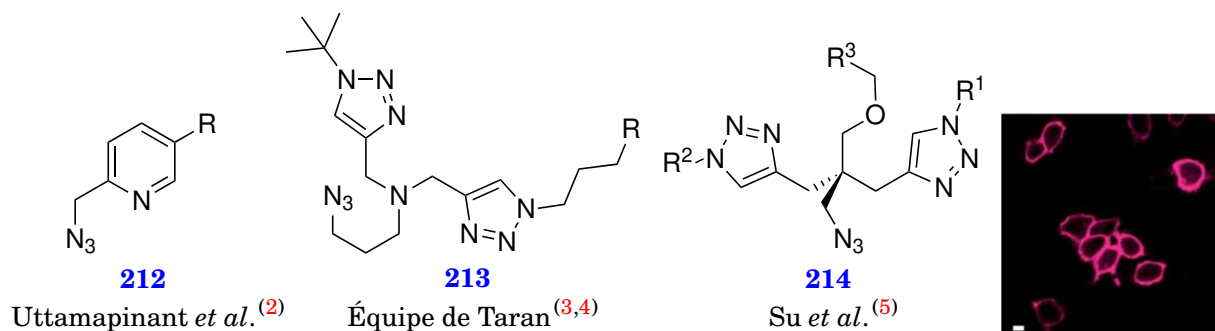


Figure 3.2 – Exemple d'azotures chélatants. Photo : CuAAC d'un dérivé d'azoture de picolyne incorporé dans des protéines de surfaces de cellules rénales embryonnaires humaines avec un dérivé alcynique d'Alexa-fluor (40  $\mu\text{M}$  de  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , Uttamapinant *et al.* <sup>(2)</sup>).

Récemment, l'équipe de Rasale *et al.* ont utilisé un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  **217**, dérivé de  $\text{Cu}(\text{IPr})\text{Cl}$ , pour réaliser une réaction d'alkylation sélective de l'ARN en milieux aqueux (Schéma 3.1). <sup>(6)</sup> Celui-ci a été obtenu par post-fonctionnalisation du complexe **215** *via* CuAAC avec l'alcyne **216**. Cependant, les auteurs ont utilisé un sel de cuivre(II) réduit *in situ* pour catalyser la réaction. Nous supposons alors que le  $\text{Cu}^{\text{I}}$  du complexe n'est pas suffisant pour promouvoir cette réaction. Cet exemple très récent illustre, en dehors des composés de notre laboratoire, la faible réactivité en «auto-click» des azido-NHC où l'azoture est éloigné du centre métallique.

### 3.1.2 Précédents travaux au laboratoire

L'objectif de mon stage de M2 était de synthétiser un précurseur de NHC portant un azoture en *ortho* de l'azote du cycle imidazol(in)-2-ylidène (structure de type **221**, Figure 3.3).

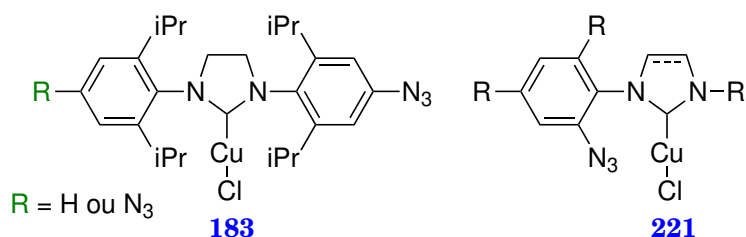


Figure 3.3 – Complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  portant un azoture en *para* (**183**) par rapport à l'azote du cycle imidazol(in)-2-ylidène ou en *ortho* (**221**). <sup>(1)</sup>

Pour cette synthèse, nous nous sommes inspirés de celle développée pour le complexe **183** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ). Tout d'abord l'aniline **222** est iodée en milieu basique (Schéma 3.2). Le produit obtenu réagit avec le chlorure d'acyle **224** pour donner le diamide **225**. Cette méthode a été préférée à celle utilisée par Wenzel et Grubbs (Schéma 1.21, page 27) qui consistait à condenser une aniline sur un amidoester à

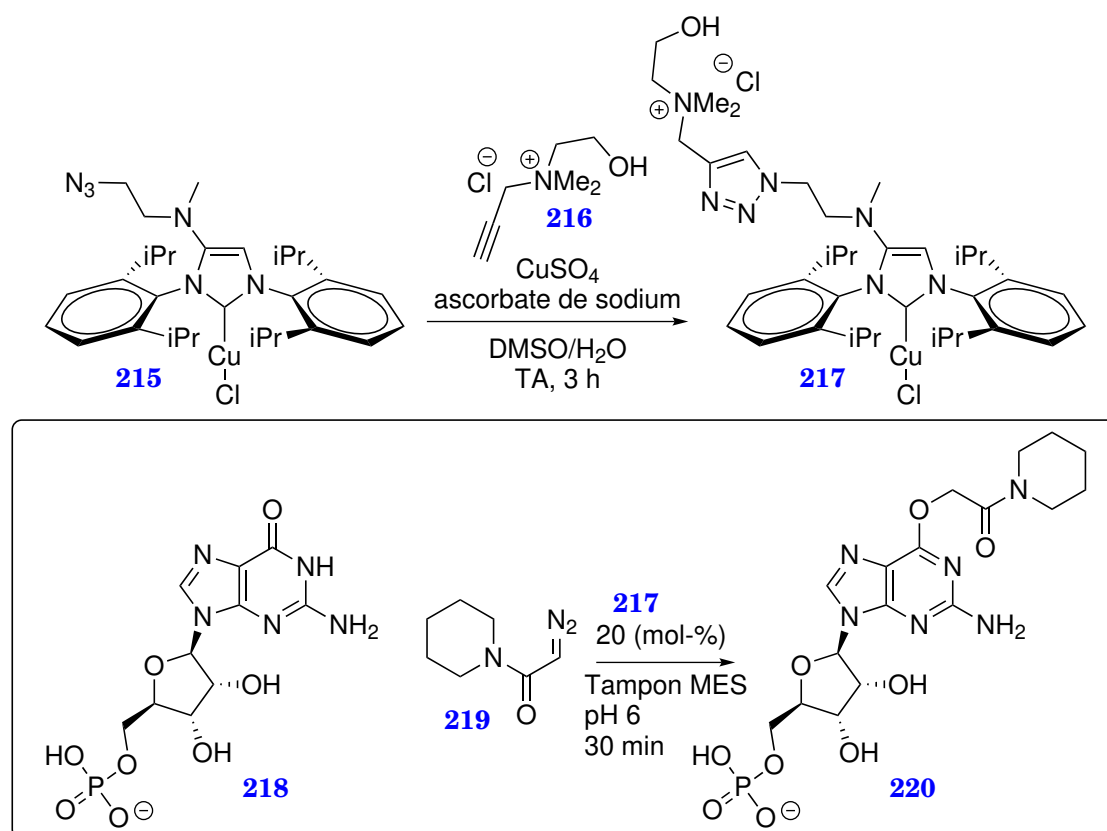


Schéma 3.1 – Post-fonctionnalisation d'un complexe de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  par CuAAC *via* une source externe de cuivre(I) (Encadré : exemple d'alkylation de la guanine catalysée par **217**).<sup>(6)</sup>

haute température pendant 24 h. Ici, la réaction a été réalisée à température ambiante pendant 2 h. Le diamide a ensuite été réduit en diamine par du diborane généré *in situ* par la réaction du  $\text{NaBH}_4$  avec du  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .<sup>(7)</sup> Cette diamine est protonnée pour donner le chlorhydrate correspondant **226**.

Nous avons tenté de substituer l'iode de la diamine **226** (après neutralisation) par la même méthode que celle vue Schéma 1.69 (page 57, réaction de type Ullmann). Cependant, on ne constate aucune conversion de notre produit. Nous décidons alors de cycliser la diamine **226** avec de l'orthoformiate de triéthyle. Le sel d'imidazolium ainsi obtenu (**227**) forme le complexe **228** en appliquant les conditions de métallation à l'ammoniaque développée par notre équipe (Schéma 1.38, page 35). Nous avons tenté de substituer l'iode de ces deux précédents composés. Mais une fois encore, aucune réaction n'a été observée.

La synthèse d'autres composés similaires avaient été tentée mais sans succès jusqu'à ce que l'on s'inspire des travaux de Blake *et al.* Ces derniers ont décrit la synthèse de la (2-azidophényl)imidazole **235** pour en étudier la pyrolyse.<sup>(8)</sup> Dans ce cas, comme nous l'avons vu Schéma 1.19 (page 26), on réalise une  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  entre l'imidazole **78** et le 1-fluoro-2-nitrobenzène **232** en milieu basique (Schéma 3.3). La fonction nitro de l'imidazole substitué **233** est réduite par hydrogénation. L'amine est très simplement convertie en azoture *via* la formation d'un sel de diazonium ( $\text{NaNO}_2/\text{HCl}_{(\text{aq})}$ ) suivie par une substitution par l'ion  $\text{N}_3^-$ . Le composé **235** ainsi obtenu a été picolylé avec succès.

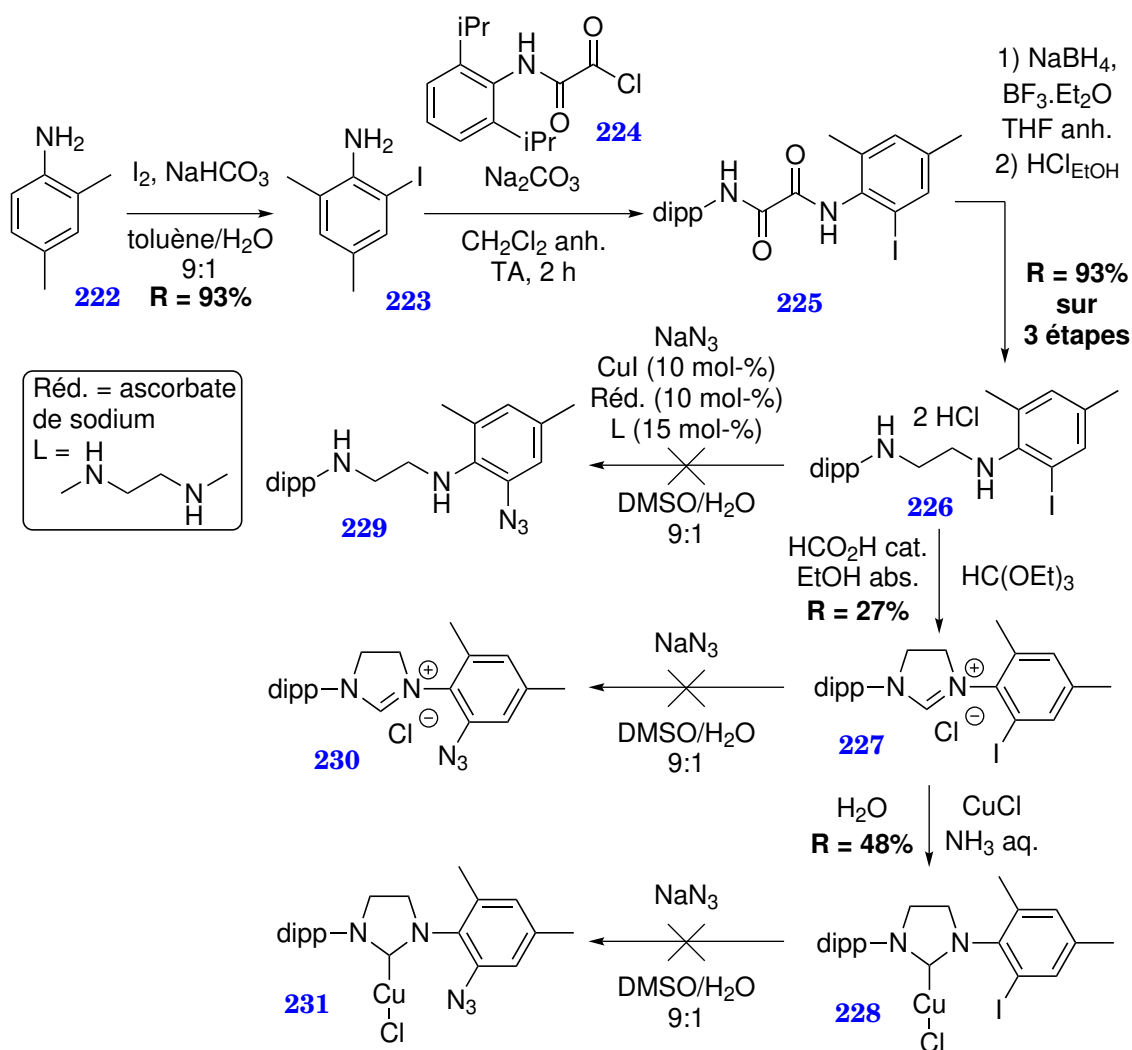


Schéma 3.2 – Tentatives de synthèse d'un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  portant un azoture en *ortho* (rendements non-optimisés).

Le picolyle a été choisi car il est potentiellement chélatant et aurait pu conduire à la formation d'un complexe stable analogue au complexe **238** qui fait partie d'une famille qui a été précédemment obtenue au laboratoire.<sup>(9,10)</sup>

Lorsque nous avons tenté de synthétiser le complexe **239b** en ajoutant de l'ammoniaque sur un mélange contenant le sel **237b** et du chlorure de cuivre(I), nous avons constaté un dégagement gazeux massif, après quelques secondes de réaction, ce qui est incompatible avec la réaction de métallation (Schéma 3.4). Une analyse par RMN  $^1\text{H}$  du composé brut obtenu montre l'obtention d'un seul produit avec l'absence du proton en C2 du sel d'imidazolium **237b**. De plus, on constate en IR la disparition de la bande à  $2100 \text{ cm}^{-1}$ , caractéristique de la fonction azoture. Par des techniques de RMN bidimensionnelles ( $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC) et de la spectrométrie de masse, nous avons déduit que le composé tricyclique **240b** se formait *via* une libération de  $\text{N}_2$ <sup>1</sup>. Des structures analogues à ce composé tricy-

1. A ce stade, il restait une ambiguïté sur la position de la double liaison nouvellement formée, qui a été positionnée grâce à la diffraction des rayons X sur un monocristal du composé.

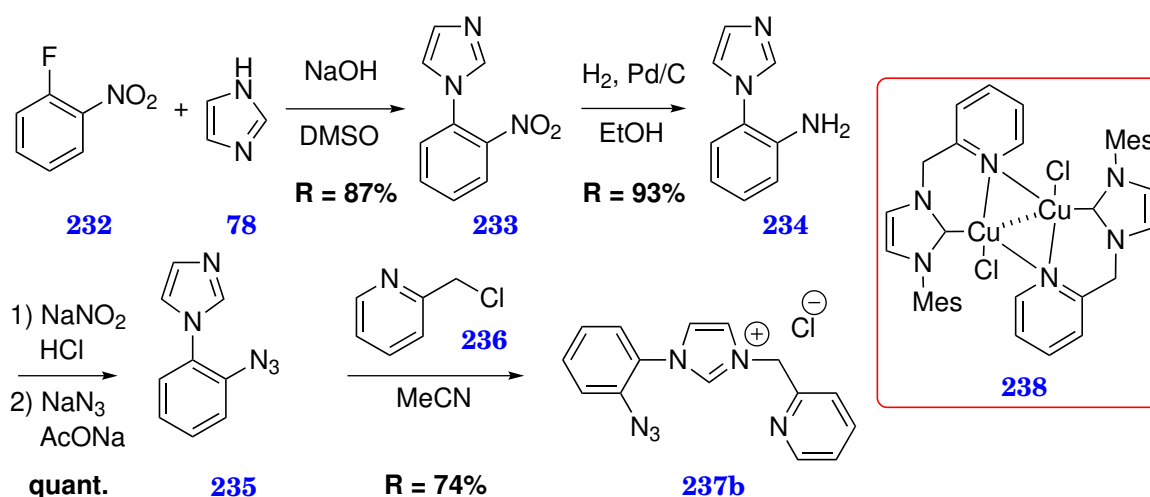


Schéma 3.3 – Synthèse du sel d'imidazolium **237b** (encadré : exemple d'un complexe stabilisé par des picolyles synthétisés au laboratoire<sup>(9,10)</sup>).

cliques ont été décrits comme ayant des applications médicales, un composé a été décrit comme possédant des propriétés anti-parasitaires.<sup>(11)</sup>

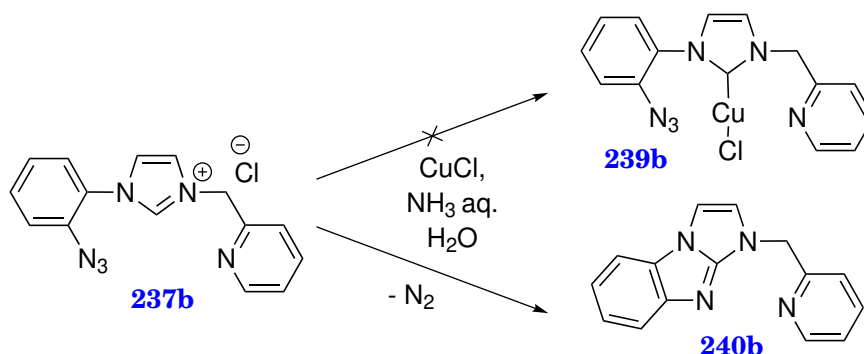


Schéma 3.4 – Tentative de synthèse du complexe **239b**.

Mon stage de M2 s'est terminé sur cette découverte. La réaction en question a été étudiée dès le début de ma thèse et a fait l'objet des deux articles qui suivent (pages 103 et 115).

### 3.1.3 Perte du rôle ancillaire des ligands NHC

Les exemples de ligand NHC quittant leur rôle de spectateur dans une réaction sont rares.<sup>(12)</sup> Si l'on s'intéresse en particulier à la formation de liaisons carbone-azote à partir du centre carbénique, seuls quelques exemples ont été décrits et ils ont tous pour point commun de se faire de manière stœchiométrique. Le premier exemple a été décrit par Hu et Meyer.<sup>(13)</sup> Le complexe **241** réagit avec un dérivé d'azidobenzène **242** pour donner le complexe **243** via une élimination de  $N_2$  (Schéma 3.5). Ce dernier est stable à l'état solide ou en solution à  $-35^\circ\text{C}$ . En solution à température ambiante, le groupement imido s'insère dans la liaison Co-NHC. Les auteurs supposent que l'intermédiaire **244** se forme et qu'il se dis-

mute pour donner le complexe **245**, du  $\text{Co}^0$  et des sous-produits organiques non-identifiés.

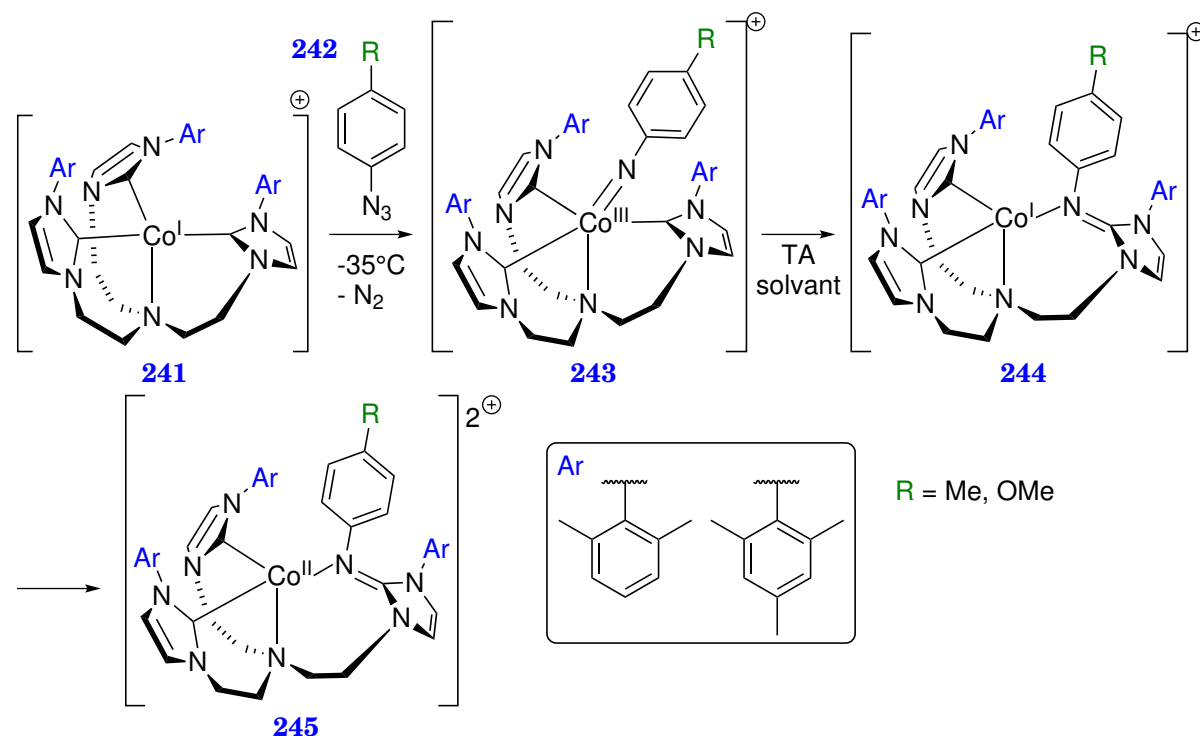


Schéma 3.5 – Formation du complexe **245** par insertion d'un groupement imido dans la liaison Co-NHC.<sup>(13)</sup>

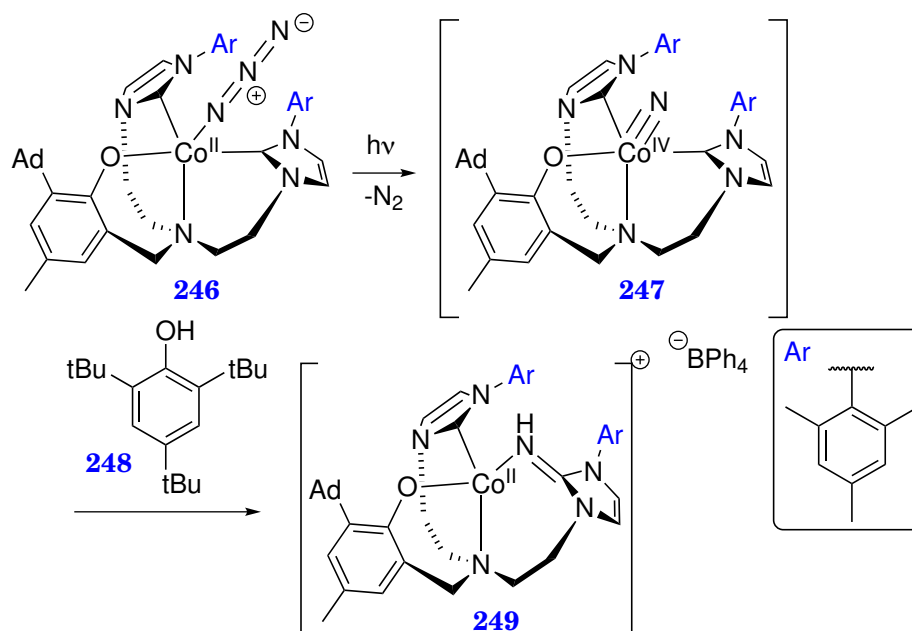
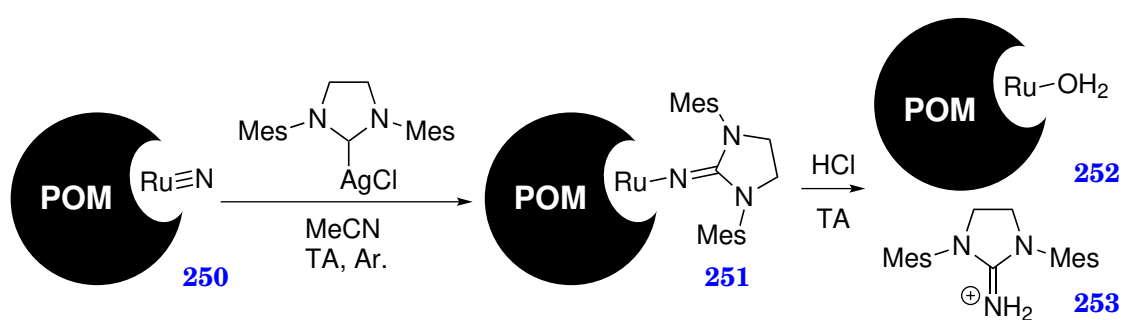
L'équipe de Meyer a plus récemment présenté la synthèse du complexe **249** (Schéma 3.6).<sup>(14)</sup> Le complexe **246** est irradié à 310 nm, formant ainsi l'intermédiaire **247**. En présence d'un donneur de proton sacrificiel (**248**) suivi de l'addition de  $\text{NaBPh}_4$ <sup>2</sup>, le composé **249** est obtenu.

Besson *et al.* ont utilisé un complexe  $\text{Ag}^{\text{I}}\text{-NHC}$  ( $\text{Ag}(\text{SIMes})\text{Cl}$ ) pour obtenir une guanidine cyclique.<sup>(15)</sup> L'objectif est de transférer un ligand nitrido sur le ligand NHC pour obtenir le produit **253** (Schéma 3.7). Pour cela, ils utilisent le composé **250** (POM = polyoxométallate) comme agent de transfert. Par réaction avec  $\text{Ag}(\text{SIMes})\text{Cl}$ , le complexe **251** est obtenu. Après hydrolyse acide, la guanidine cyclique **253** et le composé **252** sont formés.

### 3.1.4 Réaction organique entre un NHC et un nitrène

Il est également possible de réaliser la réaction entre un NHC libre et un précurseur de nitrène en l'absence d'un métal. Par exemple, l'équipe de Bielawski a montré qu'il était possible d'utiliser les triazènes comme précurseurs de guanidines cycliques.<sup>(16,17)</sup> Tout d'abord, le triazène est formé par réaction entre un NHC libre et un azoture organique. Par exemple, IMe<sub>s</sub> réagit avec l'(azidométhyl)benzène pour donner le triazène **254** (Schéma 3.8).<sup>(16)</sup> Lorsque ce dernier est chauffé à 120°C, la guanidine **255** est obtenue. Cette équipe a montré qu'il était également possible d'obtenir la guanidine **258** en chauffant le triazène correspondant **257** à

2.  $\text{BPh}_4^-$  permet l'obtention d'un composé cristallisation isolable.

Schéma 3.6 – Synthèse du composé **249**.<sup>(14)</sup>Schéma 3.7 – Synthèse d'une guanidine cyclique **253** *via* insertion d'un ligand nitrure sur un NHC (POM = polyoxométallate).<sup>(15)</sup>



150°C dans le toluène (Schéma 3.8).<sup>(17)</sup> Les auteurs proposent d'utiliser cette réaction pour post-fonctionnaliser des poly(*p*-azidométhylstyrène).<sup>(18)</sup> Cependant, cette méthode nécessite de travailler en milieu anhydre et anaérobique, du fait de la formation d'un NHC libre et la formation de la guanidine est réalisée en chauffant le triazène correspondant à haute température.

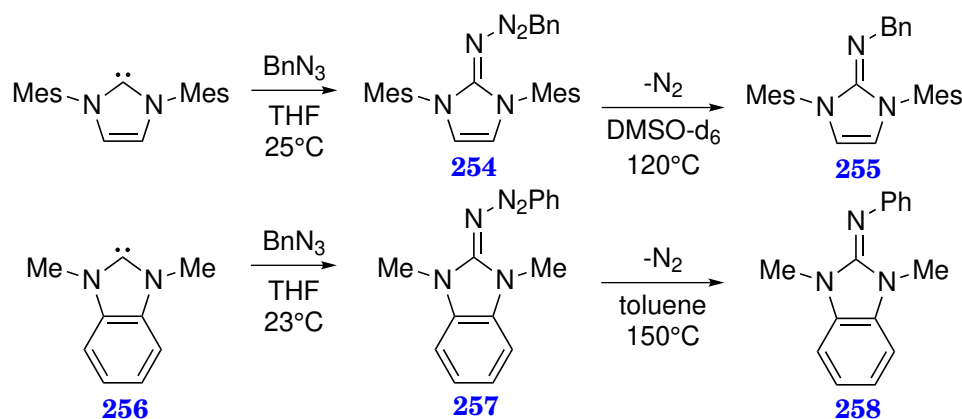


Schéma 3.8 – Synthèse de guanidine *via* perte de N<sub>2</sub>.<sup>(16,17)</sup>

### 3.1.5 Réactions de nitrènes catalysées par des métaux de transition

La réaction de cyclisation est formellement un couplage carbène-nitrène (Schéma 3.4). En effet, les azotures sont connus pour être des précurseurs de ces derniers.<sup>(19)</sup> Nous allons ci-après présenter quelques exemples de réactions catalysées par des métaux de transition utilisant les azotures comme précurseurs de nitrène.

L'équipe de Warren a cherché à piéger un nitrène dans un complexe de cuivre(I) chélaté à des dérivés  $\beta$ -dicétimino.<sup>(20)</sup> Ils ont obtenu le composé **259** (Schéma 3.9). Dans une tentative d'obtenir un complexe ne portant qu'un seul fragment Cu<sup>I</sup>- $\beta$ -dicétimino, le dérivé xyle porté par le nitrène est remplacé par un groupement adamantyle qui est plus encombré. Cependant, le produit obtenu est plus sensible à la température. Le produit subit une insertion C–H intramoléculaire et donne le dimère **260**.

Afin de stabiliser le complexe, les groupements 2,6-diméthylphényles sont remplacés par leurs analogues dichlorés. Ceci permet l'obtention du complexe [Cu]<sub>2</sub>NAd (Schéma 3.10). Les auteurs se sont demandés s'il était possible de transférer un nitrène de leur composé [Cu]<sub>2</sub>NAd dans une liaison C–H de divers hydrocarbures. Pour cela, le complexe [Cu]<sub>2</sub>NAd est dissout dans l'hydrocarbure en question et la solution obtenue est chauffée à 110°C pendant 1 à 48 h. Comme on peut le voir Schéma 3.10, les produits sont obtenus avec de bons rendements.

Les auteurs ont également montré que cette réaction était catalytique en cuivre(I). Pour cela, AdN<sub>3</sub> et le précurseur de [Cu]<sub>2</sub>NAd sont dissout dans l'hydrocarbure et le mélange est chauffé à 110°C. Les rendements obtenus sont inférieurs à la méthode précédente.

Dans tous les cas, cette réaction nécessite un chauffage à température élevée et le substrat sert de solvant.

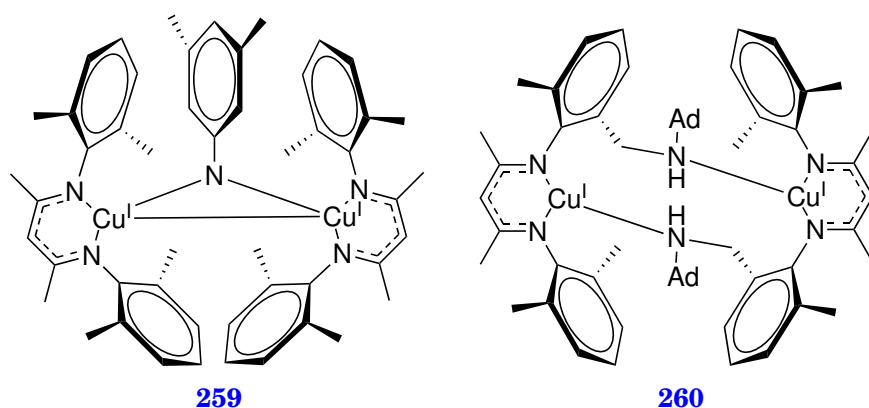


Schéma 3.9 – **259** : nitrène stabilisé dans un complexe de  $\text{Cu}^{\text{I}}$ . **260** : insertion intramoléculaire dans une liaison C–H d'un nitrène. <sup>(20)</sup>

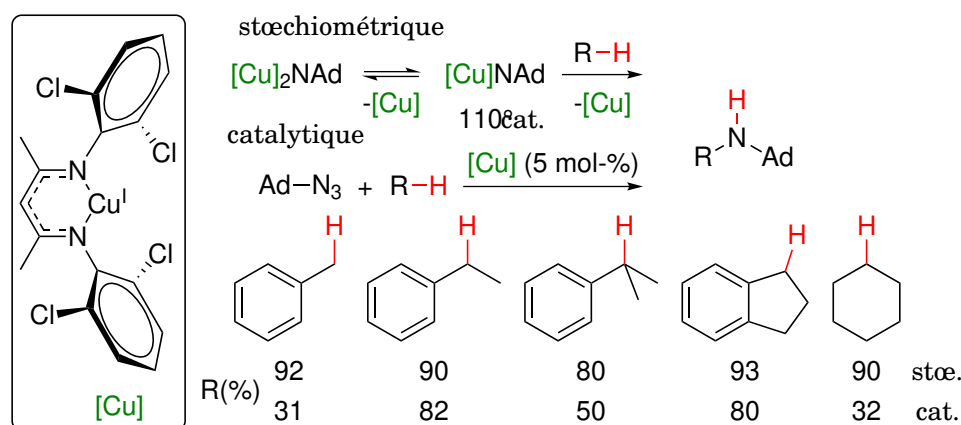


Schéma 3.10 – Insertion de nitrène dans des liaisons C–H. <sup>(21)</sup>

L'équipe de Driver a décrit la synthèse d'indoline à partir de composés **261** (Schéma 3.11). <sup>(22)</sup> Lors de cette réaction, le complexe d'Ir<sup>I</sup> complexe l'azoture, ce qui est suivi par une perte de  $\text{N}_2$  et la formation de l'intermédiaire **262**. Le nitrène ainsi créé s'insère dans la liaison C–H pour donner l'indoline **263**. Cette réaction se fait à température ambiante pendant 1 h.

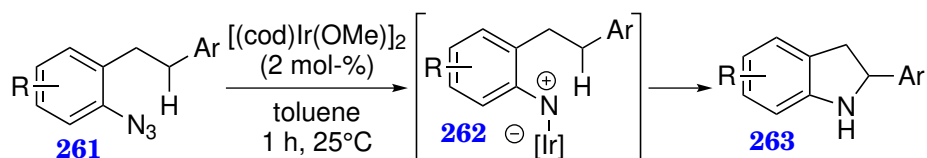


Schéma 3.11 – Synthèse d'indolines **263** via l'amination intramoléculaire d'une liaison C–H benzylique. <sup>(22)</sup>

L'équipe de Driver a, entre autres, également travaillé sur la synthèse d'indoles. <sup>(23)</sup> Cette réaction est catalysée par un complexe dinucléaire de rhodium(II) ( $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ ). Le réactif est un azidostyrène tri-substitué dont un exemple est le composé **264** (Schéma 3.12). L'azoture se lie au sur le complexe de  $\text{Rh}^{\text{II}}$ , le nitrène se forme alors par extrusion de  $\text{N}_2$ . S'ensuit une électrocyclisation entre l'acène et le nitrène. Le composé **267** ainsi formé porte un carbocation, la fonction ester migre

sur celui-ci. Le complexe de  $Rh^{II}$  se libère se qui conduit à la formation de l'indole **265**. Cette réaction nécessite un long chauffage (16 h) à  $140^{\circ}C$ .

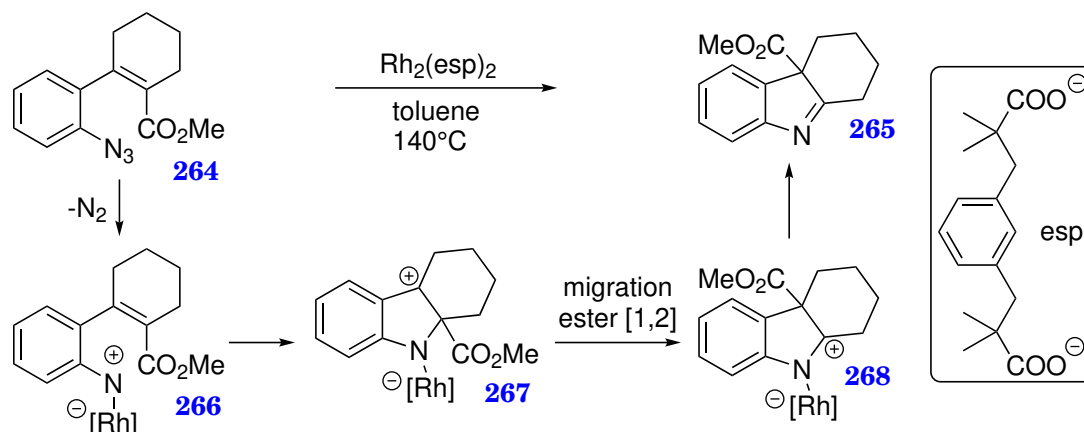


Schéma 3.12 – Synthèse d'indole *via* la migration d'une fonction ester. <sup>(23)</sup>

Les articles suivant décrivent une cyclisation NHC-nitrène catalysée au cuivre(I) fruit d'un travail d'optimisation des conditions à partir de la découverte de cette réactivité inattendue. Évidemment cette méthode est de portée plus limitée que celles présentées ci-dessus, puisqu'elle nécessite la présence d'un centre pré-carbénique dans le substrat. Cependant la simplicité et l'efficacité de la synthèse (elle est réalisée en milieux éthanolique pendant 1 h à température ambiante ou à  $50^{\circ}C$ ) et la caractère économique du catalyseur soulignent l'intérêt de cette étude.

## 3.2 Premier article

# A catalytic intramolecular nitrene insertion into a copper(I)-N-heterocyclic carbene bond yielding fused nitrogen heterocycles

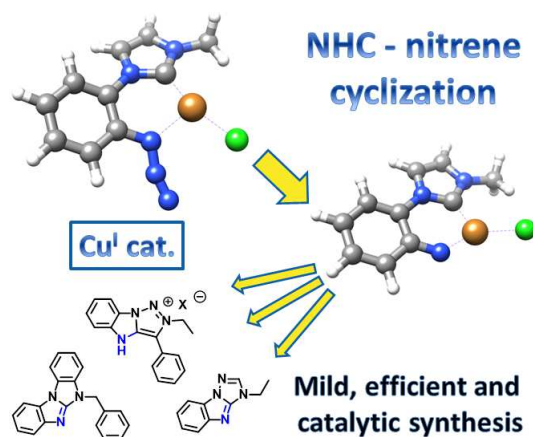
Kévin Fauché, Lionel Nauton, Laurent Jouffret, Federico Cisnetti,\* Arnaud Gautier\*

Université Clermont Auvergne, CNRS, Sigma Clermont, ICCF, F-63000 Clermont-Ferrand, France. E-mail: federico.cisnetti@uca.fr, arnaud.gautier@uca.fr

Chem. Commun., 2017, **53**, 2402-2405

DOI: 10.1039/C6CC09160A

Accepted: January 31, 2017

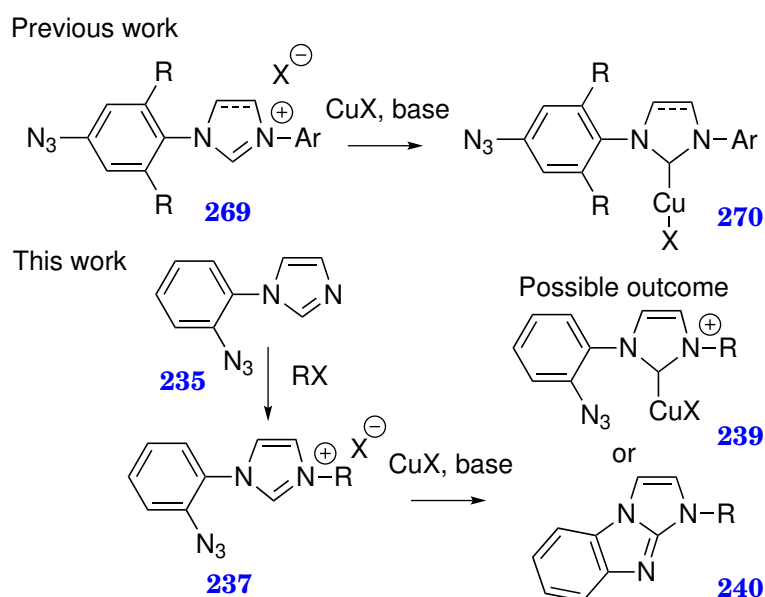


**N-(2-azidophenyl)azolium salts were easily prepared and reacted with copper(I) in conditions allowing the formation of NHC complexes. In these conditions, the formation of benzimidazo-fused heterocycles occurred in catalytic, efficient and very mild conditions. The reaction is proposed to proceed via dinitrogen elimination and imido/nitrene-NHC cyclization.**

N-Heterocyclic Carbenes (NHCs) have become one of the most powerful tools in synthetic chemistry.<sup>(24)</sup> Chiefly, they play the role of ancillary ligands allowing the preparation of transition metal complexes (e.g. Pd,<sup>(25)</sup> Au,<sup>(26)</sup> Cu<sup>(27)</sup>...) which have found plethora applications in catalysis.<sup>(28)</sup> These complexes are often stable due to electronic and steric effects. Thus, cases for which the NHC departs from its archetypical ancillary ligand role are rarely encountered.<sup>(12,29)</sup> One of these occurrences was encountered with a tripodal tris-NHC complex that underwent an imido insertion into the metal-C<sub>carbene</sub> bond furnishing a new carbon-nitrogen double bond.<sup>(13)</sup> This bimolecular process is believed to proceed via an azide decomposition to imido with dinitrogen release through cobalt(III)/cobalt(I) intermediates. Other rare cases imply the formation of C<sub>carbene-nitrogen</sub> bonds from NHC complexes<sup>(14,15)</sup> or with other types of metal carbenes, all being stoichiometric.<sup>(30,31)</sup> In contrast

to these examples, NHC complexes have been used as nitrene insertion catalysts without any reaction at the NHC center.<sup>(32,33) 3</sup>

Previously, we have reported that azolium salts distally tagged with azides **269** yielded stable Cu-NHC complexes **270**.<sup>(1,34)</sup> We decided to introduce the azide function in close proximity to the precarbenic center through the preparation of N-(2-azidophenyl)imidazolium salts **237**, from azide precursors **235** (Scheme 3.13). Azolium salts **237** allow in principle to form either stable bidentate NHC–azide chelates<sup>(2,3,35,36) 4</sup> or benzimidazo[1,2-a]imidazoles through NHC-nitrene cyclization. The latter possibility requires that nitrene decomposition occurs in a step following the formation of the metal-NHC complex. We demonstrate in this Communication that the latter reactivity may be harnessed as a highly efficient and catalytic synthetic access to nitrogen-rich fused heterocycles.



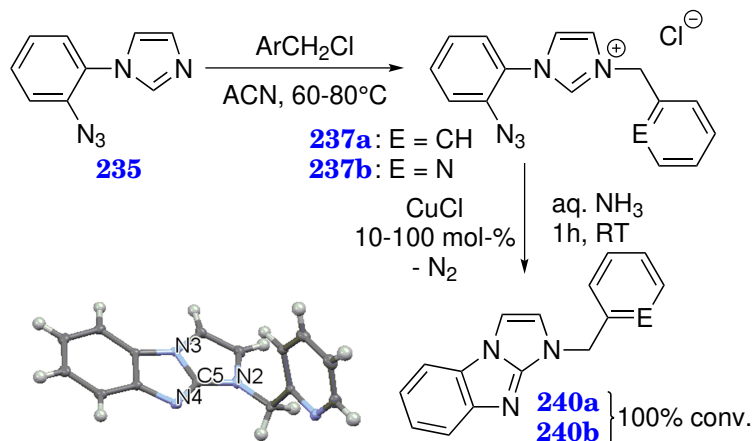
Scheme 3.13 – Attempted preparation of chelated Cu–(NHC–N<sub>3</sub>) complexes and C=N cyclization.

The 1-(2-azidoaryl)imidazolium salt starting materials could be obtained using several facile well-established synthetic pathways. For example, the precursor **235** was obtained in gram-scale with 81% yield using a 3-step synthesis from imidazole and 1-fluoro-2-nitrobenzene (see ESI for details).<sup>(8)</sup> The formation of the imidazolium salts **237a** and **237b** using benzyl or 2-picolyll chloride occurs smoothly in excellent yield at 80°C (see ESI). Then, in order to prepare the metal-NHC complexes, we examined the reactivity of **237a** and **237b** with CoCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and CuCl in presence of a 6-fold excess of aqueous ammonia. These conditions were previously reported for the synthesis of copper(I)-NHC complexes.<sup>(10,37)</sup> No reaction were observed with the cobalt complex but using CuCl, a vigorous gas evolution was observed with the formation of a precipitate. This proved to be the pure 1H-benzimidazo[1,2-a]imidazole derivative **240a** or **240b** instead of complexes **239**.

3. Ref<sup>(32,33)</sup>: the geometry of these complexes is very different from the present case: carbene-metal-nitrene angle  $\approx 180^\circ$ .

4. Metal-chelating azides are known in the literature, but no example of copper(I)-NHC complex containing a bidentate azidocarbene ligand has been reported

Compounds **240a** and **240b** were isolated in 95% yield and were fully characterized by  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR, IR (lack of the azide band) spectroscopies, HRMS and CHN elemental analyses (Scheme 3.14). The definitive structural proof was obtained by the X-ray diffraction ‡ for **240b** (Scheme 3.14).



Scheme 3.14 – Preparation of azido substrates and their cyclization; insert: structure of **240b** by X-ray diffraction; selected distances N2-C5 1.361 Å, N3-C5, 1.373 Å, N4-C5, 1.319 Å

This synthetic route deserves some literature comparisons. On the one hand, benzimidazo[1,2-a]imidazoles are recognized as interesting scaffolds for drug design or optoelectronic applications. They are accessible via lengthy conventional multistep organic syntheses.<sup>(38-41)</sup> Recently, elegant metal-catalyzed procedures have been developed, but they still need prolonged reaction times at high temperatures:<sup>(42-45)</sup> e.g. copper-catalyzed aerobic oxidative intramolecular C-H amination has been reported for 9H-benzimidazo[1,2-a]imidazole synthesis from 2-(1H-imidazol-1-yl)-aniline, but requires 24-55 h in refluxing *m*-xylene.<sup>(42)</sup> On the other hand, the azide group is a well-known precursor for nitrenes whose insertion in C-H bonds allows the preparation of heterocycles.<sup>(19)</sup> Metal-catalyzed Csp<sup>3</sup>-H aminations from azides have been achieved with exquisite selectivity.<sup>(46,47)</sup> In the last decade, Csp<sup>2</sup>-H aminations have emerged and azides are again among the preferred precursors.<sup>(48,49)</sup> Usually, the catalyst is sophisticated and/or requires a precious metal. In this context, our study compares well with the rhodium-catalyzed synthesis of carbolines from aryl azides reported by Driver *et al.* His very efficient and mild protocol requires nevertheless 5 mol-% of (expensive) [Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>].<sup>(50)</sup> The efficiency of our *room temperature*<sup>(51)</sup> 5 conditions and the use of a nonprecious metal prompted us to perform a detailed study.

First, the effect of ammonia, metal, and solvent were examined for the formation of **240a** (Table 3.1). The initial conditions (entry 1) were taken from our previous report on copper-NHC synthesis and were shown to allow full conversion of precursors related to **237a** to copper complexes within 1 h at RT.<sup>(10,37)</sup> Lowering the amount of ammonia doesn't affect the conversion (entries 1-2). Importantly, the reaction could be conducted efficiently within 1 h with substoichiometric CuCl

5. Ref<sup>(51)</sup>: thermal generation of a nitrene from an azide giving benzimidazo[1,2-a]imidazole occurs at 180°C. See also ref<sup>(8)</sup> for flash vacuum pyrolysis

(10 mol-%, entry 3), keeping the amount of ammonia to 1.0 eq. (entry 4).<sup>6</sup> To the best of our knowledge, this is the first case of a catalyzed imido insertion into a carbene-metal bond. Negative controls (entries 5 and 6) show that copper and ammonia are necessary for the reaction. Various solvent such as ethanol, acetonitrile, DMF, DMSO and THF (entries 7, 9-12) could be used instead of water. A lower metal loading caused reduced yield despite long reaction times (entry 8).

Table 3.1 – Optimization of the preparation of **240a**.

Entry	Eq. CuCl	Eq. NH <sub>3</sub>	Solvent	Conversion <sup>a</sup>
1	1.0	6.0	Water	>95%
2	1.0	1.0	Water	>95%
3	0.1	1.0	Water	93%
4	0.1	0.6	Water	60%
5	0	1.0	Water	0%
6	0.1	0	Water	0%
7	0.1	1.0	Ethanol	>95%
8	0.01	1.0	Ethanol	62% <sup>b</sup>
9	0.1	1.0	MeCN	>95%
10	0.1	1.0	DMF	>95%
11	0.1	1.0	DMSO	>95%
12	0.1	1.0	THF	>95%

<sup>a</sup> reaction duration: 1h <sup>b</sup> after 48 h

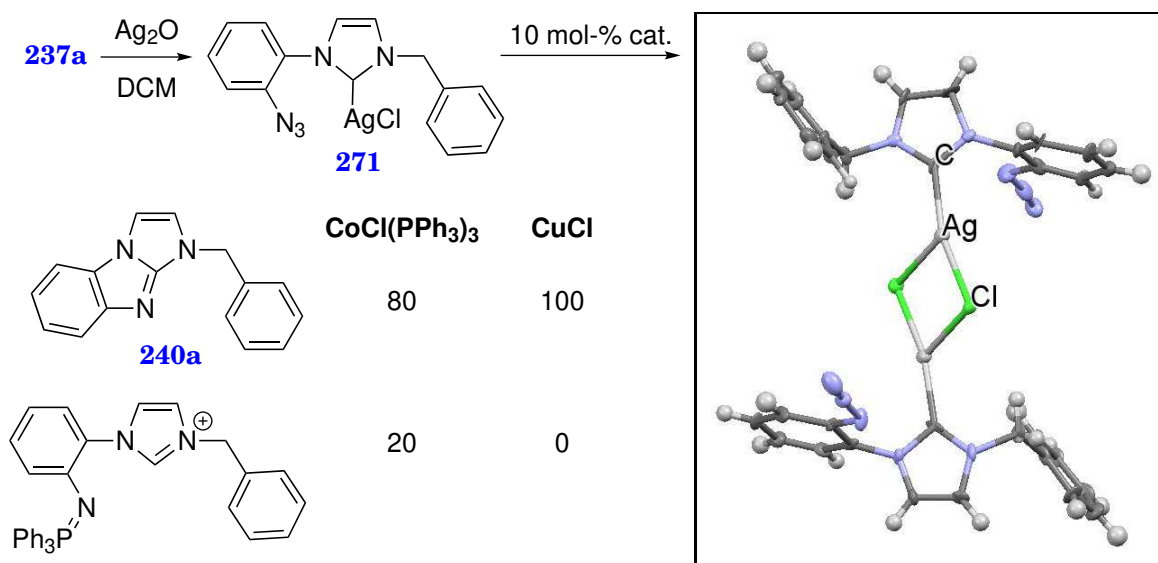
The conditions reported in entry 7 were further modified to check the influence of metal source and base. The presence of copper(I) was necessary as other metal salts (10 mol-%, MnCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>, CoCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>(dme), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuCl<sub>2</sub>) were inefficient to perform the reaction.<sup>7</sup> However, other stable copper(I) sources were usable such as Cu<sub>2</sub>O, [Cu(MeCN)<sub>4</sub>](PF<sub>6</sub>) and the preformed NHC complex [CuCl(IPr)]<sup>(37)</sup> which give 87%, 92% and 86% conversion, respectively. Ammonia proved to be an optimal base for this catalytic reaction as changing the base to Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH or NaOEt gave inferior results (yield reduced to 65% in the first case due to limited conversion, complete conversion but extensive degradation in the two latter cases).

As an alternative to the ammonia protocol, we also considered the silver to metal transmetalation.<sup>(52)</sup> Indeed, the reaction of **237a** with silver(I) oxide afforded **271** (Scheme 3.15) without any gas evolution.<sup>8</sup> Subsequently, 10 mol-% of cop-

6. A pH change consistent with the conversion of NH<sub>3</sub> to NH<sub>4</sub>Cl was observed although the actual values were not fully reproducible due to their sensitivity to trace amounts of basic or acid impurities in the reactants.

7. The metal-NHC complexes with the elements considered here are not formed while attempting to apply the metalation conditions described in reference<sup>(10)</sup> with N-mesityl-N'-2-picolylimidazolium salts.

8. An experiment with 5 mol-% Ag<sub>2</sub>O, 1 eq. NH<sub>3</sub> in ethanol yielded ≈10% conversion to the same species.



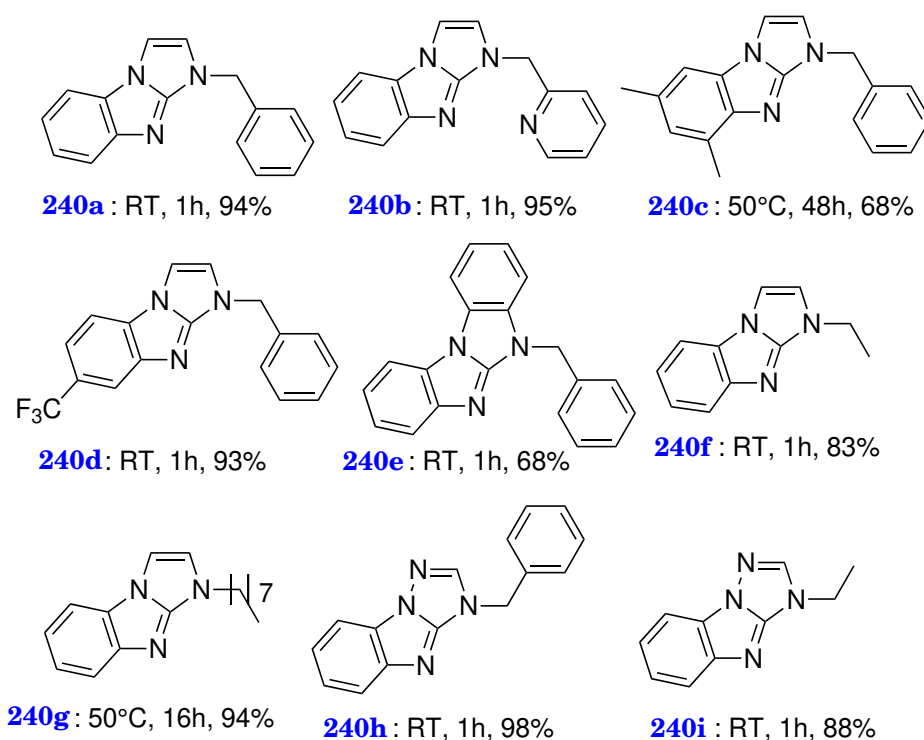
Scheme 3.15 – Cyclization through silver transmetalation. Insert: structure of the dimer of **271** by X-ray diffraction; selected structural parameters Ag-C: 2.089 Å, Ag-Cl: 2.403 Å, Ag...Cl: 2.793 Å, C-Ag-Cl: 163.5 °, Ag-Cl...Ag: 90.15°.

per(I) were added: to our delight, a gas evolution was observed and compound **240a** could be isolated in quantitative yield. Using 10 mol-% of CoCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **240a** was identified in the crude mixture accompanied by an iminophosphorane imidazolium resulting from a Staudinger reaction ( $\approx 80/20$  by HPLC-HRMS). While the cyclization by the Ag<sub>2</sub>O route could be performed in one-pot conditions, the intermediate silver-NHC complex **271** could be isolated and fully characterized. In the solid state, the structure shows a well-known Ag<sub>2</sub>( $\mu$ -Cl)<sub>2</sub> diamond core arising from Ag...Cl-Ag interaction with usual bond lengths and angles and no interaction between Ag and N<sub>3</sub>. Interestingly, **271** could also undergo cyclization in rather inefficient conditions (ESI). All these observations, as well as mechanistic precedents, strongly support the involvement of a metal imido-NHC intermediate.

The cyclization reaction using copper(I)/ammonia protocol was applied to other representative azolium salts with good yields (Scheme 3.16) and most of the products were obtained as analytically pure materials after simple extraction. Besides **240a** and **240b** the method tolerates the presence of alkyl substitutions on the benzimidazole ring (**240c**) as well as an electron-withdrawing group (trifluoromethyl, **240d**). The reaction also applied to a benzimidazolium salt to yield **240e**<sup>(44)</sup> and to N-alkyl substituted products (**240f** and **240g**) as well. The cyclization was not restricted to the imidazolium salts but also applied in the same conditions to 1,2,4-triazolium salts leading to benzo[4,5]imidazo[1,2-b]-1,2,4-triazole **240h** and **240i** in good yields.<sup>(53,54)</sup> However, the cyclization of a N-(2-azidobenzyl)-imidazolium (**237j**, ESI) failed (after several days at 90°C the starting material was recovered unchanged).

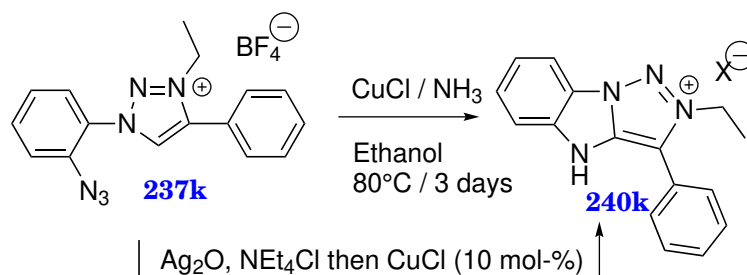
Similarly, the 1,2,3-triazolium **237k** stayed unchanged at room temperature for several hours. However, increasing the temperature to 80°C and extending time to 3 days allowed a clean conversion to a benzo[4,5]imidazo[1,2-c]-1,2,3-triazol-2-ium specie (Scheme 3.17).<sup>(54)</sup> To avoid anion scrambling issues, **240k** was also obtained using copper(I) oxide as the metal source (in somewhat less efficient conditions: 4





Scheme 3.16 – Isolated yields for the cyclization products.

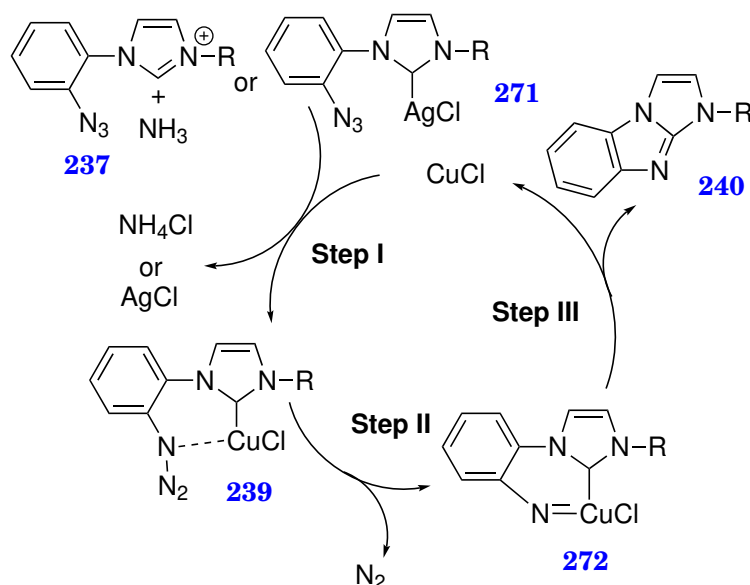
days, 90°C, 20 mol-% Cu<sub>2</sub>O). We also tested the silver oxide/catalytic CuCl procedure (Scheme 3.15) and found that the reaction took place in few minutes, once the formation of the silver complex was complete. The lower reactivity of **237k** could be explained by the lower acidity of the 1,2,3-triazolium proton in comparison to the imidazolium's<sup>(55,56)</sup> which slows down the formation of the Cu-NHC complex intermediate.



Scheme 3.17 – Cyclization of a 1,2,3-triazolium salt.

A proposed mechanism is sketched in Scheme 3.18. The Cu(I)-NHC complex **239** is formed either by direct metalation in the presence of ammonia or by transmetalation from a silver precursor (**Step I**). Copper chelation to azide and extrusion of dinitrogen (**Step II**) forms the complex **272**, which includes formally a copper(III) center chelated by both imido and carbene donors. This intermediate is expected to undergo a carbene-nitrene reductive cyclization to compound **240** (**Step III**) with copper(I) chloride regeneration. This can be explained by the electrophilic nature of the imido donor which inserts into the copper-NHC bond. Compared to previous reports of stoichiometric transformations,<sup>(13–15)</sup> the cataly-

tic nature of the process is facilitated by the ease of formation of the copper-NHC complex using either protocol and the intramolecular nature of the reaction.



Scheme 3.18 – Postulated catalytic reaction mechanism.

To support the proposed mechanism, we examined the energetic profile of **Steps II and III** by DFT calculations for model compounds 1-(2-azidophenyl)-4-methylimidazolium and 1-(2-azidophenyl)-4-methylbenzimidazolium (Table S5).

The calculations show that dinitrogen generation forming the carbene-imido complex and reductive elimination of copper (**Step II-III**, Scheme 3.18) are both exergonic and that the higher transition state energy (**Step II**) is only  $\approx 10$  kcal mol<sup>-1</sup>. In the intermediates of type **272**, the complex is favorably organized for reductive elimination with  $N_{\text{nitrene}} - \text{Cu} - C_{\text{carbene}}$  angles  $< 90^\circ$ , which is in line with a low TS energy (1-5 kcal mol<sup>-1</sup>). The reactivity could be explained by the weak  $\text{N}-\text{N}_2$  and the strong  $\text{N}\equiv\text{N}$  bonds, and by the extended conjugation in the final product.

In conclusion, we have reported a novel synthetic method based on a cyclization reaction leading to the formation of polycyclic nitrogen-rich compounds. This process is believed to occur through reductive elimination from copper(III) in a chelated carbene-copper-nitrene intermediate. This constitutes the first catalytic and synthetically efficient occurrence of this type of cyclization with N-heterocyclic carbenes not acting as spectator ligands but as reactive partners. This against-the-rules reactivity of NHC ligands may open new horizons in synthesis by redirecting the extensive literature reports for the preparation of azolium salts to the preparation of diversified heterocyclic scaffolds.<sup>(57)</sup>

## Notes and references

‡ CCDC 1491878 and 1529895 contains the supplementary crystallographic data for this Communication.

**The ESI can be found in the Book of Annexes (Chapter B, Section B.1 page 33).**

### 3.3 Travaux intermédiaires

#### 3.3.1 Scale-up de la synthèse d'un composé cyclisé

Suite à la publication de cet article, nous nous sommes intéressés à la possibilité d'augmenter l'échelle de cette synthèse. Nous avons décrit la réaction de cyclisation en utilisant 1 mmol des précurseurs **237**. En utilisant 10 mmol du composé **237a** (soit  $\approx$  3 g), le produit cyclisé **240a** est obtenu avec un rendement identique (94%).

Suite à ce résultat, nous nous sommes tournés vers la synthèse du précurseur **237a** (Schéma 3.3, page 97). L'étape de  $S_NAr$  a été réalisée sur 212 mmol des composés **232** (30,0 g) et **78** (14,4 g), donnant le produit **233** avec un rendement de 66% (Schéma 3.19). Ce dernier est certes inférieur à ce qui a été fait précédemment mais la masse isolée a été trois fois supérieure.

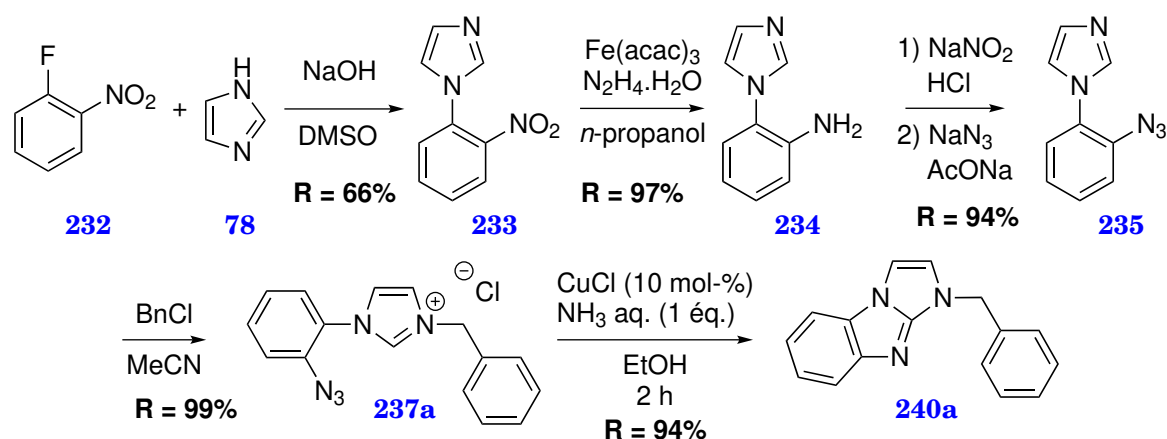


Schéma 3.19 – Scale-up de la synthèse du précurseur **237a** et de sa cyclisation.

La réduction du composé **233** par hydrogénation catalysée par du Pd/C est limitante en terme de quantité. En effet, cette réaction se fait dans une autoclave et, avec notre appareillage, le volume de la solution ne peut excéder 80 mL. Sachant que les temps de réaction sont assez long (plusieurs heures), augmenter les quantités reviendrait à répéter l'opération plusieurs fois d'affilée. Au-delà des limitations de notre appareil, l'hydrogénation à grande échelle peut présenter des difficultés de mise en œuvre et des problèmes de sécurité. Nous nous sommes donc intéressés à des alternatives à cette méthode.

Tout d'abord, nous nous sommes inspirés des travaux de Cantillo *et al.* concernant la réduction de nitroarènes.<sup>(58)</sup> Ils utilisent des nanoparticules de  $Fe_3O_4$  générées *in situ* par décomposition du complexe  $Fe(acac)_3$  pour catalyser la réduction de la fonction nitro par de l'hydrazine. Cette dernière a été choisie car elle ne génère que du diazote comme sous-produit. Leur objectif était de réaliser cette réaction en chimie en flux mais leurs tests ont été fait en utilisant un réacteur micro-ondes. Dans ce cas, nous sommes également limités par la taille du réacteur mais les temps de réaction annoncés (quelques minutes) rendraient l'application répétitive de cette méthode plus aisée qu'une réduction en autoclave.

En adaptant leurs conditions réactionnelles à notre produit, nous avons obtenu le composé **234** avec un rendement de 96% en moins de 10 min en utilisant 2 mmol

de **233**.<sup>9</sup> Lorsque nous avons tenté de réduire 11 mmol de notre composé **233**, en changeant la taille du réacteur, nous avons constaté des fuites sur l'appareil, allant même jusqu'à casser la pastille de sécurité lors de la dernière tentative. Notre appareil ne peut pas gérer la surpression due au chauffage de MeOH à 150°C et la libération de N<sub>2</sub>.

Nous nous sommes alors tournés vers une utilisation en synthèse classique de cette réaction. Pour cela, le méthanol<sup>10</sup> est remplacé par du *n*-propanol<sup>11</sup> et la réaction est chauffée à reflux. Le composé réduit **234** a été obtenu au bout de quelques heures. Lorsque nous avons testé cette réaction sur une plus grosse quantité de réactif (140 mmol, soit 26,5 g de **233**), **234** a été obtenu avec un rendement de 97% après 3 h de reflux.

Notre équipe a récemment fait l'acquisition d'un H-cube Mini Plus™ (Figure 3.4). Cet appareil permet de réaliser des réactions d'hydrogénation. Le réactif est injecté dans l'appareil grâce à une pompe. Il est mélangé avec de l'hydrogène puis passe dans une cartouche contenant le catalyseur et il est éjecté hors de la machine. L'intérêt de cet appareil est qu'il ne nécessite pas d'être branché à une bouteille d'hydrogène. Il réalise l'électrolyse de l'eau pour en remplir un réservoir interne.

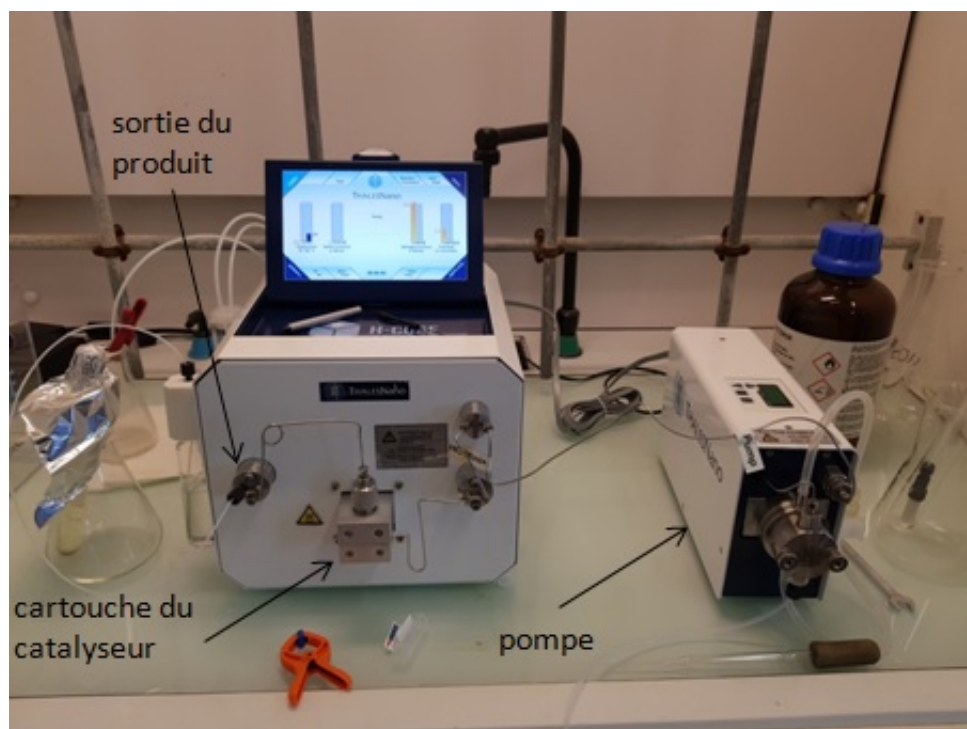


Figure 3.4 – Photo du H-cube Mini Plus™.

Nous avons utilisé une cartouche contenant du Pd/C 10%. Le composé **233** est dissout dans de l'éthanol. Nous avons choisi de faire tourner l'appareil dans un mode que l'on a qualifié de «recyclage», c'est-à-dire que l'entrée et la sortie se trouve dans le même récipient. Les modes opératoires fournis par le fabricant préconisent d'utiliser les réactions d'hydrogénation en solution diluée avec un seul passage sur la cartouche. Cependant, cela n'est pas, d'une part, adapté à l'échelle

9. N<sub>2</sub>H<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (1,2 éq.), Fe(acac)<sub>3</sub> (0,25 mol-%), T = 150°C, P = 300 W, MeOH.

10. T<sub>éb</sub> = 65°C.

11. T<sub>éb</sub> = 97°C.

de nos synthèses et d'autre part, une publication pointe la reproductibilité limitée de l'hydrogénation pour un passage unique sur la cartouche.<sup>(59)</sup> Ce recyclage permet de passer plusieurs fois le produit sur la cartouche pour atteindre une conversion totale. Nous avons pu réduire 13 mmol de **233** ( $\approx 2,5$  g) en 4 h.

La synthèse du composé azoturé **235** a été faite par la même méthode qu'à petite échelle, c'est-à-dire par formation du sel de diazonium et substitution par  $N_3^-$ . Le composé **235** a été obtenu avec un rendement de 94% à l'échelle de 127 mmol (soit 23,5 g).

L'étape de benzylation se fait dans de l'acétonitrile avec un tube à pression Ace en solution chauffé à 80°C. En utilisant un tube de 100 mL, nous avons pu synthétiser  $\approx 15$  g de **237a** avec un rendement de 99%.

### 3.3.2 Diversification des produits issus de la cyclisation d'un sel de 1,2,3-triazolium

Concernant la cyclisation d'un sel de 1,2,3-triazolium (exemple : composé **240k**, page 108), nous avons tenté d'améliorer le procédé de synthèse, en particulier sans avoir à isoler le 1-azido-2-nitrobenzène qui est potentiellement explosif. En effet, ce composé ne respecte pas la règle suivante  $\frac{N_C+N_O}{N_N} \geq 3$ <sup>12</sup>.<sup>(19)</sup> Dans ce cas, le rapport est égal à 2.

Nous nous sommes inspirés des travaux de Dururgkar *et al.* qui ont décrit un procédé  $S_NAr$ -click *one-pot*. Ce dernier utilise des *ortho*-/*mé*ta-/*para*-fluoronitrobenzènes comme substrat<sup>13</sup>.<sup>(60)</sup> Tout d'abord, nous avons appliqué cette méthode à la synthèse du triazole **274a** (Schéma 3.20). La réaction se fait dans un mélange DMSO/H<sub>2</sub>O 9:1 et le produit est isolé par précipitation dans l'eau. Le composé **274a** est obtenu avec un rendement de 44%<sup>14</sup>. Ce rendement est moyen mais il évite de manipuler un composé potentiellement dangereux car il est formé *in situ* et n'est pas isolé.

La suite de la synthèse se fait comme décrite dans l'article précédent. Seule change l'étape de cyclisation. Au lieu d'isoler le complexe d'argent et de cycliser ce dernier, nous avons réalisé la réaction de manière *one-pot*. Les analyses montrent sans ambiguïté la formation d'un composé zwitterionique **278a**. De plus, nous avons constaté la fluorescence du produit lorsqu'une solution de ce composé, éclairée par la lumière du jour, était condensée à l'évaporateur rotatif. Cette caractéristique a accru notre intérêt pour cette structure et sera détaillée dans l'article qui suit (pages 115 et suivantes).

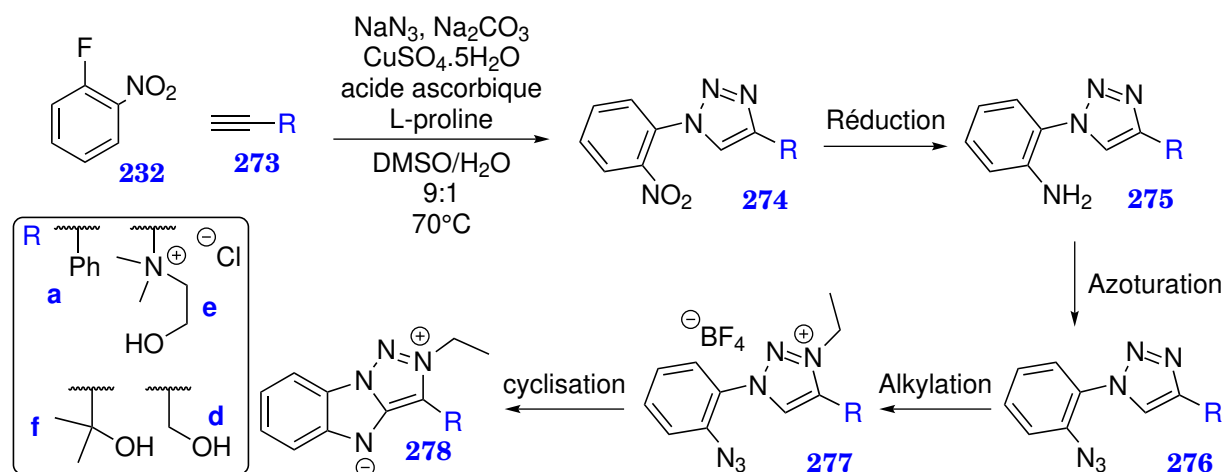
Suite à cette découverte, nous avons essayé d'obtenir d'autres triazoles par la méthode  $S_NAr$ -click *one-pot*, notamment le composé **274e** qui porte un dérivé de choline. L'objectif était au final d'obtenir un composé cyclisé **278e** soluble dans l'eau. Cependant, la première étape a posé problème. Ce qui devait devenir un

<sup>12</sup>.  $N$  étant, respectivement, les nombres d'atomes de carbone, d'oxygène et d'azote dans la molécule.

<sup>13</sup>. Les composés substitués en *ortho* et en *para* donnent les meilleurs résultats. Des exemples avec l'*ortho*-chloronitrobenzène, le 1-fluoro-4-iodo-2-nitrobenzène et le 2-fluorobenzaldéhyde ont été décrits (un pour chaque composé, le dernier donnant des rendements médiocres).

<sup>14</sup>. Les composés dérivés de **a**, **b** et **c** ont été synthétisés dans le cadre de courts projets pédagogiques au laboratoire que j'ai encadrés.

<sup>15</sup>. Les numéros des alcynes **273** ont été modifiés afin de conserver la numérotation dans l'article qui suit.

Schéma 3.20 – Voie de synthèse pour l'obtention des produits cyclisés **278**<sup>15</sup>.

atout pour une application potentielle du composé est en fait un inconvénient car il est très difficile d'extraire le triazole **274e** du milieu réactionnel.

Nous avons alors synthétisé le triazole **274f**. Nous pensons que la présence des deux groupements méthyle rendraient l'isolation du composé plus facile par précipitation. Le produit **274f** a pu être obtenu avec un rendement de 57%. La suite de la synthèse a pu être réalisée jusqu'à la formation du dérivé portant un azote **276f**. Cependant, nous avons observé une décomposition du composé lorsque nous avons essayé de l'alkyler avec  $[\text{OEt}_3](\text{BF}_4)$ . Nous avons alors décidé de protéger cet alcool avec un benzyle. En appliquant des conditions par transfert de phase (catalyseur :  $\text{NBu}_4\text{HSO}_4$ )<sup>(61)</sup>, nous n'avons pas pu le protéger.

Parallèlement à la synthèse de ce composé, nous avons commencé à synthétiser le triazole **274d** en utilisant l'alcool propargylique comme substrat (**273d**). Le triazole est obtenu avec un rendement de 44%. Comme précédemment, nous avons pu facilement continuer la synthèse jusqu'à l'obtention du composé **276d**. Forts de l'expérience avec le triazole **276f**, nous avons directement protégé la fonction alcool avec un benzyle en appliquant des conditions par transfert de phase (catalyseur :  $\text{NBu}_4\text{HSO}_4$ ). Le produit ainsi obtenu peut facilement être alkylé par  $[\text{OEt}_3](\text{BF}_4)$ .<sup>16</sup>

Lorsque nous avons tenté d'obtenir le triazole **274g**, la réaction de  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -click *one-pot* a échoué (Schéma 3.21). Une analyse du produit brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un produit majoritaire qui semble correspondre à **280**. Ce produit est un cycloadduit de l'azote sur le nitro.<sup>(62)</sup>

Maintenant que nous avons une voie de synthèse relativement générale pour l'obtention de divers composé cyclisés **278**, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une famille de trois composés illustrant l'impact de la substitution sur les propriétés spectroscopiques et exemplifiant les possibilités de fonctionnalisation. Dans le cadre d'une collaboration, une doctorante invitée a passé un mois dans notre équipe. Elle a re-synthétiser le composé **278a** et tenter d'obtenir le composé **278f**. La spécialité de leur équipe porte sur la chimie numérique. Ils ont ensuite modélisé nos composés pour comprendre leurs propriétés structurales et spectroscopiques.

16. Plus de détails sur cette voie de synthèse peuvent être trouvés dans l'article qui suit.

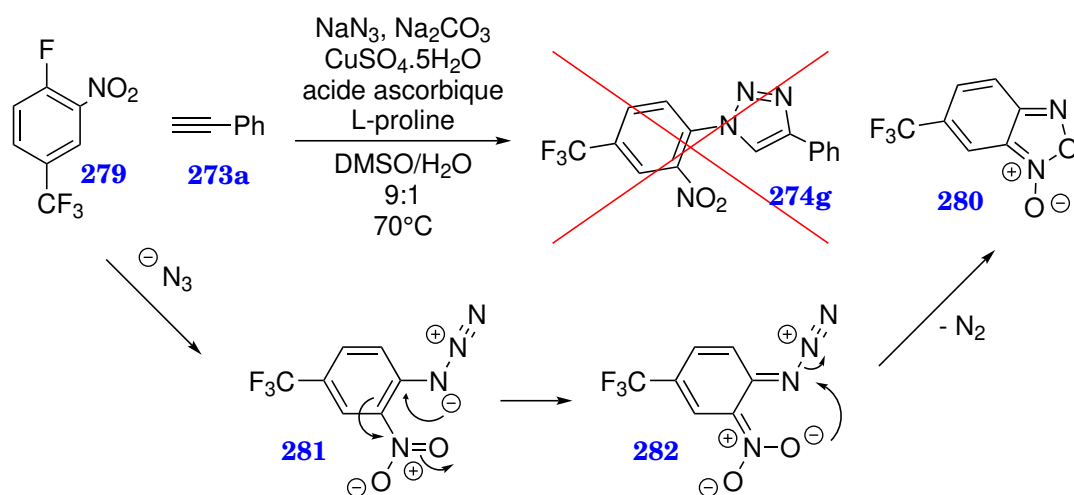


Schéma 3.21 – Formation d'un benzofuroxan **280** lors d'une tentative d'obtention de **274g** (en bas : proposition de mécanisme).

## 3.4 Deuxième article

### Click 1,2,3-triazole derived fluorescent scaffold by mesoionic carbene-nitrene cyclization: an experimental and theoretical study<sup>†</sup>

Khadidja Bouchemella<sup>1,2</sup>, Kévin Fauché<sup>1</sup>, Barkahem Anak<sup>2,\*</sup>, Laurent Jouffret<sup>1</sup>, Mustapha Bencharif<sup>2</sup>, Federico Cisnetti<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> *Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, ICCF, F-63000 Clermont Ferrand, France. federico.cisnetti@uca.fr*

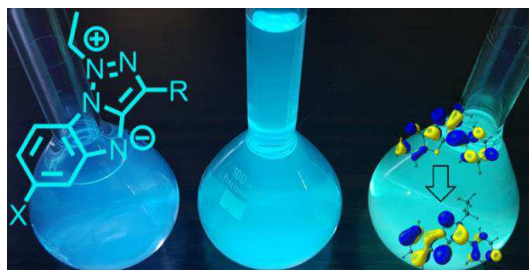
<sup>2</sup> *Laboratoire Chimie des Matériaux, Faculté des Sciences Exactes, Campus de Chaabat Ersas, Université des frères Mentouri-Constantine, Constantine, 25000, Algeria. amel.anak@gmail.com.*

<sup>†</sup> *Supplementary spectra, crystallographic details, xyz coordinates, computational analysis of IR spectra, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of new compounds are provided as supporting information. CCDC 1856372. The ESI can be found in the Book of Annexes (Chapter B, Section B.2, page 86).*

*New J. Chem.*, 2018, **XX**, XXX-XXX

DOI: XXX.XXXX

Accepted: October 05, 2018



We describe a set of three fluorescent mesoionic benzo[4,5]imidazo-3-ide-[1,2-c]-2-alkyl-1,2,3-triazol-2-ium compounds obtained through a simple, concise and efficient synthetic sequence featuring a copper-catalyzed carbene-nitrene cyclization. The compounds were characterized by fluorescence spectroscopy highlighting promising photophysical properties in terms of quantum yields and Stokes shifts. Experimental properties were rationalized by a computational DFT and TD-DFT approach with excellent agreement with structural and spectroscopic data.

#### 3.4.1 Introduction

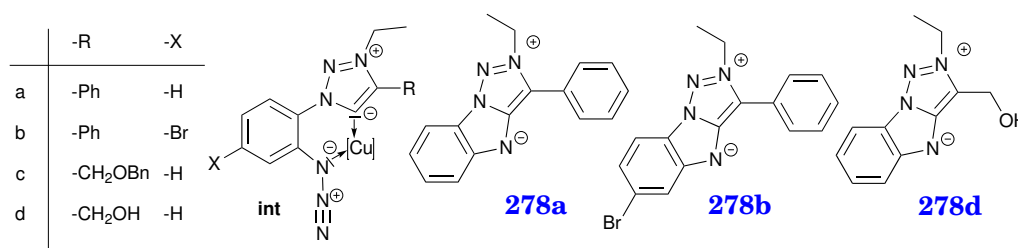
There is currently a drive towards the development of small and highly efficient fluorescent organic molecules for various applications including (bio)chemical sensing and biological imaging.<sup>(63–65)</sup> From the photophysical and photochemical point of view, an ideal fluorophore should display a high fluorescence quantum yield, a high molar absorptivity at the excitation wavelength, an excellent photostability



and a large (or even 'mega'<sup>(66)</sup>) Stokes shift associated with low-energy emission. Moreover, the compound should be easily post-functionalizable and as small as possible in terms of chemical structure (especially if the fluorescent labeling of biological molecules is considered<sup>(67)</sup>), accessible through simple and modular synthetic pathways, and soluble in media of interests (often: aqueous). For biomedical applications, toxicity and pharmacokinetic behavior should also be considered. The widely used fluorescent probes (based of xanthene, cyanin, squarain, BODIPY, coumarin, *etc.*) possess some limitations in one or more of these aspects.

In a previous Communication, some of us have reported the nitrene-carbene cyclization as an original and efficient means to access nitrogen-rich heterocyclic scaffolds.<sup>(68)</sup> The reaction required the presence of a precarbenic center in proximity to an aromatic azide group acting as nitrene precursor. The cyclization conditions were inspired by a protocol for the synthesis of copper(I)-*N*-heterocyclic carbene complexes,<sup>(37)</sup> with the use of Cu<sup>I</sup> in substoichiometric amount as a major difference. The intermediacy of a metal-carbene complex was demonstrated in the reaction.<sup>(68)</sup> Besides several examples dealing with precursors of classical imidazol-2-ylidene NHC carbenes, a single example was reported requiring the formation of a mesoionic carbene<sup>(69)</sup> accessed through the deprotonation of a 3-alkyl-1-(2-azidoaryl)-4-aryl triazolium salt (forming a copper complex of type **int**, Scheme 3.22). The latter afforded a rare scaffold – only described once in 1980 in a Russian language publication by Chuiguk *et al.*<sup>(54)</sup> – in rather inefficient conditions in their case. After the publication of the aforementioned work, while investigating improvements to the reaction with 1,2,3-triazolium salts as carbene precursors, we noticed that solutions of the cyclized compound displayed a bright blue fluorescence to the naked eye under UV irradiation. Interestingly, Messmer and Gelléri disclosed in 1967 in an isolated report the "intense blue fluorescence in solution" (without any spectroscopic detail) of a related 1,3-diphenyl[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]-benzimidazole.<sup>(70)</sup> Triazole-derived compounds of various types (albeit with structures significantly different from our example) are currently actively considered as fluorescent scaffolds: triazapentalenes,<sup>(71–77)</sup> fused triazolium salts (triazolopyridiniums),<sup>(78)</sup> triazoles bearing N2-substituents.<sup>(79–81)</sup> In some examples (triazapentalenes), the potential of very compact fluorophores for labelling and probe design has been highlighted.<sup>(73,74)</sup> Moreover, copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and other 'click' synthetic methods have proven their efficiency for the covalent grafting of fluorophores to biomolecules or other interesting targets and/or to remove a quenching by azide or alkyne groups in a so-called fluorogenic strategy.<sup>(82–84)</sup>

In this Article, we will report the improved preparation of rare mesoionic benzo[4,5]imidazo-3-ide-[1,2-*c*]-2-alkyl-1,2,3-triazol-2-ium scaffolds. In addition to the previously reported example, two new compounds were synthesized (Scheme 3.22), illustrating the modularity and ease of chemical synthesis, and their interesting photophysical properties. A computational approach using DFT methods with global hybrid functional B3LYP will be also described herein in order to rationalize experimental and structural properties for the series of compounds. TDDFT functional theory calculations will be performed to reproduce the experimental absorption and emission properties.



Scheme 3.22 – Structure of the target fluorescent compounds.

## 3.4.2 Experimental

### 3.4.2.1 Computational chemistry

Density functional theory (DFT) using the hybrid Becke's parameter and the Lee–Yang–Parr (B3LYP)<sup>(85,86)</sup> fonctionnal – one of the most popular density functional method using the 6-31+G (d,p) basis set level<sup>(87)</sup> – was chosen. All calculations were performed using the Gaussian 09 version E.01 suite of programs.<sup>(88)</sup> The absence of imaginary frequency modes for the optimized structures at DFT level confirms a true minimum on the potential energy surface. Further analysis of electronic and optical properties were performed by calculations of both vertical and adiabatic ionization potentials and the calculation of the visible-UV absorption and emission spectra in framework of time-dependent DFT (TD-DFT).<sup>(89,90)</sup>

### 3.4.2.2 General experimental details

NMR spectra were recorded in Fourier Transform mode on a Bruker AVANCE 400 spectrometer (<sup>1</sup>H at 400 MHz, <sup>13</sup>C at 100 MHz), at 298K. Data are reported as chemical shifts ( $\delta$ ) in ppm. Residual solvent signals were used as internal references (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C). NMR assignments were supported by multidimensional experiments when needed. Electrospray (positive mode) high-resolution mass spectra were recorded on a Thermo Scientific Q-exactive spectrometer (Orbitrap technology). IR spectra were recorded in the ATR Mode on a Shimadzu FTIR-8400S, (ATR crystal plate: germanium) or a Perkin-Elmer Spectrum 65 (ATR crystal plate: diamond). Fluorescence spectra were recorded with a Cary Eclipse spectrophotometer with 5 nm emission and excitation slits. UV absorption spectra were recorded with a Cary 100 Scan UV spectrophotometer. Crystallographic details are provided as supporting information.

### 3.4.2.3 Syntheses

1-(4-bromo-2-nitrophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**274b**): 4-bromo-2-fluoro-nitrobenzene (12 mmol, 2.64 g) was dissolved in 15 mL DMSO. NaN<sub>3</sub> was added (13.2 mmol, 858 mg). The dissolution of the latter solid was facilitated by ultrasound irradiation for a few minutes (in the meanwhile, a slight precipitate appeared). Then, the mixture was allowed to react under agitation during 45 minutes. <sup>1</sup>H NMR analysis of an aliquot of the reaction mixture indicated total conversion to 2-azido-4-bromo-nitrobenzene. After filtration on a celite plug, phenylacetaldehyde (8 mmol, 961 mg) was added followed by DBU (0.8 mmol, 109  $\mu$ L). A color change to brown and an exothermal reaction were detected instantaneously. After

45 minutes of agitation, 120 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 75 mL of saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl were added to the reaction mixture. The phases were separated and the aqueous phase was further extracted with 2 × 60 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated by rotary evaporation. A crystalline solid was obtained. <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis indicated that it contained the desired product, excess 2-azido-4-bromo-nitrobenzene and DMSO. After addition of 15 mL of cold ethanol an off-white crystalline solid could be obtained by filtration. It was washed with tBuOMe and pentane. Concentration of the mother liquor yielded a further crop of solid. Total mass 2.385 g, 86% yield.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H<sub>ar</sub>), 8.05 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.95 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.2 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.90 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.59 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.48 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.40 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H<sub>ar</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 147.2 (C<sub>q</sub><sub>triazole</sub>), 144.3 (C<sub>q</sub><sub>ar</sub>), 137.1 (CH<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>q</sub><sub>ar</sub>), 129.1 (CH<sub>ar</sub>), 128.7 (CH<sub>ar</sub>), 128.5 (CH<sub>ar</sub>), 128.2 (CH<sub>ar</sub>), 128.2 (C<sub>q</sub><sub>ar</sub>), 125.4 (CH<sub>ar</sub>), 123.1 (C<sub>q</sub><sub>ar</sub>), 122.6 (CH<sub>ar</sub>). ESI-HRMS: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 344.9982, found: 344.9978. IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1537, 1505, 1479, 1344, 1038, 991, 824.

(1-(2-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (**274d**): 1-fluoro-2-nitrobenzene (72.1 mmol, 10.17 g) and propargyl alcohol (108 mmol, 6.07 g) were dissolved in 200 mL DMSO/H<sub>2</sub>O 9:1. L-proline (14.4 mmol, 1.66 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18.0 mmol, 1.91 g), NaN<sub>3</sub> (86.6 mmol, 5.63 g), ascorbic acid (7.27 mmol, 1.28 g) and CuSO<sub>4</sub> · 5 H<sub>2</sub>O (3.6 mmol, 0.90 g) were added. After heating at 70°C, the mixture was poured into a water/ice mixture (≈ 300 mL). An impurity (probably: an azide–nitro cycloadduct, see discussion) was removed by extracting the aqueous phase with tBuOMe. The crude product was obtained after extraction with 7 × 250 mL AcOEt, drying on MgSO<sub>4</sub> and condensation under reduced pressure. The product was purified by recrystallization in AcOEt (6.917 g, yield: 44%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.90 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.81 (td, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.72 (td, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.64 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, H<sub>ar</sub>), 4.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (MeOD-d<sub>4</sub>): δ 149.8 (C<sub>q</sub><sub>triazole</sub>), 145.9 (C<sub>q</sub><sub>ar</sub>), 135.1 (CH<sub>ar</sub>), 132.2 (CH<sub>ar</sub>), 131.0 (C<sub>q</sub><sub>ar</sub>), 128.7 (CH<sub>ar</sub>), 126.6 (CH<sub>ar</sub>), 125.3 (CH<sub>ar</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>O). ESI-HRMS: calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 221.0669, found: 221.0666. IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1530, 1350, 1030, 1013, 853.

