



HAL
open science

Réactions intramoléculaires de formation de liaison carbone – oxygène, sur des systèmes insaturés non activés, catalysées par des complexes de terres rares

Romain Carlino

► **To cite this version:**

Romain Carlino. Réactions intramoléculaires de formation de liaison carbone – oxygène, sur des systèmes insaturés non activés, catalysées par des complexes de terres rares. Catalyse. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLS317 . tel-02984438

HAL Id: tel-02984438

<https://theses.hal.science/tel-02984438>

Submitted on 31 Oct 2020

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.

NNT : 2016SACLS317

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
"UNIVERSITE PARIS-SUD"

ECOLE DOCTORALE N° 571
Sciences chimiques
Chimie

Par

M. Romain CARLINO

Réactions intramoléculaires de formation de liaison carbone – oxygène, sur des systèmes insaturés non activés, catalysées par des complexes de terres rares

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 26 Octobre 2016 :

Composition du Jury :

M. PRIM Damien	Professeur, Université Paris Saclay	Président
M. DARCEL Christophe	Professeur, Université Rennes 1	Rapporteur
M. RENAUD Jean-Luc	Professeur, ENSICAEN	Rapporteur
Mme DESCHAMP Julia	Maitre de Conférence, Université Paris 13	Examinatrice
Mme BEZZENINE Sophie	Maitre de Conférence, Université Paris-Sud	Directeur de thèse
M. GIL Richard	Maitre de Conférence, Université Paris-Sud	Directeur de thèse

Remerciements

Ces travaux de doctorat ont été réalisés au sein de l'Equipe de Catalyse Moléculaire à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay de l'Université Paris-Sud sous la direction des Drs Sophie Bezenine et Richard Gil.

En premier lieu, je voudrais exprimer ma profonde gratitude à Damien Prim, Professeur à l'Université de Versailles Saint Quentin, qui m'a fait découvrir la catalyse et qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Je tiens à remercier Jean-Luc Renaud, Professeur à L'ENSICAEN, et Christophe Darcel, Professeur à l'Université de Rennes 1 pour avoir accepté d'évaluer ce travail ainsi qu'à Julia Deschamp, Maitre de Conférence à l'Université Paris 13 d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je souhaite adresser mes plus chaleureux remerciements à Sophie Bezenine et Richard Gil pour votre encadrement durant ces trois années. Vous avez toujours été disponibles pour discuter, que le sujet soit d'ordre scientifique ou non. D'ailleurs, ma culture cinématographique s'est bien aggrandie au cours de cette thèse. Je tiens aussi à vous remercier pour la grande liberté que vous m'avez accordée au cours de ces travaux. J'espère que cette première expérience de co-encadrement vous aura pleinement satisfaite.

Je tiens à remercier tous les permanents de l'équipe de Catalyse Moléculaire et plus particulièrement Jérôme Hannedouche pour ton aide et tes précieux conseils, ainsi qu'Emilie Kolodziej pour toute l'aide que tu as pu m'apporter au niveau des analyses ainsi que pour toutes les discussions que nous avons pu avoir et ta bonne humeur. Cela a été un plaisir de partager le même bureau que toi pendant ces trois années.

Mes remerciements vont aussi à Clément pour toutes ces blagues qui m'ont bien fait rire même si je suis sûr que tu peux faire mieux, à Guillaume pour toutes les discussions sportives, spécialement rugbyistiques, ainsi que pour m'avoir fait découvrir « Le Local ». On y retournera bientôt. Je remercie aussi Marie pour toutes ces discussions de tout et de rien qui m'ont fait un peu oublier la fatigue de la rédaction. Merci également à tous les autres non-permanents du laboratoire.

Je tiens aussi à remercier toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler. Les post-docs Violeta et Alexandre ainsi que les stagiaires Steve, Laura et Tony pour leur aide.

Je souhaite remercier Stéphane, qui m'a beaucoup aidé pendant ces trois ans, même si tu es parti du laboratoire depuis deux ans. Nos discussions scientifiques ou pas m'ont toujours aidé à y voir plus clair même si le ciel parisien ne le permettait pas trop.

Enfin je tiens à remercier toute ma famille pour m'avoir supporté et encouragé spécialement pendant les moments de rédaction où je ne devais pas être des plus aimables.

INTRODUCTION GENERALE	1
Présentation du travail de thèse	6
CHAPITRE 1	9
I. Les complexes « associatifs »	11
A. Ligands Oxygénés	11
B. Ligands phosphorés	14
C. Ligand Azotés	14
1) Ligand Pybox	15
2) Ligand Trisox	16
D. Les ligands polyhétéroatomiques	17
II. Les complexes « ioniques »	19
A. Ligands cyclopentadiényles	20
B. Ligands Oxygénés	21
1) Ligand Binaphtolate	21
a) Complexe comprenant trois ligands binaphtolates	21
b) Complexe comprenant un ligand binaphtolate	24
c) Complexe comprenant deux ligands binaphtolates	26
2) Phosphates	29
3) Ligands Salen	30
4) Ligands dioxydes	31
C. Ligands azotés	32
1) Ligands binaphtylamine	32
a) Complexe comprenant deux ligands binaphtylamine	32
b) Complexe comprenant un seul ligand binaphtylamine	33
2) Ligands comportant un squelette biphenyl	35
a) Complexes comportant deux ligands biphenylaminol	35
b) Complexes comportant un ligand biphenylamine	35
3) Ligands Salen modifiés	36

CHAPITRE 2	37
I. Réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés	39
A. Organocatalyseurs.....	39
1) Acides de Brønsted.....	39
2) Photocatalyseurs	41
B. Hydroalcoxylation catalysée par des métaux précieux.....	42
1) Palladium.....	42
2) Or.....	43
3) Ruthénium.....	44
4) Platine.....	45
C. Métaux abondants	45
1) Métaux du groupe 2	45
a) Calcium	45
2) Métaux de transition de la première ligne.....	46
a) Fer.....	46
b) Cobalt	47
c) Cuivre.....	48
3) Métaux du bloc <i>p</i>	48
a) Aluminium	48
b) Etain.....	49
c) Bismuth.....	49
D. Terres rares.....	49
II. Utilisation de deux systèmes à base de terres rares dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés	51
A. Complexes alkyls neutres de terres rares	51
1) Optimisation de la réaction.....	57
a) Effet du taux catalytique	57
b) Effet de la concentration.....	58
c) Effet du solvant.....	58
d) Effet de la température	59

e) Effet du métal	59
f) Conclusion	60
2) Généralisation de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire catalysée par le trialkyl de scandium	60
a) Phénols allyliques	60
i) Effets électroniques.....	60
ii) Effets stériques.....	61
b) Phénols allyliques présentant une substitution sur la double liaison	62
c) Alcools aliphatiques.....	64
d) Alcools possédant un effet Thorpe-Ingold	64
e) Détermination de la sélectivité de la réaction d'hydroalcoxylation	66
3) Conclusion	67
B. Utilisation des triflates de terres rares.....	68
1) Optimisation de la réaction	68
a) Effet du taux catalytique	69
b) Effet de la concentration	70
c) Effet du solvant.....	70
d) Effet de la température	71
e) Effet du métal	72
f) Conclusion	72
2) Mécanisme de la réaction d'hydroalcoxylation catalysée par le triflate de scandium	72
3) Etude de la généralité du catalyseur de triflate de scandium dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire	74
a) Phénols allyliques	74
i) Effets électroniques.....	74
ii) Effets stériques.....	75
b) Phénols allyliques présentant une substitution sur la double liaison	75
c) Alcools possédant un effet Thorpe-Ingold	76
d) Alcools aliphatiques simples.....	77
e) Réaction tandem réarrangement de Claisen – hydroalcoxylation.....	78
f) Essai de réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire	79
4) Conclusion	81

C.	Comparaison des deux systèmes	82
III.	Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes	82
A.	Métaux précieux.....	82
1)	Palladium.....	82
2)	Or.....	83
3)	Platine.....	84
4)	Argent.....	84
B.	Métaux abondants	85
1)	Calcium	85
2)	Fer.....	85
C.	Terres rares.....	86
IV.	Utilisation de deux systèmes catalytiques de terres rares dans la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes	87
A.	Complexes alkyls neutres de terres rares	87
1)	Allénols possédant un effet Thorpe-Ingold.....	87
2)	Allénols possédant des substituants sur la double liaison terminale	88
3)	Phénols alléniques.....	90
4)	Conclusion	92
B.	Utilisation des triflates de terres rares.....	92
1)	Allénols aliphatiques	92
2)	Phénols alléniques.....	93
3)	Conclusion	94
V.	Réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés	95
A.	Organocatalyseurs.....	95
B.	Hydroacylalcoxylation catalysée par des métaux précieux.....	96
C.	Hydroacylalcoxylation catalysée par des métaux abondants	98
VI.	Utilisation de deux systèmes à base de terres rares dans la réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés	98

A.	Complexes alkyls neutres de terres rares	99
1)	Acides carboxyliques aliphatiques	99
2)	Acides carboxyliques aliphatiques possédant un effet Thorpe-Ingold	100
3)	Acides benzoïques	102
4)	Conclusion	103
B.	Utilisation des triflates de terres rares	103
1)	Optimisation de la réaction	104
a)	Effet du taux catalytique	104
b)	Effet du solvant	104
c)	Effet de la température	105
d)	Effet du métal	106
e)	Conclusion	107
2)	Etude de la généralité du catalyseur de triflate de scandium dans la réaction d'hydroacylcoxylation intramoléculaire	107
a)	Acides carboxyliques aliphatiques	107
b)	Acides carboxyliques possédant une substitution sur la double liaison	108
c)	Acides benzoïques	109
d)	Sélectivité de la réaction	110
3)	Conclusion	111
VII.	Conclusion générale du chapitre	111
	CHAPITRE 3	113
I.	Réactions de formation de liaisons carbone-oxygène énantiosélectives	115
A.	Hydroalcoxylation énantiosélective d'alcènes non activés	115
B.	Hydroalcoxylation énantiosélective d'allènes	117
1)	Or	117
2)	Palladium	118
3)	Argent	119
C.	Hydroacylcoxylation énantiosélective d'alcènes non activés	120
II.	Etude de formation énantiosélective de liaison C-O catalysée par des complexes chiraux à base de triflates de terres rares	120

A.	Ligands Oxygénés	121
1)	Ligand binaphtol.....	121
2)	Ligands binaphtols substitués en 3 et 3' par des groupements aromatiques.....	122
3)	Ligands binaphtols substitués sur l'oxygène	123
4)	Acides phosphoriques	125
5)	Acide tartrique.....	125
6)	<i>N,N'</i> -dioxydes	126
B.	Ligands azotés	128
1)	Bipyridine.....	128
2)	Bis-oxazolines	128
3)	Ligands binaphtylamine.....	130
C.	Ligands phosphorés.....	131
D.	Conclusion	134
III.	Complexes chiraux alkyls de terres rares	134
A.	Synthèse des ligands	135
B.	Synthèse des complexes chiraux de terres rares	137
C.	Tests catalytiques	142
IV.	Synthèse de nouveaux complexes chiraux de terres rares	147
V.	Réactions de formations de liaisons carbone-azote énantiosélectives	152
A.	Hydroamination énantiosélective d'alcènes non activés.....	153
B.	Synthèse de complexes alkyls de terres rares comportant des ligands aminés	155
1)	Synthèse des ligands	155
2)	Synthèse des complexes de scandium	156
C.	Tests catalytiques	161
D.	Concept de ligand relais.....	163
E.	Conclusion	167
	CONCLUSION GENERALE	169
	EXPERIMENTAL PART	173

Liste des abréviations

% mol :	pourcentage molaire
δ :	déplacement chimique en ppm
acac :	acétylacétone
Alk :	Alkyle
Ar :	Aromatique
BINAM :	binaphylamine
BINAP :	binaphtylphosphine
BINOL :	binaphtol
Bn :	benzyle
Bu :	butyle
Bz :	benzoyle
cat* :	catalyseur
coe :	cyclooctène
conv :	conversion
Cp* :	pentaméthylcyclopentadiényl
DACH :	1,2-diaminocyclohexane
dba :	dibenzylideneacétone
DBDMH :	1,3-dibromo-5,5-dimethyldantoïne
DCE :	dichloroéthane
DCM :	dichlorométhane
DHP :	dihydropyrane
DMAP:	4-diméthylaminopyridine
DME :	dimethoxyéthane
DMF :	diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
dppb :	diphénylphosphinobutane
dppm :	diphénylphosphinométhane
DRX :	Diffractions aux Rayons X
DTP :	ditert-butylpyridine
ee :	excès énantiomériques
Et :	éthyle
Et ₂ O :	diéthyléther
eq :	équivalents
GC :	Chromatographie Gazeuse
HAT :	transfert d'atome d'hydrogène
hfc :	3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)camphroate
HMBC :	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA :	hexaméthylphosphoramide
HPLC :	Chromatographie Liquide Haute Performance
<i>i</i> Pr :	isopropyle
LDA:	diisopropylamidure de lithium
LEDs:	diode électroluminescente
LiHMDS:	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
Ln:	lanthanide
<i>m</i> -CPBA:	acide métachloroperbenzoïque
Me :	méthyle
Mes :	mésityle

MOM :	diméthyléther
Ms :	mésyle
NBS :	<i>N</i> -bromosuccinide
NMP :	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone
N _t :	nombre de cycles catalytiques par heure
NTf :	triflimide
OTf :	triflate
Ph :	phényle
Phen :	phénanthryle
PMA :	pyridineméthylamine
PPTS :	<i>p</i> -toluenesulfonate de pyridinium
Pr :	propyle
Pybox :	Pyridine bisoxazoline
Pyr :	pyridine
quant. :	quantitatif
rdt :	rendement
RE:	terres rares
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
RX :	Rayons X
t :	temps
T° :	température
T.A :	température ambiante
<i>t</i> Bu :	<i>tert</i> -butyle
TFA :	acide trifluoroacétique
THF:	tétrahydrofurane
THF-d8:	tétrahydrofurane deutérié
TIPS:	triisopropylsilyle
TMP:	1,2,6-triméthylpiperidine
TMS:	triméthylsilyle
Trisox:	trioxazoline
Tol-d8 :	toluène deutérié
Ts :	tosyle
Xantphos :	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene

INTRODUCTION GENERALE

L'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée définit la famille des terres rares comme un groupe d'éléments chimiques composés des lanthanides (numéros atomiques compris entre 57 et 71) auxquels sont ajoutés, du fait de leurs propriétés physico-chimiques très proches, l'yttrium et le scandium.

Malgré leur nom, les éléments constituant la famille des terres rares ne sont pas rares. Le plus abondant d'entre eux est le cérium, qui est plus répandu que le cuivre, et le moins abondant est le thulium mais qui est quand même environ sept fois plus abondant que l'argent et cent trente fois plus abondant que l'or¹.

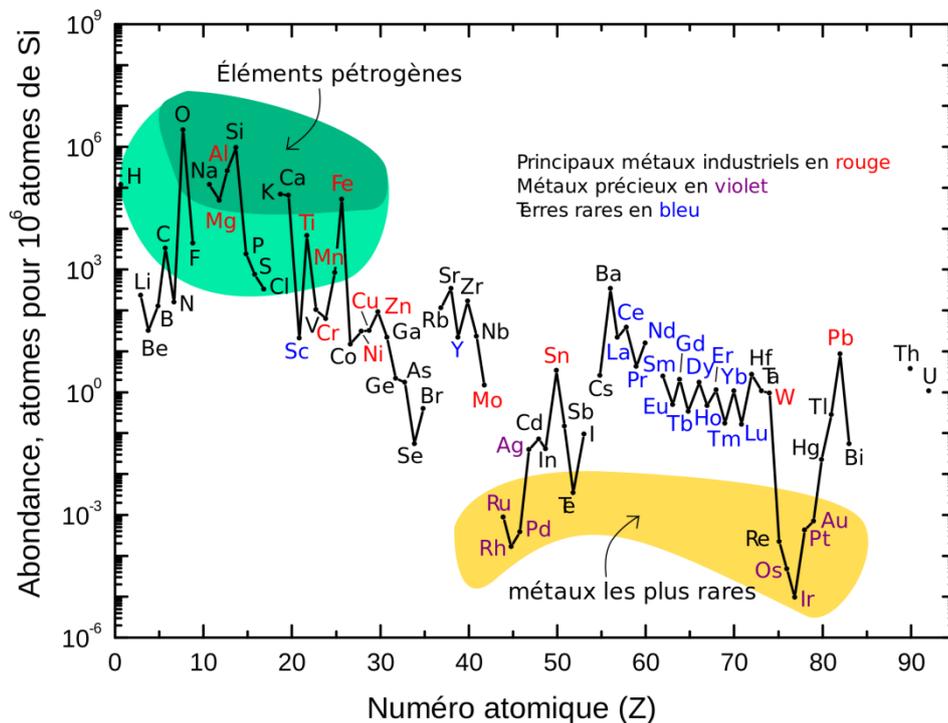


Figure 1: Abondance des différents éléments du tableau périodique dans la croûte terrestre

Leur nom vient du fait qu'ils sont extraits de minéraux contenus dans la terre et de leur difficulté à les obtenir sous forme pure. Ces éléments sont extraits sous formes de carbonates ou de phosphates dans différents minerais. Les plus exploités sont la bastnaésite, qui contient essentiellement les terres rares légères (du lanthane à l'euporium et l'yttrium) sous forme de carbonates, et la monazite, qui contient essentiellement des terres rares lourdes (du gadolinium au lutécium et le scandium) sous forme de phosphates.

La connaissance des terres rares est récente² car c'est en 1794 que le premier élément fut isolé par Johan Gadolin dans un minerai de la mine d'Ytterby. Cette nouvelle roche est un mélange de plusieurs oxydes et il faudra attendre jusqu'à 1907 pour arriver à isoler tous les éléments sous

forme pure. A partir des années 1940, à la suite du projet Manhattan, qui a vu la naissance de la première bombe atomique, les terres rares ont pu être purifiées à grande échelle. Elles ont été utilisées dans leur première application grand public pour la télévision dans les années 1970 grâce aux propriétés luminophores de l'yttrium permettant la fabrication des tubes cathodiques couleurs.

Dès lors, du fait de leurs propriétés optiques et magnétiques singulières, les applications industrielles de ces métaux se sont multipliées jusqu'à être présentes dans toutes les facettes de notre quotidien³ comme les énergies vertes, le médical ou l'éclairage.

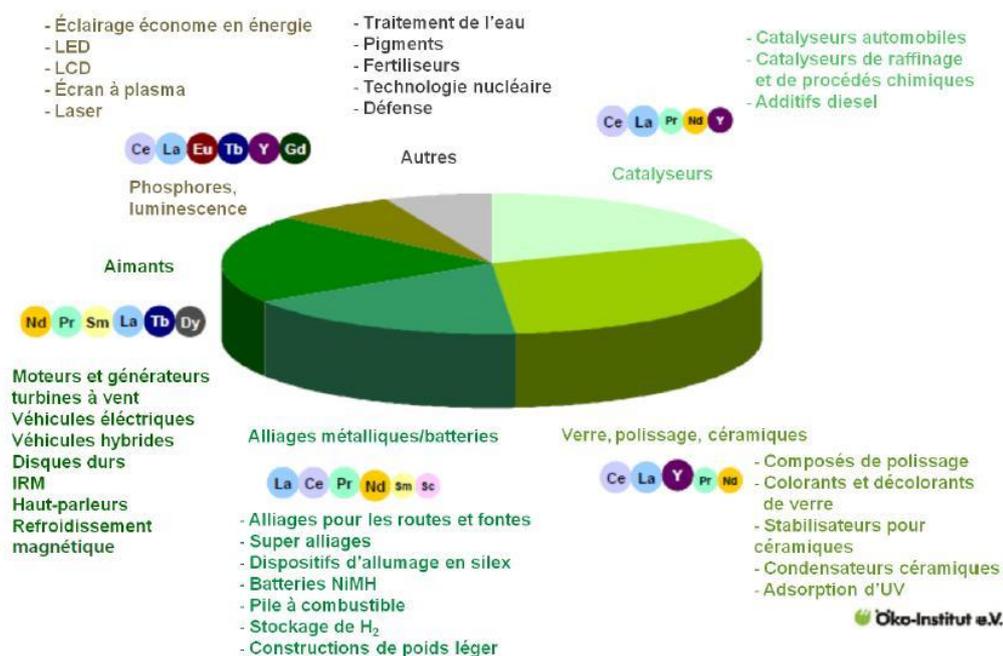


Figure 2: Domaines d'applications industrielles des terres rares

Les dérivés de terres rares sont généralement stables au degré d'oxydation +III, ce qui leur confère des propriétés acide de Lewis. Certains, comme l'euporium ou le samarium, sont également stables au degré d'oxydation +II ou +IV, comme le cérium, et posséderont des propriétés réductrices (+II) ou oxydantes (+IV).

En synthèse organique, l'importance de ces métaux ne cesse de croître depuis les travaux de Kagan et coll.⁴ qui ont rapporté en 1977 une synthèse simple réalisée dans des conditions douces du diiodure de samarium et mis en évidence les propriétés réductrices⁵ de ce composé. A la même période, Luche a largement contribué à l'essor des lanthanides avec l'association NaBH₄.CeCl₃ en tant qu'agent réducteur sélectif⁶.

Depuis, de nombreux travaux ont mis en exergue les multiples propriétés physico-chimiques de ces composés, compilés dans de nombreuses revues⁷.

Les cations Ln^{3+} sont très peu polarisables et forment donc des liaisons ioniques avec les ligands qui y sont associés, rendant le complexe formé d'autant plus stable que le ligand est électronégatif. De plus, pour les lanthanides à ce degré d'oxydation, le rayon ionique des cations décroît significativement tout au long de la classification périodique à cause du faible écrantage des électrons occupant les orbitales f. Ce phénomène est appelé « contraction des lanthanides ».

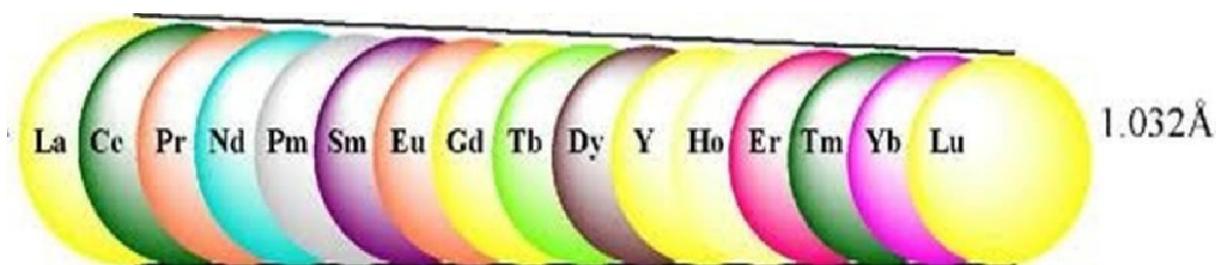


Figure 3: Représentation de la "contraction des lanthanides"

De plus, les ions de terres rares peuvent posséder de nombreuses coordinations, pouvant aller jusqu'à douze. Cela en fait de très bons candidats pour la catalyse asymétrique et de nombreux exemples sont décrits dans la littérature⁸.

Parmi ces exemples, les terres rares se sont montrées particulièrement actives dans les réactions d'hydroélémentations telles que l'hydroamination ou l'hydrogénation^{8b}. Ces réactions représentent une approche efficace à économie d'atome pour l'introduction d'hétéroéléments sur des structures carbonées insaturées.

Parmi elles, la réaction d'hydroalcoxylation n'a été que très peu étudiée du fait de l'importante oxophilie des terres rares. Cette réaction, en version intramoléculaire, permet d'accéder à des éthers cycliques qui sont des motifs très intéressants dans la synthèse de molécules d'intérêt biologique comme la Panamycin 607⁹ ou la Centrolobine¹⁰.

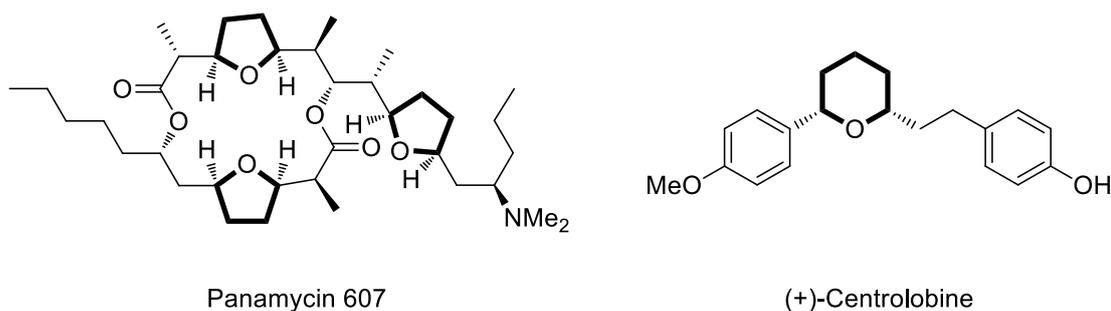


Figure 4: Structures de la Panamycin 607 et de la Centrolobine

Si la réaction d'hydroalcoxylation est décrite en version énantiosélective au départ d'alcynols et d'allénols, aucun exemple n'était décrit au départ d'alcénols au début de ces travaux de thèse. C'est donc une réaction où il réside encore de nombreux challenges, spécialement au départ d'alcènes non activés.

La réaction homologue au départ d'acides carboxyliques, appelée hydroacylalcoxylation, permet d'accéder à des lactones présentes dans de nombreuses molécules d'intérêt biologique comme la Panamycin 607. Si quelques exemples existent pour cette réaction en version racémique, aucun n'était décrit au début de ces travaux de thèse.

Nous nous sommes donc intéressés à ces deux réactions qui présentent encore de nombreux défis, spécialement en version asymétrique au départ d'alcools ou d'acides carboxyliques avec des alcènes non activés.

Présentation du travail de thèse

Depuis leurs découvertes, les terres rares ont suscité beaucoup d'intérêt dans de nombreux domaines et leurs propriétés physico-chimiques en font des métaux stratégiques aux applications multiples.

Le laboratoire de Catalyse Moléculaire s'est beaucoup intéressé à la synthèse de nouveaux complexes à base de ces métaux ainsi qu'à leurs applications en catalyse asymétrique depuis les premiers travaux de Kagan⁴ sur le diiodure de samarium.

En effet, plusieurs nouveaux systèmes catalytiques ont vu le jour ces dernières années au laboratoire, montrant des applications complémentaires aux systèmes existants.

De nombreux complexes comportant des ligands azotés de type BINAM, testés essentiellement dans la réaction d'hydroamination¹¹ ont été mis au point.

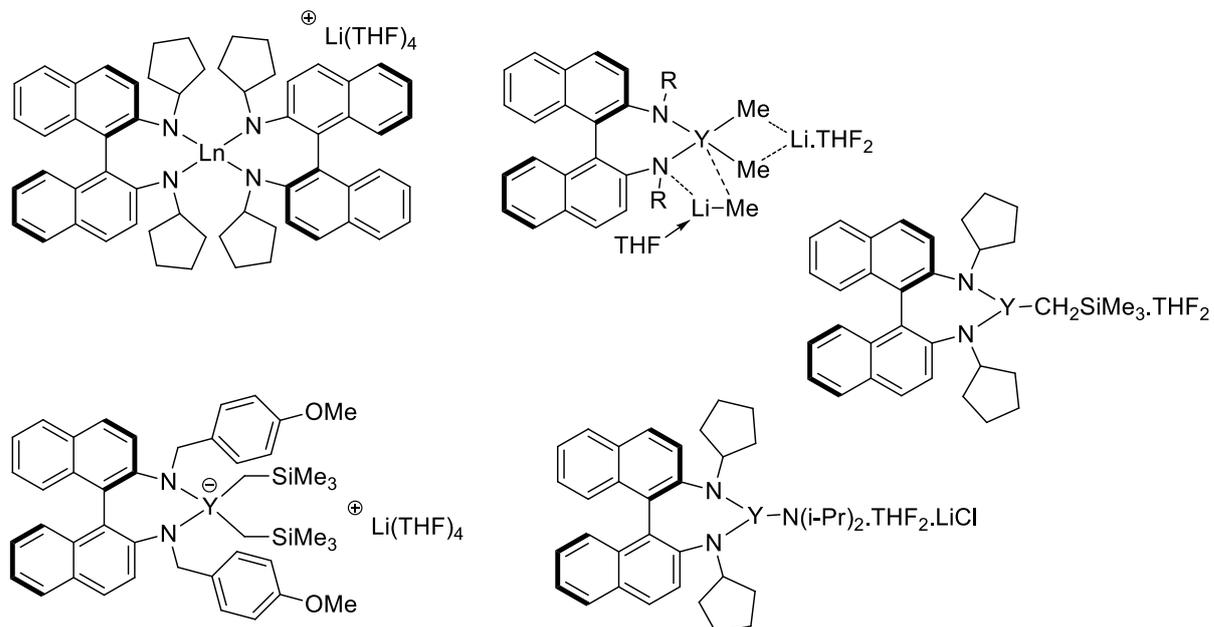


Figure 5: Complexes de terres rares comportant des ligands azotés développés au laboratoire

En parallèle, divers complexes comportant des ligands oxygénés de type BINOL ont aussi été synthétisés pour des applications dans de nombreuses réactions¹².

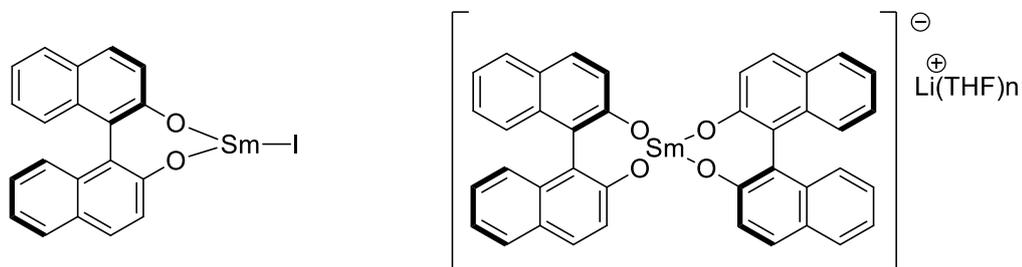


Figure 6: Complexes de terres rares comportant des ligands oxygénés développés au laboratoire

Lors de l'étude des complexes comportant deux ligands binaphtolate, un second complexe n'en comportant qu'un a été détecté pendant la synthèse de l'un d'entre eux.

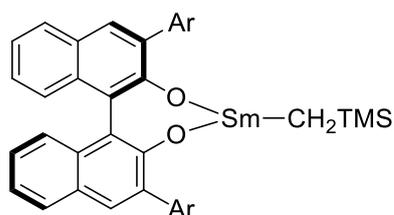


Figure 7: Nouveau complexe de terre rare détecté

Introduction générale

Ces nouveaux complexes de terres rares possédant des propriétés à la fois acide de Lewis et base de Brønsted présentent un intérêt particulier dans la réaction de formation de liaison carbone-oxygène énantiosélective.

Le premier chapitre de cette thèse est consacré à l'étude bibliographique des complexes chiraux de terres rares et de certaines applications en catalyse asymétrique.

Les chapitres suivants développent les résultats de cette thèse. Dans un premier temps, les versions racémiques des réactions d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes et d'allènes non activés et de la réaction d'hydroacylalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés, catalysées par les précurseurs trialkyls ainsi que par les triflates de terres rares, ont été étudiées. Après une optimisation des conditions réactionnelles pour chacun des systèmes catalytiques, une étude des différents effets électroniques ou stériques présents sur les alcénols a été réalisée. Une étude mécanistique a aussi été menée pour chaque système catalytique utilisé.

Par la suite, ces réactions ont été étudiées en version énantiosélective en utilisant différents complexes de terres rares coordonnés à des ligands chiraux neutres ou chargés. A partir de nos résultats, nous nous sommes intéressés à l'élaboration d'une nouvelle famille de complexe chiral possédant une acidité de Lewis élevée et un ligand chiral de type ionique ; ces complexes comportent un ligand dérivé du binaphtolate et un seul ligand triflate.

Enfin, dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Pr. Prim, de nouveaux complexes asymétriques de scandium comportant des ligands azotés ont été synthétisés et utilisés en catalyse dans des réactions d'hydroamination. A l'issue de ces premières réactions, le ligand est décoordiné et protoné dans le but de l'utiliser en tant qu'organocatalyseur. La seconde transformation choisie est l'alkylation de Friedel-Crafts énantiosélective. Celle-ci sera dans un premier temps étudiée en présence du ligand protoné. Enfin, l'étude sera poursuivie en enchainant l'hydroamination métallocatalysée et l'alkylation de Friedel-Crafts organocatalysée dans le même milieu réactionnel. Ceci permettrait de valider un nouveau concept de catalyse tandem.

CHAPITRE 1

Etude bibliographique sur les complexes chiraux de terres rares

Le premier exemple de catalyse asymétrique par un complexe de terres rares a été rapporté en 1983 par l'équipe de Danishefsky¹³. Il s'agit d'une réaction d'hétéro Diels-Alder entre le benzaldéhyde et des siloxydiènes catalysée par le complexe $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ avec des excès modérés.

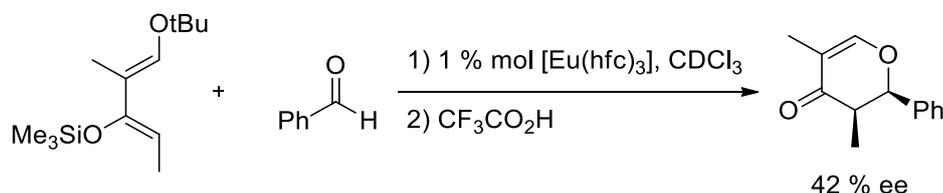


Figure 8: Premier exemple de catalyse asymétrique par un complexe de terres rares

Les complexes chiraux de terres rares trivalents peuvent être classés en deux grandes catégories : les complexes dits « associatifs » où l'interaction métal-ligand asymétrique sera de type L et les complexes dits « ioniques » pour lesquels l'interaction sera de type X.

I. Les complexes « associatifs »

Suivant l'atome coordonné au métal, les complexes peuvent être classés en différentes familles. Nous allons distinguer les ligands oxygénés, azotés, phosphorés ou polyhétéroatomiques.

A. Ligands Oxygénés

Le premier exemple de complexe « associatif » impliquant un ligand oxygéné a été décrit par l'équipe de Kobayashi¹⁴ en 1993. Les auteurs ont rapporté un complexe de triflate d'ytterbium coordonné à un ligand binaphtol et stabilisé par deux équivalents d'amine tertiaire encombrée. Ils précisent que la présence de ces deux équivalents d'amine est nécessaire pour stabiliser le complexe formé par liaisons hydrogène. Cette interaction permet l'obtention de bonnes énantiosélectivités.

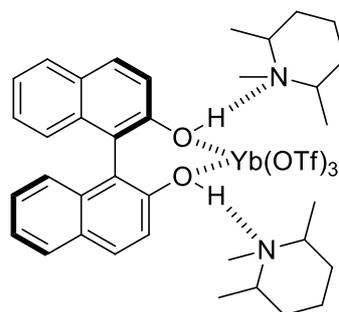


Figure 9: Complexe chiral de Kobayashi

Ce complexe a été testé dans la réaction de Diels-Alder par Kobayashi^{2,15} ainsi que par l'équipe de Markó¹⁶ par la suite à partir de dérivés de pyran-2-one. Il présente une très bonne activité et conduit à d'excellents excès énantiomériques au départ de substrats de structures variées.

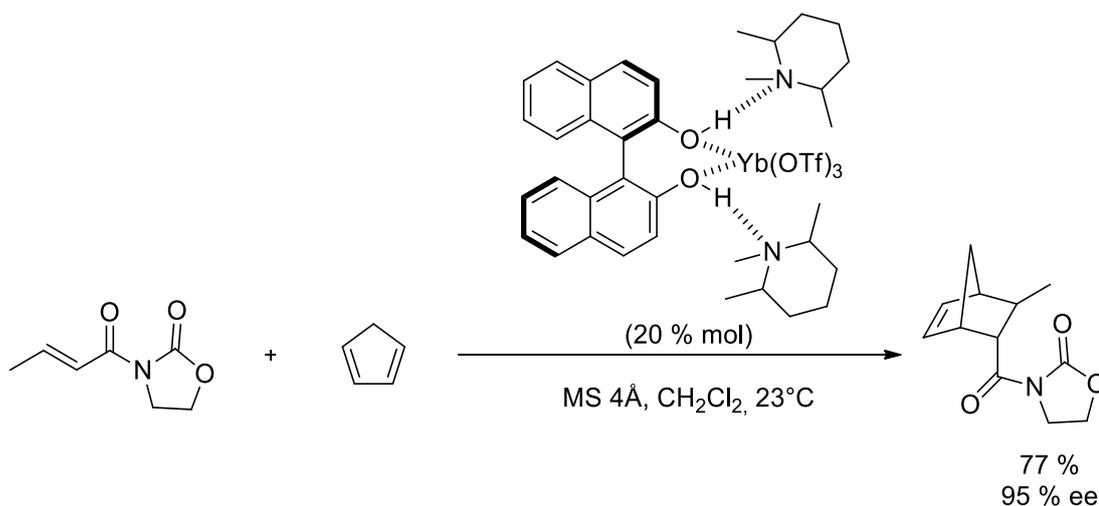
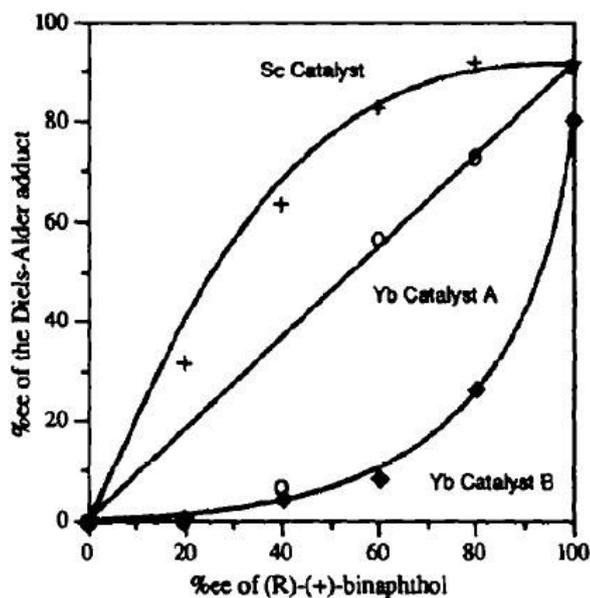


Figure 10: Réaction de Diels-Alder catalysée par le complexe de Kobayashi

L'équipe de Kobayashi a montré qu'il est nécessaire d'utiliser une amine tertiaire et encombrée ainsi que du tamis moléculaire pour obtenir de bons excès énantiomériques. De plus, le temps d'agitation ainsi que la température influent directement sur l'activité et la sélectivité du catalyseur lors de la réaction. En effet, plus le temps d'agitation est long, plus le rendement et les excès sont faibles. Concernant l'influence de la température ; de meilleurs rendements et excès énantiomériques sont obtenus à une température de 0°C plutôt qu'à température ambiante.



Yb Catalyst A: Yb(OTf)₃ + (R)-binaphthol + TMP + substrate
 Yb Catalyst B: Yb(OTf)₃ + (R)-binaphthol + TMP + PAA
 Sc Catalyst: Sc(OTf)₃ + (R)-binaphthol + TMP

Figure 11: Effets non linéaires du catalyseur de Kobayashi dans la réaction de Diels-Alder (extrait de la référence 15b)

Chapitre 1

D'autre part, l'étude de l'influence de la pureté énantiomérique du ligand sur l'induction dans la réaction a indiqué qu'il existait un effet non linéaire positif avec le complexe de scandium tandis qu'avec le complexe d'ytterbium cet effet dépendait de l'additif utilisé. En effet, un effet linéaire est observé lors de l'ajout de 20 % molaire de 3-acétyl-1,3-oxazolidin-2-one tandis qu'un effet non-linéaire négatif est constaté lorsque l'additif est le 3-phénylacétylacétone.

Ces nouveaux complexes donnant de très bons résultats, ils ont été testés dans la réaction de Michael entre des 2-(triméthylsilyloxy)furanes et des *N*-alcénoyl-oxazolidinones par l'équipe de Katsuki.¹⁷

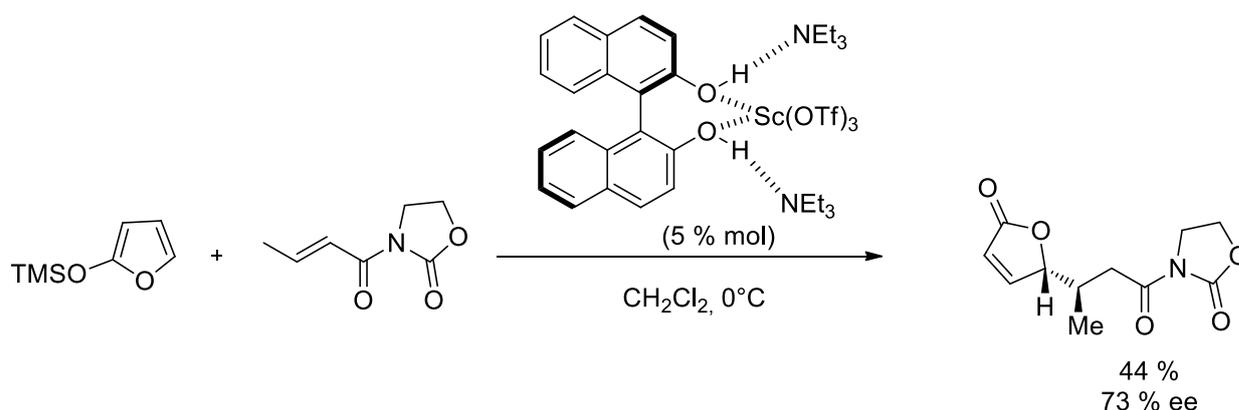


Figure 12: Réaction de Michael catalysée par un complexe de Kobayashi

Les résultats obtenus n'étant pas satisfaisants, les auteurs ont décidé de proposer un nouveau ligand en rajoutant un groupement en positions 3 et 3'. Ils ont ainsi obtenu deux nouvelles familles de complexes suivant que le groupement introduit soit un amide ou une amine.

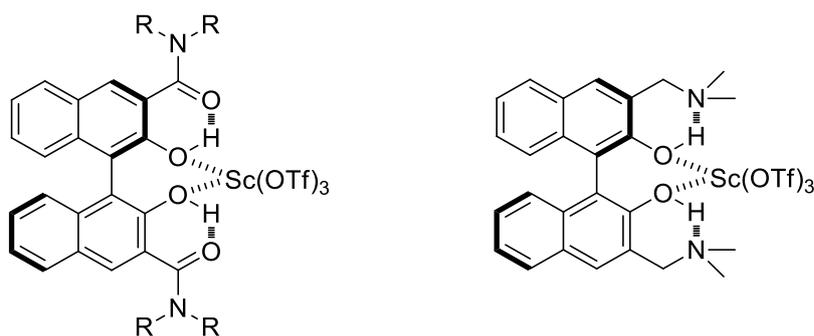


Figure 13: Complexes de Katsuki

Ces nouveaux complexes de terres rares liés à un dérivé du binaphthol ont été testés dans la même réaction et ont donné de très bons rendements avec une sélectivité presque totale en faveur du composé *anti* mais toujours des excès énantiomériques assez faibles.

B. Ligands phosphorés

Concernant l'association entre une terre rare et un atome de phosphore, il nous semblerait qu'il n'y ait qu'un seul exemple : il s'agit des travaux de l'équipe de Shi¹⁸ qui a utilisé une association entre le triflate de scandium et le ligand de Trost¹⁹ dans la réaction de bromoaminocyclisation de *N*-tosylcarbamates d'allyle.

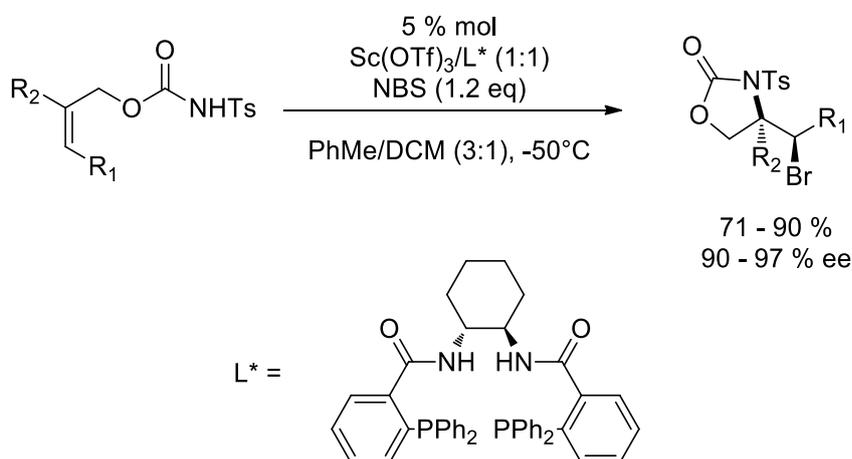


Figure 14: Réaction de bromoaminocyclisation catalysée par du triflate de scandium coordonné au ligand de Trost

Cette réaction est très efficace quelle que soit la nature du groupement R_1 et la sélectivité est excellente avec des excès énantiomériques toujours supérieurs à 90 %. L'équipe de Shi a ensuite voulu étendre la réactivité de ce complexe aux composés 2,4-diényls mais malheureusement, un mélange d'isomères 5-*exo* et 6-*endo* a alors été obtenu²⁰. Toutefois, seul l'isomère 6-*endo* a pu être isolé en modifiant les conditions opératoires et en utilisant l'oxyde de phosphine du ligand de Trost, une autre source de brome (DBDMH) ainsi qu'un additif (NaCl).

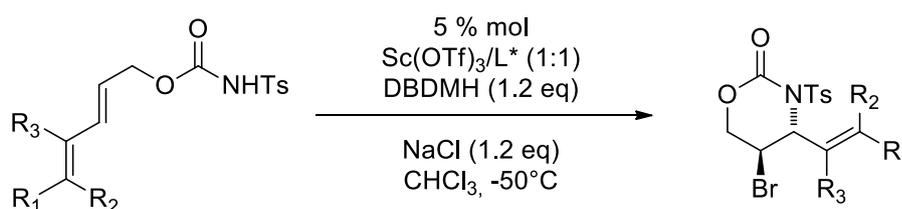


Figure 15: Réaction de 6-*endo* bromoaminocyclisation

C. Ligand Azotés

Les complexes de terres rares par association avec des ligands azotés sont le plus souvent constitués de motifs bis ou tris(oxazoline).

1) Ligand Pybox

Le ligand le plus utilisé est celui qui présente un lien pyridine entre les oxazolines (Pybox). Bien que les Pybox soient utilisées depuis de nombreuses années dans diverses réactions énantiosélectives catalysées par des métaux de transition²¹, la première utilisation de ces ligands avec des complexes de terres rares a été effectuée en 1997 par Jorgensen²² dans la réaction de cycloaddition entre des nitrones et des alcènes avec de très bons excès énantiomériques.

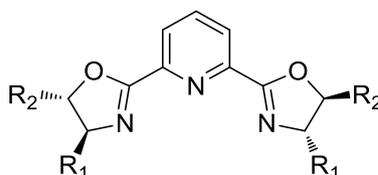


Figure 16: Ligand de type Pybox

Depuis, de nombreux exemples d'utilisation de cette association entre des triflates de terres rares et des ligands Pybox ont été décrits pour des réactions de cycloaddition²³, d'addition aldolique de Mukaiyama²⁴, de Diels-Alder²⁵ ou plus récemment de Friedel-Crafts^{26,27} avec à chaque fois avec une très bonne activité ainsi qu'une excellente énantiosélectivité.

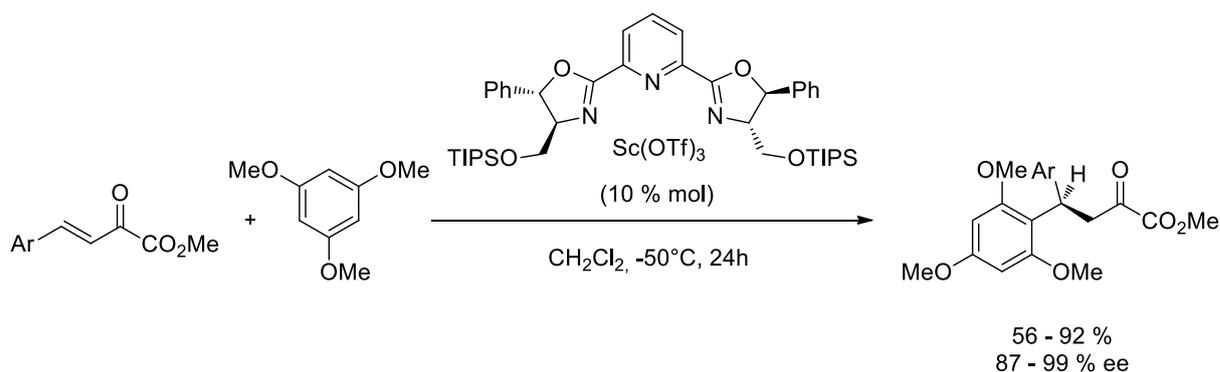
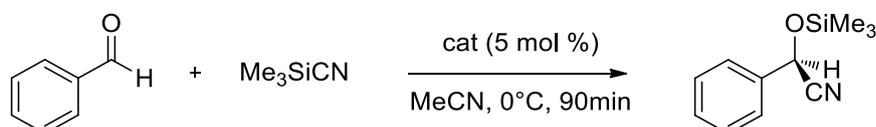


Figure 17: Réaction de Friedel-Crafts catalysée par du triflate de scandium et un ligand Pybox

Les ligands Pybox peuvent aussi se coordonner à des trichlorures de terres rares pour des réactions d'hydrocyanation d'hydrazones²⁸ avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques souvent supérieurs à 90 %.

L'équipe d'Aspinall a décrit un système catalytique à base de trichlorure de terres rares dans la réaction de silylcyanation asymétrique d'aldéhydes²⁹. Il a été montré que, dans cette réaction, l'excès énantiomérique est intimement lié au rayon ionique de la terre rare employée. En effet, plus le rayon ionique de l'élément est grand, plus l'excès énantiomérique est faible.



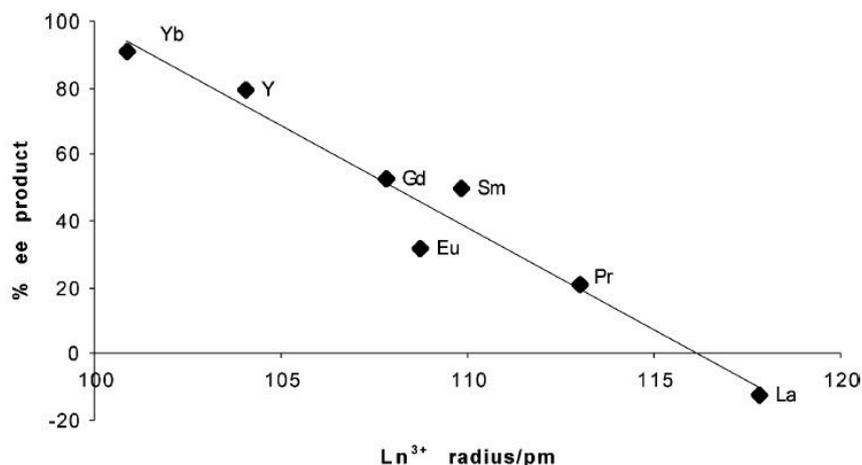


Figure 18: Evolution de l'excès énantiomérique suivant le rayon ionique (extrait de la référence 27)

Les auteurs expliquent cette tendance par le fait que plus la terre rare est petite, plus le site de coordination avec le substrat est étroit.

2) Ligand Trisox

Ce type de ligand, décrit pour la première fois par Sorrell³⁰ en 1993, dérive directement des bis(oxazoline). Après l'essor des ligands de symétrie C_2 , le développement de ligands à plus haute symétrie a commencé à apparaître et leurs utilisations en catalyse asymétrique ont été exploitées par Katsuki dans la réaction d'oxydation allylique de cycloalcènes.³¹

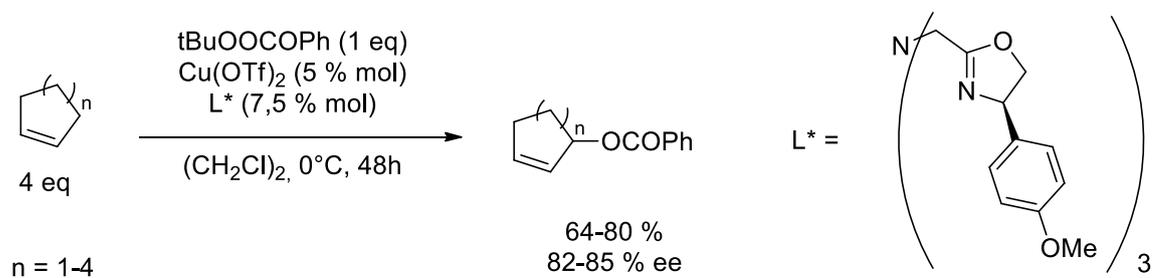


Figure 19: Réaction d'oxydation allylique catalysée par du triflate de cuivre associé à un ligand Trisox

Une nouvelle famille de tris(oxazoline) a été développée par Gade³² en 2002, dans laquelle les trois oxazolines sont reliées par un lien alkyl et non aminé comme précédemment.

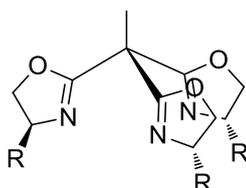


Figure 20: Ligand de type Trisox

Ces ligands ont été associés à des tri-alkyls de terres rares pour une utilisation en catalyse isosélective de polymérisation d' α -oléfines.³³ Avec ces complexes de symétrie C_3 , les auteurs ont obtenu une excellente isotacticité allant jusqu'à 95 % pour la polymérisation de l'oct-1-ène.

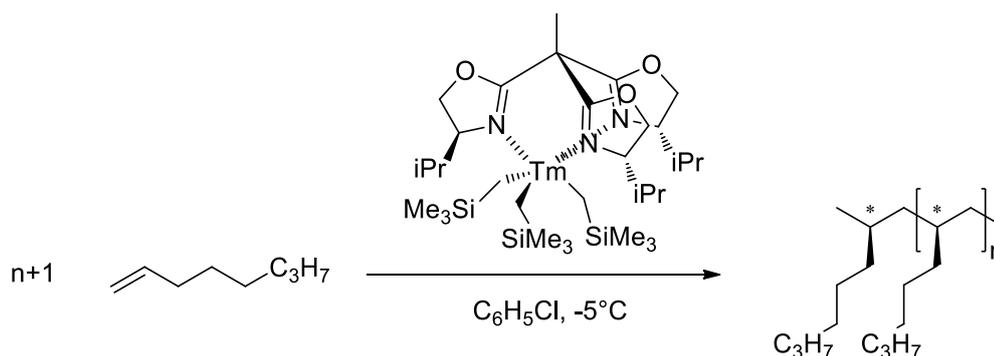


Figure 21: Réaction de polymérisation de l'oct-1-ène par un complexe de thulium

Ces complexes sont formés *in situ* à partir du trichlorure de terres rares et trois équivalents de l'alkyl lithié. Dès la formation du tri-alkyl, le ligand est ajouté dans le milieu réactionnel pour stabiliser ces précurseurs de terres rares car, excepté pour le scandium et l'yttrium, ceux-ci ne sont pas isolables. Etant donné que ces complexes sont sensibles à l'air et à l'humidité, il est nécessaire de travailler en boîte à gants pour les manipuler.

D. Les ligands polyhétéroatomiques

Le premier exemple de ligand polyhétéroatomique coordonné à un complexe de terres rares a été décrit par Kobayashi³⁴ en 2001. Sur la lignée des complexes à base de binaphtols stabilisés par des amines tertiaires encombrées², ce ligand est composé de deux entités dérivées d'un diol chiral et de deux entités pyridine.

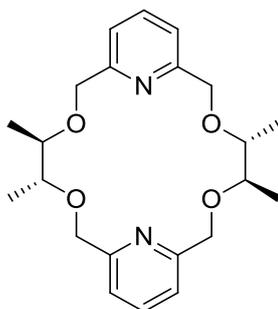


Figure 22: Ligand hétéroatomique de Kobayashi

Ce ligand « couronne » a été utilisé avec du triflate de terres rares dans la réaction d'aldolisation entre le benzaldéhyde et des éthers d'énols silylés avec de très bons excès énantiomériques et diastéréoisomériques. Les auteurs ont montré que l'utilisation de ce ligand diminue la réactivité du système catalytique comparé au triflate de terres rares sans ligand. De plus, étant donné que le triflate de terres rares se coordine au sein de la cavité du ligand, la sélectivité de la réaction est directement liée à la taille de l'ion utilisé. En effet, plus le métal utilisé possède un rayon ionique important, plus les stéréosélectivités observées sont élevées.

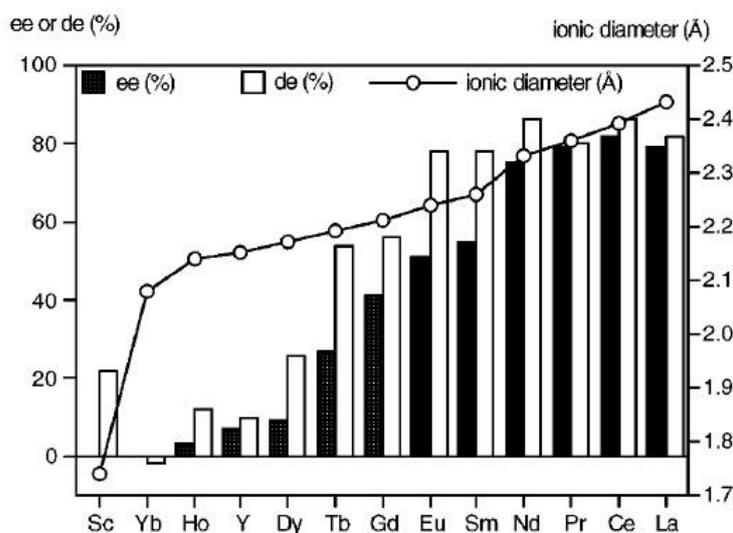


Figure 23: Effet du rayon ionique du métal sur les excès énantiomériques et diastéréoisomériques (extrait de la référence 34)

Dans la même optique, l'équipe d'Allen a développé un ligand hétéroatomique constitué d'éthers et d'amines tertiaires qu'elle a utilisé dans la même réaction³⁵. La taille de la cavité étant plus petite, de meilleurs excès ont été observés avec les métaux possédant un rayon ionique moyen comme l'euporium.

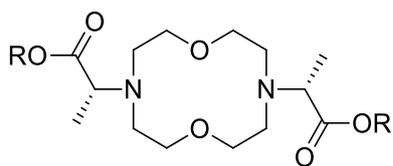


Figure 24: Ligand polydenté d'Allen

Un ligand bipyridine avec des chaînes portant des groupements hydroxyles en positions 6 et 6', développé par Bolm³⁶ en 1990, a été associé avec du triflate de scandium. Ce complexe a été utilisé en 2004 dans la réaction d'hydroxyméthylation par Kobayashi³⁷ et dans la réaction d'ouverture d'époxydes par Schneider³⁸. Les deux groupes obtiennent une très bonne activité et une excellente sélectivité avec des excès énantiomériques souvent supérieurs à 90 %. Néanmoins, la présence de groupements aromatiques pour l'ouverture d'époxydes est obligatoire pour conserver une bonne sélectivité.

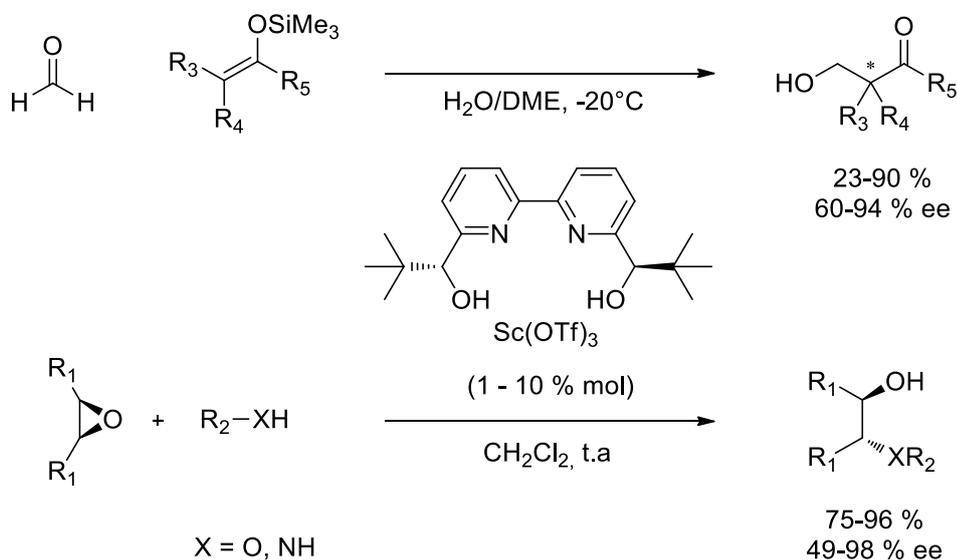


Figure 25: Utilisation du ligand bipyridine dans les réactions d'ouverture d'époxydes et d'hydroxyméthylation énantiosélectives

L'équipe de Schneider explique que la présence des groupements hydroxy est essentielle pour obtenir de bons excès énantiomériques car ces groupements doivent interagir via des liaisons hydrogène avec les atomes d'oxygène des substrats.

II. Les complexes « ioniques »

Les complexes « ioniques » diffèrent des complexes « associatifs » par la nature de la coordination entre le métal et le ligand. Dans les complexes « ioniques », le ligand possède une coordination plus forte sur le métal.

A. Ligands cyclopentadiényles

Les premiers exemples de complexes de terres rares coordonnés avec des ligands cyclopentadiényles ont été décrits par l'équipe de Marks³⁹ dès 1985 dans la réaction d'hydrogénation d'oléfines.

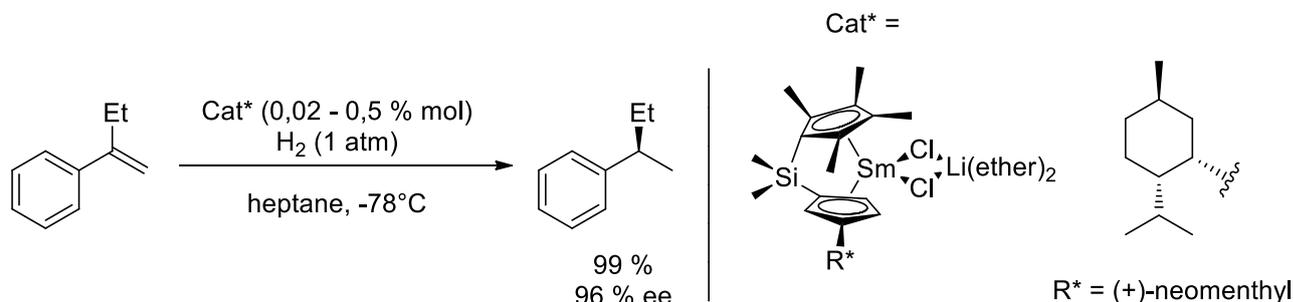


Figure 26: Réaction d'hydrogénation d'oléfines catalysée par un complexe chiral de type bis-cyclopentadiényl samarium

L'équipe de Marks a ensuite utilisé des complexes similaires dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire⁴⁰, d'hydrosilylation⁴¹ ou d'hydrophosphination⁴².

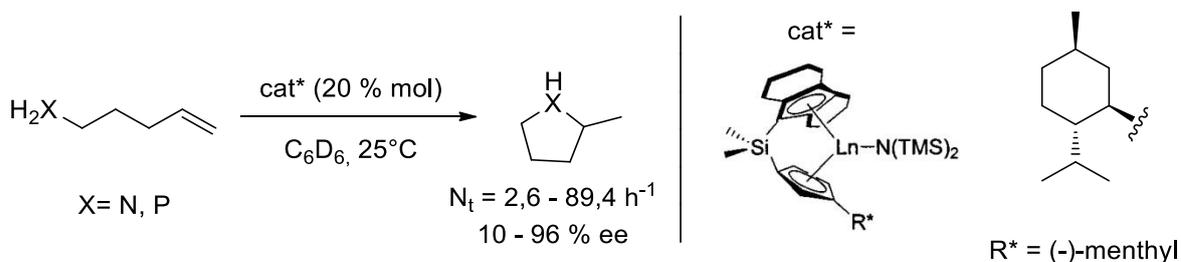


Figure 27: Réactions d'hydrofonctionnalisation catalysées par des complexes cyclopentadiényles de terres rares

Hormis l'équipe de Marks, un seul groupe a travaillé sur des ligands cyclopentadiényles liés à des complexes de terres rares. L'équipe de Hou a conçu un ligand en forme de « demi-sandwich » à partir d'un squelette binaphtyle⁴³. Ces nouveaux complexes ont été testés dans la réaction d'alkylation de pyridines donnant des excès énantiomériques allant jusqu'à 96 %.

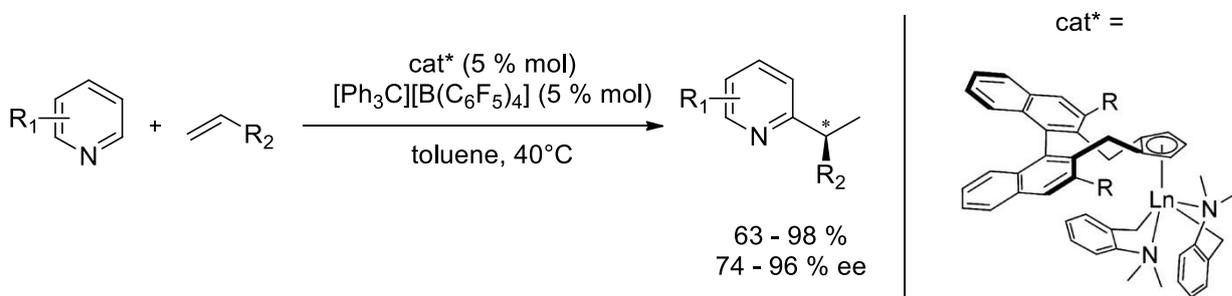


Figure 28: Réaction d'alkylation de pyridine catalysée par un complexe "demi-sandwich" de terres rares

B. Ligands Oxygénés

Les complexes « ioniques » comprenant des liaisons métal-oxygène sont les plus décrits. En 1993, l'équipe d'Evans décrit l'utilisation d'un complexe de type alcoolate de terres rares⁴⁴ dans la réaction de réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley de cétones aromatiques. Les auteurs obtiennent de très bons résultats au niveau de l'activité mais aussi de l'énantiosélectivité avec des excès pouvant aller jusqu'à 97 %. Le choix de la terre rare influe directement sur la sélectivité de la réaction.

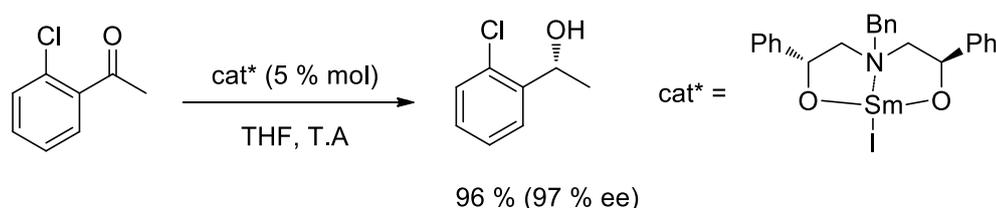


Figure 29: Réaction de Meerwein-Ponndorf-Verley catalysée par un complexe de terres rares

1) Ligand Binaphtolate

a) Complexe comprenant trois ligands binaphtolates

Le premier exemple de réaction énantiosélective catalysée par ce type de complexe a été décrit par Shibasaki en 1992.⁴⁵ Le catalyseur, dont la structure initialement proposée est illustrée dans la figure suivante, n'a jamais été isolé. Il a été préparé à partir de *tert*-butylate de lanthane et d'un équivalent et demi de binaphtol. La solution préparée est utilisée directement dans la réaction de Henry.

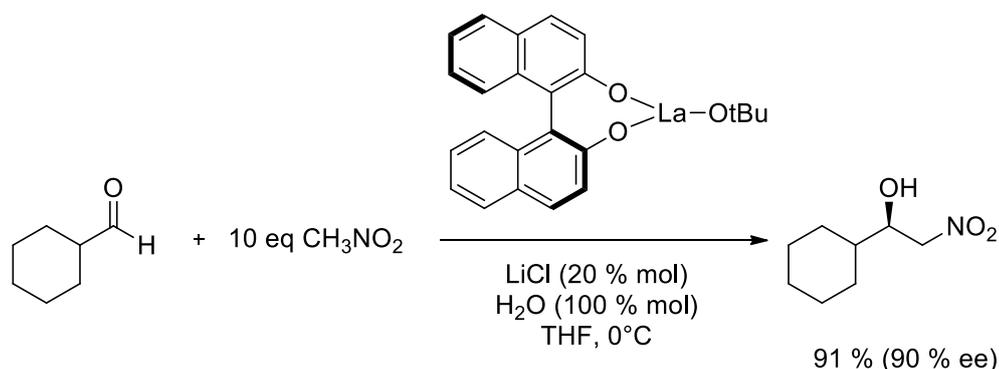


Figure 30: Réaction de Henry énantiosélective catalysée par un complexe de terres rares chiral

Après ces résultats, Shibasaki a voulu étendre l'application et la diversité de ces complexes. Pour cela, il a essayé de développer une synthèse à partir des trichlorures de terres rares.⁴⁶ Le premier essai a été mené en faisant réagir du trichlorure de lanthane anhydre avec un sel de binaphtolate dilithié. Cette réaction n'a pas fonctionné, même à reflux, mais les auteurs ont montré qu'en présence d'une base et d'eau, un nouveau complexe se formait à température ambiante. La coordination de

Chapitre 1

l'eau au métal accélère la réaction entre le trichlorure de lanthane et le binaphtolate de lithium et la base sert à neutraliser l'acide chlorhydrique libéré. Les auteurs pensaient alors avoir synthétisé un complexe de type hydroxy-dialcoolate.

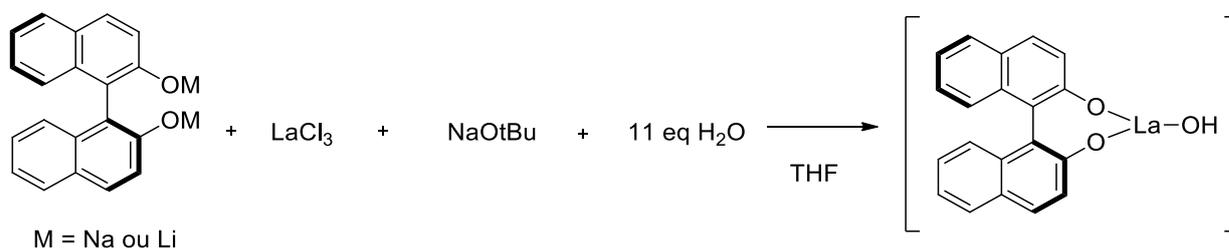


Figure 31: Synthèse des nouveaux complexes de terres rares

Après optimisation de cette synthèse ainsi que la poursuite des études d'analyse des complexes, notamment en spectrométrie de masse, les auteurs ont réussi à prouver qu'il y avait en réalité trois ligands binaphtolates autour du métal et que le complexe était hétéro bi-métallique.⁴⁷ Ces structures $[M(\text{THF})_n][\text{Ln}(\text{BINOL})_3]$ ont pu être confirmées par cristallographie. Les complexes étant plus faciles à recristalliser lorsque le métal alcalin est le sodium.

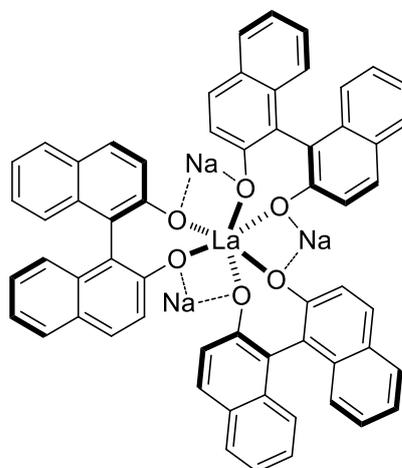


Figure 32: Complexe LSB de Shibasaki

L'appellation de ces nouveaux complexes de type **LnMB** est codifiée par trois lettres. La première est le nom de la terre rare utilisée (L pour La, Eu pour Eu ou Sm pour Sm), la seconde est le nom du métal alcalin (L pour Li, S pour Na et P pour K) et ensuite le nom du ligand (B pour binaphtol). Ces complexes sont de façon générale très stables et ont été utilisés pour une très large gamme de réactions énantiosélectives.

Le choix des lanthanides ainsi que du métal alcalin utilisé influe directement sur l'activité et l'énantiosélectivité de la réaction. Shibasaki évoque plusieurs raisons qui peuvent expliquer l'effet de l'ion utilisé.⁴⁸ La première repose sur le fait que les différents ions binaphtolates ne possèdent pas la même basicité de Brønsted suivant le contre-ion utilisé. En effet, une base potassée est plus forte qu'une base sodée, qui est elle-même plus forte qu'une base lithiée. La seconde raison repose sur l'encombrement stérique de l'ion alcalin utilisé : des environnements différents d'espèces actives se forment en fonction de leur rayon atomique. De ce fait, plus le métal possède un rayon important, moins le substrat se coordine facilement au complexe⁴⁹.

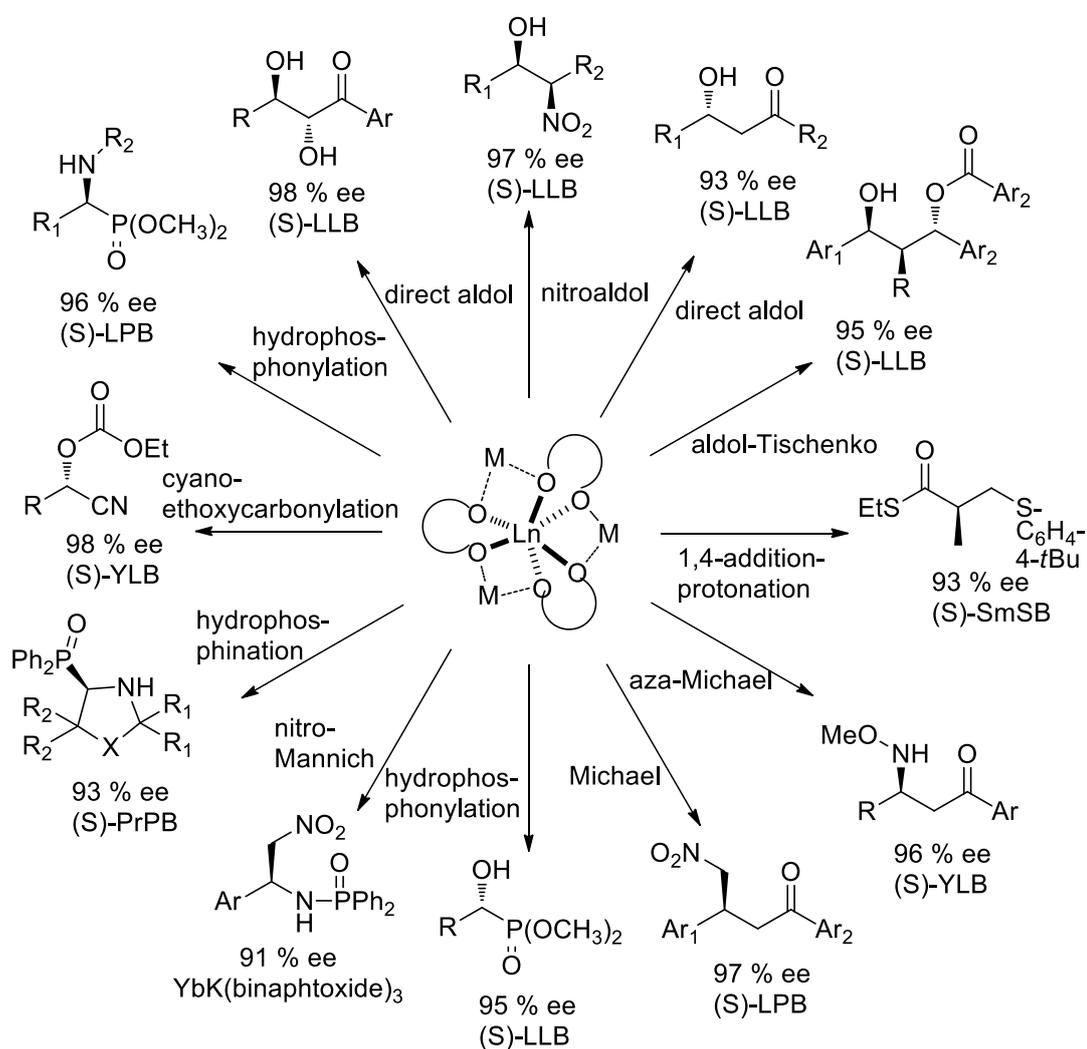


Figure 33: Applications des complexes de type LnMB

b) Complexe comprenant un ligand binaphtolate

Après les travaux de Shibasaki, le défi a été de réussir à ne coordiner qu'un seul ligand sur le métal. Au laboratoire, l'équipe de Collin a réussi à synthétiser le premier complexe de terres rares chiral ne comprenant qu'un seul ligand binaphtolate^{12a}. Le complexe a été formé à partir du triiodure de terres rares à la place du trichlorure. Le premier complexe isolé a été préparé à partir d'un ligand binaphtol déprotoné par un équivalent d'une base potassée, puis coordiné à la terre rare par une seule liaison métal-oxygène avec précipitation de KI dans le milieu. Il s'agit d'un complexe de type binaphtoxy-diiodo lanthanide.

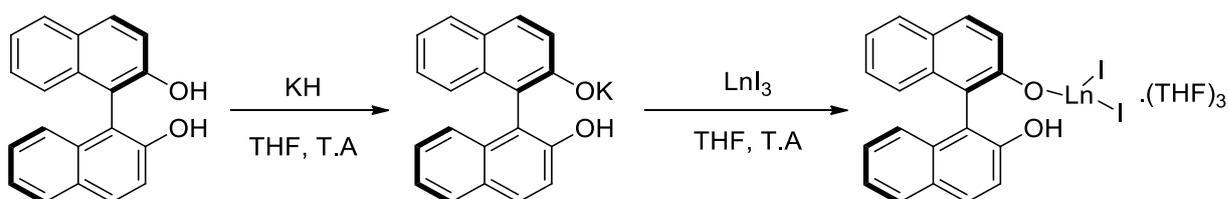


Figure 34: Synthèse du premier complexe de terres rares comportant un seul ligand binaphtolate

En suivant la même logique, les auteurs ont ensuite développé un nouveau complexe mono iodé en utilisant deux équivalents de base potassée. Pour des raisons pratiques, une base possédant une masse molaire plus importante a été utilisée. Le choix s'est donc porté sur le sel de potassium du diphenylméthane. Celui-ci s'est avéré très efficace, d'une part par la précision élevée lors de la pesée qui influe directement sur la reproductibilité de la synthèse, d'autre part par la colorimétrie lors de l'étape de déprotonation du ligand binaphtol. En effet, la base possède une couleur orange qui disparaît lors de la réaction car le diphenylméthane est incolore en solution. L'étape de déprotonation est donc terminée lorsque la couleur orange persiste dans le milieu.

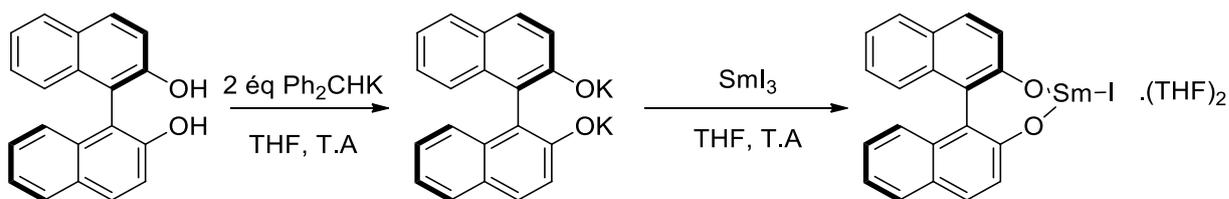


Figure 35: Synthèse de l'iodobinaphtolate de samarium

Ce nouveau complexe de terres rares a été utilisé dans les réactions de Diels Alder^{12b,c}, de Mannich^{12d}, d'aza-Michael^{12e} ainsi que d'ouverture d'époxydes afin d'obtenir des β -aminoalcools^{12f} avec à chaque fois de très bonnes activités et des excès pouvant aller jusqu'à 90 % pour certaines réactions.

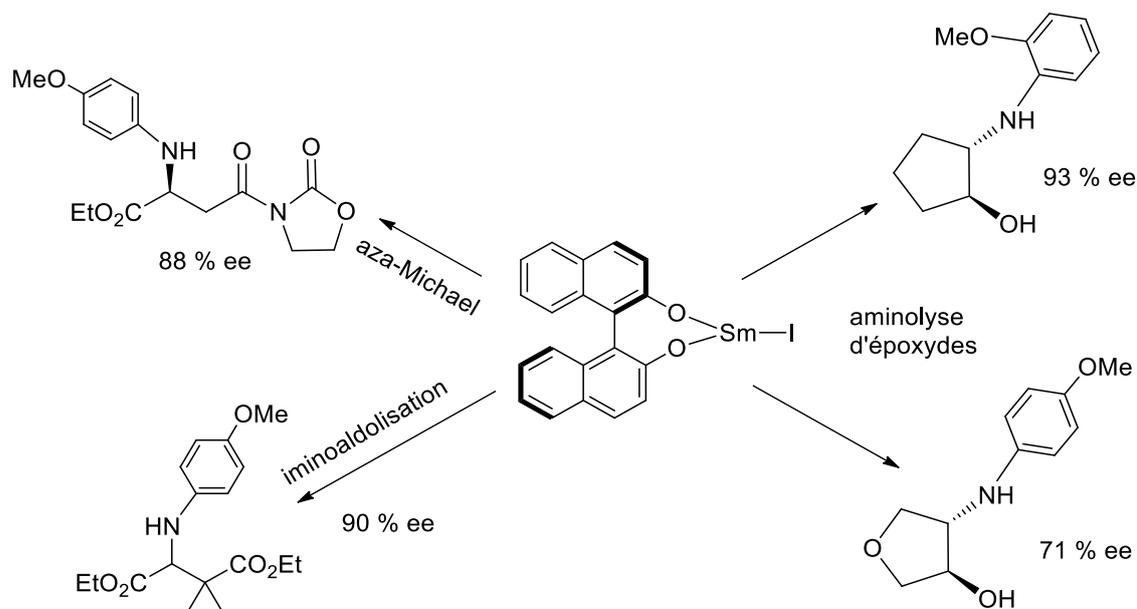


Figure 36: Applications de l'iodobinaphtolate de samarium en catalyse asymétrique

En 2006, une nouvelle famille de complexes chiraux de terres rares comprenant un seul ligand binaphtol a été décrite par Hultzs⁵⁰. Ces travaux sont inspirés de ceux de Schaverien⁵¹, qui avait décrit des complexes de terres rares comportant un ligand binaphtol ou diphénol sous forme de mélanges racémiques. Ces complexes sont synthétisés à partir d'un ligand binaphtol disubstitué en positions 3 et 3' par des groupements triarylsilyl et d'un complexe tri-alkyle de terres rares préalablement préparé. La substitution du ligand par ces groupements est importante afin de pouvoir assurer une certaine stabilité et de permettre d'isoler les complexes par la suite. Des groupements moins encombrants tels que $-\text{SiPh}_2\text{Me}$ ou $-\text{SiPhMe}_2$ ne permettent pas d'isoler des complexes.