1-(4-bromo-2-aminophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**275b**): the nitro compound **274b** (7.04 mmol, 2.431 g) was suspended in 5 mL of *n*-butanol. Fe(acac)<sub>3</sub> (0.0722 mmol, 25.5 mg) and N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (13 mmol, 0.61 mL) were added and the mixture was refluxed. The solubilization of the reactant was observed and a product precipitated over time. After 2 h, completion of the reaction was confirmed by TLC (cyclohexane/AcOEt 8:2). The mixture was cooled to room temperature and the product was dissolved in 150 mL AcOEt. A slight precipitate was observed and removed by filtration on a celite plug. After condensation by rotary evaporation, the product was isolated as an off-white solid (2.141 g, yield 96%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.91 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.48 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.08 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H<sub>ar</sub>), 6.97 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.2 Hz, H<sub>ar</sub>), 4.75 (bs, 2H,

NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  147.7 (C<sub>q</sub>triazole), 142.1 (C<sub>q</sub>ar), 129.8 (C<sub>q</sub>ar), 128.9 (CH<sub>ar</sub>), 128.5 (CH<sub>ar</sub>), 125.8 (CH<sub>ar</sub>), 125.3 (CH<sub>ar</sub>), 123.6 (C<sub>q</sub>ar), 121.8 (C<sub>q</sub>ar), 120.9 (CH<sub>ar</sub>), 120.1 (CH<sub>ar</sub>), 120.0 (CH<sub>ar</sub>). ESI-HRMS: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 315.0240, found: 315.0232. IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3453, 3362, 1614, 1501, 1481, 1236, 1044, 990.

(1-(2-aminophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (**275d**): The nitro compound **274d** (19.8 mmol, 4.358 g) was dissolved in 50 mL of methanol. Pellets of activated charcoal were added. The solution was filtered over a 0.2  $\mu$ m nylon membrane and introduced in a tube connected to a Thales Nano H-Cube mini plus apparatus. Reduction conditions: 10% Pd/C cartridge, T = 55°C, H<sub>2</sub>: ON, recycling mode. After 9 h (IR survey), the solution was condensed under reduced pressure. Isolated mass: 3.505 g, yield: 93%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.26 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.24-7.18 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.93 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H<sub>ar</sub>), 6.69 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H<sub>ar</sub>), 5.39 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.25 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz, OH), 4.61 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (MeOD-d<sub>4</sub>):  $\delta$  149.2 (C<sub>q</sub>triazole), 143.6 (C<sub>q</sub>ar), 131.6 (CH<sub>ar</sub>), 126.3 (CH<sub>ar</sub>), 125.2 (CH<sub>ar</sub>), 124.2 (C<sub>q</sub>ar), 118.7 (CH<sub>ar</sub>), 118.6 (CH<sub>ar</sub>), 56.6 (CH<sub>2</sub>O). ESI-HRMS: calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 191.0927, found: 191.0927. IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3360, 1622, 1508, 1464, 1319, 1186, 1047.

1-(4-bromo-2-azidophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**276b**): **275b** (2.98 mmol, 938 mg) was suspended in 12 mL of MeCN and cooled to 0°C. *Tert*-butyl nitrite (4.5 mmol, 0.46 mL) was added dropwise, followed by TMSN<sub>3</sub> (3.6 mmol, 0.41 mL). The mixture was stirred and allowed to go back to room temperature for 3 h. Gas evolution was observed and the completion of the reaction was confirmed by TLC (cyclohexane/AcOEt 8:2). The product was condensed in vacuo and purified by column chromatography (toluene/acetone 100:1). A light brown solid was obtained (671 mg, 66% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.30 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.92 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.72 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.51-7.46 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H<sub>ar</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  147.6 (C<sub>q</sub>triazole), 134.0 (C<sub>q</sub>ar), 130.0 (C<sub>q</sub>ar), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.3 (CH<sub>ar</sub>), 127.4 (CH<sub>ar</sub>), 127.1 (C<sub>q</sub>ar), 125.8 (CH<sub>ar</sub>), 123.5 (C<sub>q</sub>ar), 122.4 (CH<sub>ar</sub>), 121.3 (CH<sub>ar</sub>). ESI-HRMS: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 341.0145, found: 341.0141. IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2112 (strong), 1499, 1481, 1300, 1229, 1042, 990, 818.

(1-(2-azidophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (**276d**): **275d** (10.5 mmol, 2.00 g) was dissolved in 20 mL 35% 4:1 H<sub>2</sub>O/HCl and cooled to 0°C. A solution of NaNO<sub>2</sub> (11.5 mmol, 796 mg) in 6 mL of water was added dropwise and the resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min. The latter solution was added dropwise to a solution of NaN<sub>3</sub> (11.5 mmol, 750 mg) and AcONa (52.7 mmol, 4.319 g) in 20 mL of water at 0°C. Gas evolution was observed. After stirring the mixture for 1 h at room temperature, the aqueous phase was extracted with 3  $\times$  50 mL AcOEt. The joint organic phases were washed with 50 mL of aqueous 1 M NaOH and 2  $\times$  50 mL of water, dried over MgSO<sub>4</sub> and condensed under reduce pressure to afford 1.674 g of pure product (yield: 74%).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.38 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.65-7.57 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.39 (t, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, H<sub>ar</sub>), 5.31 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, OH), 4.62 (d, 2H, *J* =

5.6 Hz, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (MeOD-d<sub>4</sub>): δ 149.8 (C<sub>q</sub>triazole), 145.9 (C<sub>q</sub>ar), 135.1 (C<sub>q</sub>ar), 132.2 (CH<sub>ar</sub>), 131.0 (CH<sub>ar</sub>), 128.7 (CH<sub>ar</sub>), 126.6 (CH<sub>ar</sub>), 125.3 (CH<sub>ar</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>O). ESI-HRMS: calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 217.0832, found: 218.0838. IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2135, 2102, 1506, 1302, 1236, 1072, 1051.

1-(2-azidophenyl)-4-((benzyloxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole (**276c**): **276b** (2.31 mmol, 500 mg) was suspended in 5 mL toluene. Benzyl chloride (3.5 mmol, 0.4 mL), NBu<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub> (0.299 mmol, 74.0 mg) and *tert*-amyl alcohol (0.4 mL) were successively added. NaOH (49.3 mmol, 1.97 g) was partially dissolved in 2 mL of water and added to the previous suspension. The resulting mixture was vigorously stirred at room temperature during 90 minutes. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and water were added (20 mL each). The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice more. The joint organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub> and condensed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100:1 to 10:1). Isolated mass: 549 mg, yield: 78%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.58 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.65 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.60 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.42-7.29 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 4.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ 145.6 (C<sub>q</sub>triazole), 139.5 (C<sub>q</sub>ar), 134.6 (C<sub>q</sub>ar), 131.6 (CH<sub>ar</sub>), 129.4 (C<sub>q</sub>ar), 129.2 (CH<sub>ar</sub>), 128.7 (CH<sub>ar</sub>), 128.4 (CH<sub>ar</sub>), 127.6 (CH<sub>ar</sub>), 126.5 (CH<sub>ar</sub>), 126.3 (CH<sub>ar</sub>), 121.0 (CH<sub>ar</sub>), 72.8 (CH<sub>2</sub>O), 64.1 (CH<sub>2</sub>O). ESI-HRMS: calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 307.1302, found: 307.1293. IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2135, 2104, 1503, 1304, 1071, 1042.

Alkylation procedure (**277a-277c**): BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> (2.6 mmol, 0.32 mL) and diethyl ether (6 mL) were introduced in an oven-dried flask under argon. Epichlorohydrin (2.1 mmol, 0.16 mL) was added dropwise and the reaction mixture was refluxed for 1 h, then stirred for 2.5 h at room temperature during which [OEt<sub>3</sub>](BF<sub>4</sub>) deposited as a white solid. The solvent was removed with a syringe and the solid was washed with diethyl ether (6 mL), which was eliminated similarly. The resulting white solid was dissolved in 6 mL of anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 1,2,3-triazole **276a-276c** (1.00 mmol) was dissolved in 6 mL of anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and added dropwise to the Meerwein salt's solution. The mixture was stirred overnight then quenched with 3 mL of absolute ethanol and evaporated. The crude product was triturated with AcOEt to obtain the pure 1,2,3-triazolium salt.

For **277a**, see our previous communication.<sup>(68)</sup>

1-(2-azido-4-bromophenyl)-3-ethyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium tetrafluoroborate (**277b**): Triturated with Et<sub>2</sub>O. Yield: quant.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.54 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.70-7.57 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.52 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.44 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.0 Hz, H<sub>ar</sub>), 4.66 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.65 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 142.8 (C<sub>q</sub>triazole), 136.0 (C<sub>q</sub>ar), 131.8 (CH<sub>ar</sub>), 130.0 (CH<sub>ar</sub>), 129.7 (CH<sub>ar</sub>), 129.5 (CH<sub>ar</sub>), 128.9 (CH<sub>ar</sub>), 128.9 (CH<sub>ar</sub>), 126.8 (C<sub>q</sub>ar), 124.4 (C<sub>q</sub>ar), 122.4 (CH<sub>ar</sub>), 121.6 (C<sub>q</sub>ar), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>). ESI-HRMS: calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>6</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup> 369.0458, found: 369.0461. IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2126, 1709, 1591, 1489, 1452, 1431, 1308, 1190, 1055 (very strong).

1-(2-azidophenyl)-4-((benzyloxy)methyl)-3-ethyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium tetrafluoroborate (**277c**): Yield: 80%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.59 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ), 7.77 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.67 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.41-7.33 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.92 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.70-4.65 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{N}$ ), 1.69 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.4 ( $\text{C}_{\text{qtriazole}}$ ), 136.3 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 134.6 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 133.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 131.3 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 126.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 119.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 74.0 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 59.6 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 48.3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ). ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}^+$   $[\text{M}]^+$  335.1615, found: 335.1620. IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2137, 1501, 1304, 1055 (very strong).

Cyclization procedure (**278a-278c**): triazolium **277** (1.00 mmol) was dissolved in 50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$  1:1 (previously neutralized with  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ).  $\text{NEt}_4\text{Cl}$  (90% w, 193.3 mg, 1.05 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (127 mg, 0.548 mmol) and  $\text{CuCl}$  (10.4 mg, 0.105 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at  $30^\circ\text{C}$  for 3 days in the dark. A slight gaseous evolution was apparent in the early stages of the reaction. The mixture was filtered through celite and condensed under reduced pressure to give the pure compound.

For **278a**, yield: 94%. See our previous communication for characterization. <sup>(68)</sup>

(**278b**): Yield: 92%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.08 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.97 (d, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.90 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.62 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.52 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.31 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.81 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.59 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.6 ( $\text{C}_{\text{qtriazole}}$ ), 147.0 ( $\text{C}_{\text{qtriazole}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 122.2 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 121.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 121.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 119.2 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 118.1 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 112.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 46.9 ( $\text{CH}_2$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ). ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_4^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  341.0396, found: 341.0401. IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1543, 1427, 1397, 1223, 905, 762.

(**278c**): Reaction time: 2 days. The crude product was purified by column chromatography to remove a trace of unreacted starting material ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5). Yield: 88%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.17 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.79 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.50 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.31-7.22 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.71 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.58 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.9 (bs,  $\text{C}_{\text{qtriazole}}$ ), 136.6, 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 126.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 122.8 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 119.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 117.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 114.4 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 111.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 72.6 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 58.8 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 46.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), (2 Cq signals missing). ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  307.1553, found: 307.1560. IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1591, 1445, 1346, 1225, 1065, 909 (very strong).

Debenzylation of **278c**: **278c** (121 mg, 0.395 mmol), Pd/C (10% Pd, 66mg) and AcOH (0.17 mL) were added to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mL). The mixture was stirred at room temperature under 4 bar  $\text{H}_2$  for 3 days. Then, it was filtered through celite, and the celite was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and methanol. The solvents were evaporated and the product was obtained as a light yellow solid (quant.)

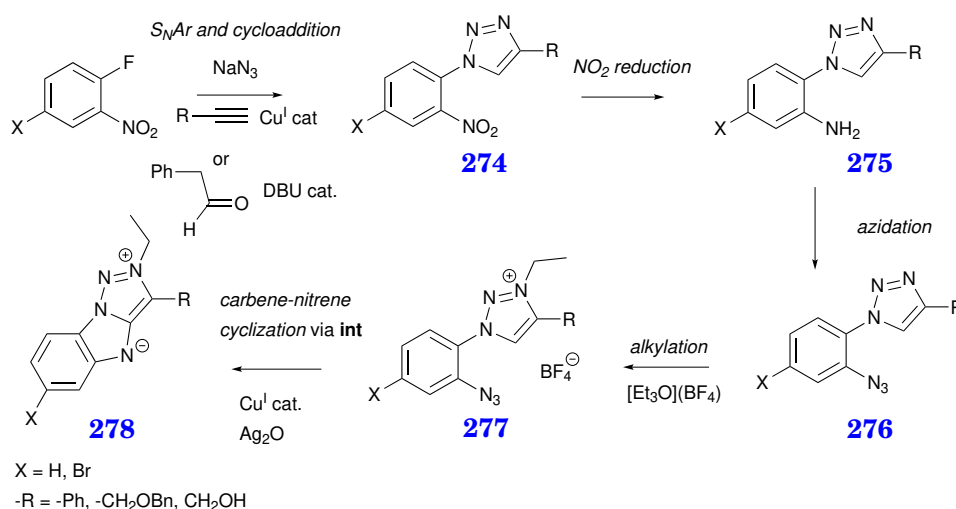
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.20 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.76 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.63 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.40 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.97 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.74 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.61 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  140.8 (bs,  $\text{C}_{\text{q(triazole)}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 121.9 (bs,  $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 121.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 115.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 112.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 51.6 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 47.2 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ) (two  $\text{C}_{\text{q}}$  signals missing). ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  217.1084, found: 217.1092. IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3232, 2934, 1646, 1456, 1385, 1246, 1039, 763.

### 3.4.3 Results and discussion

#### 3.4.3.1 Synthesis

Scheme 3.23 details the general principle of the syntheses described in this article and the structures of the final fluorescent compounds.

The first synthetic step is the construction of the 1,2,3-triazole cycle. To this end, in our previous communication, an organocatalyzed azide-enolate cycloaddition was used<sup>(91)</sup> starting from 1-azido-2-nitrobenzene. In order to avoid the isolation of potentially hazardous<sup>(19)</sup> low molecular weight azides, the synthetic procedure was modified in order to perform the two steps –  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  substitution of fluorine by azide and the cycloaddition – in one-pot conditions. Triazoles **274a** and **274b** were obtained in very good yield and high purity after simple recrystallization by this method. Alternatively, triazoles **274a** and **274d** could be obtained by a one-pot synthetic  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -CuAAC procedure inspired by the conditions reported by Dururgkar et al. in moderate to good yield.<sup>(60)</sup> The use of CuAAC allows the variation of the substituent in position 4 of the triazole ring. In particular, aliphatic substituents could be grafted thanks to the use of propargyl alcohol. It is noteworthy that the synthesis of the brominated compound **274b** failed in the  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -CuAAC protocol, yielding an azide-nitro cycloadduct<sup>(62)</sup> instead (this undesired reaction could also possibly be the reason of limited yield for **274a** and **274d**).



Scheme 3.23 – General synthetic strategy.

The second synthetic step (nitro reduction) could be performed classically by hydrogenation to obtain 1-(2-aminophenyl)-1,2,3-triazoles **275a** and **275d**. However, **275b** could not be obtained by this protocol, due to a total protodebromination

observed during the hydrogenation reaction (reduction of **274b** yielded quantitatively **275a**). An alternative nitro reduction protocol<sup>(58)</sup> using hydrazine as the reductant and *nano*-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> as the catalyst (the latter being generated in situ by the decomposition of Fe(acac)<sub>3</sub>) afforded the desired aniline **275b**.

Azidation of the compound **275d** could be performed straightforwardly *via* a classical diazotation (NaNO<sub>2</sub>/aqueous HCl) followed by formal displacement by the azide ion in a buffered medium. However, **276a** could not be obtained through this procedure due to the very poor solubility of the starting material in aqueous or alcoholic media. Alternative methods with isoamyl nitrite in an acetic acid/sulfuric acid mixture<sup>(92)</sup> for **276a**,<sup>(68)</sup> or with TMSN<sub>3</sub> and *tert*-butyl nitrite<sup>(93)</sup> for **276b** afforded the azide compounds with good yields after chromatographic purification.

The fourth step is the alkylation of the 1,2,3-triazole ring. Preliminary tests showed that only partial conversions could be obtained with alkyl halides even at high temperatures. Hence, we chose to use Meerwein's salt [EtO<sub>3</sub>](BF<sub>4</sub>) instead as a strong alkylating agent. Due to its high instability and safety concerns, a one-pot-two step protocol was used, with the preparation of triethyloxonium tetrafluoroborate<sup>(94)</sup> as the first step, followed by the addition of the required triazole. The procedure afforded the desired alkylated triazoles as tetrafluoroborate salts in good yields and excellent purities after a simple trituration. Compound **277d** could not be obtained directly through this method. The alcohol moiety was protected with a benzyl group with a phase transfer catalysis procedure.<sup>(61)</sup> The benzylated product **276c** could then be alkylated.

The cyclization reaction could be performed in an improved procedure as compared to our previous communication.<sup>(68)</sup> Indeed, while *N*-(2-azidophenyl)-imidazolium could undergo a carbene-nitrene cyclization with 1 eq. NH<sub>3</sub> and 10 mol-% Cu<sup>I</sup> in short durations at room temperature, 1,2,3-triazolium salts required drastic conditions. This was rationalized by considering that the formation of a copper-carbene complex is required albeit the reaction was performed in an only slightly basic medium: triazolium salts display higher p*K<sub>a</sub>*s as compared to imidazolium salts.<sup>(55,56)</sup> However, Ag-NHC could be preformed and isolated, then reacted with copper(I), demonstrating the efficiency of the cyclization process also in the case of triazolium salts. As an improvement to the latter method, a one-pot procedure was devised with triazolium salts **277a-277c** smoothly reacting in presence of one equivalent of silver(I) oxide, NEt<sub>4</sub>Cl and 10 mol-% of CuCl without accumulation of the silver-NHC species. The procedure did not require any experimental precaution (ordinary atmosphere and no need of anhydrous solvents). The corresponding cyclic zwitterionic products were obtained in good yields. For **278d**, the alcohol moiety can be recovered through hydrogenolysis of **278c**.

### 3.4.3.2 Experimental and computational structural data

Monocrystals of **278a** were obtained by slow evaporation of a solution of the compound in acetone. The experimental structure of **278a** was obtained by X-ray crystallography (see supporting information for details). Bond lengths and angles will be described hereafter and are reported in Table 3.2. The optimized structures (DFT levels by B3LYP functional density in gas phase) of series of **278a**, **278b** and **278d** with atoms numbering are shown in Figure 3.5. The selected calculated geometric parameters of the compounds in the ground state are shown in Table 3.2.



The calculated values of **278a** are in good agreement with the experimental results, so that the mean relative error of the calculated bond lengths and angle were 0.003 and 0.005 respectively. The calculated geometric parameters obtained from the modeling of the compounds **278b** and **278d** show a good agreement with the experimental and calculated parameters of the **278a** molecule (Table 3.2). The calculated bond angles for the three compounds are almost similar to each other and also to the experimental values of **278a** compound with slight deviations within 0.01°-2.88°. The calculated dihedral angle C13-C12-C14-C25 (-27.36°) between the triazole and phenyl rings for **278a** is similar to the experimental value (-28.03°) and the calculated value for the same angle is (-27.61°) for **278b**.

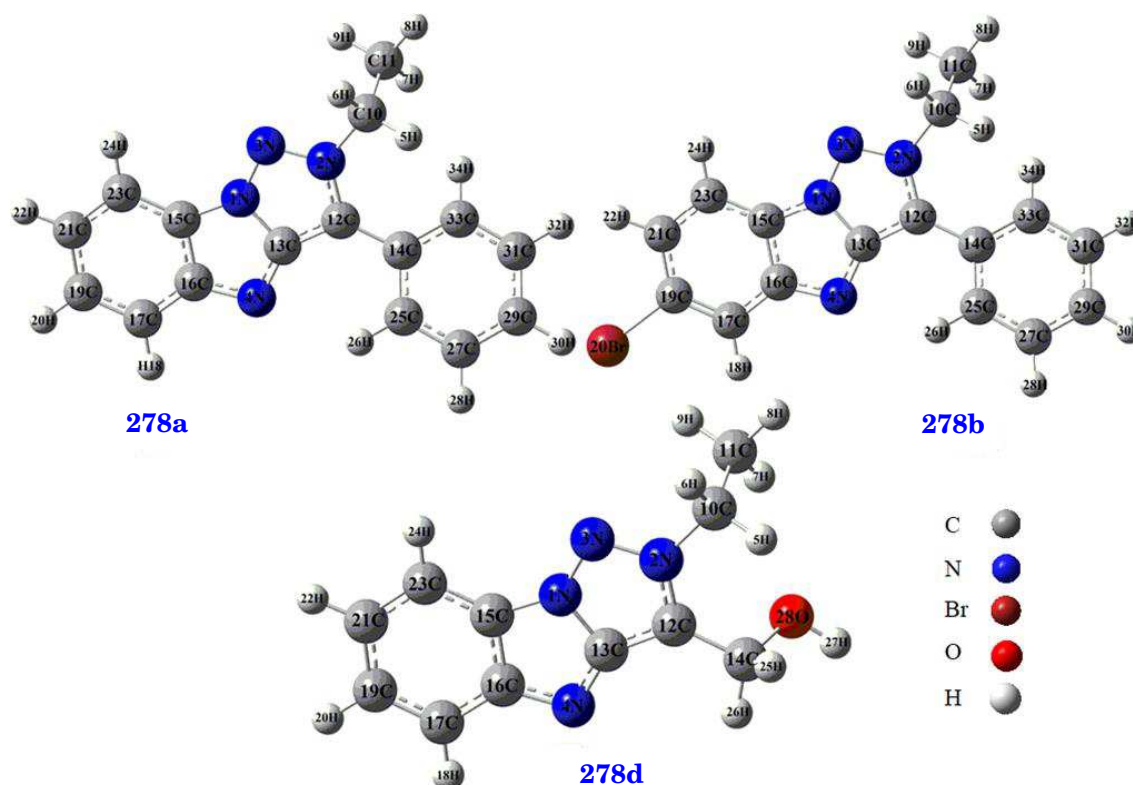
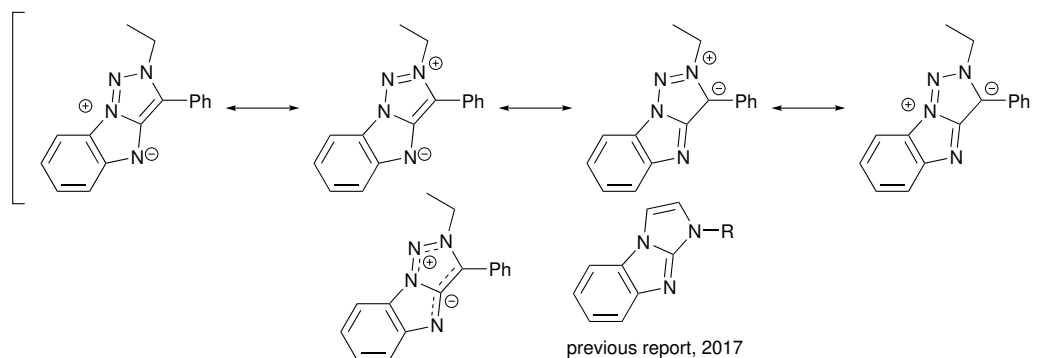


Figure 3.5 – Optimized structures of **278a**, **278b** and **278d**.



Scheme 3.24 – Tentative representation of electron delocalization by resonance forms and comparison with the previously reported product of the cyclization between a nitrene and an imidazol-2-ylidene.

Interestingly, in comparison to the geometry of a standard 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole ring<sup>(95)</sup> the C12-C13 bond is significantly longer indicating it has lost double bond character and N–N bond are of equal length. Indeed, the experimental and theoretical values of bond length of the C12-C13 bond in the compound **278a** are 1.408 Å and 1.415 Å, respectively. The calculated values of the same bond are 1.414 Å and 1.405 Å for **278b** and **278d**, respectively. The shortest C–N bond is the newly formed N4-C13 bond. In our previous report describing the carbene–nitrene cyclization with imidazol-2-ylidene *N*-heterocyclic carbenes, a neutral form could be written with an exocyclic double bond<sup>(68)</sup>  $d_{N=C} = 1,32$  Å. In the case of **278a**, **278b** and **278d**, the structure could be described by a combination of zwitterionic resonance forms highlighting the delocalization of negative and positive charges between N4 and C12, and N1 and N3, respectively and showing a partial double bond character for N4-C13 (Scheme 3.24).

Table 3.2 – Calculated bond lengths (Å) and angles (°) at B3LYP level for **278a**, **278b** and **278d**. Experimental data for **278a** obtained by x-ray crystallography.

	<b>278a</b>		<b>278b</b>	<b>278d</b>
	Exp.	Cal.	Cal.	Cal.
Bond lengths (Å)				
N1-N3	1.337	1.338	1.338	1.340
N1-C15	1.386	1.382	1.382	1.383
N3-N2	1.342	1.342	1.343	1.338
N2-C10	1.471	1.470	1.470	1.469
N4-C13	1.337	1.332	1.333	1.331
N4-C16	1.384	1.380	1.380	1.380
C12-C14	1.459	1.463	1.463	1.487
C12-C13	1.408	1.415	1.414	1.405
C19-Br20	-	-	1.914	-
C14-O28	-	-	-	1.437
Bond angles (°)				
N1-N3-N2	101.82	102.30	102.27	102.17
C13-N4-C16	102.96	103.14	103.08	103.09
C12-N2-C10	130.08	129.34	129.34	127.58
N2-C10-C11	111.70	112.75	112.74	112.44
N2-C12-C14	127.70	128.23	128.25	125.37
C12-C14-O28	-	-	-	109.66
Dihedral angles (°)				
C13-C12-C14-C25	-28.03	-27.36	-27.61	-
C13-C12-C14-C33	150.34	150.17	149.99	-
N2-C12-C14-C33	-32.96	-31.57	-31.87	-
N2-C12-C14-C25	148.68	150.90	150.52	-

### 3.4.4 Spectral characterizations

#### 3.4.4.1 Electronic spectra

The experimental and simulated spectra at TD-DFT/B3LYP level in MeOH solution are shown in Figure 3.6 and data is summarized in Table 3.3. For **278a**, the three absorption bands that were calculated in the ultraviolet region are in good agreement with the experimental data. A strong (oscillator strength  $f = 0.5153$ ) absorption band was predicted at 289 nm and observed experimentally at 285 nm, corresponding to electronic transition HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO (Figure 3.7). Additionally, the low-energy absorption band observed at 359 nm shows a nice correlation with the 375 nm maximum wavelength as predicted from calculations. Analysis of the orbitals indicates that it is a HOMO  $\rightarrow$  LUMO  $\pi$ - $\pi^*$  transition. For **278b**, the experimental electron absorption spectrum shows absorption bands at 360 nm (Band I), 292 nm (Band II) and 251 nm (Band III). These were theoretically obtained at 369 nm, 267 nm and 251 nm, respectively and were assigned to  $\pi$ - $\pi^*$  transition, originating respectively from HOMO, HOMO-1 and HOMO-2 to LUMO.

Table 3.3 – The spin allowed singlet–singlet electronic transition calculated with TD-DFT method and the assignments to the experimental absorption bands for **278a**, **278b** and **278d**.

	$\lambda$ (nm) cal/exp	$f/A_{exp}(\lambda_{max})$	E (eV)	Major contribution	Contribution (Coeff %)
<b>278a</b>					
Band I	375/359	0.1362/0.570	3.2996	HOMO $\rightarrow$ LUMO	97.68
Band II	289/285	0.5153/2.184	4.2833	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO	82.74
Band III	255/240	0.0179/2.881	4.8552	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO	61.39
<b>278b</b>					
Band I	369/360	0.1311/0.625	3.3549	HOMO $\rightarrow$ LUMO	97.55
Band II	297/292	0.6223/2.422	4.1721	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO	74.43
Band III	264/251	0.2029/3.282	4.6910	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO	91.80
<b>278d</b>					
Band I	356/324 <sup>a</sup> ; 355 <sup>b</sup>	0.0824/0.301 <sup>a</sup> 0.152 <sup>b</sup>	3.4736	HOMO $\rightarrow$ LUMO	97.68
Band II	265/268 <sup>a</sup> ; 261 <sup>b</sup>	0.3505/0.622 <sup>a</sup> 0.400 <sup>b</sup>	4.6661	HOMO $\rightarrow$ LUMO+1	72.32
Band III	237/226 <sup>a</sup> ; 240 <sup>b</sup>	0.4477/2.009 <sup>a</sup> 1.333 <sup>b</sup>	5.2196	HOMO $\rightarrow$ LUMO+4	33.54

<sup>a</sup> concentrated solution:  $10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>.

<sup>b</sup> diluted solution  $5 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>.

In contrast with **278a** and **278b**, the experimental spectrum of **278d** proved to be concentration dependent (ESI for details). High dilution UV-vis data match well with computational results. The rationale for this concentration dependence is currently unknown. For **278d** in diluted solution, a few important absorptions

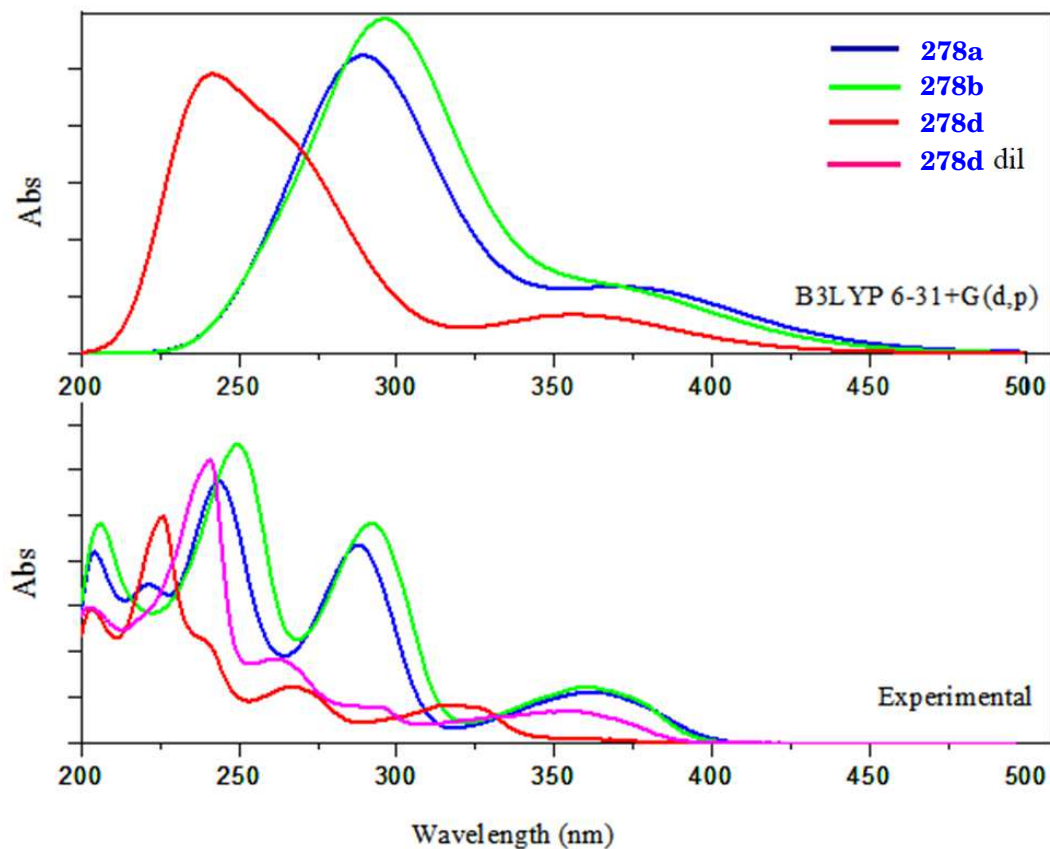


Figure 3.6 – Experimental and simulated electronic absorption spectra of **278a**, **278b**, **278d** at  $10^{-4}$  mol L $^{-1}$  diluted **278d** at  $5 \times 10^{-5}$  mol L $^{-1}$  (intensity multiplied by 2 for the sake of comparison).

bands observed experimentally are 355, 261 and 226 nm which were calculated at 356, 265 and 237 nm for Band I, Band II and Band III, respectively. The calculations were also able to reproduce band intensities as the oscillator strengths trends closely matched the absorbance trends for each compound at a given concentration. The set of three bands obtained theoretically were attributed to HOMO  $\rightarrow$  LUMO/LUMO+1/LUMO+4  $\pi$ - $\pi^*$  transitions.

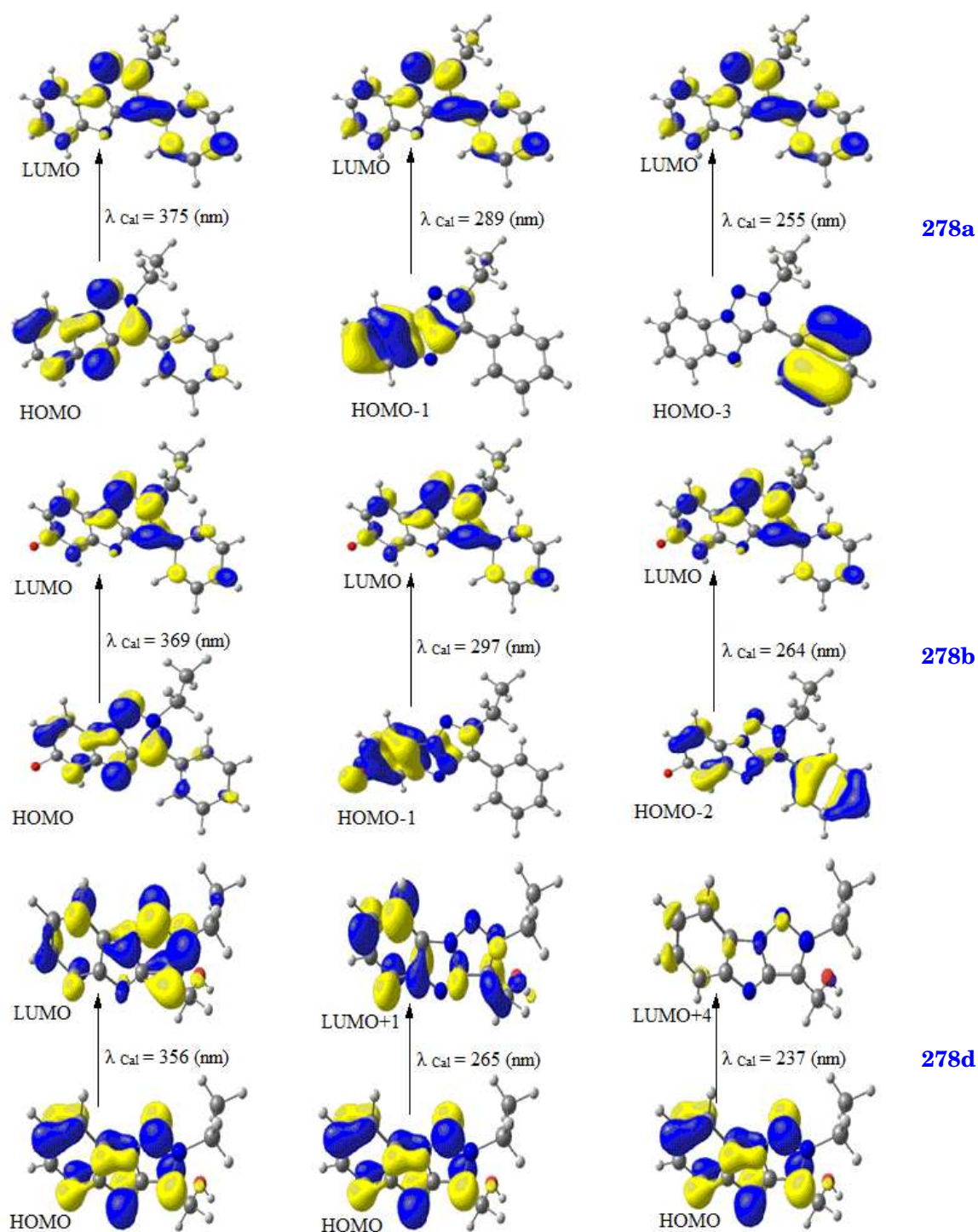


Figure 3.7 – Isodensity plots of the molecular orbitals of **278a**, **278b** and **278d** implied in electronic transitions.

### 3.4.4.2 Fluorescence spectra

Experimental fluorescence emission and excitation spectra recorded in methanol are shown in Figure 3.8, for the lowest-energy excitation band (see ESI for excitation and emission data for higher energy excitations). Whatever the excitation band an intense and broad blue emission was observed, with a subtle colour nuance difference visible to the naked eye. Stokes shifts were in range 93 to 125 nm (see Table 3.4 for details). Quantum yields were determined by using quinine sulfate as standard.<sup>(96,97)</sup> **278a** and **278b** display similar quantum yields in the 25% range. For **278d**, the quantum yield could not be determined with the same accuracy but, from the calculated UV-visible spectra registered at lower concentration and UV-visible spectra, it was estimated to be quite similar to the other compounds.

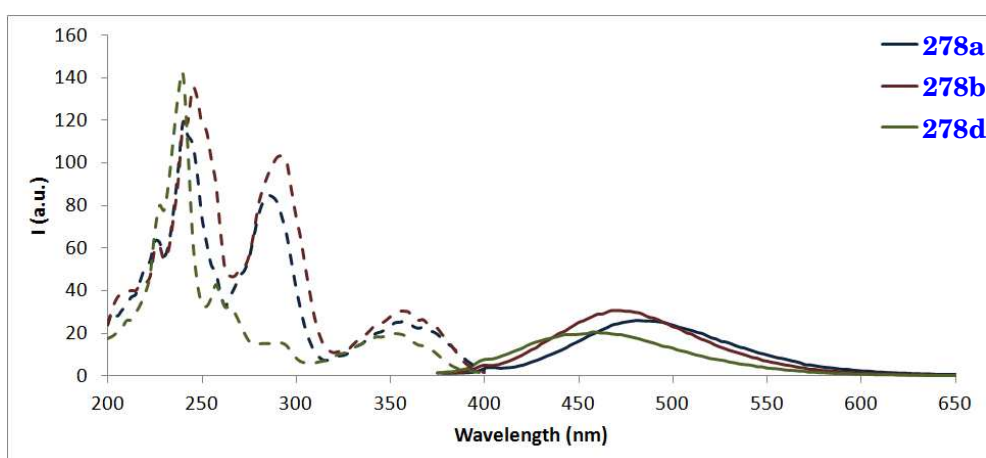


Figure 3.8 – Experimental fluorescence spectra of **278a**, **278b** and **278d** compounds in methanol solution. Excitation spectra (dashed) recorded for maximum emission wavelengths. Emission spectra (plain) recorded for maximum excitation wavelengths (Table 3.4) Concentration:  $5 \times 10^{-7}$  mol L<sup>-1</sup>.

Table 3.4 – Experimental fluorescence data for **278a**, **278b** and **278d** in methanol including quantum yield determined using quinine sulfate as standard.

Compounds	$\lambda_{exc}$ (nm)	$\lambda_{em}$ (nm)	Stokes shift (nm)	$\Phi$ (%)
<b>278a</b>	358	483	125	25
<b>278b</b>	355	470	115	26
<b>278d</b>	355	448	93	≈ 20

The fluorescence spectra of compounds **278a**, **278b** and **278d** were calculated in methanol. Excitation bands may be assigned to  $\pi$ - $\pi^*$  S0  $\rightarrow$  S1 (HOMO  $\rightarrow$  LUMO) transition (Figure 3.9 and Table 3.5). For the series of three compounds the broad intense blue emission band was reproduced by our computations for the lowest energy excitation. Theoretical results were also able to reproduce the hierarchy between emission wavelengths  $\lambda_{em}(\mathbf{278a}) > \lambda_{em}(\mathbf{278b}) > \lambda_{em}(\mathbf{278d})$ . For higher energy excitations, the discrepancy between experimental and computational data could

be easily rationalized by considering that very efficient non-radiative processes convert high energy excited states into S1, which is amenable to radiative decay in the same conditions as direct excitation.

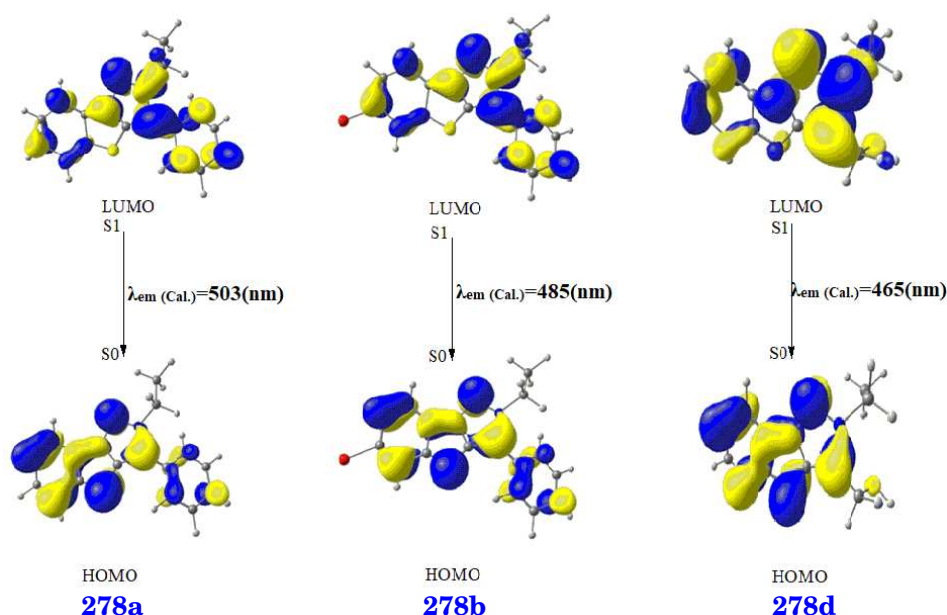


Figure 3.9 – Difference density for S1-S0, for the emission of **278a**, **278b** and **278d** compounds by the TDDFT method. See also ESI.

Table 3.5 – Calculated excitation and emission wavelength  $\lambda$  (nm), oscillator strength (f) for **278a**, **278b** and **278d** in methanol.

Compounds	$\lambda_{exc}$ (nm)	$\lambda_{em}$ (nm)	Strength (f)
	cal.	cal.	
<b>278a</b>	255	446	0.1995
	289	435	0.3068
	375	<b>503</b>	0.1870
<b>278b</b>	264	424	0.3120
	297	424	0.3119
	369	<b>485</b>	0.2287
<b>278d</b>	237	380	0.1343
	265	392	0.1240
	356	<b>465</b>	0.0945

### 3.4.5 Conclusion

In this paper, we have reported three benzo[4, 5]imidazo-3-ide-[1, 2-c]-2-alkyl-1,2,3-triazol-2-ium fluorescent compounds. One of the compounds was characterized by X-ray diffraction and the complete set was optimized by DFT showing

excellent consistency and agreement with experimental structural data. The theoretical study of the set of compounds in terms of structural parameters, IR spectra, UV-visible absorption and fluorescence spectra gives values in excellent agreement with the experimental data and provides rationalization of the UV-vis absorption and fluorescence properties, which arise essentially from the newly formed mesoionic heterocycle. In future studies, computational chemistry could be used in a predictive fashion regarding photophysical properties. The conciseness and efficiency of the syntheses relying on modular 'Click' synthetic steps associated with photophysical results showing the tunability of fluorescence properties by synthetic means advocates use of this approach for the preparation of tailor-made fluorescent compounds. Moreover, accessible reactive sites in our compounds hint at post-functionalization opportunities.

**Conflicts of interest**

There are no conflicts to declare.

**Acknowledgements**

The participation of Leslie Bitard, Déborah Cardoso and Sabine Boucheret (undergraduate students) is acknowledged. K. F. thanks the French Ministry of Higher Education, Research and Innovation for his PhD fellowship. The authors acknowledge the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research, and the Algerian Directorate General for Scientific Research and Technological Development for support of this work.



## 3.5 Compléments

### 3.5.1 Synthèse d'un triazole portant un CF<sub>3</sub>

Après la rédaction de cet article, la synthèse du triazole portant un CF<sub>3</sub> a été réalisée avec succès. La méthode utilisée est similaire à celle requise pour le composé portant un brome. Le procédé se fait de manière *one-pot, two steps*. Tout d'abord le composé azoturé **283** est obtenu *via* la S<sub>N</sub>Ar du fluore par un ion N<sub>3</sub><sup>-</sup> (Schéma 3.25). Le composé **283** réagit ensuite avec le phénylacétaldéhyde **284** dans une réaction d'«organo click» catalysée par le DBU.<sup>(91)</sup>

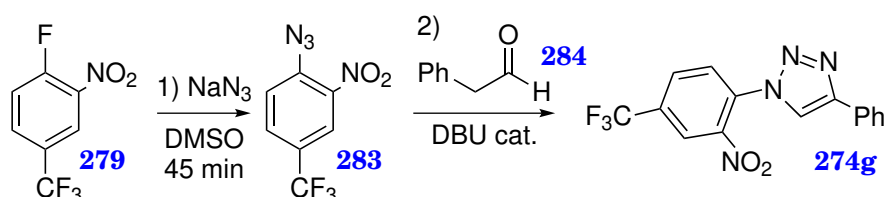


Schéma 3.25 – Synthèse du triazole **274g**.

Le produit **274g** est donc accessible mais il faut prendre des précautions pour éviter la formation du cycloadduit **280**. La suite de la voie de synthèse utilisée pour obtenir un composé cyclisé sera prochainement étudiée avec ce composé.

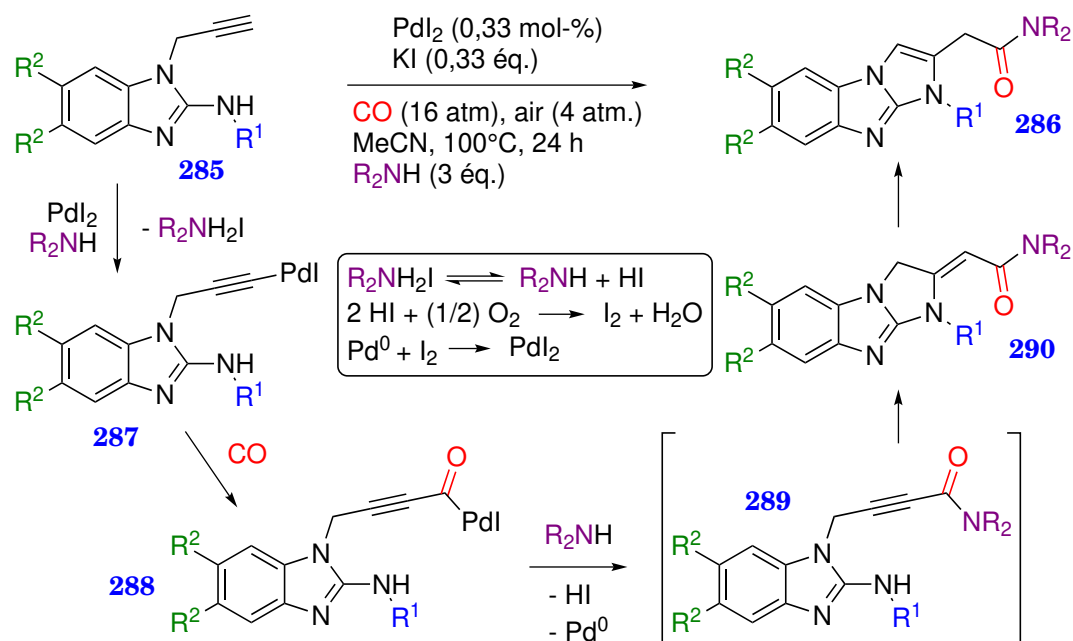
### 3.5.2 Voie alternative de synthèse de composés analogues

Il existe d'autres méthodes de synthèse pour obtenir des 1H-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazoles qui ne nécessitent pas la présence d'un centre pré-carbénique dans la molécule. Par exemple, récemment, Veltri *et al.* ont présenté la synthèse de **286** *via* une aminocarbonylation-hétérocyclisation oxydante catalysée par du PdI<sub>2</sub> (Schéma 3.26).<sup>(98)</sup>

Dans cette réaction le composé **285** réagit avec PdI<sub>2</sub> pour donner le complexe Pd-alcynure, l'amine secondaire servant de base. Le monoxyde de carbone s'insère dans la liaison C-Pd pour donner le composé **288**. L'amine secondaire agit comme un nucléophile et substitue le palladium qui est réduit. L'intermédiaire **289** subit une addition intramoléculaire pour former le composé **290**. Le produit **286** se forme par tautomérie.

Dans cette réaction, l'air permet d'amener du dioxygène au milieu. Celui-ci sert à réduire les ions I<sup>-</sup> présents. Le diiode ainsi formé permet de réoxyder le Pd<sup>0</sup> pour donner du PdI<sub>2</sub>.

Pour ce procédé, il est nécessaire de travailler à haute pression et température élevée.

Sch\u00e9ma 3.26 – Synth\u00e8se du compos\u00e9 **286** par Veltri *et al.* <sup>(98)</sup>

### 3.6 Conclusion

Par rapport \u00e0 des m\u00e9thodes de synth\u00e8ses classiques, notre proc\u00e9d\u00e9 permet d'acc\u00e9der \u00e0 des compos\u00e9s tricycliques en conditions douces. En effet, la plupart des m\u00e9thodes de synth\u00e8ses pour ces compos\u00e9s n\u00e9cessitent de chauffer \u00e0 haute temp\u00e9rature et l'utilisation de bases ou d'acides forts.

Par contre, pour nos compos\u00e9s il est n\u00e9cessaire d'obtenir des cations qui d\u00e9pendent de la nucl\u00e9ophilie des h\u00e9t\u00e9rocycles utilis\u00e9s. Ceci peut \u00eatre illustr\u00e9 par la difficult\u00e9 que nous avons eue \u00e0 obtenir les sels de 1,2,3-triazolium. Aucun des d\u00e9riv\u00e9s halog\u00e9n\u00e9s test\u00e9s n'ont permis d'alkyler le triazole, nous avons d\u00fb alors avoir recours au sel de Meerwein ([OEt<sub>3</sub>](BF<sub>4</sub>)).

De plus, comme notre objectif est d'\u00e9viter les purifications de nos compos\u00e9s par chromatographie sur colonne, il est n\u00e9cessaire que les sels d'azolium, pr\u00e9curseurs de ces produits tricycliques, soient extr\u00eamement purs.

### Bibliographie

- [1] C. GIBARD, D. AVIGNANT, F. CISNETTI et A. GAUTIER, « CuAAC Functionalization of Azide-Tagged Copper(I)-NHCs Acting as Catalyst and Substrate », *Organometallics*, vol. 31, no. 22, p. 7902–7908, 2012. (Page(s) 93, 94, 104).
- [2] C. UTTAMAPINANT, A. TANGPEERACHAIKUL, S. GRECIAN, S. CLARKE, U. SINGH, P. SLADE, K. R. GEE et A. Y. TING, « Fast, Cell-Compatible Click Chemistry with Copper-Chelating Azides for Biomolecular Labeling », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, no. 24, p. 5852–5856, 2012. (Page(s) 94, 104).
- [3] V. BEVILACQUA, M. KING, M. CHAUMONTET, M. NOTHISEN, S. GABILLET, D. BUISSON, C. PUENTE, A. WAGNER et F. TARAN, « Copper-Chelating Azides for Efficient

- Click Conjugation Reactions in Complex Media », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, no. 23, p. 5872–5876, 2014. (Page(s) 94, 104).
- [4] A. SALLUSTRAU, S. BREGANT, C. CHOLLET, D. AUDISIO et F. TARAN, « Scalable and practical synthesis of clickable Cu-chelating azides », *Chem. Commun.*, p. 2–5, 2017. (Page(s) 94).
- [5] Y. SU, L. LI, H. WANG, X. WANG et Z. ZHANG, « All-in-One azides : empowered click reaction for in vivo labeling and imaging of biomolecules », *Chem. Commun.*, vol. 52, no. 10, p. 2185–2188, 2016. (Page(s) 94).
- [6] D. RASALE, K. PATIL, B. SAUTER, S. GEIGLE, S. ZHANYBEKOVA et D. GILLINGHAM, « A new water soluble copper *N*-heterocyclic carbene complex delivers mild O<sup>6</sup>G-selective RNA alkylation », *Chem. Commun.*, vol. 54, no. 66, p. 9174–9177, 2018. (Page(s) 94, 95).
- [7] H. C. BROWN, *Organic Syntheses via Boranes*. Aldrich Chemical Co., 1997. (Page(s) 95).
- [8] A. J. BLAKE, B. A. J. CLARK, H. MCNAB et C. C. SOMMERVILLE, « Gas-phase pyrolysis of 1-(2-azidophenyl)imidazole », *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, no. 11, p. 1605–1608, 1997. (Page(s) 95, 104, 105).
- [9] F. CISNETTI, P. LEMOINE, M. EL-GHOZZI, D. AVIGNANT et A. GAUTIER, « Copper(I) thiophenolate in copper *N*-heterocyclic carbene preparation », *Tetrahedron Lett.*, vol. 51, no. 40, p. 5226–5229, 2010. (Page(s) 96, 97).
- [10] J. NITSCH, F. LACEMON, A. LORBACH, A. EICHHORN, F. CISNETTI et A. STEFFEN, « Cuprophilic interactions in highly luminescent dicopper(I)-NHC-picoyl complexes - fast phosphorescence or TADF? », *Chem. Commun.*, vol. 52, no. 14, p. 2932–2935, 2016. (Page(s) 96, 97, 104, 105, 106).
- [11] S. OH, S. KIM, S. KONG, G. YANG, N. LEE, D. HAN, J. GOO, J. L. SIQUEIRA-NETO, L. H. FREITAS-JUNIOR et R. SONG, « Synthesis and biological evaluation of 2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazole derivatives against *Leishmania donovani* and *Trypanosoma cruzi* », *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 84, p. 395–403, 2014. (Page(s) 97).
- [12] B. R. M. LAKE, M. R. CHAPMAN et C. E. WILLANS, « *N*-Heterocyclic carbenes ; partakers not just spectators », in *Organomet. Chem.*, p. 107–139, 2016. (Page(s) 97, 103).
- [13] X. HU et K. MEYER, « Terminal Cobalt(III) Imido Complexes Supported by Tris(Carbene) Ligands : Imido Insertion into the Cobalt-Carbene Bond », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, no. 50, p. 16322–16323, 2004. (Page(s) 97, 98, 103, 108).
- [14] E. M. ZOLNHOFFER, M. KÄSS, M. M. KHUSNIYAROV, F. W. HEINEMANN, L. MARON, M. van GASTEL, E. BILL et K. MEYER, « An Intermediate Cobalt(IV) Nitrido Complex and its *N*-Migratory Insertion Product », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, no. 42, p. 15072–15078, 2014. (Page(s) 98, 99, 103, 108).
- [15] C. BESSON, J.-H. MIREBEAU, S. RENAUDINEAU, S. ROLAND, S. BLANCHARD, H. VEZIN, C. COURILLON et A. PROUST, « Addition of *N*-Heterocyclic Carbenes to a Ruthenium(VI) Nitrido Polyoxometalate : a New Route to Cyclic Guanidines », *Inorg. Chem.*, vol. 50, no. 6, p. 2501–2506, 2011. (Page(s) 98, 99, 103, 108).

- [16] D. M. KHRAMOV et C. W. BIELAWSKI, « Triazene formation via reaction of imidazol-2-ylidenes with azides », *Chem. Commun.*, no. 39, p. 4958–4960, 2005. (Page(s) 98, 100).
- [17] D. M. KHRAMOV et C. W. BIELAWSKI, « Donor-Acceptor Triazenes : Synthesis, Characterization, and Study of Their Electronic and Thermal Properties », *J. Org. Chem.*, vol. 72, no. 25, p. 9407–9417, 2007. (Page(s) 98, 100).
- [18] D. J. COADY et C. W. BIELAWSKI, « *N*-Heterocyclic Carbenes : Versatile Reagents for Postpolymerization Modification », *Macromolecules*, vol. 39, no. 26, p. 8895–8897, 2006. (Page(s) 100).
- [19] S. BRÄSE, C. GIL, K. KNEPPER et V. ZIMMERMANN, « Organic Azides : An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, no. 33, p. 5188–5240, 2005. (Page(s) 100, 105, 112, 122).
- [20] Y. M. BADIEI, A. KRISHNASWAMY, M. M. MELZER et T. H. WARREN, « Transient Terminal Cu-Nitrene Intermediates from Discrete Dicopper Nitrenes », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, no. 47, p. 15056–15057, 2006. (Page(s) 100, 101).
- [21] Y. M. BADIEI, A. DINESCU, X. DAI, R. M. PALOMINO, F. W. HEINEMANN, T. R. CUNDARI et T. H. WARREN, « Copper-Nitrene Complexes in Catalytic C–H Amination », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 47, no. 51, p. 9961–9964, 2008. (Page(s) 101).
- [22] K. SUN, R. SACHWANI, K. J. RICHERT et T. G. DRIVER, « Intramolecular Ir(I)-Catalyzed Benzylic C–H Bond Amination of *ortho*-Substituted Aryl Azides », *Org. Lett.*, vol. 11, no. 16, p. 3598–3601, 2009. (Page(s) 101).
- [23] C. KONG et T. G. DRIVER, « Rh<sub>2</sub>(II)-Catalyzed Ester Migration to Afford 3*H*-Indoles from Trisubstituted Styryl Azides », *Org. Lett.*, vol. 17, no. 4, p. 802–805, 2015. (Page(s) 101, 102).
- [24] M. N. HOPKINSON, C. RICHTER, M. SCHEDLER et F. GLORIUS, « An overview of *N*-heterocyclic carbenes », *Nature*, vol. 510, no. 7506, p. 485–496, 2014. (Page(s) 103).
- [25] C. VALENTE, S. ÇALIMSIZ, K. H. HOI, D. MALLIK, M. SAYAH et M. G. ORGAN, « The Development of Bulky Palladium NHC Complexes for the Most-Challenging Cross-Coupling Reactions », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, no. 14, p. 3314–3332, 2012. (Page(s) 103).
- [26] S. P. NOLAN, « The Development and Catalytic Uses of *N*-Heterocyclic Carbene Gold Complexes », *Acc. Chem. Res.*, vol. 44, no. 2, p. 91–100, 2011. (Page(s) 103).
- [27] F. LAZREG, F. NAHRA et C. S. CAZIN, « Copper-NHC complexes in catalysis », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 293-294, p. 48–79, 2015. (Page(s) 103).
- [28] S. DÍEZ-GONZÁLEZ, éd., *N-Heterocyclic Carbenes*. RSC Catalysis Series, The Royal Society of Chemistry, 2011. (Page(s) 103).
- [29] S. WÜRTEMBERGER-PIETSCH, U. RADIUS et T. B. MARDER, « 25 years of *N*-heterocyclic carbenes : activation of both main-group element-element bonds and NHCs themselves », *Dalton Trans.*, vol. 45, no. 14, p. 5880–5895, 2016. (Page(s) 103).

- [30] N. D. HARROLD, R. WATERMAN, G. L. HILLHOUSE et T. R. CUNDARI, « Group-Transfer Reactions of Nickel-Carbene and -Nitrene Complexes with Organoazides and Nitrous Oxide that Form New C=N, C=O, and N=N Bonds », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, no. 36, p. 12872–12873, 2009. (Page(s) 103).
- [31] G. D. WILLIAMS, G. L. GEOFFROY, R. R. WHITTLE et A. L. RHEINGOLD, « Formyl, acyl, and carbene derivatives of  $\text{Fe}_3(\mu_3\text{-EPh})_2(\text{CO})_9$  (E = nitrogen or phosphorus). Unique examples of carbene-nitrene and carbene-phosphinidene coupling », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 107, no. 3, p. 729–731, 1985. (Page(s) 103).
- [32] K.-H. CHAN, X. GUAN, V. K.-Y. LO et C.-M. CHE, « Elevated Catalytic Activity of Ruthenium(II)-Porphyrin-Catalyzed Carbene/Nitrene Transfer and Insertion Reactions with *N*-Heterocyclic Carbene Ligands », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, no. 11, p. 2982–2987, 2014. (Page(s) 104).
- [33] C. TUBARO, A. BIFFIS, R. GAVA, E. SCATTOLIN, A. VOLPE, M. BASATO, M. M. DÍAZ-REQUEJO et P. J. PEREZ, « Polynuclear Copper(I) Complexes with Chelating Bis- and Tris-*N*-Heterocyclic Carbene Ligands : Catalytic Activity in Nitrene and Carbene Transfer Reactions », *European J. Org. Chem.*, vol. 2012, no. 7, p. 1367–1372, 2012. (Page(s) 104).
- [34] H. IBRAHIM, C. GIBARD, C. HESLING, R. GUILLOT, L. MOREL, A. GAUTIER et F. CISNETTI, « 'Auto-click' functionalization for diversified copper(I) and gold(I) NHCs », *Dalton Trans.*, vol. 43, no. 19, p. 6981–6989, 2014. (Page(s) 104).
- [35] M. BARZ, E. HERDTWECK et W. R. THIEL, « Transition Metal Complexes with Organoazide Ligands : Synthesis, Structural Chemistry, and Reactivity », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 37, no. 16, p. 2262–2265, 1998. (Page(s) 104).
- [36] S. CENINI, E. GALLO, A. CASELLI, F. RAGAINI, S. FANTAUZZI et C. PIANGIOLINO, « Coordination chemistry of organic azides and amination reactions catalyzed by transition metal complexes », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 250, no. 11-12, p. 1234–1253, 2006. (Page(s) 104).
- [37] C. GIBARD, H. IBRAHIM, A. GAUTIER et F. CISNETTI, « Simplified Preparation of Copper(I) NHCs Using Aqueous Ammonia », *Organometallics*, vol. 32, no. 15, p. 4279–4283, 2013. (Page(s) 104, 105, 106, 116).
- [38] L. M. WERBEL et M. L. ZAMORA, « Synthesis of fused imidazo-heterocyclic systems », *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 2, no. 3, p. 287–290, 1965. (Page(s) 105).
- [39] H. OGURA, H. TAKAYANAGI, Y. YAMAZAKI, S. YONEZAWA, H. TAKAGI, S. KOBAYASHI, T. KAMIOKA et K. KAMOSHITA, « Heterocyclic compounds. 10. Synthesis of some imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles with potent analgetic activities », *J. Med. Chem.*, vol. 15, no. 9, p. 923–926, 1972. (Page(s) 105).
- [40] T. A. KUZ'MENKO, L. N. DIVAEVA, A. S. MORKOVNIK, V. A. ANISIMOVA, G. S. BORODKIN et V. V. KUZ'MENKO, « 1-Acylmethylbenzimidazole-2-sulfonic acids and their cyclization by *N*-nucleophiles », *Russ. J. Org. Chem.*, vol. 50, no. 5, p. 716–724, 2014. (Page(s) 105).
- [41] T. SCHAEFER, T. M. FIGUEIRA DUARTE, C. SCHILDKNECHT, N. LANGER, U. HEINEMEYER, H. WOLLEB, S. WATANABE, C. LENNARTZ, G. WAGENBLAST, A. WOLLEB, K. BARDON et F. L. BENEDITO, « 4*H*-Imidazo[1,2-*a*]imidazoles for Electronic Applications », 2012. (Page(s) 105).

- [42] X. WANG, Y. JIN, Y. ZHAO, L. ZHU et H. FU, « Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Intramolecular C-H Amination Leading to Imidazobenzimidazole Derivatives », *Org. Lett.*, vol. 14, no. 2, p. 452–455, 2012. (Page(s) 105).
- [43] P. SUBRAMANIAN et K. P. KALIAPPAN, « A Unified Strategy Towards *N*-Aryl Heterocycles by a One-Pot Copper-Catalyzed Oxidative C-H Amination of Azoles », *European J. Org. Chem.*, vol. 2014, no. 27, p. 5986–5997, 2014. (Page(s) 105).
- [44] G. YUAN, H. LIU, J. GAO, H. XU, L. JIANG, X. WANG et X. LV, « An efficient and facile synthesis of benzimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles via copper-catalyzed domino addition/double cyclization », *RSC Adv.*, vol. 4, no. 42, p. 21904–21908, 2014. (Page(s) 105, 107).
- [45] G. YUAN, H. LIU, J. GAO, K. YANG, Q. NIU, H. MAO, X. WANG et X. LV, « Copper-Catalyzed Domino Addition/Double Cyclization : An Approach to Polycyclic Benzimidazole Derivatives », *J. Org. Chem.*, vol. 79, no. 4, p. 1749–1757, 2014. (Page(s) 105).
- [46] E. T. HENNESSY et T. A. BETLEY, « Complex *N*-Heterocycle Synthesis via Iron-Catalyzed, Direct C-H Bond Amination », *Science*, vol. 340, no. 6132, p. 591–595, 2013. (Page(s) 105).
- [47] T. G. DRIVER, « C–H bond functionalization : An aminated reaction », *Nat. Chem.*, vol. 5, no. 9, p. 736–738, 2013. (Page(s) 105).
- [48] J. JIAO, K. MURAKAMI et K. ITAMI, « Catalytic Methods for Aromatic C-H Amination : An Ideal Strategy for Nitrogen-Based Functional Molecules », *ACS Catal.*, vol. 6, no. 2, p. 610–633, 2016. (Page(s) 105).
- [49] B. J. STOKES et T. G. DRIVER, « Transition Metal-Catalyzed Formation of *N*-Heterocycles via Aryl- or Vinyl C-H Bond Amination », *European J. Org. Chem.*, vol. 2011, no. 22, p. 4071–4088, 2011. (Page(s) 105).
- [50] A. L. PUMPHREY, H. DONG et T. G. DRIVER, « Rh<sup>II</sup><sub>2</sub>-Catalyzed Synthesis of  $\alpha$ -,  $\beta$ -, or  $\delta$ -Carbolines from Aryl Azides », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, no. 24, p. 5920–5923, 2012. (Page(s) 105).
- [51] M. AIN KHAN et V. L. RIBEIRO TEIXEIRA, « Tetracyclic Heteroaromatic Systems. Part II. Benzimidazo [1,2-*a*] Benzimidazoles », *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, vol. 463, no. 3, p. 168–170, 2000. (Page(s) 105).
- [52] J. C. Y. LIN, R. T. W. HUANG, C. S. LEE, A. BHATTACHARYYA, W. S. HWANG et I. J. B. LIN, « Coinage Metal-*N*-Heterocyclic Carbene Complexes », *Chem. Rev.*, vol. 109, no. 8, p. 3561–3598, 2009. (Page(s) 106).
- [53] V. V. KUZ'MENKO, T. A. KUZ'MENKO, A. F. POZHARSKII, V. N. DORON'KIN, N. L. CHIKINA et S. S. POZHARSKAYA, « 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]benzimidazoles : Tautomerism and alkylation », *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 25, no. 2, p. 168–179, 1989. (Page(s) 107).
- [54] V. A. CHUIGUK et A. G. MAIDANNIK *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, vol. 12, p. 1695, 1980. (Page(s) 107, 116).
- [55] E. M. HIGGINS, J. A. SHERWOOD, A. G. LINDSAY, J. ARMSTRONG, R. S. MASSEY, R. W. ALDER et A. C. O'DONOGHUE, «  $pK_a$ s of the conjugate acids of *N*-heterocyclic carbenes in water », *Chem. Commun.*, vol. 47, no. 5, p. 1559–1561, 2011. (Page(s) 108, 123).

- [56] K. F. DONNELLY, A. PETRONILHO et M. ALBRECHT, « Application of 1,2,3-triazolyliidenes as versatile NHC-type ligands : synthesis, properties, and application in catalysis and beyond », *Chem. Commun.*, vol. 49, no. 12, p. 1145–1159, 2013. (Page(s) 108, 123).
- [57] L. BENHAMOU, E. CHARDON, G. LAVIGNE, S. BELLEMIN-LAPONNAZ et V. CÉSAR, « Synthetic Routes to *N*-Heterocyclic Carbene Precursors », *Chem. Rev.*, vol. 111, no. 4, p. 2705–2733, 2011. (Page(s) 109).
- [58] D. CANTILLO, M. BAGHBAZADEH et C. O. KAPPE, « In Situ Generated Iron Oxide Nanocrystals as Efficient and Selective Catalysts for the Reduction of Nitroarenes using a Continuous Flow Method », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, no. 40, p. 10190–10193, 2012. (Page(s) 110, 123).
- [59] M. C. BRYAN, D. WERNICK, C. D. HEIN, J. V. PETERSEN, J. W. ESCHELBACH et E. M. DOHERTY, « Evaluation of a commercial packed bed flow hydrogenator for reaction screening, optimization, and synthesis », *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 7, p. 1141–1149, 2011. (Page(s) 112).
- [60] K. A. DURURGKAR, R. G. GONNADE et C. RAMANA, « A Cu(I)-promoted one-pot 'SNAr-click reaction' of fluoronitrobenzenes », *Tetrahedron*, vol. 65, no. 20, p. 3974–3979, 2009. (Page(s) 112, 122).
- [61] W. SZEJA, I. FOKT et G. GRYNKIEWICZ, « Benzylation of sugar polyols by means of the PTC method », *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, vol. 108, no. 6, p. 224–226, 1989. (Page(s) 113, 123).
- [62] P. B. GHOSH, B. TERNAI et M. W. WHITEHOUSE, « Potential antileukemic and immunosuppressive drugs. 3. Effects of homocyclic ring substitution on the in vitro drug activity of 4-nitrobenzo-2,1,3-oxadiazoles (4-nitrobenzofurazans) and their N-oxides (4-nitrobenzofuroxans) », *J. Med. Chem.*, vol. 15, no. 3, p. 255–260, 1972. (Page(s) 113, 122).
- [63] M. D. HEAGY, « New Fluorophore Design », in *Chemosens. Princ. Strateg. Appl.* (B. WANG et E. V. ANSLYN., édés), p. 253–273, 2011. (Page(s) 115).
- [64] T. UENO et T. NAGANO, « Fluorescent probes for sensing and imaging », *Nat. Methods*, vol. 8, no. 8, p. 642–645, 2011. (Page(s) 115).
- [65] H. KOBAYASHI, M. OGAWA, R. ALFORD, P. L. CHOYKE et Y. URANO, « New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging », *Chem. Rev.*, vol. 110, no. 5, p. 2620–2640, 2010. (Page(s) 115).
- [66] A. MARTIN, C. LONG, R. J. FORSTER et T. E. KEYES, « Near IR emitting BODIPY fluorophores with mega-stokes shifts », *Chem. Commun.*, vol. 48, no. 45, p. 5617, 2012. (Page(s) 116).
- [67] M. GONÇALVES et T. SAMEIRO, « Fluorescent Labeling of Biomolecules with Organic Probes », *Chem. Rev.*, vol. 109, no. 1, p. 190–212, 2009. (Page(s) 116).
- [68] K. FAUCHÉ, L. NAUTON, L. JOUFFRET, F. CISNETTI et A. GAUTIER, « A catalytic intramolecular nitrene insertion into a copper(I)-*N*-heterocyclic carbene bond yielding fused nitrogen heterocycles », *Chem. Commun.*, vol. 53, no. 15, p. 2402–2405, 2017. (Page(s) 116, 120, 121, 123, 125).

- [69] D. SCHWEINFURTH, L. HETTMANCZYK, L. SUNTRUP et B. SARKAR, « Metal Complexes of Click-Derived Triazoles and Mesoionic Carbenes : Electron Transfer, Photochemistry, Magnetic Bistability, and Catalysis », *Z. Anorg. Allg. Chem.*, vol. 643, no. 9, p. 554–584, 2017. (Page(s) 116).
- [70] A. MESSMER et A. GELLÉRI, « Synthesis of 1,3-Triaryl[1,2,3]triazolo[5,1-b]-benzothiazolium and -benzimidazolium Salts, and of 1,3-Diphenyl[1,2,3]triazolo[1,5-a]benzimidazole », *Angew. Chem. Int. Ed. English*, vol. 6, no. 3, p. 261–262, 1967. (Page(s) 116).
- [71] A. MERA, M. ITO, A. NAKAYAMA et K. NAMBA, « Synthesis of 2,6-Disubstituted-1,3a,6a-Triazapentalenes and Their Fluorescence Properties », *Chem. Lett.*, vol. 46, no. 4, p. 539–542, 2017. (Page(s) 116).
- [72] K. NAMBA, A. MERA, A. OSAWA, E. SAKUDA, N. KITAMURA et K. TANINO, « One-Pot Synthesis of Highly Fluorescent 2,5-Disubstituted-1,3a,6a-triazapentalene », *Org. Lett.*, vol. 14, no. 21, p. 5554–5557, 2012. (Page(s) 116).
- [73] T. HAYASHI, A. OSAWA, T. WATANABE, Y. MURATA, A. NAKAYAMA et K. NAMBA, « Development of 1,3a,6a-triazapentalene-labeled enterobactin as a fluorescence quenching sensor of iron ion », *Tetrahedron Lett.*, vol. 58, no. 20, p. 1961–1964, 2017. (Page(s) 116).
- [74] J.-i. SAWADA, A. OSAWA, T. TAKEUCHI, M. KANEDA, S. OISHI, N. FUJII, A. ASAI, K. TANINO et K. NAMBA, « Functional 1,3a,6a-triazapentalene scaffold : Design of fluorescent probes for kinesin spindle protein (KSP) », *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 26, no. 23, p. 5765–5769, 2016. (Page(s) 116).
- [75] K. NAMBA, A. OSAWA, A. NAKAYAMA, A. MERA, F. TANO, Y. CHUMAN, E. SAKUDA, T. TAKETSUGU, K. SAKAGUCHI, N. KITAMURA et K. TANINO, « Synthesis of yellow and red fluorescent 1,3a,6a-triazapentalenes and the theoretical investigation of their optical properties », *Chem. Sci.*, vol. 6, no. 2, p. 1083–1093, 2015. (Page(s) 116).
- [76] R. CAI, D. WANG, Y. CHEN, W. YAN, N. R. GEISE, S. SHARMA, H. LI, J. L. PETERSEN, M. LI et X. SHI, « Facile synthesis of fluorescent active triazapentalenes through gold-catalyzed triazole–alkyne cyclization », *Chem. Commun.*, vol. 50, no. 55, p. 7303–7305, 2014. (Page(s) 116).
- [77] B. VERBELEN et W. DEHAEN, « Two-Step Synthesis of Fluorescent 3-Arylated 1,3a,6a-Triazapentalenes via a Three-Component Triazolization Reaction », *Org. Lett.*, vol. 18, no. 24, p. 6412–6415, 2016. (Page(s) 116).
- [78] X. SU, M. D. LIPTAK et I. APRAHAMIAN, « Water soluble triazolopyridiniums as tunable blue light emitters », *Chem. Commun.*, vol. 49, no. 39, p. 4160–4162, 2013. (Page(s) 116).
- [79] Y. LIU, W. YAN, Y. CHEN, J. L. PETERSEN et X. SHI, « Efficient Synthesis of *N*-2-Aryl-1,2,3-Triazole Fluorophores via Post-Triazole Arylation », *Org. Lett.*, vol. 10, no. 23, p. 5389–5392, 2008. (Page(s) 116).
- [80] Y. ZHANG, X. YE, J. L. PETERSEN, M. LI et X. SHI, « Synthesis and Characterization of Bis-*N*-2-Aryl Triazole as a Fluorophore », *J. Org. Chem.*, vol. 80, no. 7, p. 3664–3669, 2015. (Page(s) 116).



- [81] Y. C. ZHANG, R. JIN, L. Y. LI, Z. CHEN et L. M. FU, « Study on the Fluorescent Activity of  $N^2$ -Indolyl-1,2,3-triazole », *Molecules*, vol. 22, no. 9, p. 1380, 2017. (Page(s) 116).
- [82] C. LE DROUMAGUET, C. WANG et Q. WANG, « Fluorogenic click reaction », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 39, no. 4, p. 1233–1239, 2010. (Page(s) 116).
- [83] V. HONG, S. I. PRESOLSKI, C. MA et M. G. FINN, « Analysis and Optimization of Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition for Bioconjugation », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 48, no. 52, p. 9879–9883, 2009. (Page(s) 116).
- [84] J. E. MOSES et A. D. MOORHOUSE, « The growing applications of click chemistry », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 36, no. 8, p. 1249–1262, 2007. (Page(s) 116).
- [85] A. D. BECKE, « Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange », *J. Chem. Phys.*, vol. 98, no. 7, p. 5648–5652, 1993. (Page(s) 117).
- [86] P. J. STEPHENS, F. J. DEVLIN, C. F. CHABALOWSKI et M. J. FRISCH, « Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields », *J. Phys. Chem.*, vol. 98, no. 45, p. 11623–11627, 1994. (Page(s) 117).
- [87] P. C. HARIHARAN et J. A. POPLE, « The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies », *Theor. Chim. Acta*, vol. 28, no. 3, p. 213–222, 1973. (Page(s) 117).
- [88] « Gaussian 09, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT », 2009. (Page(s) 117).
- [89] G. SCALMANI, M. J. FRISCH, B. MENNUCCI, J. TOMASI, R. CAMMI et V. BARONE, « Geometries and properties of excited states in the gas phase and in solution : Theory and application of a time-dependent density functional theory polarizable continuum model », *J. Chem. Phys.*, vol. 124, no. 9, p. 094107, 2006. (Page(s) 117).
- [90] M. E. CASIDA, C. JAMORSKI, K. C. CASIDA et D. R. SALAHUB, « Molecular excitation energies to high-lying bound states from time-dependent density-functional response theory : Characterization and correction of the time-dependent local density approximation ionization threshold », *J. Chem. Phys.*, vol. 108, no. 11, p. 4439–4449, 1998. (Page(s) 117).
- [91] D. B. RAMACHARY, A. B. SHASHANK et S. KARTHIK, « An Organocatalytic Azide–Aldehyde [3+2] Cycloaddition : High-Yielding Regioselective Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, no. 39, p. 10420–10424, 2014. (Page(s) 122, 132).
- [92] H. JIAN et J. M. TOUR, « En Route to Surface-Bound Electric Field-Driven Molecular Motors », *J. Org. Chem.*, vol. 68, no. 13, p. 5091–5103, 2003. (Page(s) 123).
- [93] K. BARRAL, A. D. MOORHOUSE et J. E. MOSES, « Efficient Conversion of Aromatic Amines into Azides : A One-Pot Synthesis of Triazole Linkages », *Org. Lett.*, vol. 9, no. 9, p. 1809–1811, 2007. (Page(s) 123).
- [94] H. MEERWEIN, « Triethyloxonium Fluoborate », *Org. Synth.*, vol. 46, no. September, p. 113, 1966. (Page(s) 123).

- [95] J. ZUKERMAN-SCHPECTOR, S. DALLASTA PEDROSO, L. SOUSA MADUREIRA, M. WEBER PAIXÃO, A. ALI et E. R. T. TIEKINK, « 4-Benzyl-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,3-triazole : crystal structure and Hirshfeld analysis », *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.*, vol. 73, no. 11, p. 1716–1720, 2017. (Page(s) 125).
- [96] A. M. BROUWER, « Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report) », *Pure Appl. Chem.*, vol. 83, no. 12, p. 2213–2228, 2011. (Page(s) 129).
- [97] D. EATON, « International union of pure and applied chemistry organic chemistry division commission on photochemistry », *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 2, no. 4, p. 523–531, 1988. (Page(s) 129).
- [98] L. VELTRI, S. V. GIOFRÈ, P. DEVO, R. ROMEO, A. P. DOBBS et B. GABRIELE, « A Palladium Iodide-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation-Heterocyclization Approach to Functionalized Benzimidazoimidazoles », *J. Org. Chem.*, vol. 83, no. 3, p. 1680–1685, 2018. (Page(s) 132, 133).



# Chapitre 4

## Fonctionnalisation de complexes métal-NHC par AAC

Ce chapitre porte sur des résultats préliminaires concernant la fonctionnalisation de complexe métal-NHC par cycloaddition azoture-alcyne<sup>1</sup>. La première partie concernera l'application de l'«auto-click» à la fonctionnalisation de complexes portant un azoture proche du centre pré-carbénique. Deux méthodes seront envisagées, l'une utilisant une approche *one-pot*, l'autre en changeant le métal.

La deuxième partie de ce chapitre sera une application de l'«auto-click». Celle-ci sera utilisée pour greffer des complexes de cuivre(I) portant un azoture en position distale par rapport au centre pré-carbénique sur des nanoparticules magnétiques.

### 4.1 Auto-click

Comme nous l'avons vu précédemment, des complexes de cuivre(I) portant un azoture en position distale peuvent catalyser leur propre fonctionnalisation selon un procédé que nous avons appelé auto-click (Section 1.3.2, page 57). De plus, au chapitre précédent, nous avons montré qu'il était impossible d'isoler des complexes  $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{NHC}$  qui portent un azoture en position proximale car il se dégrade en libérant du  $\text{N}_2$  pour donner des composés tricycliques. Dans cette section, nous allons présenter des résultats préliminaires concernant l'obtention de complexes fonctionnalisés par AAC en position proximale.

#### 4.1.1 Approche *one-pot*

Le cuivre(I) forme facilement des complexes stables  $\sigma$ -alcynure. Il est possible que la formation de cette liaison entre en compétition avec la réaction de cyclisation carbène-nitrène vue au Chapitre 3 et change donc le produit obtenu. Du fait de la très grande vitesse de la réaction de cyclisation, cela reste néanmoins un défi synthétique. Nous avons donc employé une approche *one-pot*<sup>2</sup>. Pour cela, le sel d'imidazolium **237b** est solubilisé dans l'eau en présence d'alcool propargylique et d'ammoniaque (Schéma 4.1). L'oxyde de cuivre(I) (0,5 éq.) est alors ajouté. Aucun

---

1. Pour plus d'informations sur ce type de réaction, se référer à la section 1.3, page 46.

2. Expérience réalisée à la fin de mon stage de M2.

dégagement gazeux n'est constaté, ce qui est cohérent avec l'absence de réaction de cyclisation.

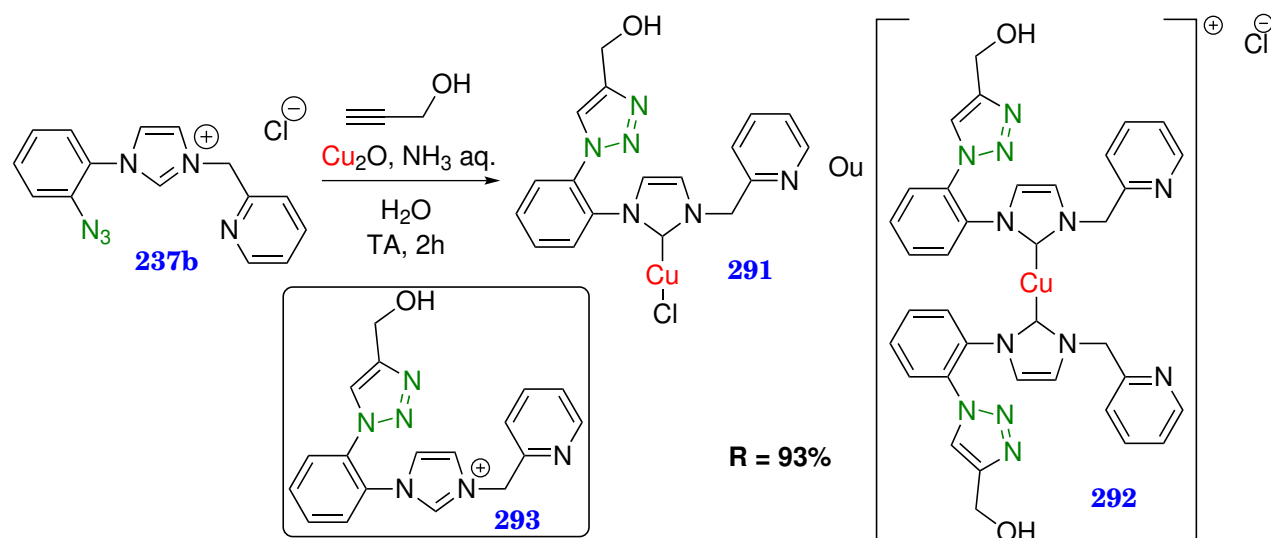


Schéma 4.1 – Métallation et «auto-click» *one-pot* à partir du pré-ligand **237b**

La RMN  $^1\text{H}$  montre la formation d'un produit unique qui n'est pas le résultat d'une cyclisation carbène-nitrène. Le signal vers 11 ppm correspondant au proton en C2 du sel d'imidazolium **237b** a disparu ainsi que la bande caractéristique de l'azoture en IR ( $\approx 2100\text{ cm}^{-1}$ ).

La spectrométrie de masse a permis d'identifier une structure correspondant au composé **293** (Schéma 4.1). Comme la décomplexation est fréquemment observée dans les conditions de l'analyse électrospray, l'information à retenir n'est pas la formation ou non du complexe mais la réussite de la CuAAC.

Afin de différencier la structure du complexe entre hétéroleptique **291** et homoleptique **292**, la synthèse est de nouveau réalisée en n'utilisant qu'un demi équivalent de  $\text{Cu}^1$  par rapport à **237b**. On constate la disparition progressive de  $\text{Cu}_2\text{O}$ . En RMN  $^1\text{H}$ , on constate la formation d'un unique produit identique au précédent. Ceci veut dire que le complexe formé est le composé **292**.

Une deuxième tentative a été réalisée en utilisant **237a** comme pré-ligand<sup>3</sup>. L'objectif était d'obtenir un complexe fonctionnalisé fluorescent en utilisant un alcyne pro-fluorescent **294**, dérivé de la coumarine.<sup>(1,2)</sup> Sur la Figure 4.1, un analogue de la coumarine portant un alcyne **294** et le produit clické correspondant sont représentés.

Les auteurs ont calculé les niveaux d'énergie  $^1(\pi-\pi^*)$  et  $^1(n-\pi^*)$  (0,06 eV) pour l'analogue de **294**. L'énergie de  $^1(n-\pi^*)$  est très légèrement supérieure à celle de  $^1(\pi-\pi^*)$ . D'après les auteurs, l'énergie  $^3(n-\pi^*)$  serait alors légèrement inférieure à celle de  $^1(\pi-\pi^*)$ . Ceci veut dire qu'après excitation de la molécule, il y aurait une rapide conversion intersystème, conduisant à une désactivation non-radiative. Dans le cas du produit clické, la différence d'énergie entre les niveaux  $^1(\pi-\pi^*)$  et  $^1(n-\pi^*)$  est très grande (0,38 eV). Ainsi, le niveau  $^3(n-\pi^*)$  a une énergie largement supérieure à  $^1(n-\pi^*)$ . La conversion intersystème n'est pas possible dans ce cas. La

3. Expérience réalisée par un stagiaire de M1 que j'ai co-encadré au début de ma thèse.

désactivation peut alors se faire de manière radiative, le produit est donc fluorescent.

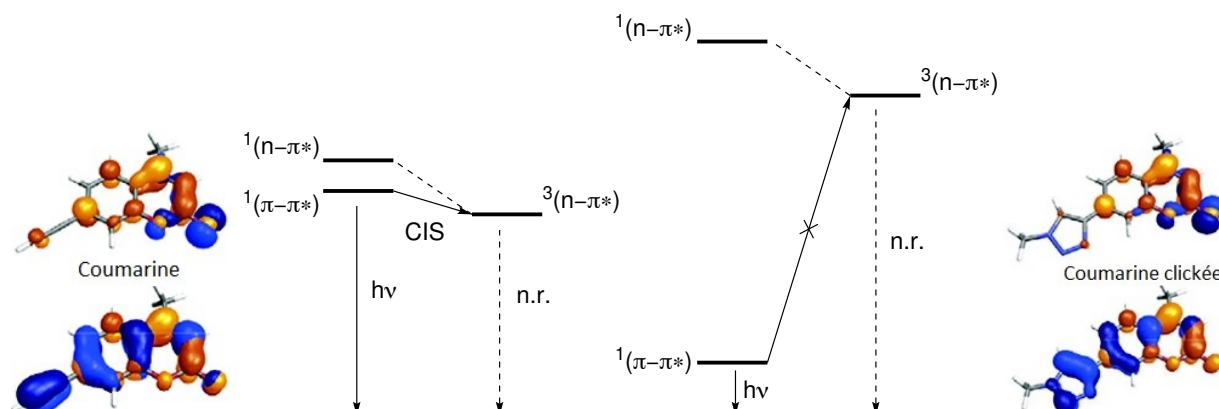


Figure 4.1 – Diagramme de Jablonski simplifié expliquant l'effet fluorogénique d'une coumarine analogue à **294** et la coumarine clickée correspondante (représentation des orbitales moléculaires issue de l'article par Zhou et Fahrni<sup>(2)</sup>, CSI : conversion inter-système, n.r. : non-radiative).

Pour l'obtention du complexe fluorescent, la même approche que précédemment a été utilisée. Le sel d'imidazolium **237a**, l'ammoniaque et l'alcyne **294** sont mélangés dans de l'éthanol.  $\text{Cu}_2\text{O}$  est ensuite ajouté (Schéma 4.2).

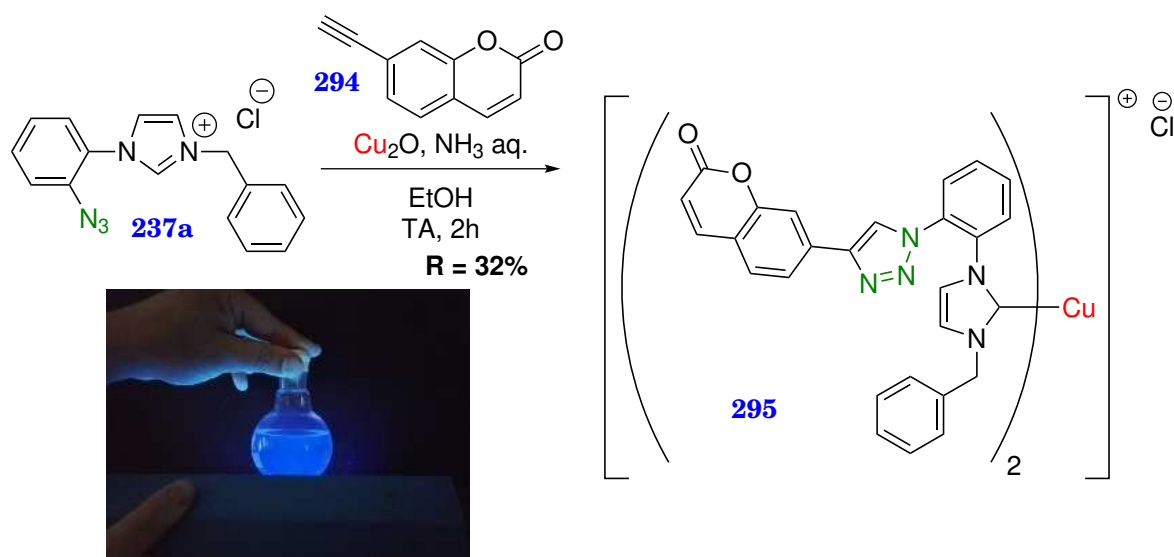


Schéma 4.2 – Obtention d'un complexe fluorescent par métallation/auto-click *one-pot*. Photo d'une solution de **295** (1 mg dans 100 mL d'éthanol) irradiée aux UV.

La formation d'un complexe homoleptique a été confirmée par spectrométrie de masse. Dans ce cas, le complexe n'a pas été dégradé dans les conditions de l'expérience et le pic correspondant au cation  $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]^+$  a été détecté. Le rendement non-optimisé est de 32%.