L'équipe de Hultzs a préparé deux familles différentes de complexes suivant la branche alkyle reliée au lanthanide introduit à partir des lithiens correspondants qu'il faut préalablement préparer.

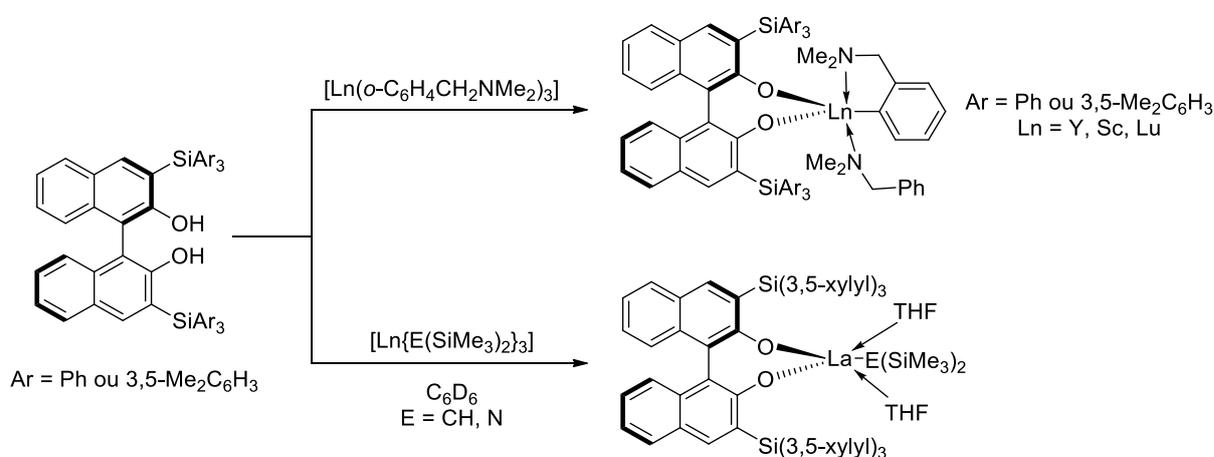


Figure 37: Préparation des complexes de Hultzs

Chapitre 1

Ces deux familles de complexes se sont montrées très efficaces dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcènes non activées^{50,52} avec d'excellents excès énantiomériques allant jusqu'à 95 % et dans sa version intermoléculaire⁵³ avec des excès plus modérés pouvant atteindre 61 %. Toutefois, ces énantiosélectivités sont limitées aux amines aliphatiques.

Même si ces complexes se sont montrés très efficaces, leur préparation est très délicate. D'une part, la liaison lanthanide – cycle aromatique est très difficile à réaliser ; d'autre part, ces complexes sont utilisés directement en catalyse après synthèse. De plus, ils n'ont été caractérisés que par des analyses RMN ¹H et aucun cristal n'a été obtenu afin de confirmer les structures proposées.

Dans la même lignée, Marks a développé en 2007, une famille de ligand binaphtol disubstitués en positions 3 et 3' par des oxydes ou des sulfures de phosphines, puis les a engagé dans la complexation avec des triamidures de terres rares⁵⁴. La présence d'oxydes ou de sulfures de phosphines permet de stabiliser le complexe par des interactions associatives. Ces complexes ont aussi été utilisés dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcènes non activés avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 65 %.

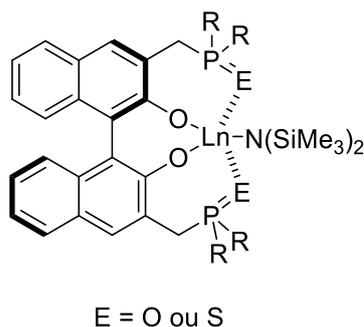


Figure 38: Structure supposée du complexe de Marks

Les structures de ces complexes n'ont pu être confirmées et après obtention de monocristaux, il est apparu que la véritable structure était dinucléaire avec un complexe comportant deux atomes de lanthanide et trois ligands.

c) Complexe comprenant deux ligands binaphtolates

Les complexes comprenant deux ligands binaphtolates sont les moins décrits. Le premier exemple de complexe a été synthétisé par Shibasaki⁵⁵ en 2000 à partir de deux ligands binaphtol mais reliés entre eux par un lien méthoxyméthane en positions 3. Cela améliore la stabilité du complexe et empêche la possible redistribution des ligands en solution.

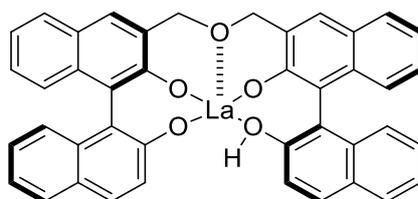


Figure 39: complexe de type "La-linked-BINOL"

Ces complexes ont été utilisés dans la réaction de Michael avec une activité et une sélectivité comparables à celles obtenues avec les complexes hétérobimétalliques de type **LnMB**.

Si deux entités binaphtolates sont coordonnées au métal dans cet exemple, il s'agit d'un seul ligand. Shibasaki a également préparé un complexe comprenant deux ligands binaphtolates dans les mêmes conditions que la synthèse des **LnMB** mais en utilisant de l'oxyde de triphénylarsenic pour stabiliser le complexe à la place des sels de métaux alcalins⁵⁶. Ce complexe a pu être cristallisé grâce à un excès de $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ sous une structure pentagonale bipyramidale.

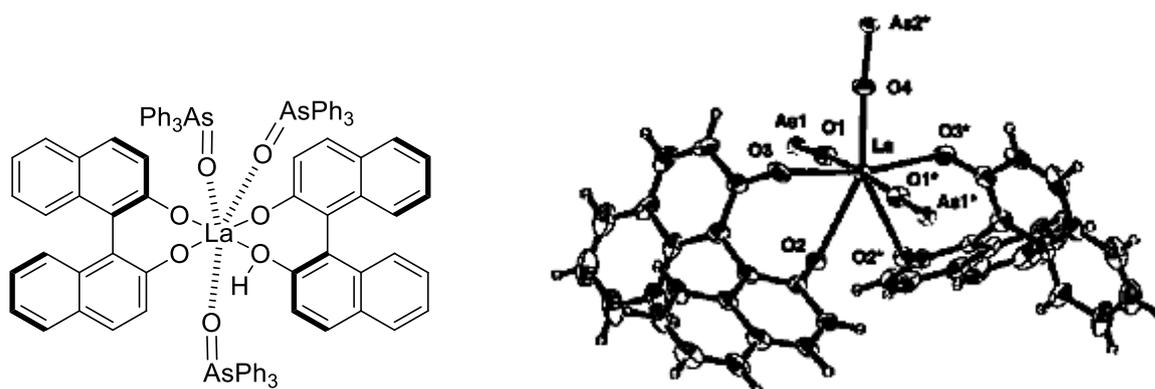


Figure 40: Complexe comprenant deux ligands binaphtol et structure RX

L'activité et la sélectivité de ce complexe ont été testées dans la réaction d'époxydation d'énones. Les résultats obtenus ont été très satisfaisants avec des rendements quasi quantitatifs et des excès allant jusqu'à 97 %. Cependant, après une étude basée sur des analyses de spectrométrie de masse, il semblerait que l'espèce active dans cette réaction soit une espèce ne comprenant qu'un seul ligand binaphtolate.

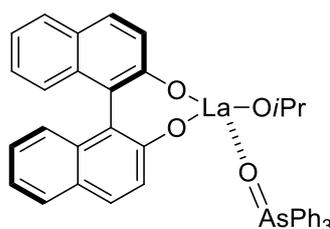


Figure 41: Espèce catalytique active proposée par Shibasaki dans la réaction d'époxydation d'énones

Chapitre 1

L'équipe de Vallée a aussi rapporté l'utilisation d'un complexe de terres rares comportant deux ligands binaphtolate⁵⁷ en 2001. Ce complexe a été synthétisé à partir du trichlorure de scandium et du sel de binaphtolate dilithié. Si on se reporte à la préparation des complexes de type **LnMB** de Shibasaki, ce mode de préparation est surprenant. De plus, les auteurs n'ont pas réussi à caractériser cette structure proposée et ce complexe n'a pas d'autres applications que la réaction de Strecker dans laquelle les auteurs obtiennent des conversions de l'ordre de 80 % et des excès énantiomériques allant jusqu'à 91 %.

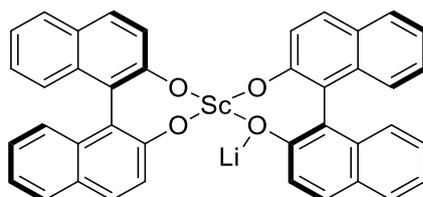


Figure 42: Structure supposée du complexe de Vallée

Au laboratoire, l'équipe de Collin et Bezzenine^{12g} a développé un complexe de terres rares possédant la même structure que celle supposée par l'équipe de Vallée. La synthèse de ce complexe s'appuie sur les travaux de Schaverien⁵¹ et de Shibasaki⁴⁵⁻⁴⁸. Le précurseur est un complexe tétraalkyl *ate* de terres rares auquel est coordonné deux ligands binaphtolates par réaction acido-basique.

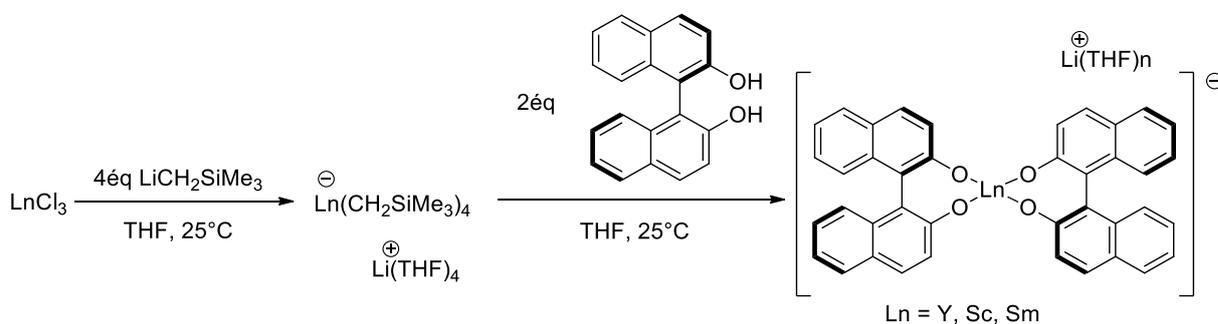


Figure 43: Synthèse du complexe *ate* comprenant deux ligands binaphtolates

Ces complexes hétérobimétalliques ont été entièrement caractérisés, notamment par cristallographie^{12h} et leurs structures comportent bien deux ligands binaphtolates.

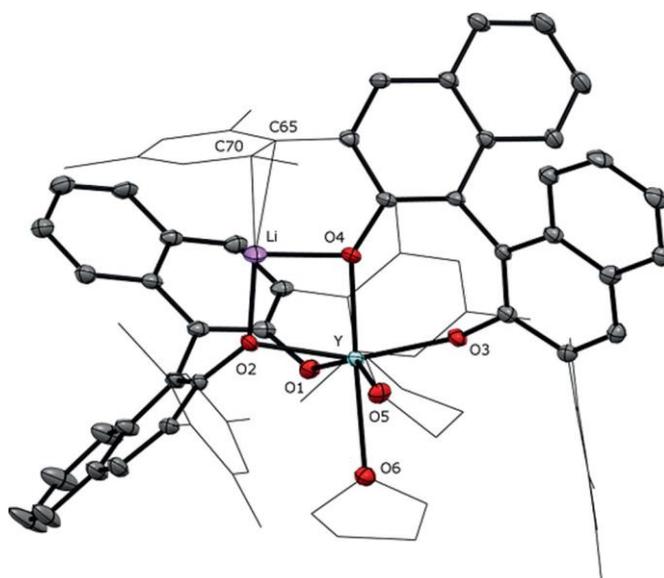


Figure 44: structure RX du complexe d'yttrium comportant deux ligands binaphtolates

Ces complexes présentent des propriétés à la fois acide de Lewis et base de Brønsted. L'activité et la sélectivité de ces complexes ont notamment été étudiées dans la réaction d'aminolyse d'époxydes⁴⁸. Les résultats sont très bons avec des conversions totales et des excès énantiomériques allant jusqu'à 84 %.

2) Phosphates

Seule l'équipe d'Inanaga⁵⁸ a décrit la synthèse de complexe de terres rares possédant des phosphates chiraux comme ligands ainsi que leur utilisation en catalyse asymétrique. Deux voies d'accès ont été proposées : une réaction acide-base et une métathèse.

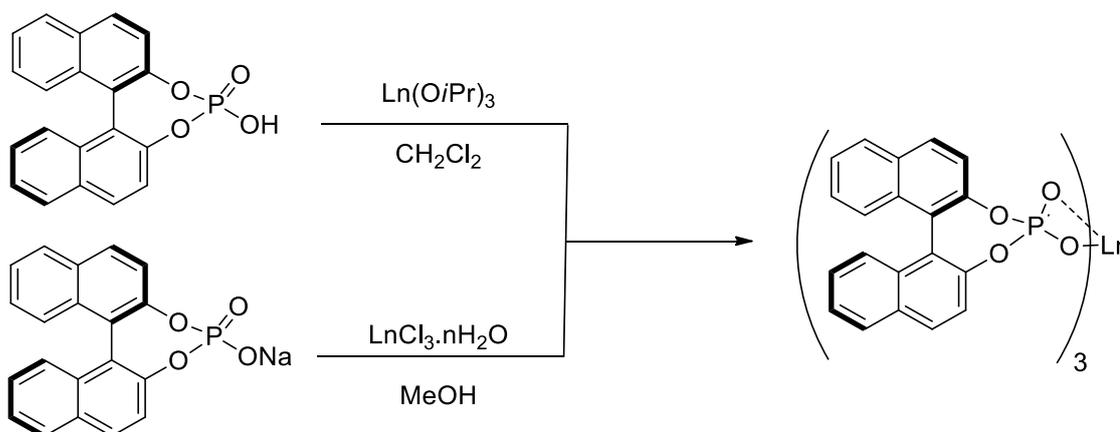


Figure 45: Méthodes de préparation des complexes avec des ligands acides phosphoriques

Chapitre 1

Ces complexes ont été utilisés en tant qu'acide de Lewis dans des réactions d'aziridination d'énones⁵⁹, de Diels-Alder^{58,60} ainsi que de fluoration de β -céto esters⁶¹ avec dans tous les cas de très bonnes activités et sélectivités.

3) Ligands Salen

Les exemples de ligands Salen coordonnés uniquement à une terre rare sont peu nombreux. Il n'existe à notre connaissance que des complexes à base d'yttrium ou de scandium. Le premier exemple a été décrit par l'équipe de RajanBabu⁶² en 2002 pour un dédoublement cinétique dans la réaction d'acylation catalysée par un complexe chiral d'yttrium.

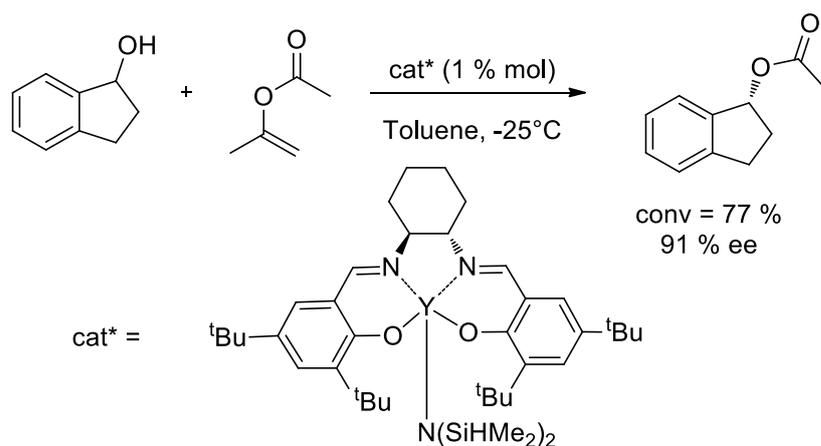


Figure 46: Réaction de *trans*-acylation catalysée par le complexe d'yttrium de RajanBabu

Les auteurs obtiennent une très bonne sélectivité pour cette réaction au départ d'alcools α - β insaturés ; cependant, les excès énantiomériques chutent considérablement lorsque ce système est utilisé sur d'autres substrats.

L'équipe de Fukuzawa⁶³ a utilisé ces ligands salen coordonnés à du triflate de scandium dans la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et la 3-acryloyloxazoline-2-one. Le composé *endo* est obtenu majoritairement avec un excès énantiomérique de 85 % mais la présence d'additifs (2,6-lutidine et tamis moléculaire) est obligatoire pour obtenir une bonne induction asymétrique.

Il existe également des complexes hétérobimétalliques de lanthanides et de métaux de transition avec le ligand salen.

Ainsi plus récemment, l'équipe de Shibasaki a décrit un système hétérobimétallique à base de terre rare/métal de transition⁶⁴ puis terre rare/terre rare⁶⁵ qui sont utilisés respectivement dans les réactions de nitro-Mannich et d'ouverture d'aziridines par des malonates avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 96 % et 99 % respectivement.

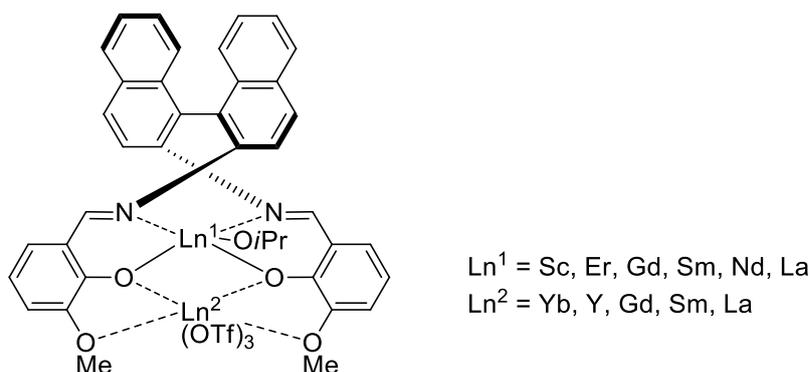


Figure 47: Complexe hétérobimétallique de Shibasaki

4) Ligands dioxydes

Les ligands dioxydes connaissent un essor depuis le début des années 2000. Le premier exemple a été développé par Fang⁶⁶. Il s'agit d'un ligand de type P,P'-dioxydes coordonné à du trichlorure de samarium et utilisé dans la réaction de cyanosilylation d'aldéhydes avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 90 %.

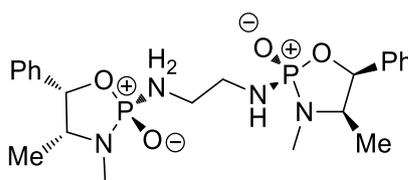
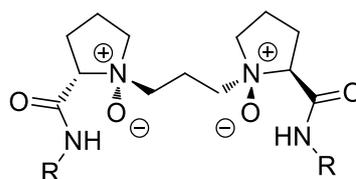


Figure 48: Ligand de type P,P'-dioxyde

Par la suite, le développement des ligands de type dioxyde s'est axé sur les *N,N'*-dioxydes. En 2001, l'équipe de Nakajima⁶⁷ a rapporté le premier exemple de ce type de complexe. Les auteurs ont utilisé un dioxyde de bipyridine complexé à du triflate de scandium dans la réaction de Michael entre la méthyl vinyl cétone et des β -céto esters.

Le plus important développement des ligands de type *N,N'*-dioxydes a été effectué par l'équipe de Feng⁶⁸. Les auteurs ont développé un ligand à symétrie C_2 en s'inspirant des travaux précédemment cités. Les ligands ont été utilisés en tant qu'organocatalyseur ou coordonnés à différents métaux. La réactivité des complexes de terres rares a été testée dans des réactions de type Mannich⁶⁹, de Michael⁷⁰ ou d'addition d'alcyones sur des oxindoles⁷¹.

Figure 49: Ligand de type *N,N'*-dioxydes de Feng

Ces complexes ont donné de très bonnes réactivités ainsi que d'excellentes énantiosélectivités allant jusqu' à 97 % pour toutes les réactions étudiées. Les auteurs ont réussi à recristalliser un complexe de scandium et celui-ci adopte une géométrie bipyramidale base carrée.

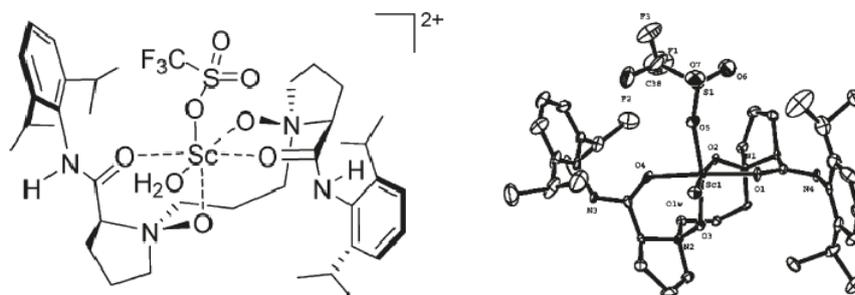


Figure 50: Géométrie du complexe de scandium coordonné à un ligand N,N'-dioxyde (extrait de la référence 62)

C. Ligands azotés

Même s'ils sont moins nombreux, les complexes comportant des ligands azotés ont des structures proches de ceux comportant des ligands oxygénés. On y retrouve les ligands binaphtylamine à la place des binaphtols avec des complexes comportant un ou deux ligands coordonnés sur le métal ainsi que des variantes de certains ligands connus comme des Salen modifiés.

1) Ligands binaphtylamine

a) Complexe comprenant deux ligands binaphtylamine

Le premier exemple de complexe de terres rares comprenant deux ligands binaphtylamine a été décrit par l'équipe de Collin et Schulz^{11a} au laboratoire en 2003. La synthèse de ces complexes est différente à celle des complexes oxygénés. En effet, il est ici possible d'obtenir le complexe directement à partir des trichlorures de terres rares en les faisant réagir avec deux équivalents de ligand binaphtylamine *N*-substitué préalablement déprotoné par une base lithiée.

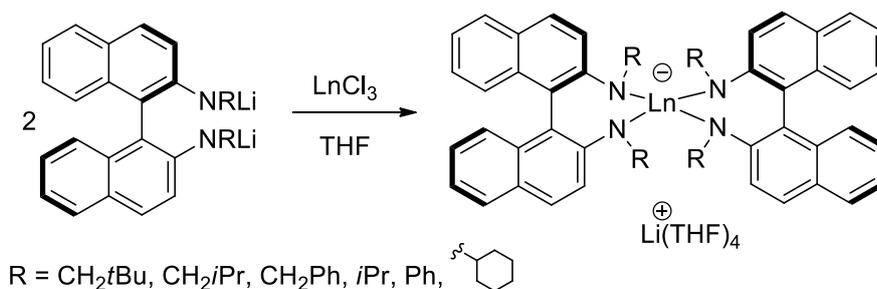


Figure 51: Préparation des complexes de terres rares comportant deux ligands binaphtylamine

Cette famille de complexes est large car on peut faire varier autant la substitution sur l'atome d'azote que le métal utilisé^{11b}. Une structure a pu être confirmée par cristallographie aux rayons X prouvant la nature ionique de ces complexes.

Leurs activités et sélectivités ont été testées avec succès dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire^{11c}.

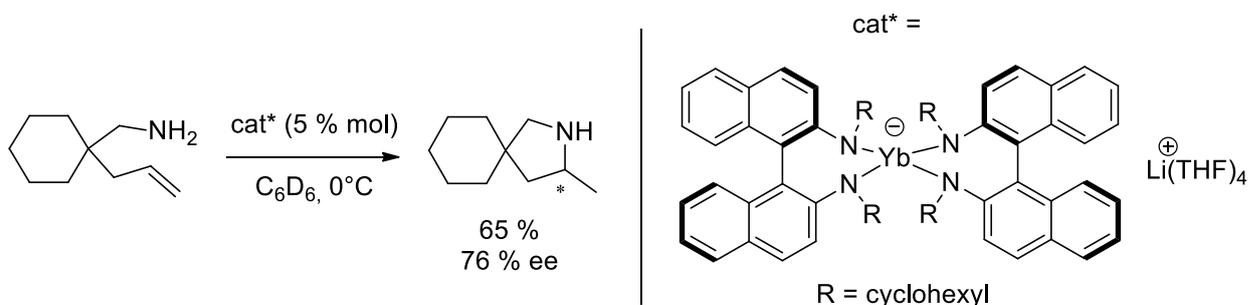


Figure 52: Réaction d'hydroamination catalysée par un complexe d'ytterbium comportant deux ligands binaphtylamine

b) Complexe comportant un seul ligand binaphtylamine

A la suite des travaux sur les complexes comportant deux ligands binaphtylamine, l'équipe de Collin et Schulz a décrit deux nouvelles familles de complexes de terres rares comportant un seul ligand binaphtylamine.

La première de ces familles est basée sur le même principe de synthèse que précédemment mais la base lithiée est appliquée directement sur le trichlorure de terres rares afin d'obtenir le tétraméthyl de terres rares. Ce précurseur tétraalkyls *ate* est mis en présence d'un équivalent de ligand binaphtylamine *N*-substitué^{11d}. Un complexe ionique dialkyl monobinaphtylamide dont le contre-ion est un ion lithium associé à des molécules de solvants est alors obtenu.

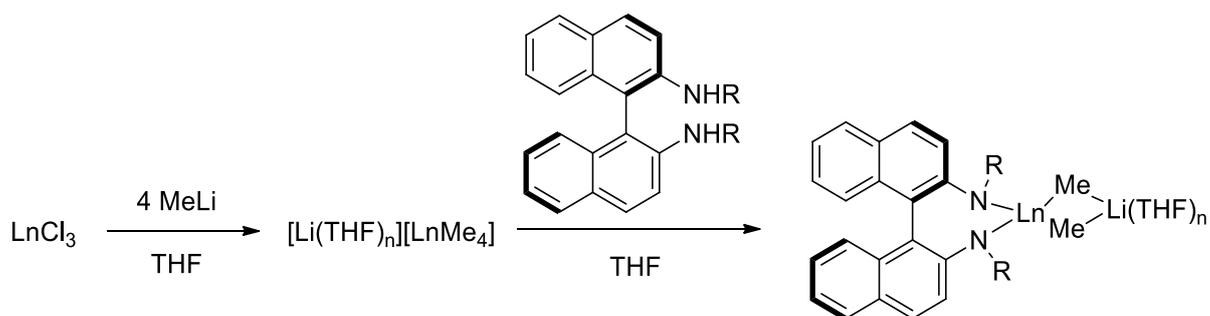


Figure 53: Synthèse d'un complexe ionique comportant un seul ligand binaphtylamine

L'activité ainsi que la sélectivité de ces complexes ont été étudiées dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire^{11e}; de très bonnes conversions et des excès énantiomériques modérés de l'ordre de 60 % sont obtenus.

La seconde famille de complexes ne comportant qu'un seul ligand binaphtylamine est issue d'un précurseur tri-alkyls de terres rares par utilisation de LiCH_2TMS à l'état solide en alternative au CH_3Li . Un complexe monobinaphtylamidure monoalkyl neutre de terres rares est alors obtenu. Néanmoins, une redistribution des ligands en solution pour donner une espèce comprenant deux ligands binaphtylamidures autour du métal est observée lorsque l'atome d'azote est substitué par un groupement benzyle.

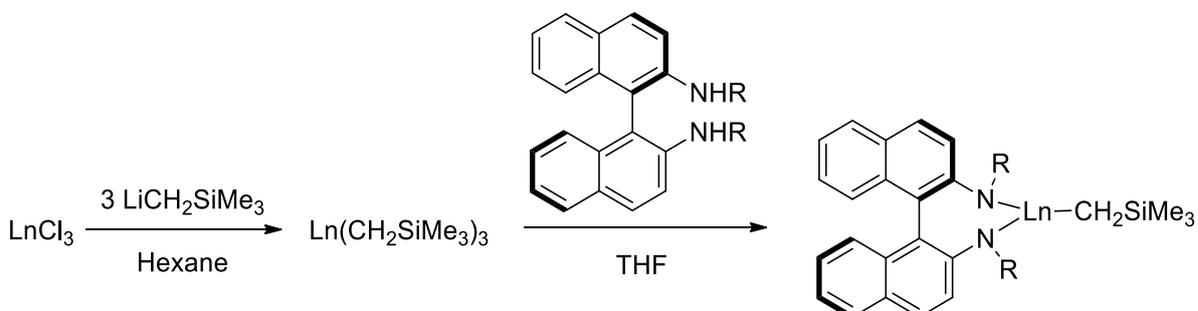


Figure 54: Synthèse des complexes neutres comportant un seul ligand binaphtylamine

Ces complexes sont des acides de Lewis par la présence du métal de degré d'oxydation III et sont base de Bronsted par la branche alkyl. Ils présentent une activité et une énantiosélectivité comparable à la famille de complexes précédents dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire^{11f}. Ces complexes ont aussi été testés dans la version intermoléculaire^{11g} avec une bonne activité mais des excès énantiomériques ne dépassant pas les 48 %. Cependant, une sélectivité anti-Markovnikov est obtenue dans la version intermoléculaire.

L'équipe de Zi a aussi décrit des complexes de terres rares à base de ligand binaphtylamine mais la *N*-substitution est sous forme imine et la coordination se fait également par l'atome d'azote présent sur le substituant pyrrole.

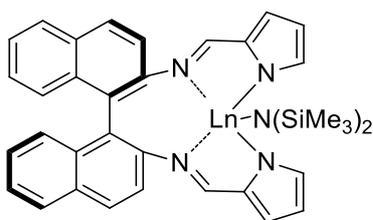


Figure 55: Première famille des complexes de Zi

Ces complexes ont été testés dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire⁷² mais même si leurs activités sont bonnes ; les excès énantiomériques n'excèdent pas 25 %.

Pour essayer d'améliorer l'énantiosélectivité de leurs complexes dans cette réaction, les auteurs ont modifié leurs ligands en proposant un ligand binaphtylaminol, mais ils ont alors montré que le complexe comportait trois ligands coordonnés à un ou deux espèces métalliques⁷³. De plus, ces complexes ne donnaient pas de meilleures énantiosélectivités que les précédents.

2) Ligands comportant un squelette biphenyl

a) Complexes comportant deux ligands biphenylaminol

Pour essayer de pallier ce problème de dimérisation des complexes, l'équipe de Zi a utilisé un ligand binaphtylaminol pour accrocher un lien amide à la place du lien imine afin d'obtenir une coordination supplémentaire. Les complexes peuvent comporter un ou deux ligands mais même si leurs activités sont comparables, les complexes comportant deux ligands se sont montrés plus efficaces dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire sur le plan de l'énantiosélectivité⁷⁴.

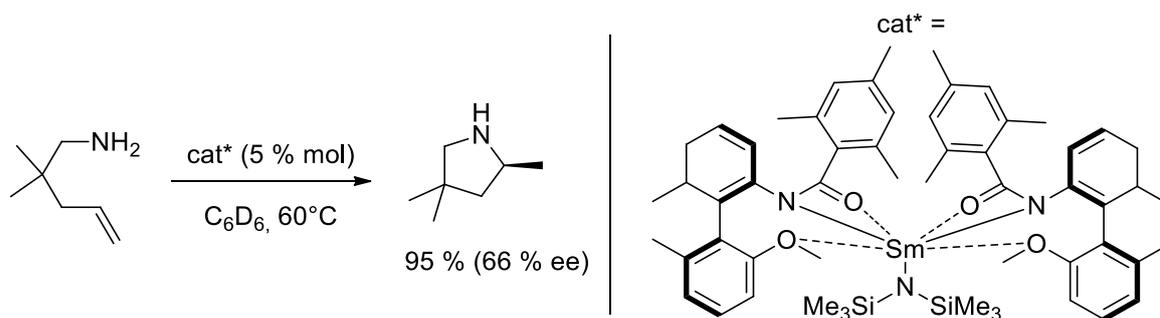


Figure 56: Réaction d'hydroamination intramoléculaire catalysée par les complexes de Zi

b) Complexes comportant un ligand biphenylamine

Tilley et coll.⁷⁵ ont rapporté l'utilisation d'un complexe d'yttrium comprenant un seul ligand biphenylamine *N*-substitué par un alkylsilane dans la réaction d'hydrosilylation. Les auteurs ont obtenu de très bonnes conversions avec des silanes non encombrés et des excès énantiomériques allant jusqu'à 90 %.

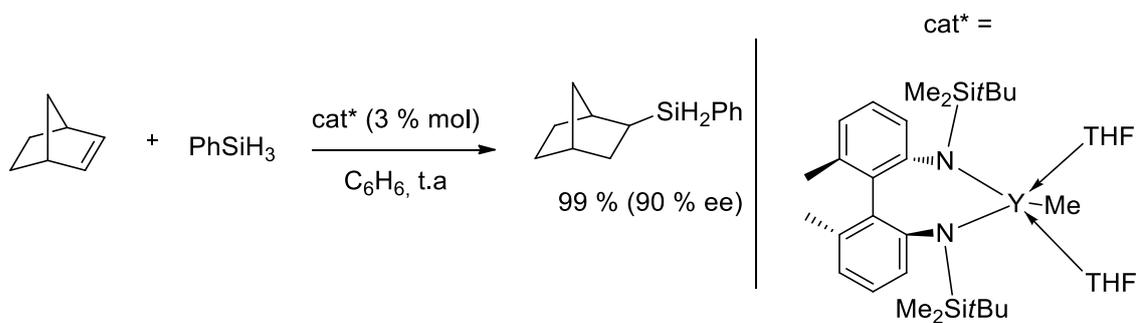


Figure 57: Réaction d'hydrosilylation catalysée par un complexe chiral d'yttrium

Le groupe de Scott⁷⁶ a utilisé quant à lui, les ligands biphenylamine en les substituant par des groupements aromatiques différemment substitués. Les auteurs ont coordonné ces ligands avec des triamidures de terres rares puis les ont utilisés dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire. Ils ont obtenu une réactivité moyenne car il faut plusieurs jours en chauffant à 60°C pour avoir une conversion totale et des excès énantiomériques ne dépassant pas les 50 %.

3) Ligands Salen modifiés

Plus récemment, le groupe de Mu⁷⁷ a modifié des ligands Salen en remplaçant les alcools présents sur les aromatiques par des amines. Ils ont coordonné ces ligands avec des trichlorures d'yttrium ou de scandium et les ont utilisés dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire. Ces complexes ont montré une très bonne activité et des énantiosélectivités pouvant aller jusqu'à 90 %.

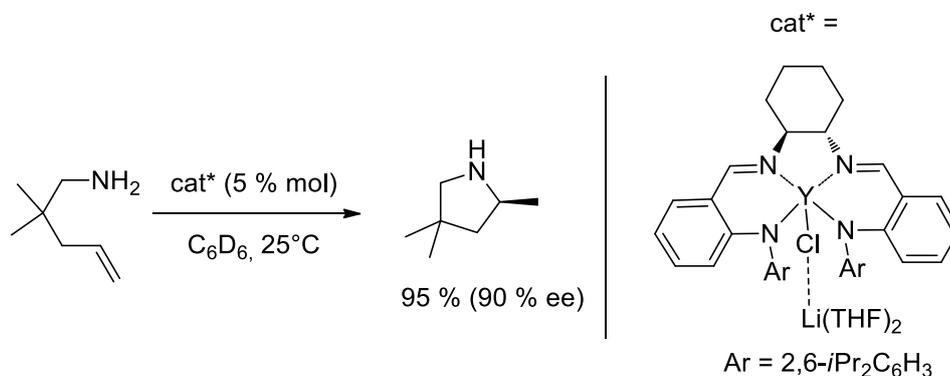


Figure 58: Réaction d'hydroamination intramoléculaire catalysée par un complexe d'yttrium coordonné avec un ligand Salen modifié

CHAPITRE 2

Réactions de formation de liaisons carbone- oxygène catalysées par des complexes de terres rares en version racémique

Les réactions d'hydrofonctionnalisation sont des transformations efficaces à économie d'atome pour l'addition d'hétéroéléments sur des structures carbonées insaturées. Ces réactions peuvent être catalysées par de nombreux systèmes différents. Parmi toutes ces réactions, nous nous intéresserons, dans un premier temps, plus particulièrement à la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés.



Figure 59: Réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés

Dans un second temps, nous étudierons la réactivité des allénols dans cette même réaction puis à la réactivité des acides carboxyliques avec des alcènes non activés, réaction appelée hydroacylalcoxylation.

Il sera, dans ce chapitre, question de la version racémique de ces réactions en comparant l'activité ainsi que le mécanisme d'action de deux systèmes catalytiques de complexes de terres rares.

Dans le paragraphe suivant, nous présenterons succinctement les développements les plus significatifs concernant la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés avant de détailler notre étude.

I. Réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés

Différents systèmes catalytiques sont décrits dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés en version racémique⁷⁸. Nous détaillerons dans cette partie quelques systèmes comme les organocatalyseurs, les systèmes à base de métaux précieux, de métaux abondants ainsi que ceux à base de terres rares. Hormis en conditions radicalaires, une sélectivité Markovnikov est généralement observée.

A. Organocatalyseurs

1) Acides de Brønsted

La réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés est une méthode de choix pour préparer des éthers mais a longtemps nécessité une quantité surstœchiométrique d'acides ou super-acides.

Les premiers exemples d'hydroalcoxylation catalysée par des acides de Brønsted ont été décrits avec l'utilisation de résines acides⁷⁹ de type Amberlyst.

En 2004, Duñach⁸⁰ a montré que l'utilisation surstœchiométrique de l'acide fluorosulfurique pouvait être remplacée par celle d'acide triflique en quantité catalytique. Ce système s'est montré actif dans la version intramoléculaire de la réaction quel que soit le type d'alcool (primaire, secondaire ou phénol) ou d'alcène (mono-, di- ou tri-substitué).

Ce même catalyseur a été utilisé en 2006, simultanément par l'équipe d'Hartwig⁸¹ et celle de He⁸² pour la réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire.

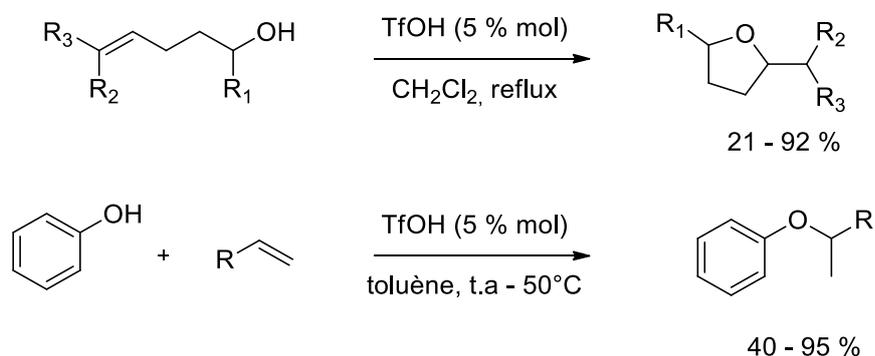


Figure 60: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par l'acide triflique

Un autre système à base d'acide de Brønsted a été développé par l'équipe de Ryu⁸³ en 2011. Dans ce cas, les auteurs utilisent des liquides ioniques acides pour effectuer la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés. Ce système est efficace avec de nombreux substrats mais il est nécessaire d'introduire une forte quantité de promoteur (entre 50 % et 100 % molaire) ainsi que de laisser la réaction évoluer plusieurs dizaines d'heures pour que la conversion soit totale.

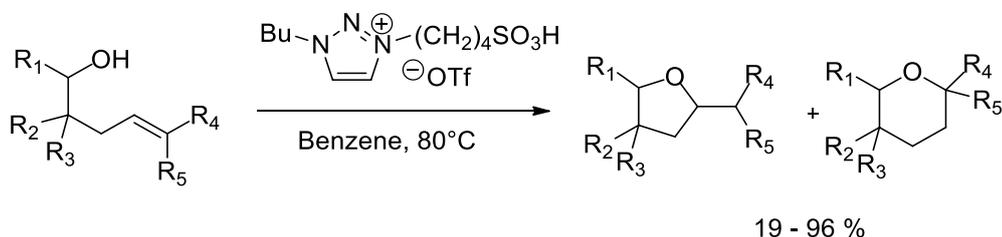


Figure 61: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par des liquides ioniques acides

2) Photocatalyseurs

Si les équipes de Mizuno⁸⁴ et Inoue⁸⁵ ont décrit des exemples de photocatalyseurs organiques dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes, les exemples se limitent à des oléfines conjuguées avec deux groupements phényles. De plus, les activités des organocatalyseurs utilisés sont modérées.

Le complexe organique photorédox utilisé par l'équipe de Nicewicz⁸⁶ en 2014 s'est montré bien plus efficace dans cette réaction. L'entité utilisée est le perchlorate de 9-mésityl-10-méthylacridinium qui, une fois excité avec une longueur d'onde de 430 nm, peut capter un électron au substrat. Ce radical nouvellement formé va ensuite se cycliser puis réagir avec du 2-phénylmalononitrile, qui a le rôle de donneur de proton, pour former le produit attendu. Ce système possède une bonne activité au départ d'alcénols aliphatiques.