Comme nous venons de le voir, la méthode de métallation/auto-click *one-pot* peut être utilisée pour des NHC portant un azote proximal. Cependant, on ne

constate pas d'effet d'accélération de la réaction car l'étape limitante est la synthèse du complexe. En effet, le temps de réaction est similaire à celui pour la métallation à l'ammoniacque (voir page 35). Cette méthode présente tout de même un intérêt synthétique pour accéder à des complexes fonctionnalisés sur cette position. Cependant, cette méthode ne peut pas être utilisée à haute dilution ce qui empêche des applications biologiques. En effet, diminuer la concentration diminue la probabilité que les trois réactifs se rencontrent (sel d'imidazolium, source de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  et alcyne). Au pire, on risquerait de favoriser la cyclisation car la probabilité que le cuivre(I) et le sel d'imidazolium se rencontrent sera plus élevée par rapport à la précédente. De plus, il semble compliqué de réussir à conserver le cuivre(I) en milieu biologique sans l'oxyder. Avec nos ligands actuels, l'auto-click seule n'est pas possible.

## 4.1.2 Auto-click à l'argent

### 4.1.2.1 Introduction

Nous avons vu au Chapitre 3 qu'il était impossible d'isoler un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -NHC en utilisant les sels d'imidazolium ayant un azote substitué par un groupement 2-azidophényle (**237a**, Schéma 4.3). En effet, l'activation interne de l'azoture par le  $\text{Cu}^{\text{I}}$  est telle que le  $\text{N}_3$  se dégrade en nitrène et se couple au carbone.

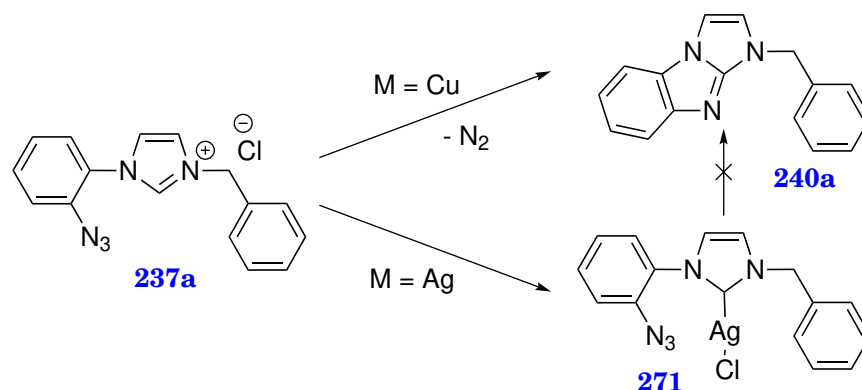


Schéma 4.3 – Produits obtenus en fonction du métal utilisé sur le composé **237a**.

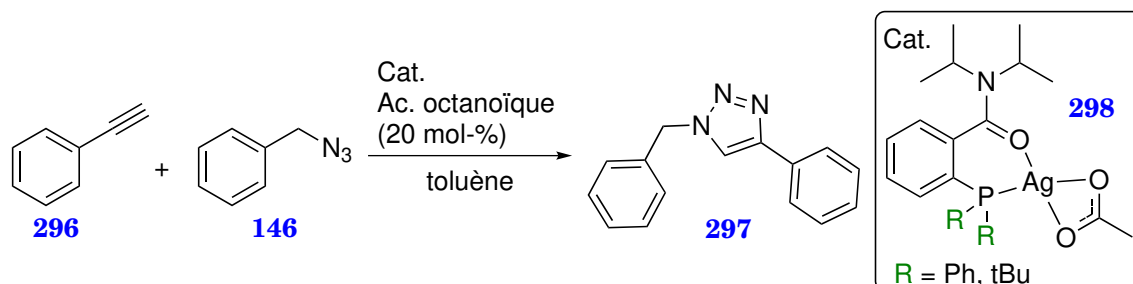
Cependant, nous avons constaté que le complexe d'argent(I) **271** est stable. Nous avons pu l'isoler, le caractériser et obtenir des cristaux pour résoudre sa structure par diffraction des rayons X (Scheme 3.15, page 107). La cyclisation du complexe **271** n'est observée qu'après ajout de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  ou lorsqu'une suspension de ce composé dans le 1,2-dichloroéthane est chauffée à reflux pendant 22 h<sup>4</sup> est obtenu.

Nous nous sommes alors demandés si, comme avec le cuivre(I), l'azoture pouvait bénéficier d'une activation interne par l'argent(I) et réaliser ainsi une auto-click catalysée à l'argent(I).

4.  $T_{\text{éb}} = 83,5^{\circ}\text{C}$ . Dans ce cas, il y a un mélange de **237a/240a** 1:3

## 4.1.2.2 AgAAC : contexte bibliographique

Contrairement à la CuAAC, la cycloaddition azoture-alcyne catalysée à l'argent(I) (AgAAC) est peu décrite dans la littérature. Le premier exemple est assez récent. McNulty *et al.* ont présenté le premier complexe d'argent(I) permettant de catalyser une réaction d'AAC.<sup>(3)</sup> Le complexe **298** (R = Ph) catalyse la réaction entre le phénylacétylène **296** et l'(azidométhyl)benzène **146** (Schéma 4.4). Cette réaction nécessite tout de même un large excès d'azoture ( $\approx 5$  éq.), la présence d'un additif, l'acide octanoïque (20 mol-%), et 48 h à température ambiante.

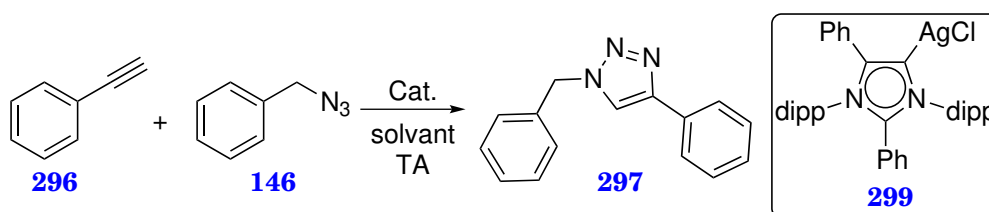


R	Charge cat.	Éq. ( <b>296</b> )	Éq. ( <b>146</b> )	T (°C)	temps	R
Ph	20 mol-%	1,0	4,8	TA	48 h	98%
tBu	2 mol-%	1,0	1,5	90	24 h	98%

Schéma 4.4 – Premiers exemples d'AgAAC.<sup>(3,4)</sup>

Ils ont alors retravaillé leur catalyseur. Remplacer les groupements phényles par des *tert*-butyles sur le complexe **298** permet de diminuer la quantité de catalyseur (2 mol-%), la quantité d'azoture (1,5 éq.) et le temps de réaction (24 h) (Schéma 4.4). Cependant, la réaction nécessite un chauffage à 90°C. Dans les deux cas, les rendements s'élèvent à 98%.

Ortega-Arizmendi *et al.* ont, à leur tour, étudié l'AgAAC. Ils ont commencé par montrer qu'il était possible de catalyser la réaction par du AgCl. Le triazole **297** est obtenu avec un rendement de 64% après 24 h de réaction, en n'utilisant que 3,5 mol-% de catalyseur avec un léger excès d'azoture (1,1 éq.) (Schéma 4.5).<sup>(5)</sup>



Catalyseur	Charge cat.	Solvant	temps	R
AgCl	3,5 mol-%	acétone/H <sub>2</sub> O 1:3	24 h	64%
<b>299</b>	0,5 mol-%	THF	15 h	77%

Schéma 4.5 – AgAAC catalysée par AgCl ou par un complexe d'argent(I).<sup>(5)</sup>

Dans le même article, ils ont également montré que le complexe **299** (avec un ligand NHC mésoionique) permettait de catalyser la réaction, ceci en diminuant la charge de catalyseur (0,5 mol-%) et le temps de réaction (15 h).



L'équipe d'Islam a étudié l'AgAAC du point de vue de la catalyse hétérogène. Leur procédé consiste à former *in situ* l'azidobenzène **301** à partir de l'aniline **300**. Ensuite ils ont ajouté le phénylacétylène **296** et le catalyseur. Dans un premier article, ils ont utilisé un nanocomposite argent-graphène (Ag-G) (Schéma 4.6).<sup>(6)</sup> Ils ont obtenu avec succès le triazole **302** avec un rendement de 92% après 8 h à température ambiante.

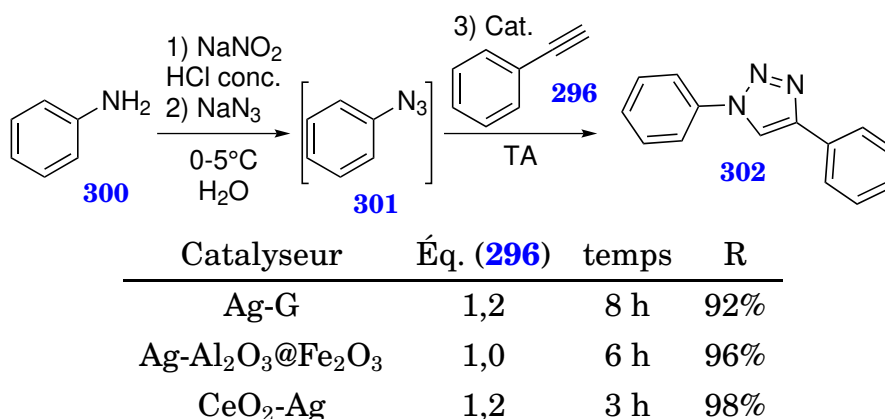


Schéma 4.6 – AgAAC catalysée par des nanomatériaux.<sup>(6-8)</sup>

Dans une deuxième étude, ces auteurs ont utilisé des nanoparticules d'argent supportées sur des nanoparticules cœur-coquille d'alumine sur oxyde de fer(III) (Ag-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).<sup>(7)</sup> Le triazole **302** est obtenu avec un rendement de 96% après 6 h de réaction à température ambiante (Schéma 4.6).

Ils ont également utilisé des nanoparticules d'argent supportées sur des nanocubes de d'oxyde de cérium(IV) (CeO<sub>2</sub>-Ag).<sup>(8)</sup> Ce catalyseur permet d'obtenir le triazole **302** avec un rendement de 98% après seulement 3 h à température ambiante (Schéma 4.6).

Ferretti *et al.* ont utilisé des nanoparticules d'Ag<sub>2</sub>O.<sup>(9)</sup> Ceci leur a permis de former le triazole **302** avec un rendement de 90% après 4 h à 20°C. (Schéma 4.7)

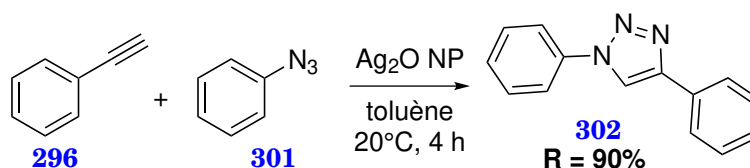
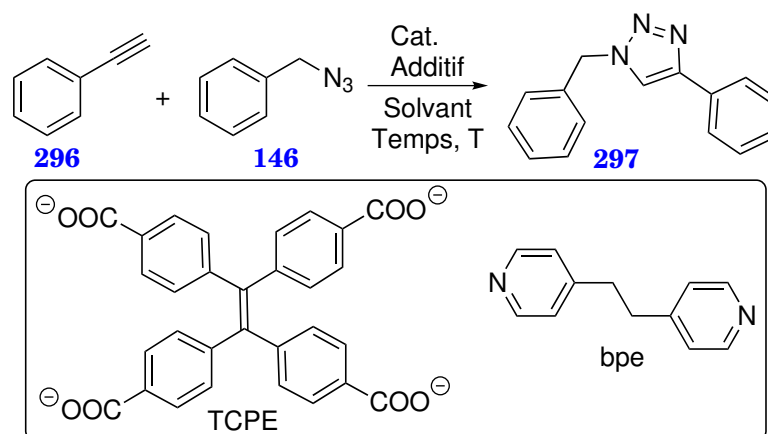


Schéma 4.7 – AgAAC catalysée par des nanoparticules d'Ag<sub>2</sub>O.<sup>(9)</sup>

Ali *et al.* ont décrit l'utilisation de dicyanamide d'argent comme catalyseur.<sup>(10)</sup> Ce composé est un polymère de coordination qui forme une chaîne en spirale de -Ag-NC-N-CN-Ag-. Les conditions optimales nécessitent l'utilisation de 5 mol-% de AgN(CN)<sub>2</sub>, DIPEA comme base/ligand dans un mélange H<sub>2</sub>O/éthylène glycol (Schéma 4.8). Après 2 h à température ambiante, le triazole **297** est obtenu avec un rendement de 95%.

Zhao *et al.* ont présenté l'utilisation de nanoparticules d'argent incorporées à une résine polyallylaminée (Ag-NP).<sup>(11)</sup> Dans leur cas, le triazole **297** est obtenu avec un excellent rendement (95%) après 8 h à 80°C dans l'eau (Schéma 4.8).



Catalyseur	Additif	Solvant	T	temps	R
AgN[CN] <sub>2</sub>	DIPEA	H <sub>2</sub> O/EG 1:1,2	TA	2 h	95%
Ag-NP	-	H <sub>2</sub> O	80°C	8 h	95%
Ag-TCPE	-	H <sub>2</sub> O	50°C	24 h	90%
[SnMe <sub>3</sub> (bpe)][Ag(CN) <sub>2</sub> · 2 H <sub>2</sub> O]	-	MeCN/H <sub>2</sub> O 1:1	TA	30 min	100%

Schéma 4.8 – AgAAC catalysée par différentes sources d'argent (EG : éthylène glycol). Encadré : structures de TCPE et bpe.<sup>(10-13)</sup>

Zhou *et al.* ont étudié l'activation des alcynes par un polymère de coordination d'argent poreux.<sup>(12)</sup> Ce polymère est composé d'ions Ag<sup>+</sup> et de TCPE (tétrakis(4-carboxyphényl)éthylène). Il permet notamment de catalyser l'AgAAC. Par exemple, le triazole **297** est obtenu avec un rendement de 90% après 24 h à 50°C en milieu aqueux en utilisant 1 mol-% d'Ag<sup>I</sup> (Schéma 4.8).

Le dernier exemple d'AgAAC a été décrit par Etaiw *et al.*<sup>(13)</sup> Ils utilisent des polymères de coordination supramoléculaires. Le composé [SnMe<sub>3</sub>(bpe)][Ag(CN)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O] (bpe = 1,2-bis(4-pyridyl)éthane) permet de réaliser la synthèse du triazole **297** de manière très efficace avec un rendement quantitatif après 30 min à température ambiante (Schéma 4.8). Ils ont également comparé la réactivité de leur polymère avec AgNO<sub>3</sub> et il faut 25 h avec ce dernier pour obtenir une conversion totale.

On constate que la plupart du temps, l'AgAAC requiert un long temps de réaction. Elle se fait à température ambiante ou avec un léger chauffage qui n'excède jamais 90°C. La température est une limitation générale lorsque l'on cherche à avoir un seul régioisomère du 1,2,3-triazole. En effet, si la température de la réaction est trop élevée, on risque de réaliser l'AAC thermique en même temps que la réaction voulue. Il y a peu d'exemple utilisant des catalyseurs moléculaires, la plupart des travaux présentés précédemment utilisent des matériaux nanoparticulaires ou polymériques.

### 4.1.2.3 Résultats et discussions

Afin d'avoir une idée sur la validité de notre hypothèse, à savoir la possibilité de réaliser une auto-click à l'argent, nous avons réalisé une expérience préliminaire. Celle-ci consistait à laisser réagir le complexe d'argent(I) **271** avec l'alcool propar-

glylique **303a** (Schéma 4.9). Après 17 h à température ambiante dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nous avons constaté avec plaisir qu'un produit unique se formait en RMN  $^1\text{H}$ . Le spectre IR montre la disparition de la bande caractéristique des azotures ( $2100\text{ cm}^{-1}$ ). La spectrométrie de masse confirme la réussite de la réaction d'AgAAC, le composé **305** est détecté.

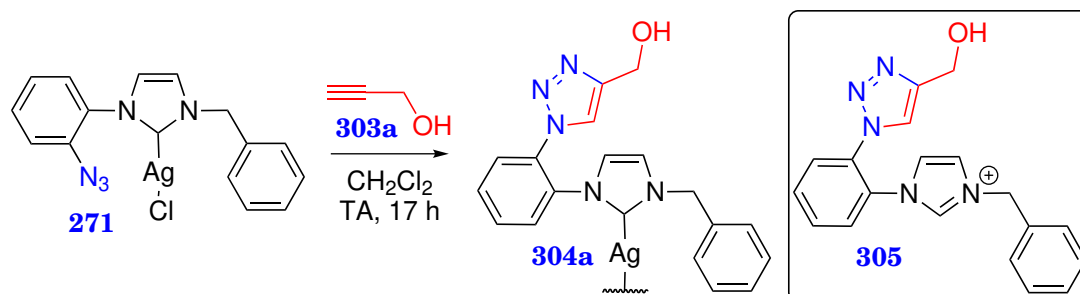


Schéma 4.9 – Première tentative d'auto-click à l'argent. Encadré : structure du sel d'imidazolium clické détecté en électrospray.

Une réaction de contrôle a alors été réalisée. Le complexe d'argent(I) **271** est remplacé par le sel d'imidazolium **237b** (Schéma 4.10). Même après 12 h, aucune formation de **306** n'a été observée. Il est donc nécessaire d'utiliser un complexe d'argent(I).

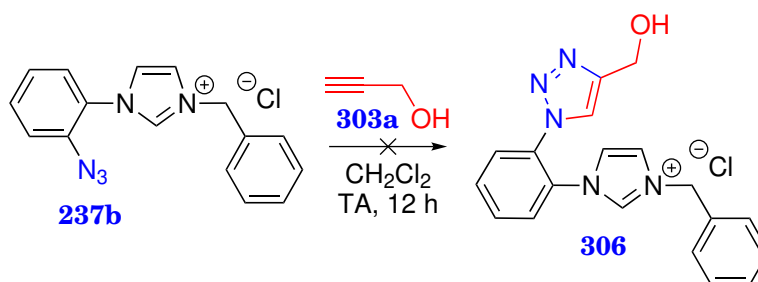


Schéma 4.10 – Réaction témoin sur la nécessité de l'argent(I).

Nous avons essayé de remplacer l'argent(I) par de l'or(I) pour voir s'il était possible d'auto-fonctionnaliser ce nouveau complexe. Tout d'abord, nous avons tenté de synthétiser le complexe d'or(I) **309** par transmétallation de l'argent sur le composé **271**. Nous avons bien obtenu le produit voulu mais l'excès de  $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$  utilisé s'est révélé difficile à éliminer. Nous nous sommes inspirés des travaux de Fèvre *et al.*<sup>5</sup> Tout d'abord, nous réalisons un échange d'ion à partir du composé **237b** pour obtenir son analogue **307** qui est à l'équilibre avec un adduit zwitterionique du  $\text{CO}_2$  sur le NHC (**308**). (Schéma 4.11). Ce dernier est ensuite traité avec du  $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$  en défaut. Le complexe **309** est obtenu quantitativement, après filtration sur silice pour éliminer l'excès de **307**.

Nous avons pu obtenir des mono-cristaux ce qui a permis de confirmer la structure du complexe d'or(I) **309**. Comme on peut le voir Figure 4.2, le complexe est hétéroleptique, parfaitement linéaire au niveau de l'or(I) et sans aucune interaction entre le centre métallique et l'azoture, et possédant des longueurs de liaison  $\text{Au}-\text{NHC}$  ( $1,967\text{ \AA}$ ) et  $\text{Au}-\text{Cl}$  ( $2,267\text{ \AA}$ ) tout à fait classiques.

5. Voir Schéma 1.53 et Schéma 1.54, page 43 pour plus d'informations.

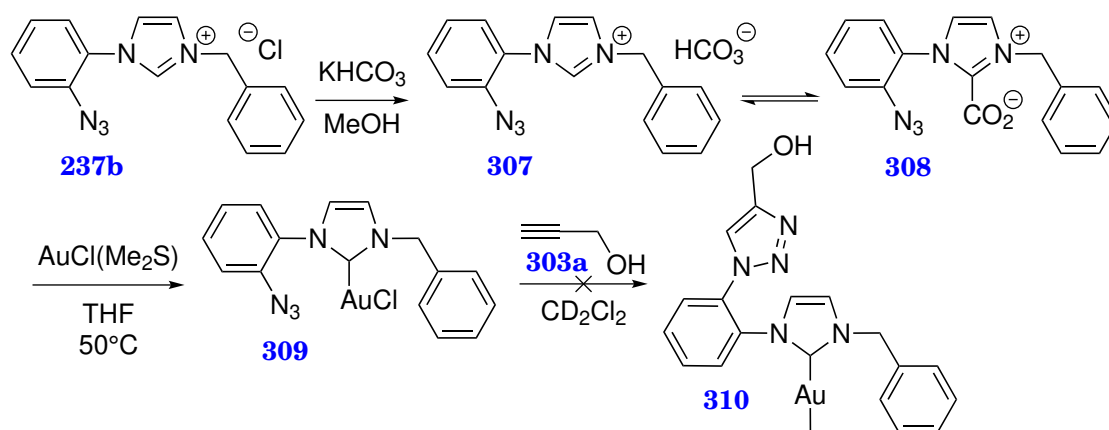


Schéma 4.11 – Synthèse du complexe d'or(I) **309** et tentative d'auto-fonctionnalisation.

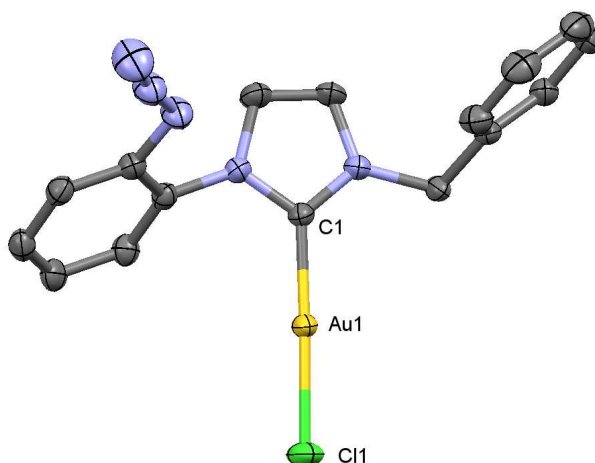


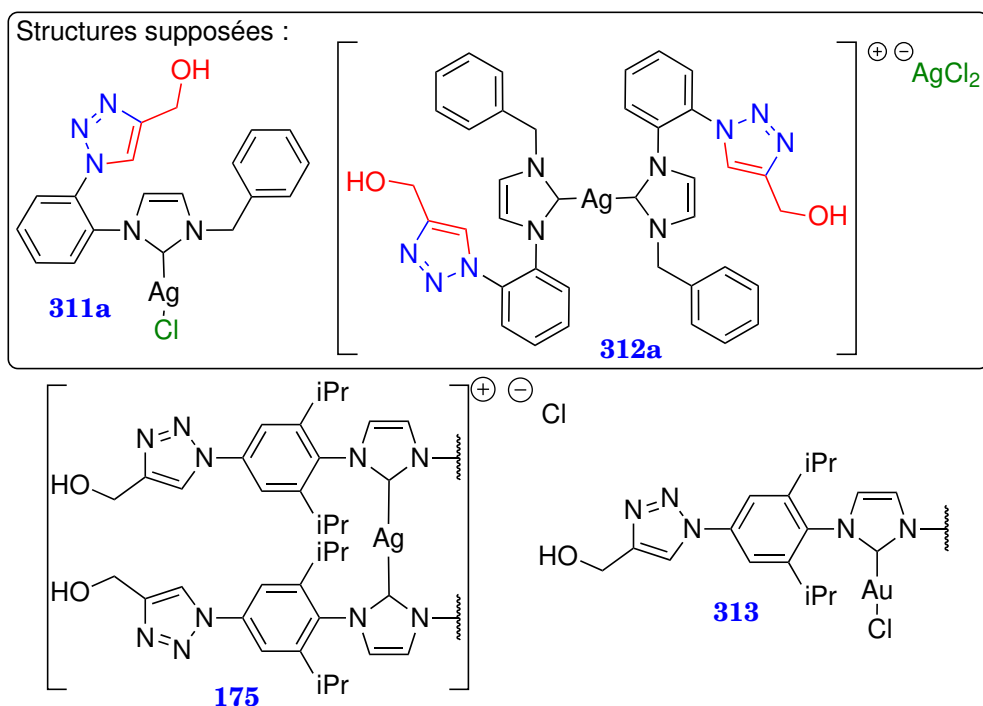
Figure 4.2 – Structure du complexe d'or(I) **309** obtenue par diffraction des rayons X (les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté, 50% ellipsoïde).

Une fois en possession de ce complexe **309**, nous avons tenté de le fonctionnaliser avec l'alcool propargylique **303a** (Schéma 4.11). Aucune formation de triazole n'est observée même après 15 h de réaction.

Si nous revenons à notre complexe d'argent fonctionnalisé **304a**, une question demeure quant à sa structure. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à obtenir des mono-cristaux. Une étude par HRMS n'est pas concluante car il y a des réarrangements. Il en est de même avec l'analyse élémentaire car les deux structures possibles ont la même composition. Nous nous sommes alors intéressés à la conductivité pour déterminer si notre complexe était cationique ou neutre. Cette méthode simple avait déjà été mise en oeuvre au laboratoire pour confirmer la structure des complexes de cuivre(I) fonctionnalisés par auto-click.<sup>(14)</sup> Nous avons mesuré la conductivité ionique molaire  $\Lambda_M$ . Comme celle-ci dépend de la masse molaire, notre composé **304a** est considéré soit sous une forme hétéroleptique **311a**, soit sous une forme homoleptique **312a**. Ces valeurs sont ensuite comparées à celles obtenues pour des structures connues (Table 4.1). Nous constatons que notre produit a une conductivité molaire intermédiaire entre des structures neutres et cationiques. Nous supposons alors qu'il y a un mélange des deux espèces **311a** et

**312a** en solution. La question de la structure du complexe **304a** est donc toujours en suspens.

Table 4.1 – Conductivités molaires  $\Lambda_M$  de complexes M-NHC en solution dans du DMSO (T = 20°C, c = 2,5 · 10<sup>-3</sup> mol · L<sup>-1</sup>).



Complexes	Ag(IPr)Cl	Ag(IPr) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	<b>311a</b> <sup>a</sup>	<b>312a</b> <sup>a</sup>
Nature	neutre	cationique	intermédiaire	intermédiaire
$\Lambda_M$	1,00	33,16	6,32	11,76
Cu(IPr)Cl	Cu(SIPr)Cl	[Cu(IPr) <sub>2</sub> ](PF <sub>6</sub> )	<b>175</b>	<b>313</b>
neutre	neutre	cationique	cationique	neutre
0,9 <sup>(14)</sup>	0,6 <sup>(14)</sup>	26,4 <sup>(14)</sup>	20,2 <sup>(14)</sup>	1,8 <sup>(14)</sup>

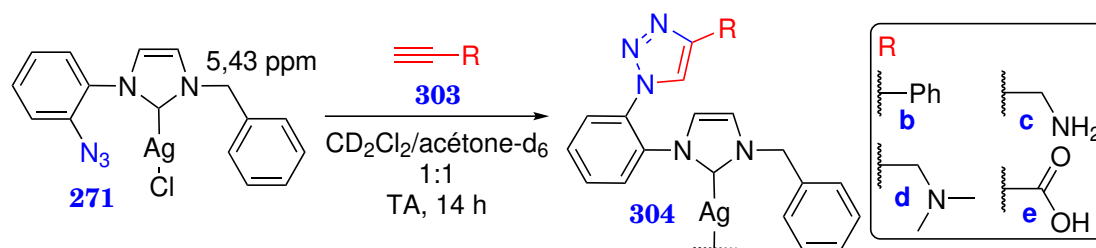
<sup>a</sup> Structures supposées.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux types d'alcynes que pouvait accepter cette réaction. Nous avons choisi de réaliser les réactions dans un tube RMN pour pouvoir les suivre plus facilement. Le solvant utilisé est un mélange CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acétone-d<sub>6</sub> qui nous semblait nécessaire pour bien dissoudre tous les réactifs. La réaction est réalisée entre le complexe **271** et l'alcyne **303** à température ambiante pendant 14 h (Table 4.2). Nous nous intéressons ensuite à l'apparition d'un singulet, cohérente avec la formation d'un triazole et la variation du déplacement chimique du CH<sub>2</sub>Ph du complexe **271** (5,43 ppm).

Lorsque nous utilisons le phénylacétylène **303b**, nous constatons l'apparition d'un singulet à 8,25 ppm correspondant au proton du triazole et le signal du CH<sub>2</sub>Ph est déplacé à 5,29 ppm. Nous avons également comparé les intégrations des deux CH<sub>2</sub>Ph pour donner une estimation de l'avancement. On constate, qu'avec le phénylacétylène, le rapport est de 85:15<sup>6</sup>.

6. Rapport CH<sub>2</sub>Ph (**304**):CH<sub>2</sub>Ph (**271**).

Table 4.2 – Suivi RMN pour estimer les limites de l'auto-click à l'argent (spectre calibré sur le pic résiduel de l'acétone-d<sub>6</sub>,  $\delta$  exprimé en ppm).



Alcyne	$\delta$ (triazole)	$\delta$ (CH <sub>2</sub> Ph)	Rapport intégrales CH <sub>2</sub> Ph ( <b>304</b> ):CH <sub>2</sub> Ph ( <b>271</b> )
<b>303b</b>	8,25	5,29	85:15
<b>303c</b>	7,84	5,33	9:91
<b>303d</b>	7,68	5,34	62:38
<b>303e</b>	-	-	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Décoordination de l'argent.

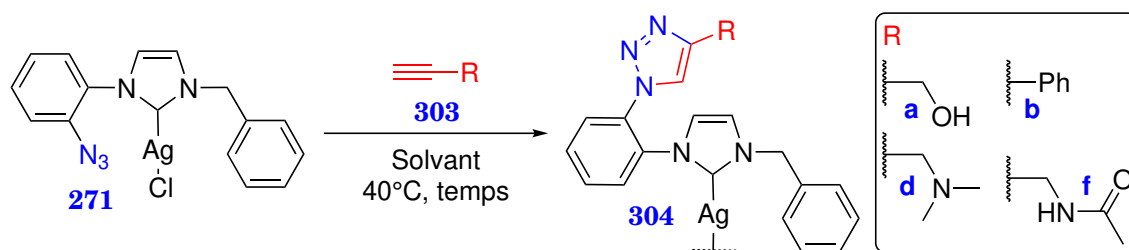
Nous avons également utilisé la propargylamine **303c**. On constate la formation du triazole. Cependant, le taux d'avancement est très limité (rapport 9:91). Il est possible que la propargylamine **303c** se complexe à l'argent *via* l'azote ce qui inhiberait la réaction. La *N,N*-diméthylpropargylamine **303d** est utilisée à la place. On constate que le triazole se forme (7,68 ppm). Le rapport entre les deux complexes est de 62:38.

Cependant, lorsque l'on utilise l'acide propiolique **303d**. Le complexe **271** se dégrade immédiatement. On constate la présence d'un singulet vers 11 ppm correspondant au proton en C2 du sel d'imidazolium.

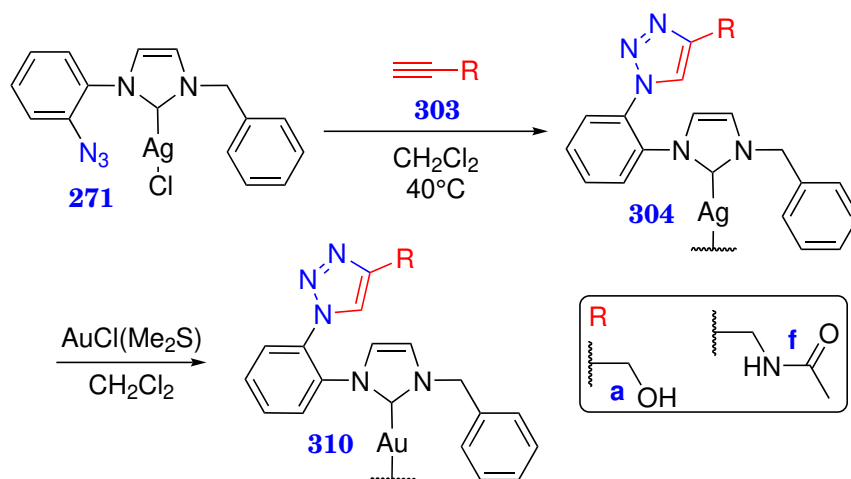
Nous avons alors essayé d'obtenir ces produits à une échelle synthétique. Tout d'abord nous avons réutilisé les conditions du suivi RMN avec différents alcynes. Après un temps de réaction donné, un échantillon du milieu réactionnel est évaporé et analysé en RMN. Comme on peut le voir Table 4.3, un taux d'avancement quasi-total est observé pour la plupart des composés. Avec l'alcool propargylique **303a**, nous nous sommes rendus compte d'un défaut de solubilité qui devait limiter la réaction. Nous avons donc changé le solvant pour revenir à du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pur.

Avec ces conditions, nous constatons une conversion totale donnant les composés dérivés de **304**. Cependant, quelques traces d'impuretés indéterminées sont détectés. La purification de ces composés est très difficile. À ce jour, nous n'avons pu purifier que le composé **304a** par recristallisation. Cette purification est difficilement reproductible car dans les conditions utilisées, le produit précipite sous la forme d'une poudre blanche et s'agglomère sous la forme d'un solide pateux.

Nous nous sommes alors intéressés à la possibilité de transmétalliser le complexe d'argent(I) fonctionnalisé. L'objectif étant d'obtenir des complexes plus stables pour pouvoir les purifier plus facilement, notamment par chromatographie sur colonne. Pour cela, les complexes **304a** et **304f** ont été synthétisés. Ils sont ensuite traités avec du AuCl(Me<sub>2</sub>S) (Schéma 4.12).

Table 4.3 – Synthèse des complexes **304**.

Alcyne	temps	Taux d'avancement (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /acétone 1:1)	temps	Taux d'avancement (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
<b>303a</b>	4 h	67%	7 h	100%
<b>303b</b>	15 h	100%	-	-
<b>303d</b>	15 h	90-95%	23 h	100%
<b>303f</b>	15 h	100%	4 h	100%

Schéma 4.12 – Synthèse des complexes **310**.

Concernant le complexe **310a**, on obtient un composé unique qui, comme le complexe d'argent(I) correspondant, ne contient plus d'azoture. Il est intéressant de noter que le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **304a** possède des signaux élargis (en bleu, Figure 4.3) alors que son homologue en or(I) **304a** possède des signaux fins (en rouge, Figure 4.3). Nous supposons alors qu'il n'y a qu'une seule espèce. Une analyse par HRMS du composé montre principalement un pic correspondant à (AuL)<sub>2</sub> (z = 2, m/z = 528,1102, Figure 4.4). Nous supposons que le complexe obtenu est sous la forme hétéroleptique et que le composé observé en masse est dû à une réorganisation des ligands dans l'appareil (conditions acides liées à l'analyse par électronébulisation).

Dans le cas de la transmétallation du complexe **304f**, nous avons pu obtenir le composé **310f**. Comme précédemment, le complexe d'or(I) **310f** possède des signaux plus fins en RMN <sup>1</sup>H (en violet, Figure 4.3) que son analogue d'argent(I) **304f** (en vert, Figure 4.3).

La combinaison de l'auto-click à l'argent avec une transmétallation vers l'or apparaît donc comme très prometteuse pour accéder à des complexes or-NHC fonctionnalisés. De plus, il nous semble possible d'utiliser cette méthode pour obtenir des complexes fonctionnalisés avec d'autres métaux.

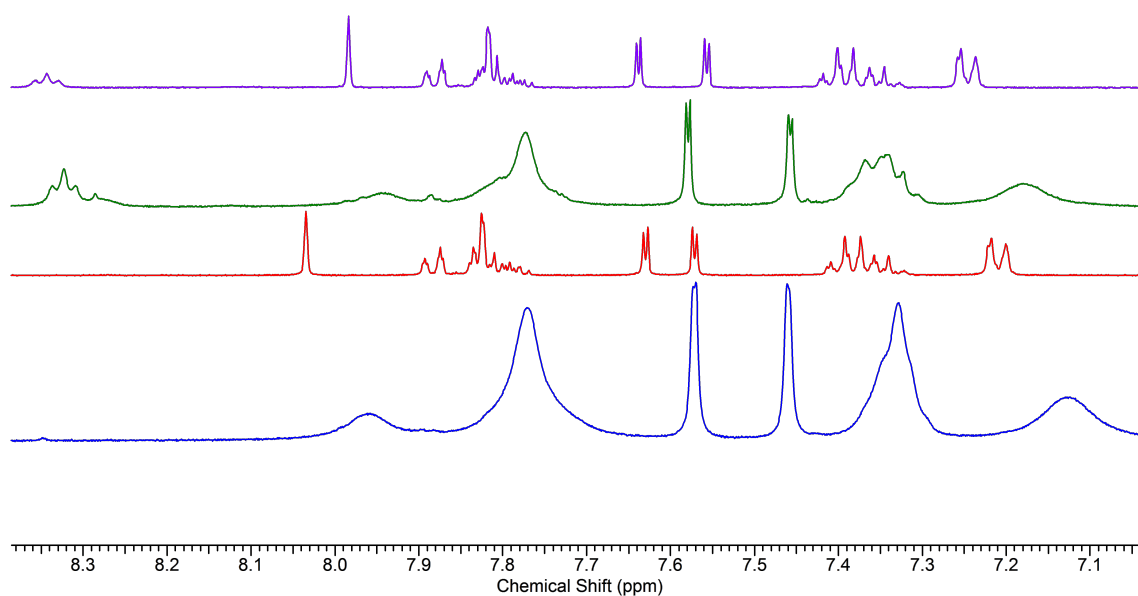


Figure 4.3 – Spectres RMN  $^1\text{H}$  des complexes d'argent(I) **304a** (en bleu) et **304f** (en vert) et d'or(I) **310a** (en rouge) et **310f** (en violet) enregistrés dans du  $\text{DMSO-d}_6$  (zoom sur les protons aromatiques)<sup>7</sup>.

<sup>7</sup>. Les spectres entiers peuvent être trouvés dans le livre d'annexe (Schéma C.1 et Schéma C.2, page 114).



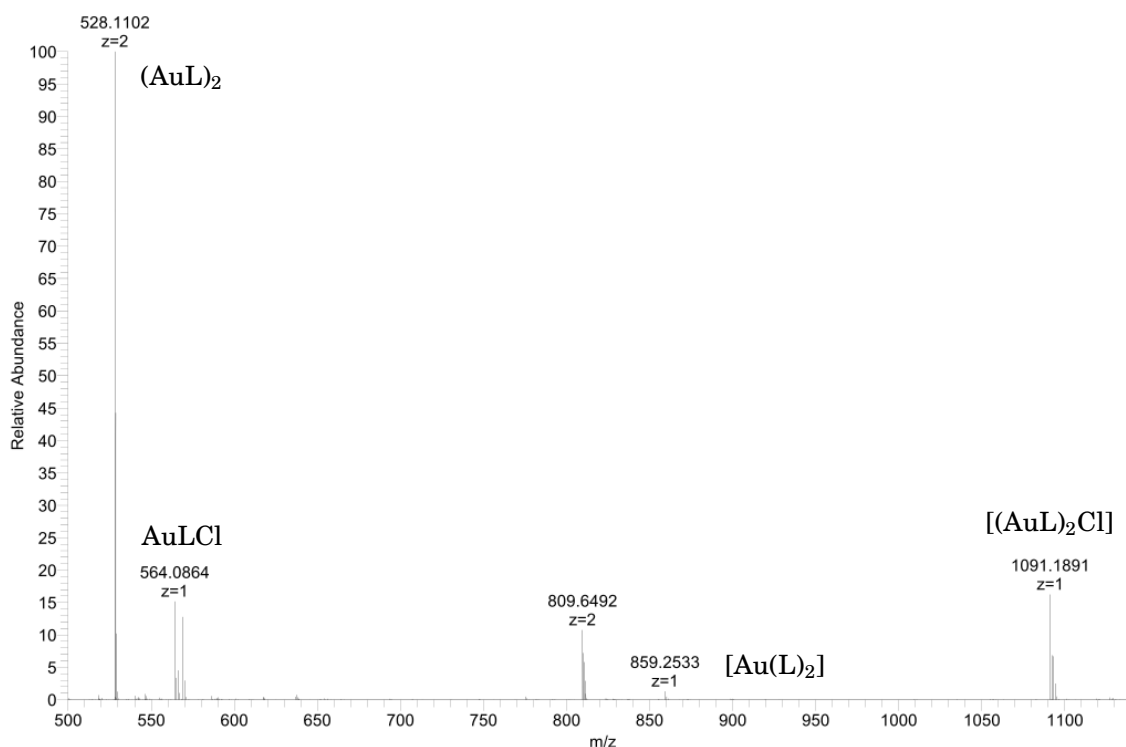


Figure 4.4 – HRMS du complexe **310a** (L = ligand NHC clické).

## 4.2 Complexes Cu<sup>I</sup>–NHC greffés sur des nanoparticules magnétiques

### 4.2.1 Généralités

Depuis une vingtaine d'année, l'immobilisation de complexes d'intérêt catalytique dont des complexes métal-NHC est étudiée comme une méthode élégante pour pouvoir récupérer et recycler des catalyseurs normalement solubles. En effet, des catalyseurs homogènes utilisés dans le cadre de recherches académiques peuvent poser problèmes lors d'une utilisation industrielle, notamment pour leur recyclage. Néanmoins greffer des complexes sur des matériaux nécessite de combiner des méthodes de chimie des matériaux et de chimie organique qui sont traditionnellement deux domaines séparés qui peuvent éventuellement ne pas être compatibles. Dans cette optique, divers matériaux ont été envisagés. Par exemple, la silice a été utilisée avec des complexes d'or(I)<sup>(15)</sup> ou de cuivre(I)<sup>(16)</sup> ; un matériau mésoporeux a été greffé avec des complexes de cuivre(I)<sup>(17)</sup> ou des complexes d'or(I) immobilisé selon un procédé sol-gel<sup>(18)</sup>.

Pour reprendre les termes développés Section 1.3 (page 46), l'hétérogénéisation est une fonctionnalisation de ces complexes<sup>8</sup>. Il est alors possible d'envisager des méthodes de pré- ou post-fonctionnalisation (Schéma 4.13).

Dans le premier cas (Voie A, Schéma 4.13), un précurseur d'un complexe métal-NHC est greffé sur un matériau. Le produit obtenu devient une partie intégrante d'une phase solide. Il est donc nécessaire de trouver des méthodes de complexation

<sup>8</sup>. Et inversement, le greffage des complexes est une fonctionnalisation du point de vue des nanoparticules.

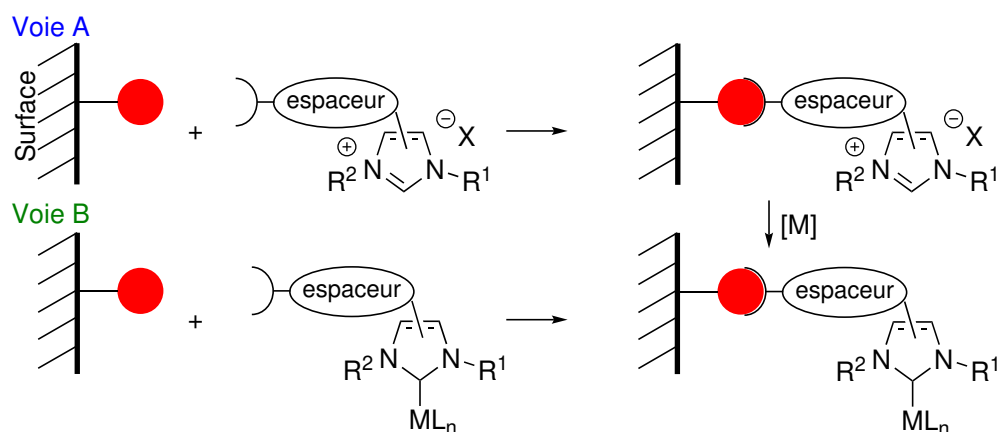


Schéma 4.13 – Méthodes générales pour le greffage de complexes métal-NHC sur des matériaux.

compatibles avec le nouveau composé. Le plus simple étant d'obtenir une source de métal soluble afin de faciliter cette méthode. En effet, utiliser une source de métal insoluble pour complexer un ligand également hétérogénéisé peut potentiellement poser des problèmes pour la réactivité des deux composés et pour enlever l'excédent de réactif. Nos méthodes de métallation formant un complexe  $[M(NH_3)_2]^+$  ( $M = Cu, Ag$ ) pourraient trouver une application dans ce cas (Schéma 1.38, page 35 et Chapitre 2).

L'autre possibilité (Voie B, Schéma 4.13) est d'utiliser un complexe pré-formé et de le greffer sur un matériau. Dans ce cas, utiliser un complexe soluble dans les conditions de l'immobilisation aura les mêmes atouts que précédemment.

Une des possibilités pour immobiliser un complexe métal-NHC est de le greffer sur un nanomatériau magnétique. Cette méthode permet de simplement isoler le catalyseur grâce à un champ magnétique externe avec des aimants de type NdFeB facilement accessibles commercialement. Celle-ci a l'avantage d'éviter des étapes de centrifugation ou de filtration. Ainsi, on gagne du temps, on économise de l'énergie et on perd moins de catalyseur.<sup>(19,20)</sup> Ces nanoparticules magnétiques sont superparamagnétiques. Cette notion concerne des matériaux à l'échelle nanométrique. Si l'on considère un matériau ferromagnétique, celui-ci devient paramagnétique au dessus de la température de Curie, il perd ainsi son aimantation. Cependant, il acquerra, sous l'effet d'un champ magnétique extérieur, une aimantation orientée dans le même sens. Ce même matériau pris à l'échelle nanométrique sera paramagnétique en-dessous de la température de Curie. Cet effet est appelé superparamagnétisme, il permettra d'aimanter des nanoparticules magnétiques avec un champ extérieur (pour une isolation, par exemple). Elles perdront leur aimantation lorsque l'on n'appliquera plus le champ extérieur, ce qui permettra de les disperser à nouveau (pour une réaction, par exemple).

Un autre intérêt de travailler avec des nanoparticules est l'augmentation de la surface spécifique. Ceci permet d'avoir accès à une plus grande surface du nanomatériau pour y greffer des complexes par rapport à la même masse du matériau correspondant.

Dans le cadre de nos travaux sur la fonctionnalisation de complexes métal-NHC *via* CuAAC, nous nous sommes intéressés à la possibilité de greffer ces complexes

sur des nanoparticules magnétiques grâce à l'auto-click. La synthèse de ces nanoparticules et leur caractérisation sont développées ci-après.

## 4.2.2 Résultats et discussions

### 4.2.2.1 Synthèse des nanoparticules magnétiques fonctionnalisées

Les nanoparticules de magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) **314** sont obtenus par co-précipitation des sels  $\text{FeCl}_3$  et  $\text{FeCl}_2$  en milieu aqueux basique.<sup>(21)</sup> Pour se faire, les deux sels de fer sont dissout dans une solution aqueuse acide<sup>9</sup> et ajoutés goutte-à-goutte dans une solution basique. Ce changement brutal de pH permet de faire co-précipiter les fer(II) et (III) dans une même nanoparticule, la stœchiométrie de 2 fer(III) pour 1 fer(II) étant essentielle pour les propriétés magnétiques. La réaction doit se faire en milieu anoxique pour ne pas oxyder  $\text{Fe}^{\text{II}}$  en  $\text{Fe}^{\text{III}}$ . Le milieu réactionnel décante au dessus d'un aimant pour séparer les nanoparticules du surnageant. Un aimant NdFeB facilement disponible commercialement est utilisé.

Ces nanoparticules  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  **314** vont être modifiées grâce à des fonction silanes. L'ajout de cette couche de silice permettra de continuer la fonctionnalisation grâce à la présence d'une fonction amine sur le 3-aminopropyltriéthoxysilane (APTES) mais également de protéger les nanoparticules, en particulier vis-à-vis de l'oxydation.<sup>(22)</sup> Les nanoparticules **314** sont dispersées dans de l'éthanol 96%. La présence de 4% d'eau permet d'hydrolyser les éthers de silanol, ce qui permet la condensation avec la surface des nanoparticules. La suspension obtenue est placée dans un bain à ultra-son avant d'y ajouter l'APTES (Schéma 4.14). L'utilisation d'un bain à ultra-son permet de maximiser la dispersion.

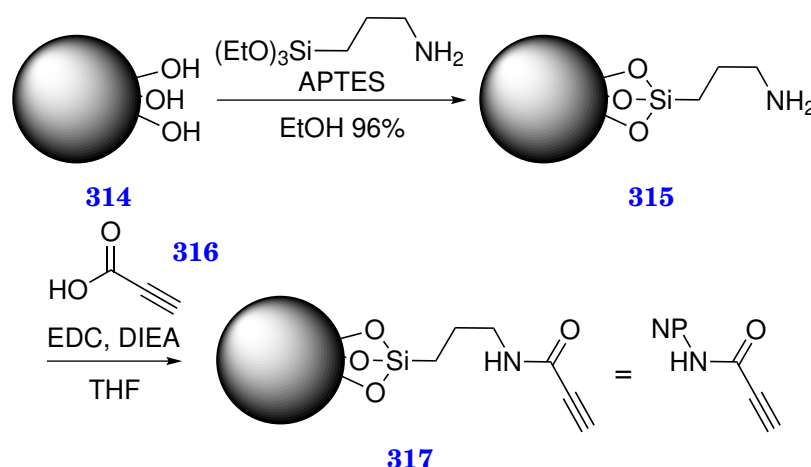


Schéma 4.14 – Synthèse de nanoparticules magnétiques fonctionnalisable par cycloaddition azoture-alcyne.<sup>(21)</sup>

Pour caractériser la quantité d'amine présente sur les nanoparticules, on ne peut, de toute évidence, pas utiliser la RMN  $^1\text{H}$ . Nous nous sommes inspirés de la chimie des peptides et avons tout d'abord essayé, en nous inspirant de la chimie des peptides, de protéger les amines par un groupement fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc). En présence d'une base, une amine protégée par un groupement Fmoc **318**

9. Ceci est nécessaire pour éviter la formation d'hydroxyde de fer(III) qui se formerait à  $\text{pH} > 2$ .

va libérer l'amine libre et le dibenzofulvène **320**. Ce dernier absorbe à 294 nm avec un  $\epsilon = 8800 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  (Schéma 4.15). Il est donc possible de le quantifier par spectrométrie UV-visible. Cependant, appliqué à nos nanoparticules, ce test n'est pas probant car pas reproductible. Nous supposons que ceci est dû à la taille du groupement Fmoc qui ne peut atteindre certaines fonctions amines <sup>10</sup>.<sup>(23)</sup>

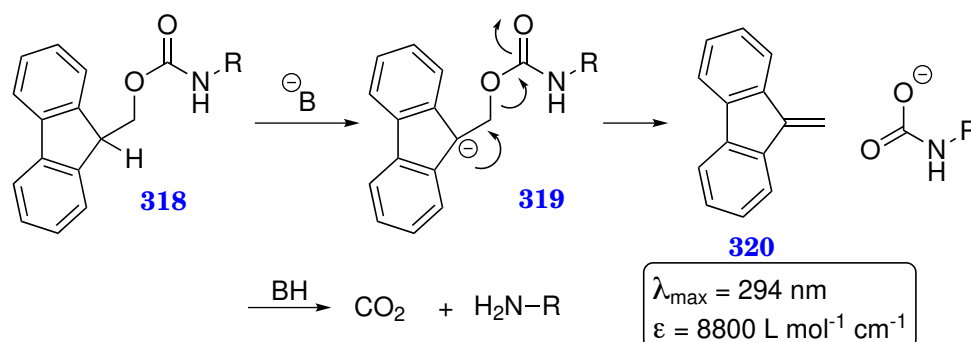


Schéma 4.15 – Mécanisme de déprotection d'une amine portant un groupement Fmoc.<sup>(23)</sup>

Récemment, Ménard-Moyon *et al.* ont utilisé un test de Kaiser quantitatif pour déterminer la charge en amine à la surface d'une autre famille de nano-objets.<sup>(24)</sup> Ce test a d'abord été développé par Kaiser *et al.* pour la synthèse peptidique supportée pour déterminer si un couplage était terminé.<sup>(25)</sup> Il se base sur la réaction d'une amine primaire avec la ninhydrine pour donner la dicétohydrindylidène-dicétohydrindamine (DYDA **327**, Schéma 4.16), plus communément appelée Bleu de Ruhemann.<sup>(26,27)</sup> Le composé **327** est de couleur bleue, ce qui permet d'utiliser la spectrophotométrie dans le visible pour le quantifier.

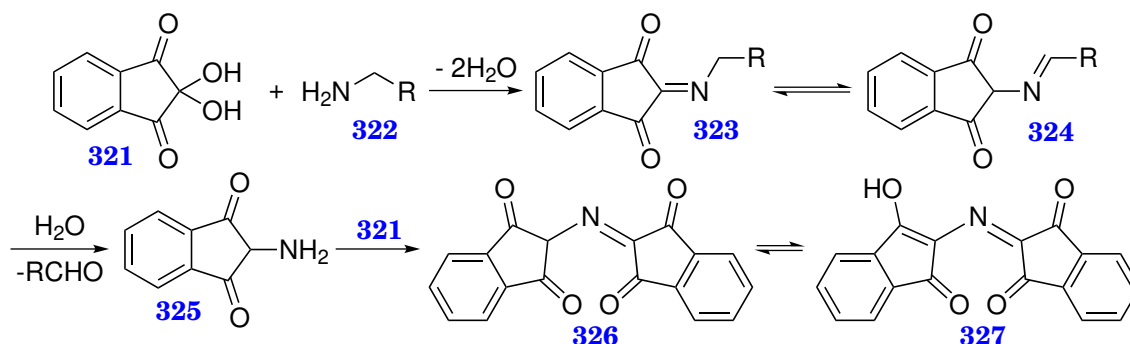


Schéma 4.16 – Mécanisme de formation du Bleu de Ruhemann **327**.

Une petite quantité de nanoparticules fonctionnalisées **315** est suspendue dans une solution contenant, entre autres, de la ninhydrine **321** et placée dans un bain à ultra-son pour disperser les nanoparticules. La suspension obtenue est ensuite chauffée à 120°C. Après dilution de la suspension et décantation magnétique pour séparer les nanoparticules, l'absorbance du surnageant est mesurée à la longueur d'onde maximale (Figure 4.5).

Une droite d'étalonnage enregistrée avec une amine organique (*n*-hexylamine) est utilisée afin d'obtenir une corrélation entre l'absorbance et la concentration en

<sup>10</sup>. Ce test a été réalisé dans notre équipe par un stagiaire de M1.

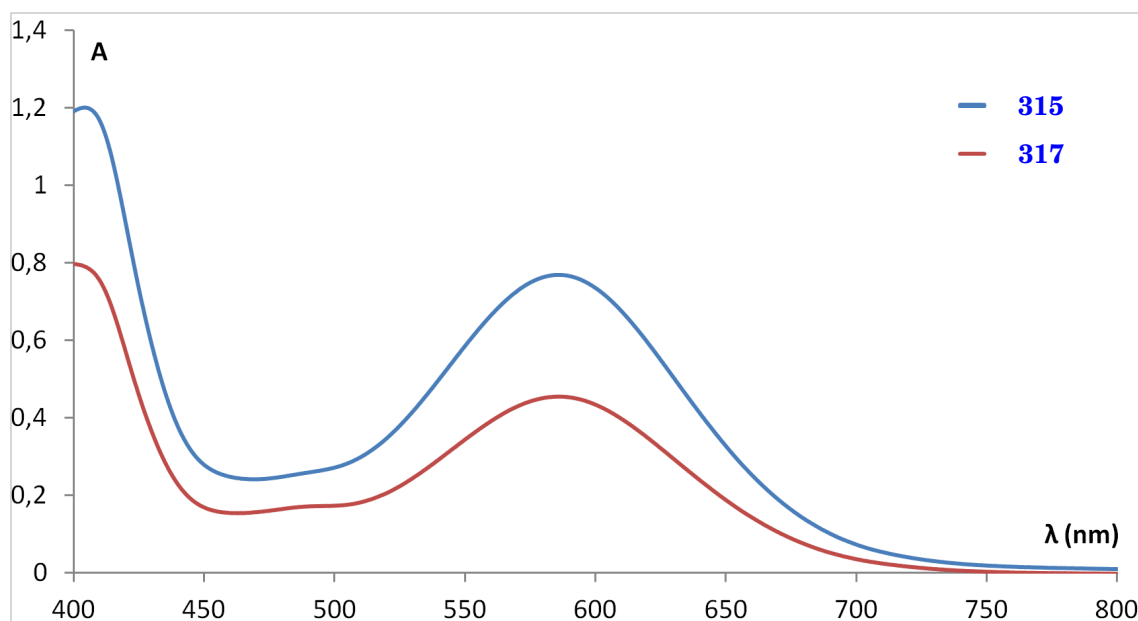


Figure 4.5 – Spectres d’absorption du surnageant pour les tests Kaiser des nanoparticules avant (**315**, en bleu) et après (**317**, en rouge) couplage peptidique.

amine de notre précédente solution <sup>11</sup>. À partir de celle-ci, nous avons pu déterminer la charge en amine dans nos composés, cette mesure est exprimée en mmoles d’amine par gramme de nanoparticules. Pour un lot de nanoparticules donné, le test est réalisé en triplicat et la moyenne des charges en  $\text{NH}_2$  est conservée.

Dans la Table 4.4, on peut voir que les valeurs sont assez proches au sein d’un même triplicat. De plus, d’un lot à l’autre la charge en  $\text{NH}_2$  est très similaire. Nous en déduisons que ce test est reproductible et sera notre moyen d’estimer la charge en  $\text{NH}_2$ . Dans le cas des nanoparticules aminées **315**, la charge en amine est d’environ 0,194 mmol/g <sup>12</sup>.

Nous avons ensuite réalisé un couplage entre les nanoparticules aminées **315** et l’acide propiolique **316** (Schéma 4.14). Pour cela, nous utilisons un réactif de couplage, l’EDC (1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide). Lors de notre premier essai, nous avons utilisé de l’EDC sous sa forme de chlorhydrate. Cet essai correspond au lot 1 pour les nanoparticules **317** (Table 4.4). Dans ce cas, la charge moyenne en  $\text{NH}_2$  est de 0,129 mmol/g, ce qui veut dire qu’il reste 66% de fonction amine dans nos nanoparticules, soit un rendement de 34%. Lorsque l’on remplace l’EDC · HCl par de l’EDC, la charge moyenne en  $\text{NH}_2$  est d’environ 109 mmol/g, ce qui correspond à un rendement de 44%. Ce rendement n’a pas pu être augmenté. Cependant, on constate, encore une fois, qu’au sein d’un même triplicat les valeurs sont très proches. De plus, le couplage avec l’EDC est reproductible.

Pour la synthèse des complexes de cuivre(I) que l’on va greffer sur nos nanoparticules, nous avons utilisé une méthode analogue à celle présentée Schéma 3.2 (page 96). Le diamide **328** a été réduit par du diborane généré *in situ* par la réaction du  $\text{NaBH}_4$  avec du  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Schéma 4.17). La diamine obtenue est isolée

<sup>11</sup>. La droite d’étalonnage est disponible dans le livre d’annexe (Figure C.1, page 122).

<sup>12</sup>. Des calculs basés sur une géométrie grossière des nanoparticules décrits par McCarthy *et al.* ont montré que la charge en  $\text{NH}_2$  attendue est de cet ordre de grandeur. <sup>(21)</sup>

Table 4.4 – Résultats des test de Kaiser pour déterminer la charge en groupements amine avant (**315**) et après (**317**) couplage peptidique.

Nanoparticules	Lot	Charge en NH <sub>2</sub> (mmol/g)	Charge moyenne en NH <sub>2</sub> (mmol/g)
<b>315</b>	1	0,172	0,190
		0,192	
		0,206	
	2	0,184	0,194
		0,196	
		0,202	
	3	0,191	0,198
		0,196	
		0,208	
<b>317</b>	1 <sup>a</sup>	0,130	0,129
		0,134	
		0,125	
	2 <sup>b</sup>	0,112	0,110
		0,112	
		0,106	
	3 <sup>b</sup>	0,102	0,108
		0,118	
		0,104	

<sup>a</sup> Avec EDC · HCl.

<sup>b</sup> Avec EDC.

par formation du chlorhydrate correspondant <sup>13</sup>, ceci permet d'obtenir le composé **329** pur.

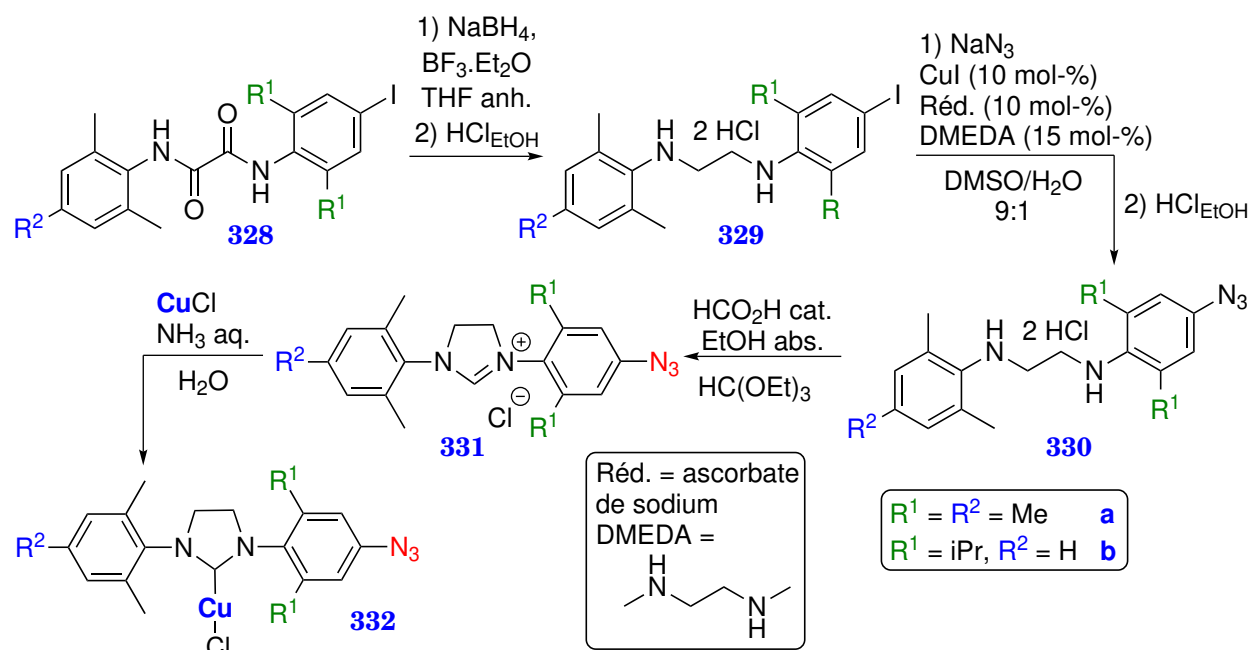
L'iode du composé **329** a été substitué par un azoture (après neutralisation) par la même méthode que celle vue Schéma 1.69 (page 57, réaction de type Ullmann, catalyse au cuivre(I) en présence de DMEDA). Le composé **330** est obtenu pur après protonation avec l'acide chlorhydrique éthanolique puis cyclisé avec de l'orthoformiate de triéthyle pour donner le sel d'imidazolinium **331**. Ce dernier est métallé en utilisant du CuCl et de l'ammoniaque <sup>15</sup>. Le complexe obtenu pourra ensuite être fonctionnalisé *via* auto-click.

Le greffage des complexes de cuivre(I) sur les nanoparticules nécessite la réaction entre les nanoparticules contenant la fonction alcyne **317** et le complexe

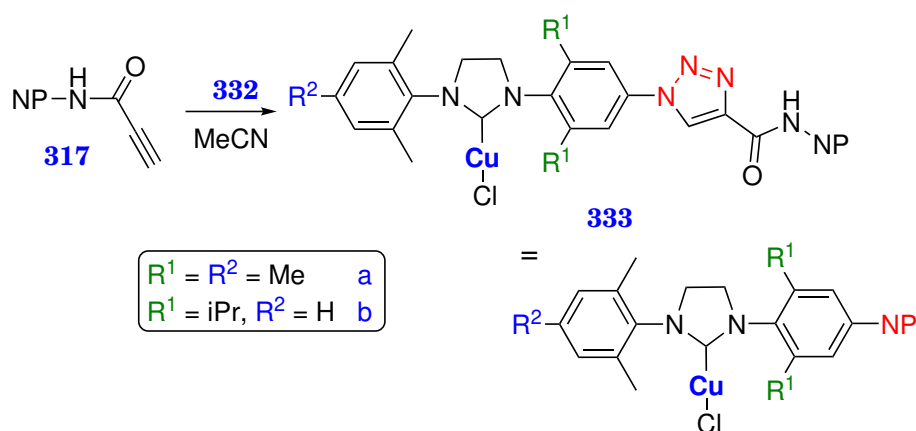
<sup>13</sup>. HCl<sub>EtOH</sub> est formé par la réaction du chlorure d'acétyle avec l'éthanol.

<sup>14</sup>. La synthèse des composés avec R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me a été réalisée plusieurs fois précédemment au laboratoire. Un lot du composé **332** avec R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me était disponible.

<sup>15</sup>. Pour plus d'information, se référer au Schéma 1.38, page 35.

Schéma 4.17 – Synthèse des complexes **332** <sup>14</sup>.

de cuivre(I) **332** (Schéma 4.18). Les ultra-sons sont une nouvelle fois utilisés pour assurer une bonne dispersion des nanoparticules.

Schéma 4.18 – Greffage des complexes de cuivre(I) **332** sur les nanoparticules magnétiques.

Des images des nanoparticules greffées **333a** ont été obtenues par microscopie électronique en transmission (MET). Comme on peut le voir Figure 4.6, elles ont un diamètre d'environ 20 nm. Cette taille est cohérente avec les nanoparticules Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.<sup>(21)</sup> Cette image prouve l'intégrité des nanoparticules après l'ensemble des étapes synthétiques. De plus, on constate la structure cœur-coquille en considérant que les zones sombres en TEM correspondent aux hautes densités électroniques. En effet, il y a une tache plus sombre au sein des nanoparticules, correspondant au cœur Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> de haute densité électronique, et une bande plus claire autour qui correspond à la coquille de silice portant les espaceurs organiques et les complexes organométalliques.

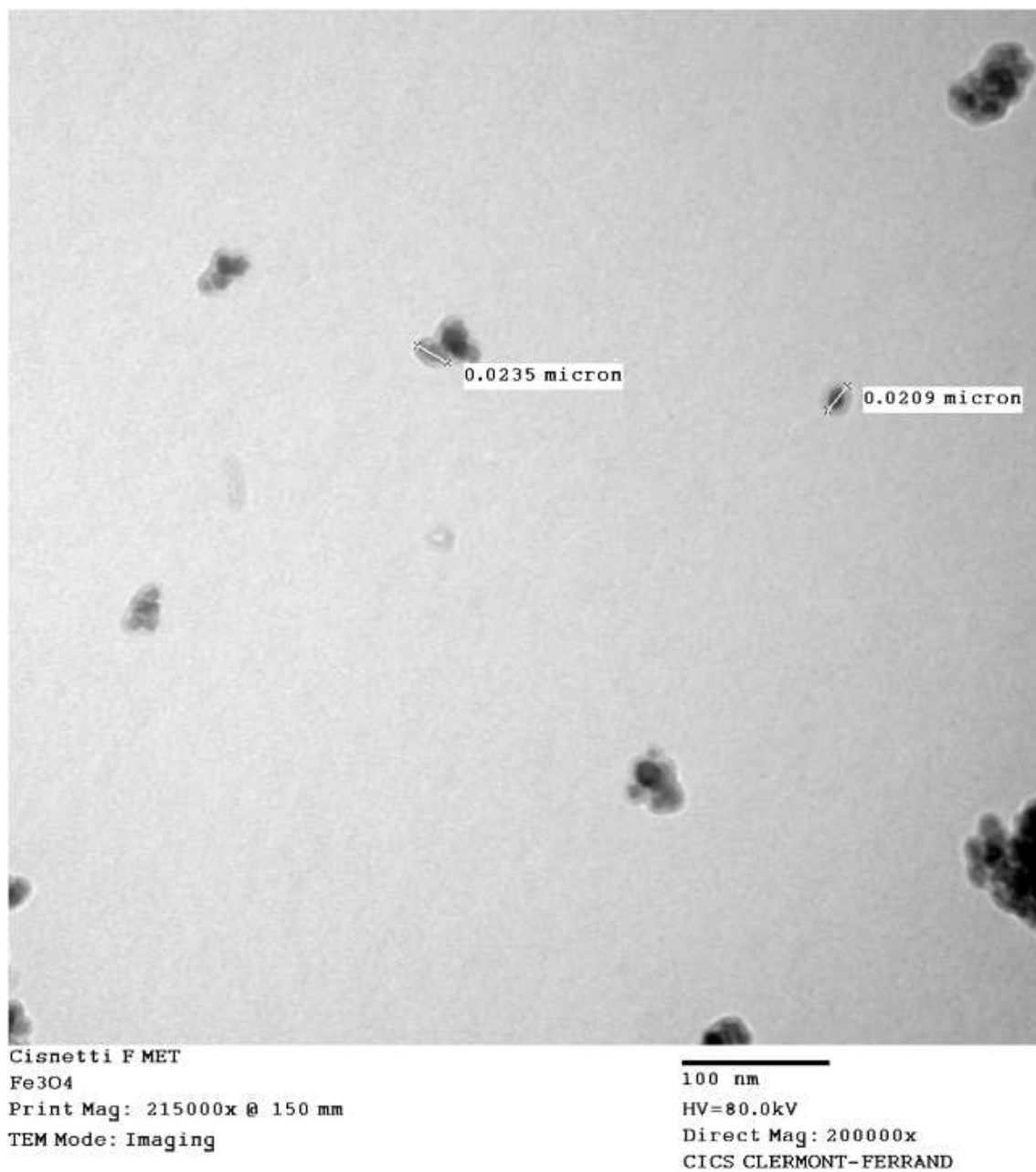


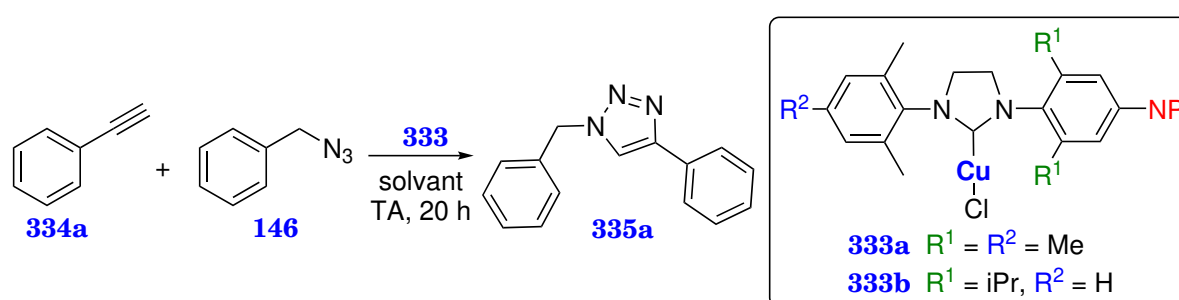
Figure 4.6 – Image des nanoparticules greffées **333a** obtenue par MET.



### 4.2.2.2 Applications catalytiques

Nous avons voulu étudier l'activité catalytique de nos nanoparticules **333** greffées dans le cas de la CuAAC. Pour cela, le catalyseur **333a** est suspendu dans de l'eau avec le phénylacétylène **334a** et l'(azidométhyl)benzène **146** (Table 4.5). On constate la formation d'un solide après agitation mécanique pendant 20 h à température ambiante. Le traitement de la réaction se fait par dissolution du produit dans de l'acétone et décantation magnétique. On peut voir sur la Figure 4.7, l'évolution de cette dernière. Le surnageant est ensuite éliminé en conservant l'aimant pour maintenir les nanoparticules magnétiques au fond du tube. Le triazole **335a** est formé avec un rendement de 74%.

Table 4.5 – Test de l'activité catalytique des nanoparticules **333** dans le cas d'une réaction de CuAAC <sup>16</sup>.



Catalyseur	Solvant	Rendement
	H <sub>2</sub> O (1 mmol/mL)	74%
<b>333a</b>	H <sub>2</sub> O/tBuOH 1:1 (1 mmol/mL)	0%
	H <sub>2</sub> O (2 mmol/mL)	65%
<b>333b</b>	H <sub>2</sub> O (1 mmol/mL)	22%

Forts de ce résultat, nous avons tenté d'utiliser un mélange de solvant dans lequel les réactifs seraient solubles. Pour cela nous avons utilisé un mélange H<sub>2</sub>O/tBuOH 1:1. Cependant, aucune formation du triazole **335a** n'est observé. Ceci voudrait dire que la réaction se produit dans la phase organique formée par les réactifs. La réaction se fait alors dans des conditions de haute concentration, elle est dite *on water*.<sup>(28)</sup>

Lorsque nous avons essayé de diminuer la quantité d'eau par rapport à celle des réactifs (2 mmol par mL d'eau), dans le but de favoriser leur mélange, nous constatons une diminution du rendement. Les conditions standards conservées consistent alors à utiliser un volume d'eau tel qu'il y ait 1 mmol de réactif par mL d'eau.

Nous avons ensuite voulu évaluer l'activité du catalyseur **333b** dans les mêmes conditions. Nous constatons une chute très significative du rendement. Afin de déterminer si cette baisse d'activité pouvait être due à un greffage incomplet du complexe **332b**, nous avons voulu doser le cuivre par ICP, nous sommes actuellement en attente des résultats.

<sup>16</sup>. Les tests de solvant utilisant **333a** ont été réalisés par une élève ingénieure dans le cadre d'un projet de recherche.

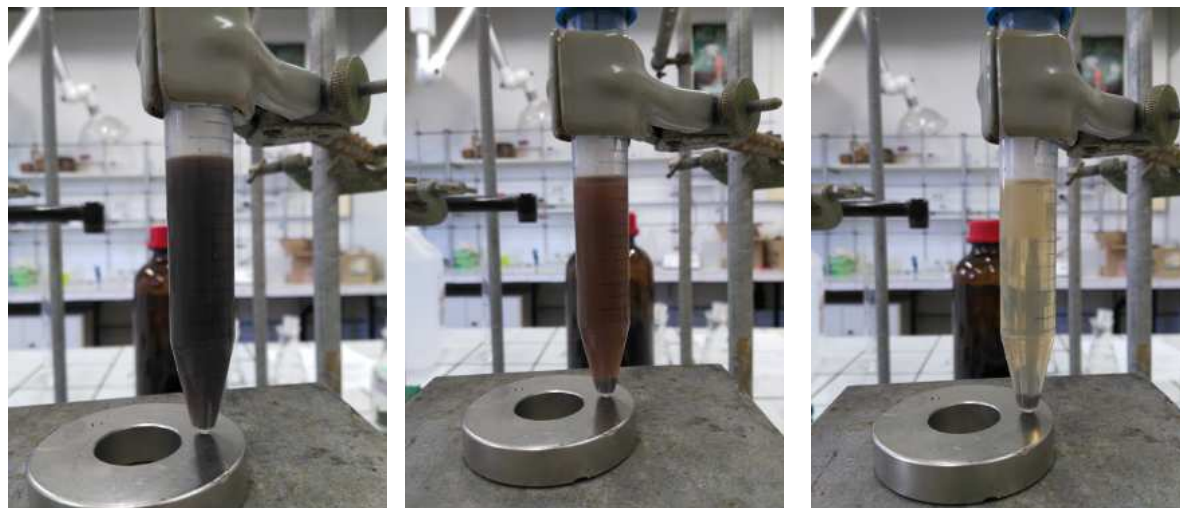


Figure 4.7 – Évolution de la décantation magnétique après une réaction de catalyse (de gauche à droite).

Pour cette réaction, l'agitation est cruciale. En effet, comme le triazole **335a** est solide, il précipite dans le milieu réactionnel et peut piéger les réactifs et le catalyseur, inhibant ainsi la suite de la réaction. Comme on peut le voir sur la Figure 4.8 (B), en utilisant un bras vibrant (agitation verticale, A), le produit a pris en masse. Dans ce cas, le rendement n'était que de 45%. Nous avons alors utiliser un agitateur mécanique (rotation autour d'un axe horizontal, C, Figure 4.8). Changer le mode d'agitation a permis d'augmenter de manière très significative le rendement (93% au lieu de 45%).



Figure 4.8 – A : Agitation par un bras vibrant. B : inhibition de la réaction à cause d'une mauvaise agitation. C : Agitation mécanique.

Nous avons ensuite testé le recyclage du catalyseur **333a**. pour cela, la réaction est effectuée dans un tube comme celui de la Figure 4.7. Après décantation magnétique, les nanoparticules restent dans le culot. Après élimination du surnageant et plusieurs lavages, le tube est placé dans un dessiccateur pour sécher le

catalyseur. L'objectif est de ne pas sortir les nanoparticules du tube afin de minimiser les pertes. La réaction est à nouveau réalisée dans le tube en question. On constate, qu'entre les deux premiers cycles, il y a une perte d'activité du catalyseur, le rendement étant de 81% (Table 4.6). Ce rendement chute brutalement à partir du troisième cycle, il n'est plus que de 37%. La diminution du rendement continue au quatrième cycle avec seulement 16% du triazole **335a**.

Table 4.6 – Résultats des tests de recyclage du catalyseur **333a**.

Cycle	Rendement
1	93%
2	81%
3	37%
4	16%

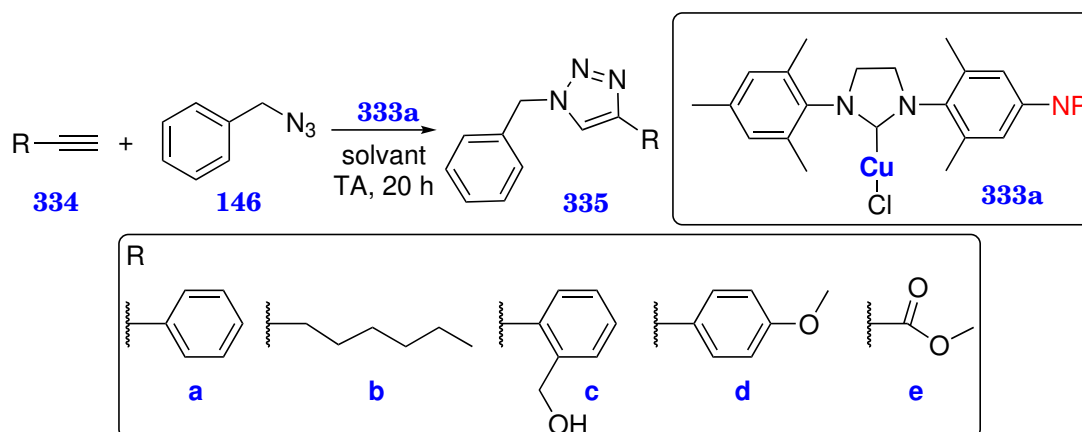
Nous nous sommes ensuite intéressés aux différents alcynes **334** que pouvait accepter la réaction (Schéma 4.19). Tout d'abord, nous avons utilisé l'octyne **334b** car il est hydrophobe et nous pensions que cela favoriserait la réaction en contribuant à la formation de micro-gouttes de réactif au sein desquelles a lieu la catalyse. Cependant, seulement des traces du triazole **335b** sont observées. Il est possible que ce soit dû à la faible densité de l'octyne ( $d = 0,747$ ), la phase organique serait trop légère et flotterait à la surface, elle ne serait donc pas bien agitée.

Nous avons essayé la réaction avec un alcyne solide l'alcool 2-éthynylbenzylique **334c**. C'est avec plaisir que l'on constate la formation du triazole correspondant avec un excellent rendement (97%). Dans ce cas, la réaction a lieu car l'alcyne **334c** se dissout dans la phase organique formée par l'(azidométhyl)benzène **146**.

Nous avons ensuite testé l'éthynylanisole **334d**. Ici, l'alcyne est liquide et permet d'obtenir le triazole **335d** avec un excellent rendement (98%).

Le propiolate de méthyle **334e** a également été testé. C'est un alcyne activé qui même lors d'une réaction d'AAC catalysée au  $\text{Cu}^I$  peut conduire à la formation d'un mélange des régioisomères 1,4 et 1,5.<sup>(29)</sup> Nous constatons avec plaisir que la réaction catalysée par les nanoparticules **333a** conduisent quantitativement à la seule formation du régioisomère 1,4 **335e**.

De façon similaire au protocole utilisé en première étape dans la publiée *New J. Chem.*, le dernier test consiste à réaliser de manière « one-pot, two steps » la formation de l'(azidométhyl)benzène **146** à partir de chlorure de benzyle, de  $\text{NaN}_3$  et d'un catalyseur par transfert de phase ( $\text{NBu}_4\text{HSO}_4$ ) suivi par la CuAAC avec le phénylacétylène **334a**. Dans les conditions que nous avons essayé, aucune formation du triazole **335a** n'est observée.



Réactif	Rendement
<b>335b</b>	traces
<b>335c</b>	97%
<b>335d</b>	98%
<b>335e</b>	quant.
<b>335a</b>	- a,b

<sup>a</sup> Dans ce cas, **146** est remplacé par du chlorure de benzyle avec du  $\text{NaN}_3$  (1,2 éq.) et du  $\text{NBu}_4\text{HSO}_4$  (10 mol-%).

<sup>b</sup> Absence de réaction.

Schéma 4.19 – Réaction de CuAAC catalysée par le catalyseur **333a**.

## 4.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que l'auto-click présente un intérêt synthétique. En effet, du point de vue de l'auto-click à l'argent, même si les complexes obtenus ne sont pas stables, il est possible d'obtenir des complexes d'or(I) *via* une transmétallation. Ces-derniers peuvent être purifiés par chromatographie sur colonne. De plus, nous envisageons la possibilité de nous servir de ces composés comme précurseurs pour l'obtention de complexes avec d'autres métaux de transition.

Concernant le greffage des complexes de cuivre(I) sur des nanoparticules, nous avons montré que l'auto-click était un moyen efficace pour obtenir ces composés. De plus, il est possible de les utiliser comme catalyseur dans des réactions de CuAAC. Comme les complexes de cuivre(I) peuvent servir de précurseurs pour l'obtention de complexes avec d'autres métaux de transition comme l'or ou le palladium *via* une transmétallation<sup>(30)</sup>, nous avons pour projet d'étendre notre gamme de catalyseurs à d'autres métaux et de les tester en catalyse.

Par exemple, il est possible de réaliser une réaction d'hydratation des alcynes catalysée par un complexe d'or(I) (Schéma 4.20).<sup>(31)</sup> Nous pouvons envisager d'uti-

liser l'auto-click à l'argent suivie par une transmétallation vers l'or pour greffer une fonction qui solubiliserait le complexe en milieux aqueux.

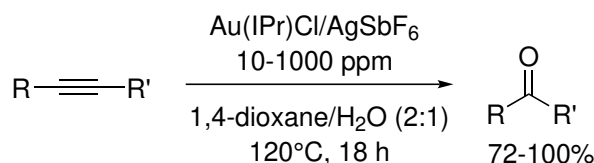


Schéma 4.20 – Réaction d'hydratation d'alcyne catalysée par un complexe d'or (I).<sup>(31)</sup>

De plus, si nous arrivons à transmétaller de l'or sur les complexes de cuivre(I) portés par des nanoparticules magnétiques, nous pourrions essayer d'autres réactions catalysées par l'or(I) (cyclisation, extension de cycle, réarrangement...).<sup>(32)</sup>

Les résultats présentés tout au long de ce chapitre sont préliminaires mais ils sont prometteurs pour de futures recherches.

## Bibliographie

- [1] M. CHTCHIGROVSKY, A. PRIMO, P. GONZALEZ, K. MOLVINGER, M. ROBITZER, F. QUIGNARD et F. TARAN, « Functionalized Chitosan as a Green, Recyclable, Biopolymer-Supported Catalyst for the [3+2] Huisgen Cycloaddition », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 48, no. 32, p. 5916–5920, 2009. (Page(s) 144).
- [2] Z. ZHOU et C. J. FAHRNI, « A Fluorogenic Probe for the Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Ligation Reaction : Modulation of the Fluorescence Emission via  $^3(n-\pi^*) - ^1(\pi-\pi^*)$  Inversion », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, no. 29, p. 8862–8863, 2004. (Page(s) 144, 145).
- [3] J. MCNULTY, K. KESKAR et R. VEMULA, « The First Well-Defined Silver(I)-Complex-Catalyzed Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes at Room Temperature », *Chem. - A Eur. J.*, vol. 17, no. 52, p. 14727–14730, 2011. (Page(s) 147).
- [4] J. MCNULTY et K. KESKAR, « Discovery of a Robust and Efficient Homogeneous Silver(I) Catalyst for the Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes », *European J. Org. Chem.*, vol. 2012, no. 28, p. 5462–5470, 2012. (Page(s) 147).
- [5] A. I. ORTEGA-ARIZMENDI, E. ALDECO-PÉREZ et E. CUEVAS-YAÑEZ, « Alkyne-Azide Cycloaddition Catalyzed by Silver Chloride and "Abnormal" Silver *N*-Heterocyclic Carbene Complex », *Sci. World J.*, vol. 2013, p. 1–8, 2013. (Page(s) 147).
- [6] N. SALAM, A. SINHA, A. S. ROY, P. MONDAL, N. R. JANA et S. M. ISLAM, « Synthesis of silver–graphene nanocomposite and its catalytic application for the one-pot three-component coupling reaction and one-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in water », *RSC Adv.*, vol. 4, no. 20, p. 10001–10012, 2014. (Page(s) 148).
- [7] P. BASU, P. BHANJA, N. SALAM, T. K. DEY, A. BHAUMIK, D. DAS et S. M. ISLAM, « Silver nanoparticles supported over  $\text{Al}_2\text{O}_3@Fe_2O_3$  core-shell nanoparticles as an efficient catalyst for one-pot synthesis of 1,2,3-triazoles and acylation of benzyl alcohol », *Mol. Catal.*, vol. 439, p. 31–40, 2017. (Page(s) 148).

- [8] S. DAS, P. MONDAL, S. GHOSH, B. SATPATI, S. DEKA, S. M. ISLAM et T. BALA, « A facile synthesis strategy to couple porous nanocubes of CeO<sub>2</sub> with Ag nanoparticles : an excellent catalyst with enhanced reactivity for the 'click reaction' and carboxylation of terminal alkynes », *New J. Chem.*, vol. 42, no. 9, p. 7314–7325, 2018. (Page(s) 148).
- [9] A. M. FERRETTI, A. PONTI et G. MOLteni, « Silver(I) oxide nanoparticles as a catalyst in the azide-alkyne cycloaddition », *Tetrahedron Lett.*, vol. 56, no. 42, p. 5727–5730, 2015. (Page(s) 148).
- [10] A. A. ALI, M. CHETIA, B. SAIKIA, P. J. SAIKIA et D. SARMA, « AgN(CN)<sub>2</sub>/DIPEA/H<sub>2</sub>O-EG : a highly efficient catalytic system for synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3 triazoles at room temperature », *Tetrahedron Lett.*, vol. 56, no. 43, p. 5892–5895, 2015. (Page(s) 148, 149).
- [11] X.-L. ZHAO, K.-F. YANG, Y. ZHANG, L.-W. XU et X.-Q. GUO, « Silver nanoparticles embedded in modified polyallylamine resin as efficient catalysts for alkyne–azide 1,3-dipolar cycloaddition in water », *Catal. Commun.*, vol. 74, p. 110–114, 2016. (Page(s) 148, 149).
- [12] Z. ZHOU, C. HE, L. YANG, Y. WANG, T. LIU et C. DUAN, « Alkyne Activation by a Porous Silver Coordination Polymer for Heterogeneous Catalysis of Carbon Dioxide Cycloaddition », *ACS Catal.*, vol. 7, no. 3, p. 2248–2256, 2017. (Page(s) 149).
- [13] S. E. H. ETAIW, I. A. SALEM et A. TAWFIK, « Silver and Copper-Supramolecular Coordination Polymers Inspired Alkyne-Azide Click Reactions », *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, vol. 27, no. 1, p. 215–224, 2017. (Page(s) 149).
- [14] C. GIBARD, D. AVIGNANT, F. CISNETTI et A. GAUTIER, « CuAAC Functionalization of Azide-Tagged Copper(I)-NHCs Acting as Catalyst and Substrate », *Organometallics*, vol. 31, no. 22, p. 7902–7908, 2012. (Page(s) 151, 152).
- [15] J. T. SARMIENTO, S. SUÁREZ-PANTIGA, A. OLMOS, T. VAREA et G. ASENSIO, « Silica-Immobilized NHC-Gold(I) Complexes : Versatile Catalysts for the Functionalization of Alkynes under Batch and Continuous Flow Conditions », *ACS Catalysis*, vol. 7, no. 10, p. 7146–7155, 2017. (Page(s) 156).
- [16] P. LI, L. WANG et Y. ZHANG, « SiO<sub>2</sub>–NHC–Cu(I) : an efficient and reusable catalyst for [3+2] cycloaddition of organic azides and terminal alkynes under solvent-free reaction conditions at room temperature », *Tetrahedron*, vol. 64, no. 48, p. 10825–10830, 2008. (Page(s) 156).
- [17] K. GARCÉS, F. J. FERNÁNDEZ-ALVAREZ, P. GARCÍA-ORDUÑA, F. J. LAHOZ, J. J. PÉREZ-TORRENTE et L. A. ORO, « Grafting of Copper(I)-NHC Species on MCM-41 : Homogeneous versus Heterogeneous Catalysis », *ChemCatChem*, vol. 7, no. 16, p. 2501–2507, 2015. (Page(s) 156).
- [18] M. FERRÉ, X. CATTOËN, M. WONG CHI MAN et R. PLEIXATS, « Sol-Gel Immobilized N-Heterocyclic Carbene Gold Complex as a Recyclable Catalyst for the Rearrangement of Allylic Esters and the Cycloisomerization of  $\gamma$ -Alkynoic Acids », *ChemCatChem*, vol. 8, no. 17, p. 2824–2831, 2016. (Page(s) 156).
- [19] L. M. ROSSI, N. J. S. COSTA, F. P. SILVA et R. WOJCIESZAK, « Magnetic nanomaterials in catalysis : advanced catalysts for magnetic separation and beyond », *Green Chem.*, vol. 16, no. 6, p. 2906–2933, 2014. (Page(s) 157).

- [20] R. K. SHARMA, S. DUTTA, S. SHARMA, R. ZBORIL, R. S. VARMA et M. B. GAWANDE, « Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (iron oxide)-supported nanocatalysts : synthesis, characterization and applications in coupling reactions », *Green Chem.*, vol. 18, no. 11, p. 3184–3209, 2016. (Page(s) 157).
- [21] S. A. MCCARTHY, G.-L. DAVIES et Y. K. GUN'KO, « Preparation of multifunctional nanoparticles and their assemblies », *Nat. Protoc.*, vol. 7, no. 9, p. 1677–1693, 2012. (Page(s) 158, 160, 162).
- [22] A.-H. LU, E. L. SALABAS et F. SCHÜTH, « Magnetic Nanoparticles : Synthesis, Protection, Functionalization, and Application », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 46, no. 8, p. 1222–1244, 2007. (Page(s) 158).
- [23] M. BODANSZKY, *Peptide Chemistry - A Practical Textbook - 2nd Edition*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1993. (Page(s) 159).
- [24] C. MÉNARD-MOYON, C. FABBRO, M. PRATO et A. BIANCO, « One-Pot Triple Functionalization of Carbon Nanotubes », *Chem. - A Eur. J.*, vol. 17, no. 11, p. 3222–3227, 2011. (Page(s) 159).
- [25] E. KAISER, R. COLESCOTT, C. BOSSINGER et P. COOK, « Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides », *Anal. Biochem.*, vol. 34, no. 2, p. 595–598, 1970. (Page(s) 159).
- [26] S. RUHEMANN, « CCXII.—Triketohydrindene hydrate », *J. Chem. Soc., Trans.*, vol. 97, p. 2025–2031, 1910. (Page(s) 159).
- [27] W. TROLL et R. K. CANNAN, « A modified photometric ninhydrin method for the analysis of amino and imino acids », *J. Biol. Chem.*, vol. 200, p. 803–811, 1953. (Page(s) 159).
- [28] S. DÍEZ-GONZÁLEZ, A. CORREA, L. CAVALLO et S. P. NOLAN, « (NHC)Copper(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Azides and Mono- or Disubstituted Alkynes », *Chem. Eur. J.*, vol. 12, no. 29, p. 7558–7564, 2006. (Page(s) 164).
- [29] Y. MONGUCHI, K. NOZAKI, T. MAEJIMA, Y. SHIMODA, Y. SAWAMA, Y. KITAMURA, Y. KITADE et H. SAJIKI, « Solvent-free Huisgen cyclization using heterogeneous copper catalysts supported on chelate resins », *Green Chem.*, vol. 15, no. 2, p. 490–495, 2013. (Page(s) 166).
- [30] M. R. L. FURST et C. S. J. CAZIN, « Copper *N*-heterocyclic carbene (NHC) complexes as carbene transfer reagents », *Chem. Commun.*, vol. 46, no. 37, p. 6924–6925, 2010. (Page(s) 167).
- [31] N. MARION, R. S. RAMÓN et S. P. NOLAN, « [(NHC)Au<sup>I</sup>]-Catalyzed Acid-Free Alkyne Hydration at Part-per-Million Catalyst Loadings », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 131, no. 2, p. 448–449, 2009. (Page(s) 167, 168).
- [32] S. A. SHAHZAD, M. A. SAJID, Z. A. KHAN et D. CANSECO-GONZALEZ, « Gold catalysis in organic transformations : A review », *Synth. Commun.*, vol. 47, no. 8, p. 735–755, 2017. (Page(s) 168).