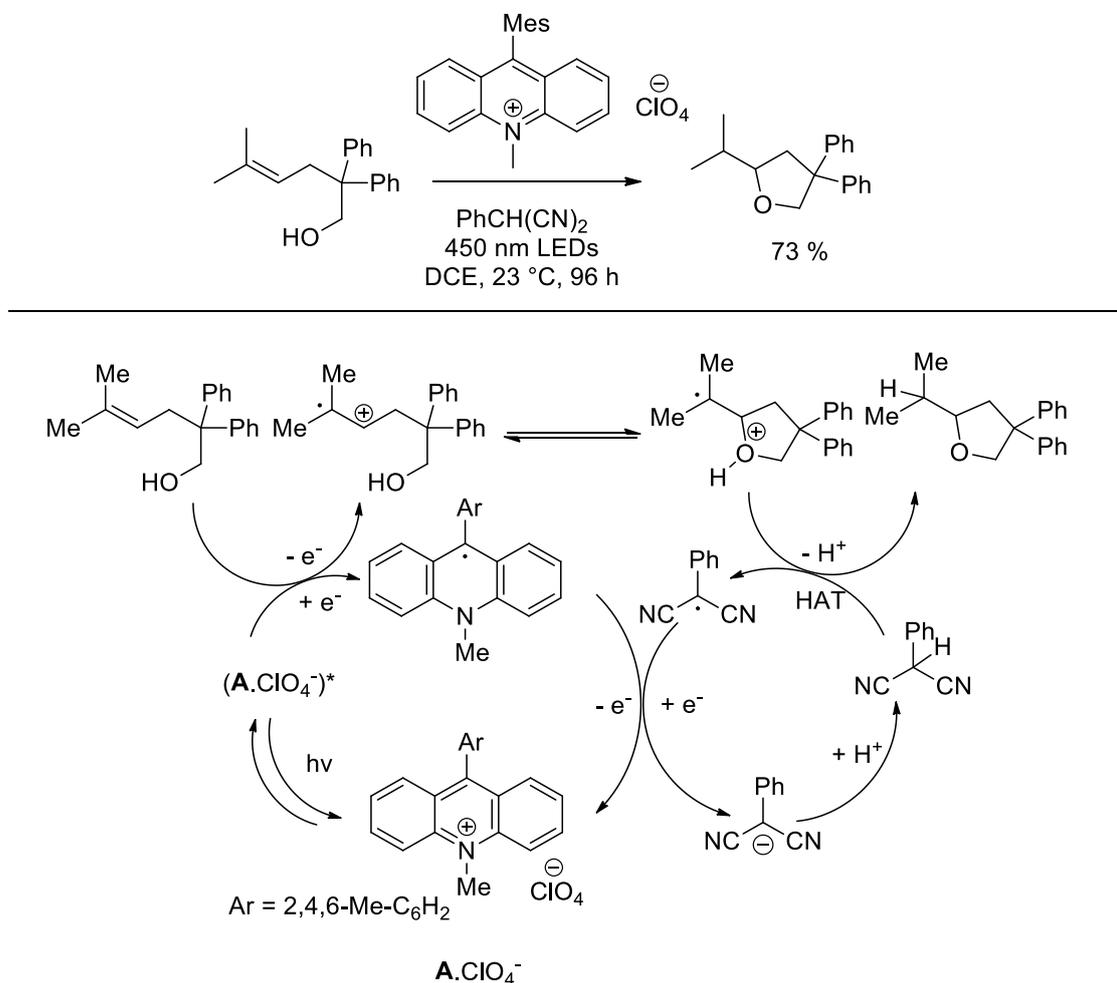


Figure 62: Mécanisme d'hydroalcoxylation radicalaire proposé par Nicewicz

Il s'agit des seuls exemples, à notre connaissance, d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés de sélectivité anti-Markovnikov. En effet, si le passage par un carbocation intermédiaire permet

d'obtenir le produit de sélectivité Markovnikov, le passage par un intermédiaire radicalaire permet d'obtenir le produit de sélectivité inverse.

B. Hydroalcoxylation catalysée par des métaux précieux

1) Palladium

La plupart des exemples de réactions entre un alcool et un alcène catalysés par un complexe de palladium mène à une cyclisation oxydante de type Wacker⁸⁷. Cela s'explique par une β -élimination d'hydrure en fin de mécanisme.

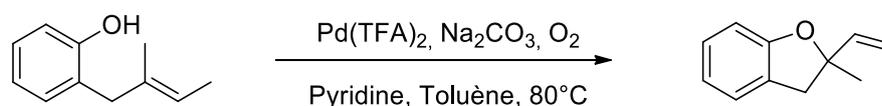


Figure 63: Cyclisation oxydante de type Wacker

L'équipe de Matsukawa⁸⁸ a utilisé en 2005, du palladium(0), pour une réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire entre l'hexafluoropropène et différents alcools dont les chaînes carbonées portent des groupements électroattracteurs. Les auteurs précisent que, pour que la réaction soit efficace, il est nécessaire que l'alcool soit relativement acide sinon les rendements chutent considérablement. Il faut donc que l'alcool puisse facilement céder son proton pour que les rendements de cette réaction soient supérieurs à 60 %.

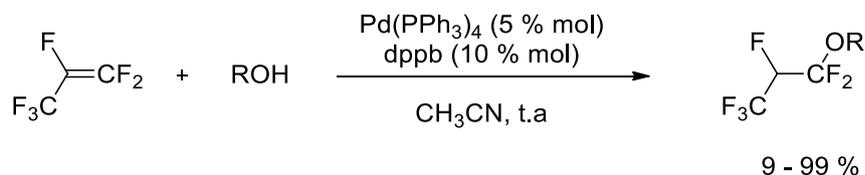


Figure 64: Réaction d'hydroalcoxylation sur l'hexafluoropropène

Par la suite, l'équipe de Sigman⁸⁹ a développé un système à base de palladium(II) conjugué à du cuivre(II) entre des *o*-vinyl phénols différemment substitués et des alcools aliphatiques.

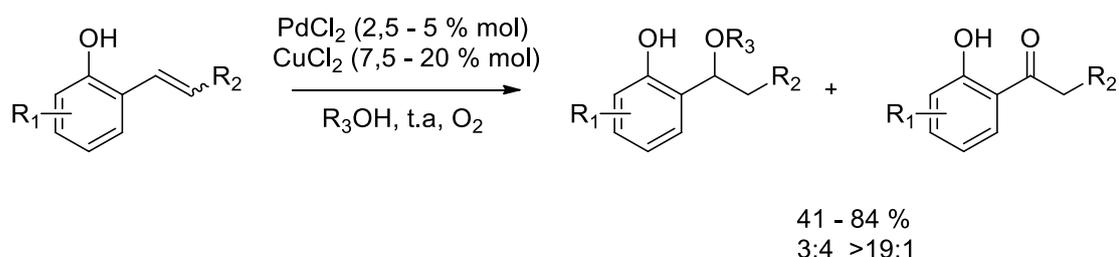


Figure 65: Réaction d'hydroalcoxylation entre des *o*-vinyl phénols et des alcools aliphatiques

Les auteurs précisent que la présence de deux équivalents de chlorure de cuivre(II) ainsi qu'une pression d'une atmosphère de dioxygène moléculaire sont nécessaires pour éviter la décomposition du catalyseur de palladium. De plus, la présence de la fonction alcool en *ortho* est obligatoire pour éviter les réactions parasites comme l'oxydation de Wacker. En étudiant le mécanisme de cette réaction, les auteurs ont remarqué la nécessité d'utiliser l'alcool comme solvant ou du moins en excès afin de former l'hydrure de palladium essentiel dans le cycle catalytique.

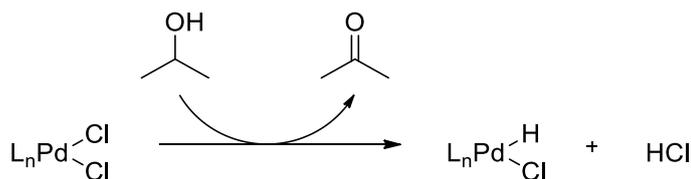


Figure 66: Activation du complexe de palladium par un alcool sacrificiel

2) Or

Les exemples de complexes d'or catalysant la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés ne sont pas nombreux. Ces systèmes sont beaucoup plus utilisés au départ d'alcynes ou d'allènes.

Le groupe de Corma⁹⁰ s'est inspiré des travaux de Sigman réalisés avec les complexes de palladium(II) pour les adapter à des complexes d'or(III). Dans ce cas, la présence de la fonction alcool en *ortho* du styrène n'est plus nécessaire et la réaction marche aussi avec des alcènes aliphatiques, même si les rendements sont alors plus faibles. Les alcènes peuvent être différemment substitués mais lorsqu'il s'agit d'un alcool tertiaire, l'activité du système chute drastiquement (rdt = 2%). En revanche, la réaction avec des phénols fonctionne très bien.

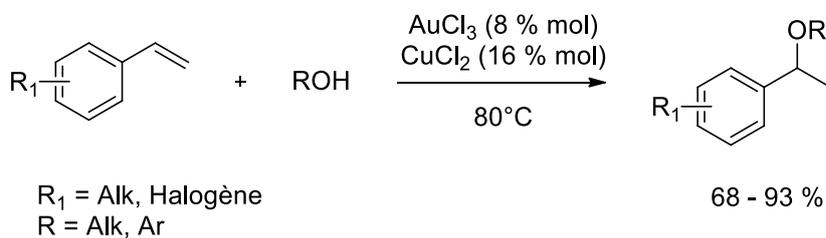


Figure 67: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée avec un système or(III)/cuivre(II)

Tout comme dans la catalyse au palladium, il est important de noter que la présence de deux équivalents de chlorure de cuivre(II) est obligatoire afin de régénérer l'or(III) dans le cycle catalytique.

Des systèmes à base d'or(I) ont aussi été développés. En 2005, l'équipe de He⁹¹ a utilisé un complexe d'or(I) : Ph₃PAuCl activé par du triflate d'argent dans la version intermoléculaire de cette réaction. Ce système s'est montré très actif pour l'addition de phénols sur différentes oléfines.

Afin d'élargir la réactivité de ce système à d'autres alcools, l'équipe de Tokunaga⁹² a remplacé le ligand triphénylphosphine par sa version fluorée, afin d'augmenter le caractère acide de Lewis de l'or. L'introduction d'un groupement électroattracteur en β de l'alcool permet aussi d'augmenter l'acidité de celui-ci et de le rendre ainsi plus réactif. L'ajout d'un second équivalent de ligand par rapport au catalyseur permet d'augmenter l'activité du système et les auteurs supposent que cela contribue à stabiliser le complexe d'or.

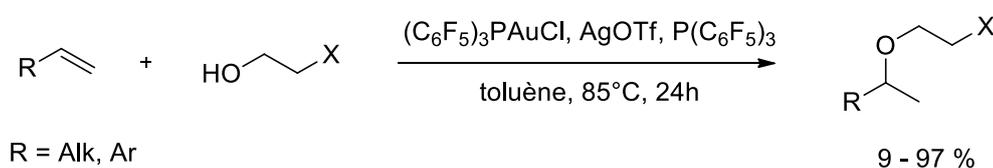


Figure 68: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par un système or(I)/argent

3) Ruthénium

Contrairement aux complexes de palladium, les complexes de ruthénium permettent d'éviter la β-H élimination et donc la cyclisation oxydante de type Wacker.

L'équipe de Otha⁹³ a initialement développé un système catalytique composé de trichlorure de ruthénium activé par du triflate d'argent et du triflate de cuivre. Les auteurs ont utilisé celui-ci dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés et ont obtenu des rendements modérés. Ce système n'étant actif que pour la cyclisation de phénols allyliques.

Pour améliorer l'activité du catalyseur, l'équipe de Otha⁹⁴ a ensuite développé un système sans triflate de cuivre en remplaçant RuCl₃ par Cp*₂RuCl₂PPh₃. Ce complexe a été utilisé, en présence de triflate d'argent en version intermoléculaire dans la réaction du 2-phényléthanol avec plusieurs alcènes différemment substitués. Les auteurs précisent qu'il est important d'ajouter un excès d'oléfines dans le milieu afin d'améliorer les rendements. En effet, dans les conditions de la réaction, une réaction d'oligomérisation parasite se produit. Il est intéressant de noter que lorsque l'oléfine est conjuguée comme dans le styrène, il faut rajouter 2,5 équivalents d'alcène mais il en faut 10 équivalents lorsqu'il s'agit d'une oléfine aliphatique. En revanche, lorsque la réaction se produit avec du 2-norbornène, un seul équivalent suffit et la réaction de polymérisation est évitée.

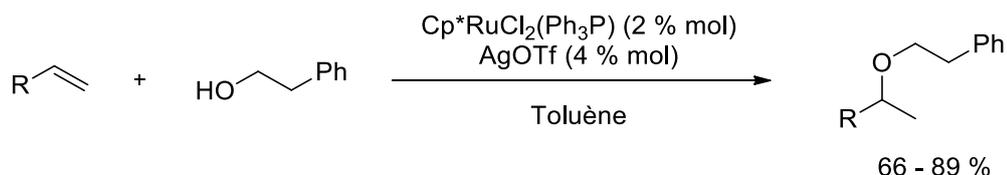


Figure 69: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par un système ruthénium(III)/argent(I)

Les auteurs ont ensuite appliqué ce système catalytique à la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire⁹⁵ afin d'obtenir de meilleurs résultats qu'avec le système ruthénium/argent/cuivre. Celui-ci s'est avéré plus efficace en obtenant des rendements presque quantitatifs.

4) Platine

Un seul complexe de platine a, à notre connaissance, été décrit dans la littérature pour promouvoir la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés. Il s'agit d'un complexe de platine(II) coordonné à de l'éthylène et une phosphine trisubstituée rapporté par Widenhoefer⁹⁶. Celui-ci se montre très actif dans la cyclisation de γ et δ -hydroxyoléfines et est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels comme des éthers silylés ou des phthalimides.

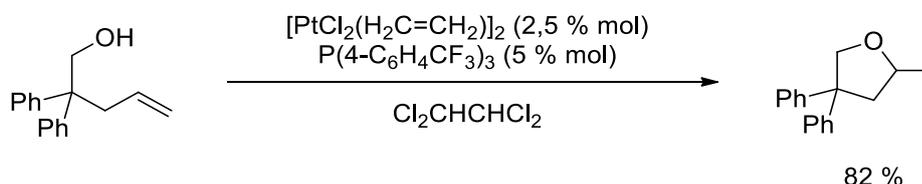


Figure 70: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par un complexe de platine

C. Métaux abondants

Les exemples d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés catalysés par des complexes à base de métaux abondants sont peu nombreux; cependant, la nature des systèmes catalytiques est relativement diversifiée.

1) Métaux du groupe 2

a) Calcium

L'équipe de Niggemann⁹⁷ a développé en 2012, un système catalytique composé de triflimide de calcium activé par de l'hexafluorophosphate d'ammonium. Cette activation permet d'augmenter la solubilité du complexe de calcium en procédant à un échange d'anion et, dans le même temps, de le rendre plus réactif. Ce système a été utilisé dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire

d'alcools primaires aliphatiques insaturés. Les auteurs obtiennent une très bonne activité avec des rendements souvent supérieurs à 85 %.

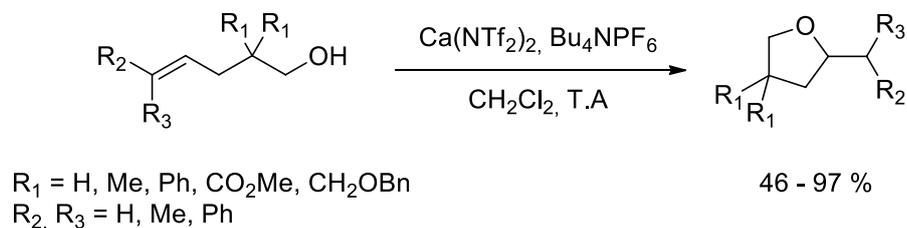


Figure 71: Réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire catalysée par un complexe de calcium

2) Métaux de transition de la première ligne

a) Fer

Le trichlorure de fer(III) est un composé non toxique et peu cher. Lorsque celui-ci est activé par des acides de Brønsted ou de Lewis, il permet de catalyser la réaction d'hydroalcoxylation inter et intramoléculaire d'alcènes non activés.

En 2007, l'équipe de Komeyama et Takaki⁹⁸ a développé un système à base de fer(III) cationique. Le triflate d'argent cationise le complexe de fer(III) et permet de rendre celui-ci plus actif. Celui-ci a été utilisé pour la cyclisation de δ -hydroxyoléfines différemment substituées avec d'excellents rendements.

Les auteurs précisent que ce système fonctionne aussi lorsque le chlorure de fer est au degré d'oxydation II mais la réaction est légèrement plus lente.

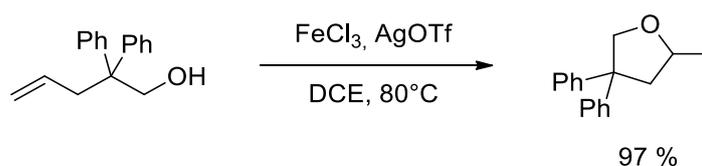


Figure 72: Réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire catalysée par un complexe de fer(III) cationique

L'équipe de Zhou⁹⁹ a modifié ce système en utilisant un acide de Brønsted comme l'acide paratoluènesulfonique à la place d'un acide de Lewis pour activer le trichlorure de fer(III). Le système catalytique est efficace dans la version intermoléculaire de la réaction d'hydroalcoxylation avec de nombreux alcools aliphatiques excepté les alcools tertiaires avec des dérivés du styrène. Un exemple est aussi décrit à partir d'alcène linéaire tel que l'oct-1-ène.

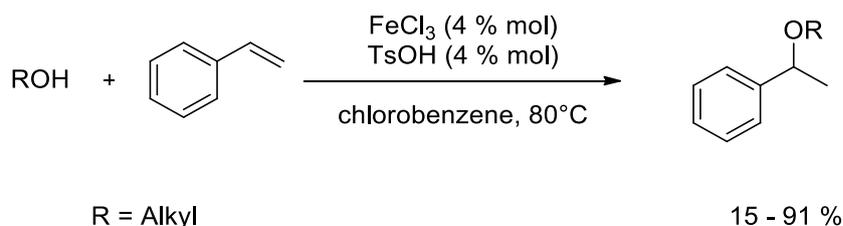


Figure 73: Réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire catalysée par un complexe de fer(III) activé par un acide de Brønsted

b) Cobalt

A notre connaissance, il n'existe qu'un exemple de complexe de cobalt décrit par l'équipe de Shigehisa et Hiroya¹⁰⁰ catalysant la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés. Il s'agit d'un complexe de cobalt coordonné à un ligand de type salen. La particularité de ce système est d'utiliser une source de fluor et une source d'hydrogène. L'espèce fluorée sert à transformer deux cobalt(II) en cobalt(III) fluoré et cobalt(III) cationique. Le cobalt fluoré est ensuite transformé en hydrure de cobalt par la source d'hydrogène. Les deux espèces ainsi formées sont les espèces catalytiques actives.

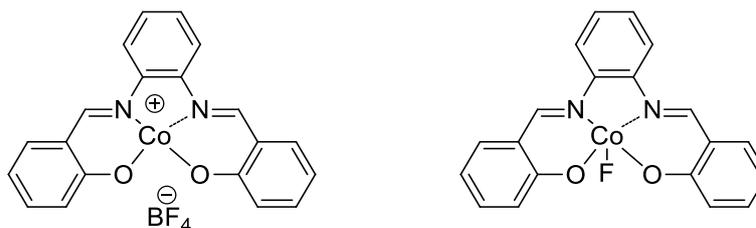


Figure 74: Espèces catalytiques actives de cobalt

Après optimisation des conditions de la réaction, les auteurs ont prouvé que la meilleure source de fluor est le triflate de *N*-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium et que la meilleure source d'hydrogène est le phénylsilane. Ce système catalytique est très actif dans la réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire d'alcènes avec une tolérance à de nombreux groupes fonctionnels (esters, amides, amines, alcools, cycles hétéroatomiques) présents sur la molécule comportant l'oléfine.

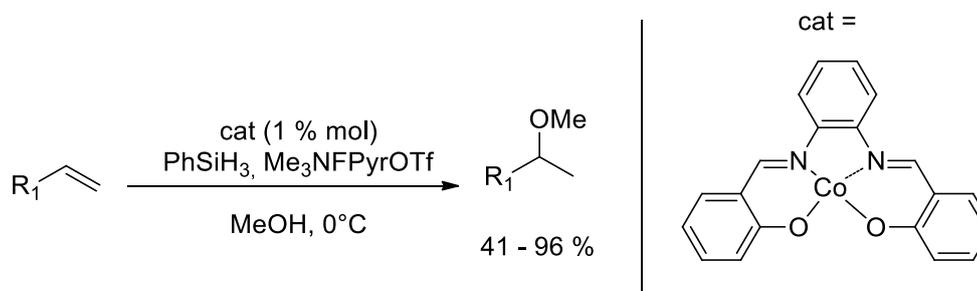


Figure 75: Réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire catalysée par un complexe de cobalt

c) Cuivre

L'équipe de Hii¹⁰¹ a montré que le triflate de cuivre pouvait être utilisé comme acide de Lewis, pour l'addition d'alcools sur le norbornène. Ce système catalytique est efficace avec différents phénols et alcools aliphatiques mais la réactivité diminue lorsque la substitution de l'alcool augmente (primaire > secondaire > tertiaire).

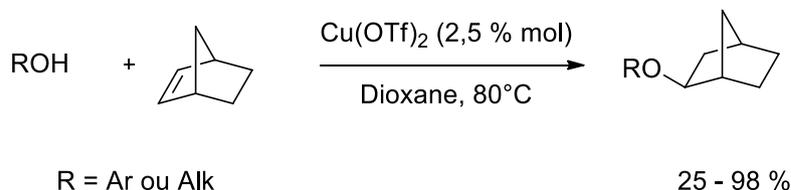


Figure 76: réaction d'addition d'alcools sur le norbornène catalysée par du triflate de cuivre

Les auteurs ont également utilisé ce même catalyseur dans la version intramoléculaire de la réaction d'hydroalcoxylation d'alcénols non activés en remplaçant le solvant de la réaction par du dichloroéthane¹⁰². Ce système catalytique s'est montré très actif dans la cyclisation de δ -hydroxyoléfines.

3) Métaux du bloc p

a) Aluminium

Deux systèmes différents à base d'aluminium(III) ont été utilisés dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés.

Le premier décrit par l'équipe de Duñach¹⁰³, en 2006, est le triflate d'aluminium. Les auteurs ont montré que ce système est actif avec des alcénols aliphatiques en respectant totalement une sélectivité Markovnikov mais que les conditions opératoires à mettre en œuvre (solvant et température) dépendent du substrat utilisé.

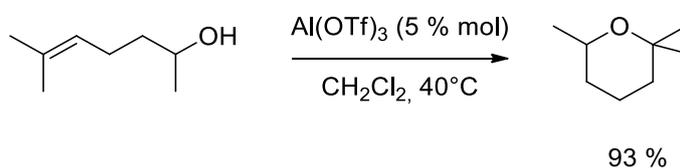


Figure 77: Réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire catalysée par du triflate d'aluminium

Le second système, décrit par Hintermann¹⁰⁴, à base d'alcoolate d'aluminium s'est montré actif avec des substrats de type phénol allylique. Après une optimisation au niveau des différents

alcoolates, les auteurs ont montré que le plus actif était le tri-isopropylate d'aluminium. Cette réaction est effectuée sous activation μ -ondes dans le chlorobenzène à 250°C. Ce système catalytique permet de nombreuses substitutions au niveau du cycle aromatique ainsi que sur l'oléfine mais est limité à ce type de substrat car il ne fonctionne plus du tout avec des alcools benzyliques ou aliphatiques.

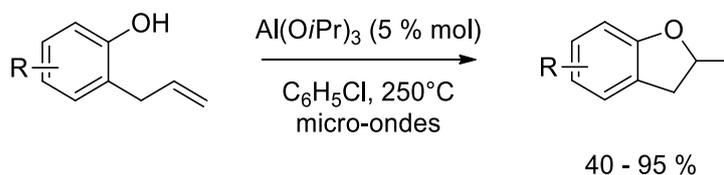


Figure 78: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par un trialcoolate d'aluminium

b) Etain

L'équipe de Duñach¹⁰⁵ a décrit, parallèlement aux travaux sur l'aluminium, que le triflate d'étain présentait dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés une activité similaire sur les mêmes alcools aliphatiques insaturés.

c) Bismuth

Seul le triflate de bismuth a été décrit par Lambert¹⁰⁶ pour catalyser la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés au départ de δ -hydroxyoléfines. L'avantage de ce système est qu'il fonctionne même avec des alcools tertiaires.

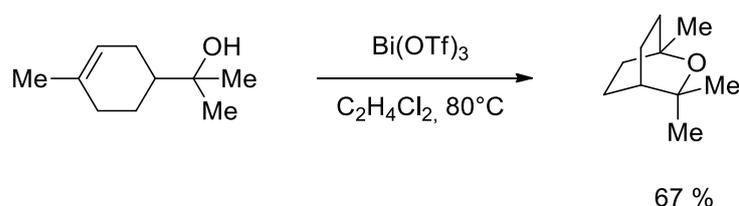


Figure 79: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de bismuth

D. Terres rares

Les complexes de terres rares sont souvent utilisés comme acide de Lewis dans de nombreuses réactions. C'est dans ce contexte que Rosini¹⁰⁷ a utilisé le trichlorure de cérium associé à du NaI dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés. Il est intéressant de noter que si l'halogénure de cérium est utilisé seul, le triiodure de cérium est le plus efficace dans cette réaction mais que l'utilisation de trichlorure associé à du NaI permet d'augmenter l'activité du système catalytique. De plus, l'utilisation de cérium hydraté est bénéfique même si son rôle n'est pas

bien déterminé. L'utilisation de ce système catalytique permet de cycliser des 3-hydroxy esters insaturés mais l'étendue de la réaction est limitée.

Afin d'élargir les applications de cette réaction, l'équipe de Dzudza et Marks¹⁰⁸ a utilisé des triflates de terres rares associés à des liquides ioniques. Sans cette association, la réaction n'a pas lieu. La taille du métal utilisé tient un grand rôle dans la vitesse de la réaction. En effet, plus le rayon ionique est petit, plus la réaction est rapide. Les auteurs précisent que le meilleur système à utiliser est le triflate de lutécium même si la différence d'activité avec l'ytterbium est très faible.

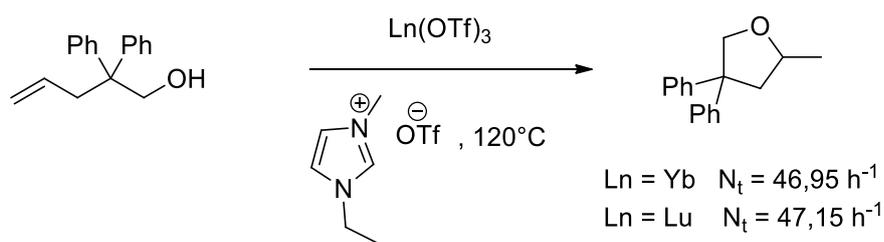


Figure 80: Réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire catalysée par un complexe de terres rares associé à un liquide ionique

Une version intermoléculaire a aussi été développée par l'équipe de Williams¹⁰⁹ entre différents alcènes et le méthanol. Pour cela, les auteurs ont utilisé du triflate de lanthane associé à de l'acide phosphorique. Il est précisé qu'aucun des deux éléments de ce système catalytique ne fonctionne séparément. Les auteurs expliquent cela par l'augmentation de l'acidité du système lorsqu'un acide de Lewis et un acide de Brønsted sont associés. De plus, il peut y avoir jusqu'à quatre recyclages du catalyseur sans perte d'activité.

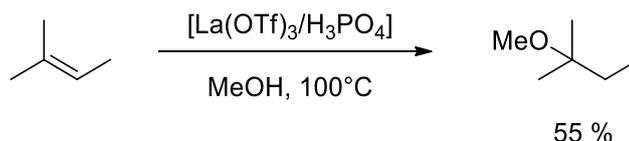


Figure 81: Réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire catalysée par un complexe de terres rares associé à de l'acide phosphorique

Pour conclure, il existe plusieurs systèmes catalytiques pour la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés mais aucun d'eux n'est universel. En effet, pour chaque type de substrat ou de type de réaction (intra ou intermoléculaire), il est nécessaire de changer de système catalytique, ceux existants étant complémentaires.

II. Utilisation de deux systèmes à base de terres rares dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés

Cette étude portera, dans un premier temps, sur la synthèse de complexes alkyls de terres rares ainsi que l'évaluation de leurs activités en catalyse, spécialement dans la formation de liaisons carbone-oxygène.

Pour cela, nous nous sommes appuyés sur les travaux effectués précédemment par Jing Yang lors de ses travaux de doctorat au sein du laboratoire.

Une deuxième partie concernera l'évaluation des triflates de terres rares dans les mêmes réactions.

A. Complexes alkyls neutres de terres rares

Les études de Marks sur la réaction d'hydroalcoxylation de différents composés insaturés avec des complexes de terres rares¹¹⁰, ont montré que les cyclisations d'alcynols ou d'allénols, peuvent être catalysées par un complexe triamidure de terres rares tandis que pour les alcénols, un système triflate de terres rares associé à des liquides ioniques doit être utilisé pour catalyser la réaction d'hydroalcoxylation¹⁰⁸.

Afin de trouver un nouveau système catalytique pour effectuer la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés, nous avons étudié la réactivité des tétraalkyls *ate* précédemment décrits au laboratoire ainsi que celle de leurs équivalents trialkyls neutres.

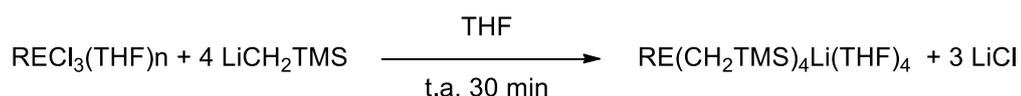


Figure 82: Synthèse des précurseurs *ate* alkyls de terres rares

Les complexes *ate* utilisés ont été préalablement synthétisés au laboratoire¹¹¹ en présence de quatre équivalents de LiCH₂TMS dans le THF à température ambiante avec des rendements aux alentours de 75 %.

Les complexes neutres alkyls de terres rares ont été décrit en 1973 par Lappert¹¹² à partir de trichlorure de terres rares et de trois équivalents de LiCH₂TMS. Seuls les complexes de scandium et d'yttrium étant isolables, on se limitera à ces deux complexes lors de cette étude.

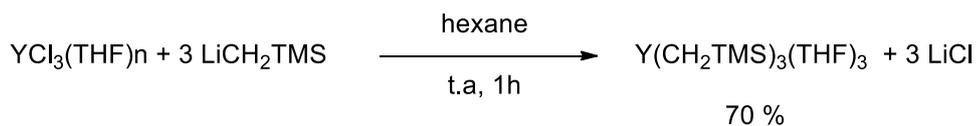


Figure 83: Synthèse du complexe alkyl neutre d'yttrium

Le complexe d'yttrium est synthétisé avec un rendement de 70 %. La formation de ce complexe s'effectue dans l'hexane à température ambiante pendant 1h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré pour se débarrasser du chlorure de lithium, insoluble dans l'hexane, formé pendant cette réaction. Le complexe trialkyl d'yttrium est ensuite recristallisé dans l'hexane à basse température.

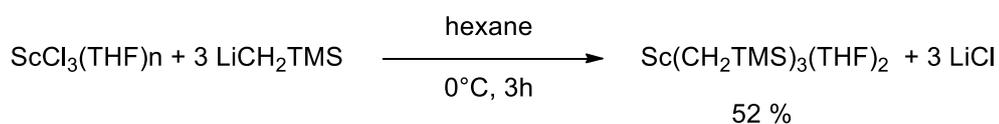


Figure 84: Synthèse du complexe alkyl neutre de scandium

Le complexe de scandium est synthétisé avec un rendement de 52 %. La formation de ce complexe doit s'effectuer à plus basse température car le complexe alkyl neutre de scandium est moins stable que celui d'yttrium. Le chlorure de lithium formé est aussi éliminé par filtration, puis le complexe de scandium est recristallisé à basse température dans l'hexane.

Cette synthèse doit s'effectuer en boîte à gants, du fait de la sensibilité de ces complexes à l'air et à l'eau. Lors de la fabrication de ces complexes, nous avons réussi à recristalliser le complexe de scandium. La structure RX est décrite dans la figure suivante.

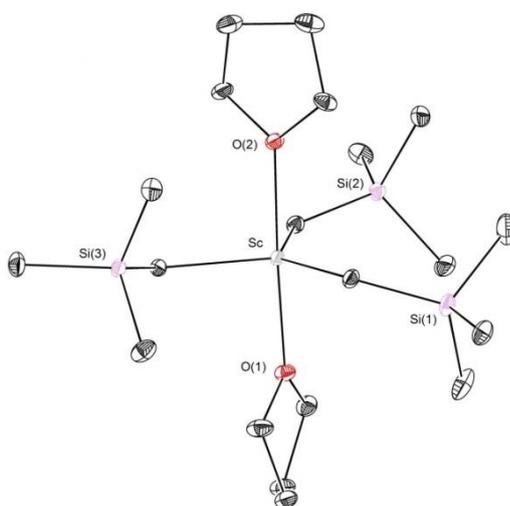


Figure 85: Structure RX du complexe alkyl de scandium

Chapitre 2

On peut remarquer que ce complexe possède une géométrie bipyramidale à base triangulaire où les branches alkyl forment la base triangulaire et la coordination de deux molécules de THF forment les sommets.

Afin d'étudier les activités des trialkyls neutres et des tétraalkyls *ate*, nous avons choisi de comparer des complexes d'yttrium dont les synthèses sont plus aisées que celles de scandium.

Ces deux types de complexes ont été testés dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire du 2-allylphénol.

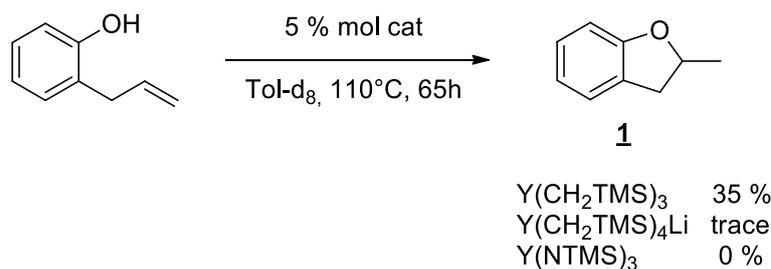


Figure 86: Comparaison des activités des complexes de terres rares dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire

Notons que le complexe triamidure utilisé par Marks a également été testé sur ce substrat afin de pouvoir comparer toute chose égale la réactivité des trois types de complexes de terres rares basiques.

Les trois réactions ont été effectuées dans les mêmes conditions et les différences de réactivité sont flagrantes. Le complexe *ate* donne uniquement une trace de produit de cyclisation **1** (<5 % de conversion), ce qui est assez logique étant donné que les complexes neutres sont plus réactifs et plus sensibles que les complexes *ate*. L'amidure d'yttrium ne réagit pas comme laissait le supposer les études de Marks réalisées précédemment^{108,113}. Après suivi RMN du milieu réactionnel catalysé par chacun des deux complexes neutres, nous avons pu constater que l'étape de déprotonation du substrat a lieu dès le mélange du précatalyseur avec le substrat ; il y a donc formation du même alcoolate de terres rares. La différence entre les deux systèmes catalytiques provient donc de l'espèce secondaire formée pendant cette étape de déprotonation.

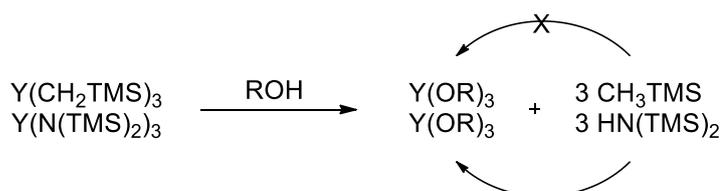


Figure 87: Proposition de l'origine des différentes réactivités

La différence de réactivité observée pourrait être due au fait que pour le complexe alkyl ; l'espèce secondaire formée dans le milieu, le tétraméthylsilane, ne peut intervenir dans la réaction tandis que dans le cas de l'amidure d'yttrium, l'espèce secondaire formée dans le milieu est la bis(triméthylsilyl)amine pouvant se coordiner sur le métal et donc saturer la sphère de coordination de celui-ci et empêcher l'insertion de l'oléfine, déjà délicate, dans la liaison métal-oxygène. Comme l'étape de déprotonation a lieu dans les deux systèmes, l'espèce catalytique active est la même, à savoir le trialcoolate de terre rare **I**. Il est donc logique de penser que le mécanisme de cette réaction soit le même que celui proposé par Marks avec les amidures de terres rares.

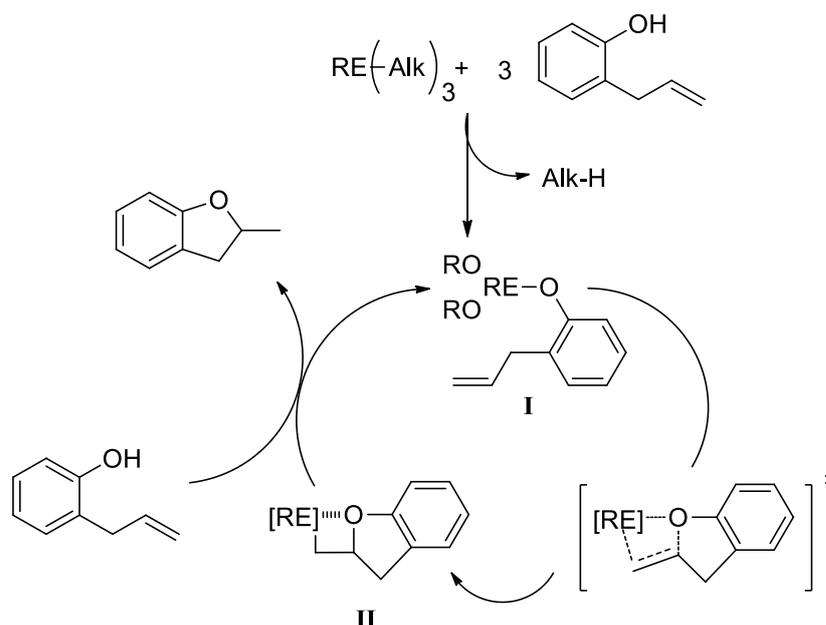


Figure 88: Mécanisme possible pour la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés catalysée par un complexe alkyl de scandium

Ainsi, le complexe alkyl réagit avec trois équivalents de substrat via une réaction acido-basique pour donner le trialcoolate de terre rare correspondant. Par la suite, la double liaison s'insère dans la liaison métal-oxygène pour donner l'alkyl de produit cyclisé correspondant **II**. Une protonolyse avec une autre molécule de substrat libère le produit final de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire.

Il est important de noter qu'il s'agit du premier exemple d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés catalysée par un complexe alkyl de terres rares.

De la même façon, les trialkyls de terres rares doivent donc être actifs avec les alcynes et les allènes du fait de la différence d'énergie d'activation que demande l'étape d'insertion¹¹⁰.

Insaturation	$-\Delta H_{\text{insertion}}$ kcal.mol ⁻¹
Alcyne	-13
Allène	+6
Alcène	+22

Tableau 1: Comparaison des énergies d'insertion de l'insaturation dans la liaison métal-oxygène

La même réaction a aussi été effectuée avec un complexe trialkyl de scandium avec une conversion similaire de 33 %.

L'activité de ces complexes restant assez modérée, nous avons voulu tester ceux-ci sur un phénol dont la densité électronique du groupement hydroxyle est plus faible. Pour cela, nous avons synthétisé un substrat possédant un groupement électroattracteur sur le cycle aromatique¹¹⁴.

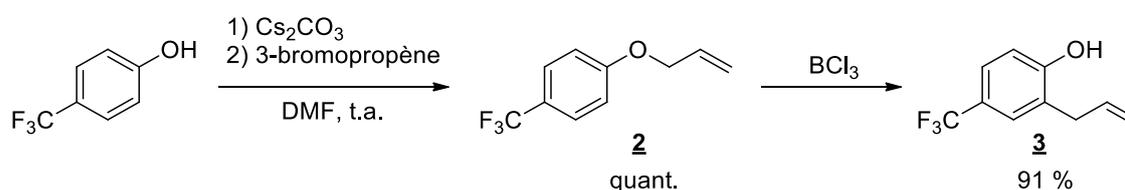


Figure 89: Synthèse de phénol allylique avec un groupement électroattracteur

Ce nouveau substrat **3** est obtenu avec un excellent rendement de 91 % sur les deux étapes. Une distillation est néanmoins nécessaire avant son utilisation en catalyse. Les trialkyls d'yttrium et de scandium ont alors été testées avec ce substrat.

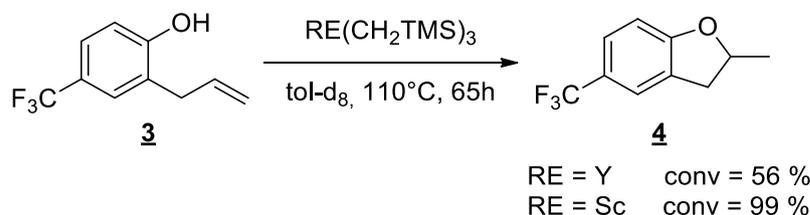


Figure 90: Réaction d'hydroalcoxylation du substrat portant un groupement électroattracteur

Le produit cyclisé **4** peut être obtenu avec les deux complexes mais le complexe de scandium est beaucoup plus actif que celui d'yttrium. En effet, une conversion totale est observée avec le précurseur alkyl de scandium contre une conversion de 56 % pour le précurseur d'yttrium.

Afin d'élargir la diversité de substrats cyclisés en présence de ce système catalytique, le pent-4-énol a été testé dans les mêmes conditions réactionnelles.