# Conclusion et perspectives

Les travaux de cette thèse concernaient des NHC portant des fonctions azoture. Précédemment au laboratoire, leur réactivité en tant que complexes de cuivre(I) a été étudiée. Ceci a montré que ces composés pouvaient catalyser leur propre fonctionnalisation. Afin de développer cette méthodologie, nous avons tenté d'obtenir des complexes portant un azoture en position proximale par rapport au centre carbénique, supposant que l'activité des composés serait améliorée. Cependant, ceci a conduit à la découverte d'une nouvelle réaction de cyclisation carbène-nitrène.

Cette réaction a été étudiée au laboratoire. Nous avons ainsi pu déterminer qu'elle était catalytique en cuivre et qu'elle pouvait se faire dans différents solvants. Cette méthode peut uniquement être appliquée à un système entièrement conjugué, c'est-à-dire que le cycle aromatique qui porte l'azoture doit directement être substitué par le cycle azole portant le centre pré-carbénique. Nous avons pu obtenir une petite bibliothèque de composés dans des conditions douces (typiquement à température ambiante pendant 1 h). Il peut parfois être nécessaire de chauffer la réaction. Dans ce cas, nous supposons que ce n'est pas un problème de réactivité mais plutôt un problème de solubilité des composés.

De plus, la synthèse des précurseurs peut se faire à grande échelle. Les différentes étapes répondent aux critères de la chimie click. En effet, les composés sont obtenus avec de bon rendements, nous n'obtenons pas de sous-produits. Il n'est pas nécessaire, dans la plupart des cas, d'employer des méthodes chromatographiques pour purifier les produits. En effet, il est possible d'utiliser des méthodes de recristallisation ou de trituration.

Ce procédé pourra être utilisé pour l'obtention de molécules à intérêt pharmaceutique. En effet, des structures similaires ont été décrites comme possédant une activité anti-parasitaire.

Lors de nos travaux sur la réaction de cyclisation, nous avons cherché à obtenir d'autres précurseurs basés sur des sels de 1,2,3-triazolium. Tout d'abord, nous avons modifié la voie de synthèse de manière à éviter d'isoler un composé potentiellement explosif. De plus, nous avons remarqué que le composé mésoionique obtenu après cyclisation est fluorescent. Nous avons synthétisé deux autres composés et avons étudié leurs propriétés spectroscopiques. Ceci est supporté par de la modélisation qui est très proche des valeurs expérimentales.

Maintenant que la voie de synthèse est bien maîtrisée, nous envisageons de synthétiser d'autres composés pour également étudier leurs propriétés spectroscopiques. Au vu des résultats de modélisation obtenus, nous pouvons envisager de l'utiliser pour prédire ces propriétés et de prioriser les synthèses sur des produits semblant être les plus prometteurs. De plus, la synthèse de composés portant un alcool ou un dérivé bromé ouvre la voie de la post-fonctionnalisation de ces



produits. Nous pourrions, par exemple, obtenir des composés solubles en milieux aqueux pour des applications biologiques.

Concernant les futurs travaux sur ses composés, nous voulons étudier leur résistance par rapport à celle de fluorophores connus. Nous espérons pouvoir les intégrer à des matériaux afin d'obtenir des matériaux fluorescents, avec de possibles applications dans le domaine de l'éclairage. Nous désirons également développer l'aspect thérapeutique de ces composés et étudier leurs propriétés dans des milieux biologiques.

Nous avons également pu étendre nos travaux sur la fonctionnalisation de complexes métal-NHC par AAC. Dans le cas des complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$ , l'azoture en position proximale réagit avec des alcynes grâce à une  $\text{AgAAC}$  auto-catalytique. Cependant, les produits obtenus sont instables et difficilement purifiables. Dans ce cas, la méthode qui a été développée à la fin de ce travail, consistant à utiliser une transmétallation successive à la fonctionnalisation, est un bon moyen d'obtenir des composés purs.

Nous avons montré que, de part sa position, l'azoture est suffisamment activé pour réagir avec l'argent. Le concept est ainsi viable. Il faut maintenant optimiser les conditions de transmétallation et considérer d'autres métaux que l'or(I). Une fois ces étapes de synthèse mises au point, il sera possible d'étudier plus en détail la réactivité de ces complexes d'argent(I) vis-à-vis de différents alcynes. En effet, comme nous l'avons vu dans le cas de la cyclisation, les précurseurs aux complexes d'argent peuvent être obtenus facilement en grande quantité. De plus, ces conditions douces permettraient de greffer des biomolécules (sucres, peptides...) ce qui serait intéressant du point de vue des applications biologiques, vu que l'or est considéré en chimie inorganique médicinale comme anticancéreux.

Concernant les NHC portant un azoture en position distale par rapport au centre carbénique, nous avons pu exploiter l'auto-click au cuivre pour greffer nos complexes sur des nanoparticules magnétiques. Ceci présente un intérêt pour isoler facilement le catalyseur du milieu réactionnel et, potentiellement, pour son recyclage. L'utilisation de l'auto-click est pertinente dans ce cas car elle permet d'avoir un réactif soluble qui va être fonctionnalisé par un nano-matériau qui ne l'est pas.

Les résultats préliminaires obtenus nous semblent pertinent pour la poursuite de cette étude. En effet, nous avons démontré que ces complexes greffés pouvaient catalyser une réaction de  $\text{CuAAC}$ . Les objectifs à atteindre sont de continuer à étudier les alcynes pouvant être utilisés avec ce catalyseur mais également de tester différents azotures.

Ces résultats préliminaires ont montré que le concept de greffer des complexes métal-NHC sur des nanoparticules *via* la chimie click était viable. L'un des futurs objectifs sera de développer des conditions de transmétallation afin d'obtenir des complexes métal-NHC supportés sur des nano-matériaux magnétiques qui pourraient servir de catalyseur.

Dans cette thèse, nous avons également décrit une nouvelle méthode de métallation permettant d'obtenir des complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$ . Pour cela, une source soluble d'argent,  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$  est généré *in situ*. Nous avons notamment pu isoler un intermédiaire stable de structure  $[\text{Ag}((\text{S})\text{IPr})(\text{NH}_3)]^+$ . Ce-dernier a servi de précurseur dans l'obtention de complexes hétéroleptiques cationiques mixtes  $[\text{Ag}((\text{S})\text{IPr})(\text{PR}_3)]^+$ , qui n'avaient jamais été décrits jusqu'à présent.

Comme nous l'avons décrit précédemment, nous supposons que le composé  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{NH}_3)]^+$  pourrait être engagé dans des réaction  $\text{A}^3$ . De plus, nous espérons pouvoir développer cette méthode utilisant  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$  afin d'obtenir un procédé d'obtention de complexes métal-NHC avec des métaux de transitions variés *via* la génération d'un complexe  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$  avec des quantités substœchiométriques d'argent(I). L'objectif est d'avoir une méthode « one-pot, two steps » où un complexe d'argent(I) serait formé puis transmétallé par un autre métal présent en solution. L'argent libéré lors de la formation de ce complexe se resolubiliserait sous la forme de  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$  pour poursuivre la réaction avec les précurseurs de NHC.

Les travaux de cette thèse avaient pour objectif de contribuer à simplifier les méthodes de synthèse. En effet, la méthode de métallation à l'ammoniaque permet d'éviter d'utiliser des méthodes de synthèse faisant appel à l'utilisation d'une boîte à gant ou de techniques schlenk. La cyclisation carbène-nitrène permet d'obtenir des cycles polyazotés dans des conditions douces à température ambiantes ou avec un léger chauffage.



Livre d'annexes pour la thèse intitulée

---

NHC portant des azotures : intermédiaires dans  
la synthèse catalysée d'hétérocycles polyazotés  
et auto-fonctionnalisation de complexes  
métal-NHC

---

Kévin FAUCHÉ

*présentée et soutenue publiquement le*

13 décembre 2018

Dr. Christelle GATEAU	CEA, Grenoble	Rapporteure
Dr. Sylvain GAILLARD	ENSICAen	Rapporteur
Dr. Suzanne FERY-FORGUES	CNRS/Université Paul Sabatier	Examinatrice
Pr. Sylvie DUCKI	Sigma Clermont	Examinatrice
Dr. Federico CISNETTI	Université Clermont Auvergne	Directeur de thèse
Dr. Arnaud GAUTIER	CNRS/Université Clermont Auvergne	Co-encadrant de thèse

Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (I.C.C.F.)  
UMR UCA-CNRS-Sigma Clermont 6296



# Table des matières

<b>A Synthèses de complexe Ag<sup>I</sup>–NHC <i>via</i> une source d'argent soluble</b>	<b>1</b>
A.1 General considerations . . . . .	2
A.2 <sup>1</sup> H NMR spectra of previously reported compounds . . . . .	2
A.3 Preparation, reactivity and DOSY NMR of [Ag(IPr)(NH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup> . . . . .	5
A.4 Preparation of triaz · HPF <sub>6</sub> . . . . .	10
A.5 Characterization of new complexes . . . . .	10
A.6 X-ray crystallography . . . . .	27
<b>B Couplage carbène-nitrène catalysé au cuivre(I)</b>	<b>33</b>
B.1 Premier article . . . . .	33
B.1.1 General considerations . . . . .	34
B.1.2 Preparation of <i>N</i> -(2-azidophenyl)azoles starting materials . . . . .	35
B.1.3 Preparation of azolium salts . . . . .	39
B.1.4 Cyclization reactions . . . . .	54
B.1.5 Synthesis of the intermediate silver complex . . . . .	67
B.1.6 X-ray crystallography . . . . .	70
B.1.7 DFT . . . . .	73
B.2 Deuxième article . . . . .	86
B.2.1 Crystal Structure Report for <b>278a</b> . . . . .	87
B.2.2 Computation of the infrared spectra of <b>278a</b> , <b>278b</b> and <b>278d</b> . . . . .	89
B.2.3 Electronic spectra: impact of the dilution on the absorption properties of a solution of <b>278d</b> . . . . .	92
B.2.4 Additional fluorescence spectra of <b>278a</b> , <b>278b</b> and <b>278d</b> . . . . .	93
B.2.5 Complete depiction of computational data on emission properties . . . . .	95
B.2.6 <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectrum of synthesized compounds . . . . .	95
B.2.7 xyz coordinates for <b>278a</b> , <b>278b</b> and <b>278d</b> . . . . .	108
<b>C Fonctionnalisation de complexes métal-NHC par AAC</b>	<b>111</b>
C.1 Auto-click . . . . .	111
C.1.1 Synthesis of gold(I) complex <b>309</b> . . . . .	111
C.1.2 Silver auto-click . . . . .	112
C.1.3 X-ray crystallography . . . . .	116
C.2 Nanoparticules magnétiques . . . . .	118
C.2.1 Synthesis of the catalysts . . . . .	118
C.2.1.1 Synthesis of the nanoparticles . . . . .	118
C.2.1.2 Synthesis of the copper(I) complexes . . . . .	119
C.2.1.3 Fonctionnalization of the copper(I) complexes . . . . .	121

C.2.2	Kaiser test . . . . .	121
C.2.3	Copper titration . . . . .	122
C.2.4	Catalysis experiments . . . . .	123
C.2.5	Recycling experiment . . . . .	125

# **Annexe A**

## **Synthèses de complexe $\text{Ag}^{\text{I}}$ -NHC *via* une source d'argent soluble**

*Supporting information for:*

**Access to silver-NHC complexes from soluble  
silver species in aqueous or ethanolic ammonia**

Clémentine Gibard, Kévin Fauché, Régis Guillot, Laurent Jouffret, Mounir  
Traïkia, Arnaud Gautier, Federico Cisnetti\*

## A.1 General considerations

NMR spectra were recorded with a Bruker AVANCE 400 spectrometer ( $^1\text{H}$  at 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  at 100 MHz), at 298K. Data are reported as chemical shifts ( $\delta$ ) in ppm. Residual solvent signals were used as internal references ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).

Reagents and solvents were commercial and used as received. Ammonia concentration was monitored by titration with HCl prior to the experiments.

Electrospray (positive mode) high-resolution mass spectra were recorded on a Thermo Scientific Q-exactive spectrometer (Orbitrap technology).

IR spectra were recorded on a Shimadzu Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FTIR-8400S, equipped with a PIKE MIRacle Attenuated Total Reflectance (ATR) accessory (ATR crystal plate: germanium), except for the spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)](\text{PF}_6)$  which was recorded with a Perkin Elmer spectrum 65 FT-IR spectrometer equipped with a diamond ATR accessory.

Elemental analyses were performed with a Flash EA 1112 (ThermoFinnigan), in the elemental analysis facility of SRSMC (Vandoeuvre-lès-Nancy, France).

X-Ray analyses described in A.6 were performed either in Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (Aubière, France) or Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (Orsay, France).

## A.2 $^1\text{H}$ NMR spectra of previously reported compounds

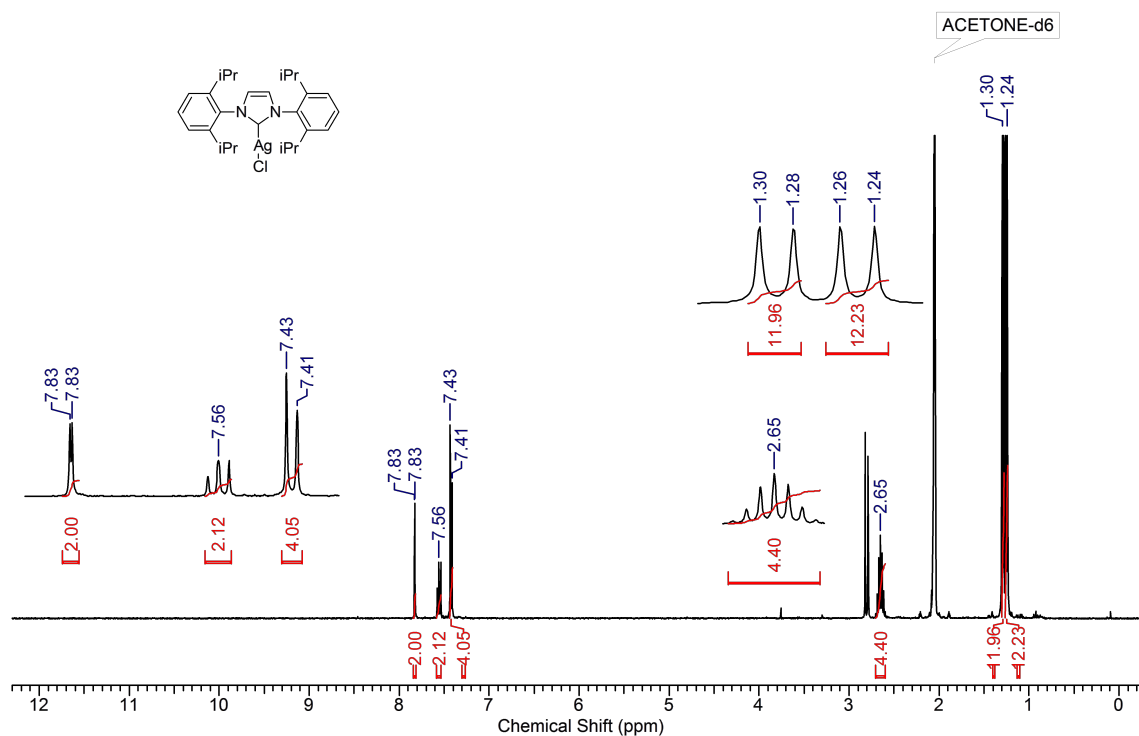


Figure A.1 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of  $[\text{AgCl}(\text{IPr})]$



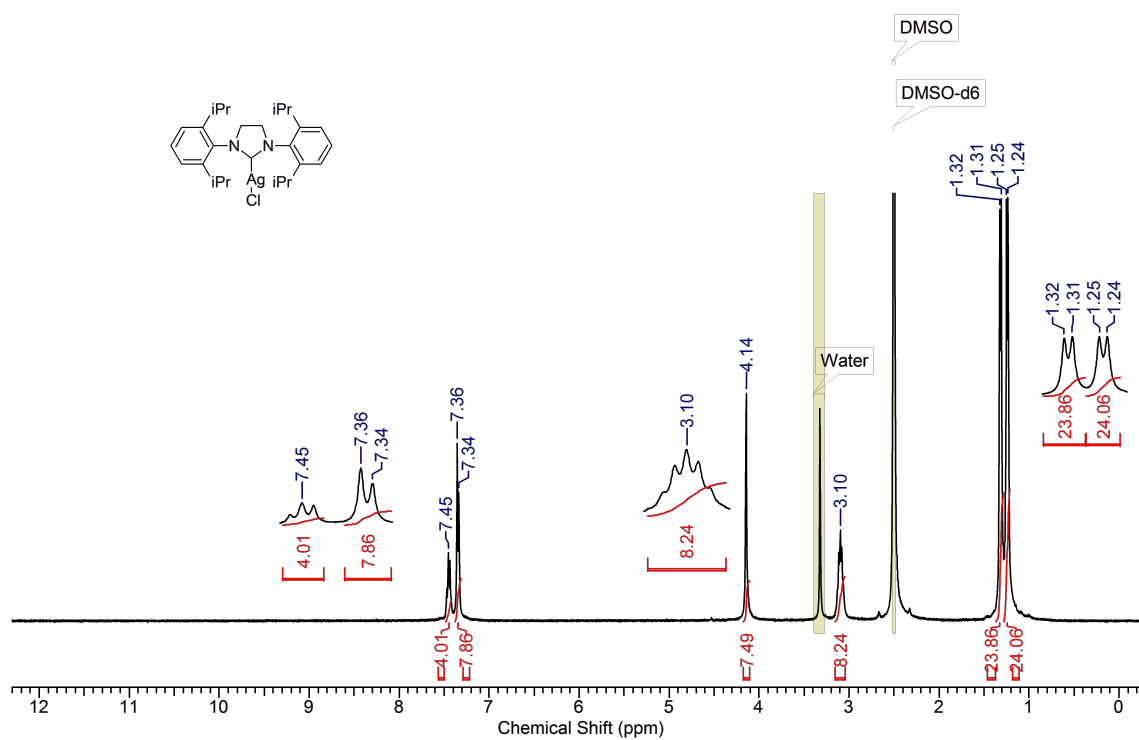


Figure A.2 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of  $[\text{AgCl}(\text{SIPr})]$

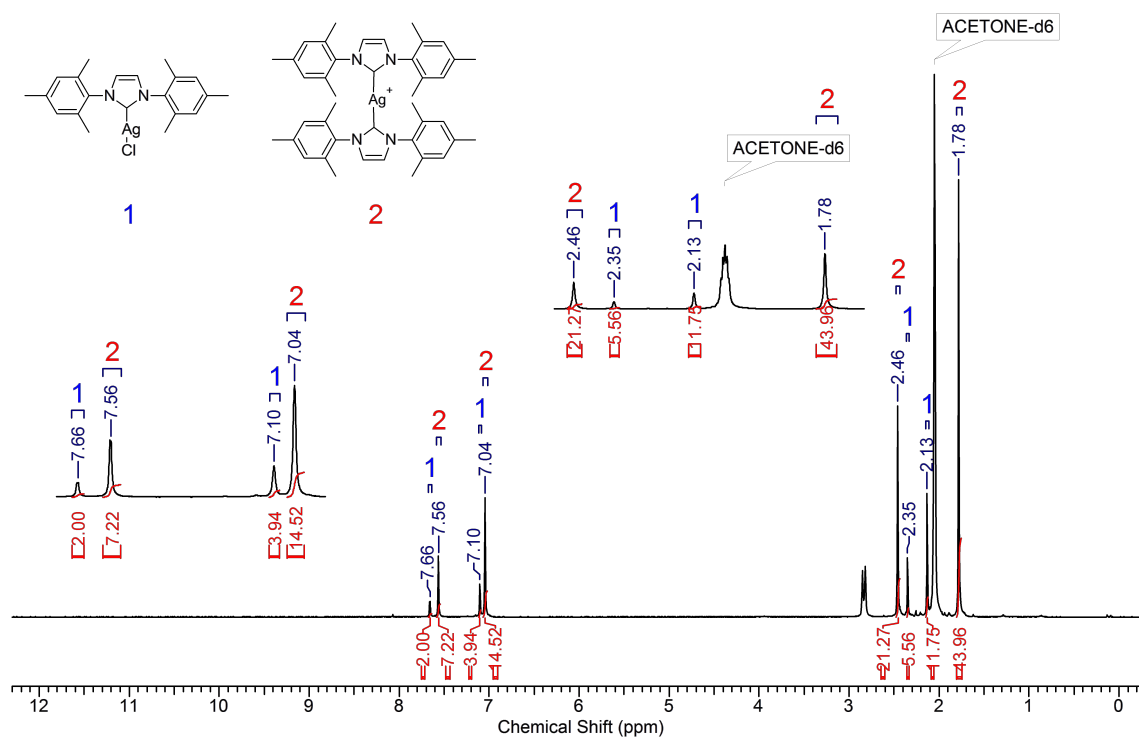


Figure A.3 –  $^1\text{H}$  NMR of the crude obtained in the metalation of  $\text{IMes} \cdot \text{HCl}$ :  $\approx$  36:64 mixture of heteroleptic and homoleptic complex, respectively

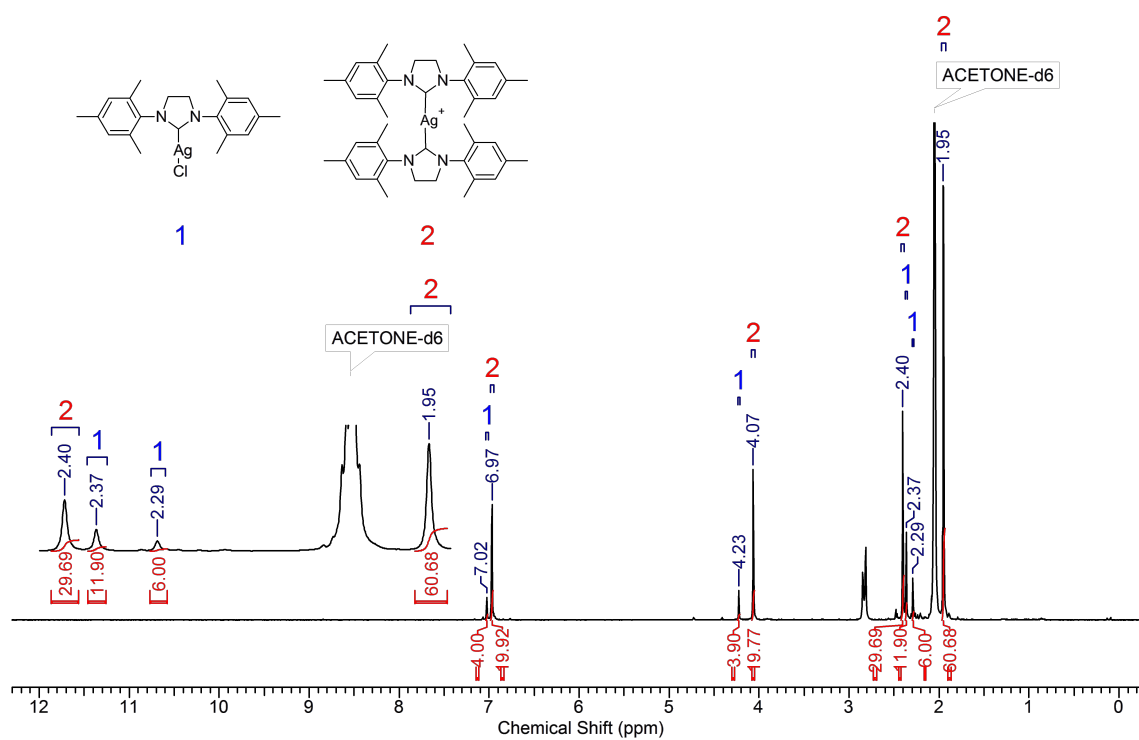


Figure A.4 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude obtained in the metalation of SIMes  $\cdot$  HCl:  $\approx$  29:71 mixture of heteroleptic and homoleptic complex, respectively

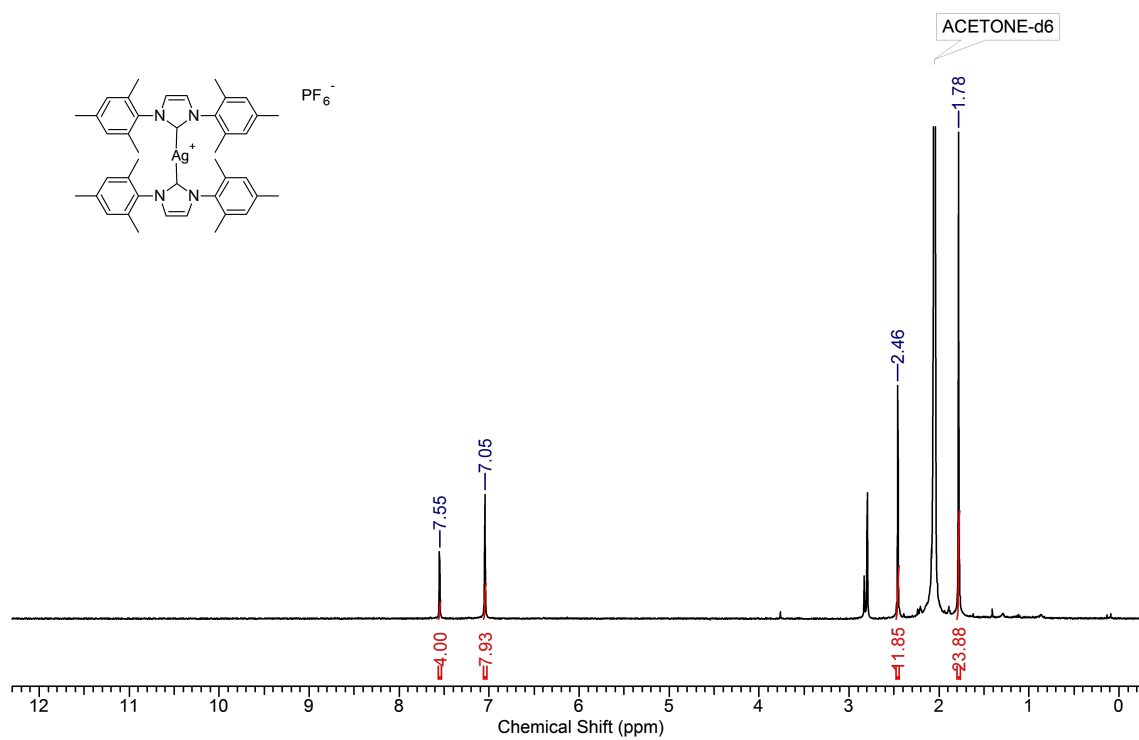


Figure A.5 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IMes})_2](\text{PF}_6)$

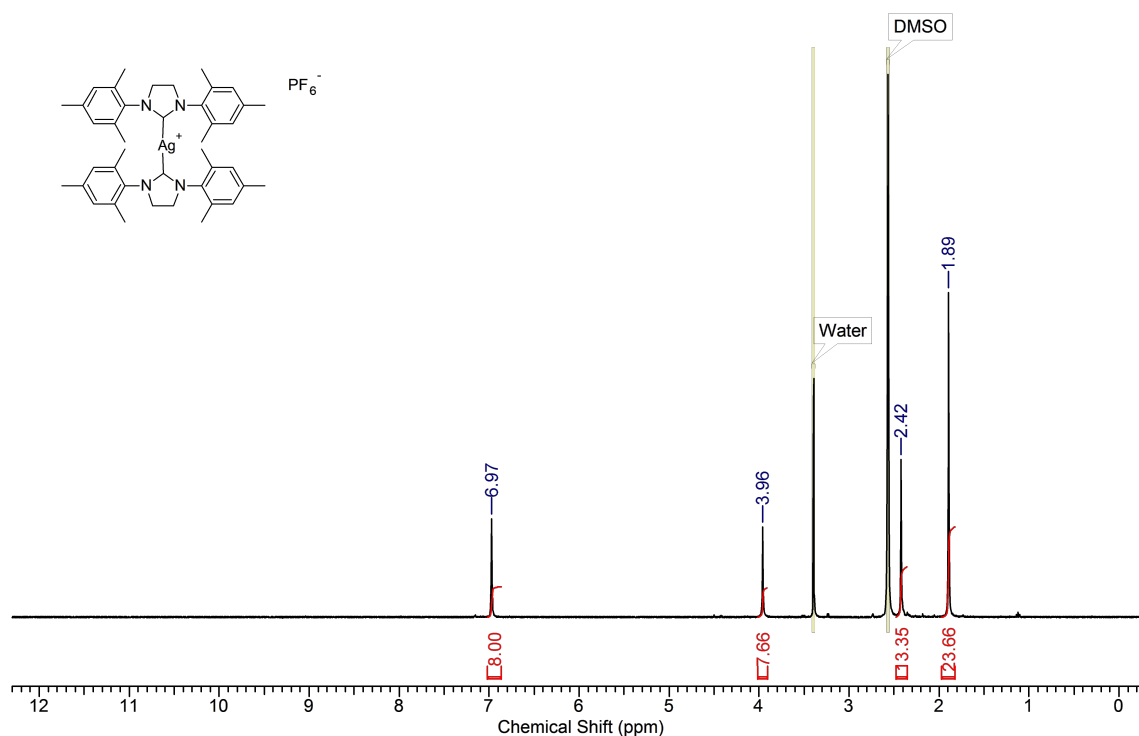


Figure A.6 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIMes})_2](\text{PF}_6)$

### A.3 Preparation, reactivity and DOSY NMR of $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)]^+$

**$[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)](\text{PF}_6)$ :**  $\text{IPr} \cdot \text{HPF}_6$  (126 mg, 0.254 mmol) was suspended in 2.5 mL ethanol. Silver(I) oxide (32.2 mg, 0.139 mmol) and ammonia (0.17 mL, 15.3 mol/L, 2.6 mmol) were added. The mixture was sonicated a few minutes until a clear solution was obtained and poured onto 40 mL of a 2:1 *v/v* mixture of *n*-pentane/diethyl ether, which was stored at  $-30^\circ\text{C}$ . After  $\approx 15$  minutes a powder was isolated by filtration, washed with the cold solvent mixture, then pentane. Isolated mass: 124 mg, 81% yield ( $\approx 2\%$  of  $[\text{Ag}(\text{IPr})_2](\text{PF}_6)$  impurity by integration of the  $^1\text{H}$  NMR data).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )<sup>1</sup>  $\delta = 8.05$  (d, 2H,  $J = 1.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.58 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.44 (d, 4H,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.08 (se, 3H,  $\text{NH}_3$ ), 1.22 (m, 24H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{iPr}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 180.7$  ( $2 \times \text{d}$ ,  $J_1 = 229$  Hz,  $J_2 = 265$  Hz,  $\text{C}_{\text{carbene}}-\text{Ag}$ ), 154.3, 130.5, 125.2 (d,  $J = 6.9$  Hz), 124.2, 28.3, 24.4, 23.5.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3394, 3312, 3179, 2965, 2870, 1596, 1461, 1406, 1329, 1254, 1185, 1109, 1061, 948, 830 (very strong), 747.

1. The signal for  $\text{CH}_{\text{iPr}}$  and  $\text{DMSO}-d_6$  were overlapped

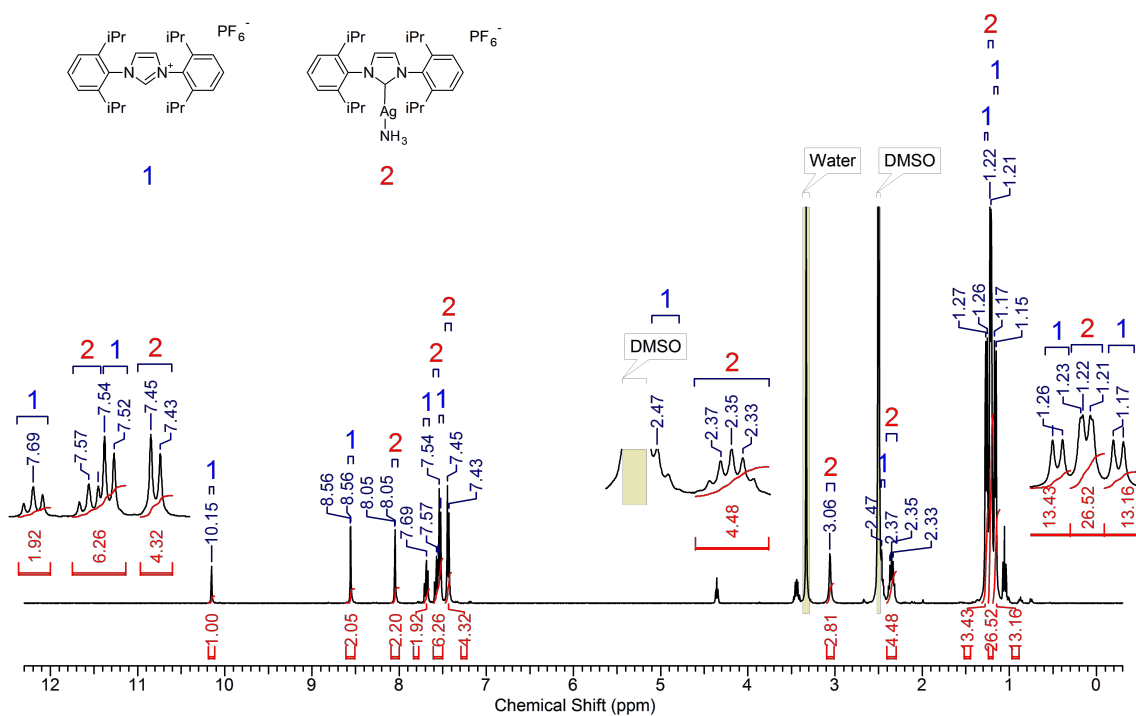


Figure A.7 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude obtained in the attempted preparation of  $[\text{Ag}(\text{IPr})_2](\text{PF}_6)$ .

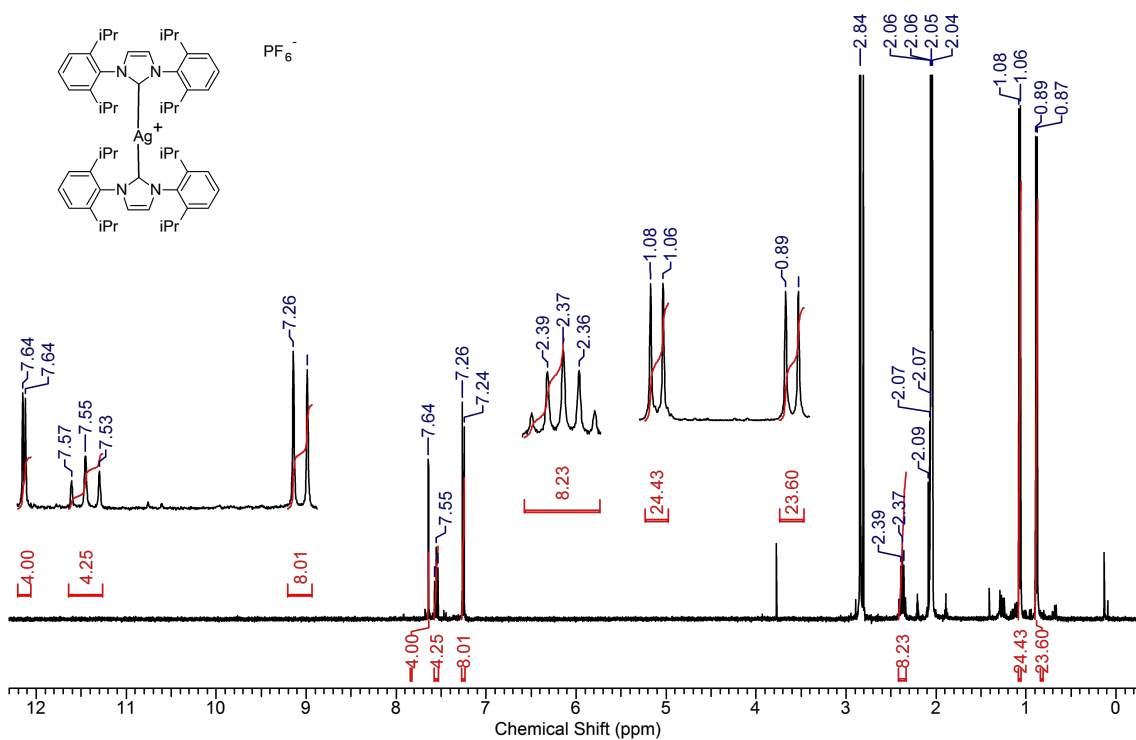


Figure A.8 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of crude  $[\text{Ag}(\text{IPr})_2](\text{PF}_6)$  obtained after refluxing  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)]^+$  in water.

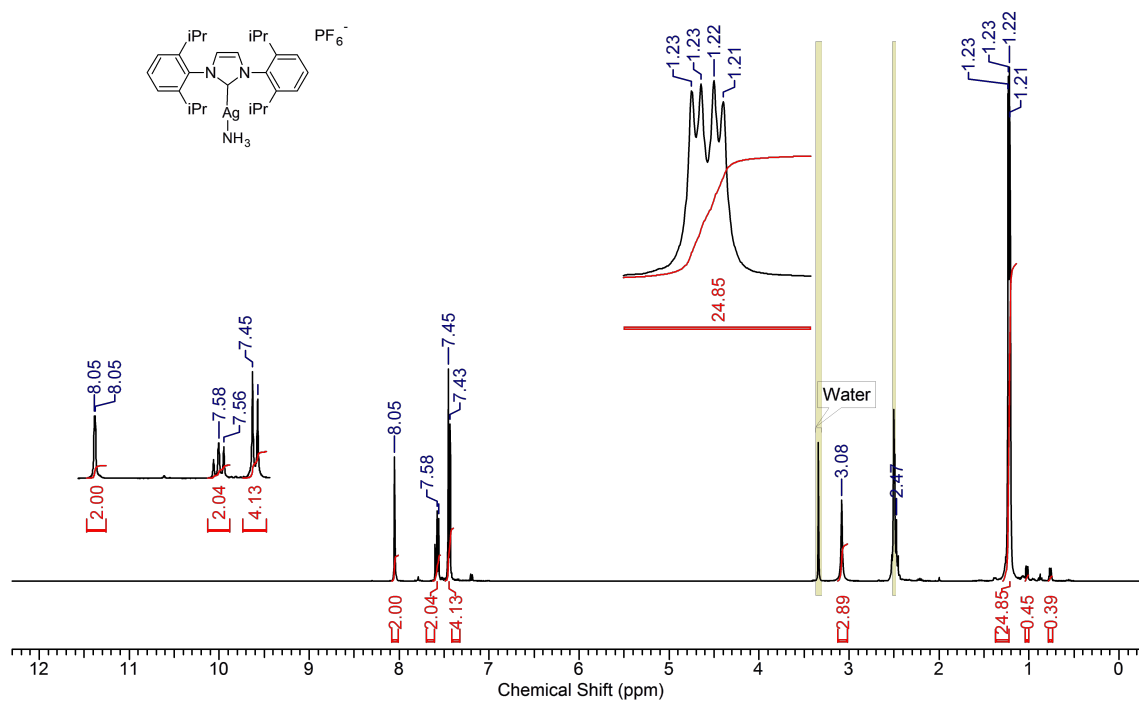


Figure A.9 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of isolated  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)](\text{PF}_6)$ .

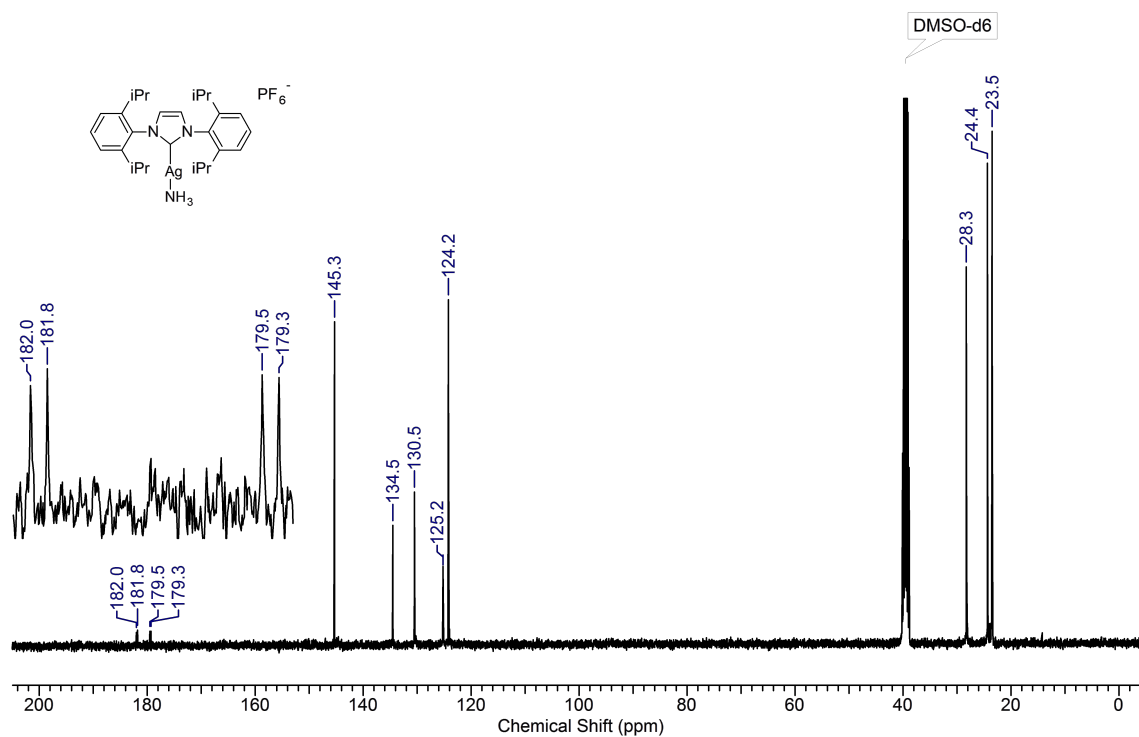


Figure A.10 –  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of isolated  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)](\text{PF}_6)$ .

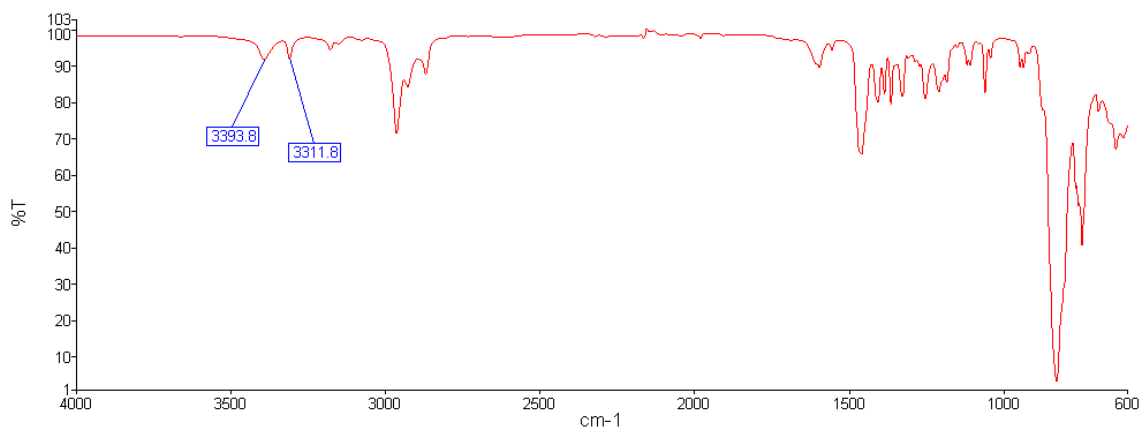


Figure A.11 – IR spectrum of isolated  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)](\text{PF}_6)$ .

### Diffusion Ordered Spectroscopy (DOSY-NMR):

Sample preparation: The sample for the DOSY analysis was prepared as for  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{NH}_3)](\text{PF}_6)$ , but halving the amount of  $\text{Ag}_2\text{O}$  (109 mg of the crude mixture were obtained).

The pulsed-field gradient spin-echo NMR technique (PFGSE, also named DOSY) was used to measure the self-diffusion coefficients by observing  $^1\text{H}$  nucleus. A Bruker Avance III HD 500 spectrometer operating at 500.13 MHz for  $^1\text{H}$  equipped with a 5 mm pulsed-field z-gradient TXI probe was used. The sample temperature was fixed at 298 K and controlled within  $\pm 0.01$  K by a variable temperature control unit using air gas flow (calibration performed with a methanol sample). We used a standard Bruker *ledbpgp2s* sequence for measuring the  $^1\text{H}$  decay under gradient pulsing. For each sample, the probe was carefully tuned, and the 90 pulse evaluated. For the DOSY experiment, we optimized the pulse gradients and diffusion time to obtain an attenuation of about 20 for the signal with the two contradictory constraints: set minimum diffusion time ( $D20 = 0.1$  s) to minimize convection and minimum gradient pulses length ( $P30 = 1.5$  ms) to obtain sufficient attenuation but to avoid any heating effect of the gradients coil and keep below maximum rating. The signals ( $AQ = 2.73$  s) were accumulated 16 times for a linear set of 32 different values of gradients distributed from 1 to 45 G/cm. The relaxation delay was set to 3 s and 8 dummy scans were programmed prior to acquisition. The processing and the determination of self-diffusion coefficients used the Dynamics Center module of TopSpin v3.5 (Bruker).

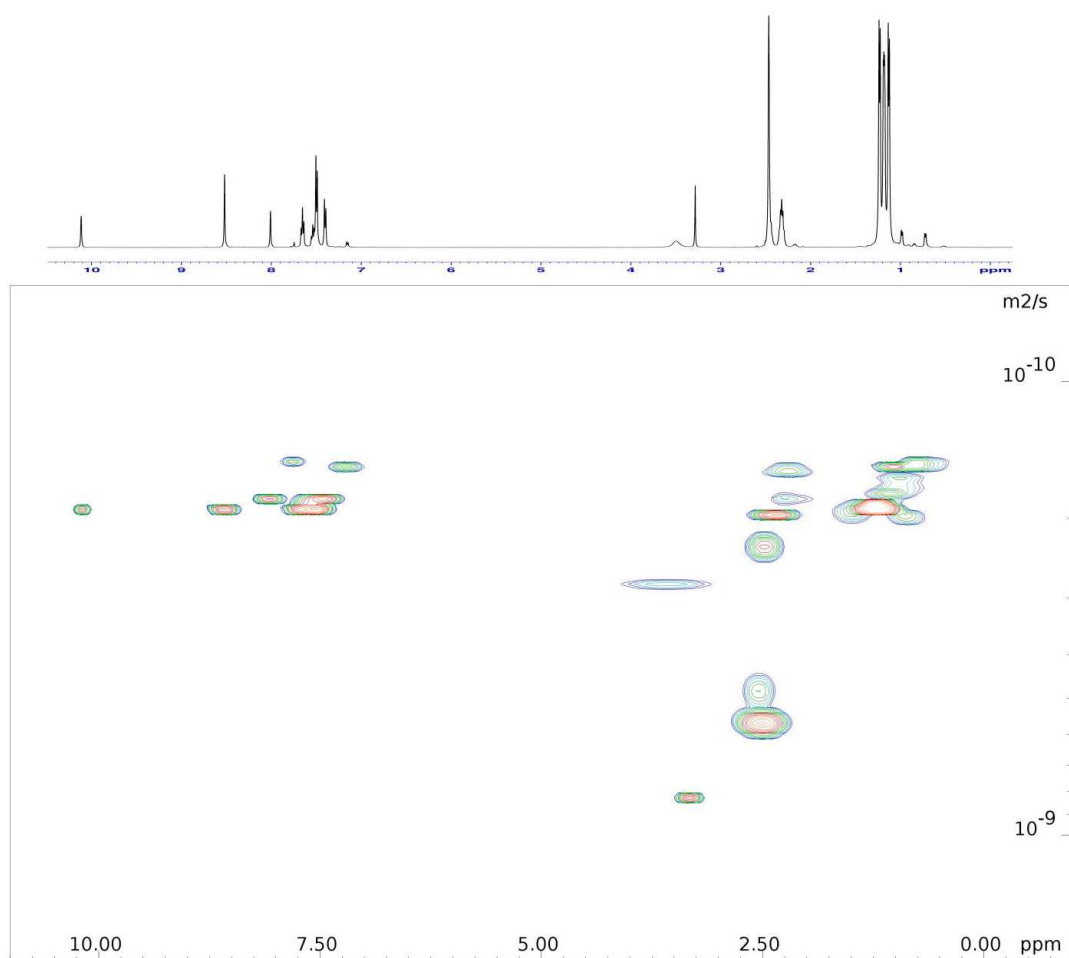


Figure A.12 – DOSY NMR data of a sample corresponding to the crude obtained in the attempted preparation of  $[\text{Ag}(\text{IPr})_2](\text{PF}_6)$ .

The signal tentatively assigned to  $\text{NH}_3$  shows a different apparent diffusion coefficient ( $2,83 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ), as well as some variability in its chemical shift with temperature and concentration. This may be rationalized by considering an exchange between bound and free states and/or with water protons during the NMR experiments.

## A.4 Preparation of triaz · HPF<sub>6</sub>

**2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium hexafluorophosphate:** according to a modified procedure from Rovis<sup>2</sup>. To 5.0 g (57 mmol) of pyrrolidinone was added 100 mL of acetonitrile and 6.0 g (63 mmol) of dimethyl sulfate. The reaction was stirred during 4 h at room temperature and heated to 80°C overnight. After cooling to room temperature, 6.5 mL of phenyl hydrazine were added and the mixture was heated at 80°C for 12 h. The solution was evaporated and the resulting viscous solid diluted with 200 mL of dichloromethane. Concentrated aqueous KOH (40% *w/w*) was added and the solution was stirred overnight at room temperature. Separation of the organic layer and extraction of the aqueous phase with dichloromethane (2 × 150 mL) afforded a reddish solution that was washed with water (3 × 125 mL) and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The viscous solid was taken up with 60 mL of anhydrous ethanol. In a second flask, 9 mL of acetyl chloride was added slowly in 80 mL of anhydrous ethanol and stirred during one hour. The later solution is added dropwise to the former, a solid formed and the mixture was stirred during 30 minutes. The solution was concentrated to 1/2 and the solid was filtered, washed with cold ethanol and dried under vacuum to afford 6.15 g (29.1 mmol, 46%) of a off-white solid.

This solid was dissolved in 40mL of water at 35°C and 10 mL of aqueous HPF<sub>6</sub> (40%) were added. A white precipitate formed immediately and the solution was stirred at 0°C for one hour. The solid was filtered, washed with cold water (5-10 mL) and dried under vacuum to afford 8.1 g (25.2 mmol, 87%) of a white solid.

6.0 g (18.7 mmol) of the latter solid were added to 125-150 mL of triethylorthoformate with 3 drops of formic acid. The solution was reflux during 90 minutes (final internal temperature: 140°C) with vigorous stirring, then cooled to room temperature and stirred during 3 h. The solid was filtered, washed with ether (30 mL), pentane (30 mL) and dried under air to afford 5.7 g (17.2 mmol, 92%) of an off-white solid. Spectroscopic data identical to literature<sup>3</sup>.

## A.5 Characterization of new complexes

**[Ag(triaz)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>):** Obtained with conditions 2 (reaction duration: 1 h). Yield: 94%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.92-7.87 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.57-7.50 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 4.30 (t, 4H, *J* = 7.3 Hz, H<sub>aliphatic</sub>), 3.12 (t, 4H, *J* = 7.3 Hz, H<sub>aliphatic</sub>), 2.67 (quint, 4H, *J* = 7.3 Hz, H<sub>aliphatic</sub>).

Due to very poor solubility in all common NMR solvents, we could only obtain partial <sup>13</sup>C NMR data (CH carbons only) from a <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC experiment (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 129.3, 122.2, 45.90, 25.6, 20.7.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1595, 1499, 1466, 1402, 1366, 978, 837 (very strong), 777.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>AgN<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> 477.0951, found: 477.0953.

EA: calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>AgF<sub>6</sub>N<sub>6</sub>P + H<sub>2</sub>O (%): C, 41.20; H, 3.77; N, 13.10. Found C, 41.49; H, 3.87; N, 13.54.

2. M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Org. Chem.* 2005 (70) 5725-5728

3. K. E. Ozboya, T. Rovis, *Synlett* 2014 (25) 2665-2668



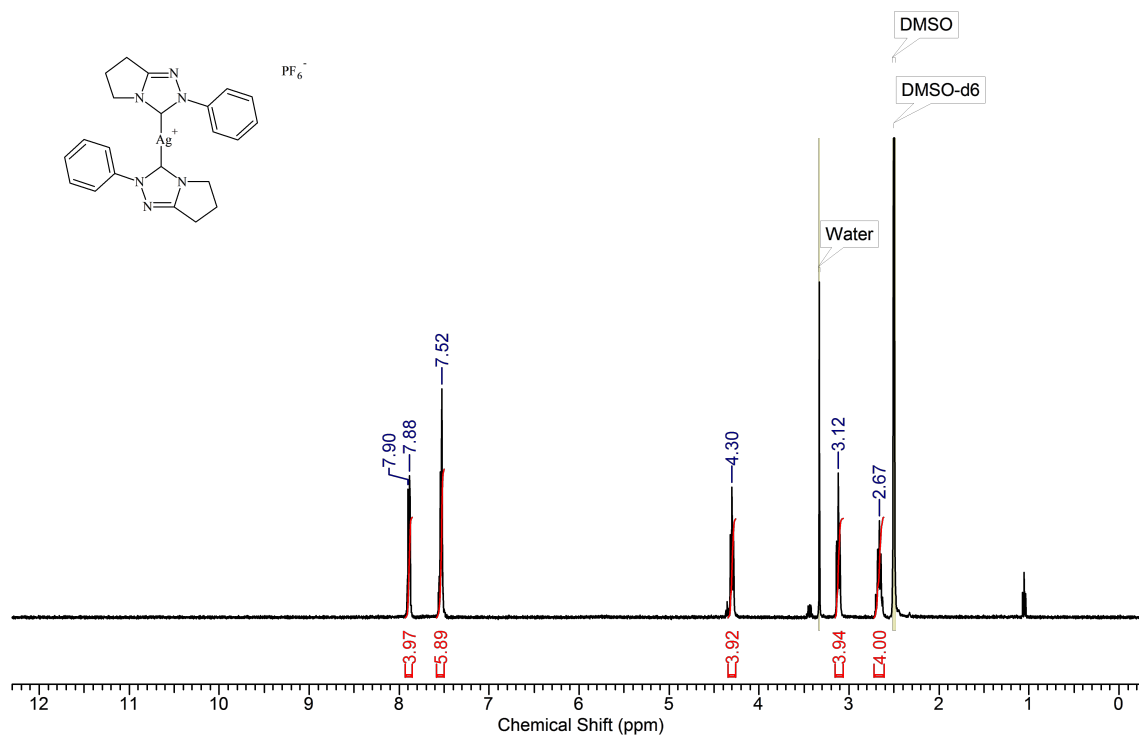


Figure A.13 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{triaz})_2](\text{PF}_6)$ .

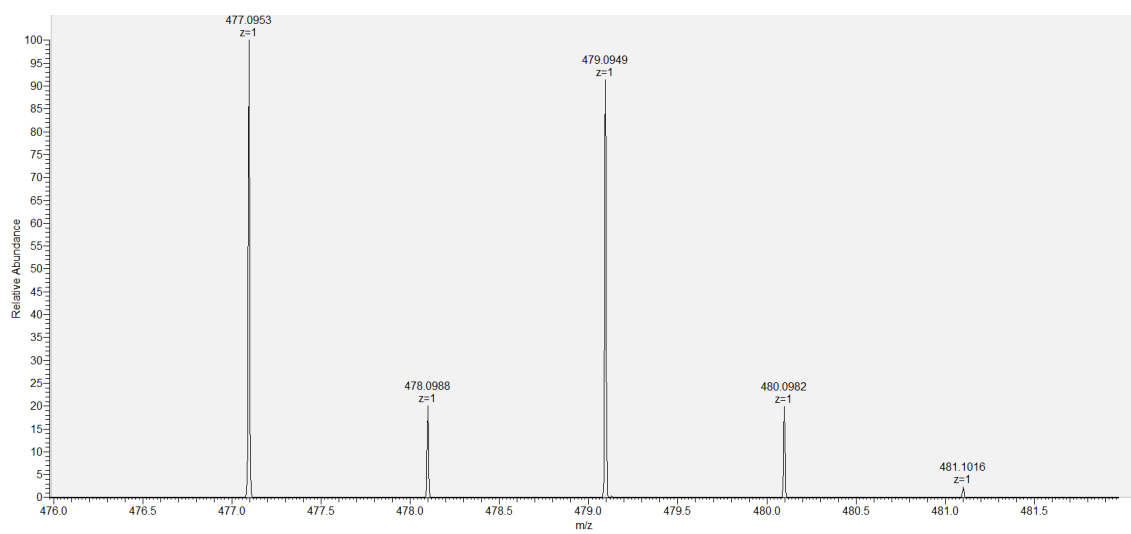


Figure A.14 – HRMS spectrum of  $[\text{Ag}(\text{triaz})_2]^+$ .

**[Ag(IPr)(PPh<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>):** 89% yield.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.62 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.55-7.45 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.39-7.30 (m, 10 H, H<sub>ar</sub>), 7.01-6.87 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 2.56 (hept, 4H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>iPr</sub>), 1.27 (d, 12H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3, iPr</sub>), 1.12 (d, 12H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3, iPr</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 145.7, 134.0, 133.3 (d, *J* = 15.4 Hz), 131.8, 131.0, 129.6 (d, *J* = 10.3 Hz), 127.7 (d, *J* = 47.7 Hz)<sup>4</sup>, 124.9 (d, *J* = 5.9 Hz), 124.4, 28.6, 25.0, 23.6. Carbene carbon missing.

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 17.3 (apparent d, *J* ≈ 517 Hz, PPh<sub>3</sub>-Ag), -144.4 (hept, *J* = 712.1 Hz, PF<sub>6</sub>).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2972, 1464, 1437, 1099, 858, 835 (very strong), 746.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>45</sub>H<sub>51</sub>AgN<sub>2</sub>P [M]<sup>+</sup> 757.2835, found: 757.2839.

EA: calcd. for C<sub>45</sub>H<sub>51</sub>AgF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>P<sub>2</sub> (%): C, 59.81; H, 5.69; N, 3.10. Found C, 60.35; H, 5.68; N, 3.17.

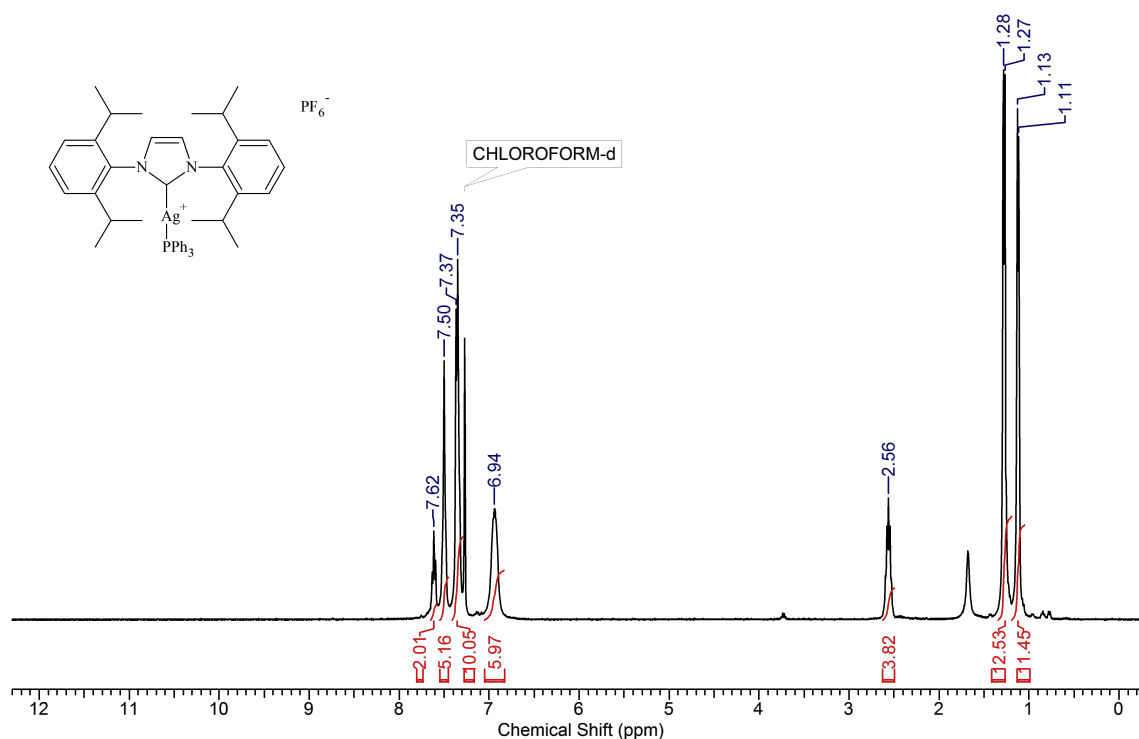


Figure A.15 – <sup>1</sup>H NMR spectrum of [Ag(IPr)(PPh<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>).

4. Widened signal due to unresolved <sup>2</sup>J<sub>P-C</sub> and <sup>3</sup>J<sub>C-Ag</sub> coupling.

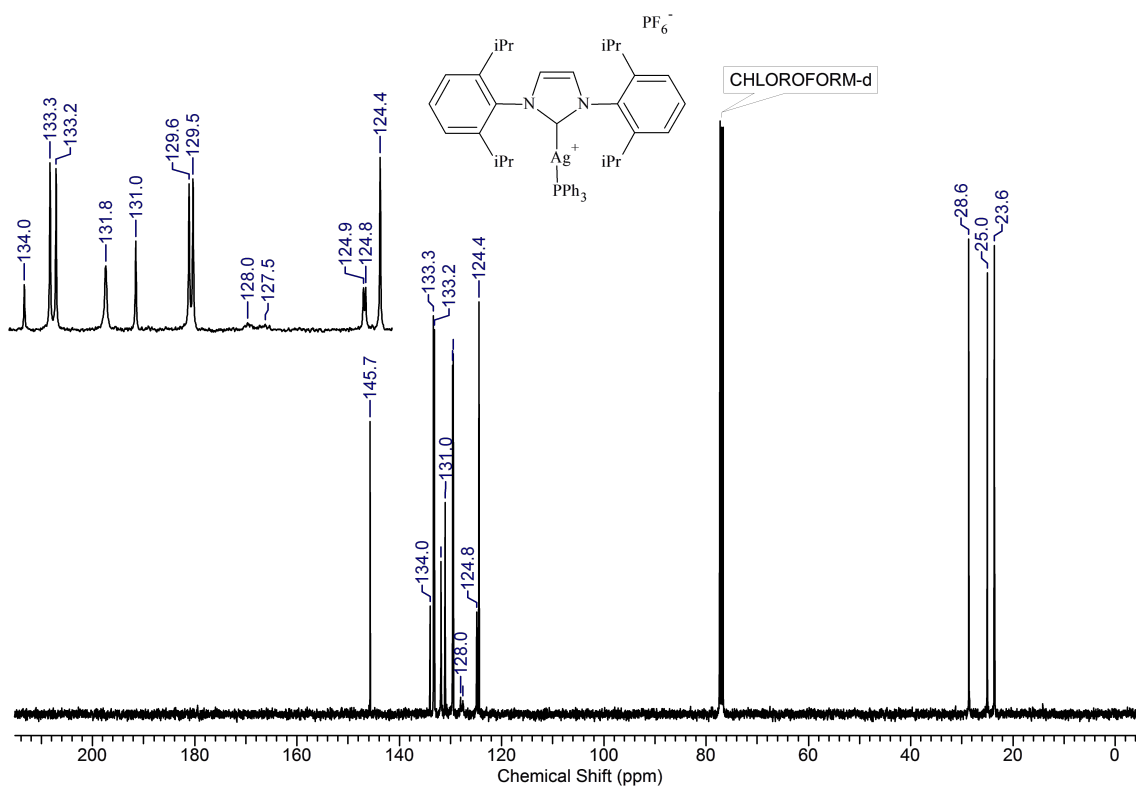


Figure A.16 –  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{PPh}_3)](\text{PF}_6)$ .

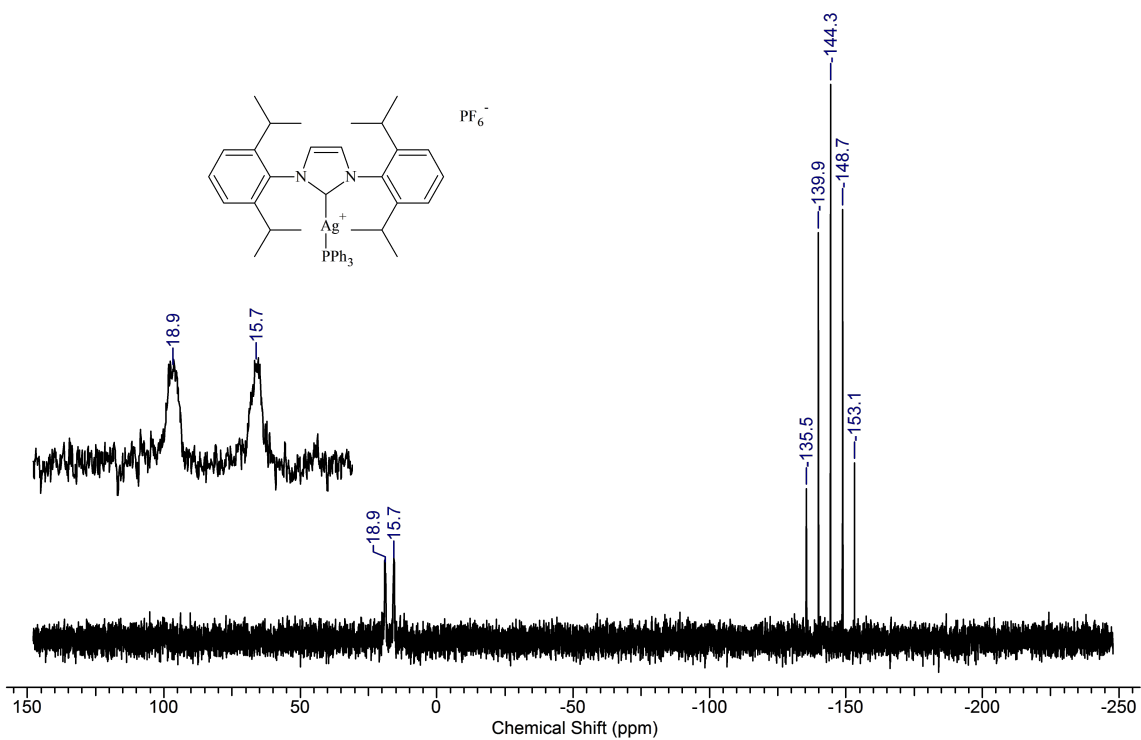


Figure A.17 –  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{PPh}_3)](\text{PF}_6)$ .

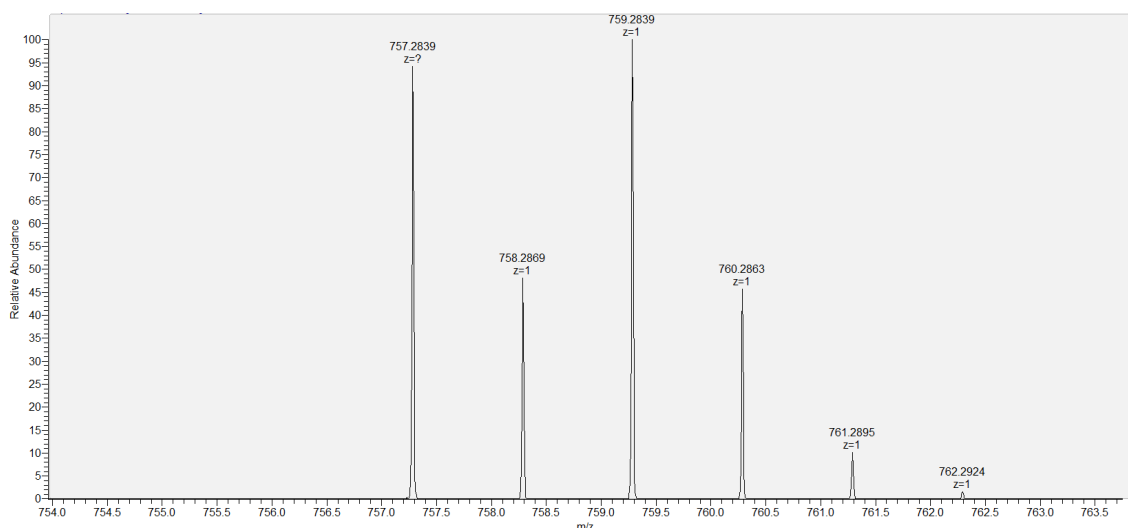


Figure A.18 – HRMS spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{PPh}_3)]^+$ .

**$[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PPh}_3)](\text{PF}_6)$ : 87% yield.**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 7.56\text{-}7.49$  (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.42\text{-}7.38$  (m, 10H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.96\text{-}6.88$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.21$  (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{imi}$ ),  $3.16$  (hept, 4H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ),  $1.32$  (d, 12H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{iPr}$ ),  $1.14$  (d, 12H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{iPr}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 146.6$ ,  $134.7$ ,  $133.3$  (d,  $J = 15.4$  Hz),  $131.3$ ,  $129.8$ ,  $129.4$  (d,  $J = 10.3$  Hz),  $129.0$ <sup>5</sup>,  $124.7$ ,  $54.1$ ,  $28.1$ ,  $25.2$ ,  $23.6$ . Carbene carbon missing.

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 14.6$  (apparent d,  $J \approx 411$  Hz,  $\text{PPh}_3\text{-Ag}$ ),  $-144.2$  (hept,  $J = 712.1$  Hz,  $\text{PF}_6$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) =  $2967$ ,  $1497$ ,  $1435$ ,  $1273$ ,  $1099$ ,  $833$  (very strong),  $748$ .

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{AgN}_2\text{P} [\text{M}]^+$   $759.2992$ , found:  $759.3000$ .

EA: calcd. for  $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{AgF}_6\text{N}_2\text{P}_2$  (%): C,  $59.67$ ; H,  $5.90$ ; N,  $3.09$ . Found C,  $59.88$ ; H,  $5.91$ ; N,  $3.32$ .

5. Widened signal due to unresolved  $^2\text{J}_{\text{P-C}}$  and  $^3\text{J}_{\text{C-Ag}}$  coupling.

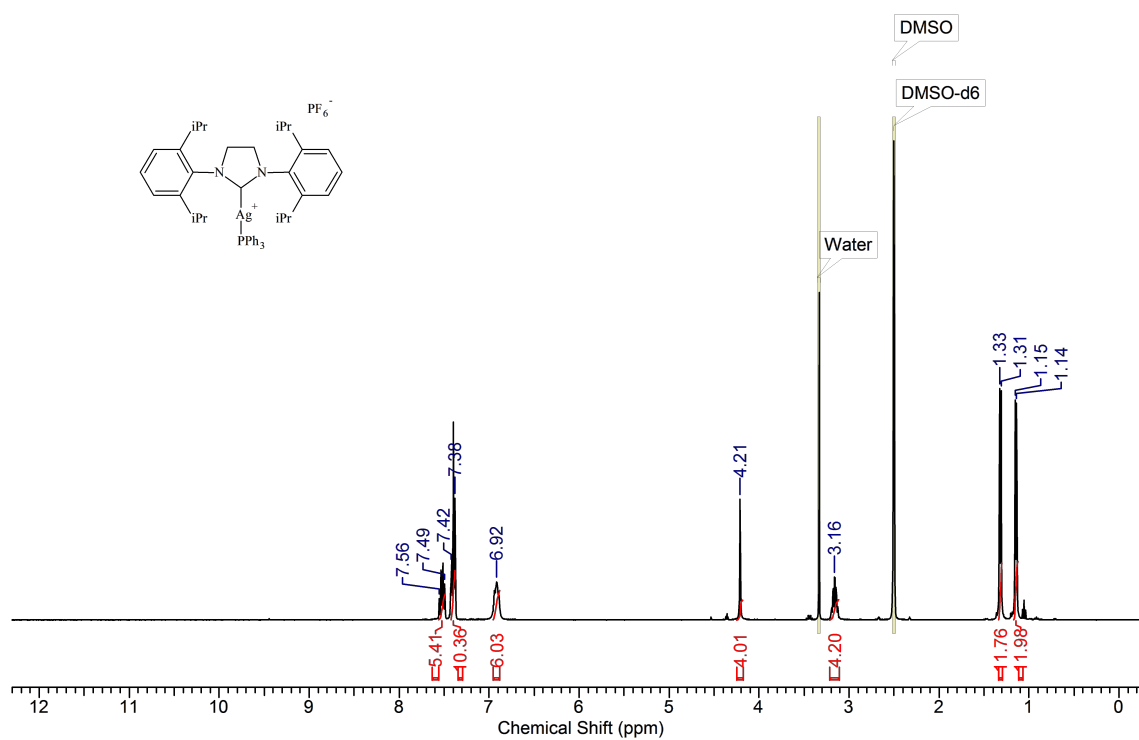


Figure A.19 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PPh}_3)](\text{PF}_6)$ .

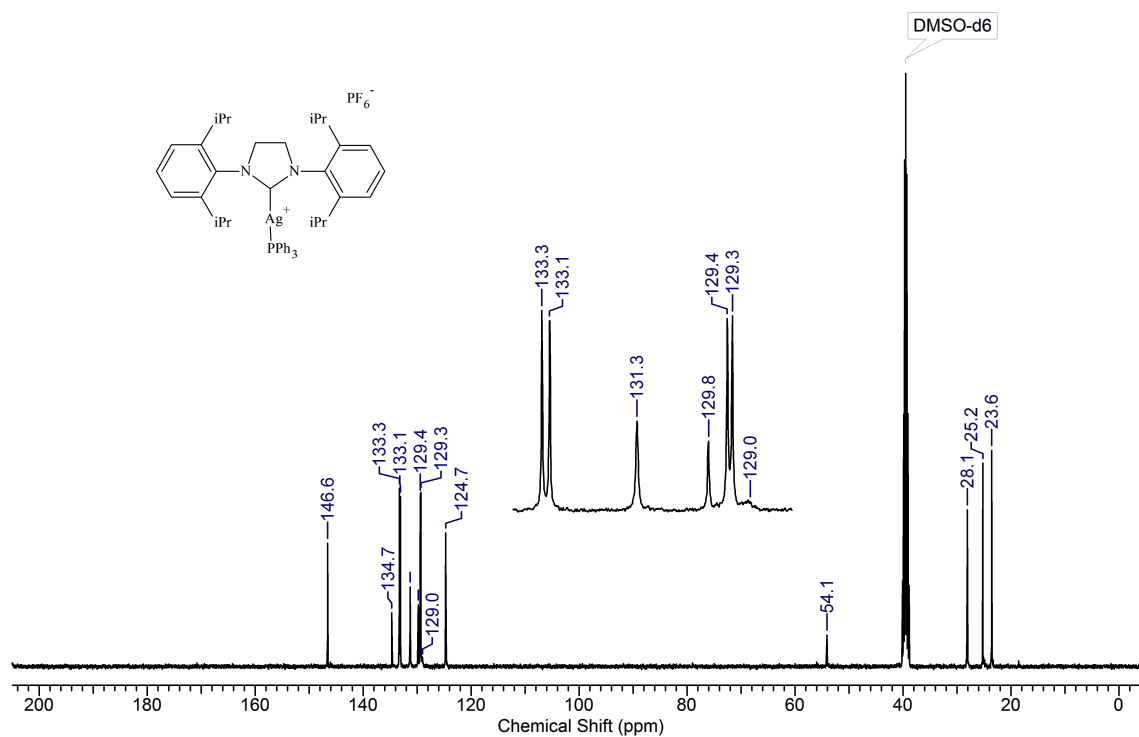


Figure A.20 –  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PPh}_3)](\text{PF}_6)$ .

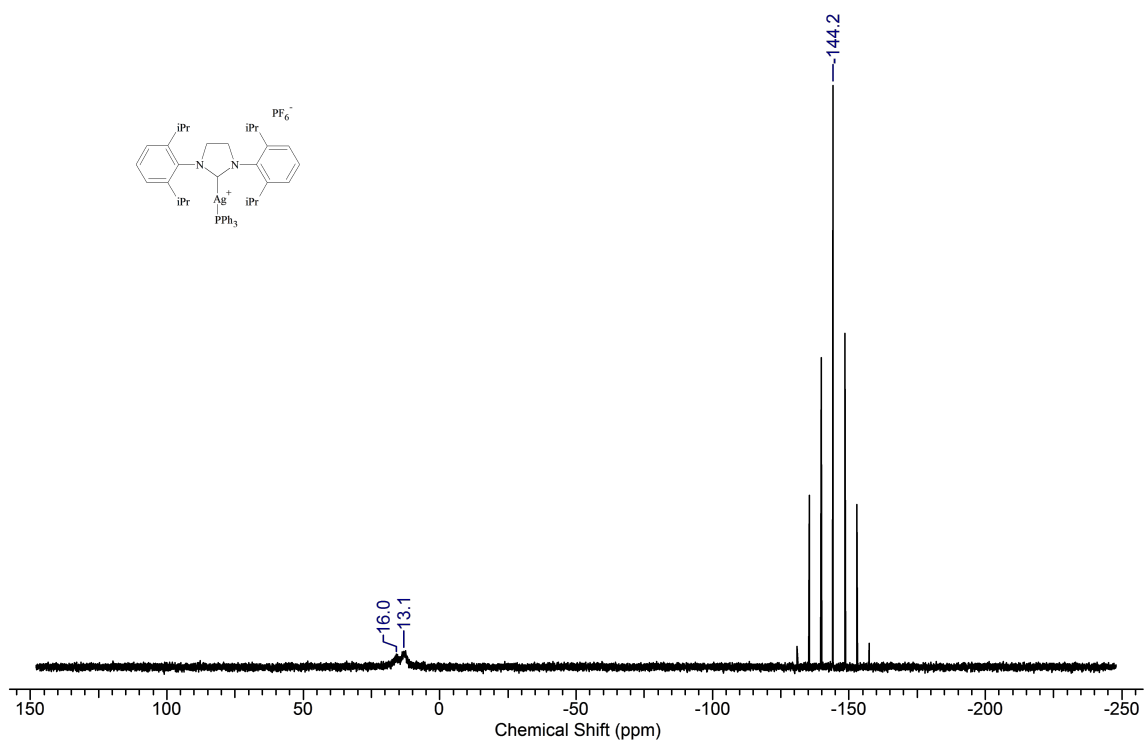


Figure A.21 –  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PPh}_3)](\text{PF}_6)$ .

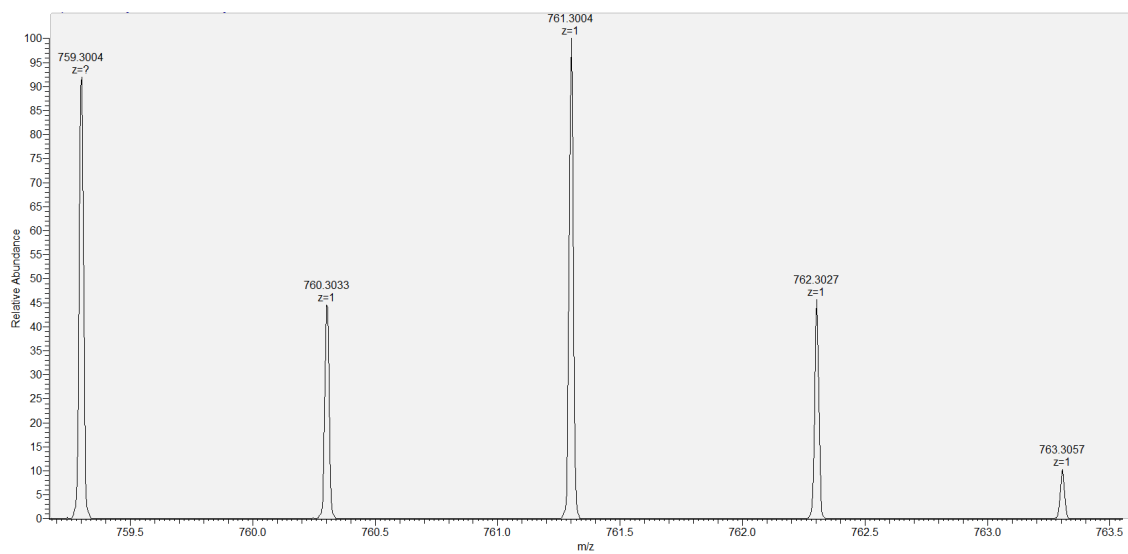


Figure A.22 – HRMS spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PPh}_3)]^+$ .

**[Ag(IPr)(PCy<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>):** 94% yield.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.56-7.50 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.47 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.36-7.30 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 2.54 (hept, 4H, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>iPr</sub>), 1.73-1.55 (m, 12H, H<sub>Cy</sub>), 1.48-1.39 (m, 6H, H<sub>Cy</sub>), 1.29-0.98 (m, 33H, CH<sub>3</sub>, iPr + H<sub>Cy</sub>), 0.94-0.80 (m, 6H, H<sub>Cy</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 145.7, 134.1, 130.8, 124.5 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.1 Hz), 124.1, 31.2 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 19.1 Hz), 28.6, 26.7 (d, *J* = 11.7 Hz), 25.4, 24.8, 23.8. Carbene carbon missing.

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 42.1 (2×d, *J*<sub>1</sub> = 463.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 536.0 Hz, PCy<sub>3</sub>-Ag), -144.3 (hept, *J* = 712.1 Hz, PF<sub>6</sub>).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2930, 1467, 837 (very strong), 745.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>45</sub>H<sub>69</sub>AgN<sub>2</sub>P [M]<sup>+</sup> 775.4244, found: 775.4249.

EA: calcd. for C<sub>45</sub>H<sub>69</sub>AgF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>P<sub>2</sub> (%): C, 58.63; H, 7.54; N, 3.04. Found C, 58.54; H, 7.35; N, 3.26.

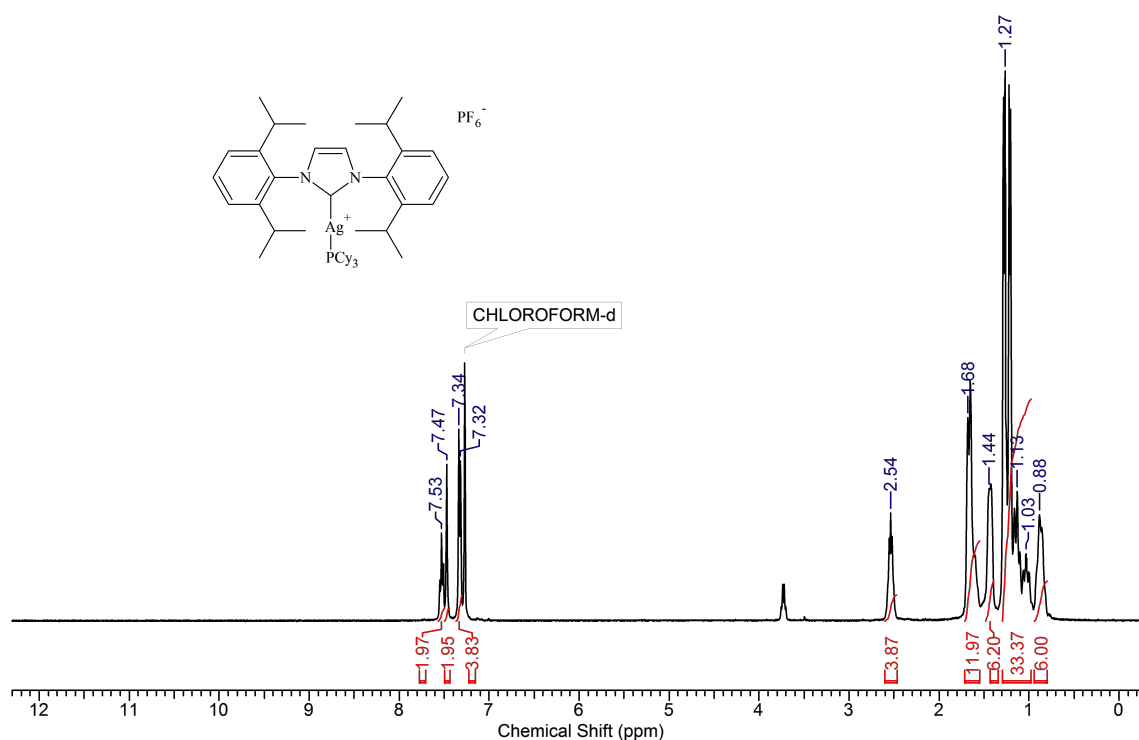


Figure A.23 – <sup>1</sup>H NMR spectrum of [Ag(IPr)(PCy<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>).

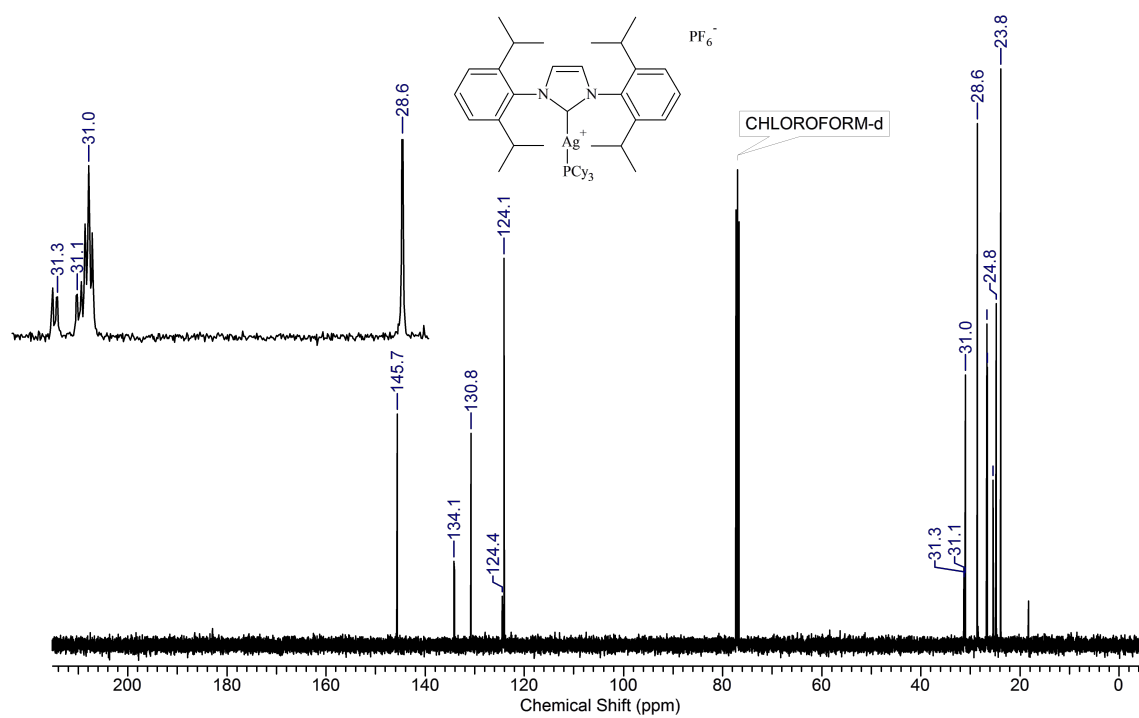


Figure A.24 –  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{PCy}_3)](\text{PF}_6)$ .

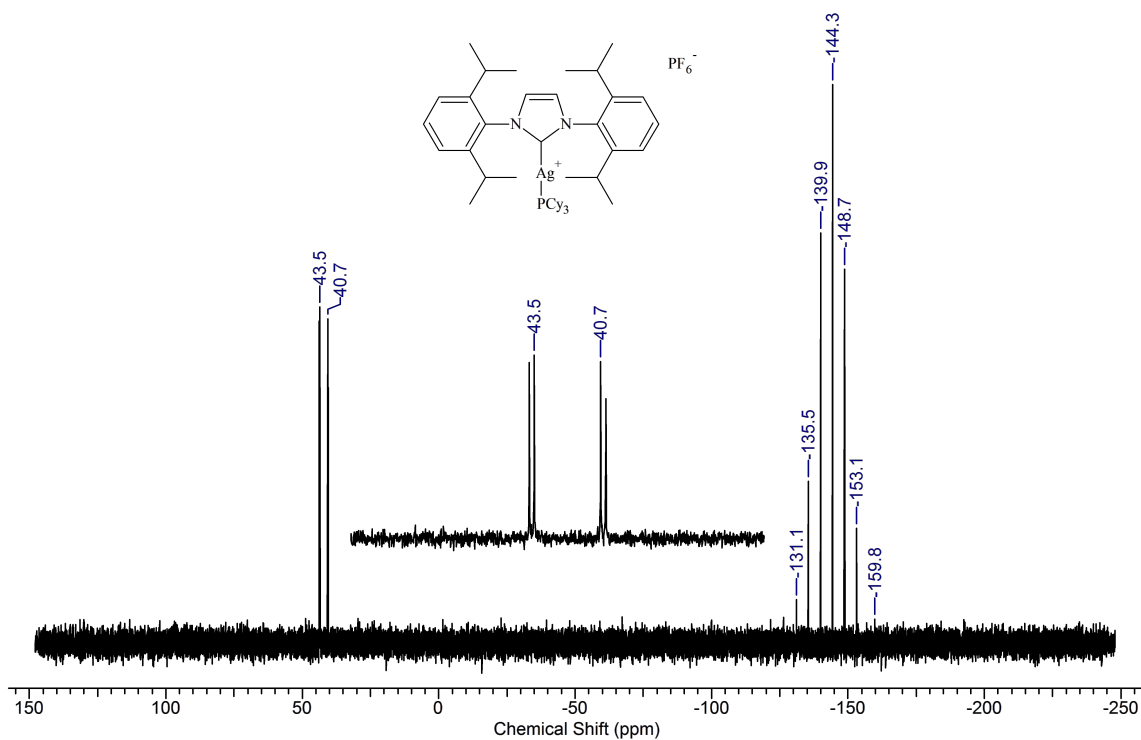


Figure A.25 –  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{PCy}_3)](\text{PF}_6)$ .



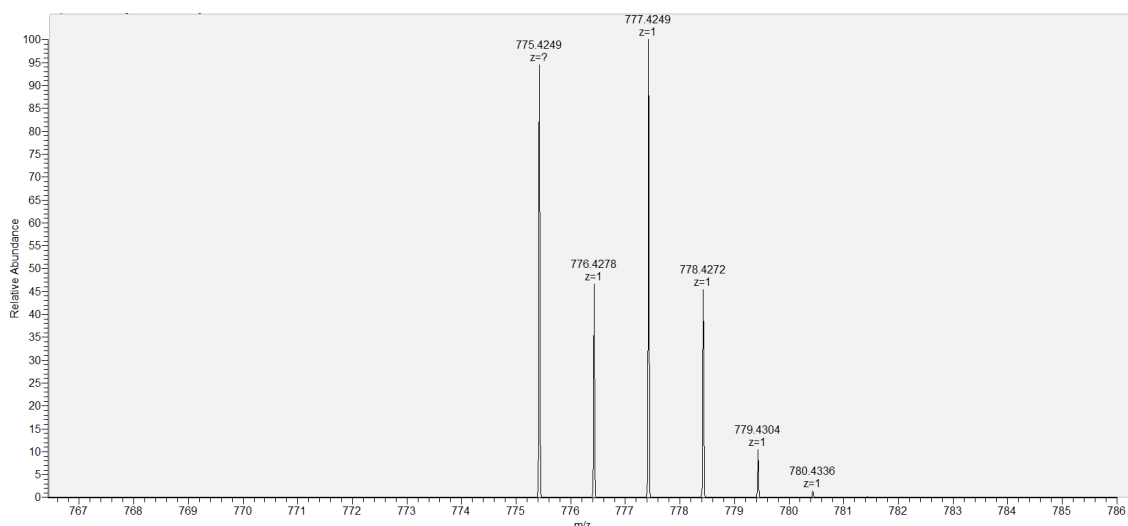


Figure A.26 – HRMS spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{PCy}_3)]^+$ .

**$[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PCy}_3)](\text{PF}_6)$ : 66% yield.**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 7.45$  (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.36 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.26 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ , imi), 3.13 (hept, 4H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 1.69-1.51 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 1.37-1.21 (m, 30H,  $\text{CH}_3$ , iPr +  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 1.15-0.93 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 0.84-0.71 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 146.7$ , 134.2, 129.7, 124.4, 53.9, 30.4, 30.3, 28.1, 26.2 (d,  $J = 11.7$  Hz), 25.1, 25.0, 23.8. Carbene carbon missing.

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 41.8$  ( $2 \times$  d,  $J_1 = 455.8$  Hz,  $J_2 = 526.2$  Hz,  $\text{PCy}_3\text{-Ag}$ ), -144.2 (hept,  $J = 710.1$  Hz,  $\text{PF}_6$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2928, 1493, 1462, 1269, 841 (very strong).

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{45}\text{H}_{71}\text{AgN}_2\text{P} [\text{M}]^+$  777.4400, found: 777.4399.

EA: calcd. for  $\text{C}_{45}\text{H}_{71}\text{AgF}_6\text{N}_2\text{P}_2$  (%): C, 58.50; H, 7.75; N, 3.03. Found C, 59.41; H, 7.81; N, 3.27.

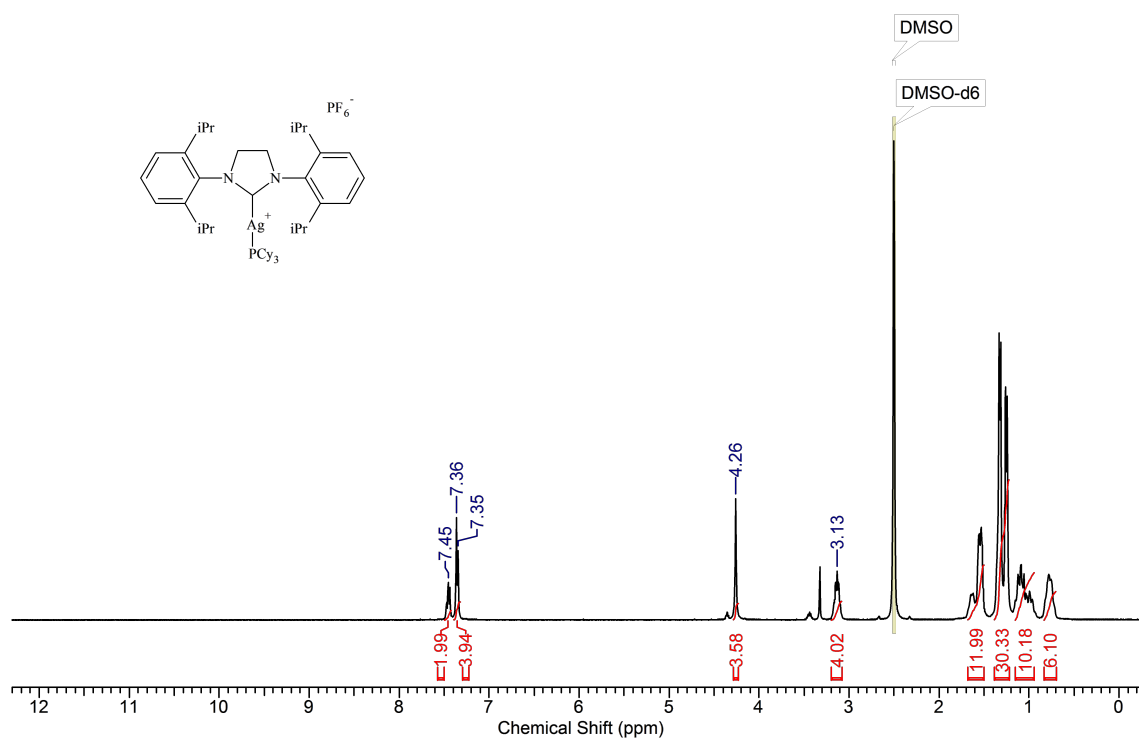


Figure A.27 –  $^1\text{H}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PCy}_3)](\text{PF}_6)$ .

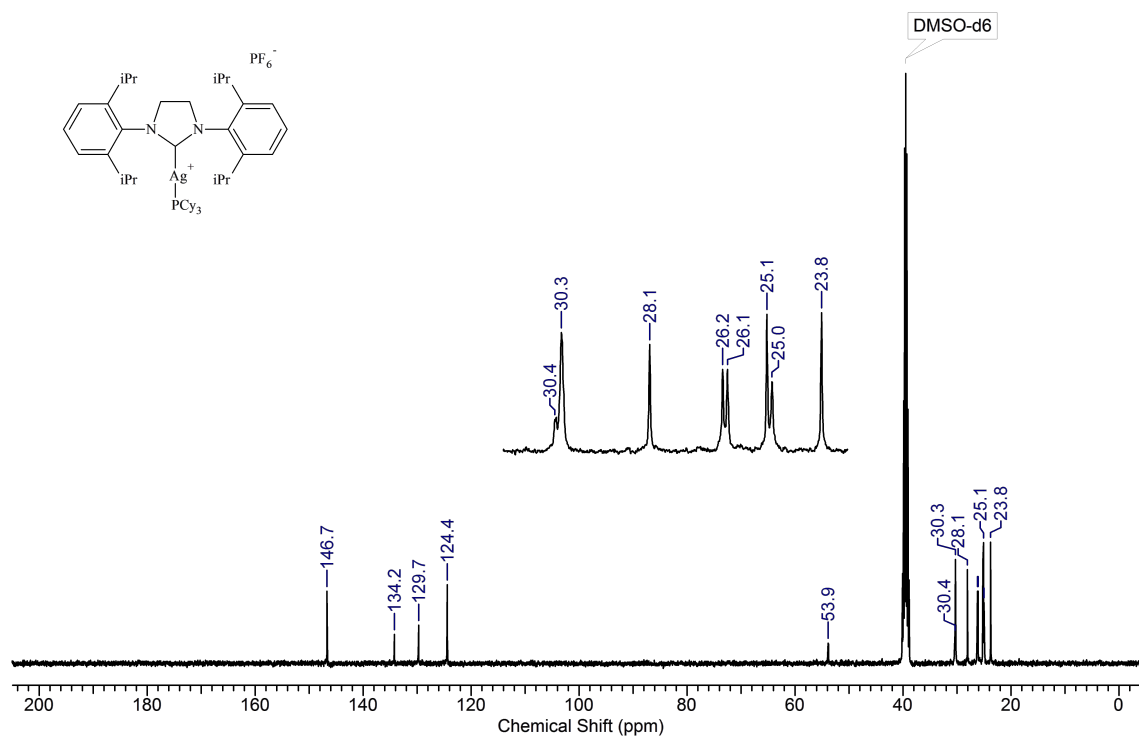


Figure A.28 –  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PCy}_3)](\text{PF}_6)$ .

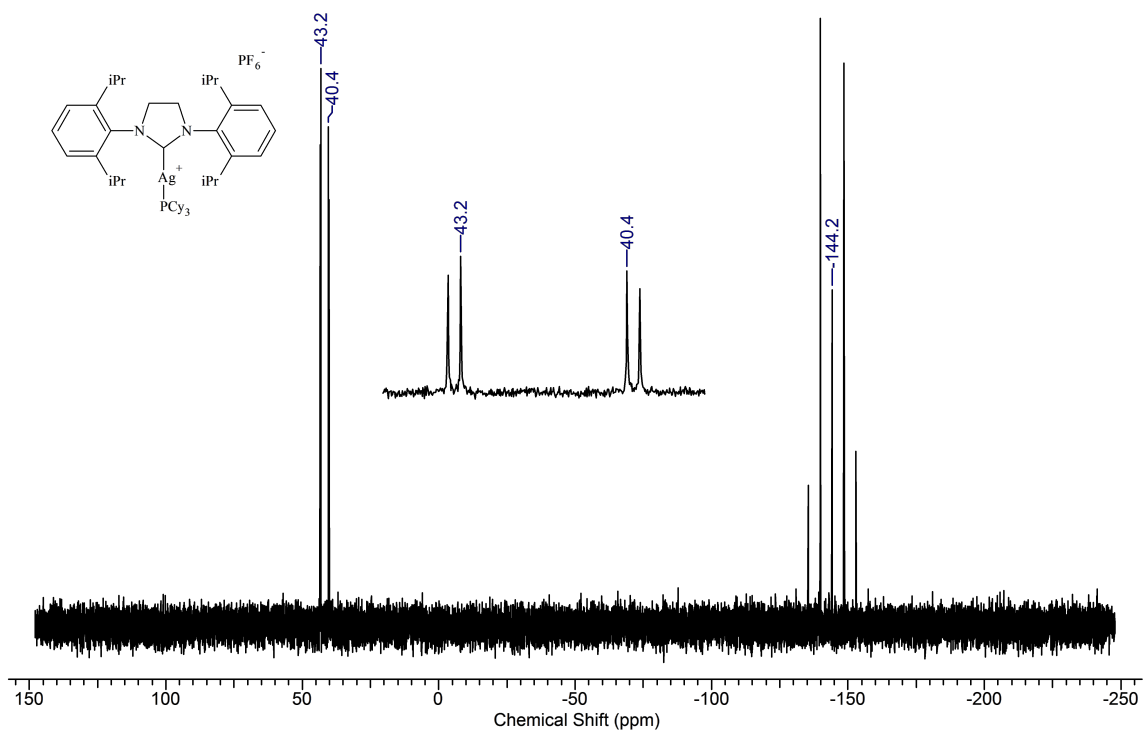


Figure A.29 –  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PCy}_3)](\text{PF}_6)$ .

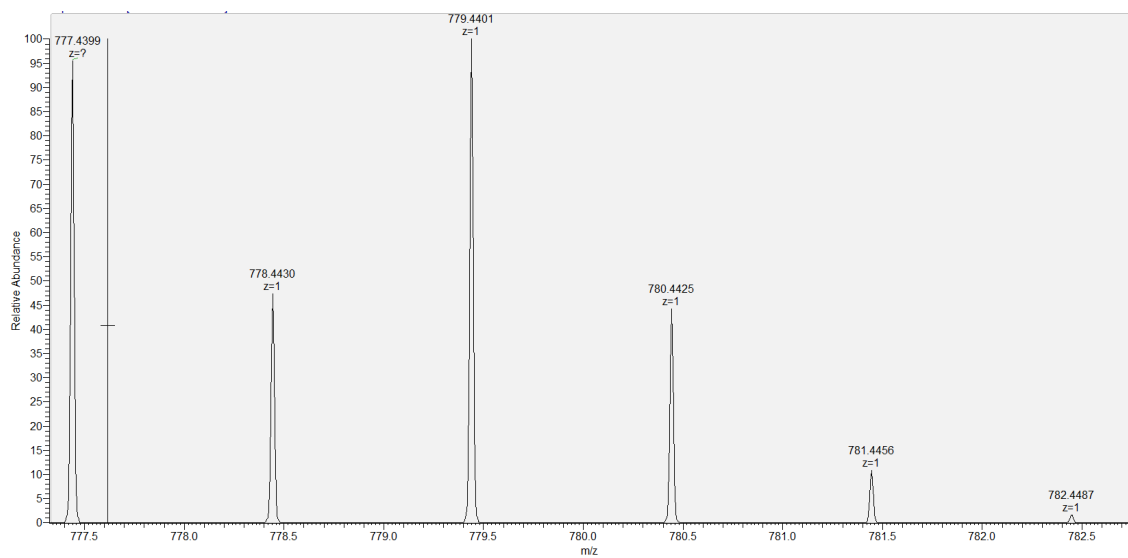


Figure A.30 – HRMS spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{PCy}_3)]^+$ .

**[Ag(IPr)(P(*o*-tol)<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>):** 88% yield.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.57 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.49-7.39 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.35-7.29 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.21 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.12 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H<sub>ar</sub>), 6.64 (t, 3H, *J* = 9.6 Hz, H<sub>ar</sub>), 2.55 (hept, 4H, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>iPr</sub>), 1.82 (s, 9H, CH<sub>3, o-tol</sub>), 1.23 (d, 12H, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3, iPr</sub>), 1.03 (d, 12H, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3, iPr</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 145.5, 141.2 (d, *J* = 14.7 Hz), 134.2, 133.2 (d, *J* = 8.1 Hz), 131.9-131.8 (m), 131.0, 127.2 (d, *J* = 8.1 Hz), 125.1 (d, *J* = 6.6 Hz), 124.4, 124.0 (d, *J* = 2.2 Hz), 28.6, 24.3, 24.1, 21.8 (d, *J* = 15.4 Hz). Carbene carbon missing.

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = -13.0 (2×d, *J*<sub>1</sub> = 475.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 547.8 Hz, P(*o*-tol)<sub>3</sub>-Ag), -144.3 (hept, *J* = 712.1 Hz, PF<sub>6</sub>).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2965, 1451, 839 (very strong), 754.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>48</sub>H<sub>57</sub>AgN<sub>2</sub>P [M]<sup>+</sup> 799.3305, found: 799.3318.

EA: calcd. for C<sub>48</sub>H<sub>57</sub>AgF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>P<sub>2</sub> (%): C, 60.96; H, 6.07; N, 2.96. Found C, 61.40; H, 6.30; N, 2.72.

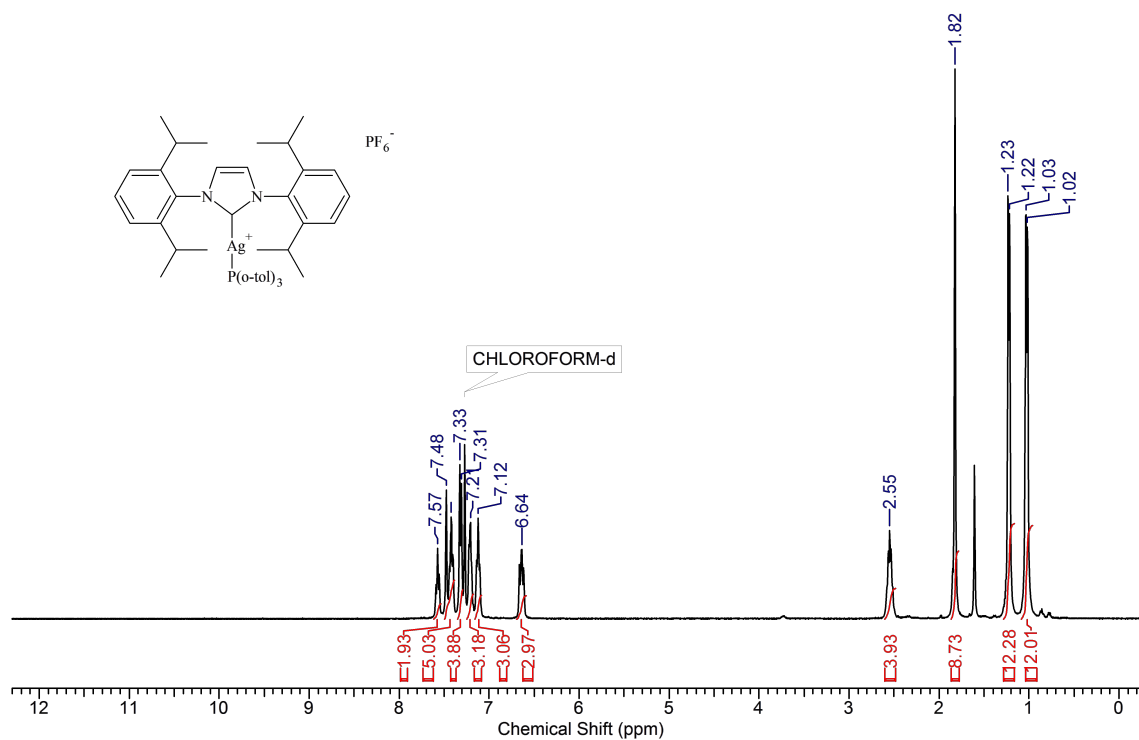


Figure A.31 – <sup>1</sup>H NMR spectrum of [Ag(IPr)(P(*o*-tol)<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>).

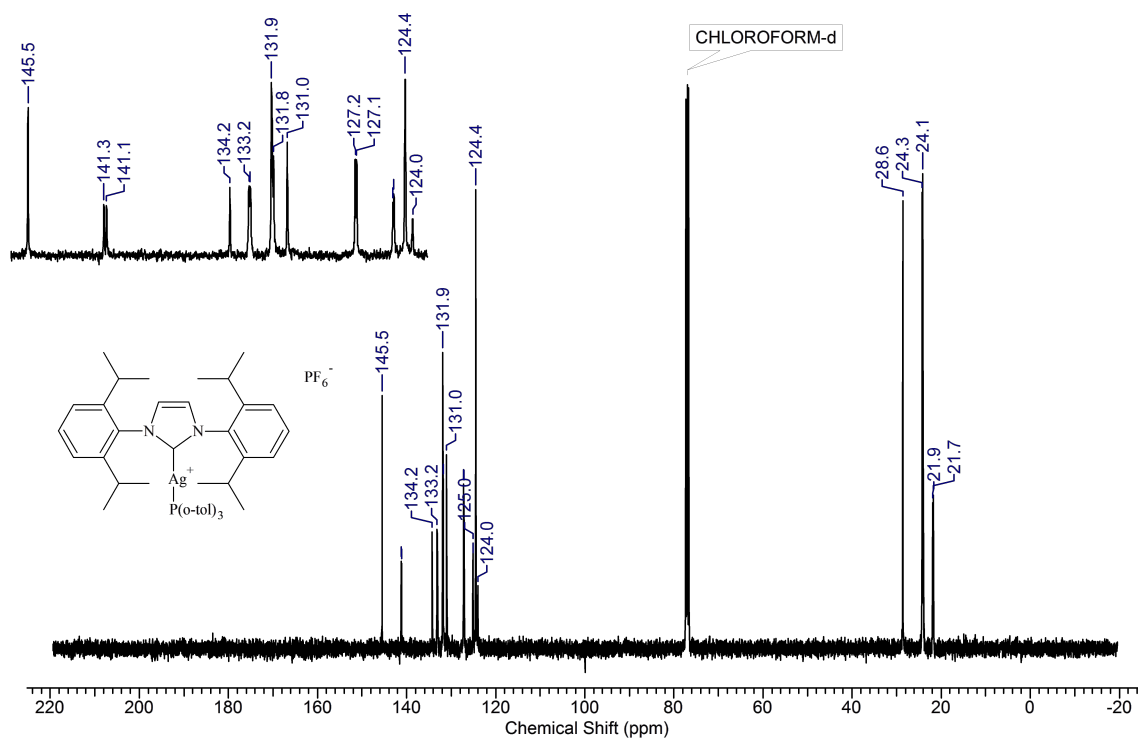


Figure A.32 –  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{P}(o\text{-tol})_3)](\text{PF}_6)$ .

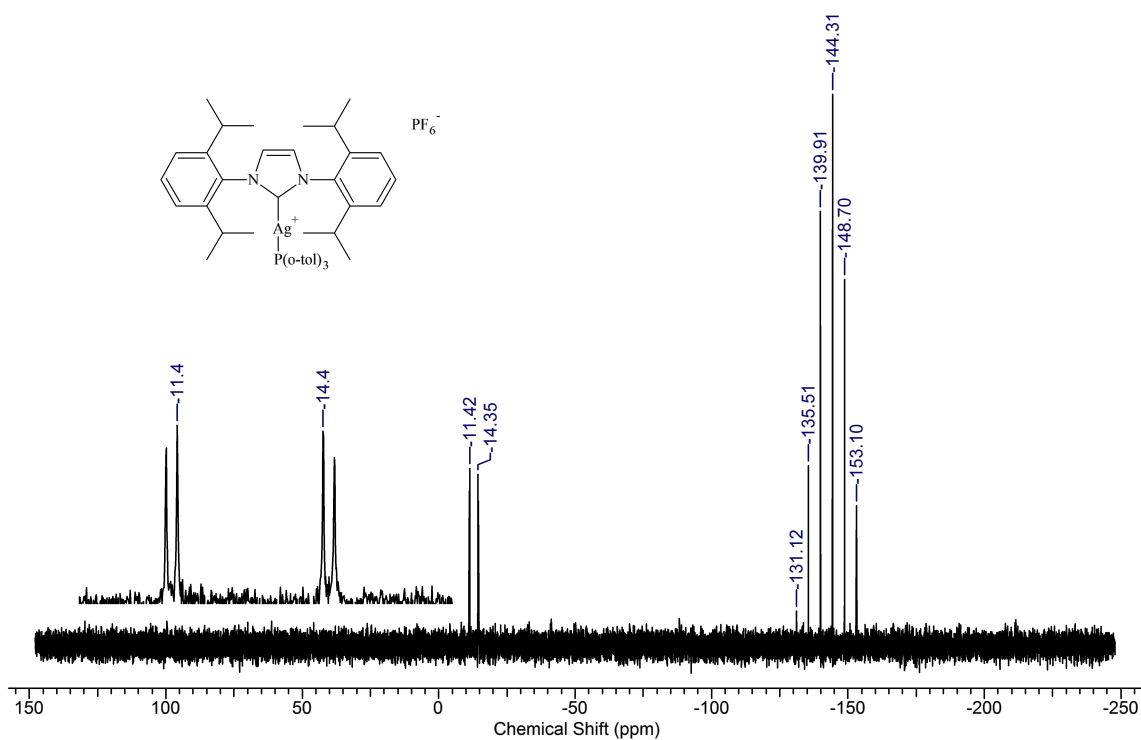


Figure A.33 –  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{P}(o\text{-tol})_3)](\text{PF}_6)$ .

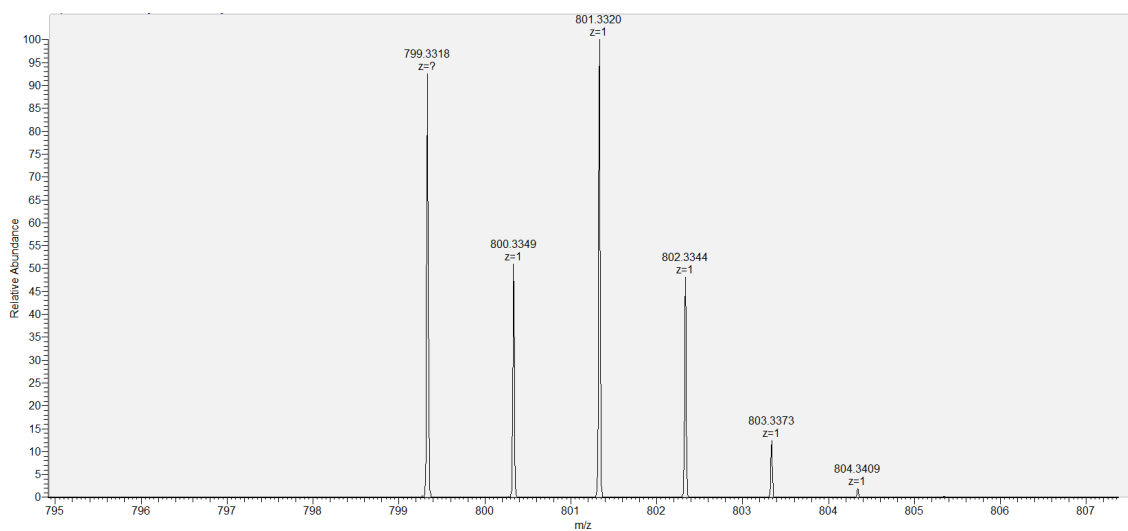


Figure A.34 – HRMS spectrum of  $[\text{Ag}(\text{IPr})(\text{P}(o\text{-tol})_3)]^+$ .

**$[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{P}(o\text{-tol})_3)](\text{PF}_6)$ : 59% yield.**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 7.52 (t, 2H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.46 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.37 (d, 4H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.29 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.19 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.61 (dd, 3H,  $J_1$  = 7.8 Hz,  $J_2$  = 11.0 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.23 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ , imi), 3.11 (hept, 4H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 1.75 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ,  $o\text{-tol}$ ), 1.29 (d, 12H,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ , iPr), 1.06-1.04 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ , iPr).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 146.6, 141.3 (d,  $J$  = 13.9 Hz), 134.4, 133.0 (d,  $J$  = 10.3 Hz), 131.8 (2C), 130.0, 127.2 (d,  $J$  = 8.8 Hz), 124.8, 54.0, 28.1, 24.9, 23.9, 21.2 (d,  $J$  = 14.7 Hz). Carbene carbon missing, one aromatic signal not detected (signal overlap).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = -7.2 (apparent d,  $J \approx 499$  Hz,  $\text{P}(o\text{-tol})_3\text{-Ag}$ ), -144.2 (hept,  $J$  = 712.1 Hz,  $\text{PF}_6$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2967, 1501, 1466, 1281, 837 (very strong), 756.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{AgN}_2\text{P} [\text{M}]^+$  801.3461, found: 801.3465.

EA: calcd. for  $\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{AgF}_6\text{N}_2\text{P}_2$  (%): C, 60.83; H, 6.27; N, 2.96. Found C, 60.72; H, 6.15; N, 3.27.



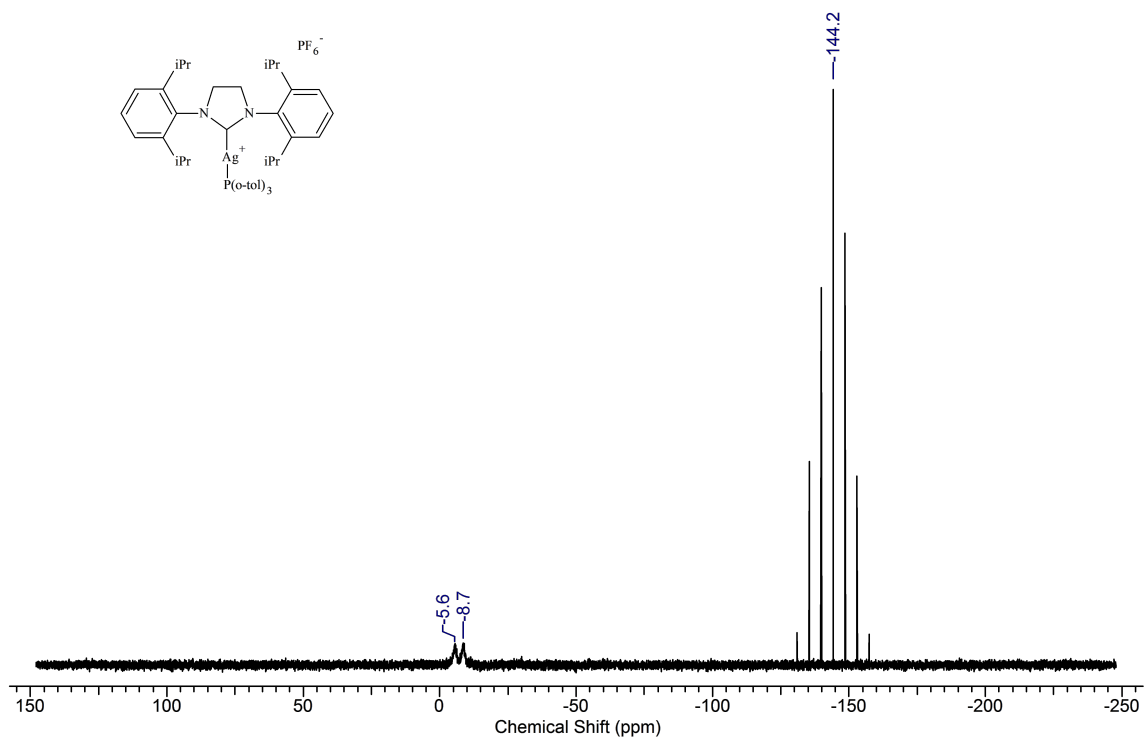


Figure A.37 –  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{P}(o\text{-tol})_3)](\text{PF}_6)$ .

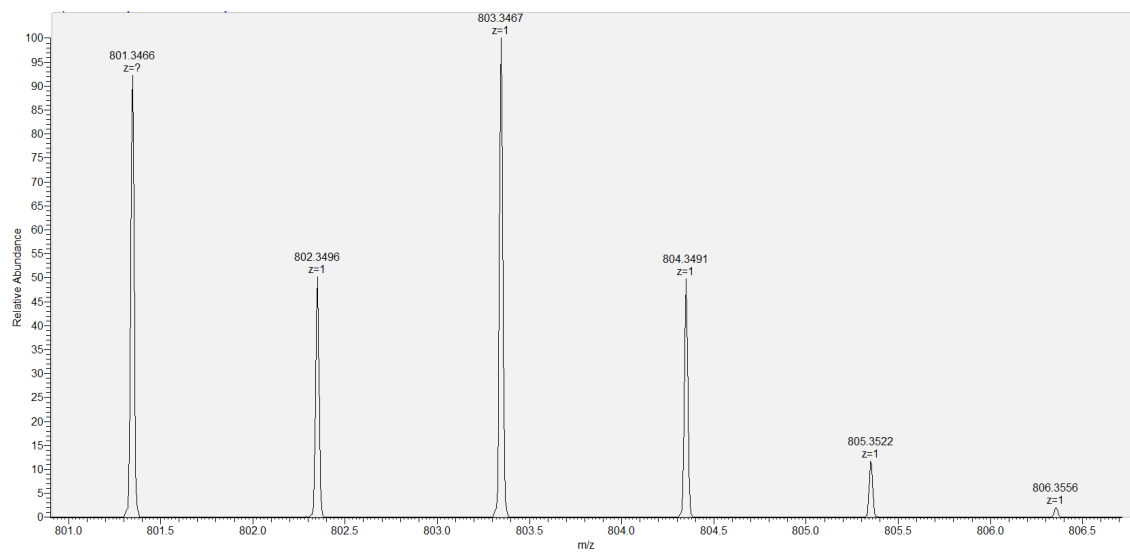


Figure A.38 – HRMS spectrum of  $[\text{Ag}(\text{SIPr})(\text{P}(o\text{-tol})_3)]^+$ .



## A.6 X-ray crystallography

### [Ag(IPr)(PCy<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>)

No sample of [Ag(IPr)(PCy<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>) without twinning was found. Data collection and structure solution are based on a twinned sample. The selected crystal was mounted on a cryoloop and aligned on a Bruker APEX II diffractometer equipped with a CCD detector (BRUKER AXS APEX2 CCD-4K) and an OXFORD CRYOSTREAM 700 system to cool the sample to 100K. Intensities were collected using MoK $\alpha$  radiation selected by a graphite monochromator. A unit cell was found using the cell\_now program. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a narrow-frame algorithm. The integration of the data using two individual twins, using a **monoclinic** unit cell, yielded a total of **8361** reflections to a maximum  $\theta$  angle of **33.12°** (**0.65 Å** resolution), of which **8361** were independent (average redundancy **1.000**, completeness = **86.5%**,  $R_{\text{int}} = 0.00\%$ ,  $R_{\text{sig}} = 4.48\%$ ) and **7760** (**92.81%**) were greater than  $2\sigma(F^2)$ . The final cell constants of **a** = **16.6701(13) Å**, **b** = **18.4112(15) Å**, **c** = **16.0449(13) Å**,  $\beta = 93.790(4)^\circ$ , volume = **4913.7(7) Å<sup>3</sup>**, are based upon the refinement of the XYZ-centroids of **9986** reflections above  $20 \sigma(I)$  with  $4.893^\circ < 2\theta < 62.94^\circ$ . Data were corrected for absorption effects using the multi-scan method for twinned data (TWINABS). The ratio of minimum to maximum apparent transmission was **0.833**. The final anisotropic full-matrix least-squares refinement was performed with SHELX on  $F^2$  with **540** variables converged at  $R1 = 5.75\%$ , for the observed data and  $wR2 = 17.12\%$  for all data. The goodness-of-fit was **1.169**. The largest peak in the final difference electron density synthesis was **0.946 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>** and the largest hole was **-1.697 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>** with an RMS deviation of **0.230 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>**. On the basis of the final model, the calculated density was **1.334 g/cm<sup>3</sup>** and  $F(000)$ , **2024 e<sup>-</sup>**. Treatment of H atoms was undertaken with the AFIX command in SHELX.

Table A.1 – Sample and crystal data for [Ag(IPr)(PCy<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>).

Chemical formula	C <sub>46</sub> H <sub>71</sub> AgCl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> P <sub>2</sub>	
Formula weight	1006.75 g/mol	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 1 c 1	
Unit cell dimensions	a = 16.6701(13) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 18.4112(15) Å	$\beta = 93.790(4)^\circ$
	c = 16.0449(13) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	4913.7(7) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.361 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.640 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2104	

Table A.2 – Data collection and structure refinement for [Ag(IPr)(PCy<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>).

Theta range for data collection	1.65 to 33.12°
Reflections collected	8361
Independent reflections	8361 [R(int) = 0.0000]
Coverage of independent reflections	86.5%
Absorption correction	multi-scan
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Refinement program	SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	8361 / 2 / 540
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.172
$\Delta/\sigma_{max}$	0.553
Final R indices	7760 data; I>2σ(I) R1 = 0.0607, wR2 = 0.1404 all data R1 = 0.0523, wR2 = 0.1360
Weighting scheme	w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )+(0.0669P) <sup>2</sup> +20.0221P] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
Absolute structure parameter	0.1(3)
Largest diff. peak and hole	0.992 and -1.744 eÅ <sup>-3</sup>
R.M.S. deviation from mean	0.224 eÅ <sup>-3</sup>

### [Ag(triaz)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)

No sample of [Ag(triaz)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>) without twinning was found. Data collection and structure solution are based on a twinned sample of approximate dimensions 0.062 mm × 0.124 mm × 0.164 mm. The selected crystal was mounted on a cryoloop and aligned on a Bruker APEX2 diffractometer equipped with a CCD detector (BRUKER AXS APEX2 CCD-4K) and an OXFORD CRYOSTREAM 700 system to cool the sample to 100K. Intensities were collected using MoK<sub>α</sub> radiation selected by a graphite monochromator. A unit cell was found using the cell\_now program. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a narrow-frame algorithm. The integration of the data using two individual twins, using a **monoclinic unit cell** yielded a total of **103222** reflections to a maximum  $\theta$  angle of **33.18°** (**0.65 Å** resolution), of which **4249** were independent (average redundancy **24.293**, completeness = **96.8%**, R<sub>int</sub> = **3.67%**, R<sub>sig</sub> = **1.42%**) and **3682** (**86.66%**) were greater than 2σ(F<sup>2</sup>). The final cell constants of **a = 27.297(4) Å**, **b = 7.2211(10) Å**, **c = 12.4830(17) Å**, **β = 110.907(4)°**, volume = **2298.6(6) Å<sup>3</sup>**, are based upon the refinement of the XYZ-centroids of reflections above 20 σ(I). The calculated minimum and maximum transmission coefficients (based on crystal size) are **0.8510** and **0.9390**. Data were corrected for absorption effects using the numerical method for twinned data (TWINABS). The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on F<sup>2</sup> with **199** variables converged at R1 = **2.11%**, for the observed data and wR2 = **4.99%** for all data. The goodness-of-fit was **1.052**. The largest peak in the final difference electron density synthesis was **0.482 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>** and the largest hole was **-0.536 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>** with an RMS deviation of **0.071 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>**. On the basis of the final model, the calculated density was **1.801 g/cm<sup>3</sup>** and F(000), **1248 e<sup>-</sup>**. Treatment of

H atoms was undertaken with the AFIX command in SHELX. Occupancy of the F equatorial sites of the  $\text{PF}_6^-$  were freely refined due to high disorder.

Table A.3 – Sample and crystal data for  $[\text{Ag}(\text{triaz})_2](\text{PF}_6)$ .

Chemical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{AgF}_6\text{N}_6\text{P}$	
Formula weight	623.12 g/mol	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.062 × 0.124 × 0.164 mm	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 1 2/c 1	
Unit cell dimensions	$a = 27.297(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 7.2211(10)$ Å	$\beta = 110.907(4)^\circ$
	$c = 12.4830(17)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2298.6(6) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.801 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	1.020 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1248	

Table A.4 – Data collection and structure refinement for  $[\text{Ag}(\text{triaz})_2](\text{PF}_6)$ .

Theta range for data collection	3.49 to 33.18°	
Index ranges	-41<=h<=41, -10<=k<=11, -19<=l<=19	
Reflections collected	103222	
Independent reflections	4249 [R(int) = 0.0367]	
Max. and min. transmission	0.9390 and 0.8510	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Refinement program	SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)	
Function minimized	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Data / restraints / parameters	4249 / 0 / 199	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.052	
Final R indices	3682 data; I>2σ(I)	R1 = 0.0211, wR2 = 0.0475
	all data	R1 = 0.0279, wR2 = 0.0499
Weighting scheme	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0205P)^2+3.1174P]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
Absolute structure parameter	-0.2(4)	
Largest diff. peak and hole	0.482 and -0.536 eÅ <sup>-3</sup>	
R.M.S. deviation from mean	0.071 eÅ <sup>-3</sup>	

**$[\text{Ag}(\text{IPr})_2](\text{PF}_6)$**  X-ray diffraction data was collected by using a Kappa X8 APEX II Bruker diffractometer with graphite-monochromated MoK $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073$

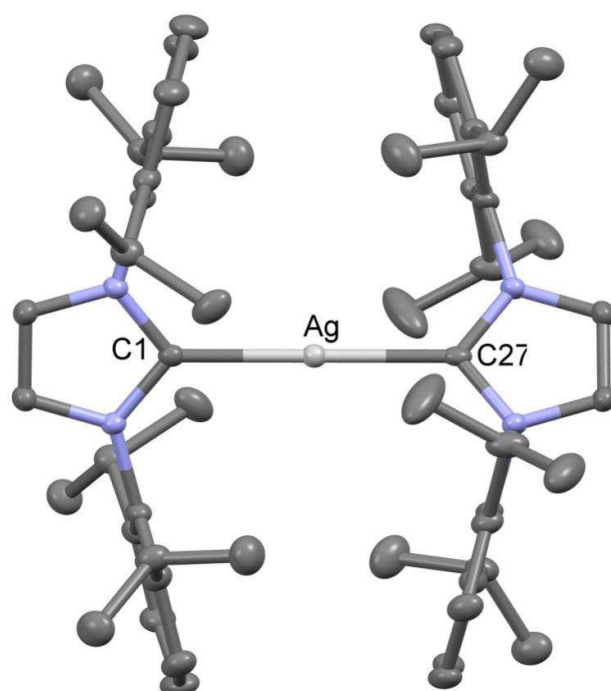


Figure A.39 – Thermal ellipsoid plot (50% probability) of compound  $[\text{Ag}(\text{IPr})_2](\text{PF}_6)$ , with 50% probability thermal.

Å). Crystals were mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at 100 K. The temperature of the crystal was maintained at the selected value (100K) by means of a 700 series Cryostream cooling device to within an accuracy of  $\pm 1$  K. The data were corrected for Lorentz polarization, and absorption effects. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97<sup>6</sup> and refined against  $F^2$  by full-matrix least-squares techniques using SHELXL-97<sup>7</sup> with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. All calculations were performed by using the Crystal Structure crystallographic software package WINGX.<sup>8</sup>

The crystal data collection and refinement parameters are given in Table A.5.

6. Sheldrick, G. M. SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

7. Sheldrick, G. M. SHELXL-97, Program for the refinement of crystal structures from diffraction data, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

8. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.*, **1999**, 32, 837.

Table A.5 – Crystallographic data and structure refinement details for compound.

<b>Compound</b>	<b>[Ag(IPr)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)</b>
Empirical Formula	C <sub>54</sub> H <sub>72</sub> Ag N <sub>4</sub> , F <sub>6</sub> P
$M_r$	1029.99
Crystal size, mm <sup>3</sup>	0.09 × 0.07 × 0.02
Crystal system	orthorhombic
Space group	<i>F d d d</i>
a, Å	21.3441(9)
b, Å	25.5024(13)
c, Å	37.0135(19)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	90
$\gamma^\circ$	90
Cell volume, Å <sup>3</sup>	20147.4(17)
Z ; Z'	16 ; 1/2
T, K	100(1)
F <sub>000</sub>	8640
$\mu$ , mm <sup>-1</sup>	0.494
$\theta$ range, °	1.360 - 30.527
Reflection collected	76 820
Reflections unique	7 525
R <sub>int</sub>	0.0714
GOF	1.027
Refl. obs. (I>2 $\sigma$ (I))	5 587
Parameters	321
wR2 (all data)	0.0971
R value (I>2 $\sigma$ (I))	0.0374
Largest diff. peak and hole (e-Å <sup>-3</sup> )	1.200 ; -0.915



# Annexe B

## Couplage carbène-nitrène catalysé au cuivre(I)

### B.1 Premier article

*Supporting information for:*

#### **Fused nitrogen heterocycles via a catalytic intramolecular imido/nitrene insertion into a copper(I)-N-Heterocyclic carbene bond**

Kévin Fauché, Lionel Nauton, Laurent Jouffret, Federico Cisnetti\*, Arnaud  
Gautier\*

## B.1.1 General considerations

NMR spectra were recorded in Fourier Transform mode with a Bruker AVANCE 400 ( $^1\text{H}$  at 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  at 100 MHz), at 298K. Data are reported as chemical shifts ( $\delta$ ) in ppm. Residual solvent signals were used as internal references ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). NMR assignments were supported by multidimensional experiments when needed. For the final cyclized compounds, the assignment was also supported by a previous experimental and computational report.<sup>1</sup>

Electrospray (positive mode) high-resolution mass spectra were recorded on a Thermo Scientific Q-exactive spectrometer (Orbitrap technology).

IR spectra were recorded on a Shimadzu Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FTIR-8400S, equipped with a PIKE MIRacle Attenuated Total Reflectance (ATR) accessory (ATR crystal plate: germanium).

Elemental analysis were performed with a Flash EA 1112 (ThermoFinnigan), in the elemental analysis facility of SRSMC (Vandoeuvre-lès-Nancy, France).

1-fluoro-2-nitrobenzene, 1-fluoro-4-trifluoromethyl-2-nitrobenzene were purchased from Acros and Fluorochem respectively. **1-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole** was synthesized according to literature.<sup>2</sup>

All calculations were conducted using density functional theory (DFT) as implemented in the Gaussian 09.revD program. Geometry optimizations, transition states (TS) and intrinsic reaction coordinates (IRC) calculations were performed using the B3LYP functional and the 6-31g\*\* basis set for all atoms. Harmonic frequency analysis based on analytical second derivatives was used to characterize the optimized geometries as local minima.

---

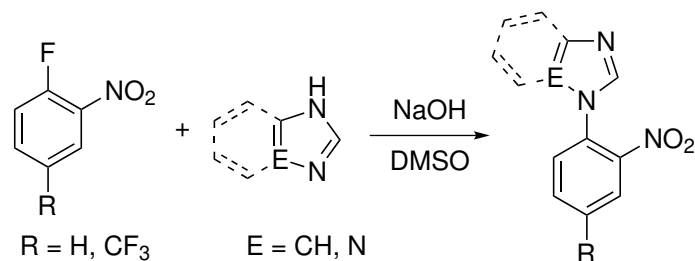
1. T. Mas, R. M. Claramunt; M. D. Santa María, D. Sanz, S. H. Alarcón, M. Pérez-Torrallba, J. Elguero, *ARKIVOC*, **2002**, 5, 48-61.

2. D. B. Ramachary, A. B. Shashank, S. S. Karthik, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 10420-10424.



## B.1.2 Preparation of *N*-(2-azidophenyl)azoles starting materials

### General procedure for the synthesis of *N*-(2-nitrophenyl)azoles from fluorinated aromatics



1-fluoro-2-nitrobenzene or 1-fluoro-4-trifluoromethyl-2-nitrobenzene (48.0 mmol) and azole (48.0 mmol) were dissolved in DMSO (10 mL). Powdered NaOH (2.88 g, 72.0 mmol) was added (caution: exothermic reaction) and the mixture was stirred at room temperature. After completion, 30 mL of ether were added to the resulting pasty mixture, which was triturated. Ether was removed and 40 mL of water were added resulting in the precipitation of a solid. The mixture was filtered, the crude residue washed with a minimum of ether, then *n*-pentane to furnish a solid.

**1-(2-nitrophenyl)imidazole:** 3.5 h reaction time. Yellow solid. Yield: 87%, data identical to literature.<sup>3</sup>

**1-(2-nitrophenyl)benzimidazole:** 3.5 h reaction time. Yellow solid. Yield: 75%, data identical to literature.<sup>4</sup>

**1-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)imidazole:** 19 h reaction time. After completion, the mixture was diluted with water (100 mL), and extracted with ethyl acetate, dried on MgSO<sub>4</sub>. Orange solid. Yield: 94%, data identical to literature.<sup>5</sup>

**1-(2-nitrophenyl)-1,2,4-triazole:** 2 h reaction time. After completion, the mixture was diluted with water (100 mL), and extracted with ethyl acetate, dried on MgSO<sub>4</sub>. Beige solid. Yield: 91%, data identical to literature.<sup>6</sup>

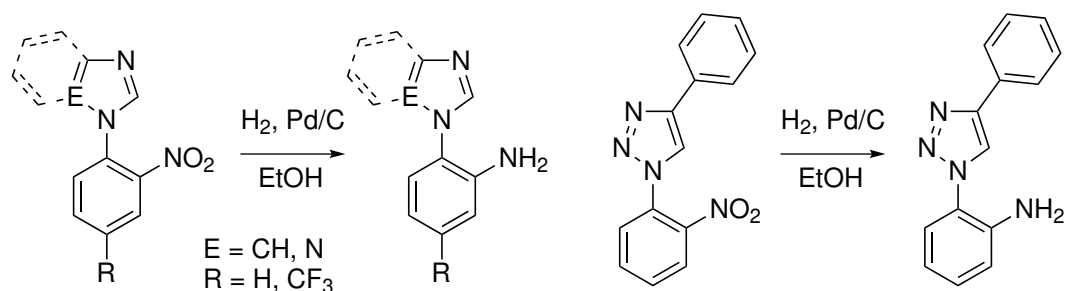
3. A. J. Blake, B. A. J. Clark, H. McNab and C. C. Sommerville, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 1605-1608.

4. B. D. Palmer, J. B. Smaill, M. Boyd, D. H. Boschelli, A. M. Doherty, J. M. Hamby, S. S. Khattana, J. B. Kramer, A. J. Kraker, R. L. Panek, G. H. Lu, T. K. Dahring, R. T. Winters, H. D. H. Showalter and W.A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 5457-5465.

5. V. V. Ivanov, A.A. Yurchenko, A.N. Chernega, A.M. Pinchuk, A. A. Tolmachev, *Heteroatom Chem.*, **2002**, *13*, 84-92.

6. P. Subramanian, K. P. Kaliappan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 5986-5989.

## General procedure for the synthesis of *N*-(2-aminophenyl)azoles by reduction



*N*-(2-nitrophenyl)azole (16.0 mmol) and Pd/C (10% Pd, 400 mg) were added to ethanol (80 mL). The mixture was stirred at RT under hydrogen (4 bar) during 6-24 h. Heating the reaction mixture to 50 °C in the case of the 1,2,3-triazole starting material proved beneficial to reduce the reaction time from 24 h to 9 h. Then, it was filtered on celite, the solvents were evaporated and the oily residue was placed under high vacuum (0.05 mbar) for 2h to furnish the aminophenyl azole.

**1-(2-aminophenyl)imidazole:** yield: 93%, data identical to literature.<sup>3</sup>

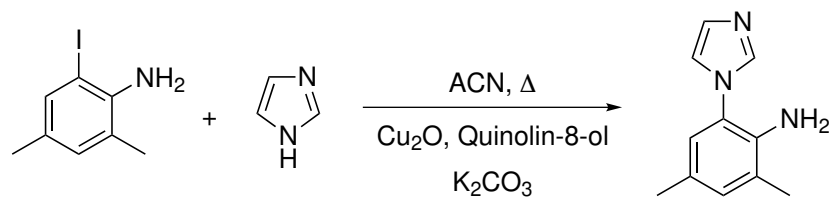
**1-(2-aminophenyl)benzimidazole:** yield: 70%, data identical to literature.<sup>4</sup>

**1-(2-amino-4-(trifluoromethyl)phenyl)imidazole:** yield: quantitative, data identical to literature.<sup>5</sup>

**1-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazole:** methanol used instead of ethanol, yield: quantitative, data identical to literature.<sup>6</sup>

**1-(2-aminophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole:** yield: 98%, data identical to literature.<sup>7</sup>

## Preparation of 1-(2-amino-3,5-dimethylphenyl)imidazole<sup>8</sup>



6-iodo-2,4-dimethylaniline<sup>9</sup> (1.236 g, 5.00 mmol) and imidazole (408.6 mg, 6.00 mmol) were added to 10 mL acetonitrile in an Ace Pressure Tube.  $\text{Cu}_2\text{O}$  (36.0 mg, 0.25 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.728 g, 12.50 mmol) were added. The solution was de-aerated by argon bubbling (5 min), quinolin-8-ol (145.2 mg, 1.00 mmol) was added and the vessel was closed. The mixture was stirred 3 days at 110°C. Then, the solids were removed by filtration, the solvent was evaporated and the crude oily residue was purified by  $\text{SiO}_2$  column chromatography (elution with AcOEt/MeOH

<sup>7</sup> B. Saha, S. Sharma, D. Sawant, B. Kundu, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8676-8684.

<sup>8</sup> Conditions adapted from: A. Sathyanarayana and G. Prabusankar, *New J. Chem.*, **2014**, *38*, 3613-3621.

<sup>9</sup> R. Adepu, A. Rajitha, D. Ahuja, A. K. Sharma, B. Ramudu, R. Kapavarapu, K. V. L. Parsa and M. Pal, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 2514-2518.

*v/v* 20:1) to obtain 860.1 mg (77% yield) of an off-white solid.

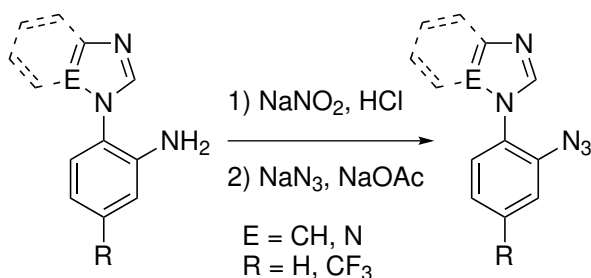
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.71 (bs, 1H)<sup>10</sup>, 7.28 (bs, 1H), 7.11 (bs, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.33 (bs, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 138.6, 137.7 (very broad)<sup>10</sup>, 130.9, 129.0<sup>10</sup>, 124.9, 124.8, 123.5, 122.5, 120.6 (broad, 2C)<sup>10</sup>, 19.7, 17.8.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) = 3408, 1636, 1503, 1062, 865, 829.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 188.1182, found 188.1192.

### General procedure for the synthesis of N-(2-azidophenyl)azoles via diazonium salts



*N*-(2-aminophenyl)azole (13.0 mmol) was dissolved in 25-30 mL ice-cooled concentrated HCl/water (*v/v* 1:4). A solution of NaNO<sub>2</sub> (1.00 g, 14.5 mmol) in 6-7 mL of water was added dropwise under stirring and the resulting solution was stirred for 30 minutes at 0°C. NaN<sub>3</sub> (943 mg, 14.5 mmol) and sodium acetate ( $\approx$  5 g) were dissolved in water (30 mL). The diazonium salt solution was added dropwise to the azide solution. Gaseous evolution was observed immediately. After 30 min-1 h stirring at room temperature, an extraction with ether (3  $\times$  100mL) was performed. The joint organic layers were washed with NaOH (1 mol L $^{-1}$ , 50 mL) and water (50 mL), then dried over MgSO<sub>4</sub>. Evaporation under reduced pressure afforded the pure azidophenyl azoles as off-white or beige solids.

**1-(2-azidophenyl)imidazole:** yield: quantitative, data identical to literature.<sup>3</sup>

**1-(2-azidophenyl)benzimidazole:** 93%,  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.08 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.56 (ddd, 1H,  $J_1$  = 9.0 Hz,  $J_2$  = 8.1 Hz,  $J_3$  = 1.7 Hz), 7.46 (ddd, 1H,  $J_1$  = 7.9 Hz,  $J_2$  = 1.5 Hz,  $J_3$  = 0.4 Hz), 7.41 (ddd, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.3 Hz,  $J_3$  = 0.4 Hz), 7.34 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 144.1, 131.7, 131.4, 131.4, 128.4, 126.2, 126.2, 117.6, 117.0, 116.6, 115.1, 113.2 (one  $^{13}\text{C}$  missing).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) = 2130, 1505, 1459, 1307, 1284, 1230, 742.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 236.0931, found 236.0928

**1-(2-azido-4-(trifluoromethyl)phenyl)imidazole:** 88%,  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.47 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 137.2, 135.0, 131.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 34 Hz), 130.9, 129.5, 126.8, 122.9 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 273 Hz), 122.2 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 4 Hz), 119.9 (CH<sub>im</sub>), 116.7 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 4 Hz).

<sup>10</sup>. Imidazole signals were more or less broadened in  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, probably due to dynamic exchange.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2120 (st), 1522, 1429, 1331, 1281, 1128.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 254.0654, found 254.0640

**1-(2-azidophenyl)-1,2,4-triazole:** yield: 96%, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.69 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 8.12 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.5 Hz), 7.48 (td, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.5 Hz), 7.36-7.28 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 151.0, 143.8, 131.6, 128.7, 127.3, 125.0, 124.8, 118.7.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2129 (st), 1501, 1281, 1144, 984, 756.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 187.0732, found: 187.0741.

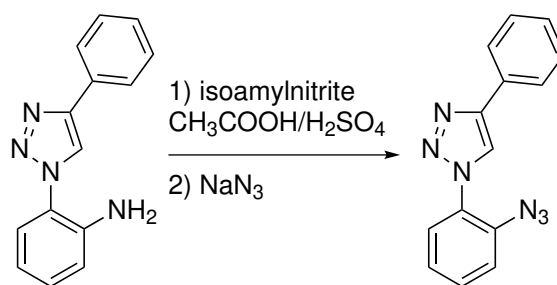
**1-(2-azido-3,5-dimethyl phenyl)imidazole:** yield: 91%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 138.4 (very broad), 135.5, 132.3, 131.7, 130.5, 130.3, 129.1, 125.9, 121.6 (broad), 20.0, 17.5.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2118, 1495, 1095, 1062, 801.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 214.1087, found 214.1102.

### Preparation of 1-(2-azidophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole:<sup>11</sup>



The amine (1.146 g, 4.85 mmol) starting material was dissolved in 30 mL CH<sub>3</sub>COOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (*v/v* 5:1). The solution was cooled at -20°C with an ice-salt bath and isoamyl nitrite (0.72 mL, 0.63 g, 5.30 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was kept 30 minutes at -20°C, then stirred 1 h at RT. Then, it was diluted with 30 mL H<sub>2</sub>O and urea (2.052 g, 34.0 mmol) was added. After cooling the mixture again to -20°C, a solution of NaN<sub>3</sub>, (631 mg, 9.71 mmol) in 15 mL H<sub>2</sub>O was added resulting in gaseous evolution and stirred during 1.5 h. After reverting to RT, the mixture was added to a sodium carbonate solution (34 g in 100 mL H<sub>2</sub>O). Extraction with 3 × 100 mL ethyl acetate was performed. The joint organic phases were washed with 100 mL aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> and with 2 × 100 mL H<sub>2</sub>O, dried on MgSO<sub>4</sub> and evaporated. The resulting brown solid was purified by SiO<sub>2</sub> column chromatography (toluene/ether *v/v* 9:1) to yield the 705 mg of the pure compound as a light brown solid (56% yield).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.03 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.96-7.93 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.73 (dd, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.5 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.69-7.62 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.51-7.48 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.44-7.36 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 146.4 (C<sub>q</sub><sub>triazole</sub>), 133.7 (C<sub>q</sub>), 131.1 (CH<sub>triazole</sub>), 130.3 (C<sub>q</sub>), 129.0 (CH<sub>ar</sub>), 128.2 (CH<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>q</sub>), 126.9 (CH<sub>ar</sub>), 125.7 (CH<sub>ar</sub>), 125.4 (CH<sub>ar</sub>), 123.6 (CH<sub>ar</sub>), 120.5 (CH<sub>ar</sub>).

<sup>11</sup>. Inspired from published azidation conditions: H. Jian, J. M. Tour, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5091-5103.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2137 (m), 2106 (m), 1504, 1471, 1304, 1240, 1034, 1022, 808, 760 (st).

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 263.1039, found 263.1051.

### B.1.3 Preparation of azolium salts

#### 1-(2-azidophenyl)-3-benzylimidazolium chloride (**237a**):

1-(2-azidophenyl)imidazole (2.69 g, 14.5 mmol) was dissolved in 15 mL acetonitrile in an Ace Tube Pressure. Benzyl chloride (2.0 mL, 17 mmol) was added. The mixture was heated at 80°C overnight. When cooling down to RT, a solid precipitated. The mixture was filtered and the product was washed with acetone to afford 4.038 g (89% yield) of a light brown solid.

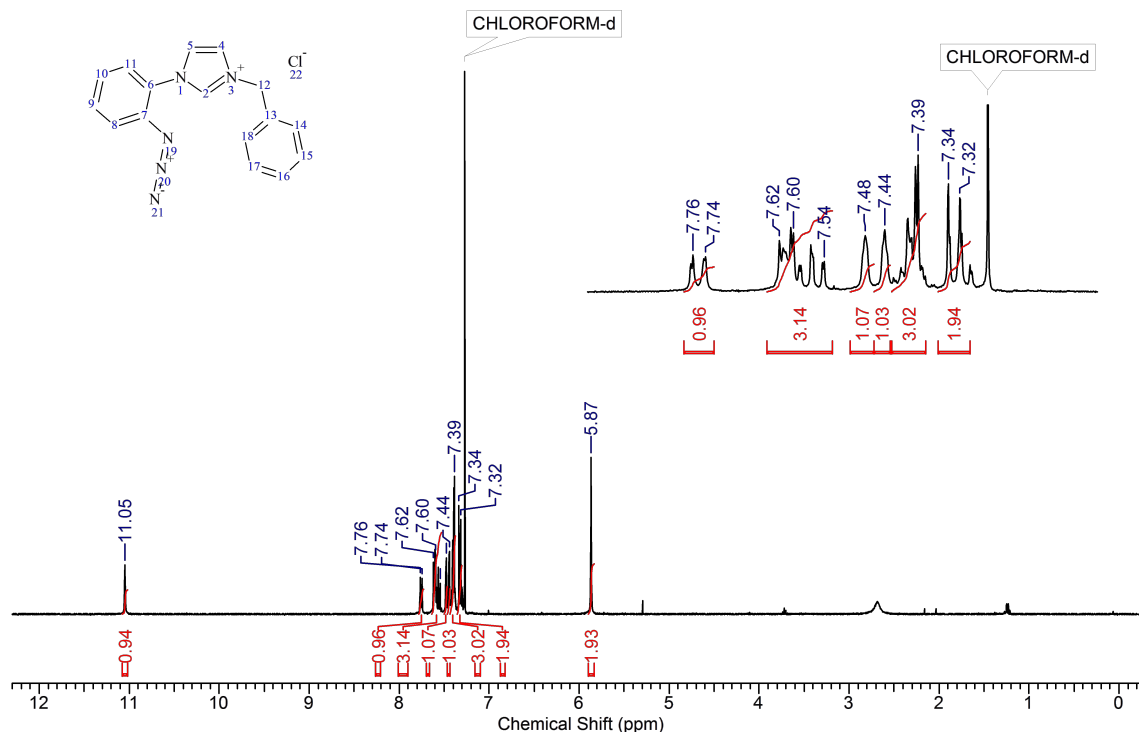
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.05 (s, 1H, H<sub>im</sub>), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.62-7.54 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.48 (s, 1H, H<sub>im</sub>), 7.44 (s, 1H, H<sub>im</sub>), 7.41-7.35 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.33 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H<sub>ar</sub>), 5.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>),

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 137.9 (CH<sub>im</sub>), 134.3 (C<sub>q</sub>), 133.2 (C<sub>q</sub>), 131.8 (CH<sub>ar</sub>), 129.3 (CH<sub>ar</sub>)<sup>12</sup>, 129.2 (CH<sub>ar</sub>), 127.0 (CH<sub>ar</sub>), 126.1 (CH<sub>ar</sub>), 125.0 (C<sub>q</sub>), 123.2 (CH<sub>im</sub>), 121.8 (CH<sub>im</sub>), 119.6 (CH<sub>ar</sub>), 53.4 (CH<sub>2</sub>).

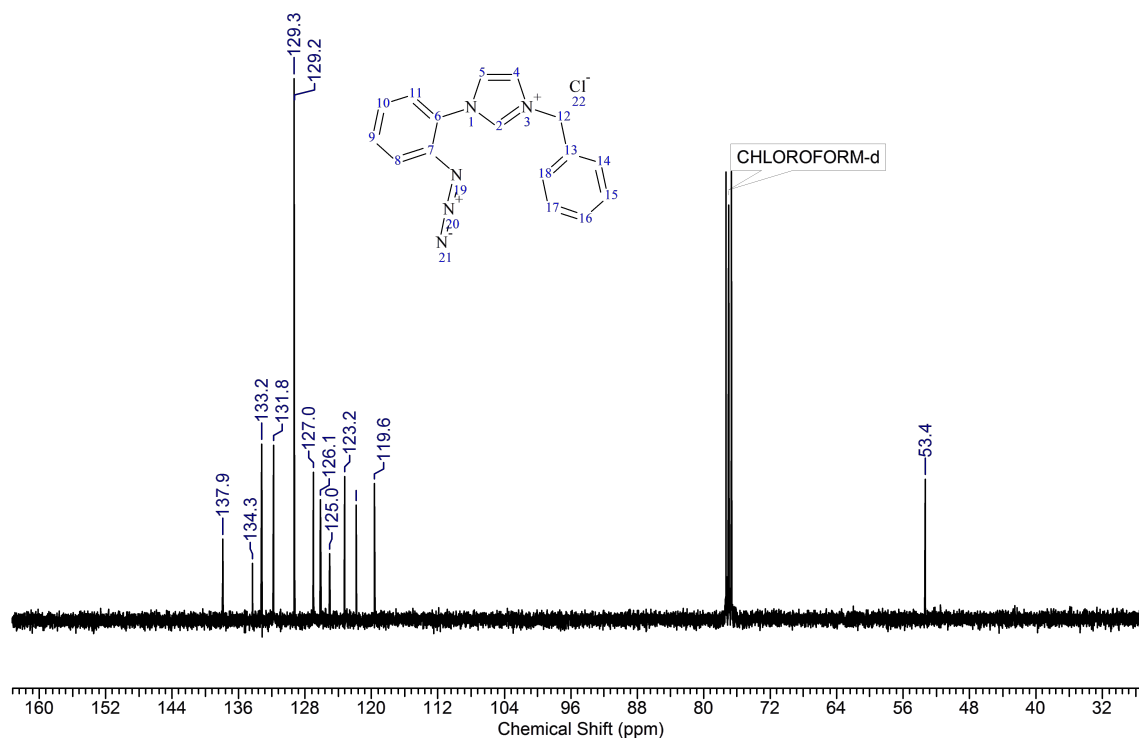
ESI-HRMS: calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> 276.1244, found: 276.1260.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2145 (st), 1546, 1501, 145,, 1306, 1215, 762, 708.

EA: calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub> + 1H<sub>2</sub>O (%): C, 58.27; H, 4.89; N, 21.24. Found C, 58.86; H, 4.79; N, 21.25.



12. Two signals were overlapped.



### 1-(2-azidophenyl)-3-(2-picolyl)imidazolium chloride (**237b**):<sup>13</sup>

2-picolyl chloride hydrochloride (2.21 g, 13.5 mmol) was dissolved in 20 mL of acetonitrile. Solid Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added until neutralization. The reaction flask was charged with 1-(2-azidophenyl)imidazole (2.24 g, 12.1 mmol). The solution containing 2-picolyl chloride was filtered through cotton directly in the flask. 10 mL of acetonitrile were used to rinse the glassware and added similarly. The mixture was refluxed overnight, then the solvents were evaporated under reduce pressure. The brown oil was triturated with acetone until a beige solid formed. It was filtered and washed with acetone to yield a beige solid (m = 2.89 g, 74% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.14 (s, 1H, H<sub>im</sub>), 8.60 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 5.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.1 Hz, H<sub>py</sub>), 8.22 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.99 (s, 1H, H<sub>im</sub>), 7.85 (td, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.8 Hz, H<sub>py</sub>), 7.66 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, H<sub>py</sub>), 7.59 (td, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, H<sub>py</sub>), 7.43 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz, H<sub>im</sub>), 7.39-7.31 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 6.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>),

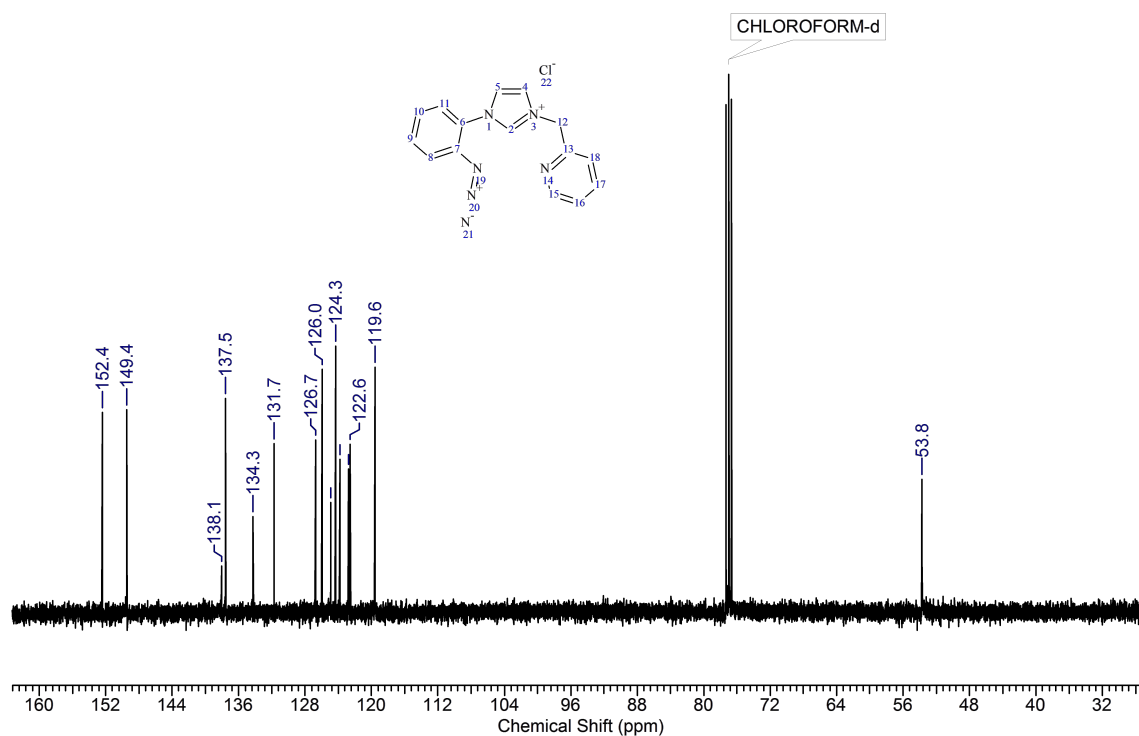
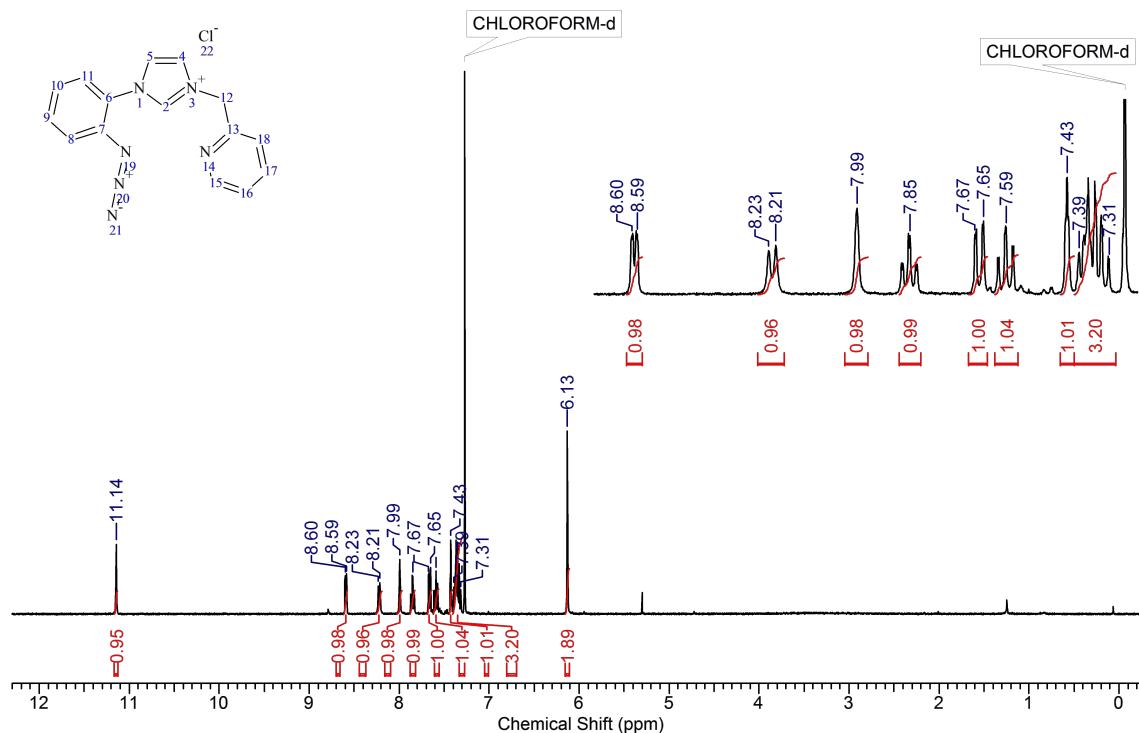
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 152.4 (CH<sub>im</sub>), 149.4 (CH<sub>pic</sub>), 138.1 (C<sub>qpic</sub>), 137.5 (CH<sub>pic</sub>), 134.3 (C<sub>qar</sub>), 131.7 (CH<sub>ar</sub>), 126.7 (CH<sub>ar</sub>), 126.0 (CH<sub>ar</sub>), 124.9 (C<sub>qar</sub>), 124.3 (CH<sub>pic</sub>), 123.8 (CH<sub>pic</sub>), 122.7 (CH<sub>im</sub>), 122.6 (CH<sub>im</sub>), 119.6 (CH<sub>ar</sub>), 53.8 (CH<sub>2</sub>).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2141 (st), 1546, 1500, 1304, 1215, 756.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> 277.1196, found: 277.1202.

EA: calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>6</sub> (%): C, 57.60; H, 4.19; N, 26.87. Found C, 57.49; H, 4.18; N, 26.32.

<sup>13</sup>. Protocol adapted from: F. Cisnetti, P. Lemoine, M. El-Ghozzi, D. Avignant, A. Gautier, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 5226



### 1-(2-azido-3,5-dimethylphenyl)-3-benzylimidazolium chloride (**237c**):

1-(2-azido-3,5-dimethylphenyl)imidazole (1.31 g, 6.14 mmol) was dissolved in acetonitrile (8 mL) and introduced in an Ace pressure tube. Benzyl chloride (780  $\mu$ L, 6.67 mmol) was added and the resulting solution stirred overnight at 80°C. The solvent was evaporated. Trituration with 15 mL ether/ethanol (*v/v* 19:1) of the resulting oil furnishes a brownish solid. The solution was kept in a freezer overnight, filtered, washed with the same cold solvent mixture, then with diethyl ether

to afford 1.96 g (74% yield) of a light brown solid.

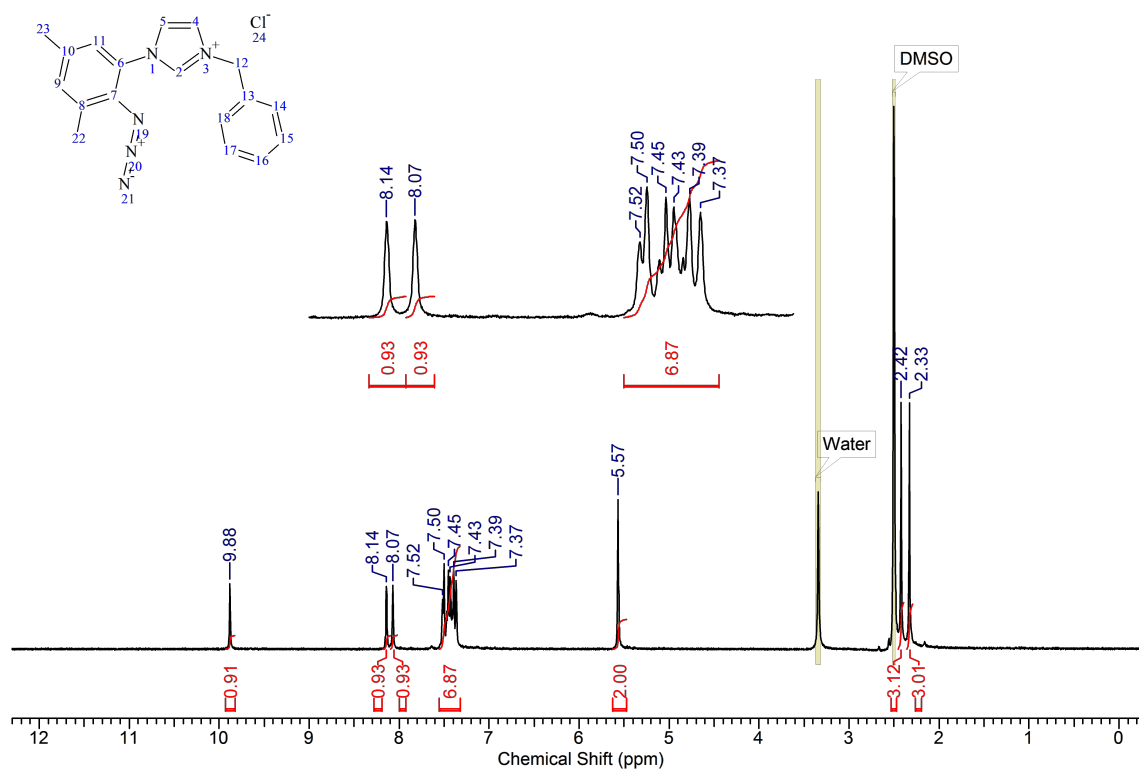
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.14 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), [8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), ( $\text{H}_{\text{im}}$ ,  $\text{H}_{\text{ar}}$ )], 7.52-7.37 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 5.57 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 137.8 ( $\text{C}_{2_{\text{im}}}$ ), 137.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 134.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 133.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), [129.4, 129.2, 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ )]<sup>14</sup>, 127.1 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 125.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{\text{im}}$ ), 122.1 ( $\text{C}_{\text{im}}$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2135, 1546, 1489, 1325, 1136, 868, 779.

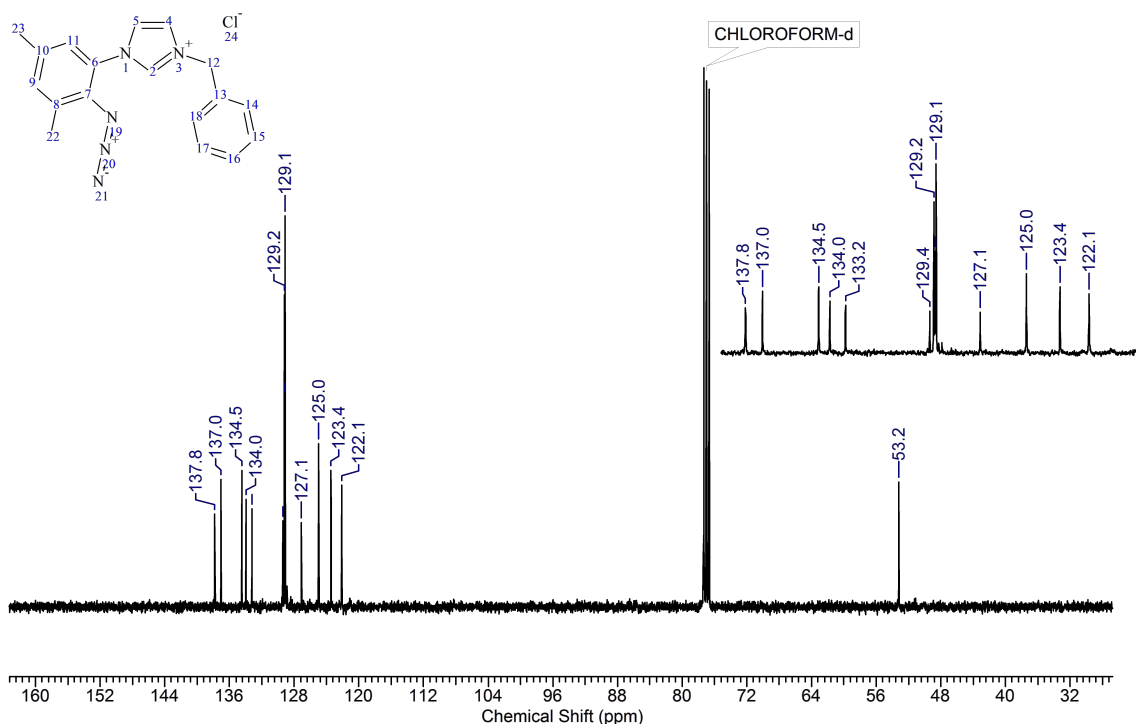
ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_5$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 304.1557, found 304.1555

EA : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{Cl} + 1\text{H}_2\text{O}$  (%): C, 60.42; H, 5.63; N, 19.57. Found C, 60.32; H, 5.35; N, 19.66.



14. Benzyl aromatic signals partly overlaid.





**1-(2-azido-4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-benzylimidazolium chloride (237d):**

1-(2-azido-4-(trifluoromethyl)phenyl)imidazole (250 mg, 0.987 mmol) and benzyl chloride (140  $\mu$ L, 1.22 mmol) were dissolved in acetonitrile (1 mL) in an Ace pressure tube. The mixture was stirred at 80°C overnight and the solvents evaporated under reduced pressure. The orange residue was triturated in ether to give a yellow solid (m = 332 mg, yield = 89%).

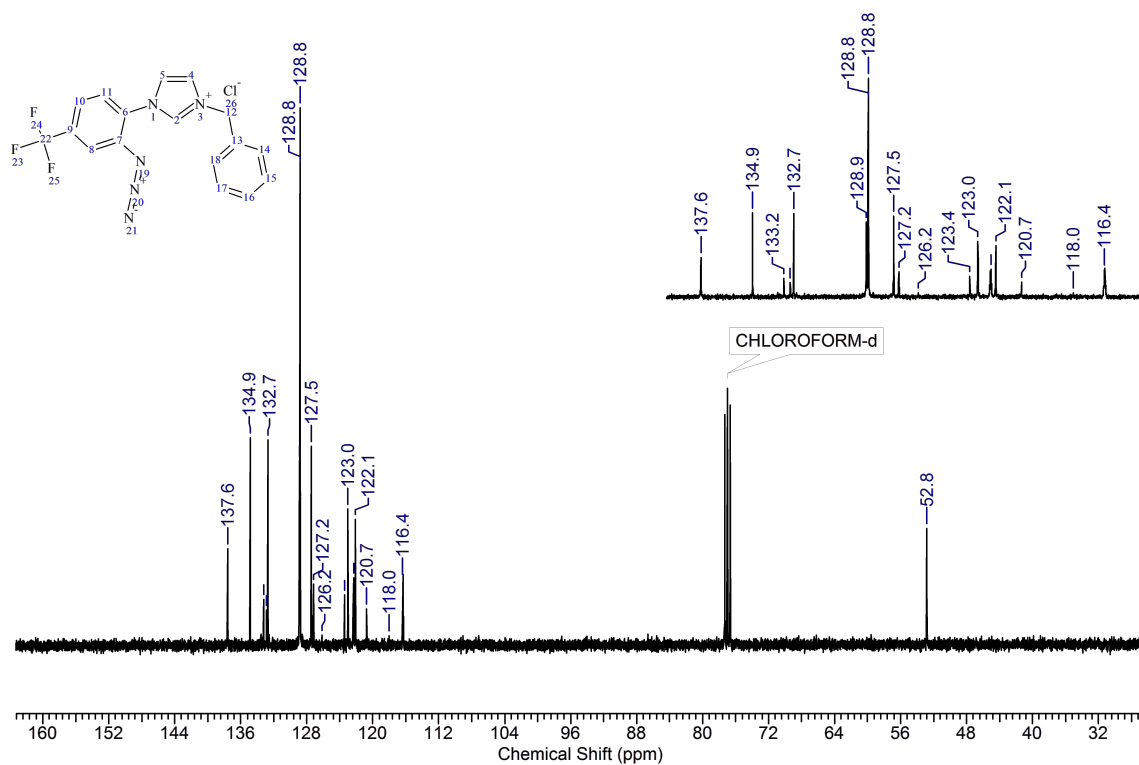
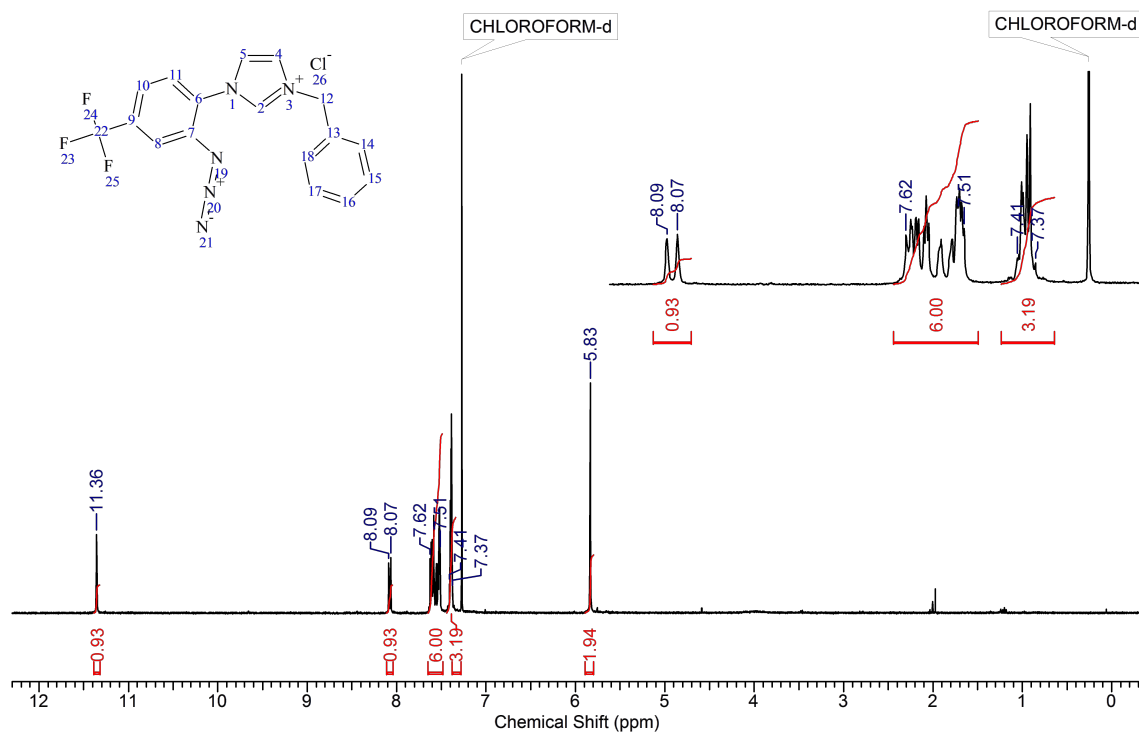
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.36 (s, 1H, H<sub>im</sub>), 8.08 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.62-7.51 (m, 6H), 7.41-7.37 (m, 3H), 5.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 137.6 (CH<sub>im</sub>), 134.9 (Cq), 133.2 (q, <sup>2</sup> $J_{C-F}$  = 33.7 Hz, C-CF<sub>3</sub>), 132.7 (Cq), 128.9 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 127.5 (CH<sub>ar</sub>), 127.2 (Cq), 123.0 (CH<sub>im</sub>), 122.3 (q, <sup>3</sup> $J_{C-F}$  = 3.8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 122.1 (CH<sub>im</sub>), 122.1 (q, <sup>1</sup> $J_{C-F}$  = 273.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 116.4 (q, <sup>3</sup> $J_{C-F}$  = 3.8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 52.8 (CH<sub>2</sub>).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2127 (st), 1548, 1433, 1331, 1280, 1132.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>F<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 344.1129, found: 344.1123.

EA: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>5</sub>F<sub>3</sub> (%): C, 53.77; H, 3.45; N, 18.44. Found C, 53.56; H, 3.34; N, 18.09.



### 1-(2-azidophenyl)-3-benzylbenzimidazolium chloride (237e):

1-(2-azidophenyl)benzimidazole (470 mg, 2.00 mmol) was dissolved in MeCN (8 mL) in an Ace pressure tube. Benzyl chloride (506 mg, 4.00 mmol) was added. The solution was stirred 24 h at 85°C. Evaporation and elimination of volatiles under high vacuum for 24 h affords a viscous oil. The latter was triturated several times in ethyl acetate to obtain a viscous brown solid (m = 514 mg, yield = 71%).

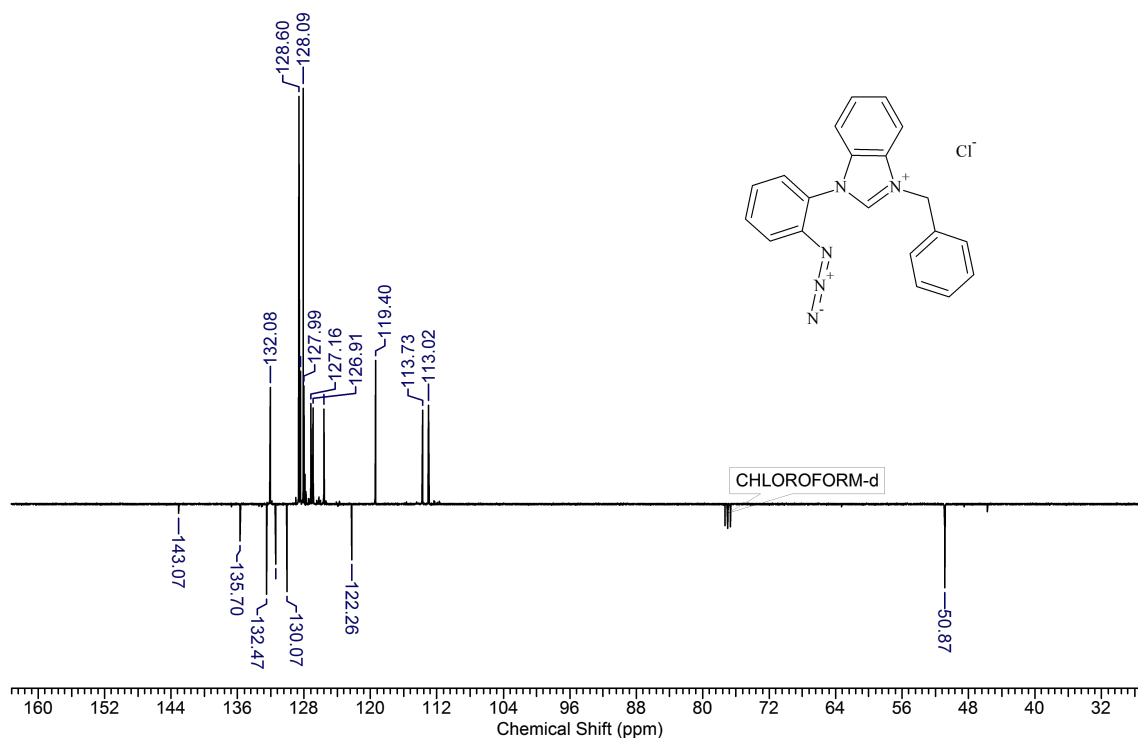
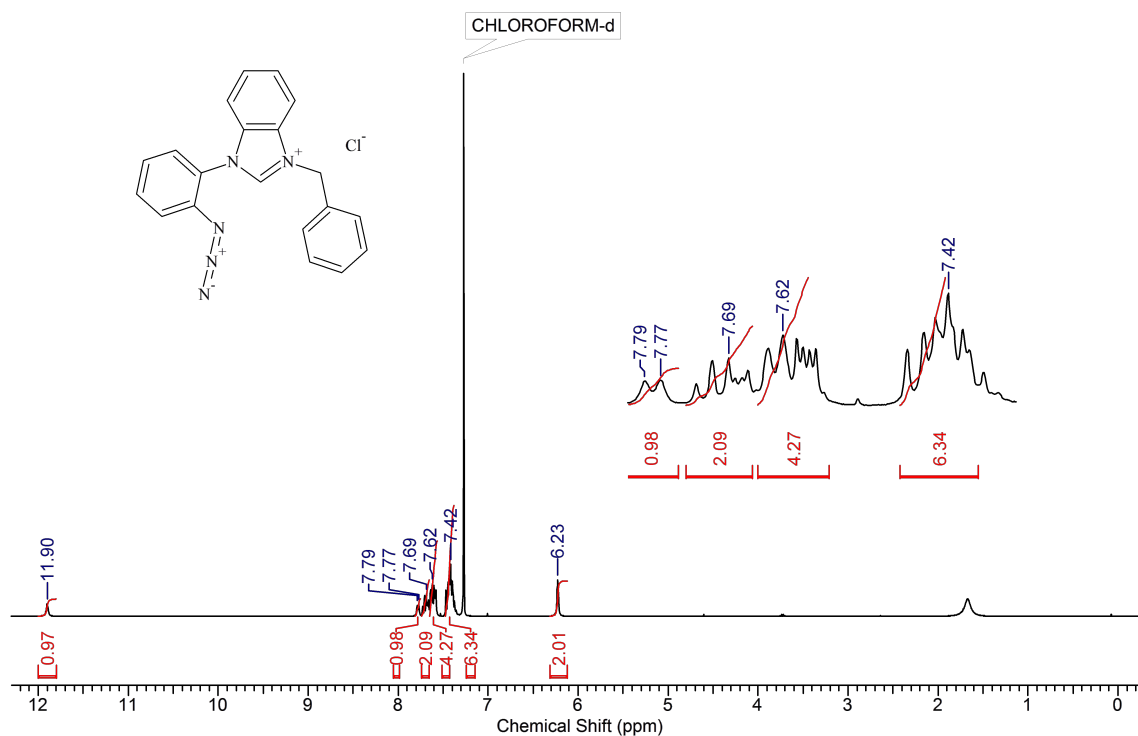
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.90$  (s, 1H), 7.78 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 6.23 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 143.1(\text{C}_{\text{Im}})$ , 135.7 (Cq), 132.5 (Cq), 132.1 (CH), 131.5 (Cq), 130.1 (Cq), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 122.3 (Cq), 119.4 (CH), 113.8 (CH), 113.1 (CH), 50.9 ( $\text{CH}_2$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2136 (st), 1553, 1498, 1474, 1456, 1413, 1301, 750.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_5$  [ $\text{M}$ ] $^+$  326.1400, found 326.1404.

EA: calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClN}_5$  (%): C, 66.39; H, 4.46; N, 19.36. Found C, 66.56; H, 4.70; N, 19.12.



### 1-(2-azidophenyl)-3-ethylimidazolium bromide (**237f**):

1-(2-azidophenyl)imidazole (370 mg, 2.00 mmol) was dissolved in THF (2 mL) in an Ace Tube Pressure. Ethyl bromide (164  $\mu$ L, 2.20 mmol) was added. The mixture was heated at 90°C for 24 h. A brownish oil separated. The solvent was removed by evaporation. The oil was washed with *n*-pentane (5 mL), then taken up in chloroform (5 mL). Solvent evaporation under reduced pressure gave the product as a solid (m = 563 mg, yield = 92%).