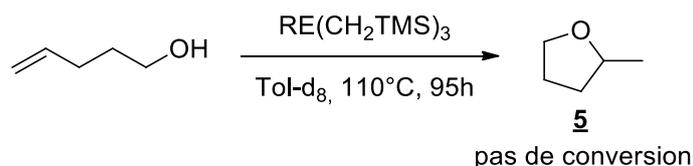
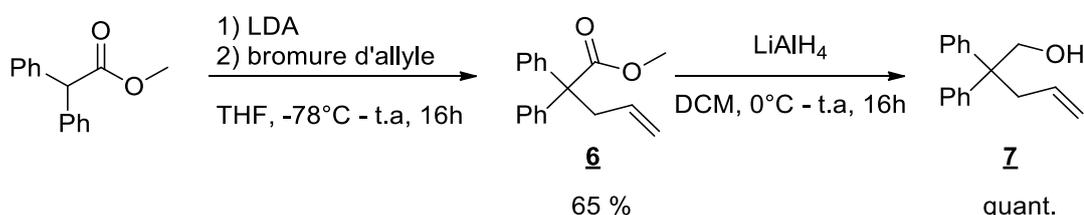


Figure 91: Réaction d'hydroalcoxylation du pent-4-énol

Cependant, aucune conversion n'est alors observée dans ce cas même en laissant la réaction se poursuivre pendant quatre jours. L'étape initiale de déprotonation se produit car la disparition du signal caractéristique (-CH₂TMS) du trialkyl d'yttrium ou de scandium peut être observée en RMN ¹H. Il semble donc que la limitation se trouve lors de l'étape d'insertion.

Pour favoriser cette étape, un substrat avec des groupements *gem*-diphényles a été synthétisé. La présence de ces groupements phényles devrait favoriser l'approche de la double liaison vers le centre métallique et donc favoriser l'insertion de l'insaturation dans la liaison métal-oxygène. Ce changement de réactivité apporté par la contrainte stérique de groupements géminés est appelé effet Thorpe-Ingold.

Ce substrat **7** a été synthétisé suivant le schéma réactionnel suivant.

Figure 92: Synthèse du substrat avec des groupements *gem*-diphényles

L'alcénol **7** a été synthétisé en deux étapes avec un rendement global de 65 %. Une colonne chromatographique est nécessaire afin de purifier l'intermédiaire **6**. Ce nouveau substrat a ensuite été testé dans les mêmes conditions opératoires que précédemment.

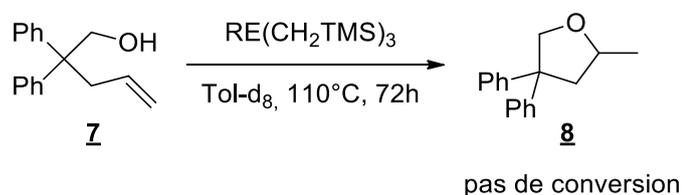


Figure 93: Réaction d'hydroalcoxylation du substrat présentant un effet Thorpe-Ingold

A nouveau, aucune conversion n'est observée et le produit de départ est récupéré après hydrolyse.

Après ces premiers résultats, il a été choisi d'effectuer l'optimisation de cette réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés catalysée par un complexe neutre alkyl de terres rares sur le 2-allylphénol.

1) Optimisation de la réaction

Pour cette optimisation de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés, il a été choisi de procéder à des changements du taux catalytique, de la concentration du milieu réactionnel, du solvant, de la température ainsi que de la nature du métal utilisé. Jusqu'aux expériences concernant la nature du métal, le complexe utilisé sera un trialkyl d'yttrium.

Dans cette étude, la détermination de la conversion s'effectuera par analyse RMN du proton grâce aux signaux caractéristiques de chaque produit (proton alcénique H_A pour le substrat et proton de jonction de cycle H_B pour le produit cyclisé).

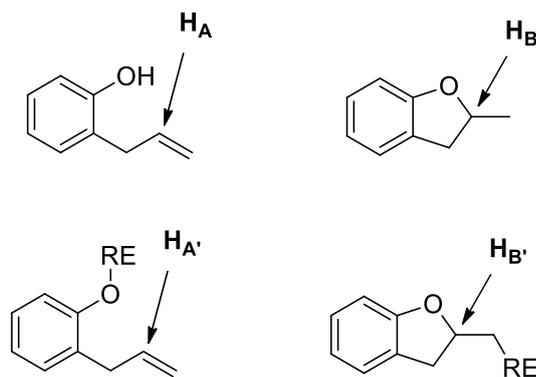


Figure 94: Protons caractéristiques pour la détermination de la conversion

Ces signaux sont présents aussi bien lorsque la molécule est liée ou non au métal : $\delta(H_A) = \delta(H_{A'})$ et $\delta(H_B) = \delta(H_{B'})$. Cela permettra donc d'obtenir une conversion en produit cyclisé sur 100 %.

a) Effet du taux catalytique

Les tests catalytiques préliminaires ont tous été effectués avec 5 % molaire de précatalyseur. Pour pouvoir augmenter l'activité du système, il a été choisi d'augmenter la quantité d'alkyl d'yttrium à 10 % molaire.

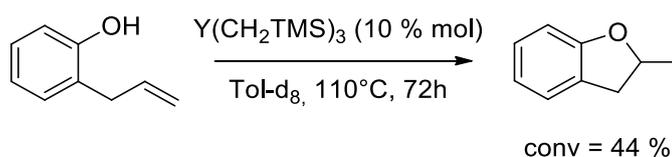


Figure 95: Réaction de cyclisation du 2-allylphénol avec 10 % molaire de trialkyl d'yttrium

L'augmentation du taux catalytique dans cette réaction a pour effet d'augmenter la conversion du 2-allylphénol en produit cyclisé de 35 % à 44 %. Avec ce résultat encourageant, nous avons décidé de continuer nos expériences avec un taux catalytique de 10 % molaire.

b) Effet de la concentration

Etant donné que l'étape d'insertion de la double liaison dans la liaison yttrium-oxygène demande une grande énergie d'activation, nous nous sommes demandé si une plus faible concentration permettrait de diminuer les interactions entre les différents sites catalytiques et donc de favoriser cette étape. Pour cela, la concentration de la réaction a été diminuée pour passer de 0,5 mmol.mL⁻¹ à 0,25 mmol.mL⁻¹.

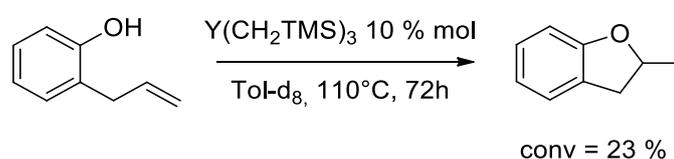
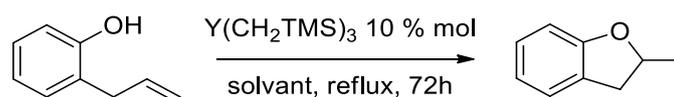


Figure 96: Réaction de cyclisation du 2-allylphénol avec une concentration de 0,25 mmol.mL⁻¹

L'augmentation du volume réactionnel a pour effet de diminuer significativement la conversion de cette réaction. En effet, la proportion de produit cyclisé passe de 44 % à 23 %. L'augmentation de la concentration du milieu réactionnel ne permet pas une solubilité totale des composants de cette réaction. Une concentration du milieu réactionnel égale à 0,5 mmol.mL⁻¹ a donc été conservée pour la suite de l'étude.

c) Effet du solvant

Dans les premiers essais réalisés, le solvant utilisé était le toluène. Il s'agit d'un solvant apolaire et l'effet de la polarité du milieu réactionnel a été étudié. Il est connu que les solvants polaires protiques réagissent avec le complexe d'yttrium via une réaction acido-basique. Seul l'effet de différents solvants polaires aprotiques a donc pu être examiné. Le tétrahydrofurane (THF) et le 1,2-dichloroéthane (DCE) ont donc été utilisés à leurs températures de reflux respectives comme pour le toluène.



Entrée	Solvant	Température (°C)	Conversion (%)
1	Toluène	110	44
2	THF	66	0
3	DCE	84	0

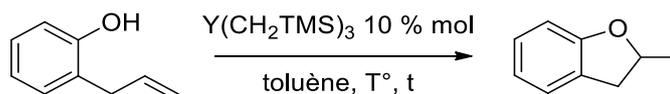
Tableau 2: Effet du solvant sur la réaction d'hydroalcoxylation

Le fait d'effectuer cette réaction dans un milieu réactionnel polaire ne permet pas la cyclisation du 2-allylphénol. En effet, lorsque la réaction est réalisée dans le THF, aucune conversion n'est observée. Ceci est sûrement dû au fait que le THF est un bon ligand des terres rares et donc que celui-ci sature la sphère de coordination du métal. Cette coordination empêche donc l'insertion de l'oléfine comme dans le cas des amidures de terres rares de Marks.

En ce qui concerne l'utilisation du DCE, on observe la dégradation du complexe d'yttrium. La réaction de cyclisation ne peut donc pas avoir lieu.

d) Effet de la température

Toutes les réactions décrites jusqu'à présent, ont été effectuées au reflux de chaque solvant. Afin d'augmenter l'activité de la réaction de cyclisation, nous avons fait le choix d'augmenter la température. Comme les réactions sont effectuées en tubes RMN scellés, l'augmentation de la température peut permettre l'augmentation de la pression et donc une meilleure agitation des molécules afin de favoriser l'insertion de la double liaison.



Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)
1	110	72	44
2	130	16	52
3	150	16	89

Tableau 3: Etude de la variation de la température

L'augmentation de la température a pour effet de considérablement augmenter la proportion de produit cyclisé jusqu'à 89 % pour une température de 150°C. De plus, cette augmentation de température permet de diminuer le temps de réaction de trois jours à 16 heures.

Etant donné la nature polaire des substrats, des essais sous activation micro-ondes ont été réalisés à une température de 150°C. Malheureusement, aucune différence de réactivité entre les deux types de chauffage n'a été observée.

e) Effet du métal

Plusieurs complexes alkyls de terres rares ont été décrits par Lappert. Le fait de changer de métal permet de modifier la taille du site catalytique. En effet, le scandium au degré d'oxydation +III possède un rayon ionique plus petit que l'yttrium (III) et possède ainsi une acidité de Lewis plus forte que l'yttrium, ce qui pourrait permettre d'accélérer l'insertion de la double liaison dans la liaison métal-oxygène afin de permettre la cyclisation du 2-allylphénol.

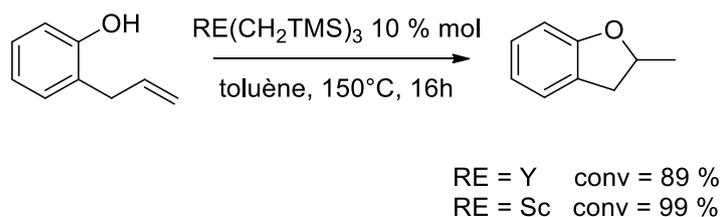


Figure 97: Réaction d'hydroalcoxylation du 2-allylphénol par différents terres rares

Le scandium permet effectivement d'obtenir une conversion totale dans cette réaction d'hydroalcoxylation intramolécule.

f) Conclusion

Après optimisation des différents paramètres de la cyclisation du 2-allylphénol, les meilleures conditions se sont avérées être l'utilisation d'un taux catalytique de 10 % molaire de complexe trialkyl de scandium dans le toluène à une température de 150°C.

2) Généralisation de la réaction d'hydroalcoxylation intramolécule catalysée par le trialkyl de scandium

Afin d'évaluer l'étendue de la réactivité de ce système catalytique, plusieurs substrats ont été synthétisés en jouant sur les effets électroniques et stériques des phénols. La substitution de la double liaison a aussi été étudiée. L'activité sur des alcools aliphatiques avec ou sans effet Thorpe-Ingold. Au cours de cette étude, la sélectivité Markovnikov a aussi été examinée.

a) Phénols allyliques

i) Effets électroniques

Le premier paramètre étudié correspond aux effets électroniques de différents substituants présents sur le cycle aromatique du phénol.

Nous avons pour le moment présenté la réactivité du phénol allylique **3** qui possède un groupement électroattracteur $-\text{CF}_3$ en position *para* de l'alcool présent possédant un effet électroattracteur.

Deux autres substrats présentant un groupement méthoxy en *ortho* ou en *para* ont aussi été étudiés. Le composé possédant le groupement en *ortho* étant commercialement disponible, seule la synthèse du second composé sera détaillée. Celle-ci est sensiblement la même que celle du phénol **3** à la différence de la première étape. En effet, comme il y a présence d'un effet électrodonneur, il est nécessaire d'utiliser une base plus forte comme l'hydrure de sodium.

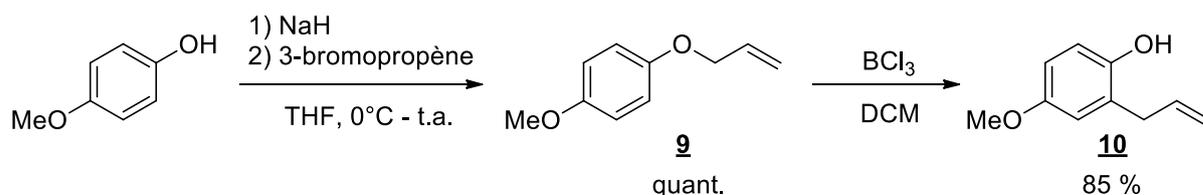
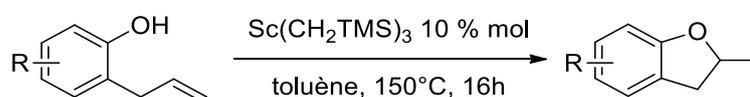


Figure 98: Synthèse d'un phénol allylique comportant un groupement électrodonneur

Le phénol allylique **10** a ainsi été obtenu en deux étapes avec un rendement global de 85 %. Une distillation est nécessaire avant l'utilisation en catalyse.

La comparaison des réactivités des trois substrats dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire est présentée ci-dessous.



Entrée	Groupement R	Conversion (%)
1	<i>p</i> -CF ₃	>98 ^a
2	<i>p</i> -OMe	57
3	<i>o</i> -OMe	0

a) réaction finie en 12h

Tableau 4: Influence des effets électroniques sur le rendement de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire

La présence de groupement électroattracteur augmente l'activité du système catalytique car la cyclisation peut avoir lieu en seulement 12 h. Ce résultat semble logique car la densité électronique sur le groupement hydroxy est moins importante ; la force de la liaison Sc-O est ainsi moins forte et l'insertion de la double liaison est donc facilitée.

En revanche, la présence de groupements électrodonneurs baisse l'activité du complexe de scandium. En effet, lorsque le groupement est présent en position *para*, une conversion de 57 % est obtenue. La densité électronique sur le groupement hydroxy étant plus forte, l'insertion de la double liaison est plus difficile. Il en est de même pour le substrat avec le groupement méthoxy présent en *ortho* avec une augmentation de cet effet dû à la proximité du groupement. De plus, ce groupement méthoxy peut se coordonner au métal et donc bloquer l'insertion de l'insaturation.

ii) Effets stériques

Dans un second temps, l'influence de l'effet stérique autour de la fonction alcool a été évaluée. Pour cela, deux substrats possédants de l'encombrement stérique différent ont été synthétisés.

Le premier substrat utilisé dans cette réaction a été obtenu à partir du *o*-crésol, avec un groupement méthyle en *ortho*. Le second est issu d'une synthèse à partir du 1-naphtol afin d'obtenir un encombrement stérique plus important pour l'insertion de la double liaison lorsque trois molécules de substrat seront liées au métal.

La voie de synthèse utilisée est représentée ci-dessous.

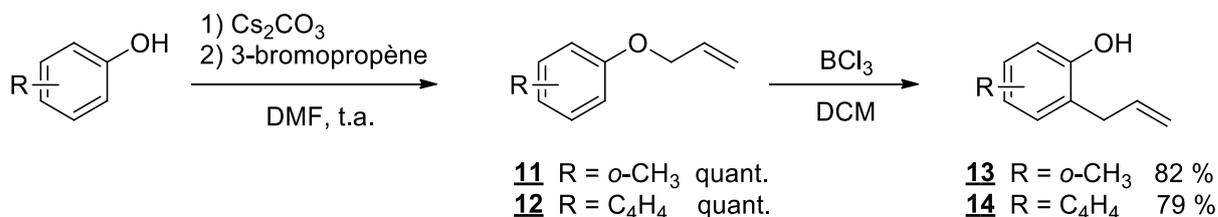


Figure 99: Voie de synthèse de substrats possédant un encombrement stérique

Les substrats **13** et **14** dérivant respectivement du *o*-crésol et du 1-naphtol ont été synthétisés en deux étapes avec un rendement global de 82 % et 79 %. Comme précédemment, une distillation est nécessaire avant l'utilisation en catalyse.

La présence de ces groupements possédant un encombrement stérique ne permet pas la cyclisation de ces dérivés de phénols allyliques.

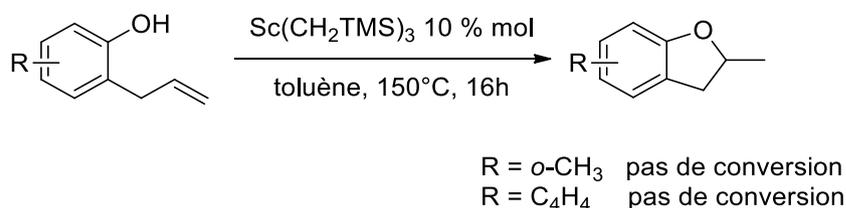


Figure 100: Réaction de cyclisation de différents alcénols encombrés

b) Phénols allyliques présentant une substitution sur la double liaison

Les différentes substitutions sur la double liaison présentent un encombrement stérique différent. Ces substituants vont donc influencer sur l'insertion de l'insaturation dans la liaison scandium-oxygène.

Pour mesurer cet effet, trois différents phénols allyliques, présentant un ou deux groupements méthyles ou encore un groupement phényle sur la position terminale de la double liaison, ont été synthétisés.

La voie de synthèse de ces trois phénols diffère de celle utilisée précédemment. En effet, ces substrats **15**, **16** et **17** ont été obtenus en une seule étape en procédant à une C-alkylation¹¹⁵ avec de bons rendements de 78 %, 91 % et 72 % respectivement.

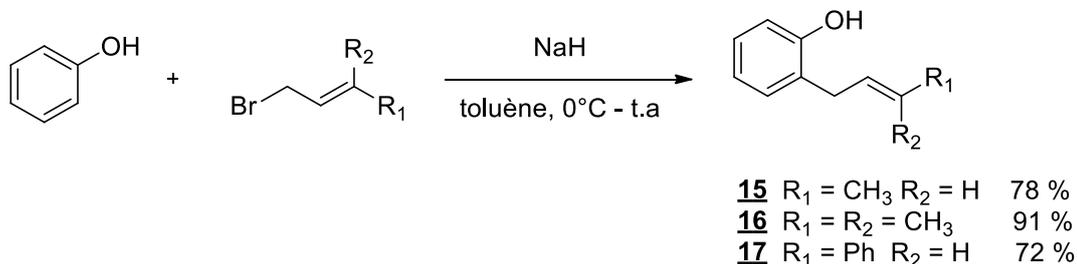
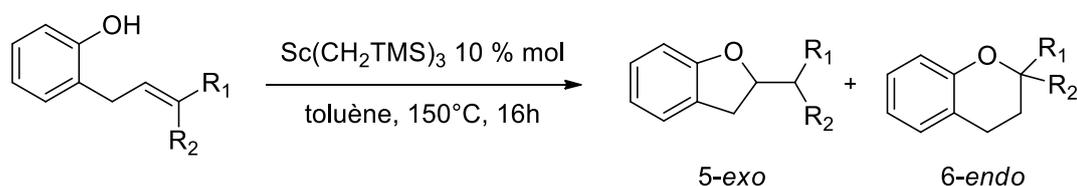


Figure 101: Voie de synthèse de substrats possédant des substituants sur la double liaison

L'utilisation du toluène à la place du THF, généralement utilisé dans ce genre de réaction, permet d'obtenir une C-alkylation à la place de la O-alkylation. En effet, le toluène est un solvant apolaire contrairement au THF, ce qui permet une moins bonne dissociation des ions formés et favorise ainsi la C-alkylation. La polarité du solvant est donc primordiale pour contrôler la sélectivité de la réaction. Une distillation est là aussi nécessaire avant l'utilisation de ces phénols allyliques en catalyse.



Entrée	Substrat	R ₁	R ₂	Cyclisation	Conversion (%)
1	15	CH ₃	H	5- <i>exo</i>	46
2	16	CH ₃	CH ₃	6- <i>endo</i>	>98
3	17	Ph	H	/	0

Tableau 5: Influence de la substitution de la double liaison sur la réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire

Lors de ces cyclisations, le phénol **15** possédant une seule substitution -CH₃ sur la double liaison forme un cycle à 5 atomes en effectuant une cyclisation de type 5-*exo trig* tandis que le phénol **16** possédant deux substituants -CH₃ sur la double liaison forme un cycle à 6 atomes en effectuant une cyclisation de type 6-*endo trig*.

En ce qui concerne la cyclisation de type 5-*exo trig*, le phénol **15** cyclise à hauteur de 46 %. L'encombrement stérique sur cette double liaison diminue significativement la réactivité du système catalytique.

Pour la cyclisation de type 6-*endo trig*, le phénol **16** réagit entièrement. Ce résultat est assez surprenant car la présence d'une double liaison substituée ne ralentit pas la réaction. La molécule doit s'arranger différemment dans l'espace afin de cycliser et de permettre l'approche du métal sur le côté le moins substitué. Il est important de remarquer que la sélectivité Markovnikov est respectée dans chacun des cas.

Le phénol **17** ne réagit pas du tout, ce qui pourrait être dû soit à l'encombrement stérique trop important pour permettre l'insertion de la double liaison dans la liaison scandium-oxygène soit à la conjugaison de la double liaison avec le cycle aromatique.

c) Alcools aliphatiques

Après avoir étudié différents phénols allyliques, notre étude s'est portée sur les alcools aliphatiques afin d'étendre la réactivité du complexe trialkyl de scandium. Pour cela, le pent-4-énol a été soumis aux nouvelles conditions réactionnelles. Un homologue avec une double substitution diméthyles sur la double liaison, le 6-méthylhept-5-èn-2-ol, a aussi été testé. Les deux substrats sont disponibles commercialement.

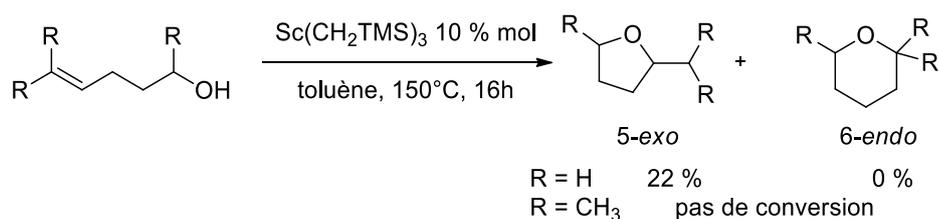


Figure 102: Réaction de cyclisation d'alcools aliphatiques

Contrairement aux essais préliminaires, la cyclisation du pent-4-énol est réalisée à hauteur de 22 %. La conversion est faible mais les alcools aliphatiques sont plus difficiles à cycliser que les phénols allyliques car il faut que la molécule se replie pour que la double liaison se retrouve à proximité de la liaison scandium-oxygène.

Pour l'alcool aliphatique présentant deux substituants méthyles sur la double liaison, aucune réaction n'est observée et le produit de départ est intégralement récupéré après hydrolyse. Le fait qu'il s'agisse d'un alcool secondaire doit aussi influencer la cyclisation.

d) Alcools possédant un effet Thorpe-Ingold

Afin de favoriser la cyclisation des alcools aliphatiques, il a été choisi d'utiliser des substrats possédant un effet Thorpe-Ingold.

Pour cela, le substrat **7**, précédemment synthétisé, a été réétudié dans la réaction d'hydroalcoxylation avec les nouvelles conditions opératoires.

Un alcool similaire, possédant deux substituants méthyles sur la double liaison, a aussi été synthétisé suivant le même schéma réactionnel avec un rendement global de 69 %.

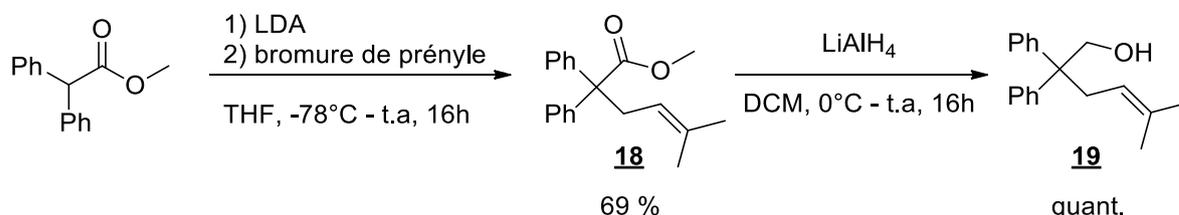


Figure 103: Schéma réactionnel du substrat **19** possédant des substituants *gem*-diphényles

Un dernier substrat, possédant un effet Thorpe-Ingold dû à la présence du cyclohexyle, a été synthétisé.

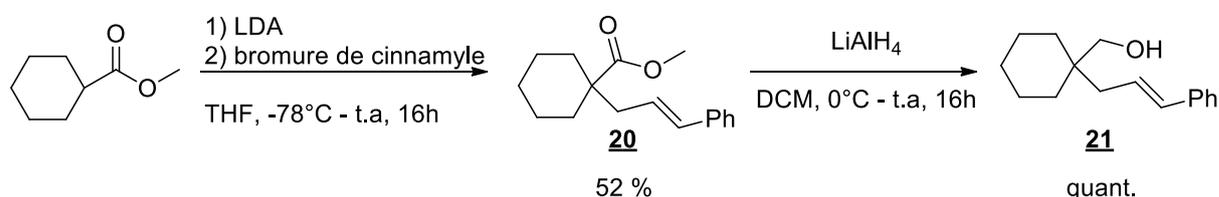
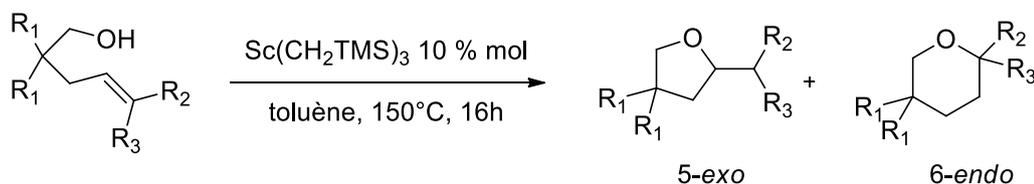


Figure 104: Schéma réactionnel du substrat **21** possédant un effet Thorpe-Ingold

Cet alcool aliphatique cyclique **21**, avec un groupement phényle sur la double liaison, a été synthétisé avec un rendement global de 52 % sur les deux étapes. Dans ce cas aussi, le produit a été distillé avant son utilisation en catalyse.



Entrée	Substrat	R ₁	R ₂	R ₃	Cyclisation	Conversion(%)
1	7	Ph	H	H	5- <i>exo</i>	41
2	19	Ph	CH ₃	CH ₃	/	0
3	21	-(C ₅ H ₁₀)-	Ph	H	/	0

Tableau 6: Activité du complexe alkyl de scandium sur des alcools aliphatiques présentant un effet Thorpe-Ingold

Avec ces nouvelles conditions réactionnelles optimisées, l'alcool aliphatique **7** est cyclisé à hauteur de 41 %. L'apport des groupements *gem*-diphényles est bénéfique en comparaison à la cyclisation précédente du pent-4-énol ne possédant pas cet effet Thorpe-Ingold même si cela reste modeste. Pour les deux autres alcools **19** et **21**, aucune réaction n'est observée, probablement dû à l'encombrement stérique qu'apporte la substitution sur la double liaison comme observé précédemment.

e) Détermination de la sélectivité de la réaction d'hydroalcoxylation

Afin de déterminer si ce système catalytique à base de complexe alkyl de scandium conduit à une sélectivité Markovnikov, deux différents alcools possédant deux doubles liaisons différemment substituées ont été synthétisés.

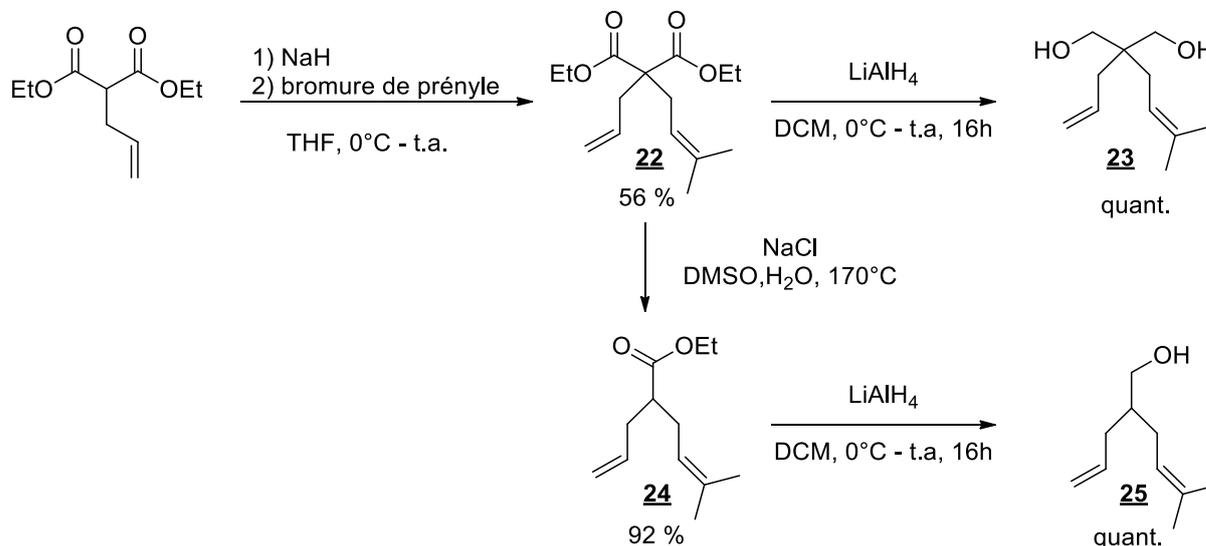


Figure 105: Voie de synthèse de substrats **23** et **25** possédant deux doubles liaisons différemment substituées

Le diol **23** est synthétisé en deux étapes avec un rendement global de 56 %. Ce substrat devrait permettre d'effectuer la double cyclisation et d'obtenir un composé spirocyclique. L'alcool **25** est synthétisé à partir de l'intermédiaire commun **22** grâce à une étape de décarboxylation pour donner le composé **24**. Ce substrat est obtenu en trois étapes avec un rendement global de 52 % et devrait permettre de déterminer la sélectivité de la réaction. En effet, si la réaction est de sélectivité Markovnikov, l'alcool devrait réagir préférentiellement avec la double liaison trisubstituée.

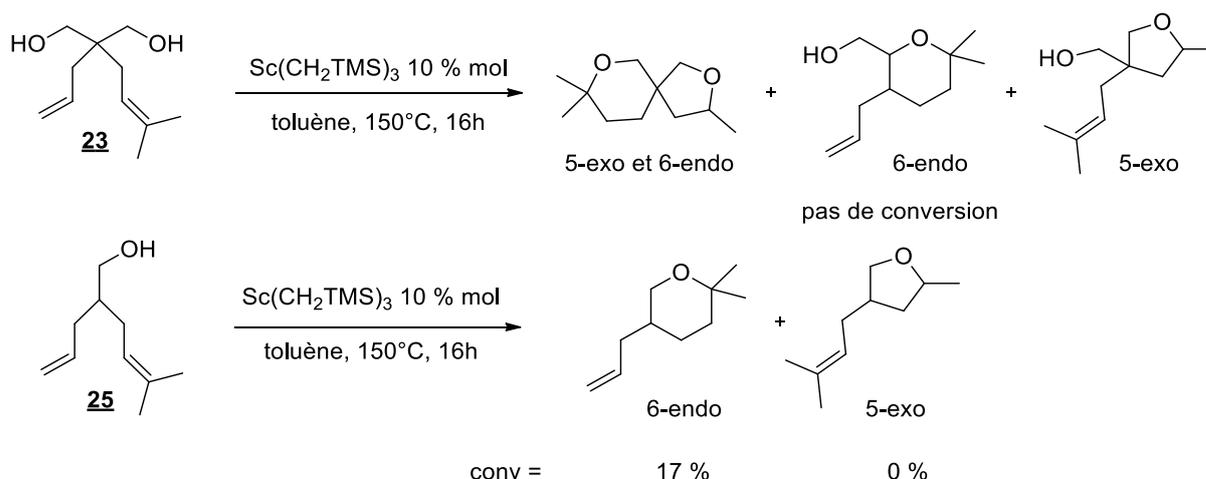


Figure 106: Réaction d'hydroalcoxylation des substrats **23** et **25**

L'alcool **25** réagit uniquement suivant une cyclisation de type 6-*endo trig* à hauteur de 17 %. Même si l'activité du système est faible avec ce substrat, cela détermine avec certitude la sélectivité Markovnikov de cette réaction.

En ce qui concerne le diol **23**, aucune cyclisation n'est observée. Cela peut s'expliquer par la double accroche du substrat sur le scandium, ce qui empêcherait la cyclisation de s'effectuer en raison de l'impossibilité de la molécule à se replier pour permettre l'insertion des doubles liaisons dans les liaisons scandium-oxygène.

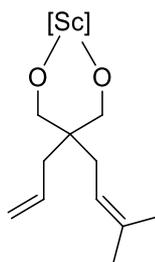


Figure 107: Possible coordination du diol **23** sur le scandium

3) Conclusion

Au cours de cette étude, les premiers exemples de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés catalysée par un complexe trialkyl de scandium ont été développés.

Après optimisation des conditions opératoires, la réaction d'hydroalcoxylation a pu être effectuée à 150°C dans le toluène avec 10 % molaire de précatalyseur mais celle-ci ne nécessite ni micro-ondes, ni liquides ioniques.

Une différence d'activité entre le complexe d'yttrium et de scandium a aussi pu être notée, qui s'explique par le plus faible rayon ionique qui accélère l'insertion de la double liaison dans la liaison métal-oxygène, étape limitante du mécanisme réactionnel.

Par la suite, plusieurs paramètres ont été étudiés comme les effets électroniques ou stériques, la substitution de la double liaison ainsi que la sélectivité Markovnikov du système catalytique.

Le complexe alkyl de scandium a permis la cyclisation de plusieurs substrats, que ce soit des phénols ou des alcools aliphatiques.

B. Utilisation des triflates de terres rares

Même si le système précédemment décrit est le premier exemple de réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés catalysé par un complexe alkyl neutre de terres rares, celui-ci présente des limitations et les rendements observés restent modestes.

En règle générale, les triflates sont de bons candidats pour la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés comme le montre les exemples cités précédemment avec les triflates de cuivre, de bismuth ou encore d'aluminium.

Les triflates de terres rares se sont montrés très actifs dans de nombreuses réactions de formations de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatomes^{116,117}.

Pour augmenter la réactivité et l'étendue de cette réaction, il a été choisi de reprendre l'étude avec des triflates de terres rares même si les résultats de la littérature étaient peu encourageants. (Voir I.D.)

Un test préliminaire a été effectué avec le 2-allylphénol dans les mêmes conditions opératoires que précédemment mais à une température de 110°C.

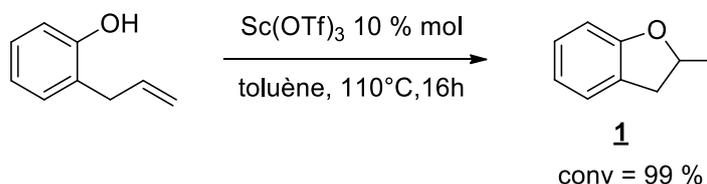


Figure 108: Test préliminaire de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés catalysée par du triflate de scandium

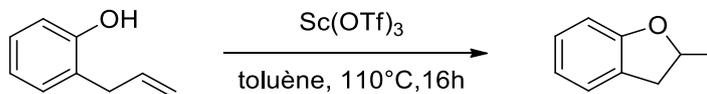
Ce premier test est assez surprenant mais très positif puisque la cyclisation du 2-allylphénol est totale. Nous avons donc procédé à une optimisation des conditions réactionnelles afin de vérifier si ces conditions sont les meilleures ou si la température ou le temps de réaction peuvent être diminués.

1) Optimisation de la réaction

Comme précédemment, l'optimisation de cette réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés catalysée par des triflates de terres rares va reposer sur le changement de différents paramètres comme le taux catalytique, la concentration, le solvant, la température ainsi que le choix du métal.

a) Effet du taux catalytique

Afin d'essayer de diminuer le taux catalytique de la réaction, le choix a été fait d'essayer de réduire à 5 % et 1 % molaire.



Entrée	Taux catalytique (% mol)	Conversion (%)
1	10	>98
2	5	>98
3	1	80 ^a

a) Réaction terminée en 24h

Tableau 7: Effet du taux catalytique sur l'activité de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire catalysée par du triflate de scandium

La diminution du taux catalytique n'a pas d'effet notable sur l'activité de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire du 2-allylphénol. En effet, la conversion est totale lorsque le taux catalytique est de 5 % molaire. Si pour un taux catalytique de 1 % molaire, la conversion n'est pas complète en 16 h, on peut obtenir une cyclisation totale en laissant la réaction se poursuivre jusqu'à 24 h.

Une étude cinétique avec suivi de la conversion en fonction du temps par suivi RMN du proton a été effectuée. Elle permet de vérifier que la vitesse de la réaction entre un taux catalytique de 10 % ou 5 % molaire n'est pas très différente. Un temps de réaction de 16 h est néanmoins nécessaire pour obtenir une conversion totale.

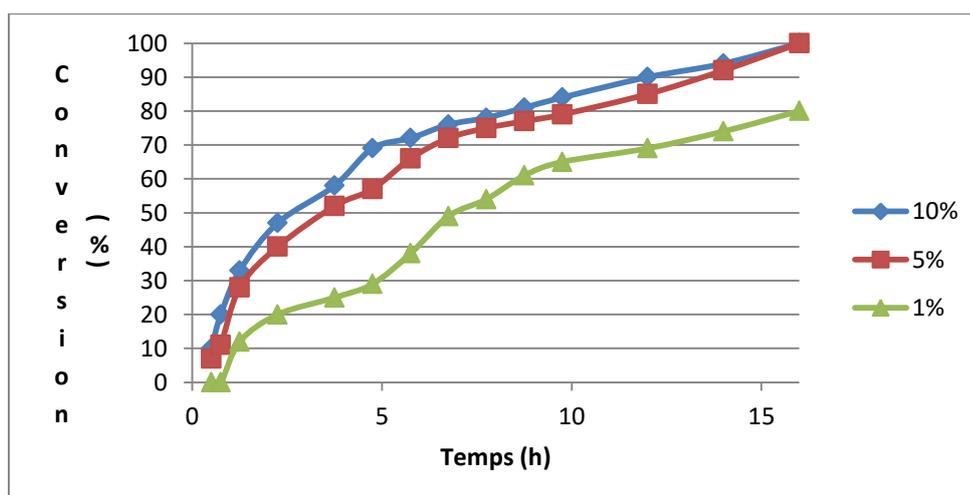


Figure 109: Suivi de la conversion du 2-allylphénol en fonction du temps

Par souci de précision de pesée, la suite des réactions d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes sera effectuée avec un taux catalytique de 10 % molaire.

De plus, un test sur plus grande quantité, à l'échelle du gramme, a été réalisé avec un taux catalytique de 1 % molaire et une conversion totale a été obtenue en 24 h avec un rendement de 97 % prouvant l'efficacité du système catalytique.

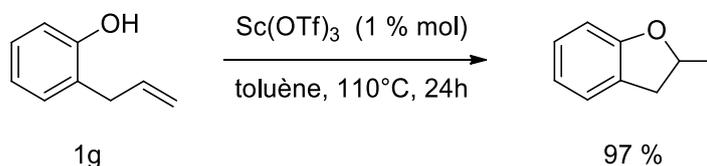
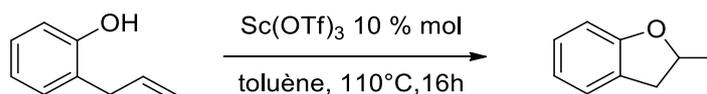


Figure 110: Réaction d'hydroalcoxylation à l'échelle du gramme

b) Effet de la concentration

Comme lors de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés catalysée par le complexe alkyl de scandium, cette réaction a été effectuée avec une concentration de 0,5 mmol.L⁻¹. Afin de vérifier l'effet de la concentration, celle-ci a été augmentée à 1 mmol.L⁻¹ mais aussi réduite à 0,25 mmol.L⁻¹.



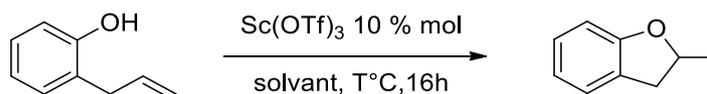
Entrée	Concentration (mmol.mL ⁻¹)	Conversion (%)
1	0,25	>98
2	0,5	>98
3	1	>98

Tableau 8: effet de la concentration sur la cyclisation du 2-allylphénol

Les résultats du Tableau 8 montrent que le changement de concentration pour la cyclisation du 2-allylphénol n'influe aucunement sur l'activité du système catalytique. Il est important de noter que la vitesse de réaction reste aussi inchangée. Pour des raisons pratiques, le reste des tests effectués le seront donc à une concentration de 0,5 mmol.L⁻¹.

c) Effet du solvant

Excepté le cas des triflates de terres rares utilisés par Marks dans des liquides ioniques, la plupart des réactions à base de triflates de différents métaux ont été effectuées dans le dichlorométhane. C'est pour cela qu'après avoir effectué cette réaction dans le toluène, qui est un solvant apolaire, différents essais ont été effectués dans des solvants polaires aprotiques comme le THF, le nitrométhane ou le DCE ou un solvant apolaire non aromatique comme l'octane. De plus, le recyclage des triflates de terres rares à partir de réactions dans l'eau étant connu, la réaction a également été réalisée dans l'eau, solvant polaire protique. Les tests effectués pour le moment étant au reflux du toluène, le choix a été fait de procéder à la température de reflux de chaque solvant.



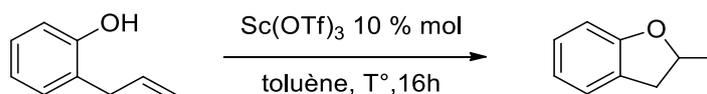
Entrée	Solvant	Température (°C)	Conversion (%)
1	Toluène	110	>98
2	Octane	125	33
3	THF	66	0
4	DCE	84	0
5	CH ₃ NO ₂	100	56
6	Eau	100	0

Tableau 9: Influence du solvant sur la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés

De façon générale, comme pour les trialkyls de terres rares, les solvants polaires aprotiques ne permettent pas la catalyse de la réaction d'hydroalcoxylation par les triflates de terres rares du 2-allylphénol. Seul le nitrométhane, qui possède une température d'ébullition plus élevée que le THF ou le DCE, conduit à une conversion de 56 %. De même, le fait d'effectuer cette réaction dans un solvant polaire protique comme l'eau ne permet pas d'obtenir le produit cyclisé et seul le produit de départ est récupéré. En ce qui concerne les solvants apolaires non aromatiques comme l'octane, la réactivité du système catalytique est sensiblement moins bonne avec une conversion de seulement 33 %. Le toluène est donc resté le solvant de choix pour la suite de l'étude.

d) Effet de la température

Contrairement à la réaction catalysée par le complexe trialkyl de scandium, la réaction est ici totale au reflux du toluène. Il était alors intéressant de vérifier si le 2-allylphénol ne pouvait pas cycliser à une température inférieure. Nous avons débuté avec une température de 50°C mais il faut atteindre les 100°C pour obtenir une conversion non nulle.



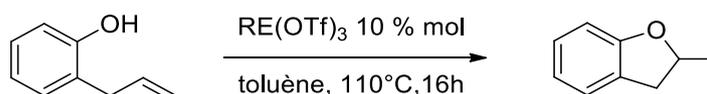
Entrée	Température (°C)	Conversion (%)
1	50	0
2	65	0
3	80	0
4	100	50
5	110	>98

Tableau 10: Etude de l'effet de la température sur la cyclisation du 2-allylphénol

La barrière d'activation de la réaction nécessite une température située en 80 et 100°C. Pour permettre une conversion totale de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés dans un temps raisonnable, le choix a été fait de rester à une température de 110°C pour la suite des études effectuées.

e) Effet du métal

Plusieurs triflates de terres rares sont disponibles commercialement. Le choix est donc moins limité que pour les complexes trialkyls de terres rares pour lesquels seulement deux complexes étaient stables. Les triflates de terres rares testés dans cette réaction ont été choisis en fonction de leur numéro atomique afin d'avoir une bonne distribution au niveau du rayon ionique du métal utilisé.



Entrée	Métal	Conversion (%)
1	Sc	>98
2	Y	0
3	La	0
4	Ce	0
5	Sm	0
6	Gd	0
7	Ho	0
8	Yb	0
9	Yb.xH ₂ O	0

Tableau 11: influence du métal sur la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculeire d'alcènes non activés

Le changement de métal ne permet la cyclisation du 2-allylphénol dans aucun cas. Le triflate d'ytterbium hydraté a également été testé pour s'assurer qu'il ne s'agissait pas du possible acide triflique résiduel, formé lors de la dissociation entre le métal et les ligands dans le solvant, qui catalysait la réaction. Seul le scandium, qui possède la plus grande acidité de Lewis des terres rares, permet d'effectuer cette réaction d'hydroalcoxylation intramoléculeire d'alcènes non activés.

f) Conclusion

Durant cette optimisation des conditions opératoires pour la cyclisation du 2-allylphénol, aucun changement n'a apporté d'amélioration dans la réactivité du système catalytique. Les conditions opératoires appliquées dans le test préliminaire seront donc utilisées par la suite pour mesurer l'étendue de ce système dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculeire d'alcènes non activés.

2) Mécanisme de la réaction d'hydroalcoxylation catalysée par le triflate de scandium

Afin de déterminer le possible mécanisme de cette réaction, plusieurs tests s'inspirant de ceux effectués par Marks avec les triflates de terres rares dans les liquides ioniques ont été réalisés¹⁰⁸. Dans le mécanisme proposé par Marks de type acide de Brønsted assisté par un acide de Lewis, la réaction est inhibée en présence de base. Pour vérifier si notre système présentait la même réactivité, un premier test en présence de 10 % molaire de pyridine a été effectué.

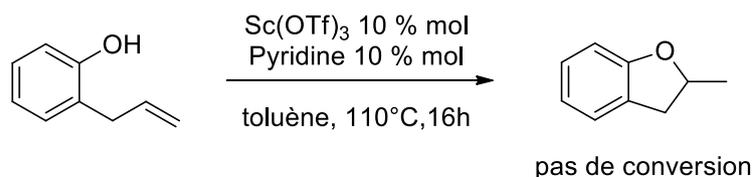


Figure 111: Essai de réaction en présence de 10 % molaire de pyridine

Ce premier test nous confirme que la réaction est inhibée en présence de base. Seulement, comme la pyridine peut se coordiner au métal et ainsi saturer la sphère de coordination du métal, un nouveau test utilisant la 2,6-ditert-butylpyridine (DTP), qui est une base non coordinante du fait de l'encombrement stérique généré par les deux groupements *tert*-butyl en positions 2 et 6, a aussi été réalisé.

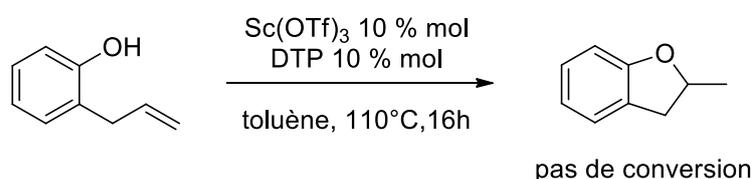


Figure 112: Essai de réaction en présence de 10 % molaire de DTP

Ce résultat confirme que le système est totalement inactif en présence de base. Le mécanisme de cette réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés catalysée par du triflate de scandium serait donc également de type acide de Brønsted assisté par un acide de Lewis.

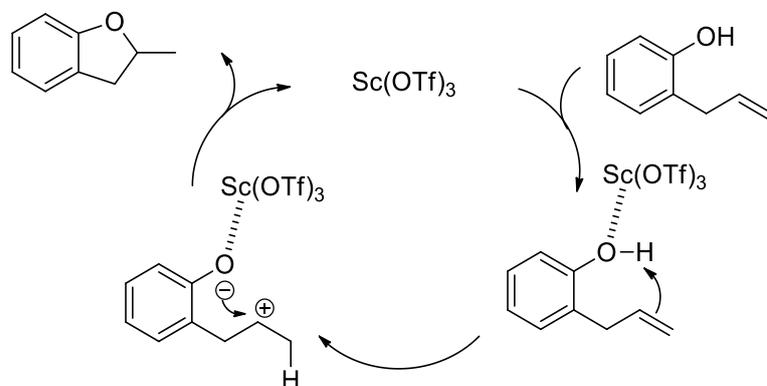


Figure 113: Possible mécanisme de la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés catalysée par du triflate de scandium

Dans ce mécanisme, le triflate de scandium va se coordiner à l'oxygène pour rendre l'atome d'hydrogène de l'alcool plus acide. Cet hydrogène va être capté par la double liaison afin de générer un alcoolate et un carbocation, qui vont ensuite cycliser suivant une réaction d'addition.

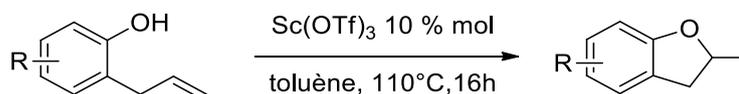
3) Etude de la généralité du catalyseur de triflate de scandium dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire

Pour ce système à base de triflate de scandium, plusieurs substrats ont été testés. Comme précédemment, plusieurs paramètres ont été étudiés comme les effets électroniques ou stériques sur les phénols allyliques, les différentes substitutions sur la double liaison ainsi que la mise en évidence de la sélectivité de la réaction.

a) Phénols allyliques

i) Effets électroniques

Dans un premier temps, différents groupements possédant des effets électroniques attracteur ou donneur sur le phénol ont été étudiés. Les phénols **3**, **10** synthétisés précédemment ainsi que l'*ortho*-eugénol ont été utilisés avec les conditions optimisées.



Entrée	Substrat	Groupe R	Conversion (%)	Rendement (%)
1	3	<i>p</i> -CF ₃	>98	83
2	10	<i>p</i> -OMe	>98	85
3	<i>o</i> -eugénol	<i>o</i> -OMe	>98	88

Tableau 12: Effet des groupements électronique sur le phénol allylique

La présence de groupements électrodonneurs ou attracteurs sur le phénol allylique permet la cyclisation en présence de triflate de scandium. En effet, on observe une conversion totale pour les trois phénols allyliques. Les rendements isolés sont compris entre 83 % et 88 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

D'autre part, une étude cinétique par suivi RMN, montre que l'introduction du trifluorométhyl en position *para* n'augmente pas significativement la vitesse de la réaction.

Cette même étude effectuée, au départ de **10** comprenant le groupement méthoxy en *para* ne permet pas de distinguer de différence de vitesse de formation du produit cyclisé.

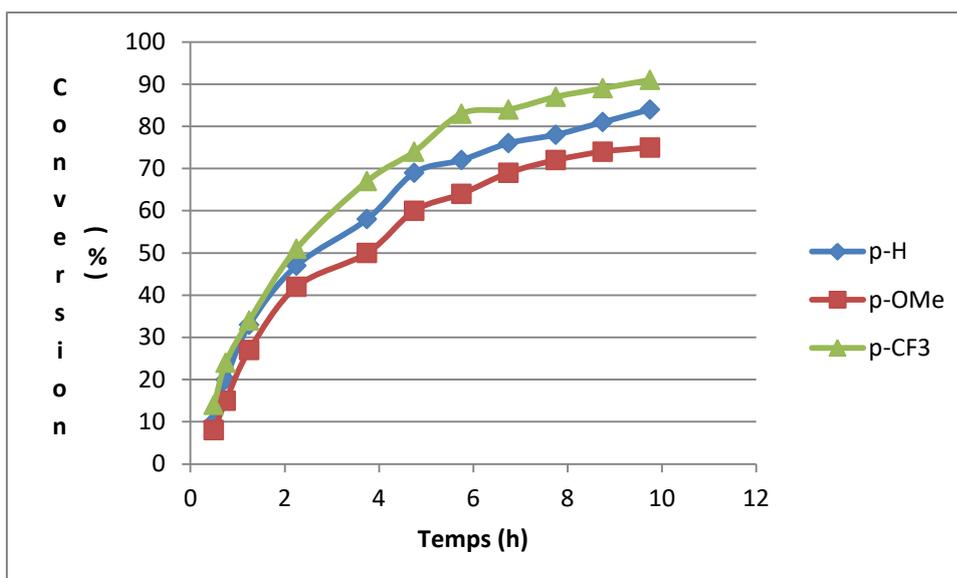
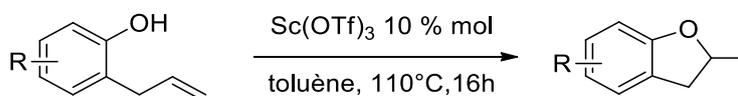


Figure 114: Effet des groupes électroniques sur la cyclisation des dérivés du 2-allylphénol

ii) Effets stériques

Par la suite, les effets de l'encombrement stérique sur le cycle aromatique du phénol ont été analysés. Pour cela, les substrats **13** et **14** synthétisés précédemment ont été utilisés avec ce système à base de triflate de scandium.



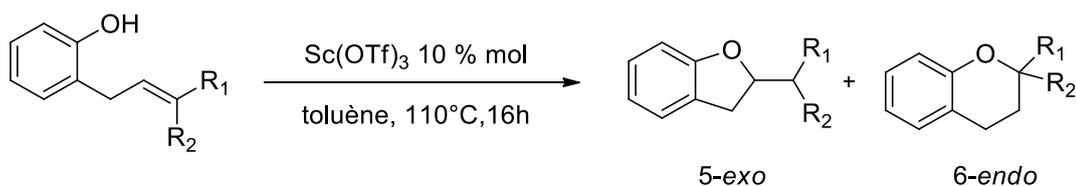
Entrée	Substrat	Groupe R	Conversion (%)	Rendement (%)
1	13	<i>o</i> -CH ₃	69	67
2	14	C ₄ H ₄	61	56

Tableau 13: Influence de l'encombrement stérique sur la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés catalysée par le triflate de scandium

Pour ces cyclisations avec des substrats possédant des groupes encombrants, la réactivité du système catalytique est ralentie. En effet, on obtient une cyclisation de 69 % et 61 % pour le dérivé du *o*-crésol et du 1-naphtol respectivement. La présence de ces groupes doit empêcher le triflate de scandium de s'approcher suffisamment près de la fonction alcool afin d'activer l'oxygène.

b) Phénols allyliques présentant une substitution sur la double liaison

Après avoir étudié les effets des groupes à encombrement stérique sur le cycle aromatique, l'effet des différents substituants sur la double liaison dans ce système a aussi été examiné grâce aux substrats **15**, **16** et **17** possédant un ou deux groupes méthyles ou un groupe phényle respectivement sur la double liaison.



Entrée	Substrat	R ₁	R ₂	Cyclisation	Conversion (%)	Rendement (%)
1	15	CH ₃	H	5- <i>exo</i>	90	85
2	16	CH ₃	CH ₃	6- <i>endo</i>	>98	84
3	17	Ph	H	6- <i>endo</i>	45	43

Tableau 14: Effet des différentes substitutions sur la double liaison

Pour le phénol **15**, possédant un groupement méthyle sur la double liaison, une cyclisation de type 5-*exo* est observée à hauteur de 90 %. Cette réaction est totalement sélective en faveur du cycle à 5 atomes. Les 10 % restants étant du produit de départ n'ayant pas réagi.

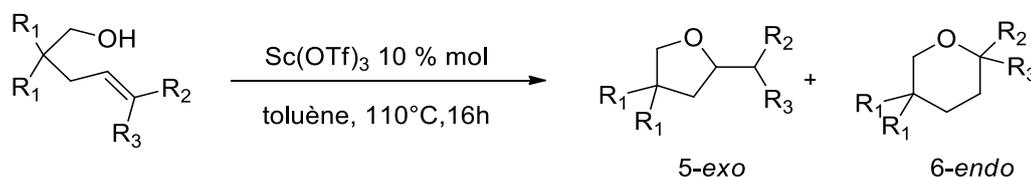
En ce qui concerne la réactivité des phénols **16** et **17**, une cyclisation de type 6-*endo* est observée de manière totale et à hauteur de 45 % respectivement.

Ces résultats nous donnent l'indication que ce système catalytique possède une sélectivité Markovnikov, en accord avec le mécanisme réactionnel envisagé.

c) Alcools possédant un effet Thorpe-Ingold

Etant donné que les composés phénoliques présentent une cyclisation totale avec le triflate de scandium, la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcools possédant un effet Thorpe-Ingold, a été testée.

Pour cela, les alcools **7**, **19** et **21** étudiés dans le système précédent ont été introduits en réaction avec le triflate de scandium.



Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Cyclisation	Conversion (%)	Rendement (%)
1	Ph	H	H	5- <i>exo</i>	>98	89
2	Ph	CH ₃	CH ₃	6- <i>endo</i>	>98	91
3	C ₅ H ₁₀	Ph	H	6- <i>endo</i>	>98	72

Tableau 15: Influence de l'effet Thorpe-Ingold sur la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés

Les alcools présentant un effet Thorpe-Ingold cyclisent totalement avec le système à base de triflate de scandium.

Il est important de remarquer que, contrairement au substrat phénolique **17**, la cyclisation de l'alcool **21** est totale. L'influence du cyclohexyle pour la cyclisation est plus importante que celle du phénol. Ces résultats, sont en accord avec une sélectivité Markovnikov. Une cyclisation de type 6-*endo* a ainsi lieu lorsque des groupements sont présents sur la double liaison, ce qui stabiliserait le carbocation intermédiaire formé au cours du cycle catalytique.

d) Alcools aliphatiques simples

Le 4-pentène-2-ol et le 6-méthylhept-5-ène-2-ol ont été utilisés afin de vérifier si ce système est actif avec des alcools aliphatiques.

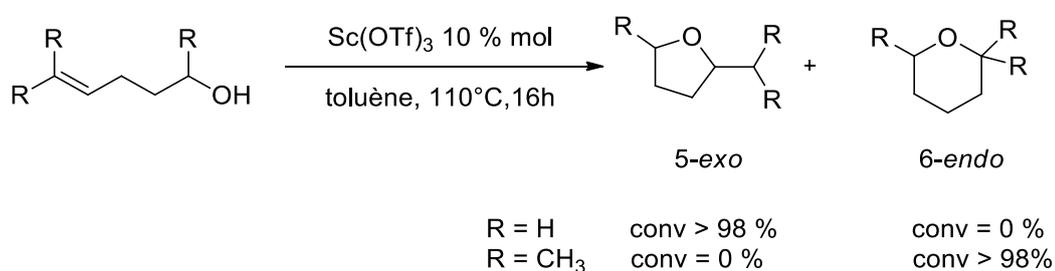


Figure 115: Etude de la cyclisation d'alcools aliphatiques par le triflate de scandium

Le triflate de scandium permet la cyclisation totale de ces deux alcools aliphatiques insaturés.

En effet, le 4-pentène-2-ol réagit suivant une cyclisation de type 5-*exo* et l'homologue avec deux substituants méthyl suivant une cyclisation de type 6-*endo*. Il est important de noter que ce système fonctionne aussi avec les alcools secondaires.

Ces résultats sont très intéressants car les substrats de ce type sont les plus difficiles à cycliser. Il est aussi important de noter que l'effet Thorpe-Ingold étudié précédemment n'est pas nécessaire afin d'effectuer la réaction d'hydroalcoxylation catalysée par le triflate de scandium. De plus, cela indique la sélectivité Markovnikov de la réaction.

Afin de compléter la comparaison avec les trialkyls de terres rares, les substrats **23** et **25** ont été testés avec le triflate de scandium. Si le diol **23** nous donnera une indication sur la possibilité de ce système à effectuer une double cyclisation afin d'obtenir le composé spirocyclique, l'alcool **25** possédant les deux types de double liaison nous confirmera directement la sélectivité de cette réaction.

En effet, si le système catalytique possède une sélectivité de type Markovnikov, l'alcool devrait réagir avec la double liaison doublement substituée suivant une cyclisation de type 6-*endo* car il y aurait formation d'un carbocation tertiaire plus stable qu'un carbocation secondaire.

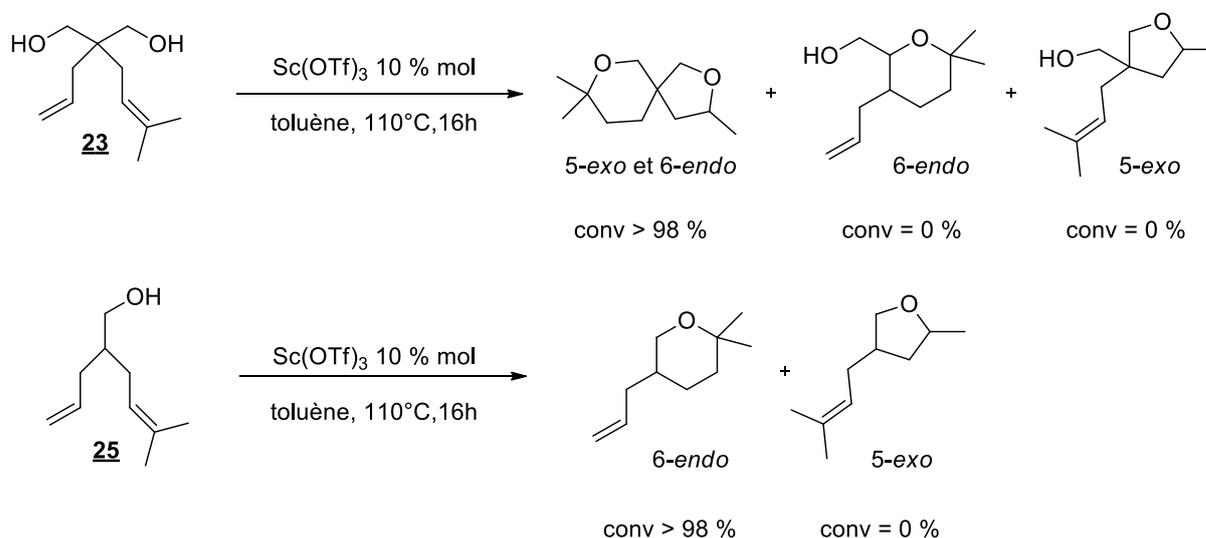


Figure 116: Cyclisation d'alcools possédant des doubles liaisons différemment substituées

Le substrat **23** cyclise doublement entre les deux alcools et les deux doubles liaisons. Cela prouve que ce système est capable d'effectuer la double cyclisation pour obtenir des composés spirocycliques. Cela est intéressant pour obtenir des composés à structure plus complexe.

Le substrat **25** effectue la cyclisation uniquement avec la double liaison di-substituée, ce qui confirme la sélectivité Markovnikov de cette réaction.

e) Réaction tandem réarrangement de Claisen – hydroalcoxylation

Comme décrit précédemment, les substrats de type phénol allylique ne présentant aucune substitution sur la double liaison sont synthétisés en deux étapes avec un intermédiaire éther qui subit un réarrangement de Claisen par un acide de Lewis afin de donner les différents phénols allyliques.

Etant donné que ce système catalytique à base de triflate de terres rares réside sur l'acidité de Lewis du complexe de scandium, la question de savoir si notre système pouvait effectuer la réaction tandem réarrangement de Claisen – hydroalcoxylation s'est posée.

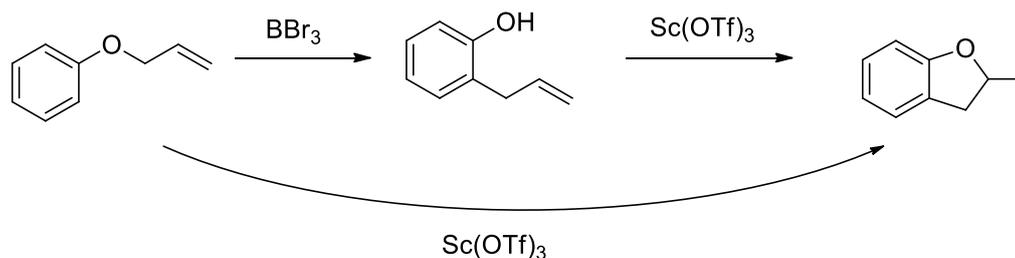
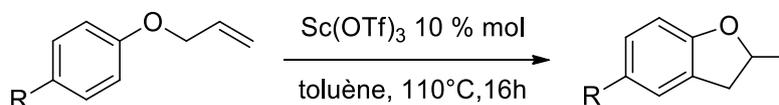


Figure 117: Principe de la réaction tandem réarrangement de Claisen – hydroalcoxylation

Afin de répondre à cette problématique, les différents phénylallyl éthers intermédiaires ont été engagés directement en réaction en présence de 10 % molaire de triflate de scandium.

Pour cela, les éthers **2**, **9** et le phénylallyl éther ont été testés dans cette réaction tandem.



Entrée	R	Conversion (%)
1	H	>98
2	OMe	>98
3	CF ₃	>98

Tableau 16: Tests catalytiques dans la réaction tandem réarrangement de Claisen – hydroalcoxylation

Pour chacune de réactions tandem réarrangement de Claisen – hydroalcoxylation, des conversions totales ont été obtenues. Cela nous prouve que notre système à base de triflate de scandium est basé sur l'acidité de Lewis du métal et qu'il permet d'effectuer ce réarrangement de Claisen rapidement. En effet, la réaction tandem est effectuée sur la même durée que la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés décrite précédemment.

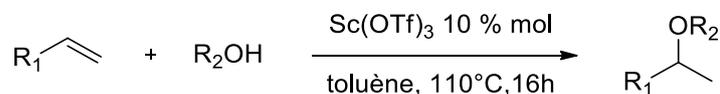
f) Essai de réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire

Comme le triflate de scandium s'est montré très actif dans la version intramoléculaire de la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés, ce catalyseur a également été testé dans la version intermoléculaire.

Pour cela, les premiers tests ont été réalisés dans les mêmes conditions que précédemment avec un rapport 1:1 entre l'oléfine et l'alcool.

Deux alcènes différents ont été utilisés, le styrène et le 1-hexène afin d'analyser la différence de réactivité entre un alcène conjugué à un cycle aromatique et un alcène aliphatique.

En ce qui concerne les alcools, le phénol, l'alcool benzylique, le propanol et l'isopropanol ont été engagés dans cette réaction afin d'étudier la réactivité d'alcools primaire et secondaire aliphatiques, d'un alcool présentant un groupement aromatique en α de l'hydroxyle et le phénol qui possède une acidité de Brønsted différente.



Entrée	R ₁	R ₂	Conversion (%)
1	Ph	Ph	>98
2	Ph	CH ₂ Ph	>98
3	Ph	C ₃ H ₇	>98
4	Ph	CH(CH ₃) ₂	>98
5	C ₄ H ₉	Ph	>98
6	C ₄ H ₉	CH ₂ Ph	>98
7	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	>98
8	C ₄ H ₉	CH(CH ₃) ₂	>98

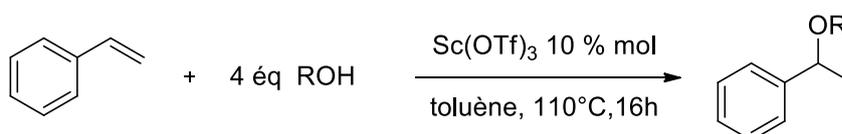
Tableau 17: Réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire d'alcènes non activés

Bien que les conversions soient totales, ces essais ne sont pas très concluants. En effet, que l'alcène soit aliphatique ou aromatique, la majorité de l'oléfine consommée a réagi avec elle-même dans une réaction de polymérisation et ne réagit que très peu avec l'alcool (<5 % de produit d'addition).

Pour pallier cette problématique, le choix a été fait d'utiliser quatre équivalents d'alcool comme c'est le cas dans la littérature en général pour cette réaction catalysée par des métaux σ -acides de Lewis.

Dans ces nouveaux essais, seul le styrène a été utilisé comme oléfine car il présente une réactivité plus importante que les alcènes aliphatiques.

Au niveau des alcools, le choix s'est porté sur des alcools aliphatiques pas trop encombrés comme le méthanol, l'éthanol, le propanol et l'isopropanol.



Entrée	R	Conversion (%)
1	CH ₃	>98
2	C ₂ H ₅	>98
3	C ₃ H ₇	83
4	CH(CH ₃) ₃	42

Tableau 18: Réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire avec quatre équivalents d'alcool

Cette fois encore, le styrène réagit avec lui-même dans une réaction de polymérisation. Les différents alcools ne changent rien à la faible réactivité dans la réaction d'hydroalcoxylation intermoléculaire d'alcènes non activés et moins de 5 % de produits d'hydroalcoxylation intermoléculaire sont détectés.

Cependant, la longueur de la chaîne alkyl de l'alcool ainsi que l'encombrement stérique de celle-ci influe directement sur le rendement de la réaction de polymérisation. Cela est sûrement dû à l'encombrement de la sphère de coordination du métal par les alcools.

4) Conclusion

Au cours de cette étude, la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés a été effectuée en version intramoléculaire avec une très bonne réactivité en utilisant comme catalyseur le triflate de scandium. Une limitation concerne la version intermoléculaire en favorisant la réaction de polymérisation de l'oléfine.

Il est à noter que le triflate de scandium est le seul triflate de terres rares capable de catalyser cette réaction, ce qui exclut une dissociation du complexe et une catalyse par du possible acide triflique résiduel, d'autant que cette réaction ne fonctionne pas dans l'eau ou avec des complexes hydratés.

Plusieurs types de phénols allyliques présentant des groupements à différents effets électroniques ou stériques et des alcools aliphatiques avec ou sans effet Thorpe-Ingold ont pu être cyclisés. La sélectivité Markovnikov de cette réaction a été mise en évidence ainsi que la capacité du système catalytique à cycliser des diols en composés spirocycliques.

La mise en œuvre de cette réaction est facile car elle s'effectue à l'air libre. De plus, son efficacité reste inchangée en fonction de l'échelle de la réaction puisque celle-ci fonctionne à l'échelle du gramme avec seulement 1 % molaire de catalyseur.

Ce système catalytique est également capable d'effectuer la réaction tandem réarrangement de Claisen – hydroalcoxylation sur des substrats phénylallyl éther.

C. Comparaison des deux systèmes

La réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés a été effectuée par deux types de complexes de scandium.

Dans un premier temps, les complexes alkyls neutres présentant la double propriété : base de Brønsted et acide de Lewis, ont été utilisés. Ces précatalyseurs ont permis la cyclisation d'alcénols mais l'étendue de cette réaction reste limitée. Néanmoins, les trialkyls de scandium et d'yttrium sont les premiers complexes basiques de terres rares permettant d'effectuer la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés.

Par la suite, le triflate de scandium a permis d'étendre la réactivité de cette réaction en permettant la cyclisation de nombreux substrats présentant divers squelettes ou groupes fonctionnels à une température plus basse de 110°C. Cette différence de réactivité s'explique essentiellement par la différence de mécanisme envisagé dans chacun des cas. En effet, le triflate de scandium réagirait suivant un mécanisme de type acide de Brønsted assisté par un acide de Lewis tandis que le trialkyl de scandium permettrait la cyclisation suivant un mécanisme d'insertion.

III. Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes

La réaction d'hydroalcoxylation au départ d'alcénols étant une réaction difficile nécessitant des conditions de température restant élevées, nous nous sommes intéressés à la réactivité des allénols. Comme il a été montré par Marks (voir tableau 1), les allènes sont des composés plus réactifs que les alcènes. De nombreux systèmes ont été décrits dans la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes. Dans cette partie, nous présenterons succinctement les principaux systèmes existant à base de métaux précieux, de métaux abondants ainsi que ceux à base de terres rares.

A. Métaux précieux

1) Palladium

En 2005, l'équipe de Yamamoto¹¹⁸ a développé un système catalytique à base de palladium(0) activé par de l'acide benzoïque. Cet acide est nécessaire pour que la réaction se produise. Il se coordine au palladium sans intervenir lors de l'addition de l'alcool sur l'insaturation. Ce système catalytique s'est montré actif en version intermoléculaire pour l'addition d'alcools aliphatiques ou benzyliques sur des allènes terminaux. Les auteurs observent une régiosélectivité totale en faveur de l'addition sur le carbone terminal des allènes.

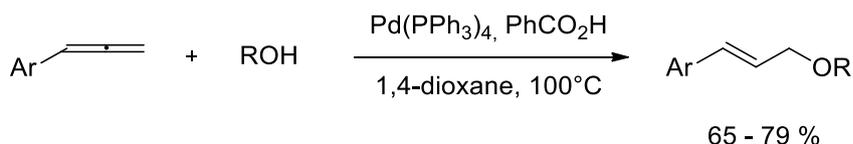


Figure 118: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe de palladium(0) activé par l'acide benzoïque

2) Or

Si de nombreux systèmes catalytiques à base d'or ont été décrits dans la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes en version intra¹¹⁹ ou intermoléculaire¹²⁰, les plus grandes avancées dans cette réaction en présence de complexe d'or ont été effectuées par l'équipe de Krause¹²¹. Les auteurs ont décrit différentes cyclisations d'allénols catalysées par des complexes d'or(I) ou d'or(III).

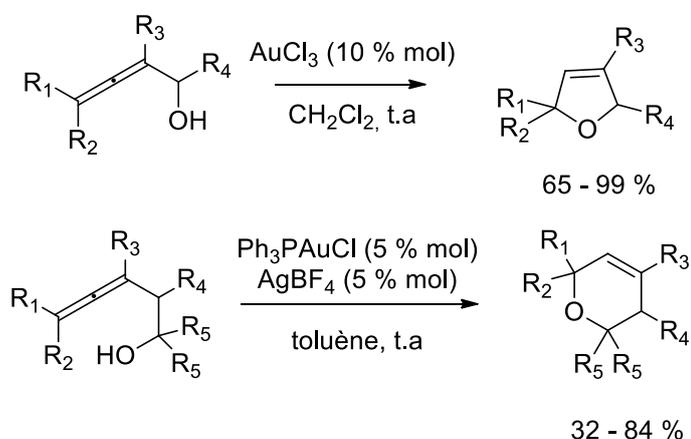


Figure 119: Réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes d'or

L'équipe de Krause a réussi à insérer de nombreux groupes fonctionnels (éthers, esters, halogènes) sur les différentes positions des dihydro furanes ou pyranes avec d'excellents rendements. Les auteurs ont aussi réussi à effectuer cette réaction dans différents milieux réactionnels comme les liquides ioniques¹²², l'eau¹²³ ou encore des systèmes micellaires¹²⁴.

En 2011, l'équipe de Toste¹²⁵ a décrit un système avec un complexe d'or(I) encapsulé dans un complexe supramoléculaire pour la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes dans l'eau.

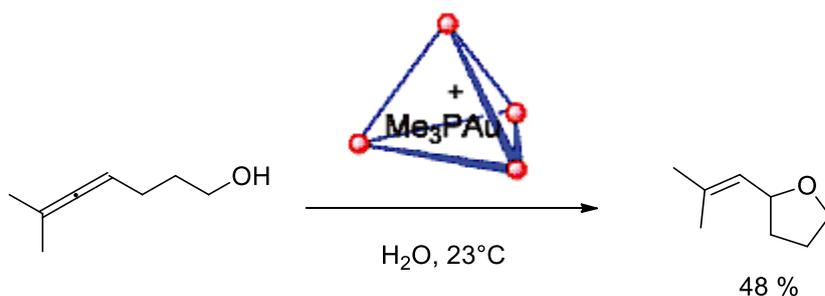


Figure 120: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe d'or(I) encapsulé dans un hôte supramoléculaire

L'hôte supramoléculaire est de géométrie tétraédrique avec des arêtes composées de ligands *N,N'*-bis(2,3-dihydroxybenzoyl)-1,5-diaminonaphthalène et des atomes de gallium aux sommets. Les auteurs obtiennent des résultats modestes mais l'activité du système est meilleure que celle du complexe d'or(I) bromé (Me_3PAuBr) et presque identique à celle du complexe d'or(I) chloré (Me_3AuCl).

3) Platine

Le seul système à base de platine catalysant la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes a été décrit par l'équipe de Muñoz¹²⁶ en 2010. Ce système catalytique effectue la double réaction d'hydroalcoxylation entre le méthanol et des allènes terminaux.

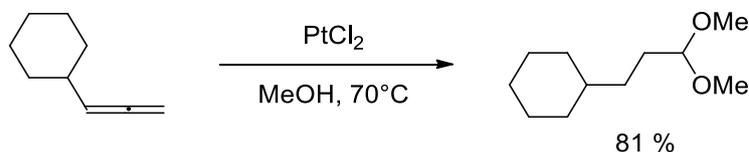


Figure 121: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe de platine

Les auteurs obtiennent de bons rendements pour cette réaction avec de nombreux allènes ou alcools différents mais des composés suroxydés tels que des cétones ou des aldéhydes apparaissent comme produits secondaires de la réaction en fonction des différents substrats utilisés.

4) Argent

L'équipe de Hii¹²⁷ a décrit que le triflate d'argent catalyse la cyclisation allénols possédant un effet Thorpe-Ingold avec des groupements *gem*-diphényles ou cyclohexyle. Dans les conditions réactionnelles utilisées, tous les substrats réagissent via une cyclisation de type 5-*exo trig* indépendamment des substitutions présentes sur l'allène.

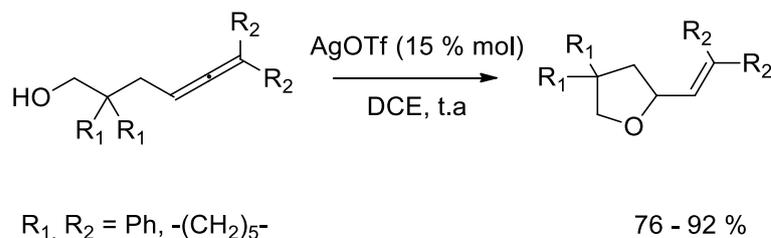


Figure 122: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par du triflate d'argent

B. Métaux abondants

1) Calcium

Très peu d'exemples existent dans la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe de calcium. L'équipe de Barrett et Hill¹²⁸ ont décrit un système catalytique utilisant un amidure de calcium mais celui-ci ne fonctionne que lorsqu'il y a présence d'un effet Thorpe-Ingold sur le substrat et qu'il n'y a présence d'aucun substituant sur l'allène. En revanche, une totale sélectivité en faveur de la cyclisation de type 5-*exo dig* est observée.

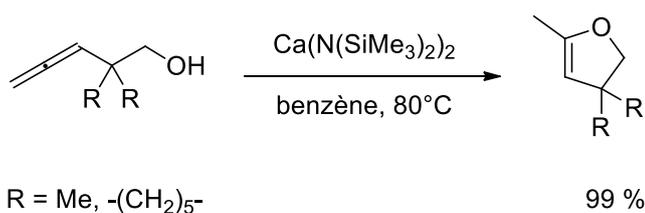


Figure 123: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe de calcium

2) Fer

Seul le groupe de Kang¹²⁹ a rapporté des complexes de fer catalysant la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes. Ce système a été utilisé dans la cyclisation d'allénols aliphatiques avec d'excellents rendements. Les auteurs ont montré que, suivant le complexe de fer(III) utilisé, la position de la double liaison dans le produit cyclisé n'était pas la même. En effet, lorsque le $\text{Fe}(\text{TFA})_3$ est utilisé, la double liaison est en position α par rapport au cycle tandis que quand le $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ est utilisé, la double liaison est en position β .

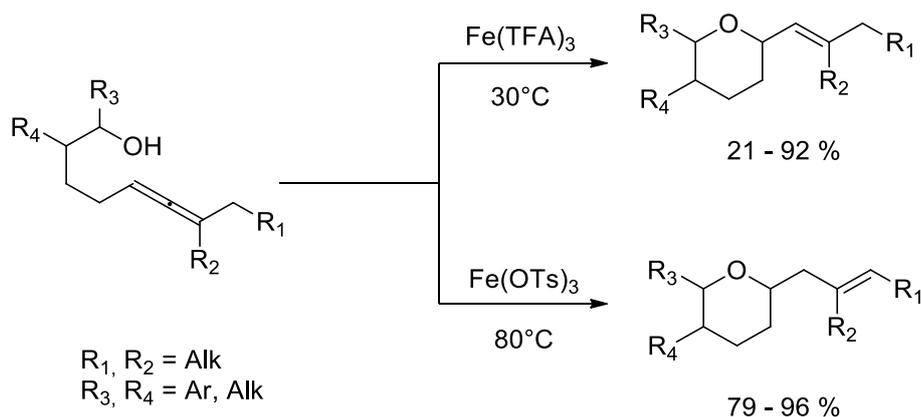


Figure 124: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par des complexes de fer(III)

C. Terres rares

Le seul exemple de réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe de terres rares a été décrit par Marks¹¹³ en 2007. Ce système, décrit brièvement dans la partie II.A., permet la cyclisation de divers allénols aliphatiques par des amidures de terres rares.

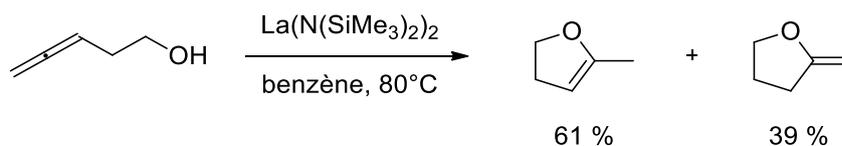


Figure 125: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe de terres rares

Ces amidures de terres rares sont des pré-catalyseurs qui vont réagir avec l'alcool via une réaction acido-basique pour former des alcoolates de terres rares. Ce système permet une cyclisation 5-*endo* ou *exo dig* à hauteur d'un rapport d'environ 60/40. Les auteurs précisent que ces deux produits ne sont pas formés en même temps mais que le produit possédant la double liaison à l'extérieur du cycle est issu d'une isomérisation.

IV. Utilisation de deux systèmes catalytiques de terres rares dans la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes

Après l'étude de deux différents systèmes catalytiques de terres rares, et plus particulièrement de scandium dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés, le choix a été fait d'utiliser ces différents complexes dans la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes afin de développer l'étendue de la réactivité de ces systèmes catalytiques.

Dans un premier temps, la réactivité des complexes alkyls neutres de terres rares a été évaluée pour la cyclisation d'allénols, suivie de l'étude de cette même réaction catalysée par des triflates de terres rares.

A. Complexes alkyls neutres de terres rares

Étant donné que les complexes trialkyls neutres de terres rares ont montré une certaine réactivité dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés et que les études de Marks ont prouvé que les allènes présentaient une énergie d'activation plus basse que celle des alcènes pour l'étape d'insertion de l'insaturation dans la liaison RE-O, la réactivité des complexes trialkyls neutres de terres rares a été testée dans la cyclisation d'allénols.