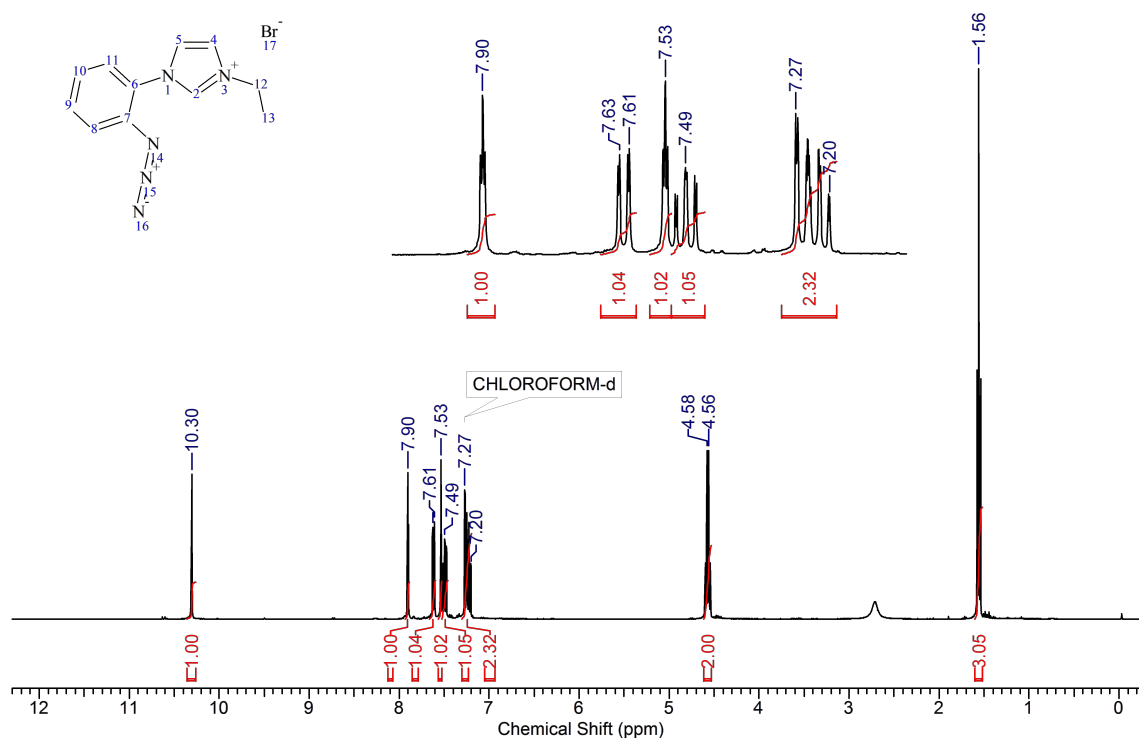
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.30 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.90 (t, 1H,  $J$  = 1.8 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.62 (dd, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.5 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.53 (t, 1H,  $J$  = 1.8 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.49 (td, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.5 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.27-7.20 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.66 (q, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.63 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ),

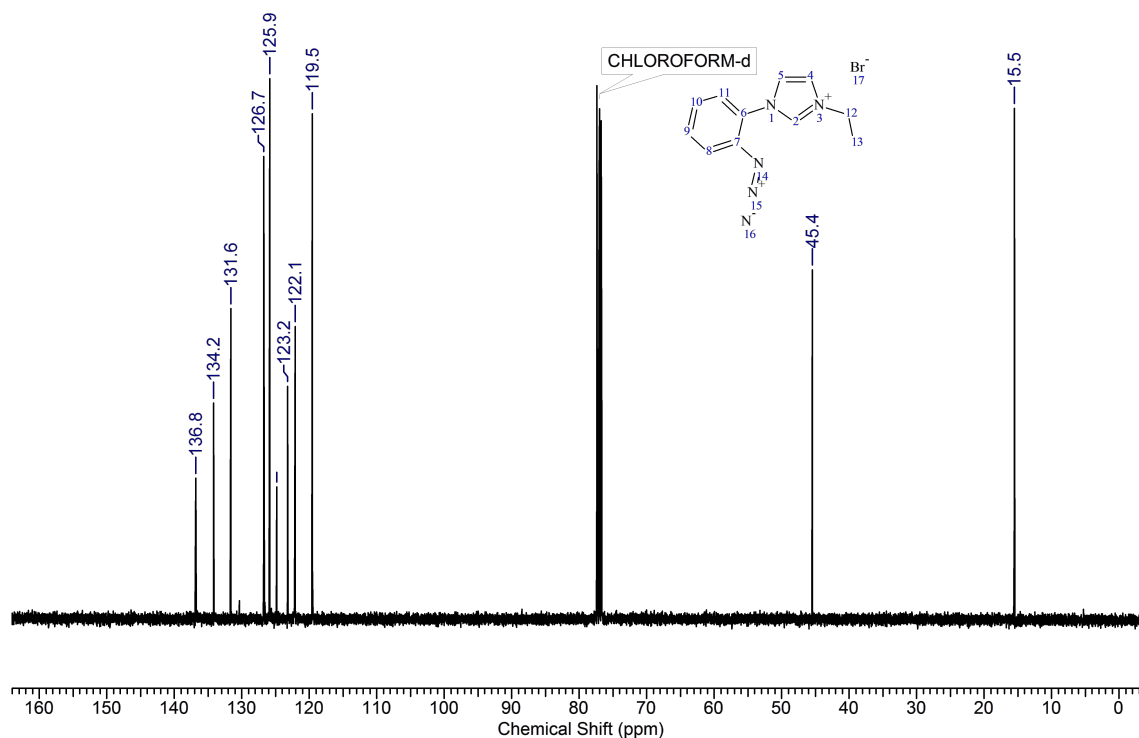
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 136.8 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 134.2 (Cq), 131.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 124.8 (Cq), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 122.1 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 119.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2120 (st), 1510, 1320, 840, 760.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_5$  [ $\text{M}]^+$  214.1087, found: 214.1089.

EA: calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_5 + 1/3\text{H}_2\text{O}$  (%): C, 44.02; H, 4.25; N, 23.33. Found C, 44.01; H, 4.35; N, 22.86.





### 1-(2-azidophenyl)-3-octylimidazolium bromide (237g):

1-(2-azidophenyl)imidazole (1.11 g, 5.99 mmol) was dissolved in THF (6 mL) in an Ace pressure tube. 1-bromooctane (1.15 mL, 6.66 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 90°C during 36 h. The resulting solution was cooled in an ice-water bath. After 4 h, a thick paste deposited. 8 mL of cyclohexane were added to afford a solid, which was isolated by filtration. 1.603 g (72% yield) of a beige solid were obtained.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.65 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.80 (d, 1H,  $J$  = 7.7 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.60-7.54 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}+\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.34 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}+\text{H}_{\text{im}}$ ), 4.62 (t, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.98 (qt, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.38-1.25 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ )<sup>15</sup>, 0.86 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

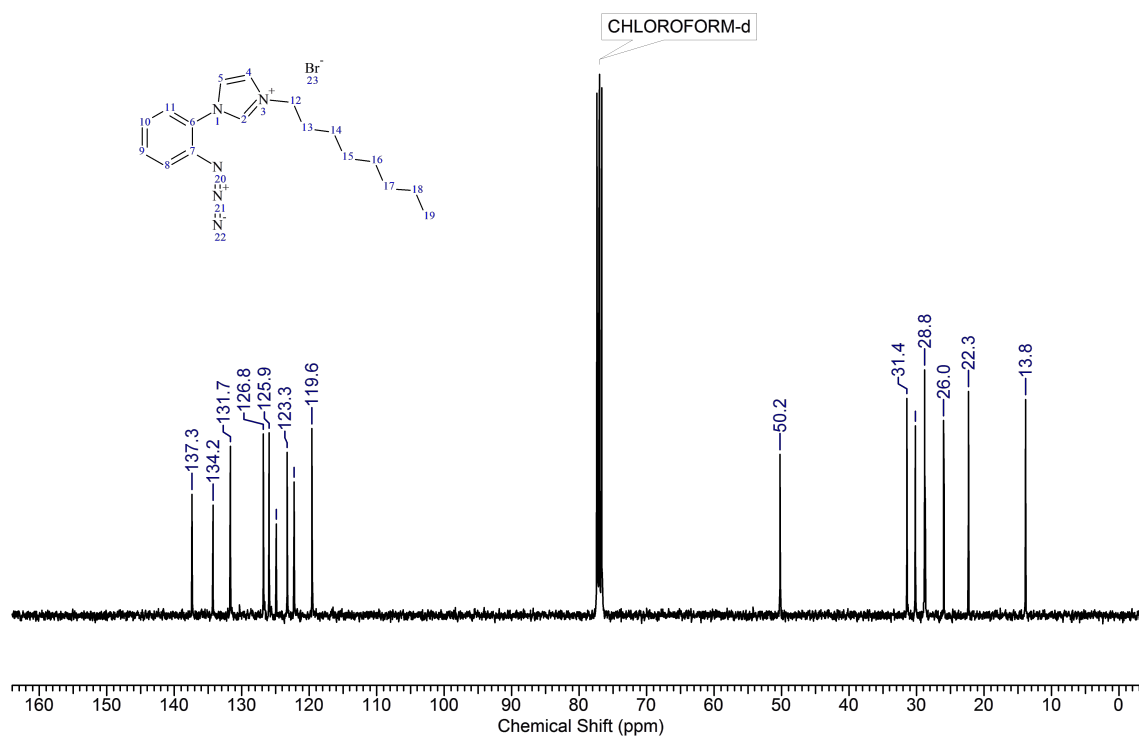
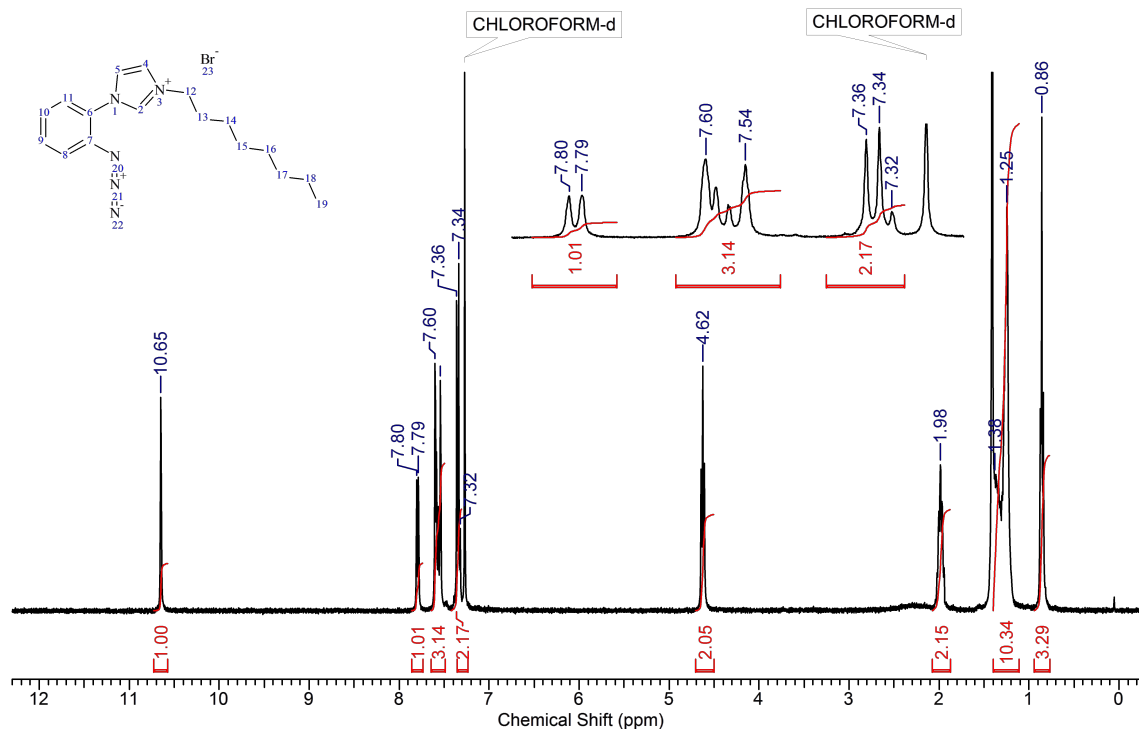
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.3 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 134.2 (Cq), 131.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 126.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 124.9 (Cq), 123.3 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 119.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 50.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2918, 2128, 1545, 1499, 1300, 818, 754.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 280.2026, found 280.2032.

EA: calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrN}_5$  (%): C, 53.97; H, 6.39; N, 18.51. Found C, 53.73; H, 6.33; N, 18.63.

<sup>15</sup>. Partly overlaid with the residual water signal.



**1-(2-azidophenyl)-4-benzyl-1,2,4-triazolium bromide (237h):**

1-(2-azidophenyl)-1,2,4-triazole (751 mg, 4.03 mmol) was dissolved in 4 mL of acetonitrile. Benzyl bromide (0.58 mL, 4.88 mmol) was added. The mixture was stirred at 80°C overnight and the solvents evaporated under reduce pressure. The residue was triturated with ether to give a brown solid (m = 1.408, yield = 98%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.94 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triaz}}$ ), 9.27 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triaz}}$ ), 7.81-7.76 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.56 (td, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.5Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.41-7.36 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.33-7.26

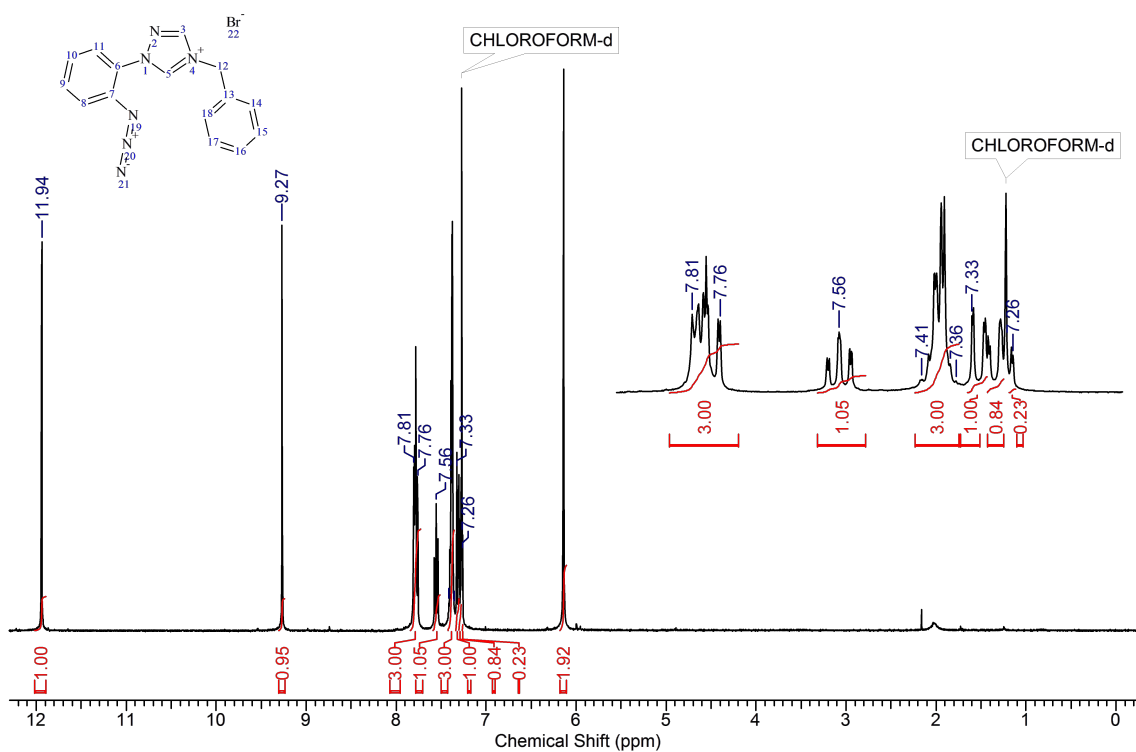
(m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.0 (CH<sub>triaz</sub>), 143.3 (CH<sub>triaz</sub>), 133.3 (Cq), 132.5 (Cq), 132.0 (CH<sub>ar</sub>), 129.6 (CH<sub>ar</sub>)<sup>16</sup>, 129.4 (CH<sub>ar</sub>), 125.6 (CH<sub>ar</sub>), 125.5 (CH<sub>ar</sub>), 125.3 (Cq), 119.6 (CH<sub>ar</sub>), 51.6 (CH<sub>2</sub>).

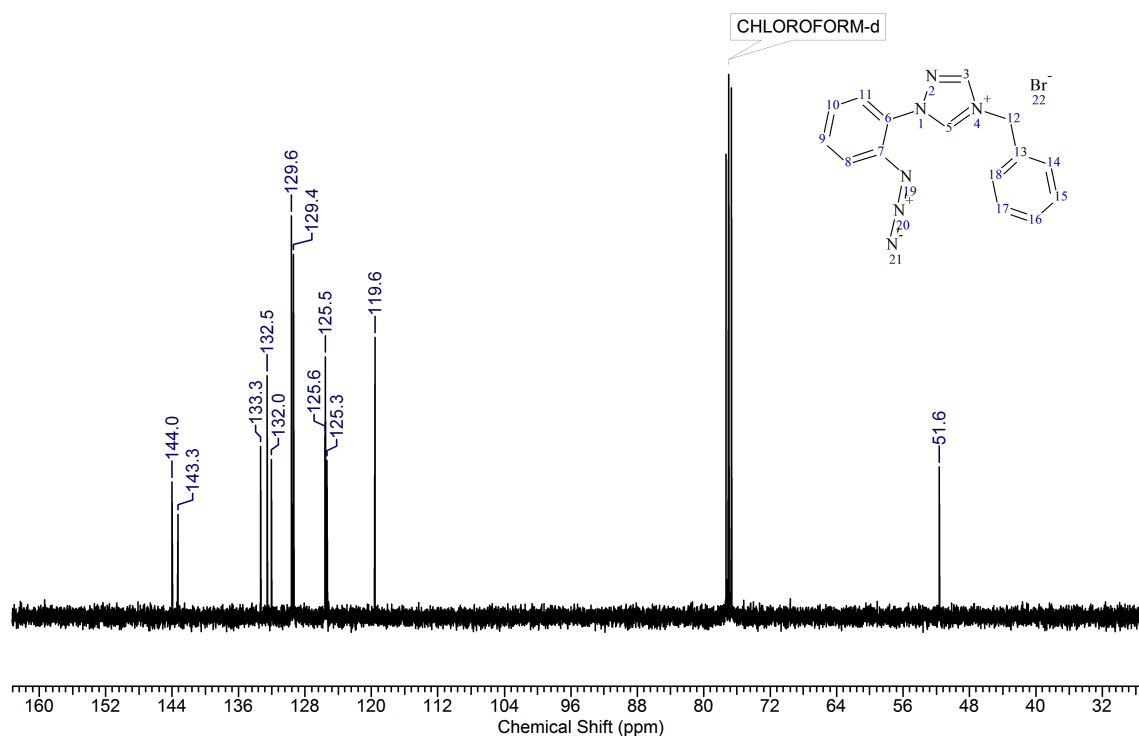
IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2125 (st), 1560, 1505, 1321, 1194, 959, 754.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> 277.1196, found: 277.1194.

EA: calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>6</sub> (%): C, 50.44; H, 3.67; N, 23.53. Found C, 50.56; H, 3.78; N, 23.68.



16. Two signals were overlapped.



### 1-(2-azidophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazolium iodide (**237i**):

1-(2-azidophenyl)-1,2,4-triazole (377 mg, 2.03 mmol) and ethyl iodide (0.20 mL, 2.5 mmol) were dissolved in acetonitrile (1 mL). The mixture was heated at 80°C for 40 h. A precipitate was formed. The liquid phase was removed and the solid was triturated with ether to furnish a yellow solid (m = 467 mg, yield = 67%)<sup>17</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.71 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>), 9.52 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>), 7.80-7.70 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.48 (ddd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.0 Hz, H<sub>ar</sub>), 4.40 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.55 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 144.7 (CH<sub>triaz</sub>), 144.1 (CH<sub>triaz</sub>), 133.7 (C<sub>q</sub>), 132.4 (CH<sub>ar</sub>), 126.5 (CH<sub>ar</sub>), 125.9 (CH<sub>ar</sub>), 125.4 (C<sub>q</sub>), 120.8 (CH<sub>ar</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

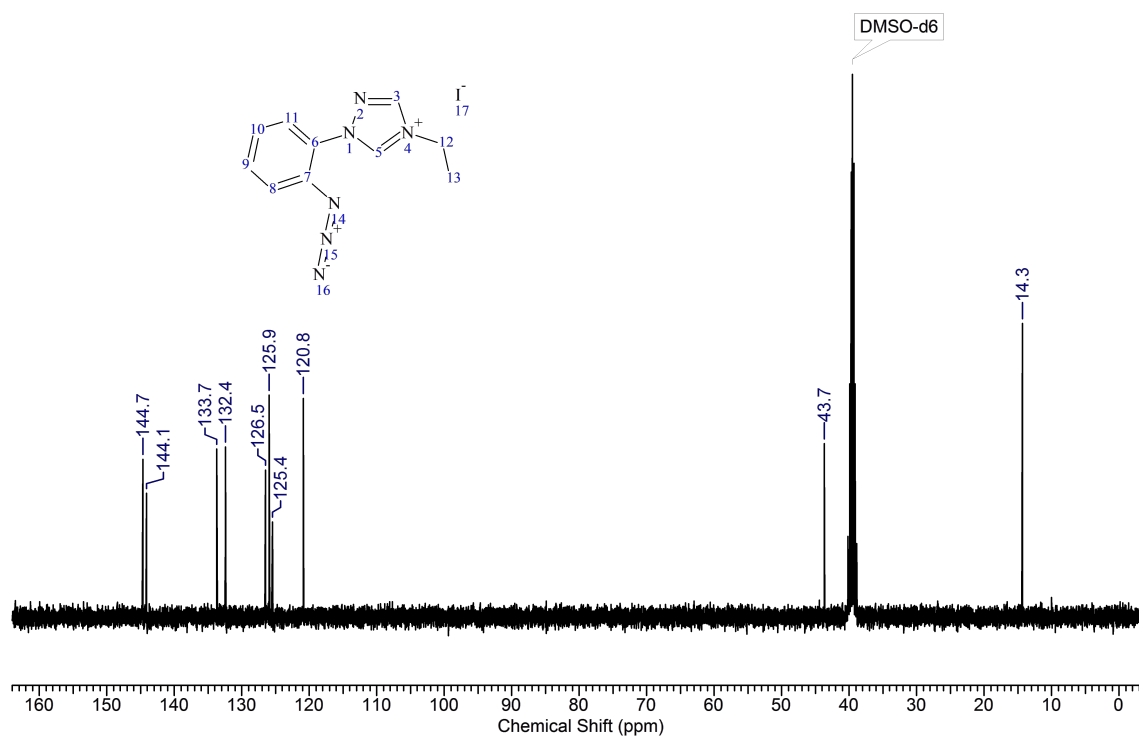
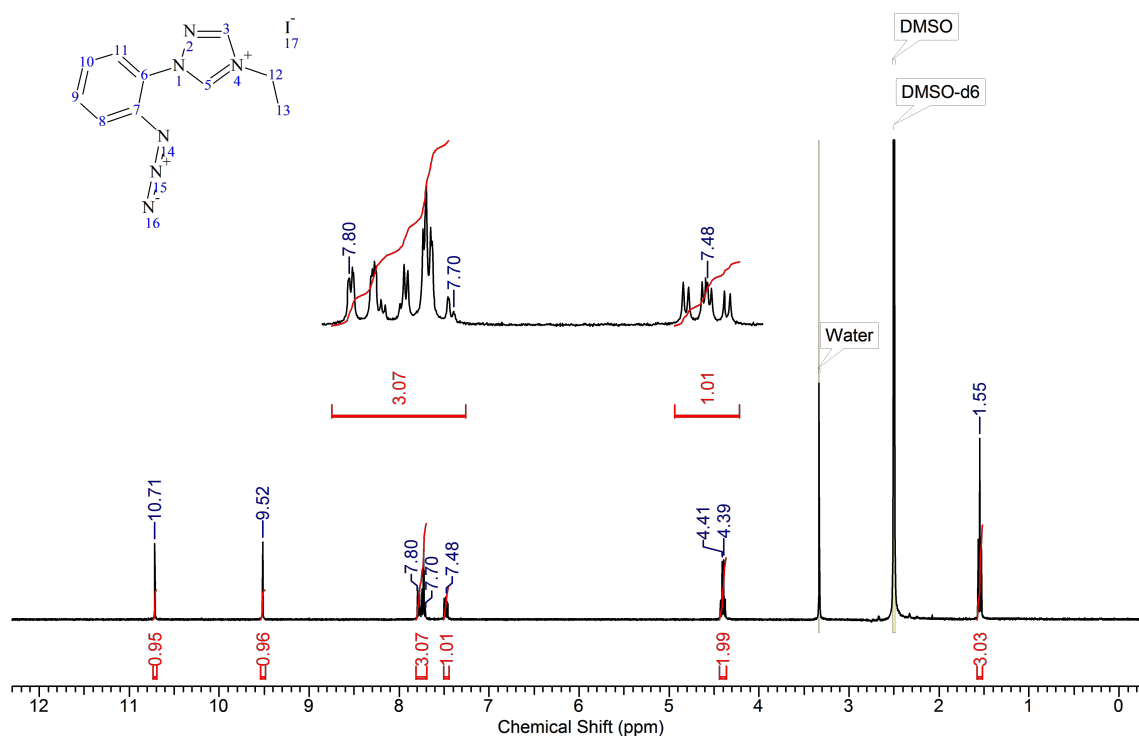
IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2131 (st), 1578, 1493, 1298, 1198, 968, 762.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> 215.1040, found: 215.1038.

EA: calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>6</sub> (%): C, 35.10; H, 3.24; N, 24.56. Found C, 35.85; H, 3.17; N, 25.54.

<sup>17</sup>. Increasing the reaction time lead to a degradation of the product.





### 1-(2-azidobenzyl)-3-mesitylimidazolium chloride (237j):

2-azidobenzylmethanol (1.00 g, 6.75 mmol) was dissolved in 20 mL dichloromethane. Excess SOCl<sub>2</sub> (8 mL) was added dropwise while maintaining the temperature of the reaction medium with a water bath. After 30 minutes, the reaction medium was concentrated and then coevaporated with 3 × 20 mL cyclohexane. The resulting oil was dissolved in 10 mL acetonitrile in an Ace pressure tube. Mesitylimidazole (1.257 g, 6.75 mmol) was added and the resulting solution was heated at 80°C overnight. After cooling to RT, a solid appeared. It was triturated in 3

× 10 mL cyclohexane until 2.01 g (84% yield) of **4j** as a beige powder were obtained.

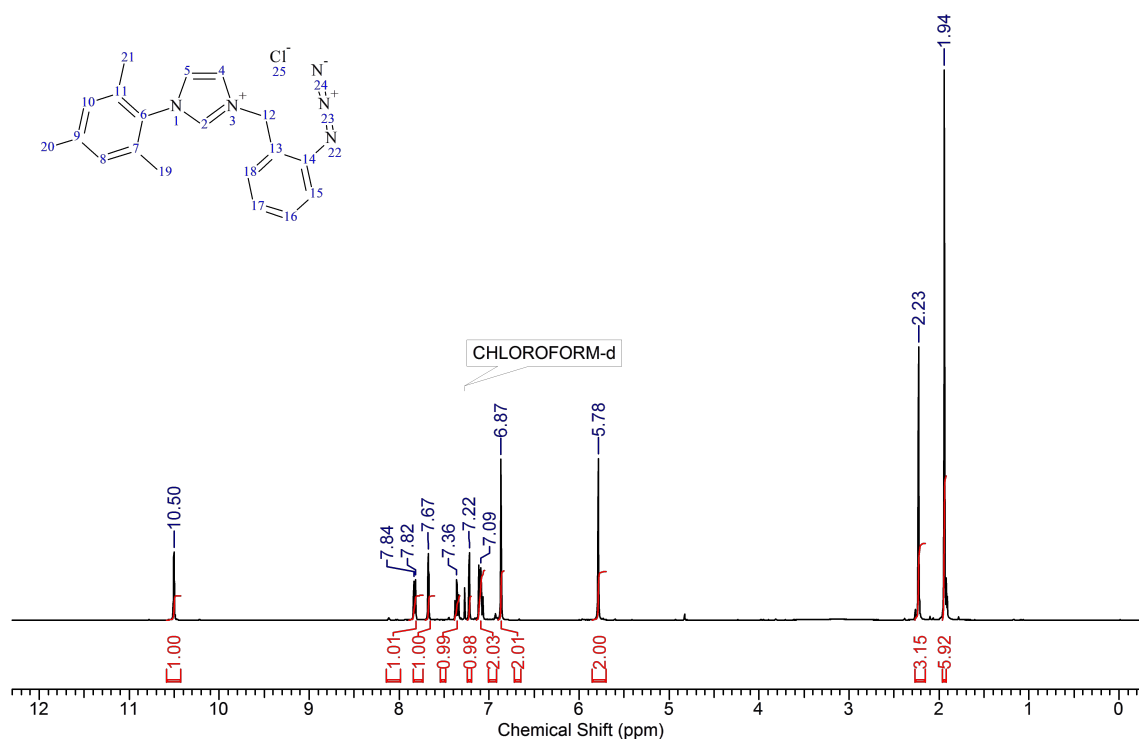
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.50$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.83 (d, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.67 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.36 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.22 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.09 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.87 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.78 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.94 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

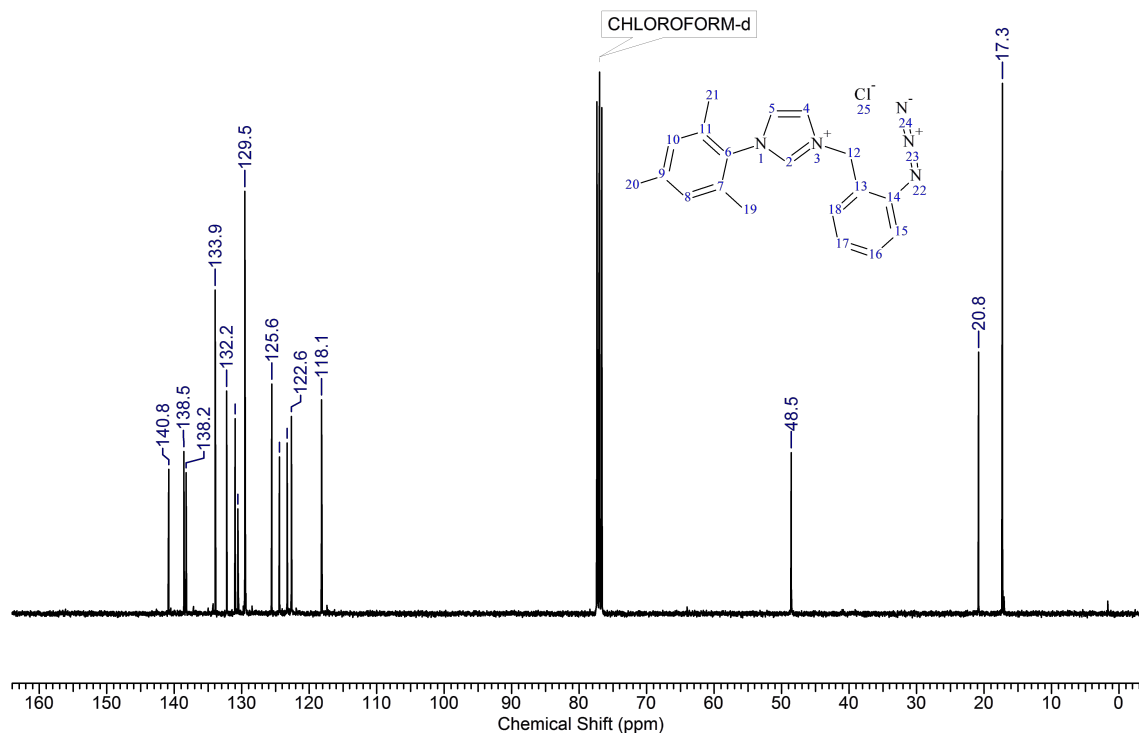
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.1$  ( $\text{C}_q$ ), 138.8 ( $\text{C}_q$ ), 138.4 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_q$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 131.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.8 ( $\text{C}_q$ ), 125.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 124.7 ( $\text{C}_q$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 122.8 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 118.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 48.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2942, 2120 (very strong), 1562, 1541, 1495, 1283, 1213, 1165, 858, 775.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5$  [ $\text{M}]^+$ : 318.1713, found: 318.1716.

EA: calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_5$  (%): C, 64.49; H, 5.70; N, 19.79. Found C, 64.71; H, 5.42; N, 19.56.





### 1-(2-azidophenyl)-3-ethyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium tetrafluoroborate (**237k**):

Triethyloxonium tetrafluoroborate was synthesized according a modified procedure by Meerwein.<sup>18</sup>

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.65 mL, 5.18 mmol) and 12 mL of ether were introduced in a dried flask under argon. Epichlorohydrin (0.31 mL, 3.96 mmol) was added dropwise and the reaction was refluxed during 1 h, then stirred 2.5 h at room temperature during which a white solid deposited. The solvent was removed with a syringe and the solid was washed with diethyl ether (10 mL), which was eliminated similarly. The resulting white solid was dissolved in 10 mL of anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . 1-(2-azidophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (575 mg, 2.19 mmol) dissolved in 10 mL of anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added dropwise to the Meerwein salt's solution and the mixture was stirred overnight. The resulting dark solution was quenched with 5 mL of absolute ethanol and evaporated to furnish a brown solid. Trituration with ethyl acetate, filtration and evaporation under high vacuum affords 553 mg (67%) of **4k** as a brownish solid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 9.62 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ), 7.89-7.80 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.74-7.69 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.55 (td, 1H,  $J_1 = 8.1$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.76 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.55 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

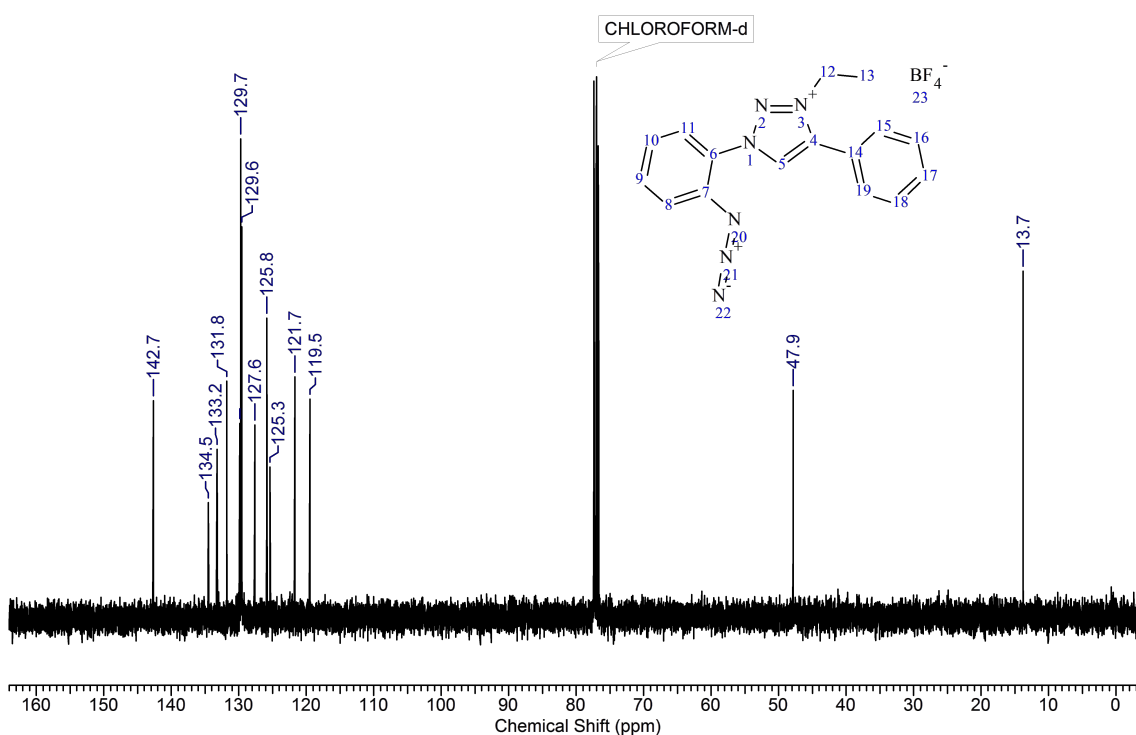
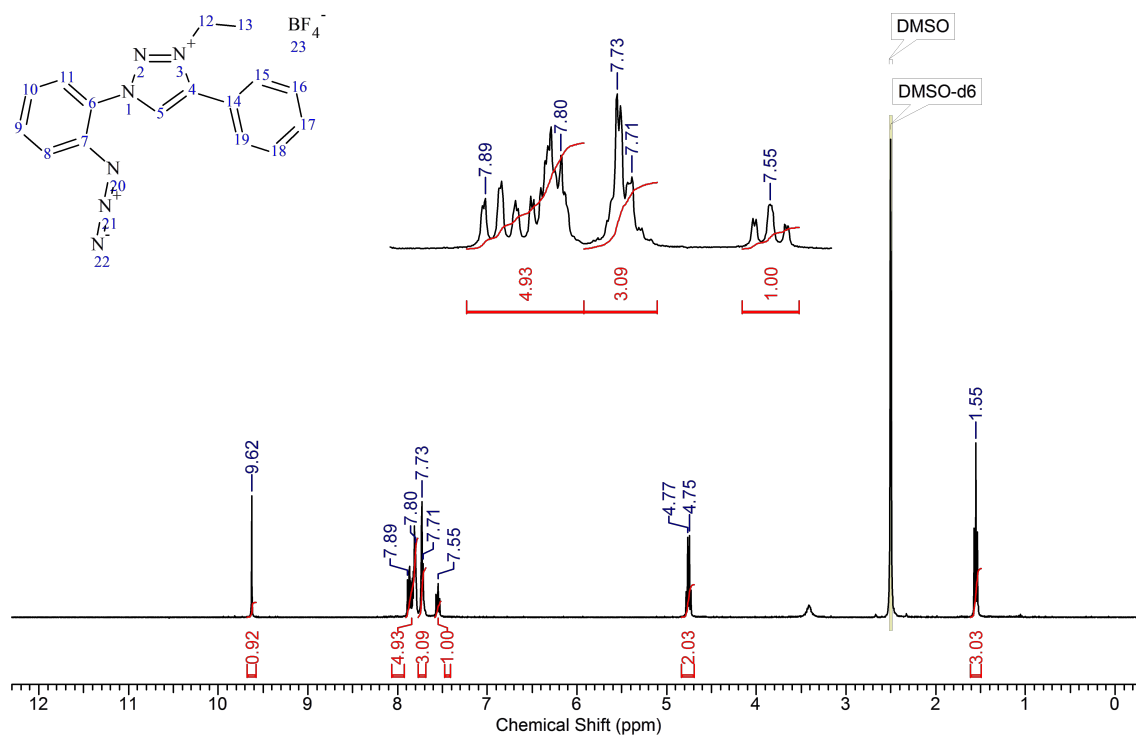
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 142.7 ( $\text{C}_{\text{qtriazole}}$ ), 134.5 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 133.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 131.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 121.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 119.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2141 (st), 1505, 1491, 1310, 1059 (very strong), 766.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_6$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 291.1353, found 291.1351.

18. Meerwein, H., *Org. Synth.*, **1966**, 46, 113.

EA: calcd. for  $C_{16}H_{15}BF_4N_6$  (%): C, 50.82; H, 4.00; N, 22.22. Found C, 50.97; H, 4.09; N, 22.21.



## B.1.4 Cyclization reactions

### General procedure for the cyclization (CuCl-ammonia method)

The azolium salt (1.0 mmol) was dissolved in 10 mL of absolute ethanol. The mixture was degassed by argon bubbling ( $\approx$  5 min). Copper(I) chloride (9.9 mg,

0.10 mmol), followed by aqueous  $\text{NH}_3$  ( $83 \mu\text{L}$ ,  $12 \text{ mol L}^{-1}$ , 1.0 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature during 1 h (unless otherwise specified). A gaseous release was observed. After completion, the mixture was diluted with 10 mL of AcOEt and 10 mL of brine. The mixture was stirred open-flask to oxidize copper(I). The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with 10 mL of AcOEt. The combined organic layers were washed with 10 mL of water, dried over  $\text{MgSO}_4$  and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  and condensed under reduced pressure to give the pure product <sup>19</sup>.

**1-(2-benzyl)-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazole(240a):** Light brown solid. Yield: 94%.

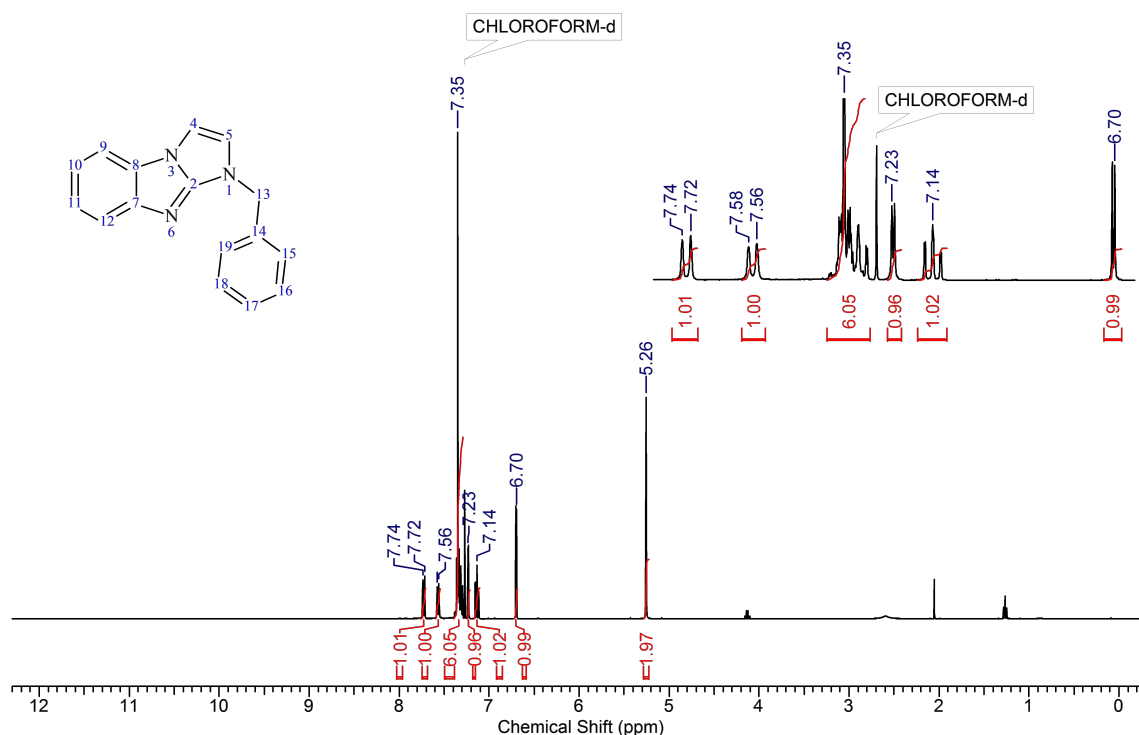
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.73$  (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.57 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.38-7.29 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.23 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{imidazole}}$ ), 7.14 (t, 1H,  $J_1 = 8.1$  Hz,  $J_2 = 1.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.70 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{imidazole}}$ ), 5.26 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 151.5$  ( $\text{CN}_3$ ), 147.4 ( $\text{Cq}$ ), 135.6 ( $\text{Cq}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.3 ( $\text{Cq}$ ), 122.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 118.5 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 118.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 117.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 109.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 105.1 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 49.0 ( $\text{CH}_2$ ).

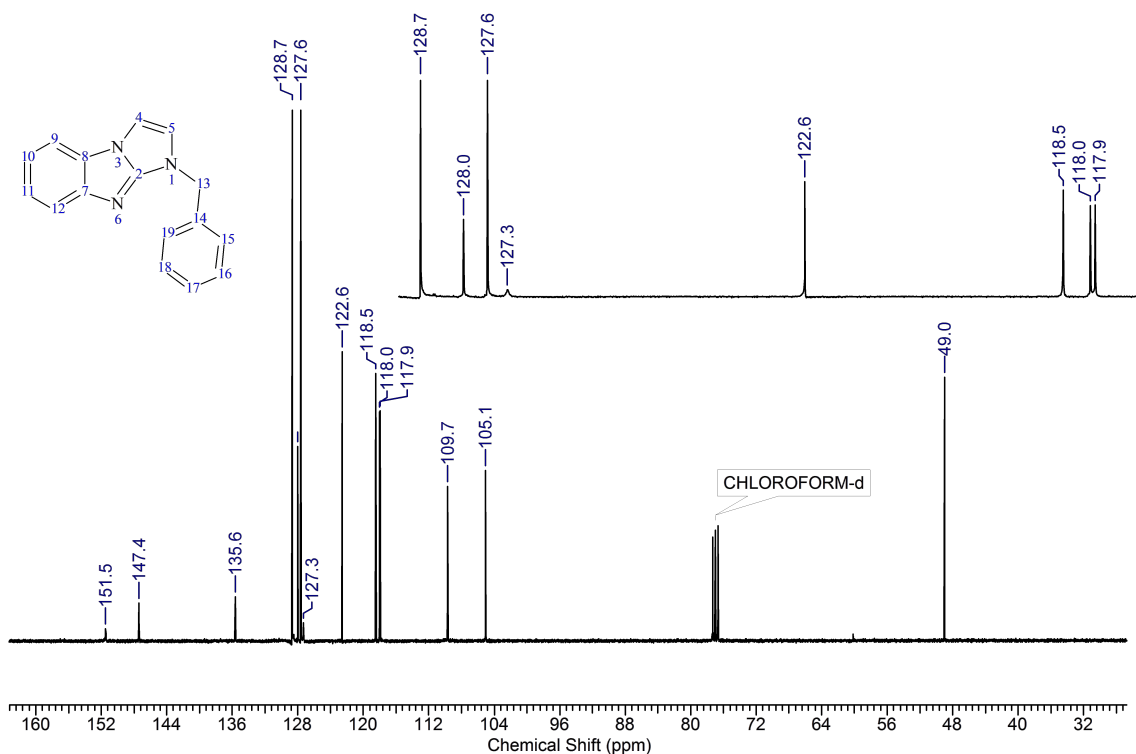
IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1638, 1593, 1560, 1456, 1263, 1217, 1165, 1148, 849, 741, 716.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  248.1182, found: 248.1179.

EA: calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3 + 1/3 \text{H}_2\text{O}$  (%): C, 75.87; H, 5.44; N, 16.59. Found C, 75.72; H, 5.45; N, 16.54.



**19.** If the product is contaminated with traces of copper(II), this contaminant could be easily removed by taking up the product in dichloromethane and washing with an aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  ( $1 \text{ mol L}^{-1}$ ).



**1-(2-picolyl)-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazole (240b):** Brown solid. Yield: 95%.

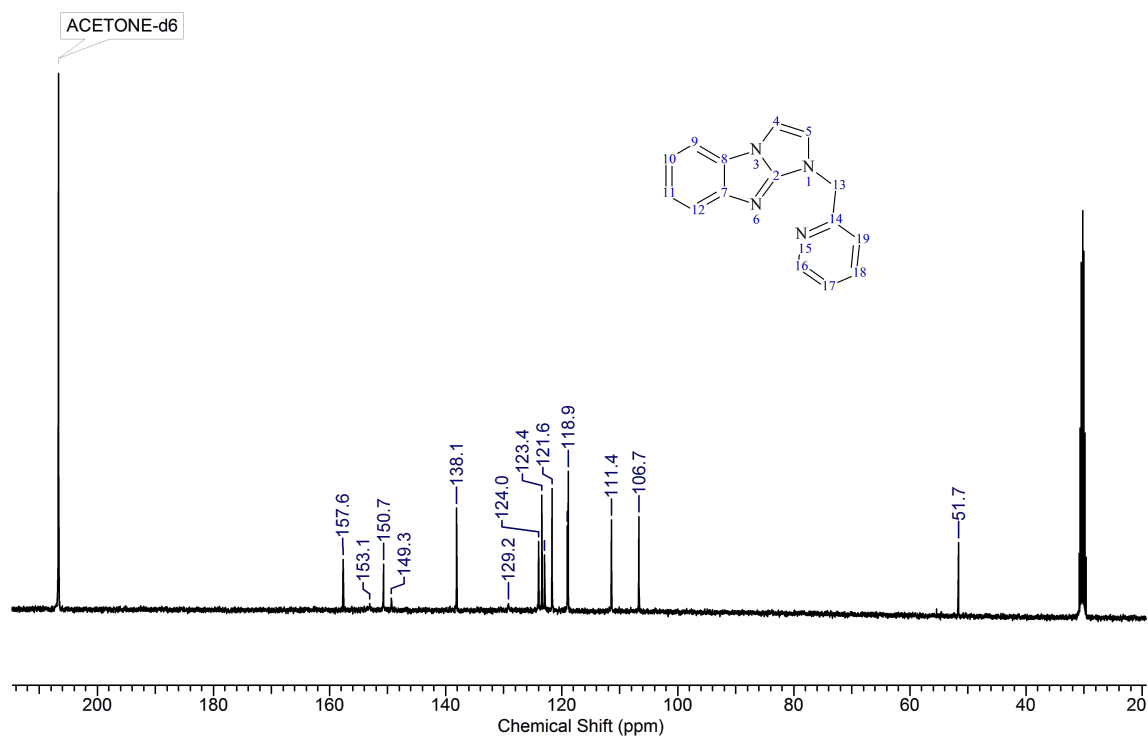
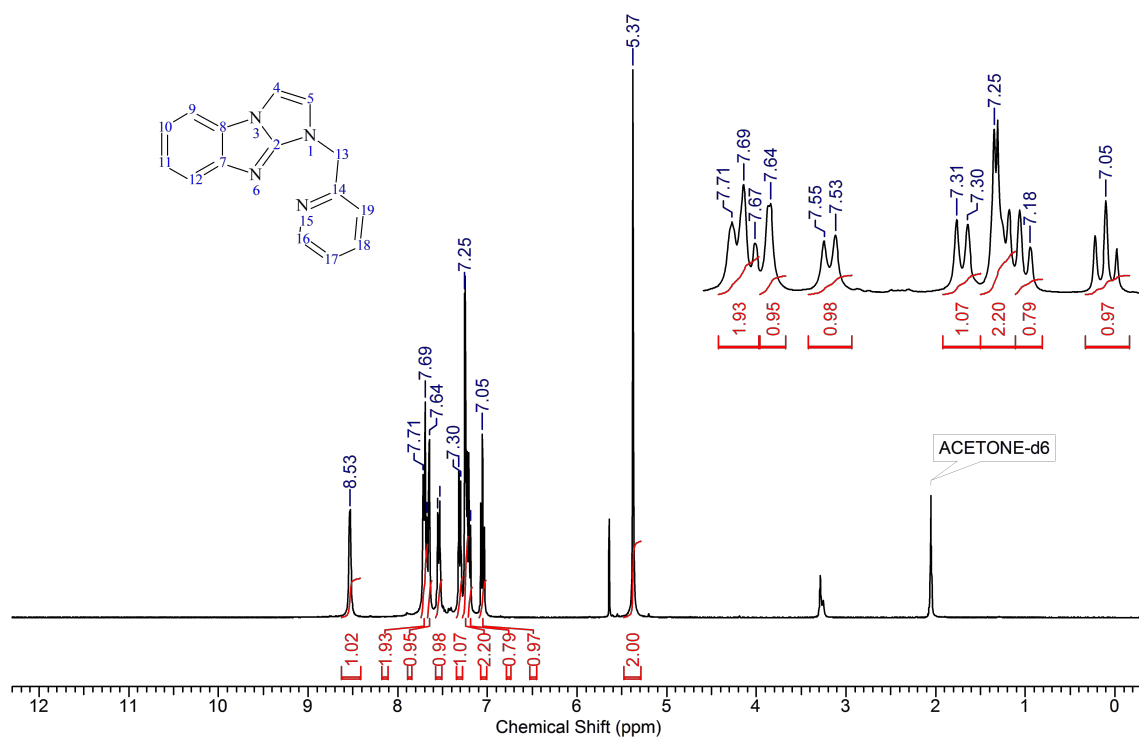
<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO):  $\delta$  = 8.53 (d, 1H,  $J$  = 3.3 Hz, H<sub>py</sub>), 7.74-7.66 (m, 2H, H<sub>ar+py</sub>), 7.65 (s, 1H, H<sub>im</sub>), 7.54 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.30 (d, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, H<sub>py</sub>), 7.27-7.17 (m, 3H, H<sub>ar+py+im</sub>), 7.05 (t, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, H<sub>ar</sub>), 5.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>),

<sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO):  $\delta$  = 157.6 (C<sub>q</sub>), 153.1 (CN<sub>3</sub>), 150.7 (C<sub>py</sub>), 149.3 (C<sub>q</sub>), 138.1 (C<sub>py</sub>), 129.2 (C<sub>q</sub>), 124.0 (C<sub>py</sub>), 123.4 (C<sub>ar</sub>), 122.9 (C<sub>py</sub>), 121.6 (C<sub>imidazole</sub>), 119.0 (C<sub>ar</sub>), 118.9 (C<sub>ar</sub>), 111.4 (C<sub>ar</sub>), 106.7 (C<sub>imidazole</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>).

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 249.1135, found: 249.1130.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1640, 1590, 1560, 1450, 1250, 1215, 1150, 1140, 990, 850, 760.

EA: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> + 1/3H<sub>2</sub>O (%): C, 70.85; H, 5.02; N, 22.03. Found C, 70.79; H, 4.79; N, 22.11.



**1-benzyl-7-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazole (240d):**

Brown solid. Yield: 93%.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.99 (d, 1H,  $J$  = 8.2 Hz,  $H_{\text{ar}}$ ), 7.89 (d, 1H,  $J$  = 2.6 Hz,  $H_{\text{im}}$ ), 7.82 (s, 1H,  $H_{\text{ar}}$ ), 7.49 (d, 1H,  $J$  = 2.6 Hz,  $H_{\text{im}}$ ), 7.39-7.27 (m, 6H,  $H_{\text{ar}}$ ), 5.28 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

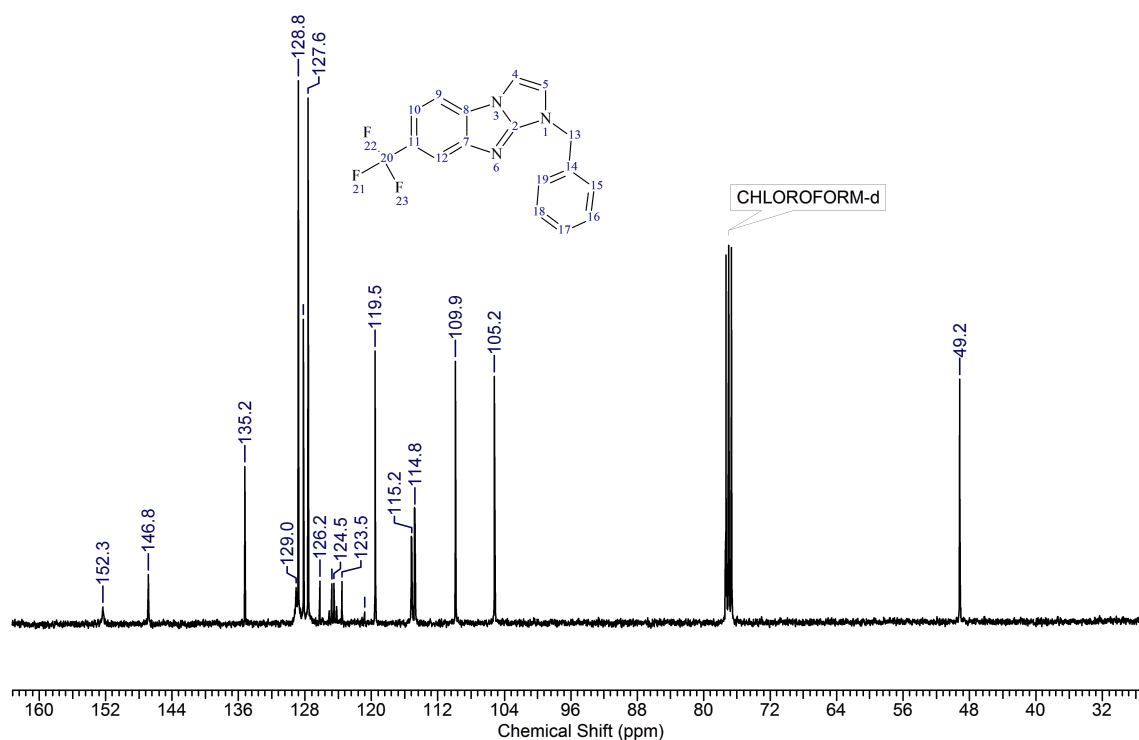
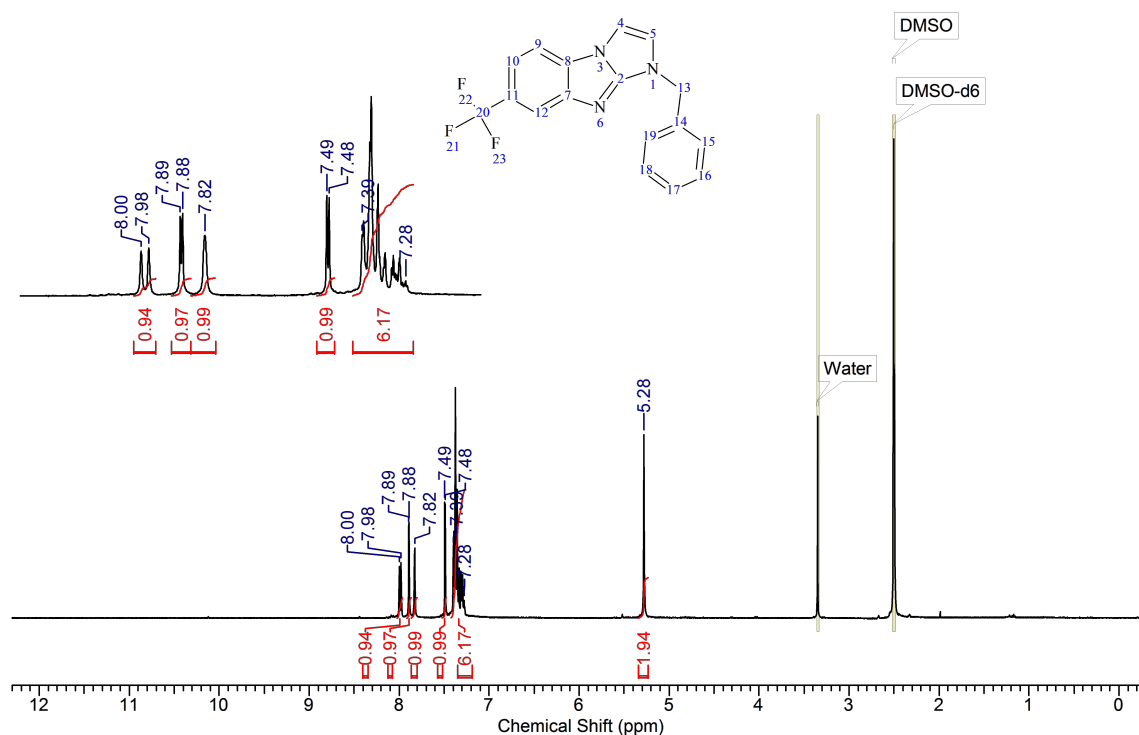
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.3 ( $\text{CN}_3$ ), 146.8 ( $\text{C}_q$ ), 135.2 ( $\text{C}_q$ ), 129.0 ( $\text{C}_q$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.4 (q,  $J$  = 271 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.7 (q,  $J$  = 31 Hz,  $\text{C}_q$ ), 119.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 115.2 (d,  $J$  = 3 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 114.5 (d,  $J$  = 4 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 109.9 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ),

105.2 (CH<sub>im</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1649, 1578, 1321, 1152, 1109, 1047, 914, 812.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 316.1056, found 316.1062.

EA: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> + 1/2 H<sub>2</sub>O (%): C, 62.96; H, 4.04; N, 12.96. Found C, 62.40; H, 3.95; N, 13.11.



**1-(2-benzyl)-benzo[d]imidazo[1,2-a]benzimidazole (240e):** Brown solid. Yield: 61%.



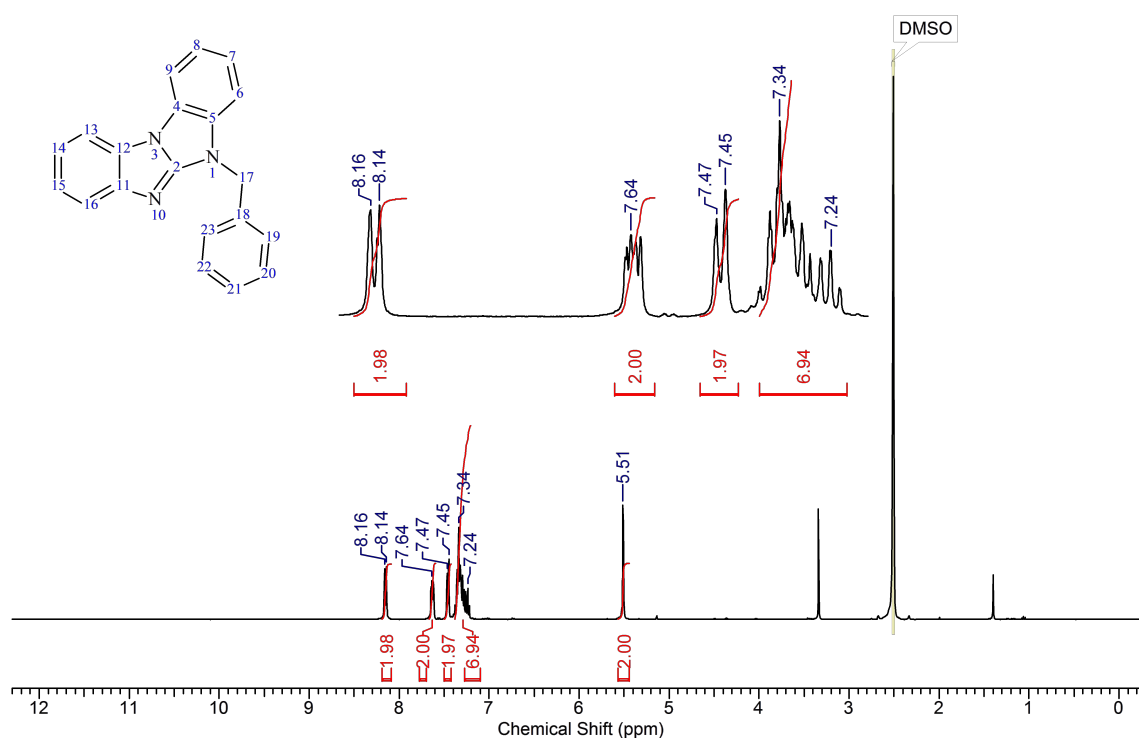
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.15$  (d, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.67 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.46 (d, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.38-7.24 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

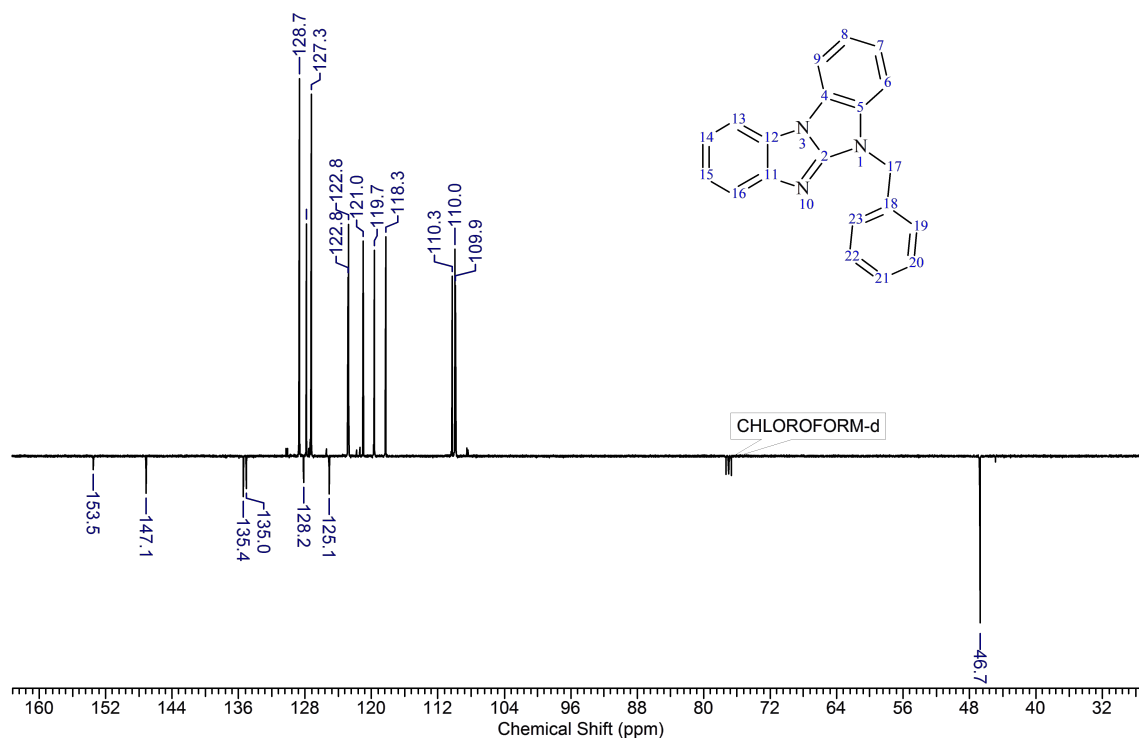
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.7$  ( $\text{CN}_3$ ), 147.3 ( $\text{C}_q$ ), 135.6 ( $\text{C}_q$ ), 135.2 ( $\text{C}_q$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_q$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.3 ( $\text{C}_q$ ), 123.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 121.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 119.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 118.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 110.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 110.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 110.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 46.9 ( $\text{CH}_2$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1638, 1563, 1496, 1454, 735.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  298.1339, found 298.1335.

EA: calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3 + 1/4 \text{H}_2\text{O}$  (%): C, 79.58; H, 5.18; N, 13.92. Found C, 79.15; H, 5.07; N, 14.38.





**1-(2-ethyl)-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazole (240f):** Brown oil. Yield: 83%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.66 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.50 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.24 (t, 1H,  $J$  = 8.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.16 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.05 (t, 1H,  $J$  = 7.7 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.72 (d, 1H,  $J$  = 2.6 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 4.07 (q, 2H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.45 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

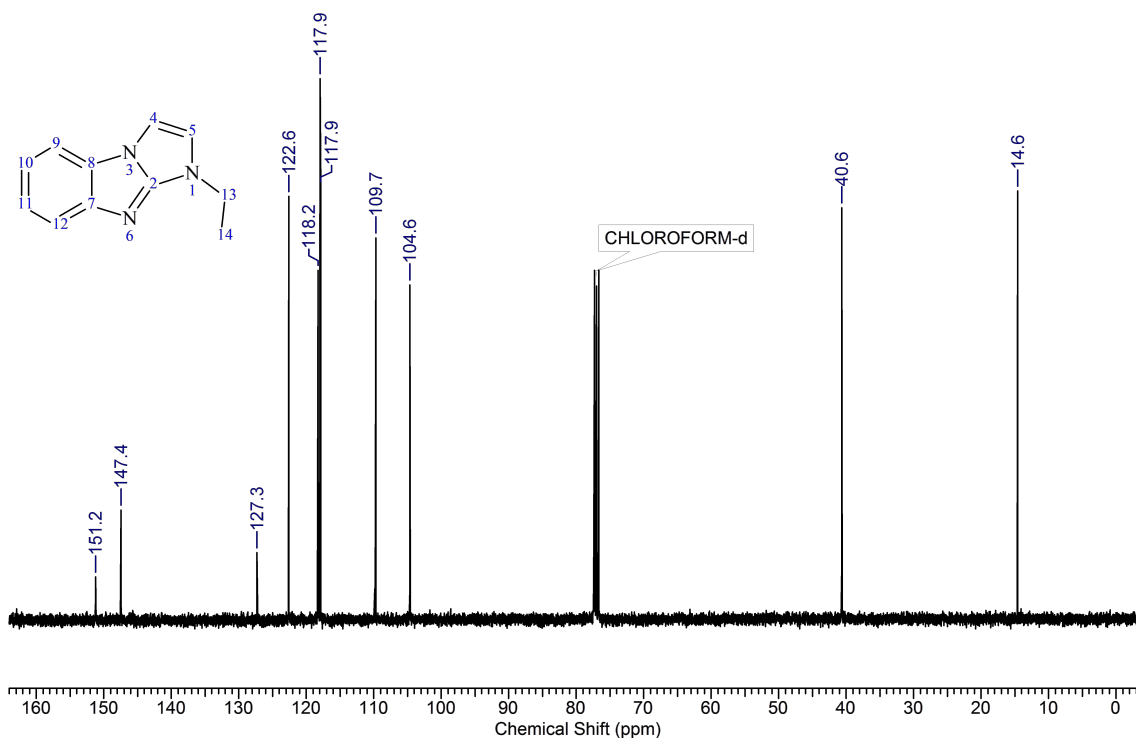
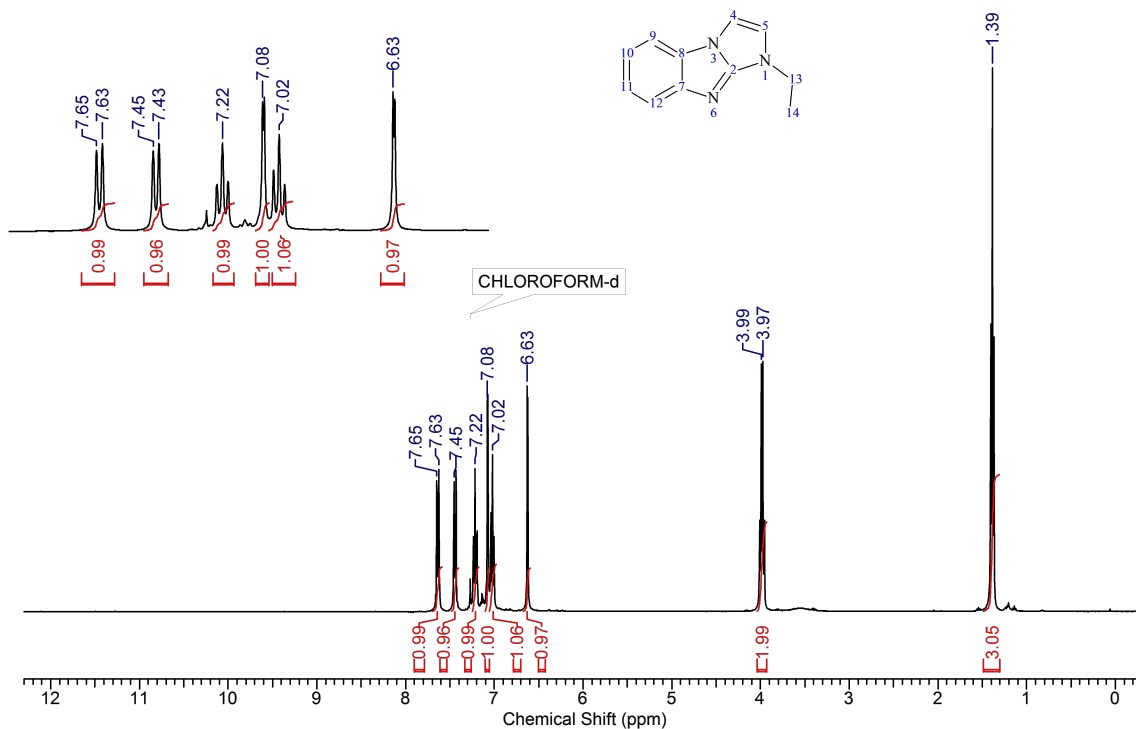
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 151.2 ( $\text{CN}_3$ ), 147.4 ( $\text{Cq}$ ), 127.3 ( $\text{Cq}$ ), 122.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 118.2 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 117.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ )<sup>20</sup>, 109.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 104.6 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 40.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1640, 1590, 1550, 1460, 1440, 1270, 1220, 740.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 186.1026, found 186.1020.

EA: calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3 + 1/3 \text{H}_2\text{O}$  (%): C, 69.09; H, 6.15; N, 21.97. Found C, 69.10; H, 5.96; N, 22.73.

<sup>20</sup>. Two signals were overlapped.



**1-(2-octyl)-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazole (240g):** 50°C overnight. Brown oil. Yield: 94%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.70 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.56 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.29 (td, 1H,  $J_1$  = 1.5 Hz,  $J_2$  = 7.3 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.24 (d, 1H,  $J$  = 2.6 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.11 (t, 1H,  $J$  = 8.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.80 (d, 1H,  $J$  = 2.6 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 4.07 (t, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.92 (quint, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.42-1.21 (m, 10 H,  $\text{CH}_2$ ), 0.87 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ),

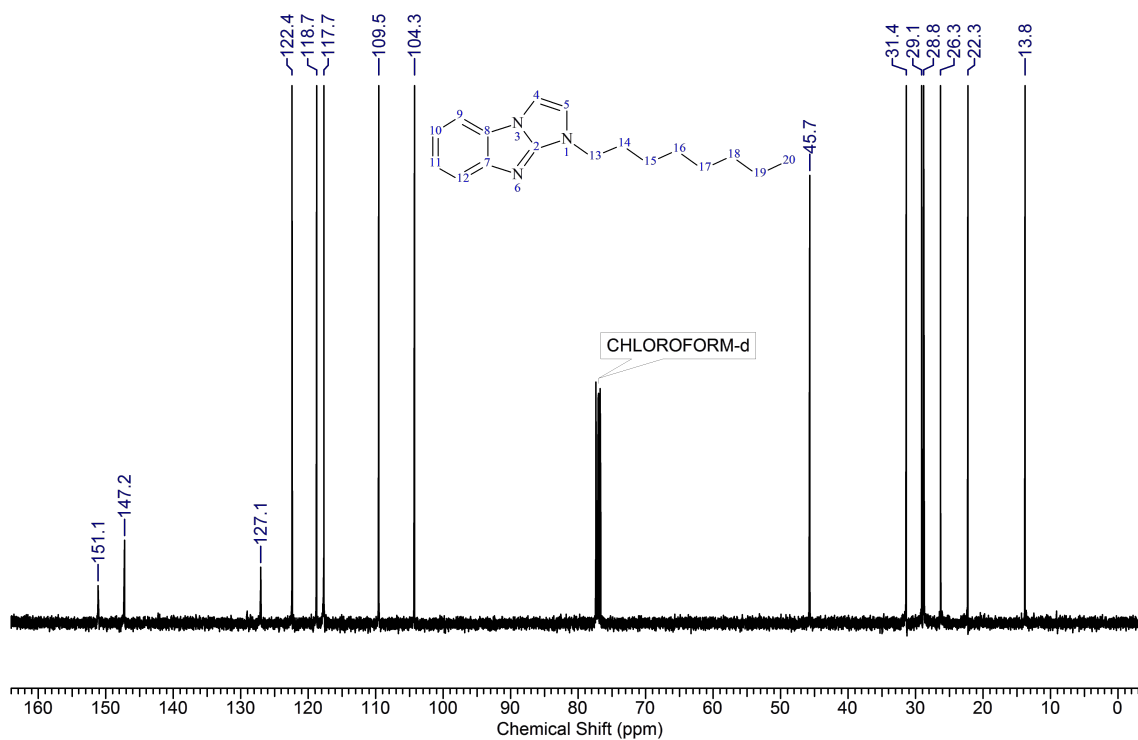
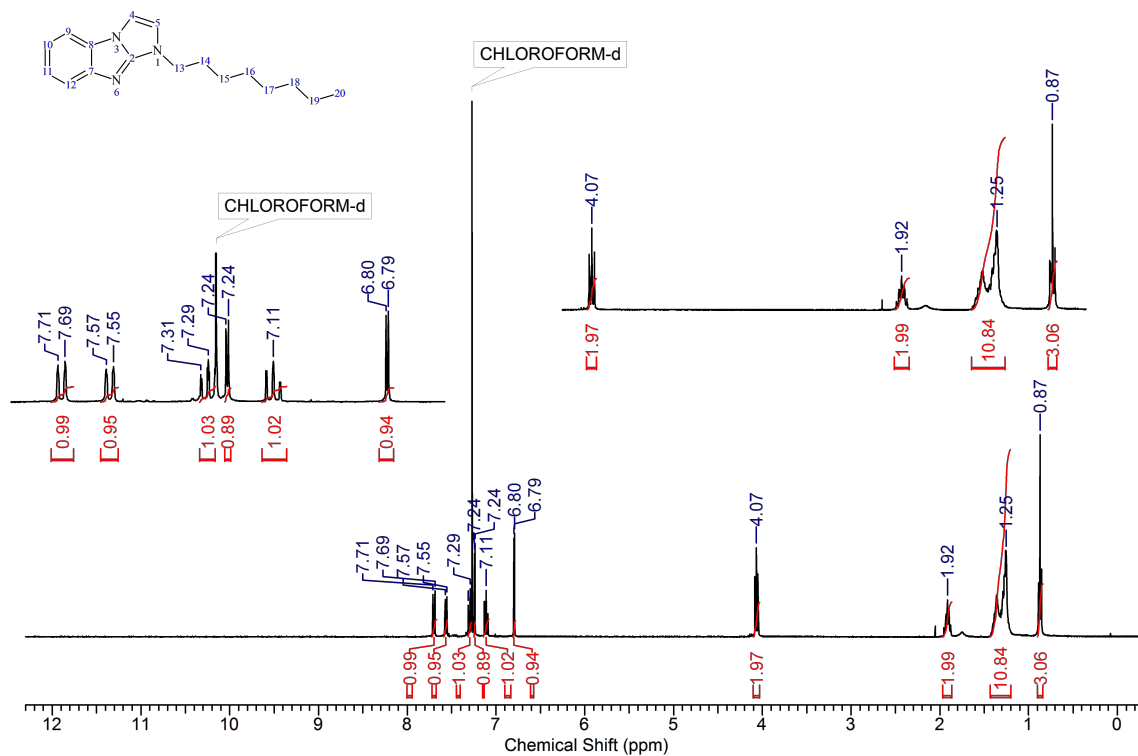
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 151.1 ( $\text{CN}_3$ ), 147.2 ( $\text{C}_q$ ), 127.1 ( $\text{C}_q$ ), 122.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 118.7

(CH<sub>im</sub>), 117.7 (CH<sub>ar</sub>)<sup>21</sup>, 109.5 (CH<sub>ar</sub>), 104.3 (CH<sub>im</sub>), 45.7 (CH<sub>2</sub>-N), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2926, 1638, 1562, 1456, 1263, 1217, 741.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 270.1965, found 270.1966.

EA: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> + 0.8H<sub>2</sub>O (%): C, 71.95; H, 8.74; N, 14.81. Found C, 71.88; H, 8.34; N, 15.26.



21. Two signals were overlapped.

**3-benzyl-3H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]-1,2,4-triazole (240h):** Brown solid. Yield: 96%.

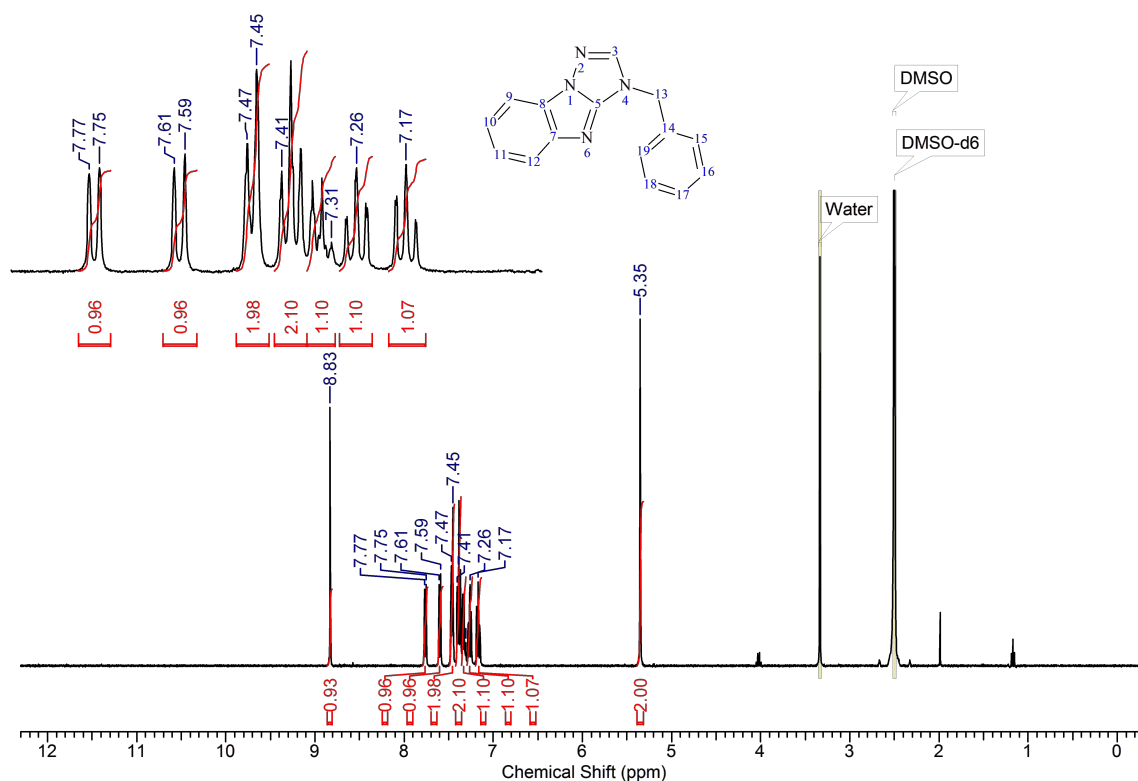
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.83 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ), 7.76 (d, 1H,  $J$  = 7.7 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.60 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.47-7.45 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar+triazole}}$ ), 7.41-7.31 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar+triazole}}$ ), 7.26 (td, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.17 (td, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

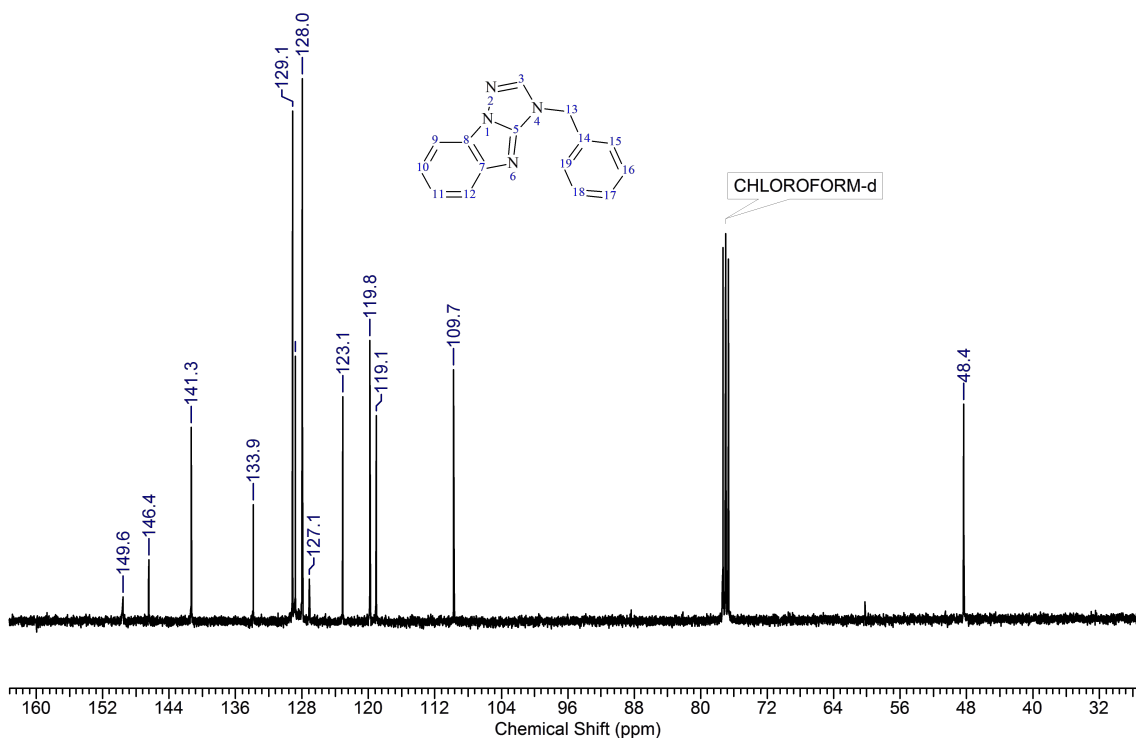
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149.6 ( $\text{CN}_3$ ), 146.4 ( $\text{C}_q$ ), 141.3 ( $\text{CH}_{\text{triazole}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_q$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.1 ( $\text{C}_q$ ), 123.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 119.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 119.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 109.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 48.4 ( $\text{CH}_2$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1634, 1593, 1560, 1419, 1445, 1211, 725 (s).

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  249.1135, found 249.1139.

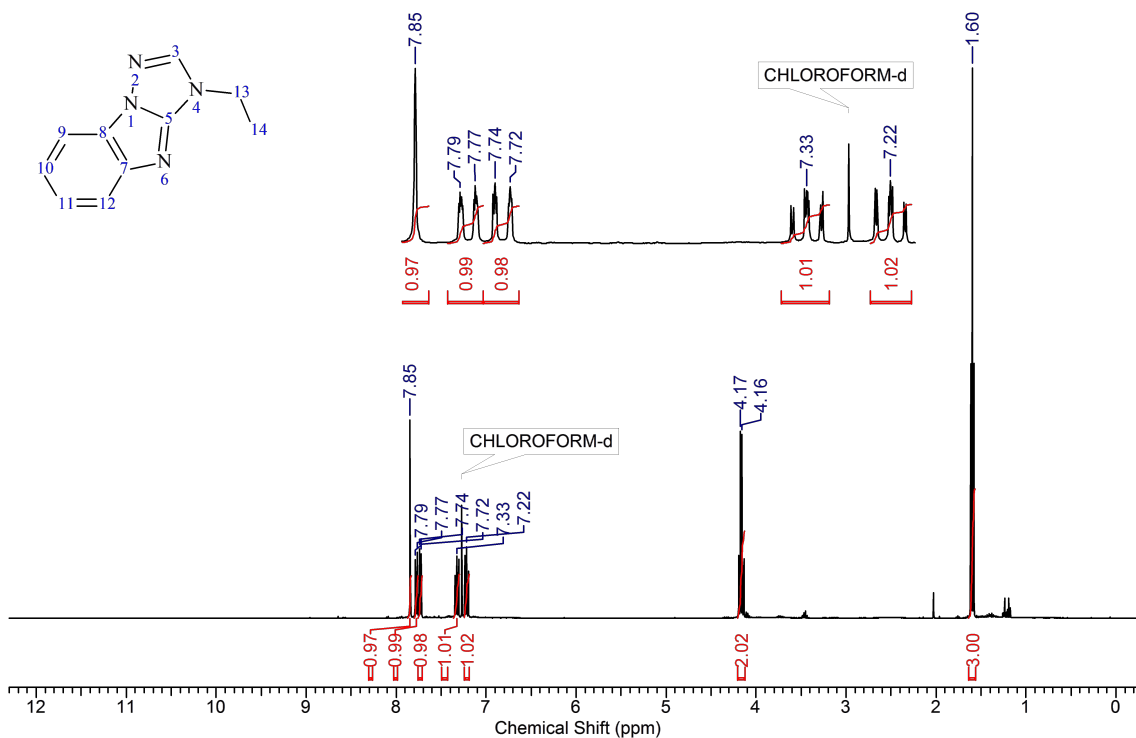
EA: calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4 + 1/3 \text{H}_2\text{O}$  (%): C, 70.85; H, 5.02; N, 22.03. Found C, 70.40; H, 4.64; N, 22.60.





**3-ethyl-3H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]-1,2,4-triazole (240i):** Blackish solid. Yield: 84%. NMR data in accordance to previous low resolution report.<sup>22</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.85 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.78 (dd, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.5 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.73 (dd, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.33 (td, 1H,  $J_1$  = 8.4 Hz,  $J_2$  = 1.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.22 (dd, 1H,  $J_1$  = 8.1 Hz,  $J_2$  = 1.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 4.16 (q, 2H,  $J$  = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.60 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>).



<sup>22</sup>. V. V. Kuz'menko, T. A. Kuz'menko, A. F. Pozharskii, V. N. Doron'kin, N. L. Chikina, S. S. Pozharskaya, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1989**, 25, 168-179.

### 2-ethyl-3-phenyl-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-c][1,2,3]triazol-2-ium tetrafluoroborate (**240k**):

Obtained following an alternate procedure involving silver transmetalation. Silver metalation<sup>23</sup> was performed by dissolving **237k** (383 mg, 1.01 mmol) in 50 mL MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (*v/v* 1:1) and treating the resulting solution with Ag<sub>2</sub>O (168 mg, 0.725 mmol) and NEt<sub>4</sub>Cl (70%, 312 mg, 1.32 mmol) overnight at 30°C. The intermediated silver complex was isolated by filtration over celite and evaporation. <sup>1</sup>H NMR showed the disappearance of the deshielded triazolium proton and the formation of a major and a minor species (probably homoleptic and heteroleptic complexes). Tetraethylammonium salts were removed by taking up the resulting oil in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washing with 3 × 30 mL H<sub>2</sub>O. The resulting solid (390 mg) was dissolved in 50 mL of MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1. CuCl (10.4 mg, 0.105 mmol) was added. After 1 h stirring at RT, the reaction mixture was filtered on celite, and evaporated to dryness to yield a brown solid (*m* = 302 mg, 85% yield).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):<sup>24</sup>  $\delta$  = 8.26 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.77-7.74 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.71-7.64 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H<sub>ar</sub>), 4.72 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.53 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):<sup>25</sup>  $\delta$  = 137.6 (Cq), 136.6 (Cq), 130.7 (CH<sub>ar</sub>), 129.2 (CH<sub>ar</sub>), 129.1 (CH<sub>ar</sub>), 122.6 (CH<sub>ar</sub>), 122.4 (Cq), 121.2 (Cq), 119.7 (Cq), 114.0 (CH<sub>ar</sub>), 113.0 (CH<sub>ar</sub>), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1466, 1098, 1051 (st), 1040, 754.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup> 263.1291, found 263.1290.