1) Allénols possédant un effet Thorpe-Ingold

Dans un premier temps, afin de maximiser les chances de succès de ces cyclisations, le substrat **28** comportant des groupements *gem*-diphényles a été synthétisé.

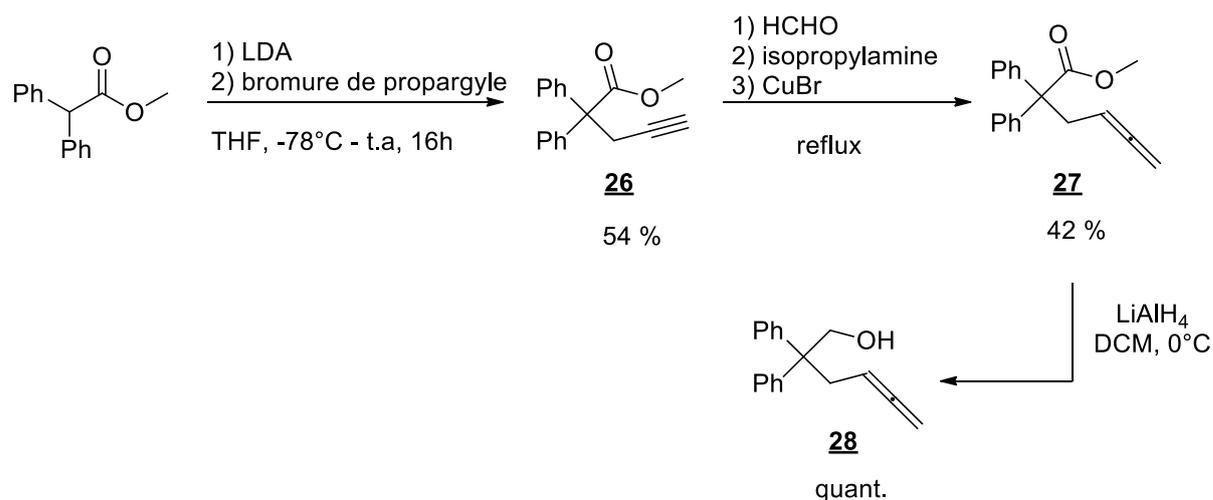


Figure 126: Voie de synthèse du substrat allénol comportant des groupements *gem*-diphényles

Le substrat **28** a été synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 23 %. Cette synthèse suit la même voie que celle des homologues alcènes à la différence d'une étape de formylation supplémentaire afin de former l'allène désiré.

Dans un premier temps, ce substrat **28** a été engagé en catalyse avec le complexe alkyl neutre d'yttrium dans les conditions optimisées précédemment.

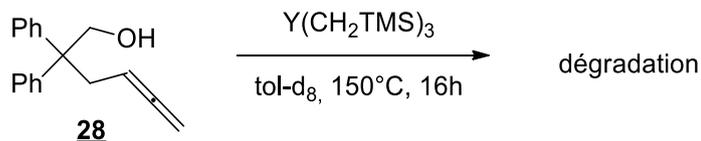


Figure 127: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe alkyl d'yttrium

Dans ces conditions, une dégradation totale du substrat est observée. Il est possible que les allènes, qui sont des composés plus sensibles que les alcènes, ne soient pas stables à une température si élevée.

Pour éviter la dégradation du substrat **28**, ce test catalytique a été renouvelé à des températures plus basses de 60°C et 110°C.

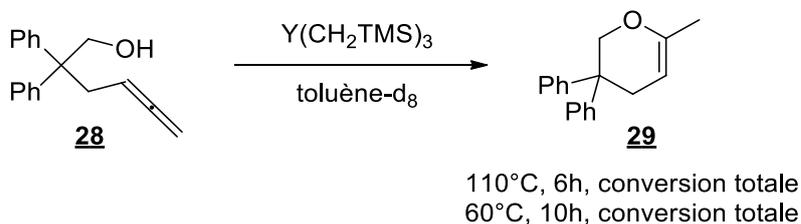


Figure 128: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe alkyl neutre d'yttrium

A ces températures, la cyclisation a lieu en 6 h pour une température de 110°C et en 10 h à 60°C. Comme attendu, la cyclisation de ce type de substrat est facilitée et on observe une cyclisation totale. Il est à noter que ce substrat observe une régiosélectivité totale en faveur d'une cyclisation de type 6-*exo dig*.

2) Allénols possédant des substituants sur la double liaison terminale

Afin de mieux explorer la réactivité de ce système catalytique dans la cyclisation d'allénols, l'étude de l'influence des différents groupements sur la double liaison terminale a été effectuée.

Pour cela, deux substrats équivalents au composé **28** avec des substituants diméthyles ou cyclohexyle ont été synthétisés.

Les deux voies de synthèse pour l'obtention de **33** et **35** sont différentes mais les premières étapes communes détaillées ci-dessous sont identiques.

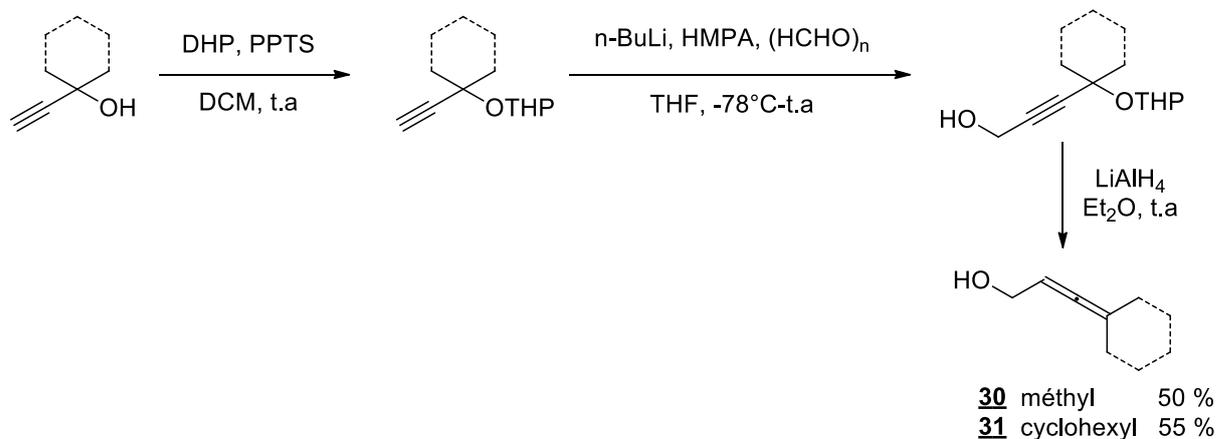


Figure 129: Voie de synthèse des intermédiaires **30** et **31**

Les deux intermédiaires **30** et **31** ont été synthétisés en trois étapes avec un rendement global de 50 % et 55 % respectivement. Ces composés doivent être distillés avant d'être utilisés dans les étapes suivantes.

A partir de ces intermédiaires, le substrat **33** avec des groupements diméthyles a été synthétisé suivant la même méthode que le substrat **28** précédemment décrit.

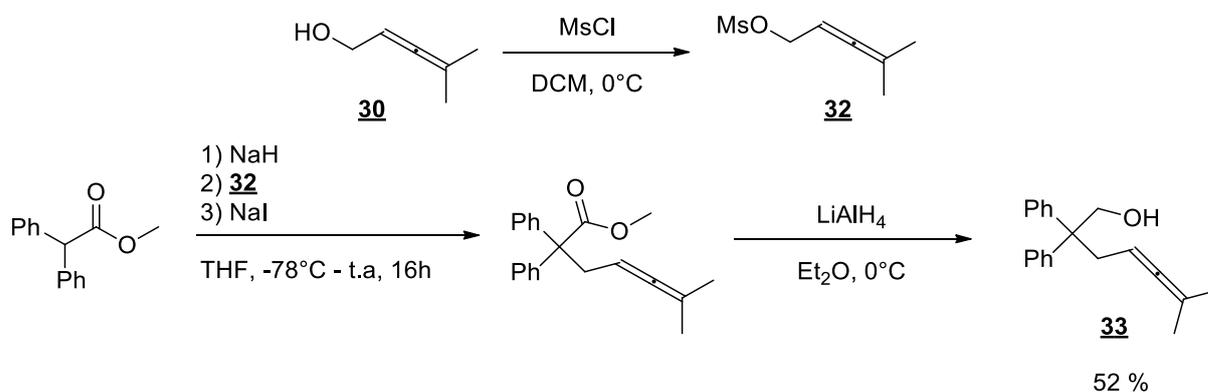


Figure 130: Voie de synthèse du substrat **32**

Ce substrat **33** a été synthétisé en trois étapes à partir de l'intermédiaire **30** avec un rendement global de 52 %.

Le second substrat **35** possédant un effet Thorpe-Ingold avec un groupement cyclohexyle a été synthétisé selon une réaction clef de type Tsuji-Trost.

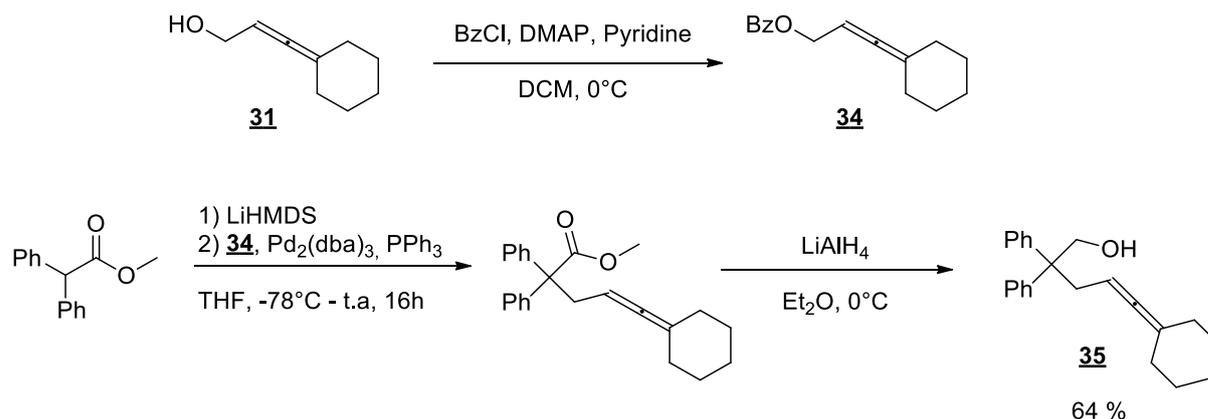


Figure 131: Voie de synthèse du substrat **35**

Le substrat **35** a aussi synthétisé en trois étapes à partir de l'intermédiaire **31** avec un rendement global de 64 %. Ces deux composés ont été engagés en catalyse avec le complexe trialkyl neutre d'yttrium.

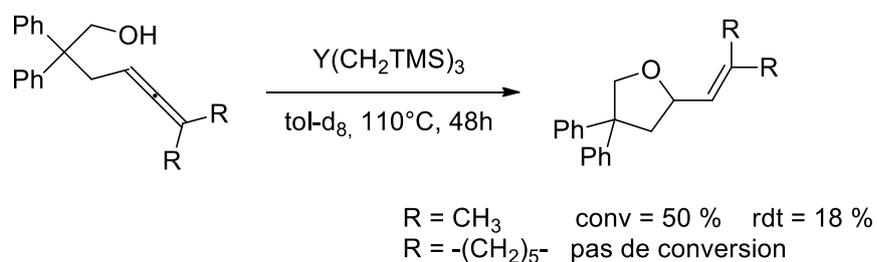


Figure 132: Cyclisation de substrat comportant des substituants sur la double liaison terminale

Dans les conditions de réaction utilisées pour l'allène terminal non substitué **28**, le substrat **33** comportant une substitution diméthyle sur la double liaison terminale permet une cyclisation 5-*exo trig* à hauteur de 50 % dans un temps plus long de 48h. Le faible rendement s'explique par une dégradation partielle du produit cyclisé sur gel de silice.

Le substrat **35** comportant le cyclohexyle sur la double liaison ne réagit pas du tout. L'encombrement stérique généré par le groupement cyclohexyle ne doit pas permettre l'insertion de la double liaison dans la liaison métal-oxygène.

3) Phénols alléniques

Les substrats de type phénols, qui ont conduit à de meilleurs résultats dans le cas des alcènes, ont par la suite été étudiés.

Deux substrats phénols possédant les mêmes substitutions sur la double liaison terminale ont été synthétisés à partir des intermédiaires **30** et **31** suivant la méthode de C-alkylation dans le toluène présentée précédemment.

Les fonctions alcools des deux intermédiaires **30** et **31** ont été transformées en groupements mésylate afin d'en faire de bons groupes partants en vue de l'alkylation en *ortho* du phénol. Les composés **32** et **36** étant peu stables, ont été utilisés dès leur formation sans purification préalable.

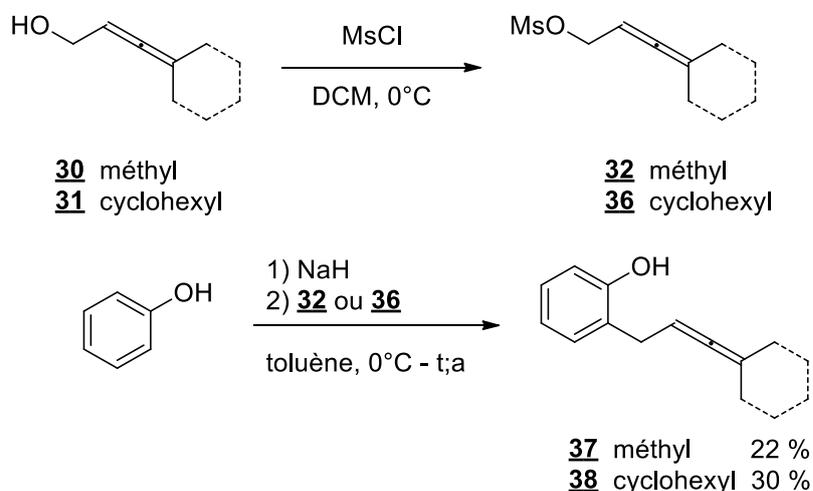


Figure 133: Voie de synthèse des phénols alléniques **37** et **38**

Ces deux nouveaux substrats **37** et **38** ont été obtenus en deux étapes à partir des intermédiaires **30** et **31** avec un rendement global de 22 % et 30 % respectivement après purification. Il est à noter que, malgré les rendements modestes obtenus, les formations des produits de *o*-alkylation correspondants n'ont pas été détectées.

A notre connaissance, aucun substrat de type phénol allénique avait déjà été synthétisé auparavant.

Ces phénols alléniques ont été engagés en réaction avec le complexe alkyl neutre d'yttrium pour effectuer la réaction d'hydroalcoxylation

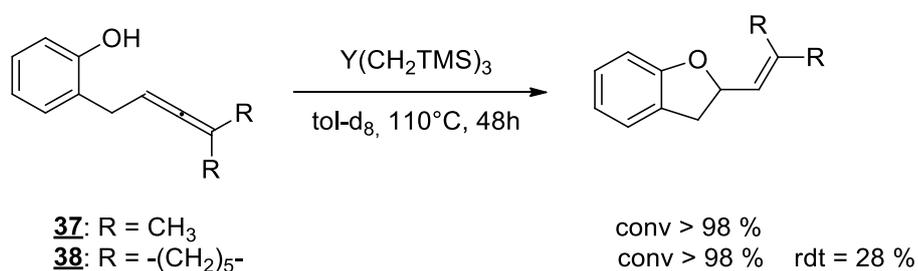


Figure 134: Cyclisation de phénols alléniques

Ce type de substrat réagit totalement mais un mélange de produits non identifiables est obtenu au départ de **37** tandis qu'un seul produit, issu d'une cyclisation de type 5-*exo*, a pu être isolé au départ de l'allénol **38**.

4) Conclusion

Lors de cette étude, différents allénols ont été cyclisés avec un complexe alkyl neutre de terres rares.

La réaction d'hydroalcoxylation d'allènes est plus simple qu'avec les alcènes car la température a pu être abaissée à 110°C à la place de 150°C.

Dans ce système, la substitution de la double liaison terminale par différents groupements ou non induit directement sur le type de cyclisation qui a lieu. En effet, sans substituants, on observe une cyclisation de type 6-*exo* tandis qu'avec, une cyclisation de type 5-*exo* est constatée.

De nouveaux substrats de type phénols alléniques ont aussi été synthétisés et engagés dans cette réaction avec succès.

B. Utilisation des triflates de terres rares

Le triflate de scandium s'est montré très actif dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés. La réactivité de ce système catalytique a été étendue à la cyclisation d'allénols abaissant la température du fait de la plus faible énergie d'activation de l'étape d'insertion de l'insaturation dans la liaison Sc-O au départ d'allènes par rapport aux alcènes.

1) Allénols aliphatiques

Afin d'évaluer la réactivité de ce système catalytique, un test préliminaire a été effectué avec le substrat **28** synthétisé précédemment à une température de 60°C.

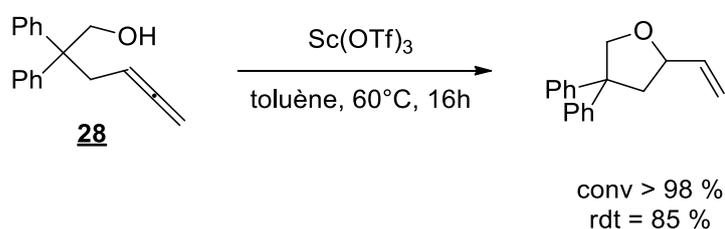


Figure 135: Cyclisation du substrat **28** par le triflate de scandium

Contrairement au test réalisé avec le trialkyl d'yttrium, l'allénol **28** réagit totalement suivant une cyclisation de type 5-*exo trig*. Cette différence de réactivité est très intéressante et confirme la différence de mécanisme réactionnel envisagé.

Les effets de différentes substitutions sur la double liaison terminale ont aussi été évalués. Pour cela, les substrats **33** et **35** synthétisés précédemment ont été engagés dans des réactions avec le triflate de scandium.

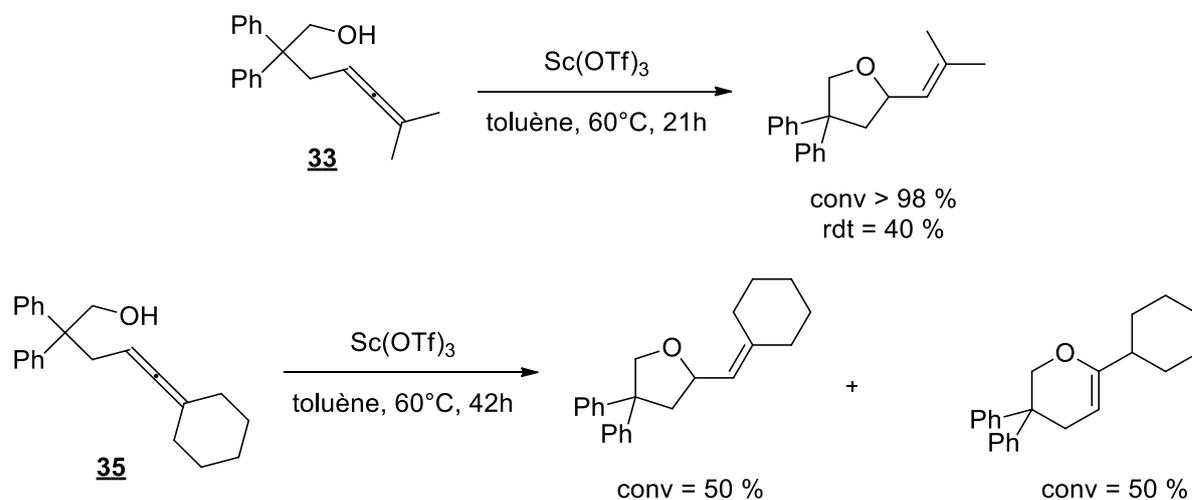


Figure 136: Cyclisation des Allénols **33** et **35** par le triflate de scandium

Ces deux allénols **33** et **35** cyclisent totalement à une température de 60°C dans un temps de 21h et 42h respectivement. L'encombrement stérique apporté par le cyclohexyle baisse la réactivité du système catalytique et double le temps de réaction.

La présence du cyclohexyle sur le composé **35** permet l'obtention de deux produits via des cyclisations 5-*exo trig* ou 6-*exo dig* en proportions égales inséparables par chromatographie tandis que le composé **33** réagit totalement suivant une cyclisation 5-*exo trig*. Le différence entre la conversion et le rendement isolé est encore dû à la dégradation partielle du produit cyclisé sur gel de silice.

2) Phénols alléniques

La réactivité des phénols alléniques devrait être encore plus importante et la réaction devrait pouvoir s'effectuer dans un temps plus court. Afin de vérifier cette hypothèse, les substrats **37** et **38** synthétisés précédemment ont été testés dans cette réaction d'hydroalcoxylation avec le triflate de scandium.

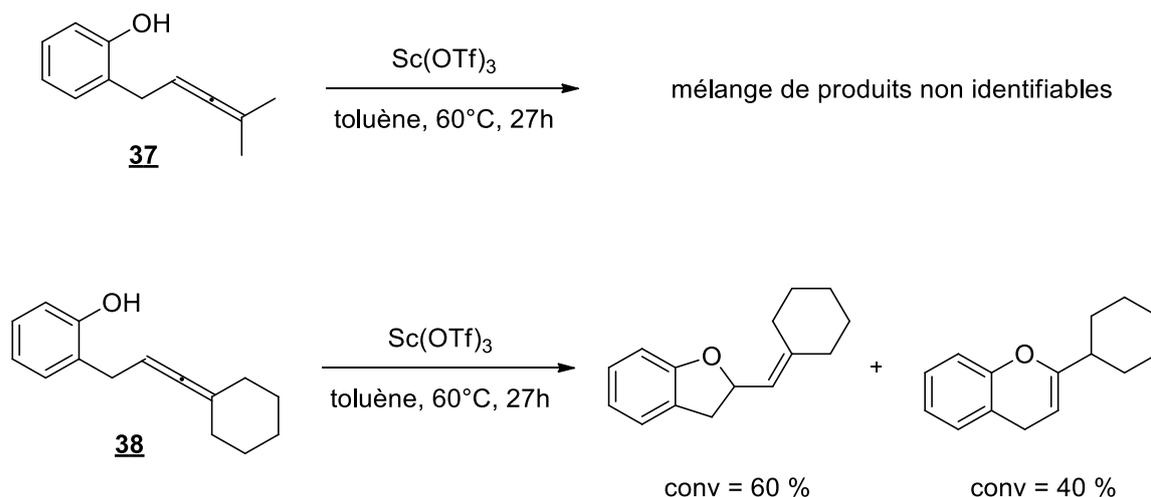


Figure 137: Cyclisation des phénols alléniques par le triflate de scandium

Le phénol allénique **37** réagit totalement en donnant un mélange de produits non identifiables comme avec le complexe trialkyl précédent. Un mélange 60 : 40 de cyclisations 5-*exo* et 6-*exo* est obtenu lors de la réaction du substrat **38**. Ces observations sont cohérentes avec celles obtenues précédemment avec l'allène **35**.

La complexité de cyclisation des allénols n'est pas inédite. L'obtention de mélanges de produits a déjà été observé par l'équipe de Hii¹²⁷ avec du triflate d'étain ou de zinc.

3) Conclusion

Lors de cette étude de la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes non activés par deux différents systèmes catalytiques de terres rares, plusieurs types de substrats, possédant des substitutions différentes sur la double liaison terminale, ont pu être cyclisés.

Lorsqu'il n'y a aucun substituant sur la double liaison terminale de l'allène, une différence de réactivité entre les deux systèmes catalytiques est observée avec une cyclisation de type 6-*exo* pour les trialkyls de terres rares et une cyclisation de type 5-*exo* pour les triflates, ce qui prouve la différence de mécanisme entre les deux systèmes catalytiques.

S'il y a présence de substituants sur la double liaison terminale de l'allène, une cyclisation de type 5-*exo* est observée majoritairement avec les complexes alkyls neutres tandis qu'un mélange de produits inséparables est souvent obtenu avec les triflates de terres rares.

A la vue de ces résultats, nous nous sommes tournés vers une autre réaction de formation de liaison carbone-oxygène à partir d'acides carboxyliques : l'hydroacylalcoxylation.

V. Réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés

La réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés est analogue à la réaction d'hydroalcoxylation mais en faisant intervenir des acides carboxyliques à la place des alcools. Cela permet d'accéder à des lactones à la place d'éthers cycliques.

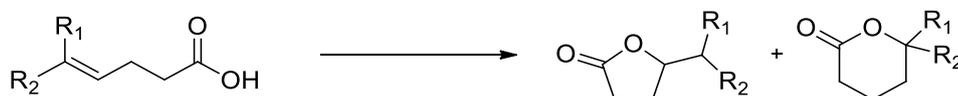


Figure 138: Réaction d'hydroacylalcoxylation intramoléculeuse d'alcènes non activés

Dans la littérature, les systèmes décrivant cette réaction sont moins nombreux que les réactions d'hydroalcoxylation correspondantes. En effet, la plupart des systèmes impliqués dans cette réaction ont aussi été testés dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculeuse d'alcènes non activés.

Nous détaillerons dans cette partie les différents systèmes utilisés en version racémique comme des organocatalyseurs, des systèmes à base de métaux précieux ou encore de métaux abondants avant de présenter les résultats obtenus au cours de notre étude avec les complexes de terres rares.

A. Organocatalyseurs

À notre connaissance, un seul exemple de réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés catalysée par des organocatalyseurs est décrit dans la littérature.

En 2005, l'équipe de Duñach¹³⁰ a étendu l'activité de son système à base d'un acide de Brønsted (acide triflique) utilisé dans la réaction d'hydroalcoxylation à la réaction d'hydroacylalcoxylation intramoléculeuse d'alcènes non activés. Il a ainsi été montré que l'acide triflique permet la cyclisation d'acides carboxyliques aliphatiques γ -insaturés différemment substitués au niveau de l'oléfine.

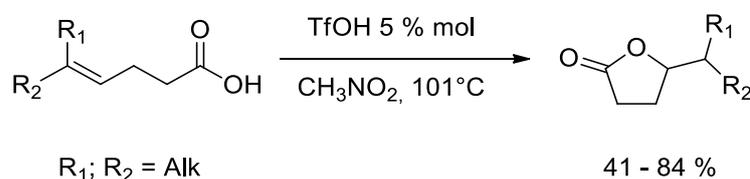


Figure 139: réaction d'hydroacylalcoxylation catalysée par l'acide triflique

B. Hydroacylcoxylation catalysée par des métaux précieux

Différents systèmes à base de métaux précieux ont été décrits dans la littérature mais ceux-ci utilisent tous des complexes d'or, de ruthénium ou d'argent.

Pour cette réaction aussi, les catalyseurs d'or ou de palladium mènent à des additions oxydantes de type Wacker. A notre connaissance, un seul complexe d'or catalysant la réaction d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés a été décrit par He⁹¹⁹¹. Il s'agit d'un complexe d'or(I) activé par du triflate d'argent utilisé en version intermoléculaire. Ce système permet l'addition de différents acides carboxyliques (benzoïque ou aliphatique) sur de multiples oléfines différemment substituées dont un exemple est représenté ci-dessous.

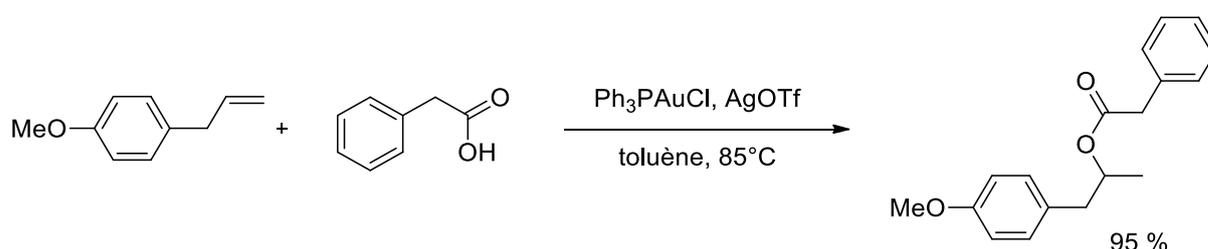


Figure 140: Réaction d'hydroacylcoxylation intermoléculaire catalysée par un complexe d'or(I)

Les complexes de ruthénium permettent encore d'éviter la β -élimination et donc la cyclisation oxydante de type Wacker.

Le premier exemple de complexe de ruthénium(III) catalysant la réaction d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés a été développé par l'équipe de Oe¹³¹. Il s'agit d'un complexe de ruthénium(III) activé par du triflate d'argent utilisé dans la version intermoléculaire de cette réaction. Ce système catalytique est actif lors d'addition d'acides benzoïques sur le 2-norbornène. Il est à noter que ce complexe de ruthénium est inactif avec des acides carboxyliques aliphatiques.

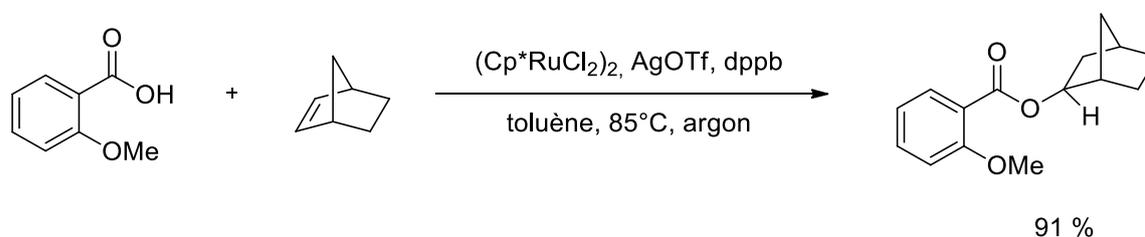


Figure 141: Réaction d'hydroacylcoxylation catalysée par un complexe de ruthénium(III) activé par du triflate d'argent

En utilisant le Xantphos à la place du 1,4-bis(diphénylphosphino) butane, les auteurs ont pu utiliser des oléfines dérivées de l'allylbenzène avec de bons rendements lorsqu'il y a présence de groupements électrodonneurs sur le cycle aromatique¹³².

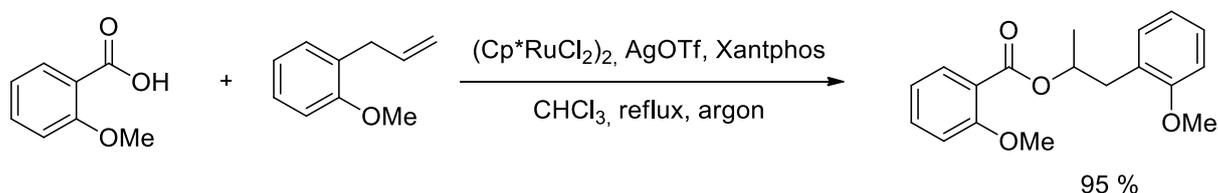


Figure 142: Réaction d'hydroacylcoxylation intermoléculaire catalysée par un complexe de ruthénium(III)

L'équipe de Otha¹⁸ a appliqué le système à base de ruthénium(III) activé par du triflate d'argent et du triflate de cuivre, précédemment décrit dans la cyclisation d'allylphénols dans la réaction intramoléculaire d'acides benzoïques avec de bons rendements dont le meilleur exemple est représenté ci-dessous.

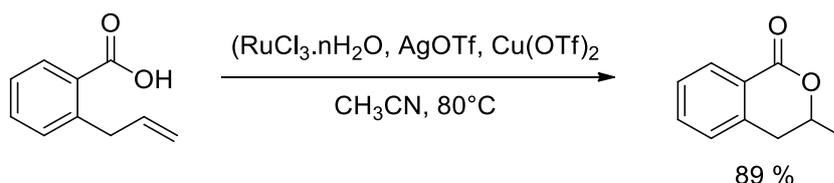


Figure 143: Réaction d'hydroacylcoxylation intramoléculaire catalysée par un complexe de ruthénium(III)

En 2005, l'équipe de He¹³³ a montré que le triflate d'argent est quant à lui actif dans la réaction d'hydroacylcoxylation d'acides carboxyliques aliphatiques insaturés.

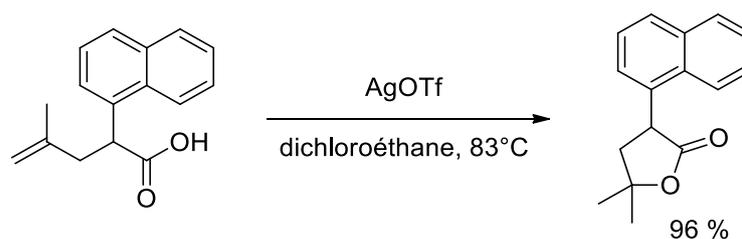


Figure 144: Réaction d'hydroacylcoxylation intramoléculaire catalysée par du triflate d'argent

C. Hydroacylcoxylation catalysée par des métaux abondants

Seuls deux systèmes différents à base de métaux abondants ont été décrits dans la réaction d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés. Il s'agit du triflate de fer et du triflate de cuivre.

L'équipe de Choi¹³⁴ a décrit que le triflate de fer(III) catalyse la réaction d'hydroacylcoxylation entre des acides carboxyliques aliphatiques et le 2-norbornène ou le cyclohexène. Cette réaction s'effectue sans solvant à une température de 80°C.

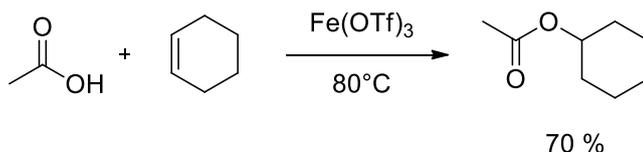


Figure 145: Réaction d'hydroacylcoxylation catalysée par du triflate de fer(III)

Hii^{24, 25} a quant à lui rapporté l'utilisation du triflate de cuivre(II), qui avait déjà été utilisé dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés.

Celui-ci est autant actif en version intramoléculaire qu'en version intermoléculaire même si dans cette dernière version, l'étendue de la réaction est limitée à l'addition d'acides carboxyliques sur le 2-norbornène.

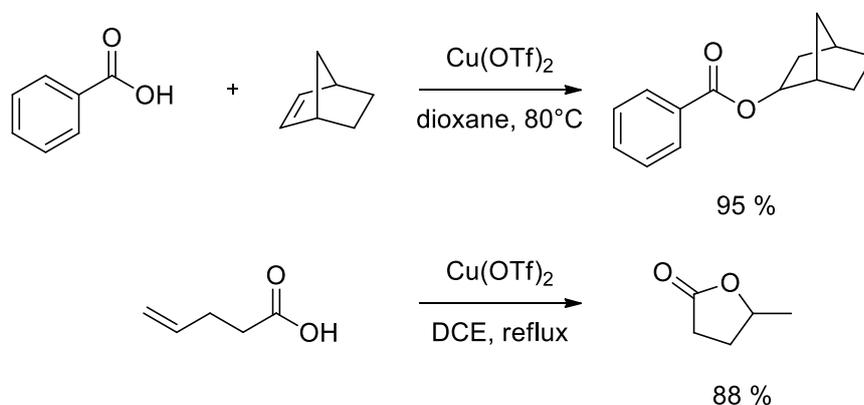


Figure 146: Réaction d'hydroacylcoxylation catalysée par du triflate de cuivre(II)

VI. Utilisation de deux systèmes à base de terres rares dans la réaction d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés

Après avoir décrit la réactivité de deux différents systèmes catalytiques à base de complexes de terres rares et plus particulièrement de scandium dans la réaction d'hydroalcoxylation

intramoléculaire, nous avons voulu étudier ces systèmes dans la réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés afin d'étendre la réactivité de ces complexes.

Dans un premier temps, la réactivité des complexes alkyls neutres de terres rares sera examinée, puis le système à base de triflates de terres rares sera évalué dans la cyclisation d'acides carboxyliques insaturés.

A. Complexes alkyls neutres de terres rares

Dans ce type de réaction, aucun système catalytique effectuant une réaction acido-basique avec le substrat pour donner des carboxylates métalliques n'a été décrit dans la littérature. Au départ d'un trialkyl de terre rare, l'espèce catalytique active attendue est un tricarboxylate de terre rare représenté ci-dessous.

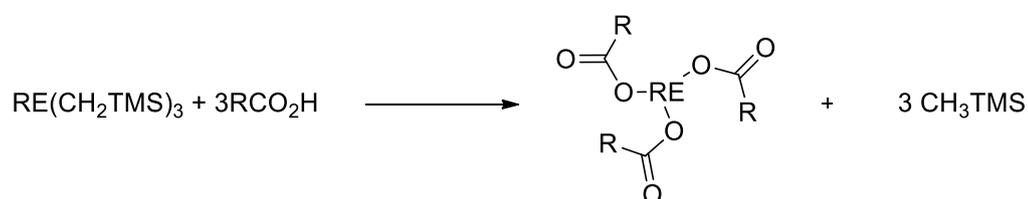


Figure 147: Espèce catalytique active attendue

Avec un système comme celui-ci, deux hypothèses contraires peuvent être émises.

D'un côté, la présence de la double liaison carbone-oxygène, qui possède un effet électroattracteur, peut diminuer la densité électronique dans la liaison oxygène-métal et favoriser l'insertion de l'oléfine dans cette liaison afin d'obtenir la cyclisation.

Par ailleurs, cet oxygène supplémentaire peut se coordonner au métal et saturer la sphère de coordination de celui-ci. Cela diminuerait l'acidité de Lewis du complexe de terres rares et défavoriserait la réaction d'hydroacylalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés.

Dans un premier temps, afin d'évaluer la réactivité du trialkyl de scandium avec ces substrats acides, le choix a été fait de garder les mêmes conditions opératoires que dans le cas de la réaction d'alcools avec des alcènes non activés.

1) Acides carboxyliques aliphatiques

L'acide 4-penténoïque a dans un premier temps été choisi afin d'évaluer la réactivité de ce système catalytique.

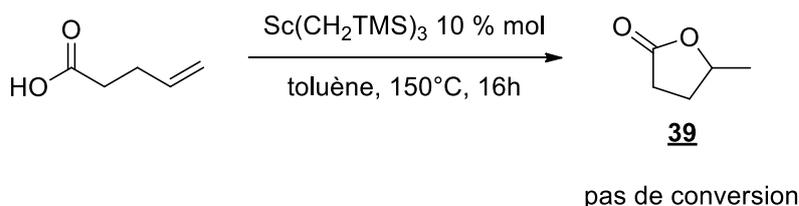


Figure 148: Essai de cyclisation de l'acide 4-penténoïque par le complexe alkyl de scandium

Ce premier test catalytique ne s'est pas montré concluant car aucune cyclisation n'a été observée et le produit de départ est récupéré en intégralité après hydrolyse du milieu réactionnel. Néanmoins, après analyse par RMN du proton, la disparition des protons correspondant au $-\text{CH}_2\text{TMS}$ ainsi que l'apparition des signaux correspondant au tétraméthylsilane sont observées, ce qui confirme la formation de l'espèce catalytique active attendue.

Pour pouvoir accéder à une cyclisation d'un acide carboxylique aliphatique, un nouveau substrat pouvant potentiellement réagir plus facilement, du fait qu'il puisse se replier plus facilement sur lui-même a été utilisé. La cyclisation de l'acide 2-(cyclopent-2-en-1-yl)acétique a été testée avec le complexe trialkyl de scandium.

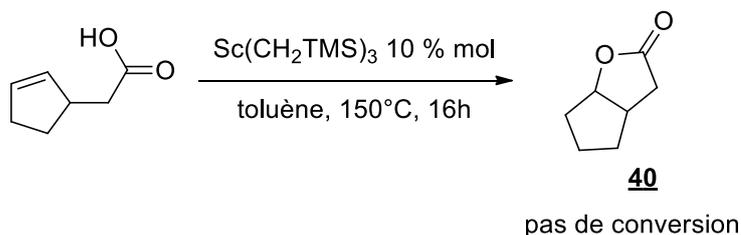


Figure 149: Essai de cyclisation de l'acide 2-(cyclopent-2-en-1-yl)acétique

Lors de ce second essai dans la réaction d'hydroacylalcoxylation, aucune cyclisation n'est observée.

Il semblerait que ce système catalytique ne soit pas actif avec les acides carboxyliques aliphatiques dans la réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés.

2) Acides carboxyliques aliphatiques possédant un effet Thorpe-Ingold

Afin d'améliorer la réactivité de ce système catalytique, des acides carboxyliques possédant un effet Thorpe-Ingold ont été synthétisés. Deux différents acides γ et δ -insaturés ont été synthétisés afin de pouvoir potentiellement effectuer des lactones cycliques à 5 ou 6 atomes.

La synthèse de ces acides s'effectue en une seule étape à partir de l'acide diphenylacétique.

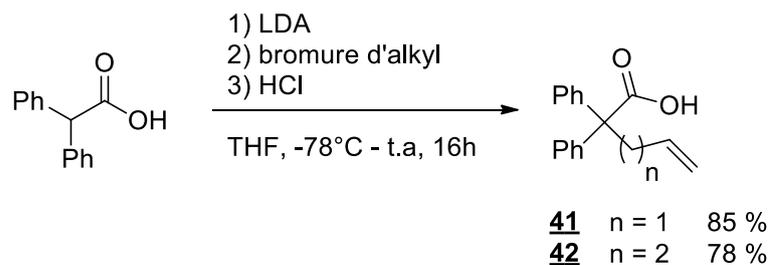


Figure 150: Voie de synthèse d'acides possédant des groupements *gem*-diphényles

Pour cette synthèse, analogue à celle décrite pour les alcools, deux équivalents de base sont nécessaires pour que l'addition du bromure d'alkyl correspondant puisse avoir lieu. De plus, un traitement acide est obligatoire afin d'obtenir les composés sous forme acide avec un rendement de 85 % pour le substrat **41** et de 78 % pour le substrat **42**. Ces composés sont obtenus sous forme solide et nécessitent aucune purification avant d'être utilisés en catalyse.