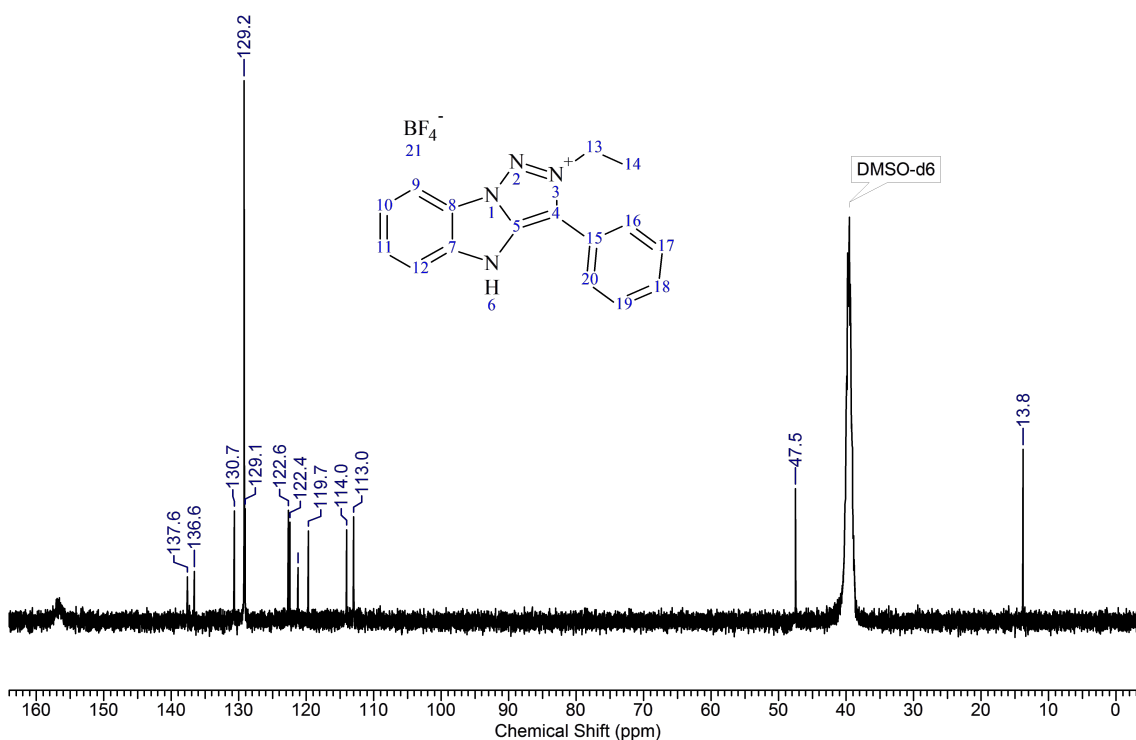
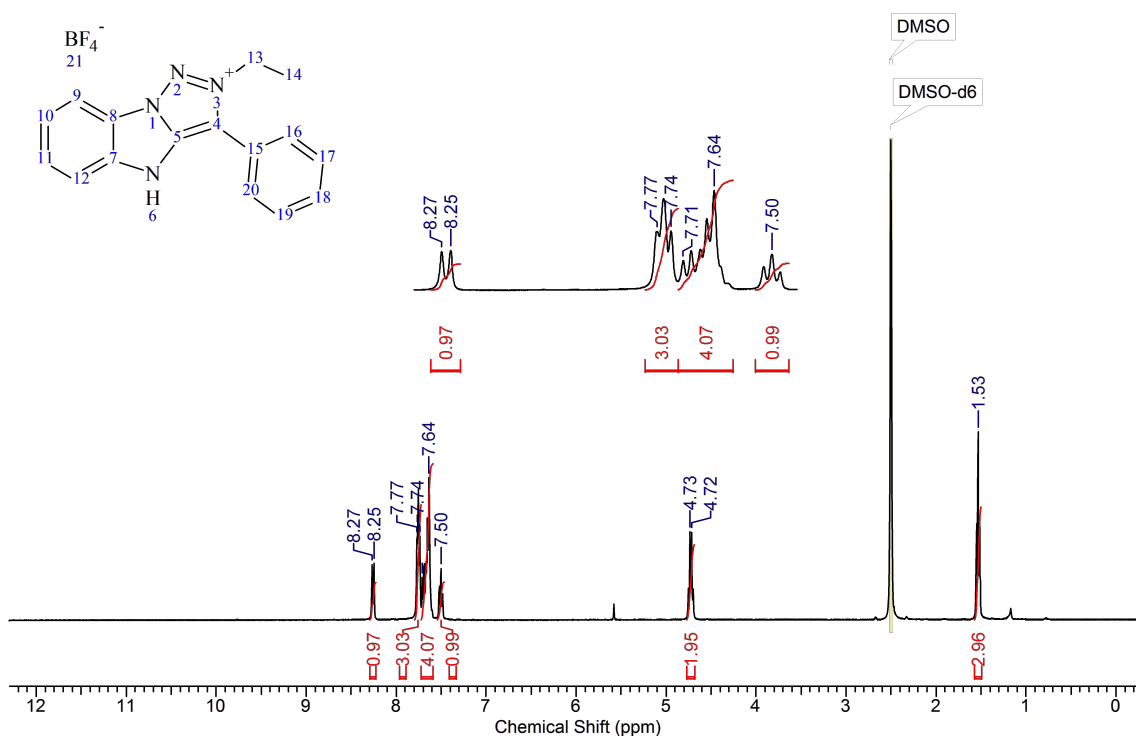
EA: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (%): C, 54.89; H, 4.32; N, 16.00. Found C, 56.95; H, 4.41; N, 16.31.

The higher content of C,H,N consistently obtained by microanalysis could be rationalized by considering that the sample is  $\approx$  4:1 mixture of a BF<sub>4</sub> salt and a zwitterionic form. Indeed this type of compound was previously reported to be zwitterionic.<sup>25</sup>

<sup>23</sup>. Inspired from the conditions reported by: T. Nakamura, T. Terashima, K. Ogata, S.-I. Fukuzawa, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 620-623.

<sup>24</sup>. TFA is added to fully protonate the product (0.5 mL of DMSO-*d*<sub>6</sub>/TFA 9:1 *v/v*).

<sup>25</sup>. V. A. Chuiguk, A. G. Maidannik, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1980**, *12*, 1695-1696.



The application of the general procedure (CuCl, 3 days, 80°C) yields a quantitative conversion to a species showing the same spectral analyses as above. The procedure was also performed with Cu<sub>2</sub>O: copper(I) oxide (3.6 mg, 0.025 mmol) was added to Ace Pressure tube containing a solution of **237k** (96 mg, 0.25 mmol) in 2.5 mL absolute ethanol degassed by argon bubbling. Ammonia (13 mol L<sup>-1</sup>, 20 μL, 0.26 mmol) was added, the tube stoppered and the reaction mixture stirred at 90°C for 4 days. <sup>1</sup>H NMR indicated a total conversion. The solvent was evaporated, the resulting solid was taken up in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with 5 mL of an EDTA solution (5 mmol L<sup>-1</sup> of Na<sub>4</sub>EDTA), 5 mL of water, dried over MgSO<sub>4</sub>



and evaporated. The spectral analysis data were identical to those reported above. Elemental analysis also showed a CHN excess (see above for justification). Yellow solid. Isolated mass: 57 mg, yield = 64%.

### B.1.5 Synthesis of the intermediate silver complex

#### (1-(2-azidophenyl)-3-benzyl-1H-imidazol-2(3H)-ylidene)silver(I) chloride (**271**):

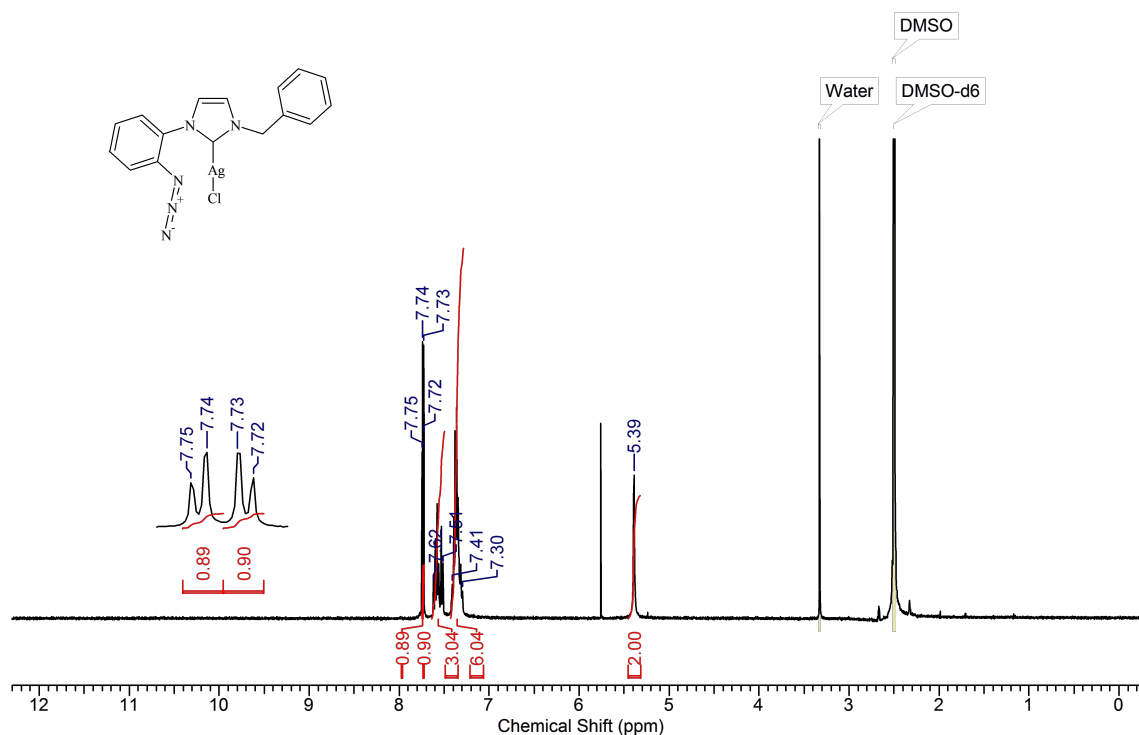
The imidazolium salt **237a** (316 mg, 1.01 mmol) is dissolved in 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Silver(I) oxide (135 mg, 0.583 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 1.5 h. The product is isolated as a yellow solid by filtration over celite and evaporation (414 mg, 98%).

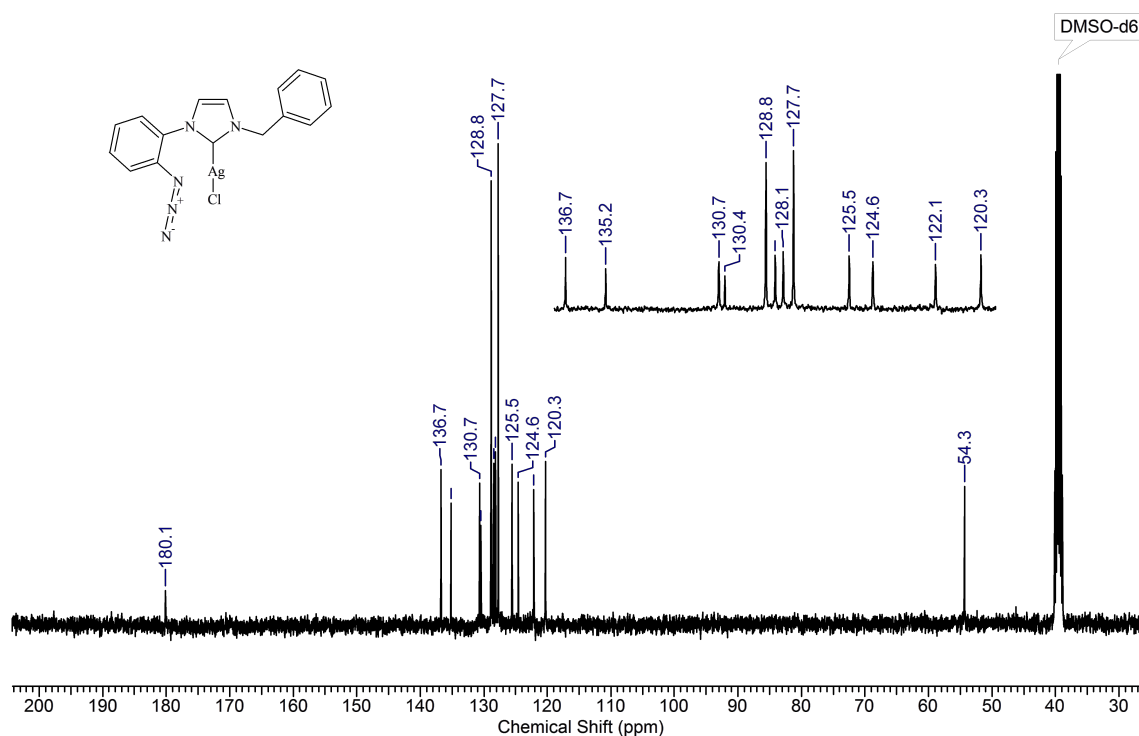
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.74 (d, 2H, *J* = 2.2 Hz, H<sub>imi</sub>), 7.72 (d, 2H, *J* = 2.2 Hz, H<sub>imi</sub>), 7.62-7.51 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.41-7.30 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 5.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 180.1, 136.7, 135.2, 130.7, 130.4, 128.8, 128.4, 128.1, 127.7, 125.5, 124.6, 122.1, 120.3, 54.3.

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2129, 2099, 1503, 1456, 1300, 1238, 758, 725.

EA: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>AgClN<sub>5</sub> (%): C, 45.90; H, 3.13; N, 16.73. Found C, 45.90; H, 3.13; N, 16.73, C, 45.72; H, 3.09; N, 16.47.





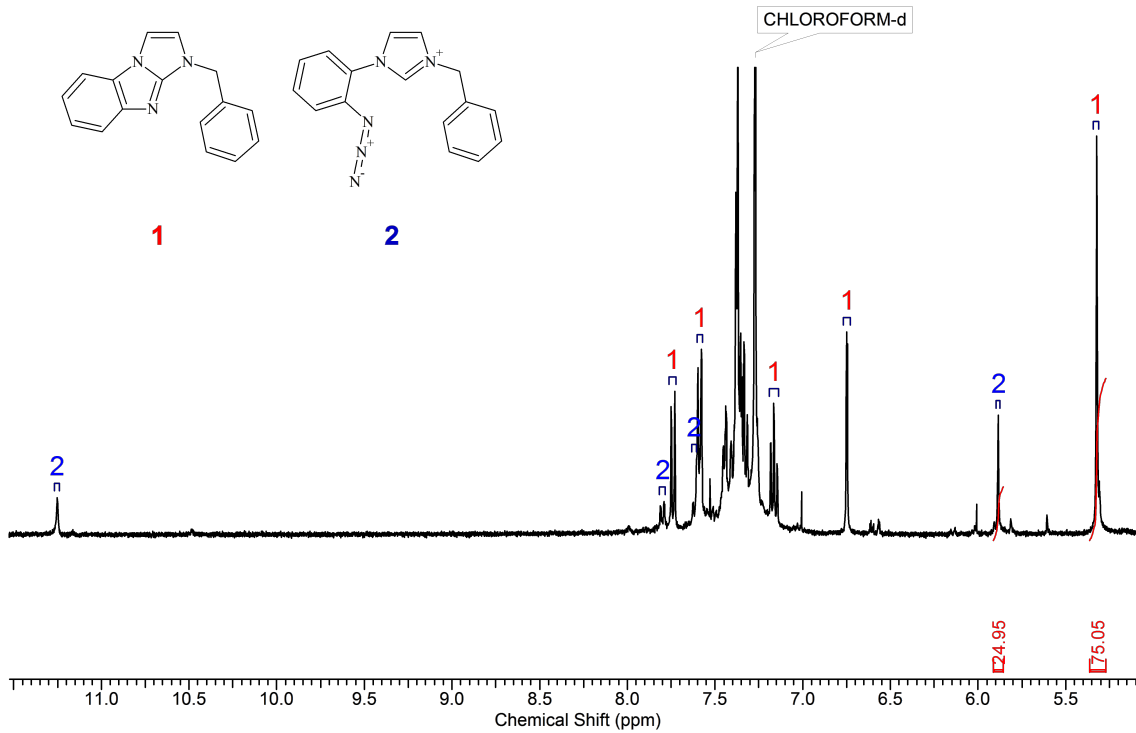
### Alternative procedure for the synthesis of 1-(2-benzyl)-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazole (**240a**) using transmetalation:

156 mg (0.500 mmol) of **237a** were dissolved in 15 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  under argon.  $\text{Ag}_2\text{O}$  (63.7 mg, 0.275 mmol) was added. The reaction mixture was stirred 1 h at RT after which it turned nearly limpid.<sup>26</sup> Then,  $\text{CuCl}$  (5.0 mg, 0.050 mmol) was added and gaseous evolution was observed. After 1 h stirring at RT, the reaction mixture was filtered on celite, and evaporated to dryness. Light brown solid. Yield: 100%.

### Thermal cyclization of the silver complex (**271**):

The silver complex **271** (51.5 mg, 0.123 mmol) is suspended in 4 mL 1,2-dichloroethane. The mixture is refluxed for 22 h. An aliquot is filtered over celite, condensed under reduced pressure and dissolved in  $\text{DMSO}-d_6$  for a  $^1\text{H}$  NMR spectrum. A mixture of 25% imidazolium salt **237a** and 75% of the tricyclic product **240a** is obtained.

<sup>26</sup>. An aliquot of the metalation step displayed a strong IR band at  $2100\text{ cm}^{-1}$ , the complete disappearance of the deshielded  $^1\text{H}$  NMR signal corresponding to the imidazolium proton was observed.



## B.1.6 X-ray crystallography

### 240b:

A specimen of **240b**, approximate dimensions 0.140 mm × 0.390 mm × 0.710 mm, was used for the X-ray crystallographic analysis. The X-ray intensity data were measured. The total exposure time was 19.54 hours. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a narrow-frame algorithm. Data were corrected for absorption effects using the numerical method (SADABS).

Table B.1 – Sample and crystal data for **240b**.

Chemical formula	$C_{15}H_{12}N_4$	
Formula weight	248.29 g/mol	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.140 × 0.390 × 0.710 mm	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	a = 5.8271(7) Å b = 12.4492(14) Å c = 16.779(2) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	1217.2(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.355 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.085 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	520	

Table B.2 – Data collection and structure refinement for **240b**.

Theta range for data collection	2.273 to 33.207°	
Index ranges	-8<=h<=8, -18<=k<=19, -25<=l<=25	
Reflections collected	73330	
Independent reflections	4485 [R(int) = 0.0376]	
Coverage of independent reflections	96.4%	
Absorption correction	Empirical	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Refinement program	SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)	
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Data / restraints / parameters	4485 / 0 / 172	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.068	
$\Delta/\sigma_{max}$	0.001	
Final R indices	4255 data; I>2 $\sigma$ (I)	R1 = 0.0340, wR2 = 0.0923
	all data	R1 = 0.0369, wR2 = 0.0949
Weighting scheme	w=1/[ $\sigma^2(F_o^2)+(0.0647P)^2+0.1038P$ ] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3	
Absolute structure parameter	-0.2(4)	
Largest diff. peak and hole	0.328 and -0.268 eÅ <sup>-3</sup>	
R.M.S. deviation from mean	0.052 eÅ <sup>-3</sup>	

**271:**

A specimen of the dimer of **271**, approximate dimensions 0.120 mm × 0.392 mm × 0.903 mm, was used for the X-ray crystallographic analysis. The X-ray intensity data were measured. The total exposure time was 18.55 hours. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a narrow-frame algorithm. Data were corrected for absorption effects using the numerical method (SADABS).

Table B.3 – Sample and crystal data for the dimer of **271**.

Chemical formula	$C_{32}H_{26}Ag_2Cl_2N_{10}$	
Formula weight	812.7 g/mol	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.120 × 0.392 × 0.903 mm	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.4826(14) Å b = 9.7874(17) Å c = 11.235(2) Å	$\alpha = 65.594(9)^\circ$ $\beta = 73.444(9)^\circ$ $\gamma = 86.297(9)^\circ$
Volume	812.7(3) Å <sup>3</sup>	
Z	1	
Density (calculated)	1.711 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	1.41 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	416	

Table B.4 – Data collection and structure refinement for **271**.

Theta range for data collection	3.109 to 33.491°	
Index ranges	-13<=h<=13, -14<=k<=14, -16<=l<=16	
Reflections collected	55075	
Independent reflections	5749 [R(int) = 0.0417]	
Coverage of independent reflections	90.0%	
Absorption correction	Empirical	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Refinement program	SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)	
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Data / restraints / parameters	5749 / 0 / 208	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.055	
$\Delta/\sigma_{max}$	0.001	
Final R indices	5013 data; I>2σ(I)	R1 = 0.0330, wR2 = 0.0758
	all data	R1 = 0.0429, wR2 = 0.0814
Weighting scheme	w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )+(0.0327P) <sup>2</sup> +1.4748P] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3	
Largest diff. peak and hole	2.74 and -1.30 eÅ <sup>-3</sup>	
R.M.S. deviation from mean	0.115 eÅ <sup>-3</sup>	

## B.1.7 DFT

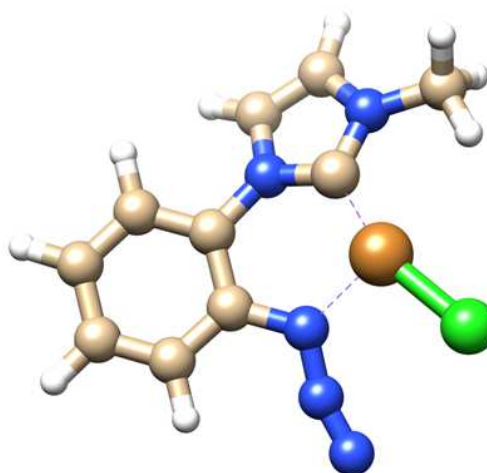
All calculations was performed by Gaussian G09 rev D at DFT level of theory using the B3LYP functional and 6-31g(d,p) basis set (DFT/B3LYP/6-31g(d,p)).

### 1-(2-azidophenyl)-4-methyl imidazolium (Mol 1)

Initial state step 1 : this state corresponds to the optimization of IRC

#### 1-(2-azidophenyl)-4-methyl imidazolium IRC 1 reactant optimisation

C	2.62400	-1.75100	0.07300
C	1.56700	-0.83500	0.17700
C	1.84700	0.54200	0.01500
C	3.15500	0.94300	-0.28000
C	4.19300	0.02200	-0.37300
C	3.92400	-1.33300	-0.18700
H	2.41200	-2.80800	0.19600
H	5.19800	0.36200	-0.60100
N	0.84900	1.55000	0.16200
C	-0.47700	1.39800	-0.16200
C	1.09900	2.83800	0.63900
C	-0.08400	3.49800	0.60900
H	2.06800	3.15500	0.98700
H	-0.33200	4.50400	0.90500
N	-1.02700	2.60600	0.12400
N	0.23300	-1.25500	0.40400
N	0.07400	-2.44100	0.80400
N	-0.40000	-3.43500	1.10200
H	3.35300	1.99500	-0.45600
H	4.71800	-2.06900	-0.25900
Cu	-1.34000	-0.19500	-0.45200
Cl	-2.90700	-1.64400	-0.65600
C	-2.44700	2.88900	-0.05100
H	-2.93300	1.93900	-0.27600
H	-2.86500	3.30400	0.87000
H	-2.60500	3.59100	-0.87500

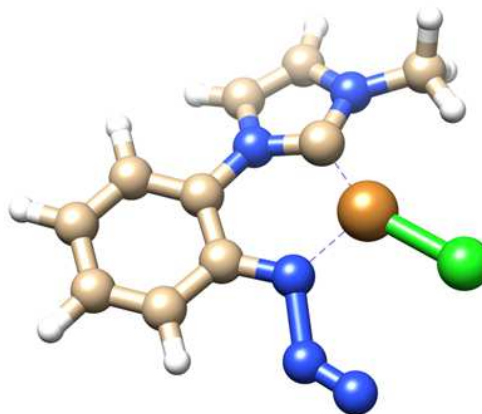


Sum of electronic and thermal Free Energies = -2760.599834 Ha  
Freq mode 1 = 27.86 cm<sup>-1</sup>

Transition state step 1

1-(2-azidophenyl)-4-methyl imidazolium TS Step 1 optimisation

C	2.53400	-1.74800	0.01500
C	1.44700	-0.84000	0.07300
C	1.78000	0.54300	-0.03200
C	3.10100	0.94900	-0.25300
C	4.14100	0.03200	-0.30200
C	3.84200	-1.32500	-0.15100
H	2.31700	-2.80500	0.10600
H	5.15900	0.36700	-0.46700
N	0.76900	1.55100	0.06500
C	-0.55900	1.34900	-0.16600
C	0.99600	2.87400	0.43500
C	-0.20900	3.49700	0.42800
H	1.96800	3.24700	0.70500
H	-0.47300	4.51700	0.66200
N	-1.14900	2.54900	0.06800
N	0.12500	-1.23000	0.19700
N	0.01900	-2.80200	0.60500
N	-0.88000	-3.48900	0.65800
H	3.31300	2.00200	-0.40200
H	4.63400	-2.06700	-0.18300
Cu	-1.37400	-0.30200	-0.35100
Cl	-3.07400	-1.59500	-0.39800
C	-2.58400	2.78400	-0.05000
H	-3.07500	1.81400	-0.13200
H	-2.95000	3.30100	0.84000
H	-2.80600	3.38200	-0.93900



Sum of electronic and thermal Free Energies = -2760.586086 Ha

Freq mode 1: - 512.12  $\text{cm}^{-1}$

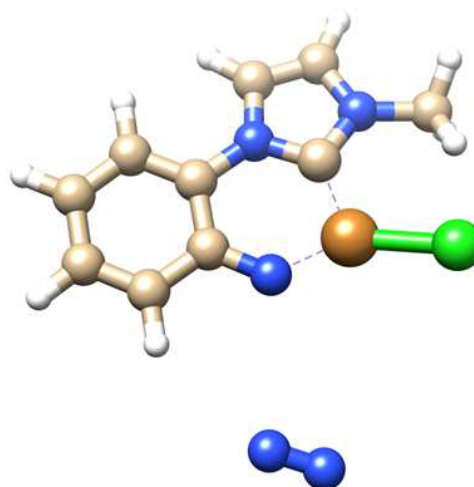
Freq mode 2: 37.67  $\text{cm}^{-1}$



Product state step 1

1-(2-azidophenyl)-4-methyl imidazolium IRC 1 product optimisation

C	2.64600	-1.56500	0.17100
C	1.58600	-0.60800	0.13700
C	1.96400	0.75700	-0.03100
C	3.29900	1.13300	-0.20400
C	4.30500	0.17900	-0.17400
C	3.96100	-1.17000	0.02400
H	2.38200	-2.60700	0.30900
H	5.34000	0.47400	-0.30800
N	0.90900	1.70500	-0.01100
C	-0.41600	1.39100	-0.01600
C	1.06200	3.08200	0.09300
C	-0.18400	3.61600	0.15800
H	2.02500	3.55800	0.13000
H	-0.50400	4.64200	0.25000
N	-1.08400	2.57300	0.09400
N	0.31800	-0.99800	0.28000
N	0.02100	-4.46600	0.62000
N	-1.03500	-4.64500	0.89200
H	3.55500	2.17400	-0.37200
H	4.74100	-1.92600	0.05100
Cu	-1.17400	-0.29900	-0.20400
Cl	-3.25000	-0.51900	-0.75700
C	-2.53100	2.75100	0.21900
H	-3.04200	1.88100	-0.19200
H	-2.80400	2.87000	1.27100
H	-2.82400	3.64400	-0.33600

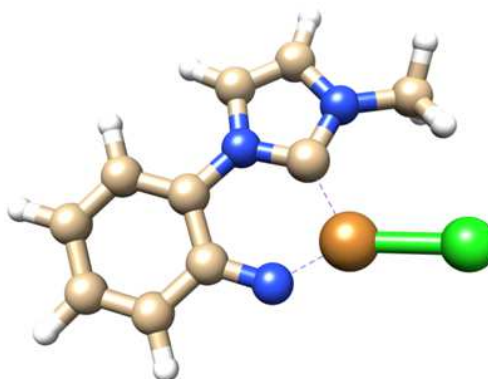


Sum of electronic and thermal Free Energies= -2760.645993 Ha  
Freq mode 1 : 9.80 cm<sup>-1</sup>

Initial State step 2

1-(2-azidophenyl)-4-methyl imidazolium IRC 2 reactant optimisation

C	2.86700	-1.68000	0.37700
C	1.68100	-0.88400	0.32100
C	1.84400	0.47500	-0.07700
C	3.09300	0.98900	-0.43900
C	4.22400	0.18800	-0.38300
C	4.09400	-1.14700	0.03700
H	2.76800	-2.71300	0.68900
H	5.19000	0.59000	-0.66500
N	0.67200	1.27400	-0.07800
C	-0.59100	0.79800	0.11300
C	0.63600	2.65700	-0.20300
C	-0.66200	3.03300	-0.08300
H	1.52100	3.25000	-0.34900
H	-1.11400	4.01100	-0.11400
N	-1.40800	1.89000	0.11300
N	0.50000	-1.40900	0.64900
H	3.18400	2.01600	-0.77700
H	4.97300	-1.78400	0.08800
Cu	-1.11800	-0.98000	0.27300
Cl	-3.19200	-1.53300	0.02900
C	-2.84800	1.90300	0.37300
H	-3.28200	0.94900	0.07800
H	-3.03700	2.07100	1.43700
H	-3.29800	2.70900	-0.20800

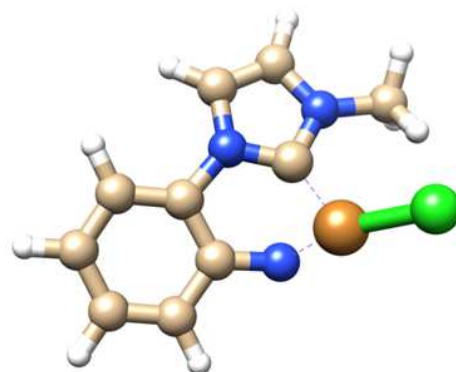


Sum of electronic and thermal Free Energies= -2651.116744 Ha  
Freq mode 1 = 21.39  $\text{cm}^{-1}$

Transition State step 2

1-(2-azidophenyl)-4-methyl imidazolium TS Step 2 optimisation

C	2.66400	-1.60700	0.67900
C	1.55700	-0.74000	0.49300
C	1.80300	0.46900	-0.20700
C	3.05000	0.81100	-0.72600
C	4.11600	-0.05800	-0.52300
C	3.91100	-1.25400	0.18600
H	2.51300	-2.53800	1.21400
H	5.09600	0.18500	-0.91800
N	0.64500	1.26400	-0.25700
C	-0.53500	0.72200	0.14900
C	0.52300	2.64200	-0.37000
C	-0.74600	2.95100	0.00300
H	1.34300	3.27100	-0.67100
H	-1.25100	3.90300	0.05000
N	-1.38800	1.76800	0.33200
N	0.32500	-0.99800	1.01100
H	3.18400	1.73600	-1.27900
H	4.74700	-1.93100	0.34100
Cu	-1.14200	-1.05100	0.05000
Cl	-3.04900	-1.59300	-0.76400
C	-2.76600	1.67100	0.80500
H	-3.17500	0.70400	0.50800
H	-2.80300	1.77200	1.89400
H	-3.35800	2.46400	0.34500



Sum of electronic and thermal Free Energies= -2651.109209 Ha

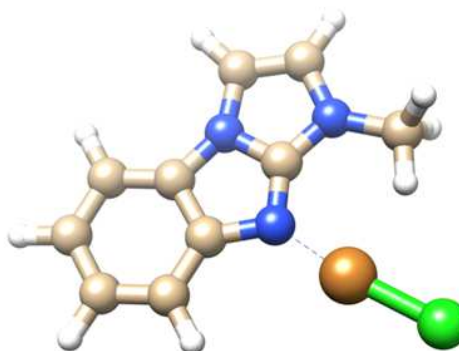
Freq mode 1: -198.25  $\text{cm}^{-1}$

Freq mode 2: 58.78  $\text{cm}^{-1}$

Product state Step 2

1-(2-azidophenyl)-4-methyl imidazolium IRC 2 product optimisation

C	2.28500	-1.54100	0.18900
C	1.48100	-0.40000	0.14500
C	2.06800	0.85800	-0.15200
C	3.42700	1.01300	-0.40400
C	4.21200	-0.13800	-0.35500
C	3.64700	-1.39200	-0.06300
H	1.85200	-2.51000	0.41400
H	5.27800	-0.06300	-0.54500
N	1.00100	1.76100	-0.11500
C	-0.11700	1.03400	0.18700
C	0.64000	3.10100	-0.26500
C	-0.70300	3.15900	-0.04900
H	1.34600	3.87700	-0.50600
H	-1.36800	4.00700	-0.07100
N	-1.18100	1.87600	0.23300
N	0.10100	-0.27000	0.35600
H	3.85800	1.98300	-0.62900
H	4.28800	-2.26700	-0.03300
Cu	-1.25700	-1.41600	0.76300
Cl	-2.97400	-2.50700	1.22200
C	-2.54700	1.46000	0.52800
H	-2.51700	0.37700	0.69300
H	-2.91500	1.95200	1.43100
H	-3.20800	1.67700	-0.31500



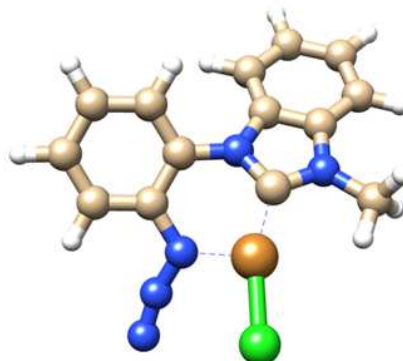
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2651.175326 Ha  
Freq mode 1 : 38.09 cm<sup>-1</sup>

## 1-(2-azidophenyl)-4-methylbenzimidazolium ( Mol 2)

Initial state step 1 : this state corresponding to the optimization of IRC

1-(2-azidophenyl)-4-methylbenzimidazolium IRC 1 reactant optimisation

C	1.74200	2.94800	0.19900
C	1.08100	1.71300	0.22000
C	-0.26000	1.64900	-0.22300
C	-0.86900	2.80500	-0.72400
C	-0.20000	4.02600	-0.73600
C	1.10800	4.09700	-0.26000
H	2.77200	2.99700	0.53800
H	-0.69600	4.90800	-1.12600
N	-1.01100	0.43800	-0.17800
C	-0.48400	-0.79300	-0.49100
N	-1.51000	-1.67300	-0.36200
N	1.73000	0.51600	0.61800
N	2.78700	0.63600	1.28600
N	3.76900	0.45400	1.83700
H	-1.87500	2.73300	-1.12000
H	1.64600	5.04000	-0.26300
Cu	1.30100	-1.19600	-0.54800
Cl	3.14900	-2.27800	-0.57300
C	-1.35800	-3.10500	-0.57300
H	-0.29400	-3.29000	-0.72700
H	-1.70000	-3.65500	0.30900
H	-1.92600	-3.43200	-1.44900
C	-2.68200	-1.03800	0.03700
C	-2.36900	0.32500	0.17400
C	-3.32100	1.23400	0.63600
H	-3.08400	2.28100	0.78400
C	-4.59400	0.74000	0.92200
H	-5.35500	1.42400	1.28400
C	-4.91000	-0.61800	0.75800
H	-5.91300	-0.96400	0.98700
C	-3.95500	-1.53200	0.31800
H	-4.18900	-2.58500	0.20800



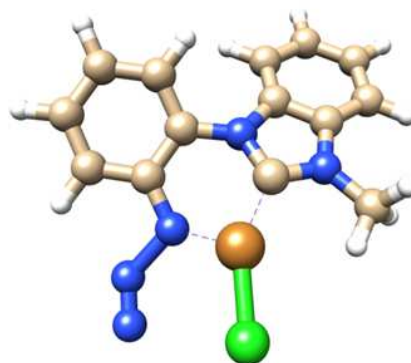
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2914.210600 Ha

Freq mode 1: 27.49

Transition state step 1

1-(2-azidophenyl)-4-methylbenzimidazolium TS Step 1 optimisation

C	1.80800	2.89400	0.12300
C	1.16900	1.63000	0.10400
C	-0.21000	1.62400	-0.25500
C	-0.84300	2.79400	-0.68700
C	-0.18500	4.01700	-0.66300
C	1.14200	4.05700	-0.22800
H	2.84900	2.93400	0.42000
H	-0.69400	4.91800	-0.98900
N	-0.95200	0.40100	-0.24000
C	-0.39800	-0.82200	-0.48400
N	-1.39200	-1.73700	-0.36000
N	1.81400	0.43100	0.35700
N	3.24700	0.68500	1.10100
N	4.11800	-0.01400	1.28500
H	-1.85800	2.73400	-1.06100
H	1.67800	5.00100	-0.19000
Cu	1.42100	-1.18100	-0.46000
Cl	3.08100	-2.52500	-0.36000
C	-1.20000	-3.17300	-0.50900
H	-0.12900	-3.35900	-0.59000
H	-1.59000	-3.69400	0.37000
H	-1.70800	-3.54000	-1.40500
C	-2.59200	-1.11800	-0.03100
C	-2.31700	0.25600	0.07200
C	-3.31000	1.14800	0.48700
H	-3.10700	2.20200	0.62500
C	-4.57500	0.62600	0.74600
H	-5.36300	1.29600	1.07100
C	-4.85200	-0.74400	0.60300
H	-5.85300	-1.11100	0.80800
C	-3.86000	-1.64200	0.21900
H	-4.06200	-2.70400	0.12800



Sum of electronic and thermal Free Energies= -2914.194162 Ha

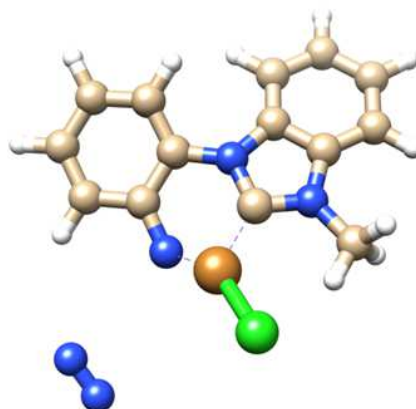
Freq Mode 1: -518.60  $\text{cm}^{-1}$

Freq Mode 2: 39.32  $\text{cm}^{-1}$

Product state step 1

1-(2-azidophenyl)-4-methylbenzimidazolium IRC 1 product optimisation

C	1.63900	2.92500	0.21200
C	0.92200	1.69400	0.14100
C	-0.46300	1.77600	-0.19400
C	-1.05400	2.98700	-0.56300
C	-0.32900	4.16900	-0.48600
C	1.01200	4.12500	-0.07000
H	2.68700	2.88700	0.48600
H	-0.79100	5.10800	-0.76600
N	-1.15500	0.53700	-0.20200
C	-0.51900	-0.66600	-0.27100
N	-1.44900	-1.64100	-0.10600
N	1.53100	0.52700	0.38900
N	4.91000	0.93400	1.17100
N	5.18400	-0.05800	1.57500
H	-2.06900	3.00200	-0.94000
H	1.58500	5.04500	-0.00200
Cu	1.31500	-0.96500	-0.45200
Cl	2.09300	-2.79100	-1.30300
C	-1.21200	-3.08100	-0.09100
H	-0.15500	-3.26900	-0.27500
H	-1.50200	-3.49100	0.88000
H	-1.80000	-3.56000	-0.87900
C	-2.70300	-1.07000	0.06100
C	-2.52800	0.32300	0.02300
C	-3.60800	1.17900	0.25500
H	-3.49000	2.25300	0.29300
C	-4.85300	0.59600	0.47400
H	-5.70800	1.23800	0.65900
C	-5.02800	-0.79900	0.47000
H	-6.01700	-1.21300	0.63800
C	-3.95200	-1.65700	0.27200
H	-4.07500	-2.73400	0.29100

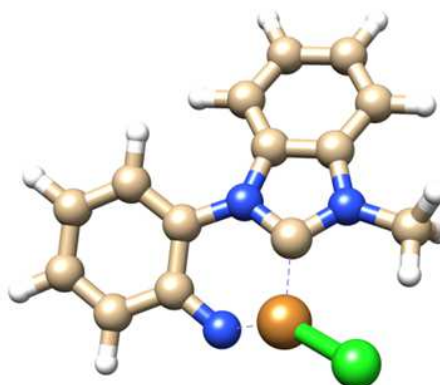


Sum of electronic and thermal Free Energies= -2914.251526 Ha  
Freq Mode 1: 6.64 cm<sup>-1</sup>

Initial State step 2

1-(2-azidophenyl)-4-methylbenzimidazolium IRC 2 Reactant optimisation

C	1.89300	3.09800	0.57100
C	1.25700	1.82500	0.48700
C	-0.05600	1.80000	-0.07200
C	-0.63300	2.94300	-0.63200
C	0.01600	4.16800	-0.53900
C	1.26900	4.23500	0.09100
H	2.88100	3.14400	1.01500
H	-0.43600	5.05500	-0.96900
N	-0.68300	0.52600	-0.08600
C	0.00800	-0.64000	0.05200
N	-0.89300	-1.65100	0.14700
N	1.87000	0.71700	0.92400
H	-1.57100	2.87000	-1.16800
H	1.78000	5.18900	0.17400
Cu	1.85900	-0.84600	0.19100
Cl	2.83800	-2.68500	-0.37400
C	-0.60000	-3.07000	0.32500
H	0.47900	-3.21300	0.32500
H	-1.02400	-3.41700	1.27100
H	-1.03300	-3.64100	-0.50000
C	-2.18100	-1.14100	0.06000
C	-2.06300	0.25200	-0.06800
C	-3.20300	1.06100	-0.08800
H	-3.14000	2.13900	-0.12300
C	-4.44000	0.42600	-0.02400
H	-5.34100	1.03000	-0.03600
C	-4.55100	-0.97300	0.06300
H	-5.53500	-1.42900	0.10500
C	-3.42100	-1.78100	0.11600
H	-3.49700	-2.85900	0.20700



Sum of electronic and thermal Free Energies= -2804.720673 Ha

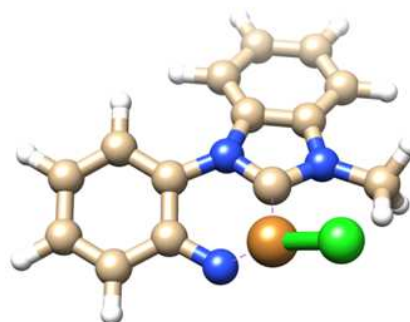
Freq Mode 1: 35.72 cm<sup>-1</sup>



## Transition State step 2

### 1-(2-azidophenyl)-4-methylbenzimidazolium Step 2 TS optimisation

C	1.96300	2.94400	0.70100
C	1.26200	1.72200	0.53400
C	0.00600	1.78400	-0.13000
C	-0.49200	2.96600	-0.67800
C	0.21800	4.14800	-0.49400
C	1.43100	4.12700	0.21300
H	2.91800	2.92600	1.21600
H	-0.15900	5.07500	-0.91200
N	-0.62600	0.52200	-0.17600
C	0.09600	-0.59100	0.13300
N	-0.77600	-1.60900	0.35700
N	1.73500	0.54700	1.02000
H	-1.40500	2.96400	-1.26100
H	1.98400	5.05100	0.35600
Cu	1.94400	-0.87400	0.02000
Cl	2.81100	-2.62700	-0.86000
C	-0.42700	-2.98000	0.70900
H	0.65400	-3.09400	0.63800
H	-0.76400	-3.20400	1.72500
H	-0.89500	-3.67300	0.00600
C	-2.07800	-1.15600	0.16600
C	-1.99600	0.20700	-0.16700
C	-3.15100	0.96200	-0.37200
H	-3.11200	2.02000	-0.59000
C	-4.37400	0.30300	-0.26400
H	-5.28900	0.86500	-0.41800
C	-4.44900	-1.06600	0.04200
H	-5.42100	-1.54400	0.11200
C	-3.30100	-1.81900	0.26800
H	-3.35400	-2.87300	0.52000



Sum of electronic and thermal Free Energies= -2804.718635 Ha

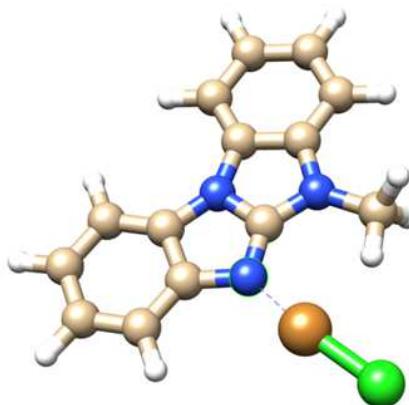
Freq Mode 1: -131.69 cm<sup>-1</sup>

Freq Mode 2: 55.79 cm<sup>-1</sup>

Product state Step 2

1-(2-azidophenyl)-4-methylbenzimidazolium IRC Step 2 product optimisation

C	2.03800	2.51900	0.15200
C	0.99100	1.59900	0.16000
C	-0.34100	2.04400	-0.04300
C	-0.65700	3.38200	-0.25400
C	0.40400	4.28800	-0.25900
C	1.72700	3.86100	-0.05900
H	3.06000	2.18900	0.30600
H	0.20000	5.34100	-0.42000
N	-1.11400	0.88000	0.02600
C	-0.24700	-0.15700	0.25700
N	-0.93700	-1.32800	0.33700
N	1.02500	0.20500	0.34700
H	-1.67900	3.71000	-0.40800
H	2.52800	4.59400	-0.06900
Cu	2.36400	-0.99400	0.65100
Cl	3.72500	-2.53300	1.00100
C	-0.33100	-2.62900	0.57400
H	0.74800	-2.46300	0.66900
H	-0.71000	-3.07100	1.50000
H	-0.51900	-3.30300	-0.26600
C	-2.29200	-1.02300	0.15000
C	-2.41600	0.37400	-0.04800
C	-3.65100	0.97100	-0.26100
H	-3.74300	2.04100	-0.41200
C	-4.77300	0.13700	-0.27200
H	-5.75300	0.57200	-0.43600
C	-4.65400	-1.24500	-0.07700
H	-5.54500	-1.86400	-0.09200
C	-3.41100	-1.84800	0.13700
H	-3.32400	-2.91900	0.28800



Sum of electronic and thermal Free Energies= -2804.792379 Ha

Freq Mode 1: 31.94 cm<sup>-1</sup>

Table B.5 – Summary of DFT calculations.

		Step 1			Step 2		
		Reactant	TS	Product	Reactant	TS	Product
Mol 1	Energies (Ha)	-2760.599834	-2760.586086	-2760.645993	-2651.116744	-2651.109209	-2651.175326
	Relative energies (kJ · mol <sup>-1</sup> )	0	36.1	-121.2	0	19.8	-153.8
	Relative energies (kcal · mol <sup>-1</sup> )	0	8.6	-29.0	0	4.7	-36.8
	Frequencies (cm <sup>-1</sup> )	27.86	- 512.12	9.80	21.39	-198.25	38.09
Mol 2	Energies (Ha)	-2914.210600	-2914.194162	-2914.251526	-2804.720673	-2804.718635	-2804.792379
	Relative energies (kJ · mol <sup>-1</sup> )	0	43.2	-107.5	0	5.4	-188.3
	Relative energies (kcal · mol <sup>-1</sup> )	0	10.3	-25.7	0	1.3	-45.0
	Frequencies (cm <sup>-1</sup> )	27.49	-518.60	6.64	35.72	-131.69	31.94

Free energies.

## **B.2 Deuxième article**

*Supporting information for:*

### **Click 1,2,3-triazole derived fluorescent scaffold by mesoionic carbene-nitrene cyclization: an experimental and theoretical study**

Khadidja Bouchemella, Kévin Fauché, Barkahem Anak\*, Laurent Jouffret,  
Mustapha Bencharif, Federico Cisnetti\*

## B.2.1 Crystal Structure Report for 278a

A specimen of  $C_{16}H_{14}N_4$ , approximate dimensions  $0.057 \text{ mm} \times 0.168 \text{ mm} \times 0.251 \text{ mm}$ , was used for the X-ray crystallographic analysis. The X-ray intensity data were measured. The total exposure time was 39.43 hours. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a narrow-frame algorithm. The integration of the data using a monoclinic unit cell yielded a total of 116902 reflections to a maximum  $\theta$  angle of  $34.53^\circ$  (0.63 Å resolution), of which 5211 were independent (average redundancy 22.434, completeness = 93.7%,  $R_{\text{int}} = 8.74\%$ ,  $R_{\text{sig}} = 6.36\%$ ) and 2938 (56.38%) were greater than  $2\sigma(F^2)$ . The final cell constants of  $a = 16.3021(12) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.0165(6) \text{ \AA}$ ,  $c = 20.5586(14) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 103.284(4)^\circ$ , volume =  $2614.8(3) \text{ \AA}^3$ , are based upon the refinement of the XYZ-centroids of 9642 reflections above  $20 \sigma(I)$  with  $5.774^\circ < 2\theta < 45.56^\circ$ . Data were corrected for absorption effects using the Numerical Mu From Formula method (SADABS). The ratio of minimum to maximum apparent transmission was 0.944. The calculated minimum and maximum transmission coefficients (based on crystal size) are 0.9790 and 0.9950.

The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on  $F^2$  with 182 variables converged at  $R1 = 5.01\%$ , for the observed data and  $wR2 = 12.90\%$  for all data. The goodness-of-fit was 1.002. The largest peak in the final difference electron density synthesis was  $0.249 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  and the largest hole was  $-0.239 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  with an RMS deviation of  $0.049 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ . On the basis of the final model, the calculated density was  $1.333 \text{ g/cm}^3$  and  $F(000)$ , 1104  $\text{e}^-$ .

Table B.6 – Sample and crystal data for 278a.

Chemical formula	$C_{16}H_{14}N_4$	
Formula weight	262.31 g/mol	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	$0.057 \times 0.168 \times 0.251 \text{ mm}$	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 1 2/c 1	
Unit cell dimensions	$a = 16.3021(12) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8.0165(6) \text{ \AA}$	$\beta = 103.284(4)^\circ$
	$c = 20.5586(14) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$2614.8(3) \text{ \AA}^3$	
Z	8	
Density (calculated)	$1.333 \text{ g/cm}^3$	
Absorption coefficient	$0.083 \text{ mm}^{-1}$	
$F(000)$	1104	

Table B.7 – Data collection and structure refinement for **278a**.

Theta range for data collection	3.63 to 34.53°
Index ranges	-25<=h<=25, -12<=k<=12, -31<=l<=31
Reflections collected	116902
Independent reflections	5211 [R(int) = 0.0874]
Coverage of independent reflections	93.7%
Absorption correction	Numerical Mu From Formula
Max. and min. transmission	0.9950 and 0.9790
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Refinement program	SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	5211 / 0 / 182
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.002
Final R indices	2938 data; I>2σ(I) R1 = 0.0501, wR2 = 0.1030 all data R1 = 0.1235, wR2 = 0.1290
Weighting scheme	w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )+(0.0519P) <sup>2</sup> +1.1356P] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
Largest diff. peak and hole	0.249 and -0.239 eÅ <sup>-3</sup>
R.M.S. deviation from mean	0.049 eÅ <sup>-3</sup>

The packing of **278a** in the solid phase is depicted hereafter. Besides bond distances and angles described in the main text, the crystallographic analysis reveals that the crystal packing relies on short p-p contacts between equivalent molecules of **278a**. In particular, there is a rather short separation (3.377 Å) between the centroids of 1,2,3-triazole ring of a molecule and the imidazole ring of its neighbor.

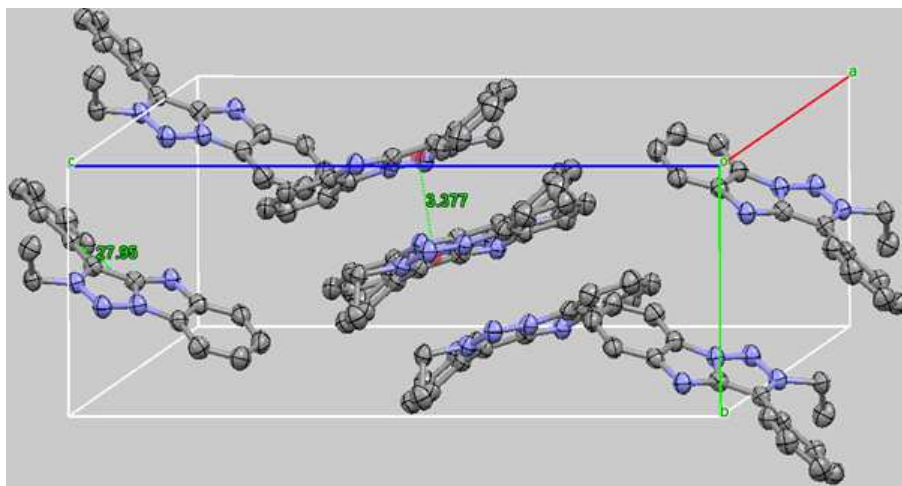


Figure B.1 – view of the packing in the X-ray crystal structure of **278a**. Hydrogen atoms omitted for the sake of clarity.

## B.2.2 Computation of the infrared spectra of **278a**, **278b** and **278d**

The FT-IR of the three compounds were recorded in the wavenumber region of 4000-700  $\text{cm}^{-1}$ . The experimental and calculated IR spectra of **278a**, **278b** and **278d** are shown in Figure B.2. The analysis for modes of vibration with B3LYP level is mentioned in Table B.8. None of the predicted vibrational spectra have any imaginary frequency prove that optimized geometry is located at the lowest point on the potential energy surface. The calculated values are globally in good agreement with the experimental data. The wavenumbers for  $\nu(\text{C-H})$  aromatic stretching has been calculated at 3205, 3206 and 3209  $\text{cm}^{-1}$  for **278a**, **278b** and **278d** respectively in good agreement with the experimental. The  $\nu(\text{C-H})$  alkyl stretching vibrations of the three compounds appearing as a broadened and intense peak in the range of 3052-3128  $\text{cm}^{-1}$ . The wavenumber for  $\nu(\text{C-H})_{\text{pr-alc}}$  was computed at 2991  $\text{cm}^{-1}$  for **278d**. The peak at 1533, 1584 and 1593  $\text{cm}^{-1}$  are due to  $\nu(\text{C-C})$  stretching vibrations of phenyl ring for **278a**, **278b** and **278d** respectively and of heteroaromatic ring for **278d**. The B3LYP method with 6-31+G (d,p) basis set has good ability to predict the IR spectra of the set of compounds.

Table B.8 – Experimental and calculated vibrational frequencies ( $\text{cm}^{-1}$ ) with B3LYP level for **278a**, **278b** and **278d**.

	Vibrational wavenumbers ( $\text{cm}^{-1}$ )		Assignments
	Experimental	B3LYP/ 6-31G+ (d, p)	
<b>278a</b>	739	744	$\delta$ C–H <sub>Ph</sub> (wag)
	1215	1242	$\nu_{\text{as}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub>
	1393	1431	$\nu_{\text{s}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub> , $\beta$ NNC (scis)
	1442	1472	$\nu_{\text{s}}$ C–C
	1585	1593	$\nu_{\text{as}}$ Ring <sub>Ph</sub> , $\nu_{\text{as}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub>
	2984	3052	$\nu_{\text{s}}$ C–H <sub>alk</sub>
	-	3126	$\nu_{\text{s}}$ C–H <sub>alk</sub>
	-	3205	$\nu_{\text{as}}$ C–H <sub>Ph</sub>
<b>278b</b>	759	769	$\delta$ C–H <sub>Ph</sub> (wag)
	1220	1241	$\nu_{\text{as}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub>
	1394	1381	$\nu_{\text{s}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub>
	1425	1430	$\nu_{\text{as}}$ Ring <sub>Ph</sub> , $\nu_{\text{as}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub>
	1581	1584	$\nu_{\text{as}}$ Ring <sub>Ph</sub> , $\nu_{\text{as}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub>
	2979	3053	$\nu_{\text{s}}$ C–H <sub>alk</sub>
	-	3126	$\nu_{\text{s}}$ C–H <sub>alk</sub>
	-	3206	$\nu_{\text{as}}$ C–H <sub>Ph</sub>
<b>278d</b>	739	744	$\delta$ C–H <sub>Ph</sub> (wag)
	1220	1234	$\nu_{\text{as}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub>
	1393	1385	$\nu_{\text{s}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub> , $\beta$ NNC (scis)
	1425	1476	$\nu_{\text{s}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub>
	1540	1533	$\nu_{\text{as}}$ Ring <sub>Ph</sub> , $\nu_{\text{as}}$ C–N, $\beta$ C–H <sub>Ph</sub>
	2927	2991	$\nu_{\text{s}}$ C–H <sub>pr-alk</sub>
	-	3055	$\nu_{\text{s}}$ C–H <sub>alk</sub>
	-	3128	$\nu_{\text{s}}$ C–H <sub>alk</sub>
	3215	3209	$\nu_{\text{as}}$ C–H <sub>Ph</sub>

$\nu$ : stretching,  $\beta$ : in plane bending,  $\delta$ : out of plane bending, s: symmetric, as: asymmetric, Ph : phenyl, Alk: alkyne, pr-alc: primary alcohol, wag : wagging, scis : scissoring



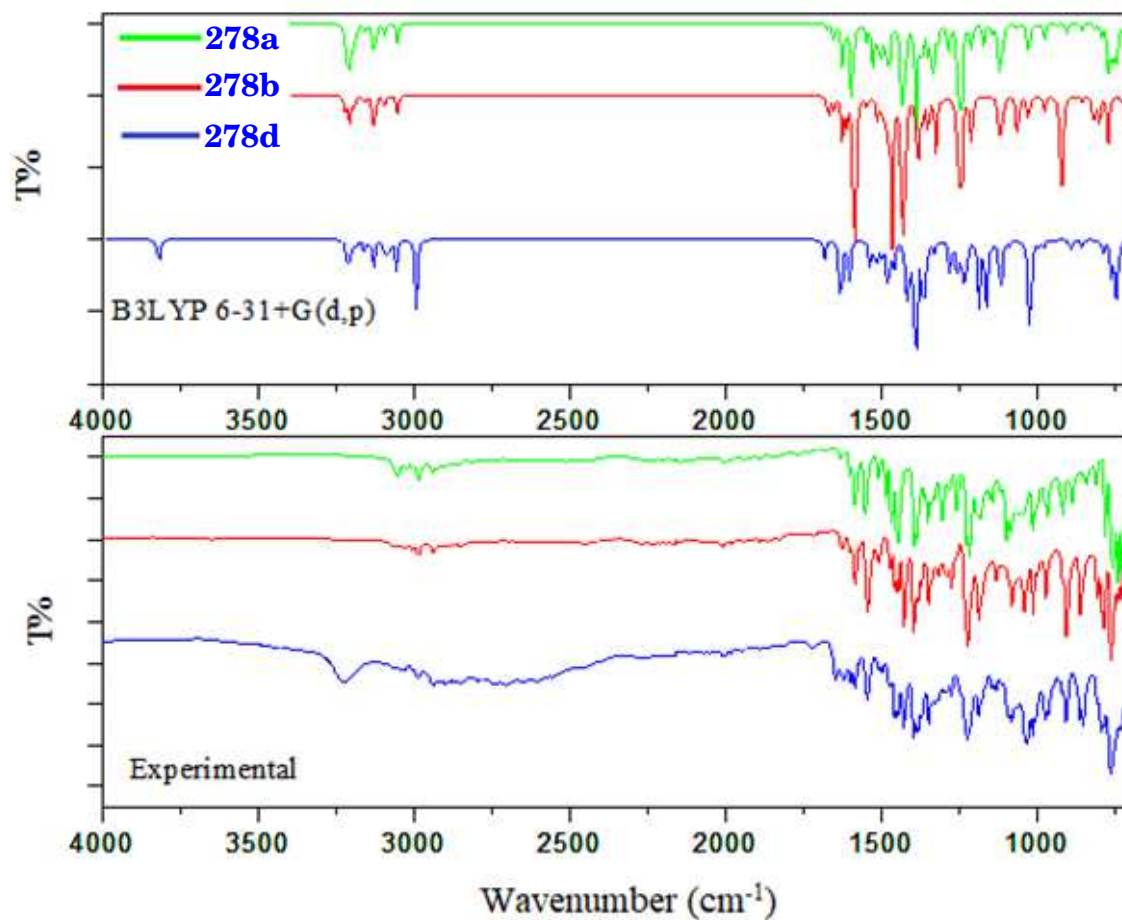


Figure B.2 – Experimental and calculated FT-IR spectra with B3LYP level in the range 4000-700  $\text{cm}^{-1}$  of **278a**, **278b** and **278d**.

### B.2.3 Electronic spectra: impact of the dilution on the absorption properties of a solution of 278d

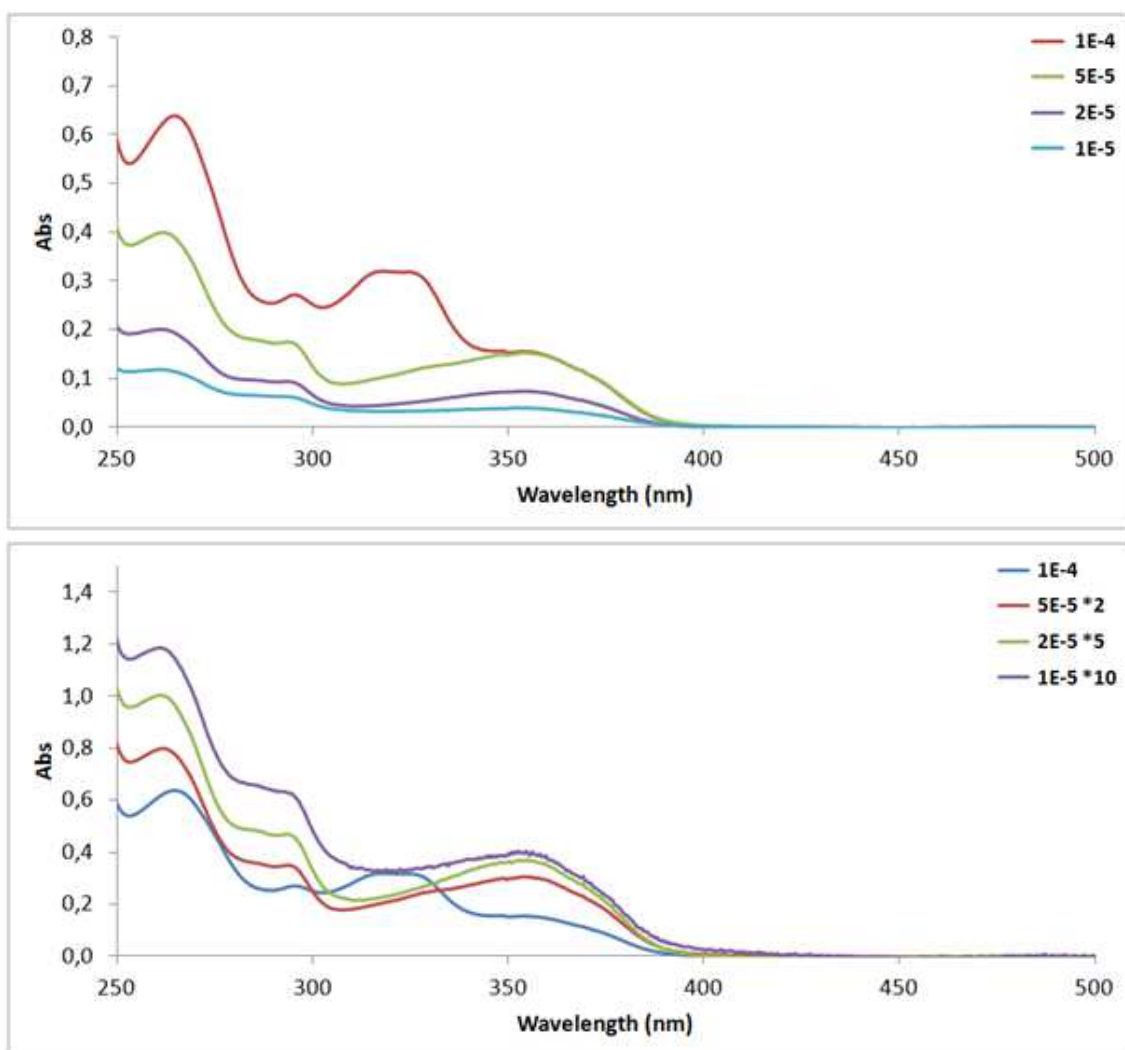


Figure B.3 – Experimental spectra recorded upon dilution of a solution of 278d in methanol. Top: raw data, bottom: data multiplied by the dilution factor. Concentration in mol L<sup>-1</sup> given for each spectra within the figures.

## B.2.4 Additional fluorescence spectra of 278a, 278b and 278d

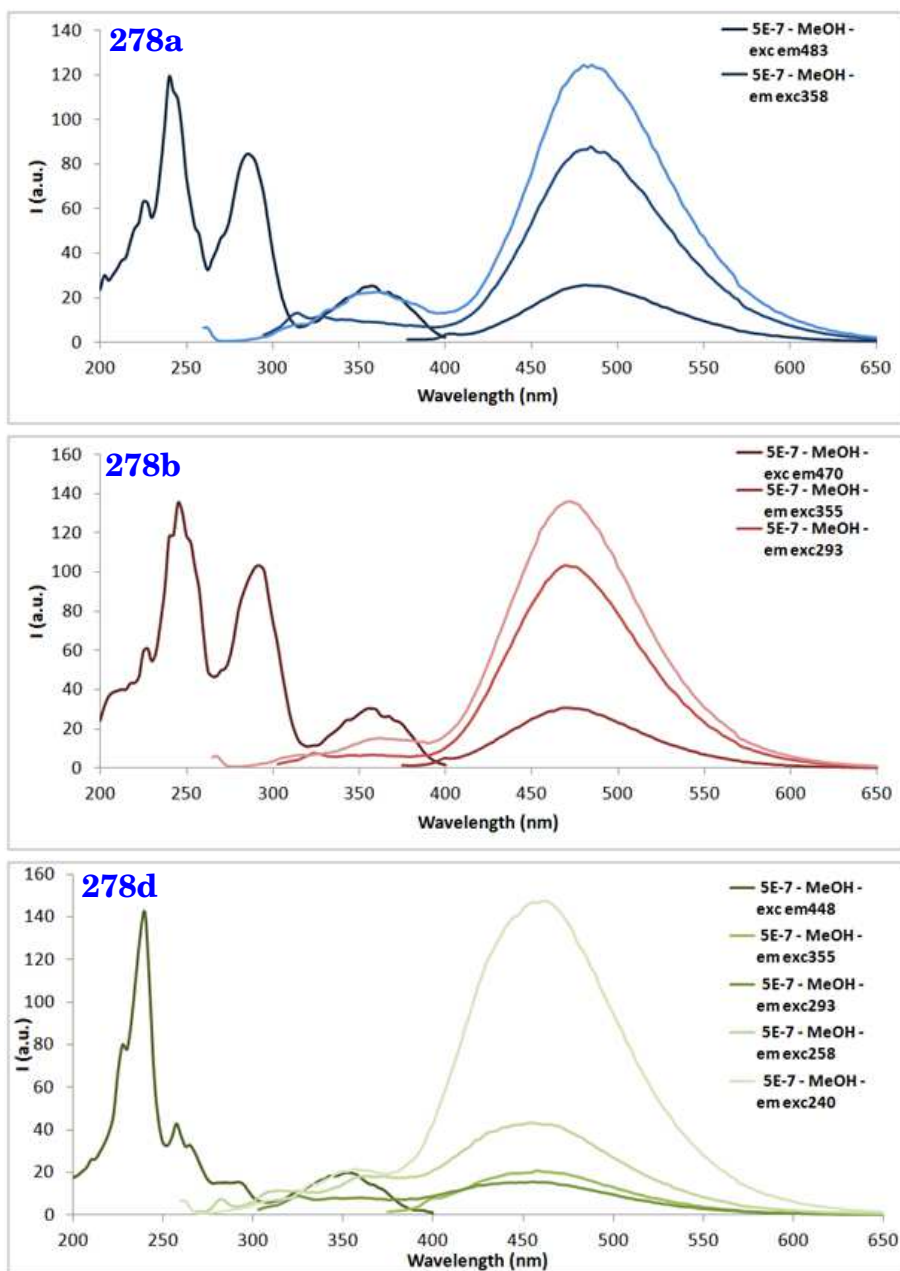


Figure B.4 – Supplementary fluorescence spectra of **278a**, **278b** and **278d**. Excitation (exc) spectra at a fixed emission wavelength or emission (em) spectra at a fixed excitation wavelength.

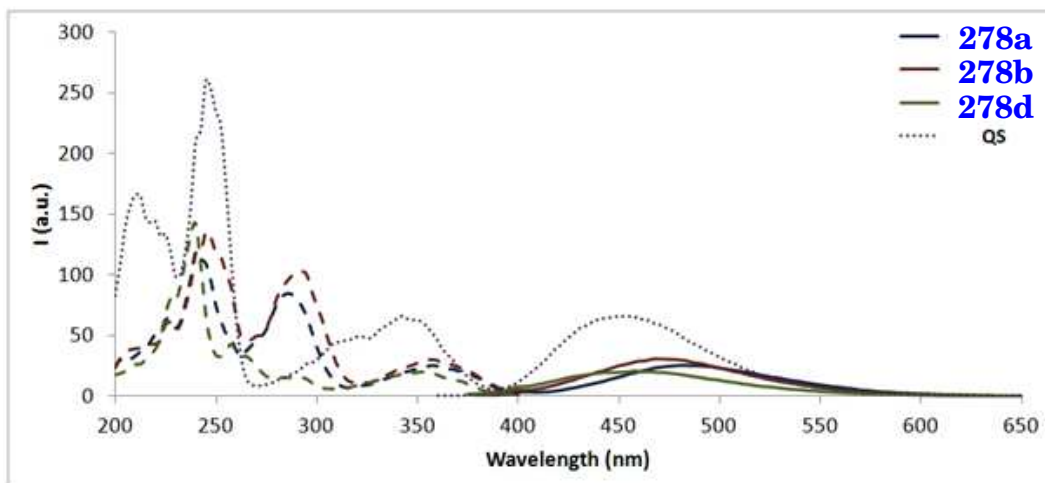


Figure B.5 – Experimental fluorescence spectra of **278a**, **278b** and **278d** compounds in methanol. Excitation spectra (dashed) recorded for maximum emission wavelengths. Emission spectra (plain) recorded for maximum excitation wavelengths (Table 3.4). Concentration:  $5 \times 10^{-7}$  mol L<sup>-1</sup> superimposed to quinine excitation and emission spectra (dotted) recorded in 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> for quantum yield determination with the same instrumental parameters.

## B.2.5 Complete depiction of computational data on emission properties

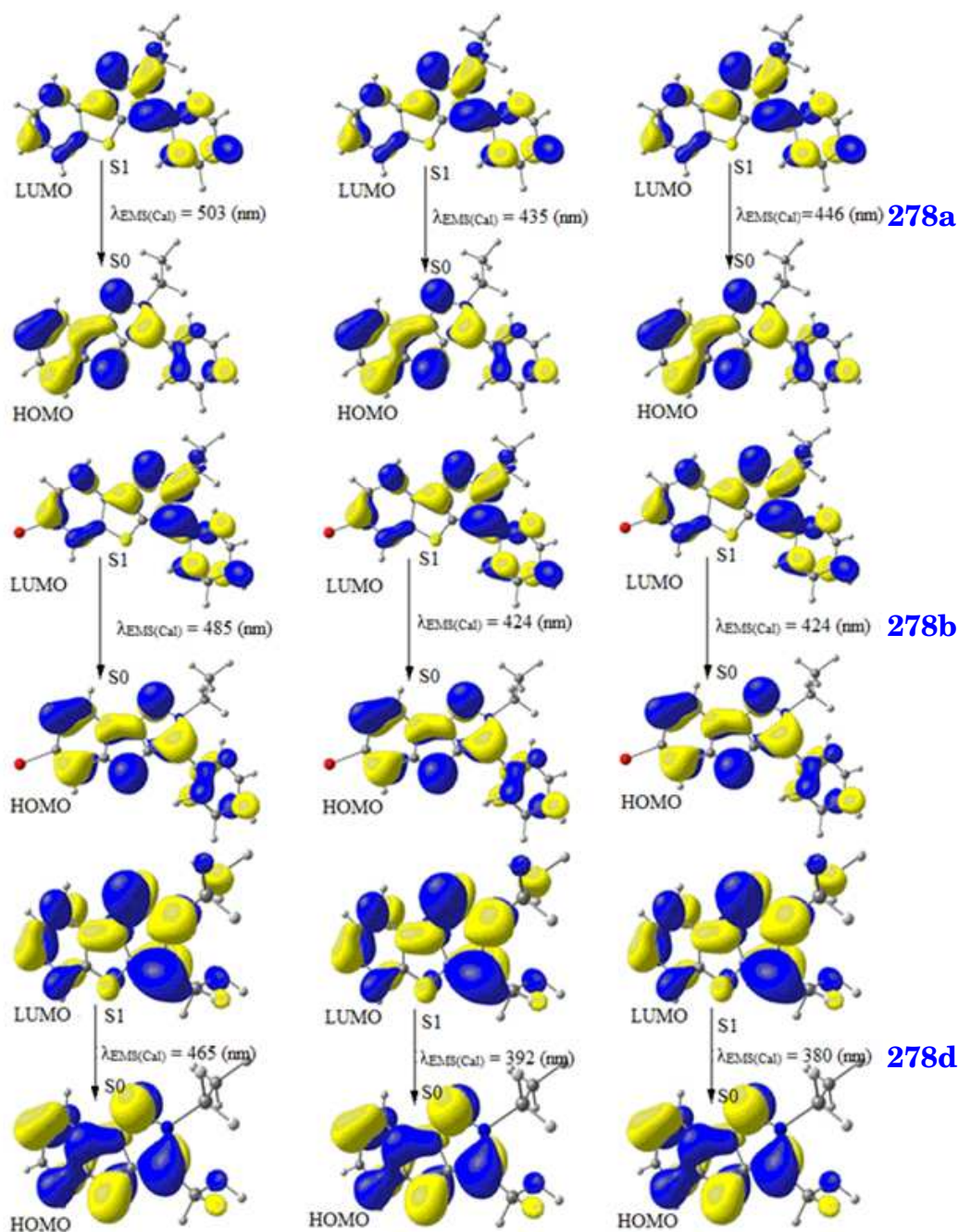


Figure B.6 – Difference density for the emission of **278a**, **278b** and **278d** compounds by the TD-DFT method.

## B.2.6 $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of synthesized compounds

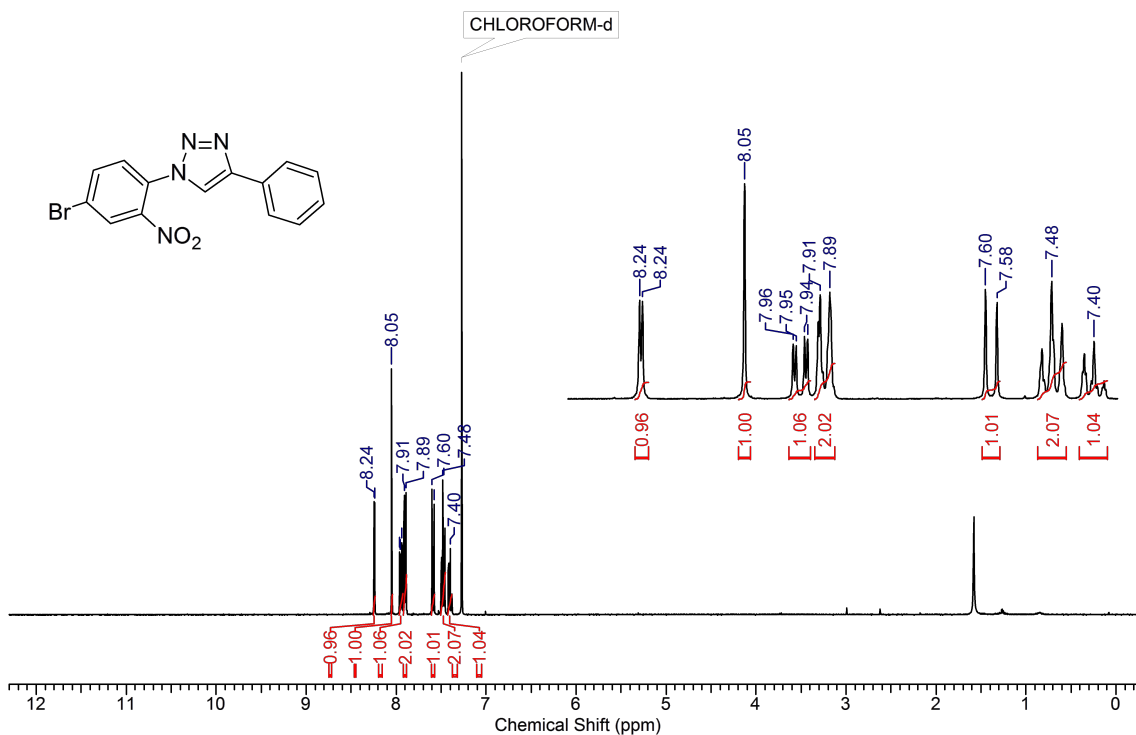


Figure B.7 – <sup>1</sup>H NMR of **274b**

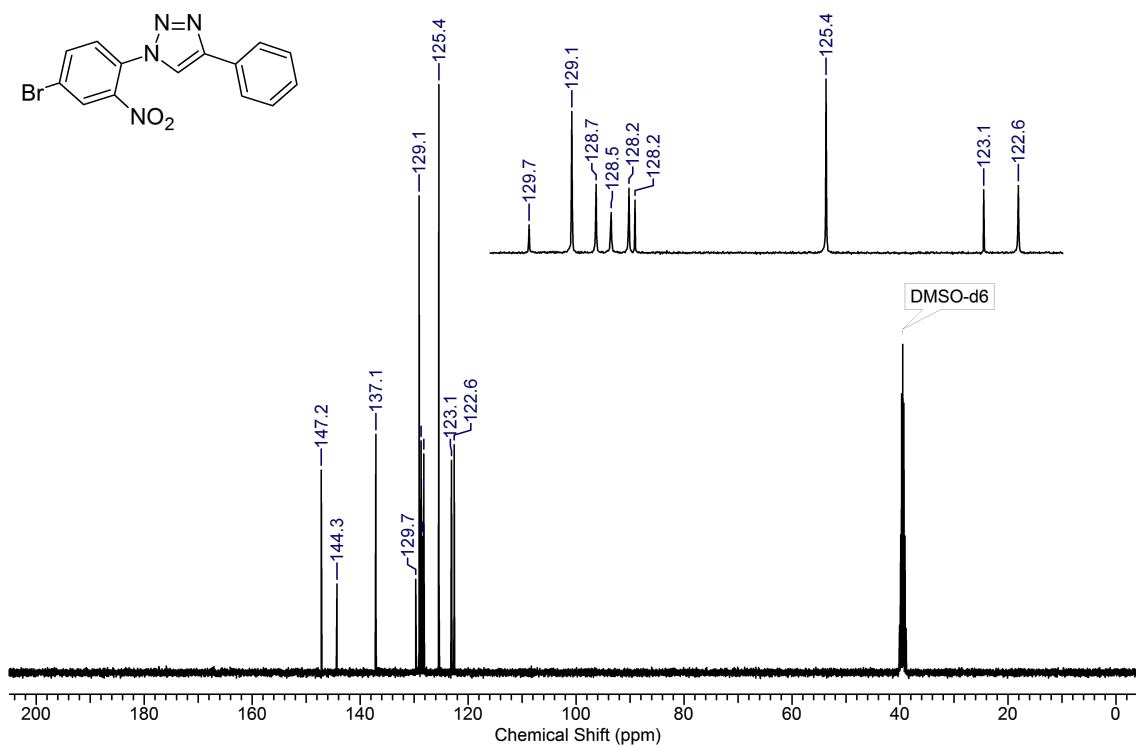


Figure B.8 – <sup>13</sup>C NMR of **274b**

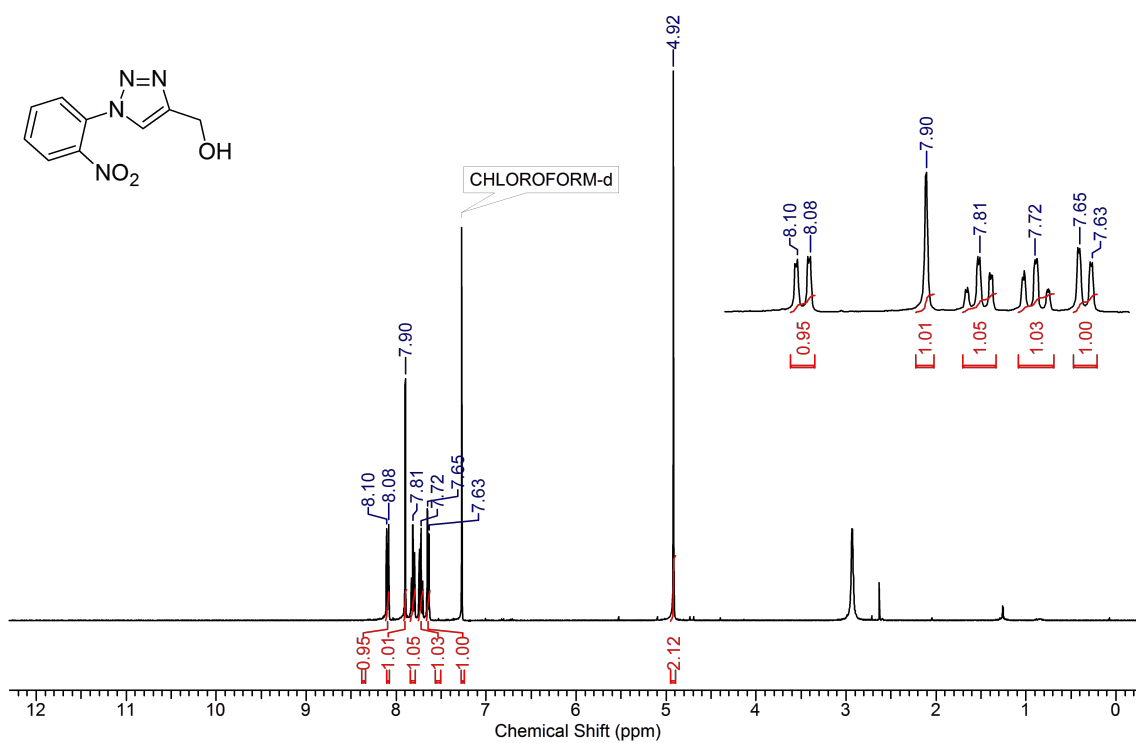


Figure B.9 –  $^1\text{H}$  NMR of **274d**

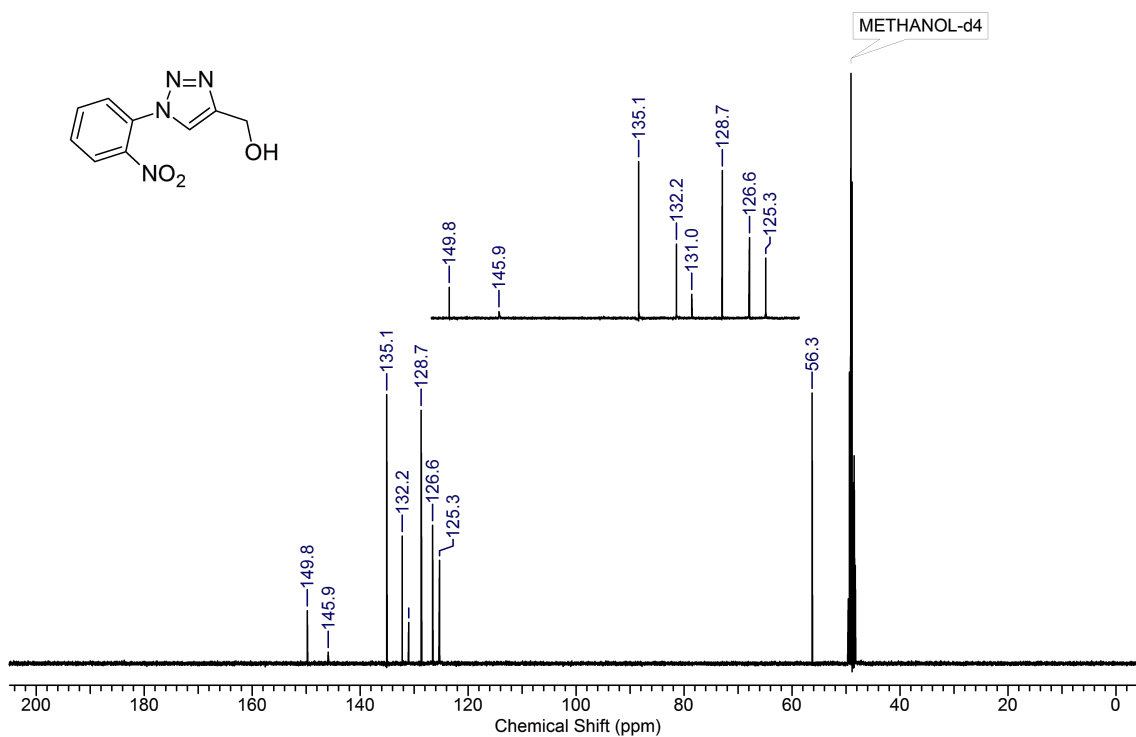


Figure B.10 –  $^{13}\text{C}$  NMR of **274d**





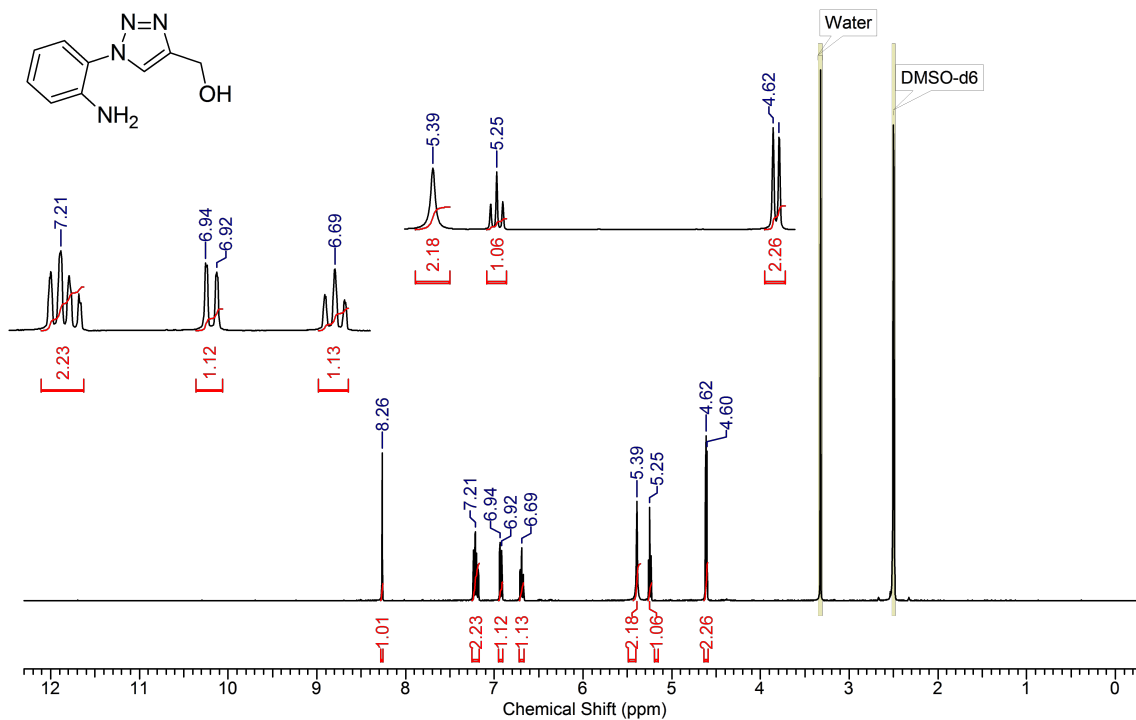


Figure B.13 –  $^1\text{H}$  NMR of **275d**

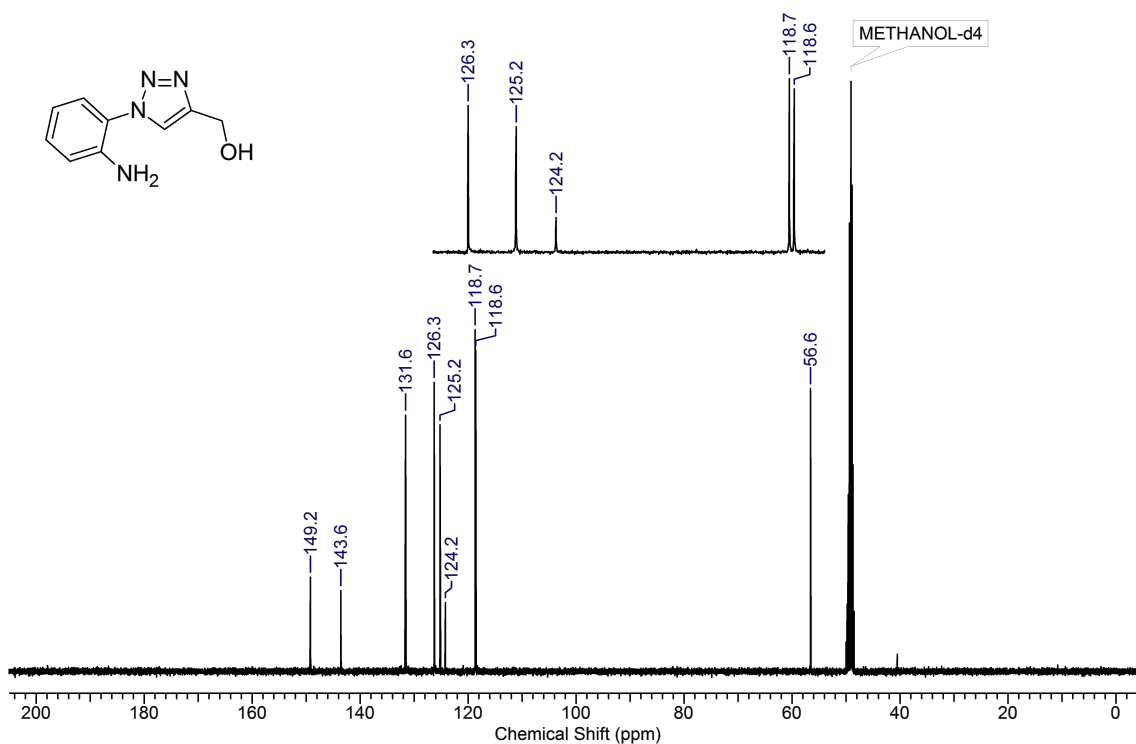


Figure B.14 –  $^{13}\text{C}$  NMR of **275d**



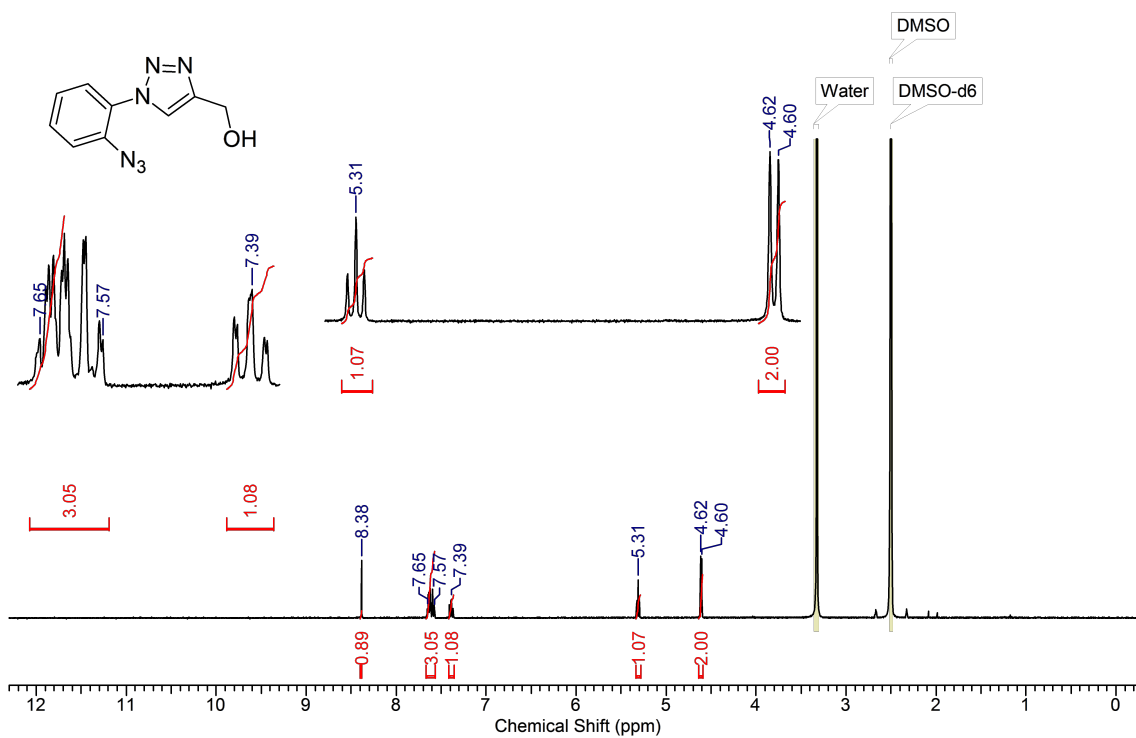


Figure B.17 – <sup>1</sup>H NMR of **276d**

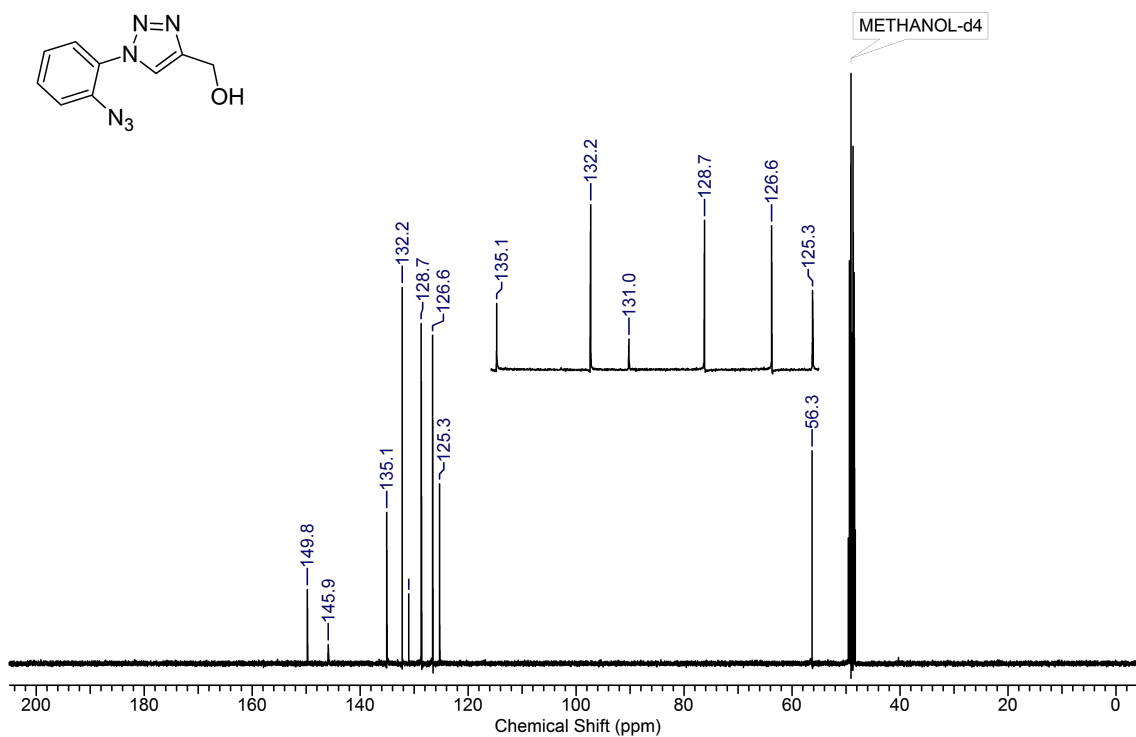


Figure B.18 – <sup>13</sup>C NMR of **276d**

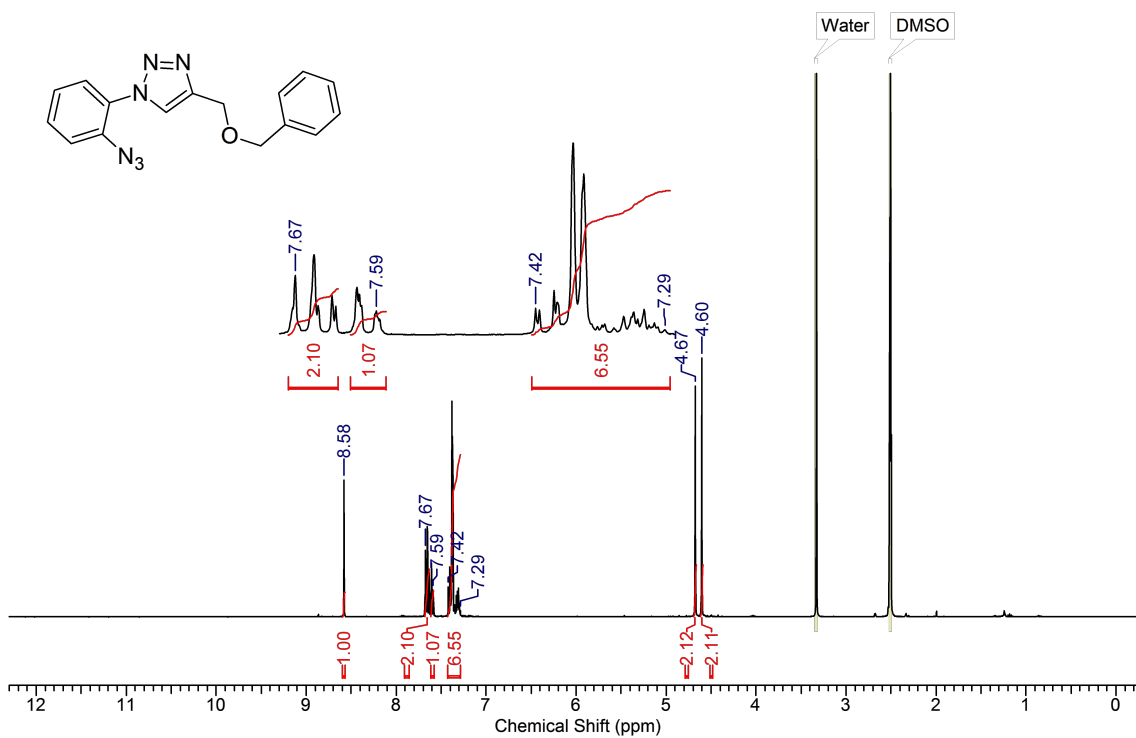


Figure B.19 – <sup>1</sup>H NMR of **276c**

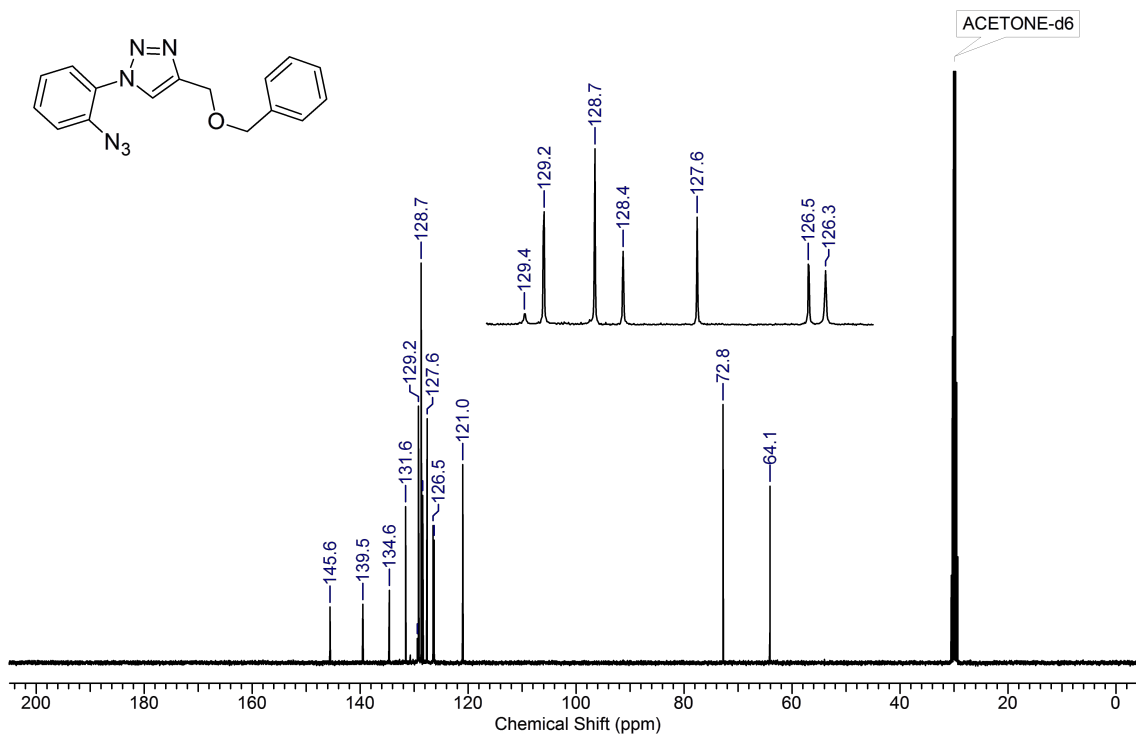


Figure B.20 – <sup>13</sup>C NMR of **276c**

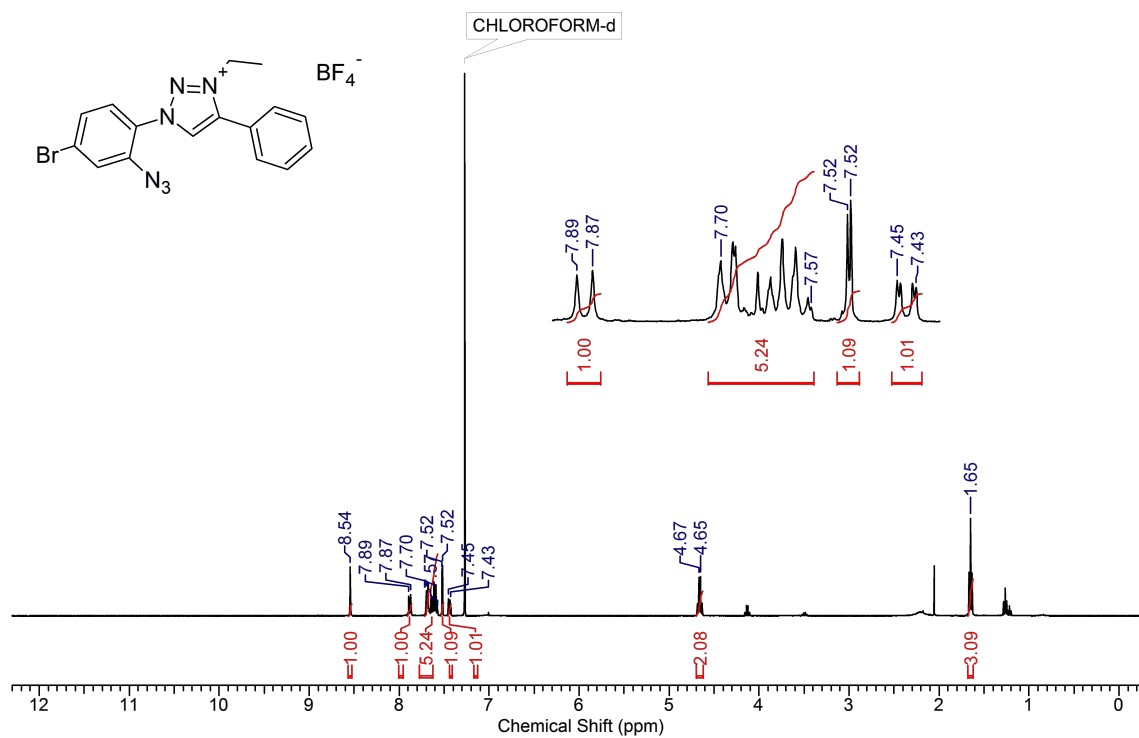


Figure B.21 –  $^1\text{H}$  NMR of **277b**

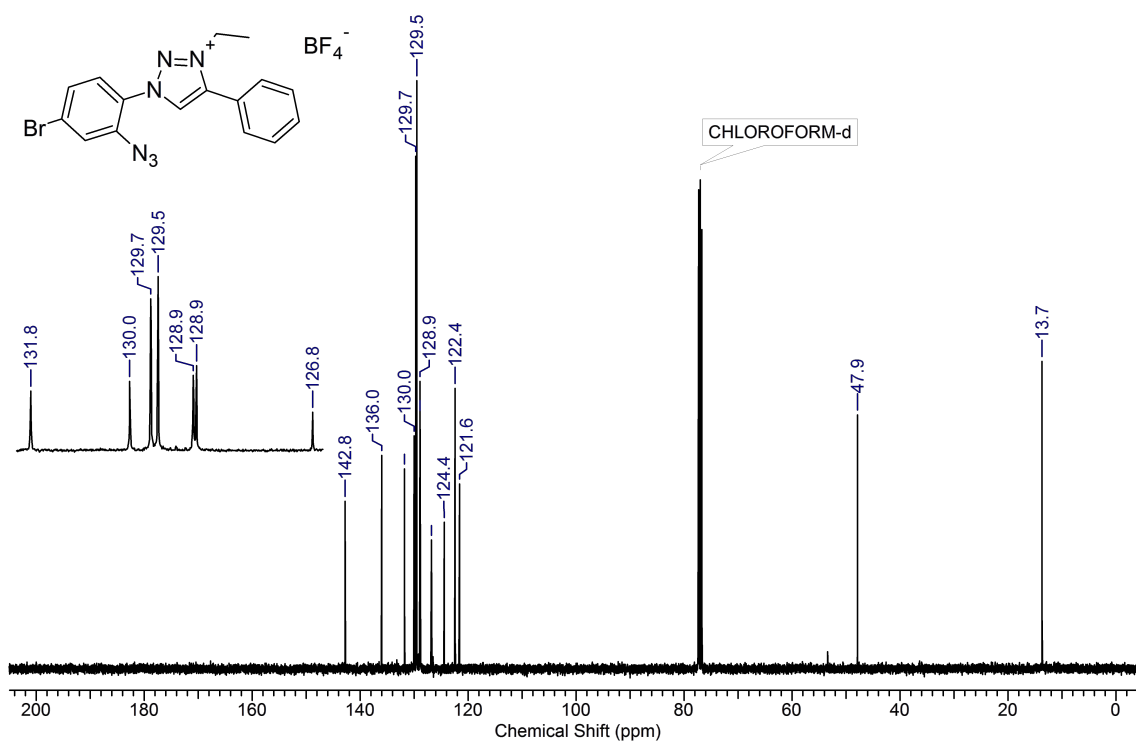


Figure B.22 –  $^{13}\text{C}$  NMR of **277b**

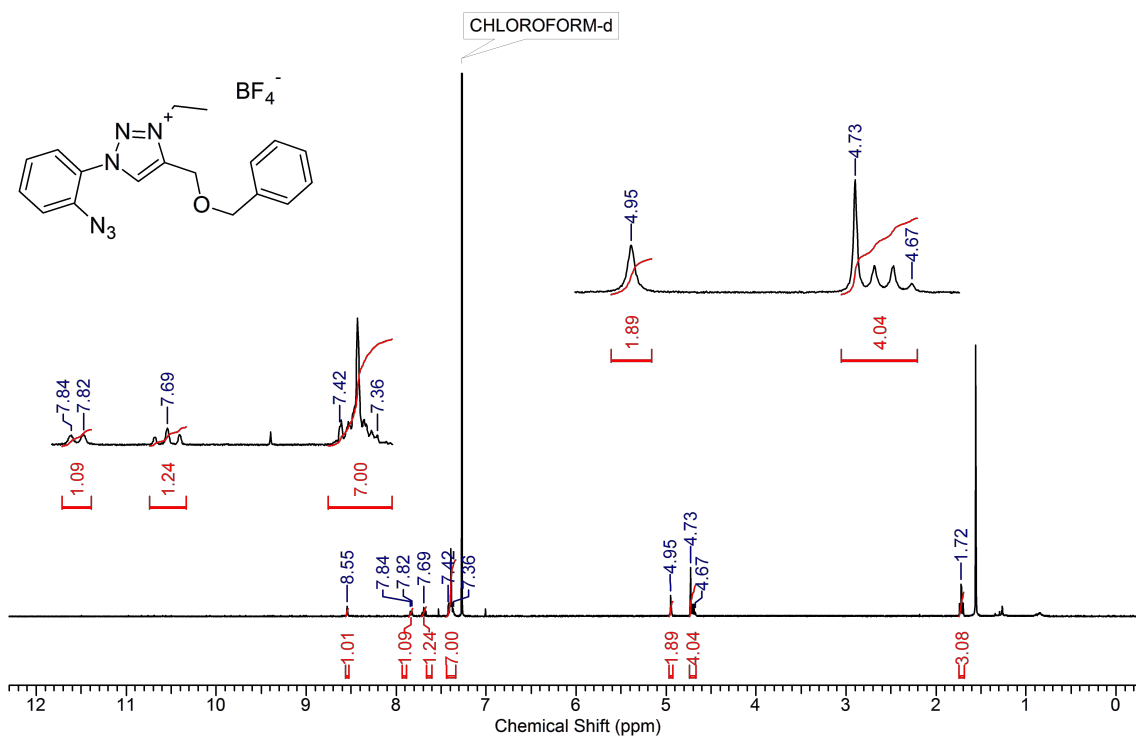


Figure B.23 –  $^1\text{H}$  NMR of **277c**

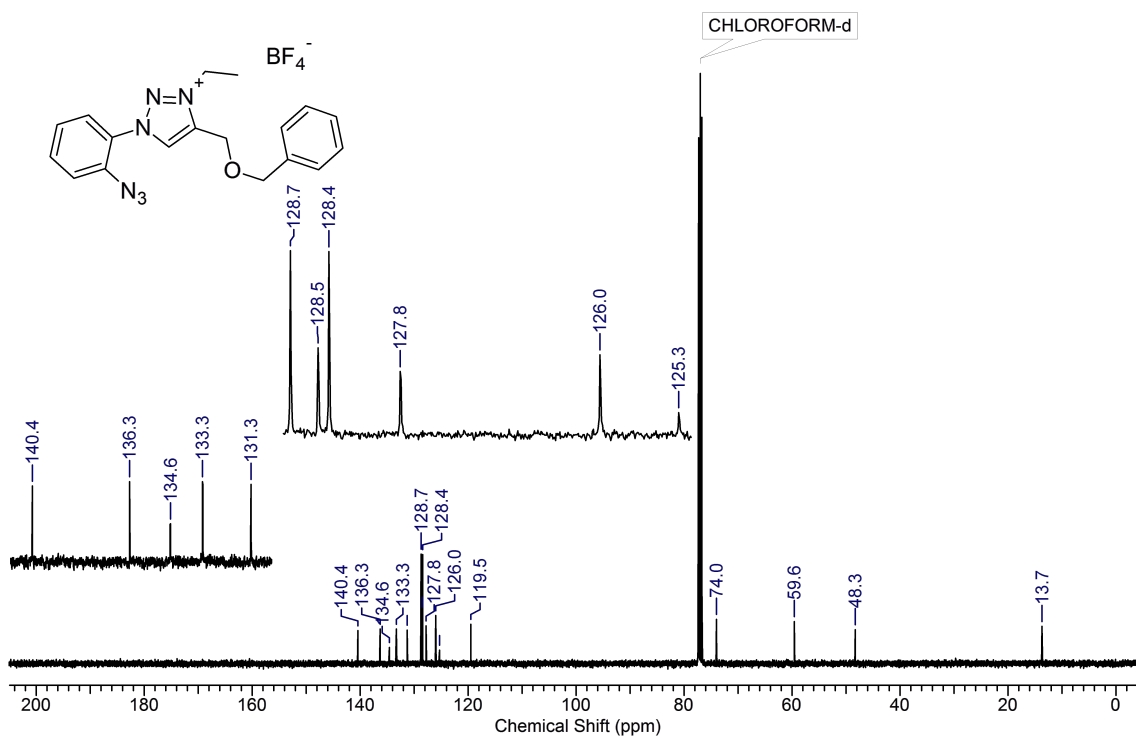


Figure B.24 –  $^{13}\text{C}$  NMR of **277c**

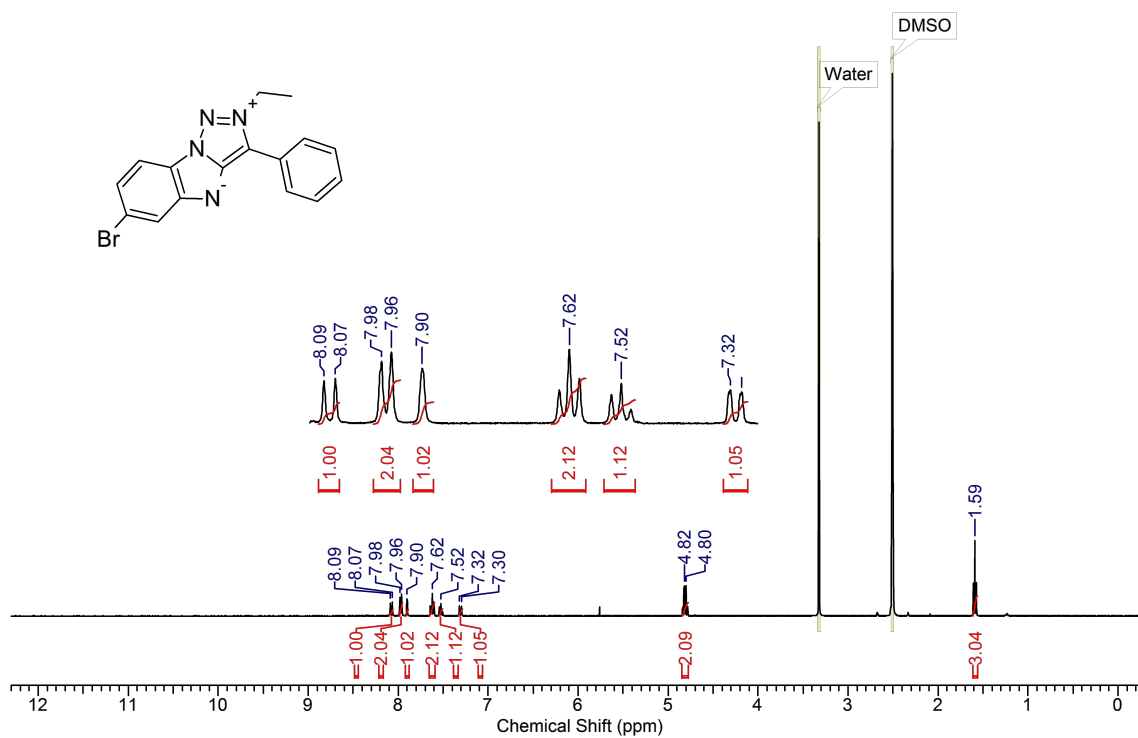


Figure B.25 – <sup>1</sup>H NMR of **278b**

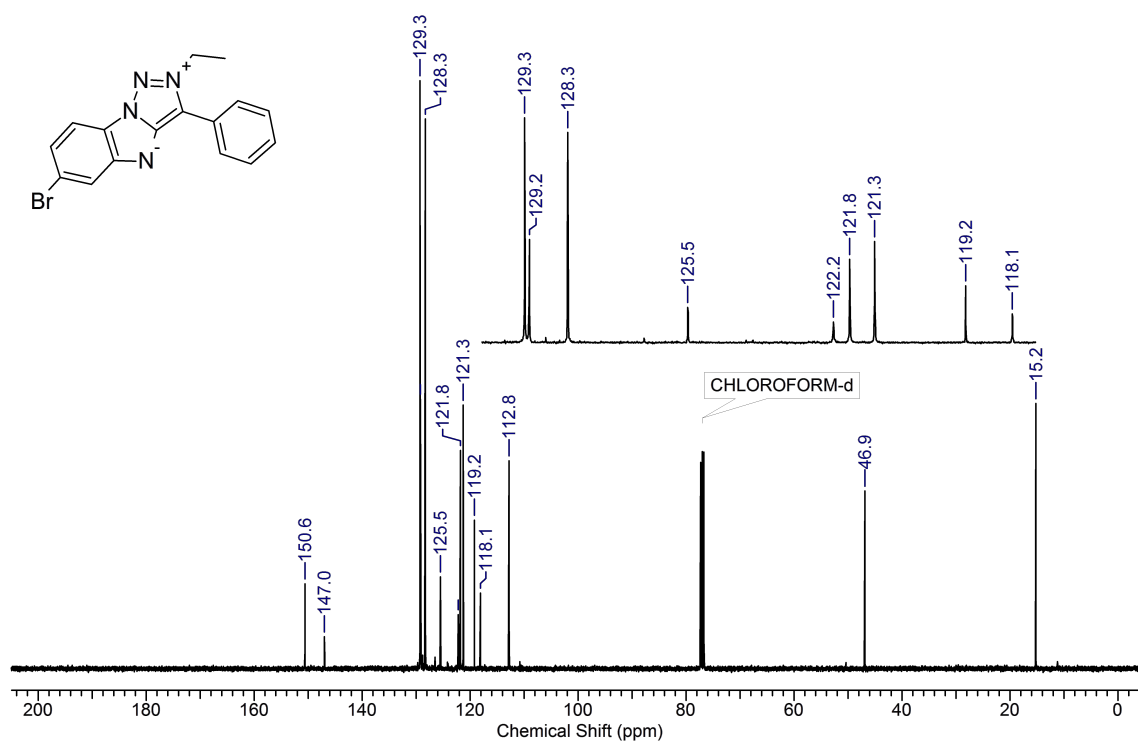


Figure B.26 – <sup>13</sup>C NMR of **278b**

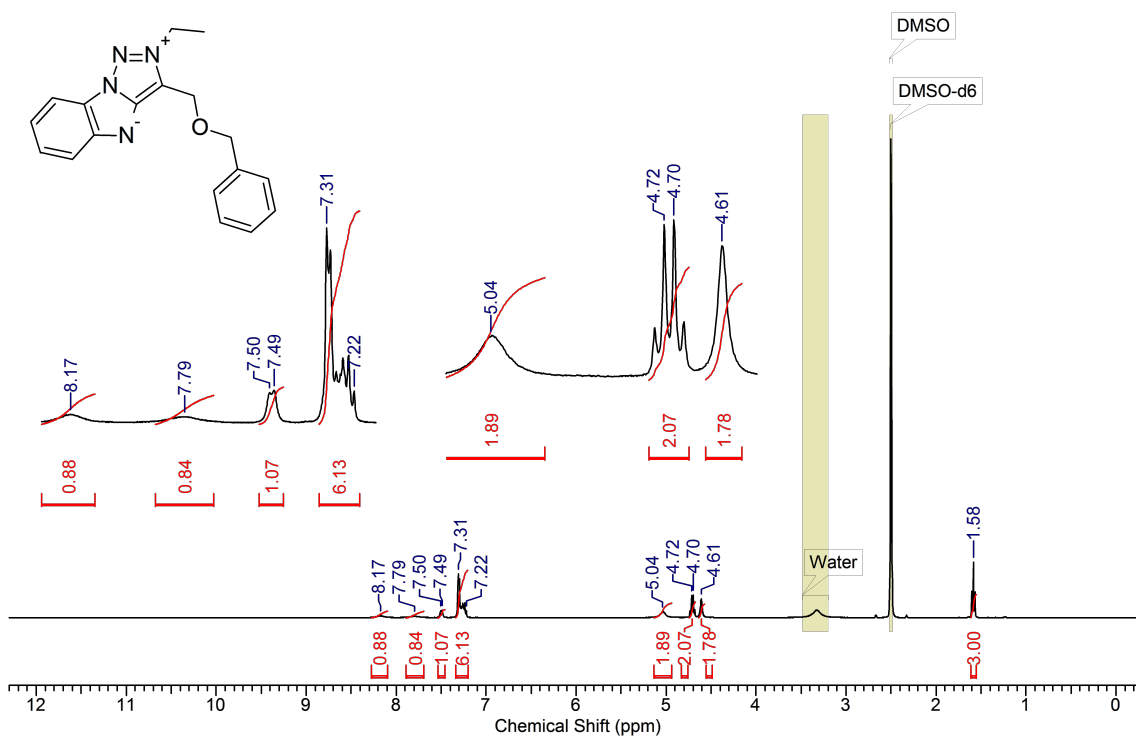


Figure B.27 – <sup>1</sup>H NMR of 278c

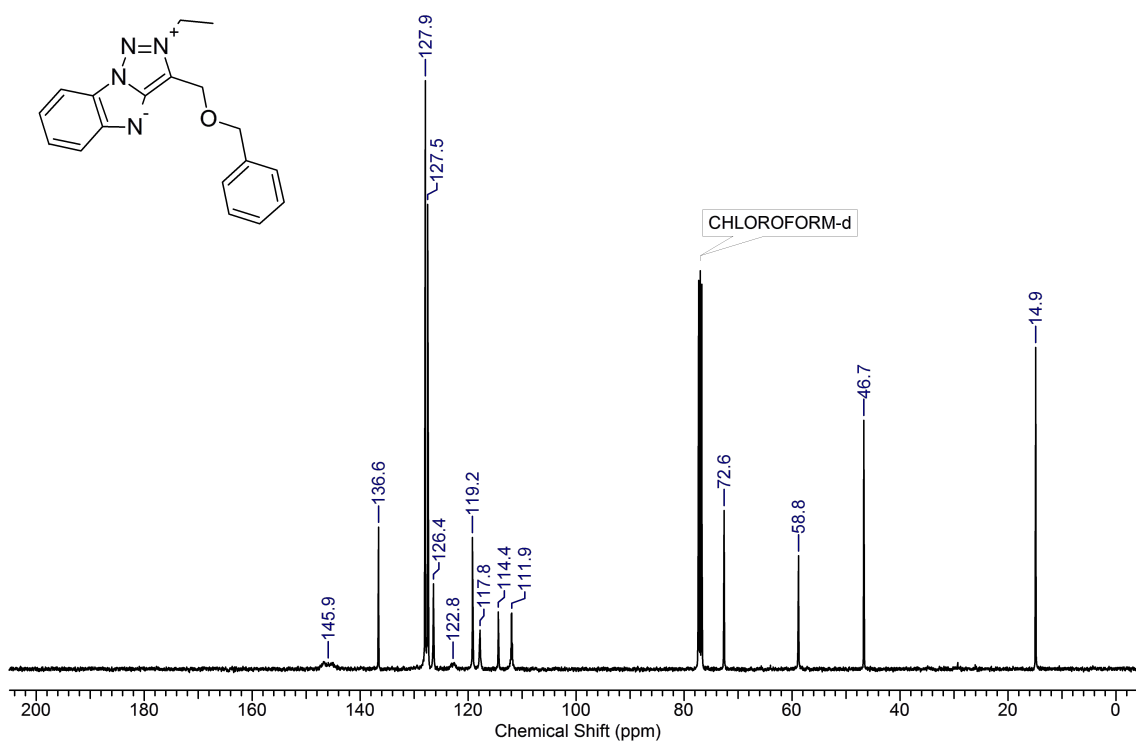


Figure B.28 – <sup>13</sup>C NMR of 278c



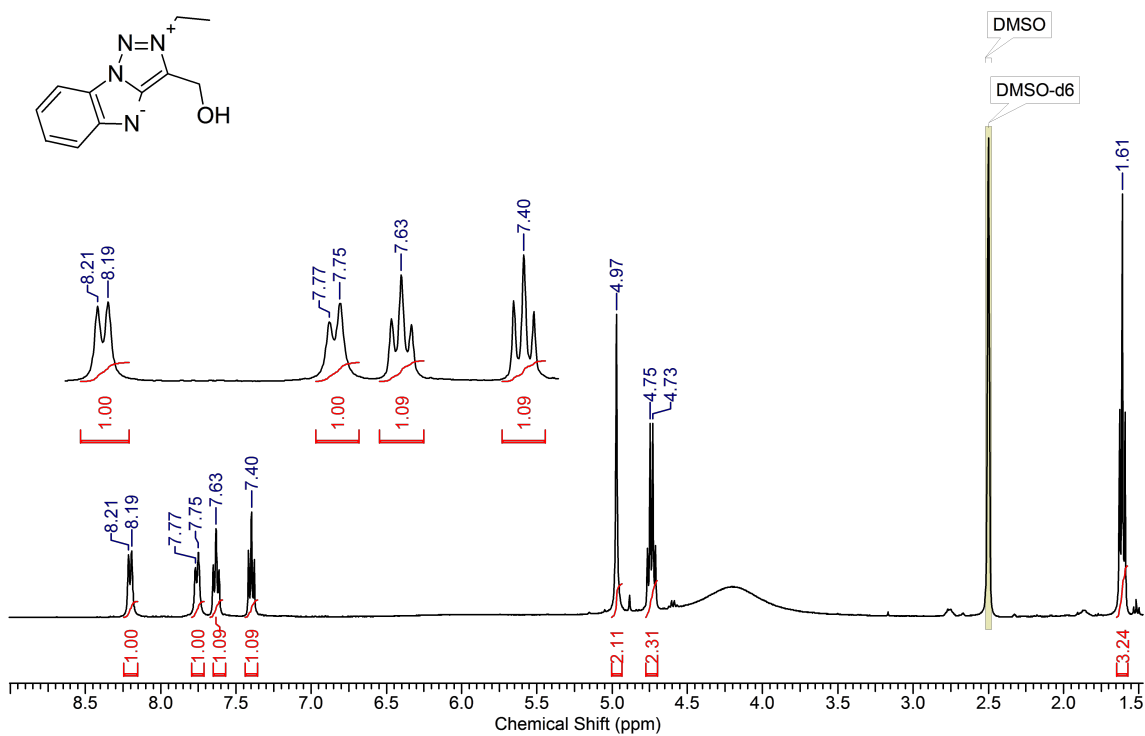


Figure B.29 – <sup>1</sup>H NMR of **278d**

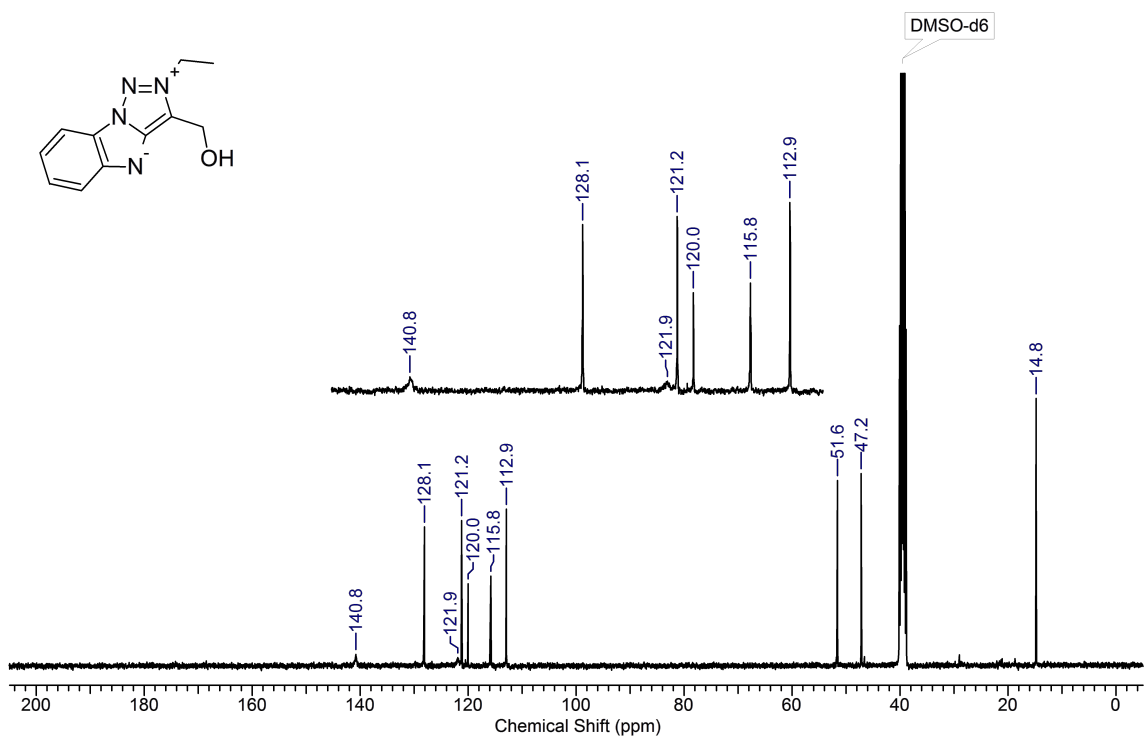


Figure B.30 – <sup>13</sup>C NMR of **278d**

## B.2.7 xyz coordinates for 278a, 278b and 278d

### 278a

	X	Y	Z
1N	1.310121	0.758025	-0.149530
2N	-0.608840	1.563249	-0.321280
3N	0.684279	1.923952	-0.349561
4N	1.097539	-1.489377	0.172386
5H	-2.487807	2.171555	-0.948272
6H	-1.144771	3.219975	-1.418231
7H	-2.221422	2.975652	1.464800
8H	-2.525970	4.325220	0.353976
9H	-0.880497	4.009393	0.940022
10C	-1.569429	2.641213	-0.594591
11C	-1.813167	3.538083	0.619682
12C	-0.837847	0.224404	-0.112268
13C	0.456673	-0.336225	-0.008741
14C	-2.120914	-0.475044	-0.045391
15C	2.607602	0.290850	-0.049267
16C	2.426500	-1.116746	0.150959
17C	3.576545	-1.917456	0.294626
18H	3.474232	-2.986845	0.448708
19C	4.823308	-1.307486	0.235843
20H	5.716481	-1.915856	0.346733
21C	4.969194	0.086733	0.035949
22H	5.964189	0.518927	-0.003302
23C	3.858009	0.910454	-0.110246
24H	3.954526	1.980164	-0.264189
25C	-2.146458	-1.828522	-0.443870
26H	-1.228244	-2.298073	-0.780721
27C	-3.330506	-2.560851	-0.392523
28H	-3.327868	-3.600505	-0.706498
29C	-4.513218	-1.967355	0.059445
30H	-5.434875	-2.540225	0.097625
31C	-4.495028	-0.635097	0.478869
32H	-5.400728	-0.170030	0.857340
33C	-3.311744	0.103365	0.436557
34H	-3.316057	1.117791	0.817705

**278b**

	X	Y	Z
1N	-0.231747	1.215217	-0.197959
2N	-2.283679	1.584470	-0.292504
3N	-1.102248	2.220169	-0.345546
4N	0.063218	-1.031347	0.061861
5H	-4.271009	1.780024	-0.845365
6H	-3.206254	3.105234	-1.328199
7H	-4.099371	2.577201	1.579646
8H	-4.730112	3.848032	0.514450
9H	-3.035412	3.888582	1.040249
10C	-3.465350	2.432336	-0.507439
11C	-3.854001	3.230849	0.737230
12C	-2.208311	0.223766	-0.116800
13C	-0.820504	-0.041329	-0.066129
14C	-3.304925	-0.741323	-0.036734
15C	1.137869	1.040573	-0.148467
16C	1.273900	-0.376604	0.013954
17C	2.570862	-0.918860	0.103923
18H	2.714065	-1.985369	0.229559
19C	3.638721	-0.040139	0.027601
20Br	5.414948	-0.742644	0.147780
21C	3.491696	1.355784	-0.134481
22H	4.371392	1.985882	-0.186937
23C	2.222130	1.914916	-0.224406
24H	2.085874	2.983956	-0.348071
25C	-3.048832	-2.055599	-0.481329
26H	-2.063100	-2.303923	-0.860313
27C	-4.043149	-3.029741	-0.423417
28H	-3.825883	-4.034557	-0.773333
29C	-5.310115	-2.720917	0.080970
30H	-6.083633	-3.481747	0.123816
31C	-5.567503	-1.429446	0.546739
32H	-6.539002	-1.184488	0.966073
33C	-4.574853	-0.449876	0.498636
34H	-4.785353	0.527823	0.916052

**278d**

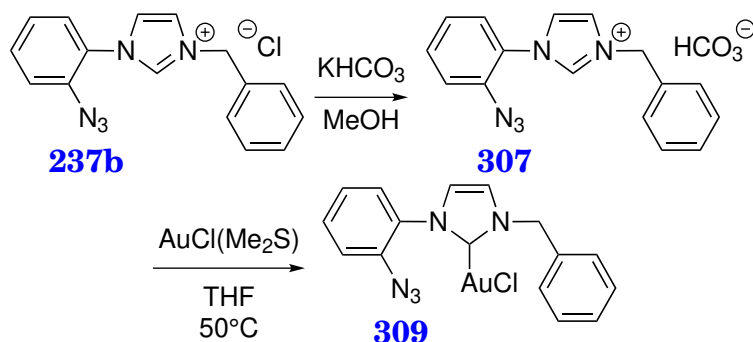
	X	Y	Z
1N	-0.352234	-0.526464	-0.179346
2N	1.715276	-0.648130	-0.411330
3N	0.630398	-1.426531	-0.322808
4N	-0.906258	1.685693	-0.035576
5H	3.706200	-0.611251	-0.974608
6H	2.874383	-2.162973	-1.191582
7H	3.686548	-0.928670	1.513518
8H	4.503088	-2.288036	0.711734
9H	2.843834	-2.487491	1.309756
10C	3.017557	-1.320205	-0.511247
11C	3.541236	-1.783100	0.848598
12C	1.474923	0.694094	-0.319362
13C	0.082587	0.804024	-0.164233
14C	2.507550	1.760590	-0.398720
15C	-1.728608	-0.512791	-0.048072
16C	-2.028915	0.887232	0.039470
17C	-3.379135	1.264261	0.182785
18H	-3.641203	2.315115	0.252263
19C	-4.347085	0.269225	0.231413
20H	-5.390646	0.550585	0.341362
21C	-4.017971	-1.105198	0.142471
22H	-4.808834	-1.847476	0.185804
23C	-2.697340	-1.517883	0.001017
24H	-2.429830	-2.567159	-0.068271
25H	3.051335	1.712244	-1.354939
26H	1.979143	2.719639	-0.356735
27H	4.020028	2.388108	0.700489
28O	3.430861	1.621738	0.693738

# Annexe C

## Fonctionnalisation de complexes métal-NHC par AAC

### C.1 Auto-click

#### C.1.1 Synthesis of gold(I) complex **309**



**307**: the imidazolium salt **237b** (1.56 g, 4.99 mmol) and  $\text{KHCO}_3$  (527 mg, 5.26 mmol) were placed in a round bottomed flask and placed in a dessicator for a day. 5 mL of anhydrous  $\text{MeOH}$  was added, the flask was stoppered and the mixture was stirred at room temperature for 48 h. The suspension was filtered over celite and condensed under reduced pressure giving **307** as a pure product (1.61 g, 96% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$  = 7.80 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz,  $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 7.72 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz,  $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 7.61 (td, 1H,  $J_1$  = 1.5 Hz,  $J_2$  = 8.3 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.54 (dd, 1H,  $J_1$  = 1.5 Hz,  $J_2$  = 8.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.49 (dd, 1H,  $J_1$  = 1.2 Hz,  $J_2$  = 8.3 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.40-7.36 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.31 (td, 1H,  $J_1$  = 1.2 Hz,  $J_2$  = 7.8 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).<sup>1</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$  = 161.5 ( $\text{HCO}_3^-$ ), 136.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.8 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 123.8 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 121.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 54.6 ( $\text{CH}_2$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2135, 2106, 1626, 1499, 1385, 1350, 1310, 1194, 990, 835.

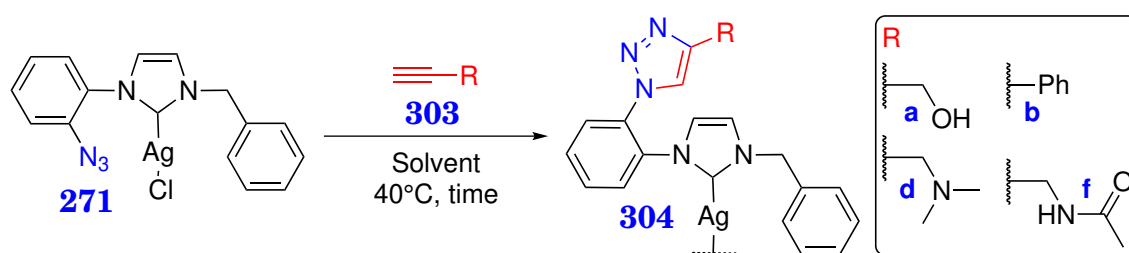
1. According to Fèvre *et al.*, the  $\text{N}_2\text{CH}$  and  $\text{HCO}_3^-$  protons could not be observed due to their rapid exchange with the deuterated solvent on the NMR time scale: M. Fèvre, J. Pinaud, A. Leteneur, Y. Gnanou, J. Vignolle and D. Taton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6776-6784.

**309**: the imidazolium salt **307** (200 mg, 0.593 mmol) and AuCl(Me<sub>2</sub>S) were suspended in 9 mL of THF. The mixture was stirred for 2 h at 50°C. The resulting suspension was filtered over silica gel (eluted with THF). The gold(I) complex was obtained pure as a yellow solid (230 mg, quant.).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.60 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 1.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.55 (td, 1H, *J*<sub>1</sub> = 1.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.43-7.39 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.31 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.10 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, CH<sub>im</sub>), 7.02 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, CH<sub>im</sub>), 5.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2133, 2102, 1501, 1454, 1300, 1238, 1096, 903, 756, 729.

## C.1.2 Silver auto-click



The silver complex **271** (130 mg, 0.311 mmol) was dissolved in 3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (which was previously treated with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and filtered). The alkyne (1.3 eq.) was added and the reaction mixture was heated at 40°C. Then it was filtered over celite and condensed under reduced pressure

Hereafter are the <sup>1</sup>H NMR characterization of the compound. For those which have been isolated, the isolated weight is reported.

**304a**: The product can be purified by dissolving it in 3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> followed by a slow addition of Et<sub>2</sub>O (≈ 15 mL). The pure product is obtained (98 mg)<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.96 (bs, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.77 (bs, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.57 (s, 1H, H<sub>im</sub>), 7.46 (s, 1H, H<sub>im</sub>), 7.33 (bs, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.13 (bs, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.33-5.26 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph + OH), 4.49 (d, 2H, *J* = 4.9 Hz, CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 180.7 (C<sub>carbene</sub>), 148.4 (C<sub>qar</sub>), 136.7 (C<sub>qar</sub>), 134.2 (C<sub>qar</sub>), 133.0 (C<sub>qar</sub>), 130.8 (CH<sub>ar</sub>), 130.7 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.7 (CH<sub>ar</sub>), 127.9 (CH<sub>ar</sub>), 127.2 (CH<sub>ar</sub>), 124.1 (CH<sub>ar</sub>), 124.1 (CH<sub>ar</sub>), 122.6 (CH<sub>triazole</sub>), 54.9 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH<sub>2</sub>).

### **304b**:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.64 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.92-7.76 (m, 6H, H<sub>ar</sub>)<sup>3</sup>, 7.56 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H<sub>im</sub>), 7.53 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H<sub>im</sub>), 7.50-7.45 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.42-7.36 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.22-7.05 (m, 4H, H<sub>ar</sub>)<sup>3</sup>, 5.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2924, 1709, 1516, 1454, 1416, 1362, 1223, 1026, 764, 733.

ESI-HRMS: calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> 378.1713, found: 378.1709 (protonated ligand).

<sup>2</sup>. The recrystallization is not easily reproducible because the product precipitated as a pasty solid.

<sup>3</sup>. Due to signal broadening, the integration is not precise.

**304d:** 109 mg.

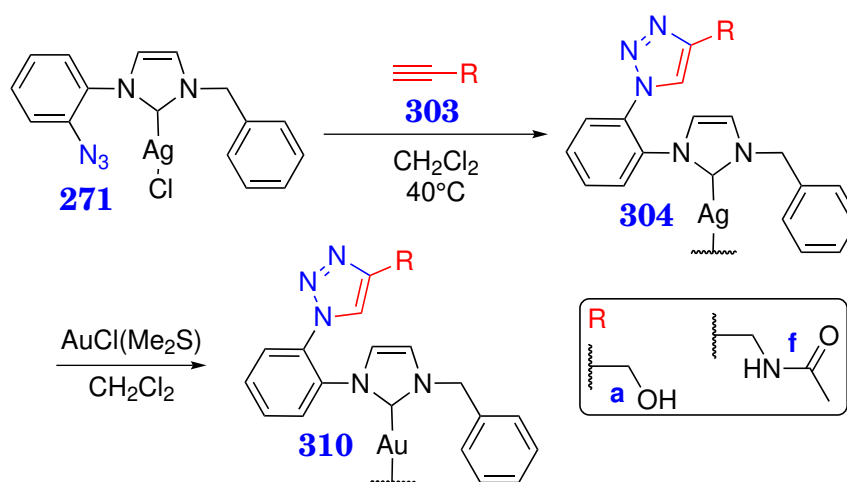
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 7.97 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ), 7.81 (bs, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.59 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.44 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.39-7.32 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.21 (bs, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.32 (bs, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.05 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2924, 2855, 1512, 1454, 1234, 1030, 768, 729.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6$   $[\text{M}]^+$  359.1979, found: 359.1978. (protonated ligand).

**304f:** 152 mg.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 8.32 (t, 1H,  $J$  = 3.9 Hz, NH), 7.94 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ), 7.85-7.72 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.58 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.46 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.40-7.30 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.18 (bs, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 53.1 (bs, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.24 (d, 2H,  $J$  = 5.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



The silver complex **271** (130 mg, 0.311 mmol) was dissolved in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (which was previously treated with  $\text{K}_2\text{CO}_3$  and filtered). The alkyne (1.3 eq.) was added and the reaction mixture was heated at  $40^\circ\text{C}$ . Then it was filtered over celite and condensed under reduced pressure. The crude product was dissolved in 6 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and  $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$  (96.8 mg, 0.329 mmol) was added. After 2 h at room temperature, the mixture was filtered over celite and the resulting solution was condensed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (eluent: see below).

**310a:**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5, 110 mg

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 8.03 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ), 7.88 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.84-7.77 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.63 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.57 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.41-7.32 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.21 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.32 (t, 1H,  $J$  = 5.6 Hz, OH), 4.52 (d, 2H,  $J$  = 5.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 170.6 ( $\text{C}_{\text{carbene}}$ ), 148.3 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 136.2 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{qar}}$ ), 131.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 124.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{triazole}}$ ), 54.8 ( $\text{CH}_2$ ), 53.6 ( $\text{CH}_2$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1516, 1451, 1424, 1242, 1028, 768, 731, 714.

**310f**: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 7:3, 184 mg

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.34 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, NH), 7.98 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.88 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.83-7.77 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.64 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H<sub>im</sub>), 7.56 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H<sub>im</sub>), 7.42-7.32 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H<sub>ar</sub>), 5.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.26 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>N), 1.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

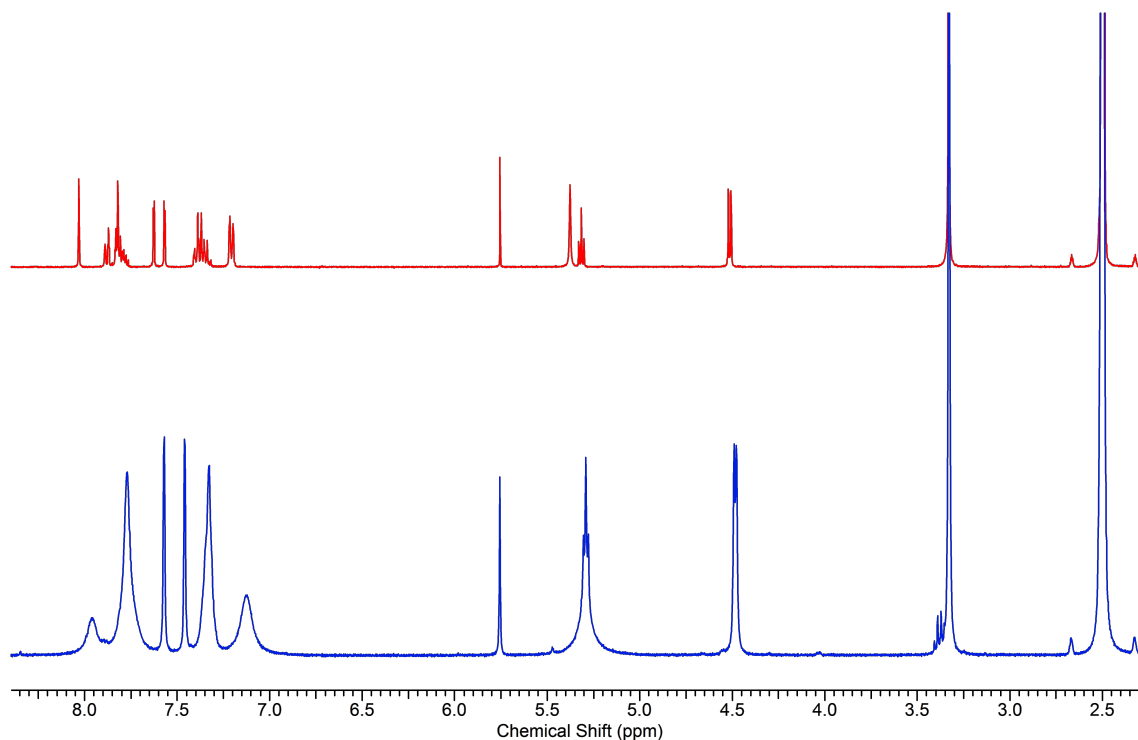


Schéma C.1 – <sup>1</sup>H NMR spectrum of compounds **304a** (blue) and **310a** (red) recorded in DMSO-d<sub>6</sub>.



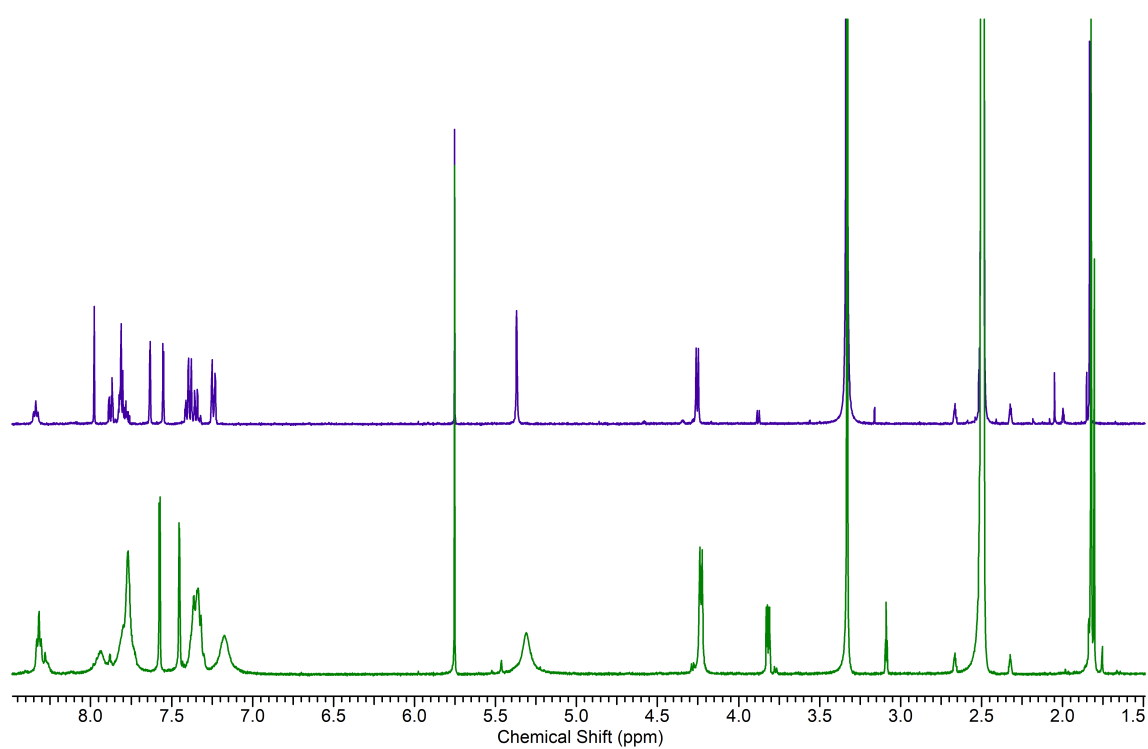


Schéma C.2 – <sup>1</sup>H NMR spectrum of compounds **304f** (green) et **310f** (purple) recorded in DMSO-d<sub>6</sub>.

### C.1.3 X-ray crystallography

A specimen of  $C_{16}H_{13}AuClN_5$ , approximate dimensions  $0.070$  mm  $\times$   $0.148$  mm  $\times$   $0.222$  mm, was used for the X-ray crystallographic analysis. The X-ray intensity data were measured.

The total exposure time was 9.14 hours. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a narrow-frame algorithm. The integration of the data using a **monoclinic** unit cell yielded a total of **68414** reflections to a maximum  $\theta$  angle of  **$33.15^\circ$**  ( **$0.65$  Å** resolution), of which **5825** were independent (average redundancy **11.745**, completeness = **95.9%**,  $R_{\text{int}} = 4.53\%$ ,  $R_{\text{sig}} = 2.54\%$ ) and **4789** (**82.21%**) were greater than  $2\sigma(F^2)$ . The final cell constants of  $\underline{a} = 13.416(3)$  Å,  $\underline{b} = 8.3872(19)$  Å,  $\underline{c} = 14.814(4)$  Å,  $\beta = 107.282(9)^\circ$ , volume = **1591.7(6)** Å<sup>3</sup>, are based upon the refinement of the XYZ-centroids of **1026** reflections above  $20\sigma(I)$  with  $6.895^\circ < 2\theta < 63.63^\circ$ . Data were corrected for absorption effects using the Numerical Mu From Formula method (SADABS). The ratio of minimum to maximum apparent transmission was **0.391**. The calculated minimum and maximum transmission coefficients (based on crystal size) are **0.2290** and **0.5590**.

The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on  $F^2$  with **208** variables converged at  $R1 = 2.41\%$ , for the observed data and  $wR2 = 8.23\%$  for all data. The goodness-of-fit was **1.156**. The largest peak in the final difference electron density synthesis was  **$1.718$  e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>** and the largest hole was  **$-0.990$  e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>** with an RMS deviation of  **$0.330$  e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>**. On the basis of the final model, the calculated density was  **$2.119$  g/cm<sup>3</sup>** and  $F(000)$ , **960 e<sup>-</sup>**.

Table C.1 – Sample and crystal data for **309**.

Chemical formula	$C_{16}H_{13}AuClN_5$	
Formula weight	507.73 g/mol	
Temperature	170(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.070 $\times$ 0.148 $\times$ 0.222 mm	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 1 21/n 1	
Unit cell dimensions	$a = 13.416(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8.3872(19)$ Å	$\beta = 107.282(9)^\circ$
	$c = 14.814(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1591.7(6) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	2.119 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	9.416 mm <sup>-1</sup>	
$F(000)$	960	

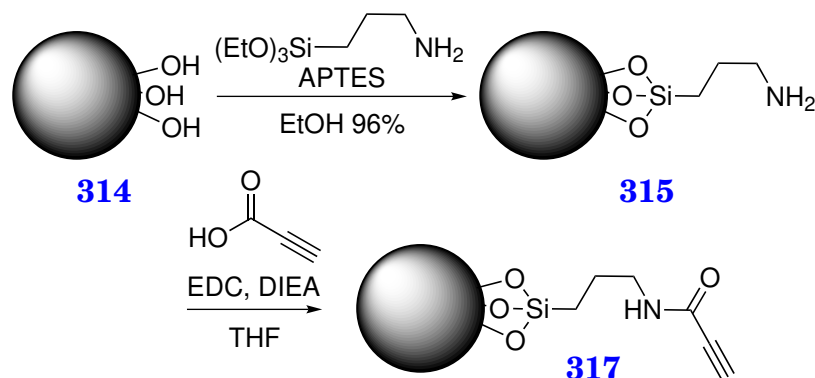
Table C.2 – Data collection and structure refinement for [Ag(IPr)(PCy<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>).

Theta range for data collection	1.80 to 33.15°
Index ranges	-19<=h<=20, -12<=k<=12, -22<=l<=22
Reflections collected	68414
Independent reflections	5825 [R(int) = 0.0453]
Coverage of independent reflections	95.9%
Absorption correction	Numerical Mu From Formula
Max. and min. transmission	0.5590 and 0.2290
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Refinement program	SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)
Function minimized	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	5825 / 0 / 208
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.156
$\Delta/\sigma_{max}$	0.003
Final R indices	4789 data; I>2 $\sigma$ (I) R1 = 0.0241, wR2 = 0.0599 all data R1 = 0.0387, wR2 = 0.0823
Weighting scheme	w=1/[ $\sigma^2(F_o^2)+(0.0446P)^2+0.6686P$ ] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
Largest diff. peak and hole	1.718 and -0.990 eÅ <sup>-3</sup>
R.M.S. deviation from mean	0.330 eÅ <sup>-3</sup>

## C.2 Complexes Cu<sup>I</sup>–NHC greffés sur des nanoparticules magnétiques

### C.2.1 Synthesis of the catalysts

#### C.2.1.1 Synthesis of the nanoparticles

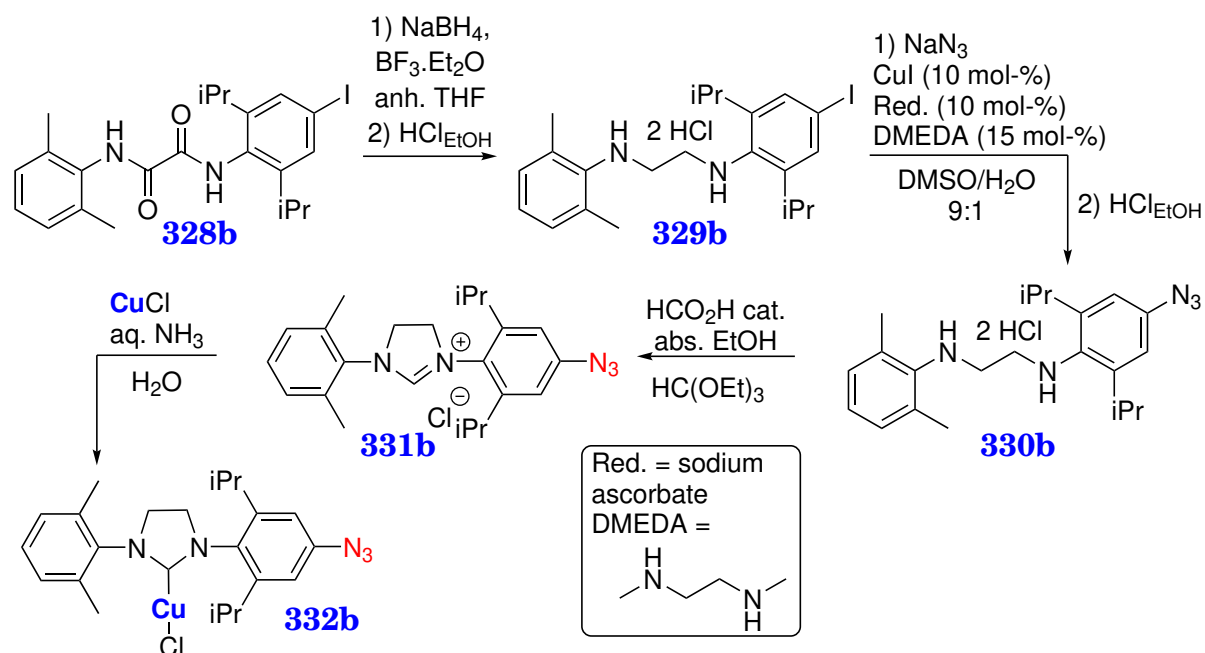


**314**: In a 500 mL three-necked round bottomed flask, 4.98 g (125 mmol) of NaOH was dissolved in 250 mL of distilled water. This solution was degassed with argon while stirring with a mechanical stirrer at 40°C. FeCl<sub>3</sub> anh. (3.909 g, 24.1 mmol) and FeCl<sub>2</sub> · 4 H<sub>2</sub>O (2.479 g, 12.5 mmol) were dissolved in 0.4 mol/L aqueous HCl. The resulting solution was added dropwise. Once the addition was finished, the temperature was set to 80°C and the mixture was stirred for 1 h. Then it was cooled in a room temperature water bath while still stirring. A 1.2 T magnet was put under the flask and the product was allowed to settle. The supernatant was removed. The magnetic nanoparticles were washed 2 times with 250 mL of water with 10 min mechanical stirring each time. Then they were washed with 250 mL and put in an ultrasonic bath for 10 min. The supernatant was removed and the nanoparticles were washed 3 more times with EtOH (2 × 250 mL and 1 × 100 mL) with 10 min in the ultrasonic bath for each washing. The product was finally dried under reduced pressure giving 1.681 g (yield: 58%) of **314**.

**315**: In a 500 mL round bottomed flask, 982 mg of nanoparticles **314** were suspended in 300 mL of EtOH 96%. The mixture was sonicated for 20 min in an ice-bath. APTES (6 mL) was added. After 1 h of sonication in an ice-bath, a 1.2 T magnet was put under the flask and the product was allowed to settle. The supernatant was removed and the product was washed with EtOH 96% (4 × 60 mL) with 10 min sonication. The nanoparticles were dried under vacuum, giving 837 mg of **315**.

**317**: In a 250 mL round bottomed flask, nanoparticles **315** (403 mg) and 0.4 mL of DIEA were suspended in 120 mL of THF and sonicated for 45 min. In another flask, 73.8 mg (1.05 mmol) of propiolic acid and 0.41 mL (2.34 mmol) of EDC in 20 mL of THF were sonicated for 10 min. The content of this flask was added to the previous one. After checking the basicity of the mixture, it was sonicated for 16 h. After magnetic decanting of the product, the supernatant was removed and the product was washed with THF (4 × 120 mL) with 10 min sonication for each washing. The nanoparticles were dried, giving 398 mg of **317**.

### C.2.1.2 Synthesis of the copper(I) complexes



**329b**: Diamide **328b** and NaBH<sub>4</sub> were added to 50 mL of anhydrous THF. The solution was cooled to 0°C and BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O was added dropwise. A gaseous release was observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then refluxed overnight. The mixture was cooled to 0°C and treated with 15 mL of a 1:4 mixture of 35% aq. HCl and methanol under vigorous stirring and then evaporated to dryness. 1 M NaOH (100 mL) was added and extraction with 3 × 100 mL Et<sub>2</sub>O was performed. Drying over MgSO<sub>4</sub> and evaporation in vacuo afforded a brownish solid. This material was treated under vigorous stirring with an ethanolic HCl solution – freshly prepared by adding with caution at 0°C 2.22 mL (31 mmol) of acetyl chloride to 25 mL of absolute ethanol. A precipitate was formed, 10 mL of anhydrous ethanol was added because the resulting solution was too sluggish. The product was isolated as a light brown solid (3.60 g, 66% yield).  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.37 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.24-7.17 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 3.49 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.26-3.16 (m, 4H, CH<sub>2</sub> + CH), 2.48 (s, 6H, CH<sub>3,Me</sub>), 1.13 (d, 12H, J = 6.6 Hz, CH<sub>3,iPr</sub>).

**330b**: The diammonium salt **329b** (3.807 g, 7.27 mmol) was neutralized by taking it up in 60 mL of saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with 60 mL of Et<sub>2</sub>O. The organic phases were dried and condensed under vacuum. The product was dissolved in 32 mL of DMSO. NaOH (59.2 mg, 1.48 mmol), NaN<sub>3</sub> (950 mg, 14.6 mmol), ascorbic acid (255 mg, 1.45 mmol), N,N'-dimethylethylenediamine (117 μL, 1.64 mmol) were dissolved in 8 mL of water. This solution was added to the previous one and 10 mL of DMSO were added to allow full dissolution. The resulting solution was degassed with argon. CuI (137 mg, 0.719 mmol) was added and the mixture was heated at 70°C for 3 h. Then the mixture was cooled to room temperature and 100 mL of saturated aq. NaCl was added. The resulting solution was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL). The organic phase was washed with 2 × 50 mL of saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl and 2 × 50 mL of water. The organic phase was then

dried over  $\text{MgSO}_4$ , condensed under reduced pressure. The resulting product was treated under vigorous stirring with an ethanolic HCl solution – freshly prepared by adding with caution at  $0^\circ\text{C}$  2.22 mL (23 mmol) of acetyl chloride to 16 mL of absolute ethanol. The resulting solid was filtered and washed with tBuOMe giving **330b** (2.27 g, 71% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 7.15 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.82 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.47 (t, 2H,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.29 (hept, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, CH), 3.14 (t, 2H,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.44 (s, 6H,  $\text{CH}_{3,\text{Me}}$ ), 1.15 (d, 12H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_{3,\text{iPr}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 145.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 115.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 48.2 ( $\text{CH}_2$ ), 47.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 (CH), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.16 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2969-2359 (broad band), 2126, 1560, 1471, 1458, 1348, 1200.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_5$  [ $\text{M}^+\text{H}$ ] $^+$  366.2652, found: 366.2653.

**331b**: The diammonium salt **330b** (2.27 g, 5.18 mmol) was suspended in 30 mL of  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  and 15 mL of absolute EtOH. 50  $\mu\text{L}$  of formic acid was added and the resulting mixture was refluxed 2 h. Then it was evaporated to dryness and the product was triturated with AcOEt to afford the pure product **331b** as a white solid (1.64 g, 77% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 9.36 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{im}}$ ), 7.38 (t, 1H,  $J$  = 7.5 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.31 (d, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.11 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.60-4.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.49-4.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.06 (hept, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, CH), 2.38 (s, 6H,  $\text{CH}_{3,\text{Me}}$ ), 1.33 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_{3,\text{iPr}}$ ), 1.20 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_{3,\text{iPr}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 160.3 ( $\text{CH}_{\text{im}}$ ), 148.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 142.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 115.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 53.6 ( $\text{CH}_2$ ), 51.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 (CH), 24.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2969, 2766, 2114, 1614, 1472, 1337, 1254, 806.

ESI-HRMS: calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5$  [ $\text{M}$ ] $^+$  376.2496, found: 376.2497.

**332b**: The imidazolium salt **331b** was suspended in 20 mL of water. CuCl (241 mg, 2.43 mmol) was added and the resulting suspension was degassed with argon. 0.85 mL aqueous ammonia (12 mmol, 14.2 M) was added, the reaction vessel was degassed for one more minute and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After completion, an extraction with dichloromethane ( $3 \times 20$  mL) was performed. The product was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and condensed under vacuum. The crude product was suspended in EtOH and stirred for 30 min. The resulting solid was filtered and washed with EtOH giving pure **332b** (650 mg, 68% yield).

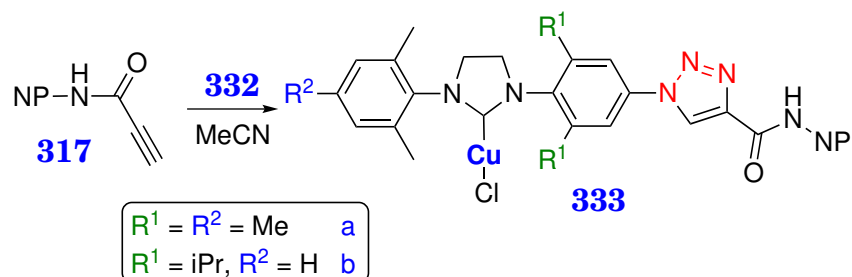
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 7.27-7.22 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.02 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.15-4.09 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.04-3.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (hept, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, CH), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_{3,\text{Me}}$ ), 1.30 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_{3,\text{iPr}}$ ), 1.28 (d, 6H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_{3,\text{iPr}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 200.8 ( $\text{C}_{\text{carbene}}$ ), 148.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 115.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 53.5 ( $\text{CH}_2$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 (CH), 24.7 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (neat):  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2960, 2099, 1595, 1481, 1472, 1341, 1323, 1265, 1252, 880.

ESI-HRMS: calcd. for  $C_{23}H_{29}ClCuN_5 - Cl + MeCN [M]^+$  479.1979, found: 479.1979.<sup>4</sup>

### C.2.1.3 Fonctionnalization of the copper(I) complexes



**333:** In a 5 mL round bottom flask, 100 mg of nanoparticles **317** and 50 mg of complex **332** were suspended in 2 mL of acetonitrile. The resulting suspension was sonicated for 6 h. After magnetic decanting of the product, the supernatant was removed and the product was washed with acetonitrile ( $2 \times 2$  mL) with 10 min in the ultrasonic bath for each washing. The nanoparticles were dried, giving 105 mg of **333a** or 95 mg of **333b**.

## C.2.2 Kaiser test

### Solution A:

— 5.0 g (53.1 mmol) of phenol was dissolved in absolute ethanol (*qs* 10 mL).

### Solution B:

— 0.5 mL of aqueous KCN 1 mM (0.5 mmol) was dissolved in pyridine (*qs* 25 mL).

### Solution C:

— 1.25 g of ninhydrine (7.02 mmol) was dissolved in absolute ethanol (*qs* 25 mL).

13.6 mg of NPs were suspended in an Ace Pressure Tube with:

- 750  $\mu\text{L}$  of solution A
- 1000  $\mu\text{L}$  of solution B
- 750  $\mu\text{L}$  of solution C

The resulting suspension was sonicated for 30 min then heated at 120°C for 30 min. It was transferred in a flask and absolute ethanol was added (*qs* 50 mL). The suspension was settled over a NdFeB magnet. Approx. 3 mL were used to perform the UV analysis.

The absorbance was correlated using a calibration curve which was obtained by doing the test with solutions of known concentration of *n*-hexylamine (Figure C.1).

4. In electrospray, instead of detecting the complex  $\text{Cu}(\text{NHC})\text{Cl}$ , the structure detected was obtained through loss of  $\text{Cl}^-$  and gain of MeCN, present in the apparatus, giving  $[\text{Cu}(\text{NHC})(\text{MeCN})]^+$

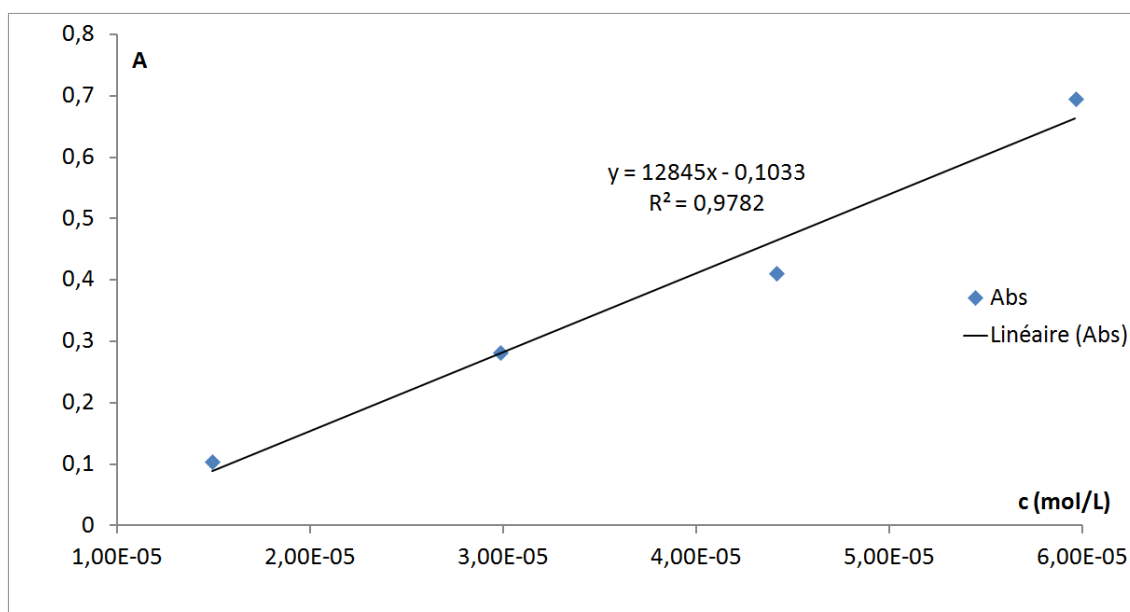


Figure C.1 – Calibration curve for the Kaiser test.

A 0.5 mol/L solution of *n*-hexylamine in absolute ethanol was prepared. Some of it was added in an Ace Pressure Tube with:

- 750  $\mu\text{L}$  of solution A
- 1000  $\mu\text{L}$  of solution B
- 750  $\mu\text{L}$  of solution C

The resulting solution was sonicated for 30 min then heated at 120°C for 30 min. It was transferred in a flask and absolute ethanol was added. Approx. 3 mL were used to perform the UV analysis. The amount of *n*-hexylamine, absolute ethanol and the final concentration of the solution are reported in Table C.3.

Table C.3 – Amount of the 0.5 mol/L *n*-hexylamine solution, absolute ethanol and the final concentration of the solution used.

$V_{n\text{-hexylamine}}$ ( $\mu\text{L}$ )	$V_{\text{ethanol}}$ (mL)	concentration (mol L <sup>-1</sup> )
3	100	$1.49 \cdot 10^{-5}$
3	50	$2.98 \cdot 10^{-5}$
4.5	50	$4.41 \cdot 10^{-5}$
6	50	$5.97 \cdot 10^{-5}$

To each measured absorbance is removed the value of a blank which is obtained from this test with unfunctionalized nanoparticles.

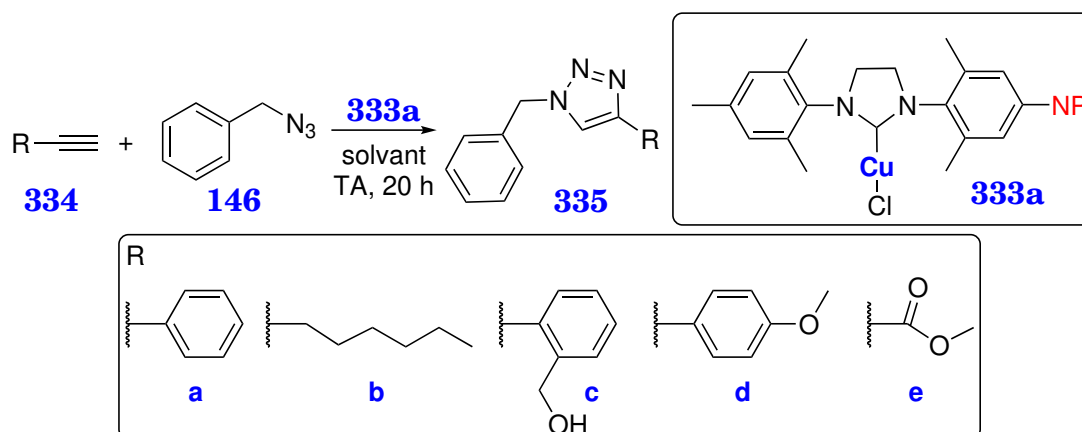
### C.2.3 Copper titration

In a tube, 20 mg of nanoparticles and 100  $\mu\text{L}$  of HNO<sub>3</sub> 68% were introduced. The mixture was sonicated for 3 min. It was diluted with 2 mL of water and sonicated again for 2 min. The suspension was allowed to settle over a magnet. The supernatant was placed in a flask and the nanoparticles were washed twice more with 2 mL of water with 2 min of sonication for each washing. The supernatant



was neutralized with NaOH 8M until pH 5.5. water is added (*qs* 10 mL). The supernatant was analysed in ICP.<sup>5</sup>

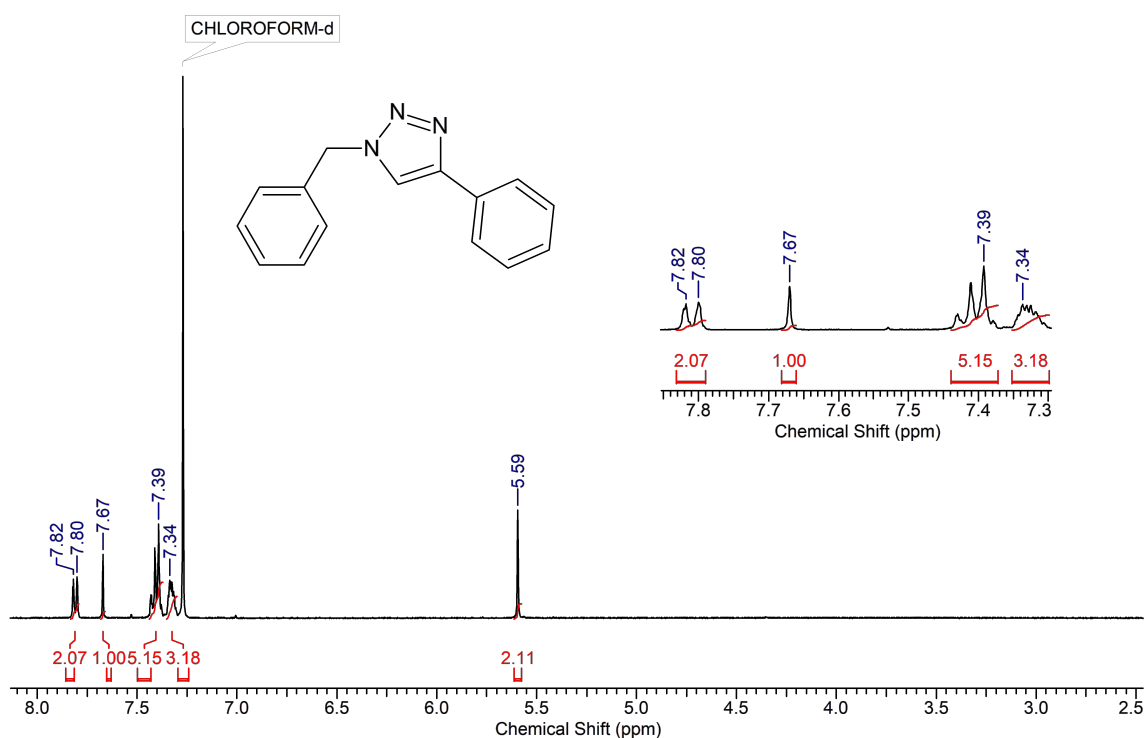
## C.2.4 Catalysis experiments



1 mmol of benzyl azide, 1 mmol of alkyne and 20 mg of nanoparticles **333a** were suspended in 1 mL of water. The mixture was stirred with a mechanical shaker for 20 h. Acetone was added and the suspension was allowed to settle over a magnet. The supernatant was removed and the nanoparticles were washed twice with acetone with 10 min shaking for each washing. The organic phase was condensed under vacuum.

**335a**: 93% yield.

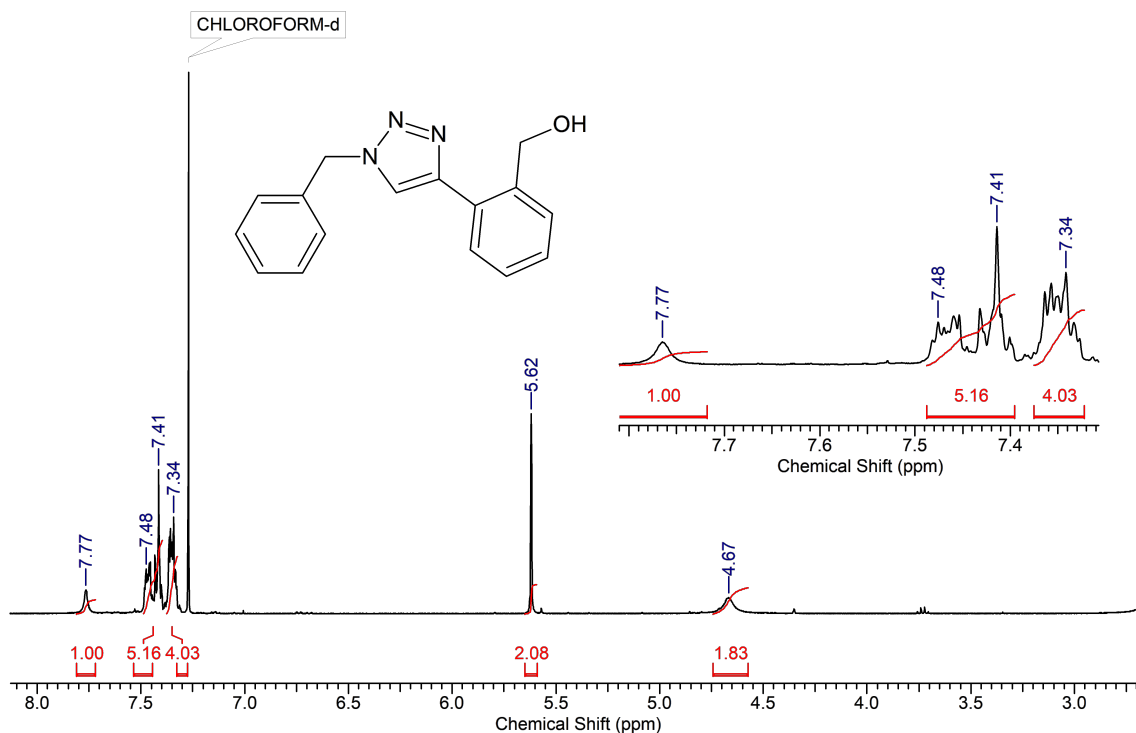
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.81 (d, 2H,  $J$  = 7.3 Hz, H<sub>ar</sub>), 7.67 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 7.43-7.38 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.35-7.30 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 5.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).



5. We are waiting for the results of this analysis.

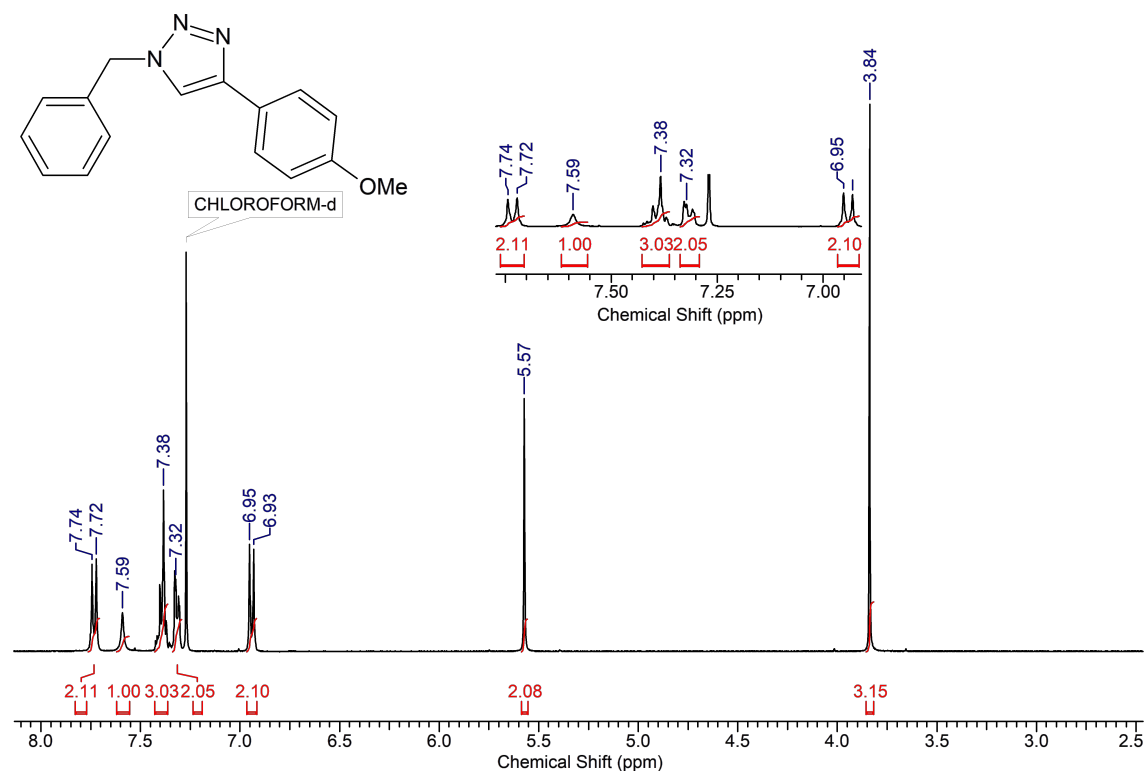
**335c**: 97% yield.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.77$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ), 7.49-7.40 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.37-7.32 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.62 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.67 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).



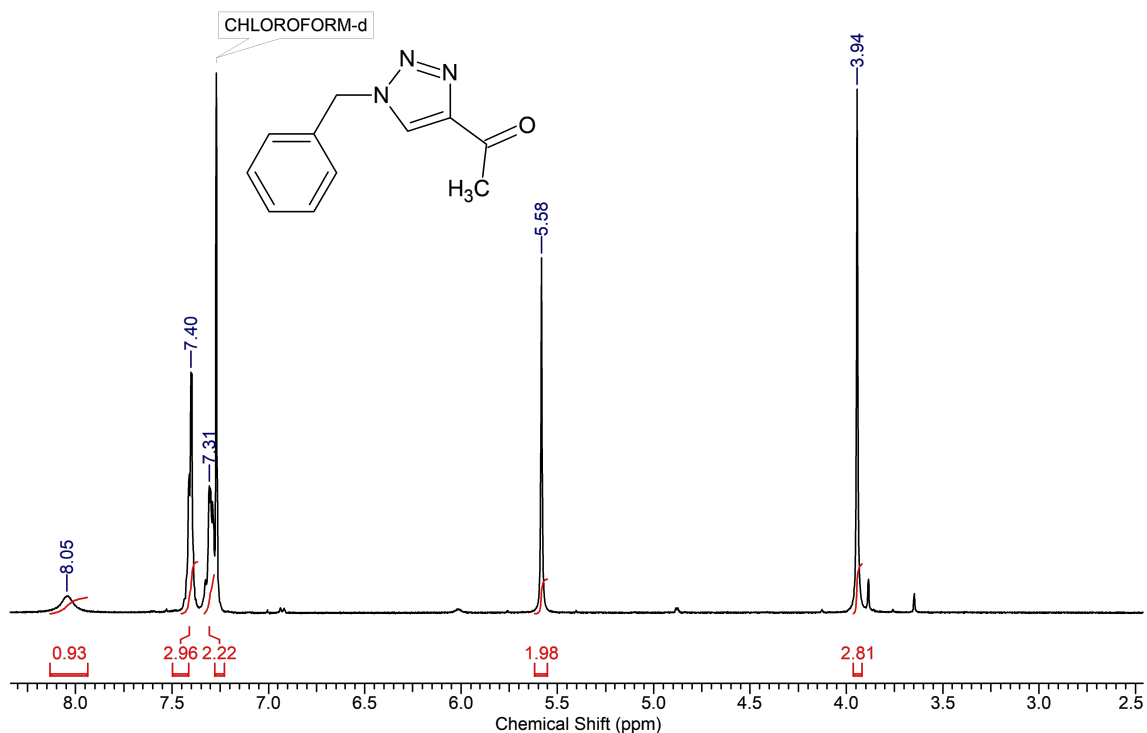
**335d**: 98% yield.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.73$  (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.59 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ), 7.43-7.36 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.34-7.29 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.57 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



**335e**: quant.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.05 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ), 7.44-7.37 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.34-7.28 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.58 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



## C.2.5 Recycling experiment

1 mmol of benzyl azide **146**, 1 mmol of phenylacetylene **334a** and 20 mg of nanoparticles **333a** were suspended in 1 mL of water. The mixture was stirred with a mechanical shaker for 20 h. Acetone was added and the suspension was allowed to settle over a magnet. The supernatant was removed and the nanoparticles were washed twice with acetone with 10 min shaking for each washing. The organic phase was condensed under vacuum. The nanoparticles were kept in their tube and dried in a dessicator. Then 1 mmol of benzyl azide **146**, 1 mmol of phenylacetylene **334a** and 1 mL of water were added. The reaction and subsequent treatment were pursued as previously.

## Résumé

---

Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) sont très utilisés pour complexer les métaux de transition. Ils quittent rarement ce rôle de ligand ancillaire et trouvent, depuis une vingtaine d'années, des applications en catalyse ou, plus récemment, en chimie médicinale.

Dans ce travail, nous discuterons d'une méthode de synthèse douce conduisant à la formation de complexes  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$  *via* une source d'argent soluble. Cette méthode nous a permis d'obtenir des complexes bien connus mais également d'accéder à une nouvelle série de complexes NHC-Ag-phosphine.

Nous présenterons également une nouvelle réaction où des NHC portant une fonction azoture à proximité du carbone du carbène quittent leur rôle de ligand ancillaire et conduisent à la formation d'hétérocycles azotés par cyclisation carbène-nitrène. Cette réaction sera présentée en détail, ainsi que la caractérisation spectroscopique concernant une sous-série de composés fluorescents obtenus par cette méthode.

Enfin, nous présenterons une stratégie de post-fonctionnalisation de complexes développée dans notre équipe. Des complexes argent(I)-NHC portant un azoture proches du centre carbénique catalysent leur propre fonctionnalisation. De plus, des complexes de cuivre(I) portant des azotures en position éloignée du centre métallique seront greffés sur des nanoparticules magnétiques pour servir de catalyseur recyclables.

Mots clés : *carbène N-hétérocyclique (NHC), carbène mésoionique (MIC), nitrène, métaux du groupe 11, catalyse, fonctionnalisation, cycloaddition azoture-alcyne*

---

## Abstract

---

*N*-heterocyclic carbenes (NHC) are widely used to complex transition metals. They rarely leave their role as ancillary ligand and find, since 20 years, applications in catalysis or, more recently, in medicinal chemistry.

In this work, we will discuss a mild synthetic method leading to the formation of  $\text{Ag}^{\text{I}}-\text{NHC}$  complexes *via* a soluble silver species. This method allowed us to obtain well known complexes but also to access a new series of NHC-Ag-phosphine complexes.

We will also present a new reaction where NHC ligands bearing an azide function close to the carbenic center leave their role as ancillary ligand and lead to the formation of nitrogen rich heterocycles by a carbene-nitrene cyclization. This reaction will be presented in detail, along with the spectroscopic characterization regarding a sub-series of fluorescent compounds obtained by this method.

Finally, we will present a post-functionalization strategy of complexes developed in our team. Silver(I)-NHC complexes tagged by an azide close to the carbenic center catalysed their own functionalization. Moreover, copper(I) complexes tagged by an azide function in a distant position from the metallic centre will be grafted on magnetic nanoparticles to act as recyclable catalysts.

Keywords: *N-heterocyclic carbene (NHC), mesoionic carbene (MIC), nitrene, group 11 metals, catalysis, functionalization, azide-alkyne cycloaddition*