Un troisième composé comportant un effet Thorpe-Ingold a été utilisé en catalyse. Ce substrat est similaire à l'acide **41** mais avec des groupements *gem*-diméthyles.

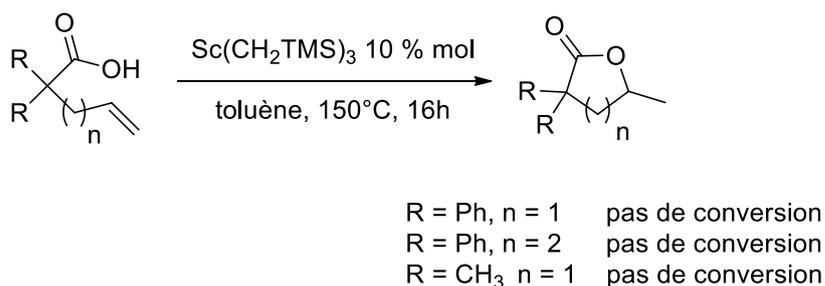


Figure 151: Réaction d'hydroacylcoxylation d'acides carboxyliques possédant un effet Thorpe-Ingold

Aucun de ces trois substrats possédant un effet Thorpe-Ingold ne cyclise avec le complexe alkyl de scandium dans ces conditions réactionnelles. Ces résultats sont décevants car la cyclisation aurait dû être facilitée en présence de ces groupements *gem*-diméthyles ou *gem*-diphényles.

Il a été prouvé précédemment avec les alcools, que les différentes substitutions sur la double liaison peuvent avoir un effet sur la cyclisation. Par exemple, le phénol allylique **16** comportant des substituants diméthyles sur la double liaison cyclisait totalement tandis que son homologue **15** avec un seul substituant méthyl sur l'oléfine ne cyclisait qu'à hauteur de 46 % avec ce système à base de complexe alkyl de scandium.

Afin d'étudier si la présence de ces substituants peut permettre la réaction d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés, deux substrats possédant un (**43**) ou deux

groupements méthyl (**44**) sur la double liaison ont été synthétisés suivant le schéma réactionnel suivant avec des rendements respectifs de 84 % et 91 %.

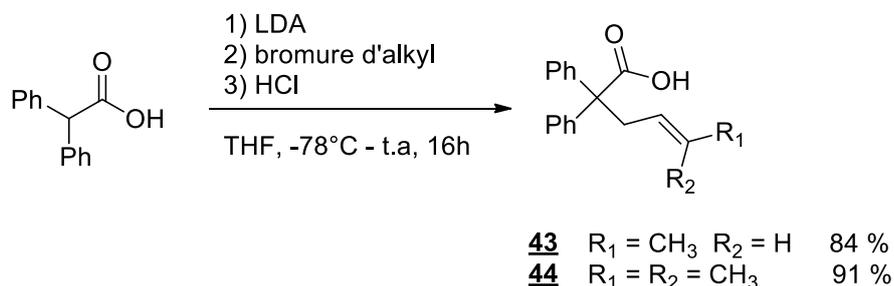


Figure 152: Synthèse de substrats possédant un ou plusieurs substituants sur la double liaison

Malheureusement, à nouveau, ces acides possédant un ou plusieurs substituants sur la double liaison ne conduisent à aucune cyclisation avec ce système catalytique. La cyclisation d'acides carboxyliques aliphatiques est impossible avec ou sans présence de groupements *gem*-diphényles..

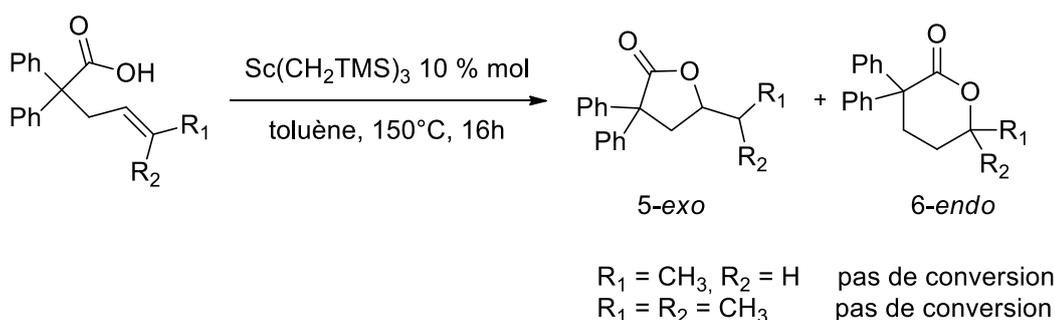


Figure 153: Réaction d'hydroacylcoxylation de substrats possédant un ou plusieurs substituants sur la double liaison

3) Acides benzoïques

La cyclisation de dérivés d'acides benzoïques devrait être facilitée par la plus petite densité électronique sur la liaison scandium-oxygène qui permet l'insertion plus rapide de l'oléfine dans cette liaison.

L'acide 2-vinylbenzoïque a été engagé dans cette réaction avec le complexe alkyl de scandium.

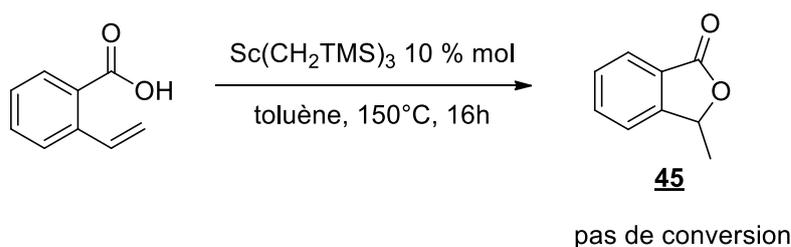


Figure 154: Essai de cyclisation de l'acide 2-vinylbenzoïque par le complexe alkyl de scandium

Encore une fois, aucune cyclisation n'est observée et le produit de départ est récupéré en intégralité après hydrolyse. Il est important de noter que lors de l'ajout du substrat sur le complexe de scandium, on observe la formation d'un précipité blanc, qui semblerait confirmer la formation du tricarboxylate de scandium intermédiaire.

4) Conclusion

Il semblerait que ces complexes alkyl de terres rares ne permettent pas de catalyser la réaction d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés.

L'inactivité de ce système catalytique laisse penser que la seconde hypothèse évoquée en début du paragraphe VI. A. est la plus plausible. L'atome d'oxygène supplémentaire se coordinerait au métal et soit saturerait la sphère de coordination de celui-ci, soit cette coordination empêcherait l'approche de l'oléfine et donc l'insertion de celle-ci dans la liaison scandium-oxygène.

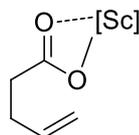


Figure 155: Possible coordination de l'acide au scandium

B. Utilisation des triflates de terres rares

Le triflate de scandium a été essayé dans un premier temps au départ de l'acide pent-4-énoïque.

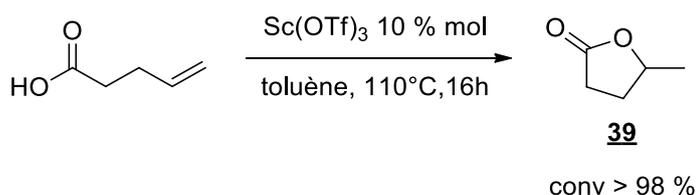


Figure 156: Essai de cyclisation de l'acide pent-4-énoïque par le triflate de scandium

Le premier essai a été effectué en utilisant les conditions opératoires optimisées pour la réaction d'hydroalcoxylation développée précédemment. Le triflate de scandium permet une cyclisation totale de l'acide 4-penténoïque. Ce résultat est très encourageant car il s'agit du premier exemple de réaction d'hydroacylcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés catalysée par un complexe de terres rares.

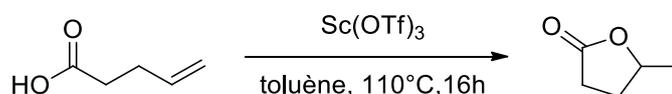
Une optimisation des conditions réactionnelles a ensuite été menée afin de déterminer si le taux catalytique de la réaction ainsi que la température pouvaient être diminués.

1) Optimisation de la réaction

L'optimisation de cette réaction d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés a porté sur l'étude du taux catalytique, du solvant de la réaction, de la température ainsi que du métal utilisé.

a) Effet du taux catalytique

La cyclisation de l'acide pent-4-énoïque est totale en 16h à 110°C avec 10% molaire de triflate de scandium. Le taux catalytique a donc été abaissé à 5 % et 1 % molaire.



Entrée	Taux catalytique (% mol)	Conversion (%)
1	10	>98
2	5	>98
3	1	19

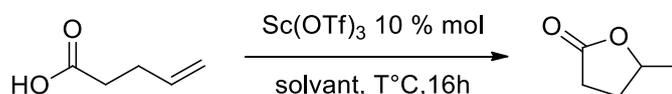
Tableau 19: Effet du taux catalytique pour la réaction d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés

La diminution du taux catalytique de 10 % à 5 % molaire n'a pas d'effet sur la réactivité du système catalytique pour la cyclisation de l'acide pent-4-énoïque. En revanche, une chute drastique de la réactivité est observée lorsque le taux catalytique est diminué jusqu'à 1 % molaire avec une cyclisation à hauteur de 19 %. Comme précédemment, un taux catalytique de 10 % molaire a été conservé par souci de précision de pesée.

b) Effet du solvant

Ce premier test catalytique a été effectué dans le toluène, qui est un solvant apolaire. Comme pour la réaction d'hydroalcoxylation, les systèmes décrits dans la littérature à base de triflates de différents métaux ont été utilisés dans des solvants polaires aprotiques.

Pour pouvoir effectuer la comparaison avec ces systèmes, des tests dans des solvants de même polarité que ceux de la littérature, comme le THF et le DCE ont été effectués. Un solvant polaire protique comme l'eau a aussi été testé. Comme précédemment, les essais effectués dans ces différents solvants ont été réalisés à leur température de reflux respective.



Entrée	Solvant	Température (°C)	Conversion (%)
1	Toluène	110	>98
2	THF	66	5
3	DCE	84	48
4	Eau	100	5

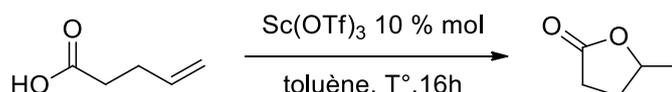
Tableau 20: Effet du solvant sur la cyclisation de l'acide 4-penténoïque

L'utilisation du triflate de scandium dans des solvants polaires aprotiques comme le THF ou le DCE donnent des activités plus basses avec des cyclisations à hauteur de 5 % et 48 % respectivement. Les solvants chlorés semblent être de meilleurs solvants pour cette réaction que les éthers mais la conversion reste plus basse qu'avec le toluène même si dans ce dernier, la solubilité des acides n'est que progressive dans le milieu réactionnel.

Le test réalisé dans l'eau, en vue d'un possible recyclage du triflate de scandium, a montré une très faible réactivité avec une cyclisation de 5 % d'acide pent-4-énoïque. Ce test permet en tout cas d'exclure la possible catalyse par de l'acide triflique résiduel dû à la dissociation du complexe de scandium dans l'eau. Les prochains tests catalytiques effectués pour l'optimisation des conditions ont logiquement été réalisés dans le toluène.

c) Effet de la température

Le premier test catalytique effectué dans la réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés a été réalisé au reflux du toluène. Afin d'évaluer la réactivité de ce système catalytique, il est intéressant d'étudier cette réaction à des températures moins élevées.



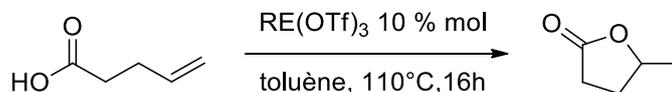
Entrée	Température (°C)	Conversion (%)
1	110	>98
2	100	90
3	80	53

Tableau 21: Effet de la température dans la cyclisation de l'acide 4-penténoïque

La baisse de la température dans la cyclisation de l'acide pent-4-énoïque entraîne une baisse de la réactivité du système catalytique. En effet, lorsque la température est descendue à 100°C, la cyclisation ne s'effectue plus qu'à hauteur de 90 % et lorsque celle-ci est encore abaissée à 80°C, une chute de l'activité jusqu'à 53 % de conversion est observée. Une température de 110°C, qui correspond à la température de reflux du toluène, est donc conservée pour la suite de cette étude.

d) Effet du métal

Comme précédemment, plusieurs triflates de terres rares ont été utilisés dans cette réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés. Ceux-ci ont encore été choisis en fonction de leur numéro atomique afin d'obtenir une bonne distribution au niveau du rayon ionique du métal utilisé.



Entrée	Métal	Conversion (%)
1	Sc	>98
2	Y	51
3	La	14
4	Nd	17
5	Sm	21
6	Gd	n.d
7	Ho	44
8	Yb	52
9	Yb.xH ₂ O	40

Tableau 22: Effet du métal dans la cyclisation de l'acide 4-penténoïque

L'utilisation d'autres terres rares à la place du scandium permet la cyclisation de l'acide pent-4-énoïque avec des différentes activités notables mais le scandium reste le terre rare le plus efficace dans cette réaction. On peut remarquer que l'utilisation de triflate hydraté à la place de triflate anhydre fait baisser la réactivité du système catalytique de 52 % à 40 % dans le cas de l'ytterbium. Il est également intéressant de remarquer que l'activité du système catalytique est directement reliée au rayon ionique des métaux au degré d'oxydation +III.

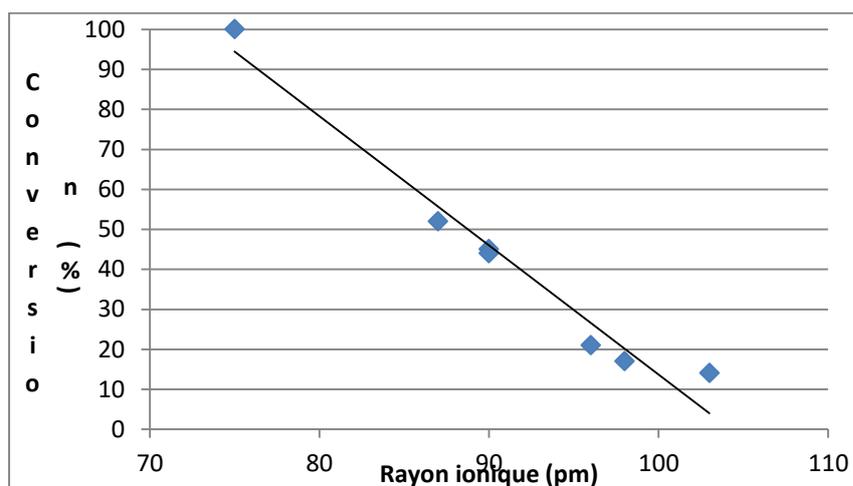


Figure 157: Evolution de la conversion en fonction du rayon ionique du métal utilisé

On peut remarquer que plus le rayon ionique du métal utilisé est faible, plus ce métal est actif dans la réaction de cyclisation de l'acide 4-penténoïque.

e) Conclusion

Cette optimisation a montré que les meilleures conditions étaient les mêmes que celles pour les alcénols, c'est-à-dire dans le toluène à une température de 110°C avec le triflate de scandium. Les conditions appliquées dans le test préliminaire seront celles qui seront utilisées pour mesurer l'étendue de la réactivité de ce système catalytique dans la réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés.

2) Etude de la généralité du catalyseur de triflate de scandium dans la réaction d'hydroacylalcoxylation intramoléculaire

Pour cette réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés, plusieurs substrats ont été testés en catalyse. Plusieurs facteurs ont été pris en compte comme l'utilisation d'acides carboxyliques aliphatiques, possédant ou non un effet Thorpe-Ingold, diverses substitutions sur la double liaison ainsi qu'un dérivé de l'acide benzoïque. La sélectivité de la réaction a aussi été étudiée.

a) Acides carboxyliques aliphatiques

Après avoir effectué la cyclisation de l'acide 4-penténoïque, un autre substrat du même type a été testé dans cette réaction d'hydroacylalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés.

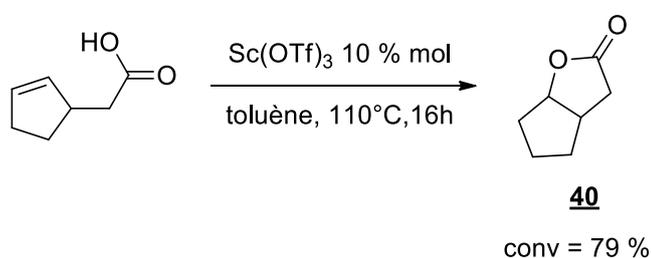
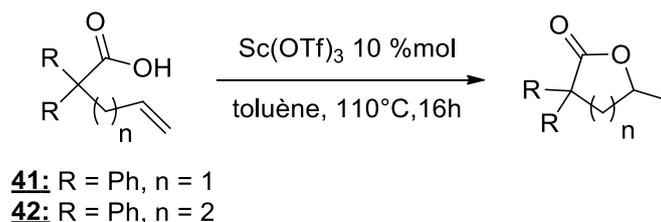


Figure 158: Cyclisation de l'acide 2-(cyclopent-2-en-1-yl)acétique par le triflate de scandium

Ce système catalytique permet la cyclisation de l'acide 2-(cyclopent-2-en-1-yl)acétique à hauteur de 79 %. La réactivité est plus basse, sûrement à cause de la disubstitution sur la double liaison. Néanmoins, une lactone bicyclique est obtenue avec une bonne conversion, ce qui est très intéressant d'un point de vue structural.

Afin d'étudier l'influence de la taille du cycle ainsi que des différents substituants en α de l'acide carboxylique dans la réactivité de cette réaction, les substrats **41** et **42** possédant des groupements *gem*-diphényles synthétisés précédemment ainsi que celui présentant des groupements *gem*-diméthyles ont été mis en réaction en présence de triflate de scandium.



Entrée	R	n	Conversion (%)	Rendement (%)
1	Ph	1	>98	85
2	Ph	2	80	73
3	CH ₃	1	>98	n.d

Tableau 23: Influence de l'effet Thorpe-Ingold dans la réaction d'hydroacylalcoxylation catalysée par le triflate de scandium

On peut par contre noter que la présence d'un carbone supplémentaire dans la chaîne alkyl, pour permettre d'effectuer un cycle à six atomes, conduit à une diminution de l'activité. En effet, la cyclisation de l'acide carboxylique **42** s'effectue à hauteur de 80 %. La différence de groupements, phényles ou méthyl, ne change rien à la réactivité du système catalytique avec des cyclisations totales

b) Acides carboxyliques possédant une substitution sur la double liaison

Les différentes substitutions sur la double liaison réagissant avec l'acide carboxylique lors de cette cyclisation permettent d'obtenir des informations quant à la sélectivité de la réaction en fonction du type de cyclisation obtenue.

Pour cette étude, les substrats **43** et **44** présentant respectivement un et deux groupements méthyl sur la double liaison ont été testés avec ce système catalytique.

Un troisième substrat, l'acide carboxylique **46** présentant un groupement phényle sur la double liaison a aussi été synthétisé en une étape avec un rendement de 65 %.

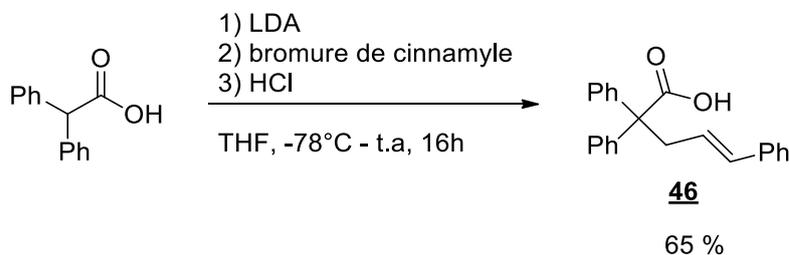
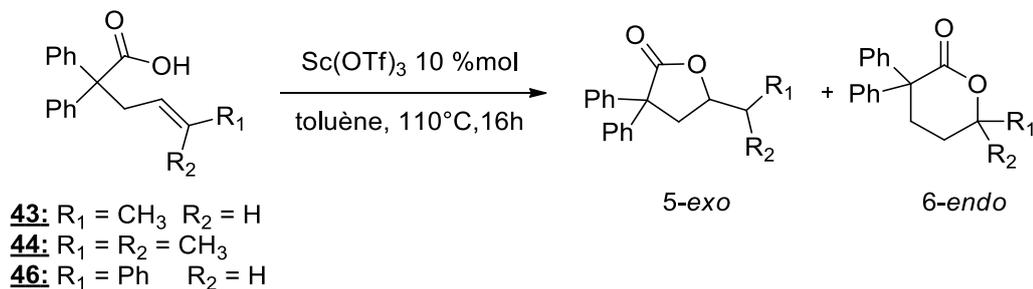


Figure 159: Schéma de synthèse de l'acide carboxylique comportant un substituant phényle sur la double liaison

Ces trois substrats ont été étudiés dans la réaction d'hydroacylcoxylation catalysée par le triflate de scandium.



Entrée	R ₁	R ₂	Cyclisation	Conversion (%)	Rendement (%)
1	CH ₃	H	5- <i>exo</i>	82	74
2	CH ₃	CH ₃	6- <i>endo</i>	>98	92
3	Ph	H	6- <i>endo</i>	>98	80

Tableau 24: Influence des substituants sur la double liaison dans la réaction d'hydroacylcoxylation intramoléculaire

L'acide carboxylique **43** réagit via une cyclisation de type 5-*exo* à hauteur de 82 % quand les acides carboxyliques **44** et **46** réagissent suivant une totale cyclisation de type 6-*endo*.

Ces résultats donnent l'indication que la réaction suit une sélectivité Markovnikov comme dans le cas de l'étude de la cyclisation des alcools insaturés.

c) Acides benzoïques

Au vu des résultats précédents, la cyclisation de substrats de type acide benzoïque ne devrait pas poser de problèmes car ces espèces sont plus réactives que les acides carboxyliques aliphatiques.

Afin de vérifier cette hypothèse, la cyclisation de l'acide 2-vinylbenzoïque a été testée avec le système catalytique à base de triflate de scandium.

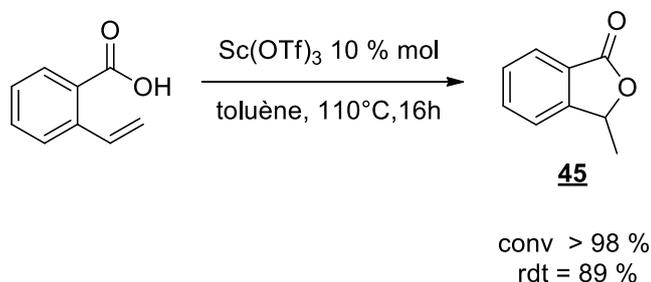


Figure 160: Cyclisation de l'acide 2-vinylbenzoïque par le triflate de scandium

Comme attendu, la cyclisation de l'acide 2-vinylbenzoïque par le système à base de triflate de scandium est totale.

d) Sélectivité de la réaction

Afin de confirmer la sélectivité de la réaction d'hydroacylalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés catalysée par du triflate de scandium, le même raisonnement qu'avec les alcools a été effectué. En effet, un substrat possédant un acide carboxylique ainsi que deux doubles liaisons différemment substituées a été synthétisé.

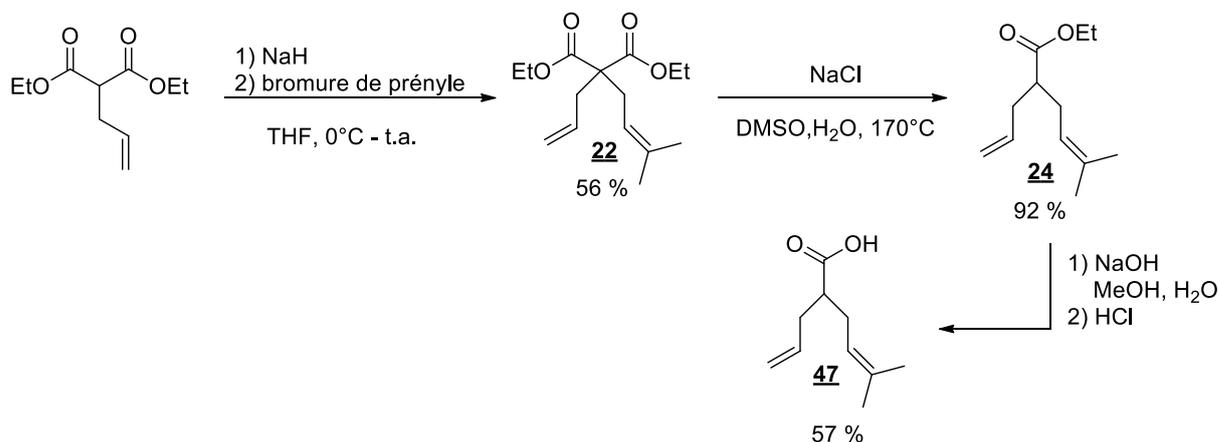


Figure 161: Synthèse d'un substrat possédant deux doubles liaisons différemment substituées

Ce substrat **47** présentant deux doubles liaisons différemment substituées, a été synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 29 %. La voie de synthèse est la même que pour celle de l'alcool mais une réaction de saponification est effectuée à la place d'une réaction de réduction, ce qui permet d'accéder à l'acide carboxylique souhaité.

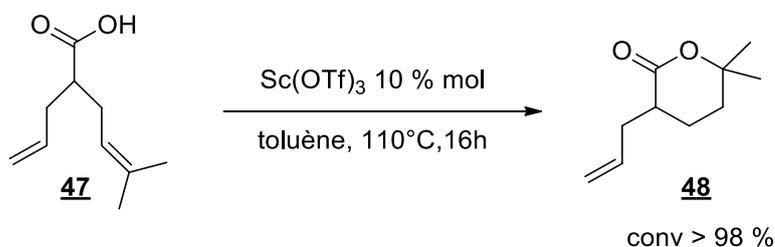


Figure 162: Cyclisation d'un substrat comportant deux doubles liaisons différemment substituées

Il est important de remarquer, que le substrat **47** réagit totalement suivant une cyclisation de type 6-*endo*. Ce résultat nous indique que cette réaction possède une sélectivité Markovnikov, ce qui est logique si on considère que le mécanisme d'hydroacylalcoxylation catalysée par le triflate de scandium est similaire à celui proposé pour l'hydroalcoxylation correspondante. En effet, la double liaison doublement substituée par des groupements méthyl présente un carbocation tertiaire plus stable que le carbocation secondaire proposé par la double liaison non substituée.

3) Conclusion

Au cours de cette étude, la réaction d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés a été effectuée en version intramoléculaire avec une très bonne réactivité grâce à un système catalytique, le triflate de scandium.

Il est à noter que l'activité du système est directement liée au rayon ionique du métal au degré d'oxydation +III utilisé. Cette réaction ne fonctionnant que très peu dans l'eau, cela exclut une dissociation du complexe et une catalyse par du possible acide triflique résiduel.

Il a été possible de cycliser plusieurs types de substrats présentant ou non des groupements sur la double liaison. Ce système permet de cycliser aussi bien des acides aliphatiques, possédant ou non un effet Thorpe-Ingold, que des acides benzoïques. La sélectivité Markovnikov de cette réaction a aussi été mise en évidence grâce à une différence de réactivité entre deux doubles liaisons différemment substituées.

VII. Conclusion générale du chapitre

Dans ce chapitre, deux différents systèmes catalytiques à base de terres rares ont été développés et utilisés dans les réactions d'hydroalcoxylation d'alcènes et d'allènes non activés et d'hydroacylcoxylation d'alcènes non activés.

Les triflates de terres rares se sont montrés particulièrement efficaces dans la version intramoléculaire de ces réactions en parvenant à cycliser plusieurs types de substrats présentant des effets électroniques ou stériques différents. Une réaction tandem réarrangement de Claisen/hydroalcoxylation a aussi été réalisée au départ d'allylbenzyl éthers avec succès. Néanmoins, ce système s'est montré inefficace en version intermoléculaire avec majoritairement l'obtention de polymères dérivants des oléfines correspondantes.

Les complexes alkyls neutres de terres rares se sont montrés, quant à eux, moins actifs et présentant quelques limitations, essentiellement pour la cyclisation d'acides carboxyliques. Néanmoins, il s'agit du premier exemple de complexe alkyl de terres rares capable d'effectuer la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes et d'alcènes non activés.

CHAPITRE 3

Réactions de formation de liaisons carbone- oxygène catalysées par des complexes de terres rares en version énantiosélective

Les réactions de formation de liaison carbone-oxygène comme l'hydroalcoxylation et l'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés sont peu décrites en version énantiosélective.

Après avoir développé deux différents systèmes catalytiques pour ces réactions en version racémique, le fait d'effectuer ces réactions catalysées par des complexes chiraux de terres rares est la suite logique du développement de notre étude.

Pour cela, les deux systèmes développés en version racémique vont être étudiés en version énantiosélective avec l'apport de ligands chiraux pour former soit des complexes « associatifs » soit des complexes « ioniques » comme décrits dans le chapitre 1 de ce manuscrit.

Dans un premier temps, étant donné que les meilleures activités ont été obtenues avec le triflate de scandium, l'étude en version énantiosélective catalysée par différents complexes asymétriques formés à partir de celui-ci sera présentée.

Par la suite, de nouveaux complexes alkyls neutres de terres rares seront synthétisés afin d'évaluer leurs réactivités dans ces transformations.

Enfin, le parallèle avec la réaction d'hydroamination ainsi que l'étude d'une réaction tandem mettant en œuvre le concept de ligand relais sera développé.

I. Réactions de formation de liaisons carbone-oxygène énantiosélectives

A. Hydroalcoxylation énantiosélective d'alcènes non activés

A notre connaissance, seulement deux exemples récents de réactions d'hydroalcoxylation énantiosélective ont été décrits dans la littérature.

Le premier de ces exemples a été rapporté par l'équipe d'Hintermann¹³⁵ en 2015. Les auteurs se sont inspirés de leurs travaux sur la version racémique à base d'alcoolate d'aluminium(III).

Dans cette étude, un complexe de titane(IV) analogue à celui d'aluminium a été utilisé avec un ligand acide possédant un squelette binaphtyle. Ce système utilise approximativement les mêmes conditions opératoires que dans la version racémique, c'est-à-dire une température de 240°C avec une pression de 14 bars sous activation micro-ondes.

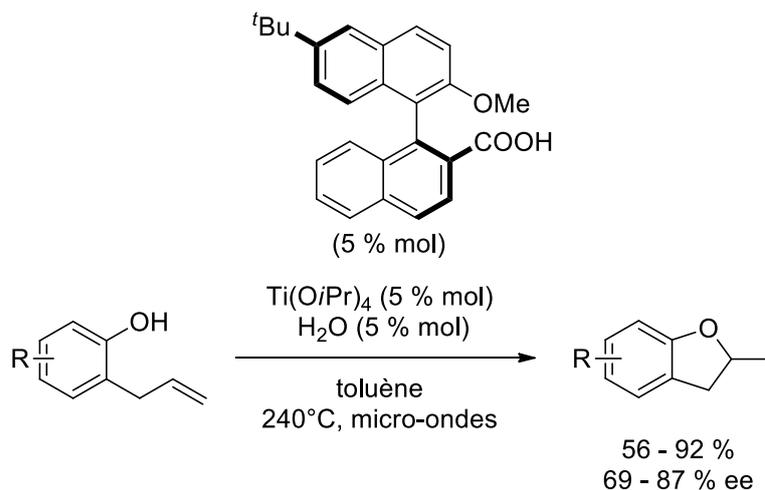


Figure 163: Réaction d'hydroalcoxylation énantiosélective catalysée par un complexe de titane(IV)

Ce système est encore limité aux substrats de type phénol allylique et même si la présence de différents substituants alkyls ou halogènes sur le cycle aromatique est compatible, aucun exemple n'est décrit avec des substituants sur la double liaison. Il est important de remarquer que contrairement au système à base d'aluminium, une quantité catalytique d'eau est rajoutée afin d'obtenir une bonne activité ainsi qu'une bonne énantiosélectivité, de plus les conditions réactionnelles utilisées sont drastiques.

Le second exemple de réaction d'hydroalcoxylation énantiosélective d'alcènes non activés a été développé par l'équipe de Sawamura et Ohmiya¹³⁶. Les auteurs utilisent un système à base de cuivre(I) et de ligand phosphoré. Dans ce cas, les auteurs ont utilisé ce système en version racémique avant de l'étendre en version asymétrique mais uniquement sur un seul substrat.

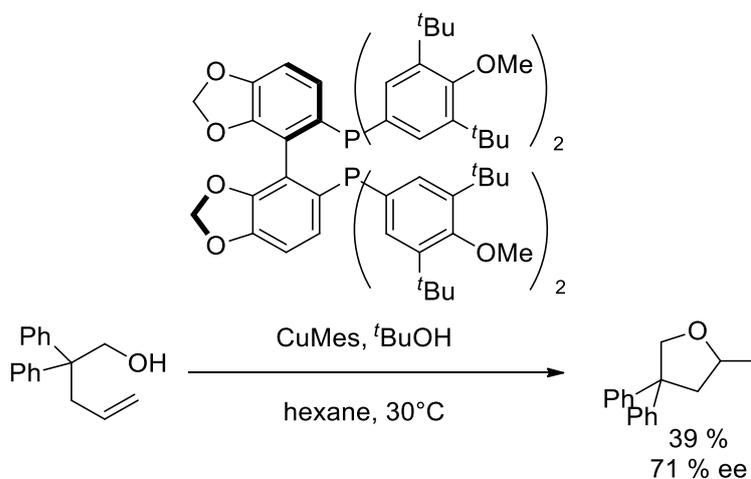


Figure 164: Réaction d'hydroalcoxylation énantiosélective catalysée par un complexe de cuivre(I)

Pour accéder à cette énantiosélectivité, les auteurs ont dû optimiser les conditions opératoires en modifiant le solvant et la température avec cependant des rendements beaucoup plus faibles. Plusieurs ligands phosphorés ont été testés et le plus sélectif s'est avéré être le DTBM-SEGPHOS avec un excès énantiomérique de 71 %. L'ajout d'un additif comme le *tert*-butanol permet d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction.

B. Hydroalcoxylation énantiosélective d'allènes

La réaction d'hydroalcoxylation asymétrique d'allènes est beaucoup plus décrite que celle des alcènes, mais contrairement à cette dernière, les exemples décrits le sont à base de métaux précieux.

1) Or

En 2007, l'équipe de Widenhoefer¹³⁷ a décrit un complexe d'or(I) coordonné à un ligand chiral et activé par du tosylate d'argent pour effectuer la cyclisation d'allénols aliphatiques possédant ou non un effet Thorpe-Ingold. Les auteurs obtiennent d'excellents excès énantiomériques pouvant aller jusqu'à 99 %.

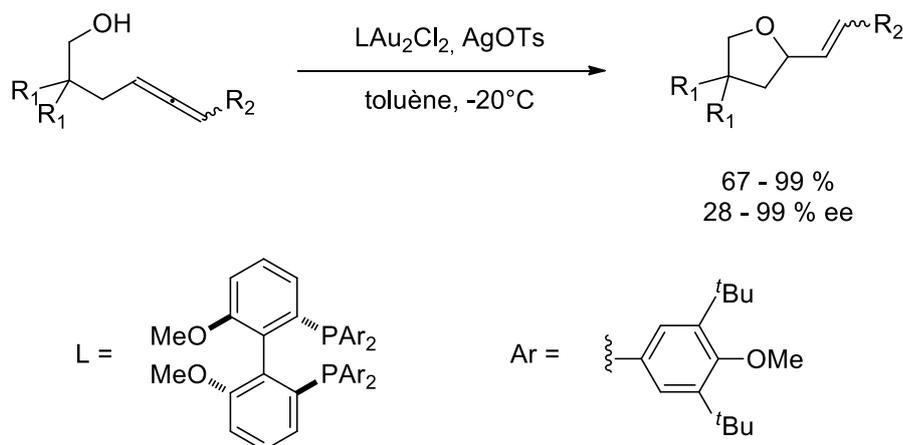


Figure 165: Réaction d'hydroalcoxylation d'allène catalysée par un complexe d'or(I)

En parallèle, l'équipe de Toste¹³⁸ a développé un système à base d'or(I) cationique avec un contre-ion chiral. Les auteurs ont également utilisé ce système catalytique dans la cyclisation d'allénols aliphatiques diversement substitués avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 97 %.

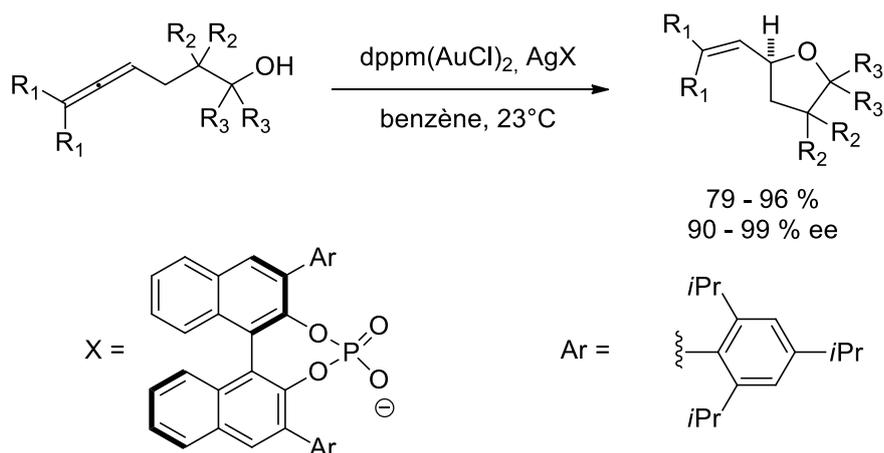


Figure 166: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe d'or(I) avec un contre-ion chiral

Les auteurs ont montré que l'utilisation d'un solvant apolaire comme le benzène améliorerait significativement les rendements ainsi que les énantiosélectivités de cette réaction d'hydroalcoxylation d'allènes.

2) Palladium

Un complexe de palladium(0) coordonné au ligand de Trost DACH-Naphtyl, a été décrit et utilisé par l'équipe de Cao¹³⁹, dans la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes intermoléculaire.

Il s'agit à priori du seul exemple rapporté dans la littérature en version énantiosélective faisant intervenir un complexe de palladium et il est appliqué à un système particulier puisqu'il fait intervenir un allène portant une fonction alcool.

Les auteurs utilisent ce système pour l'addition de phénol sur des éthers alléniques avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 94 %. Ils obtiennent ainsi divers acétals acycliques présentant une chaîne vinylique.

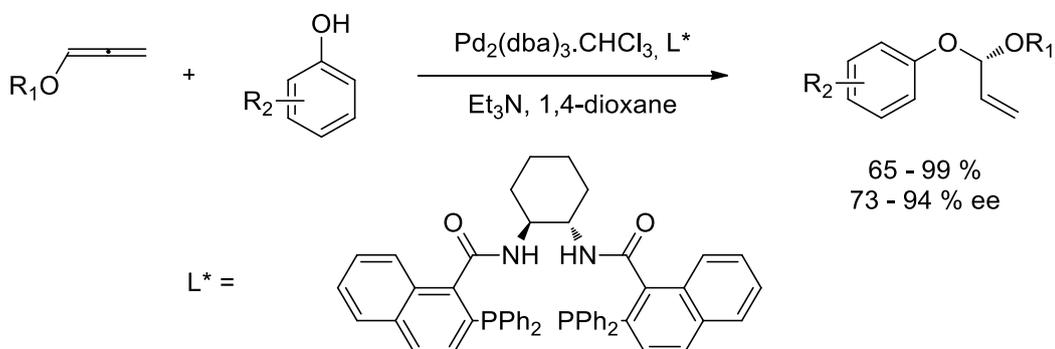


Figure 167: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe de palladium

3) Argent

L'équipe de Hii¹⁴⁰, en s'inspirant des travaux de Toste avec les complexes d'or, a décrit un système à base de phosphate d'argent chiral catalysant la réaction d'hydroalcoxylation d'allènes.

L'acide phosphorique utilisé est un dérivé du TADDOL, qui sert de contre-anion à l'argent. Ce système catalytique a été utilisé dans la cyclisation d'allénols aliphatiques.

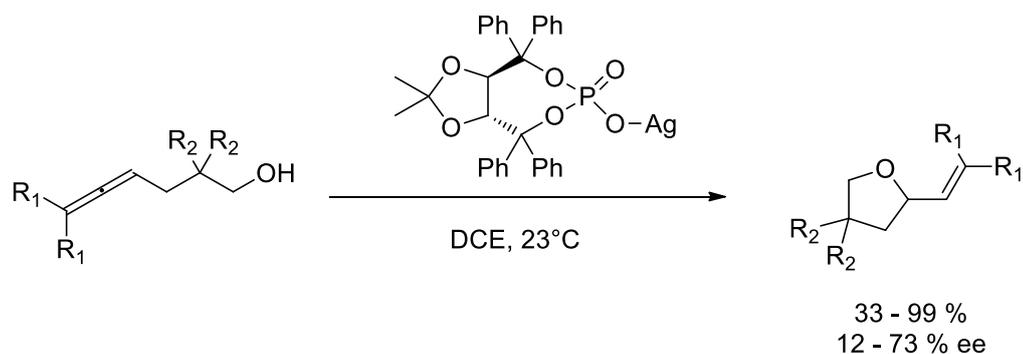


Figure 168: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par un complexe chiral d'argent

Les auteurs obtiennent des excès énantiomériques modérés mais ce système présente une excellente activité pour cette réaction d'hydroalcoxylation d'allènes.

Dans le même temps, l'équipe de Hong¹⁴¹ a également utilisé un phosphate d'argent chiral pour le dédoublement cinétique d'alcools α -alléniques. Avec ce système catalytique, les auteurs arrivent à effectuer la cyclisation d'un seul énantiomère.

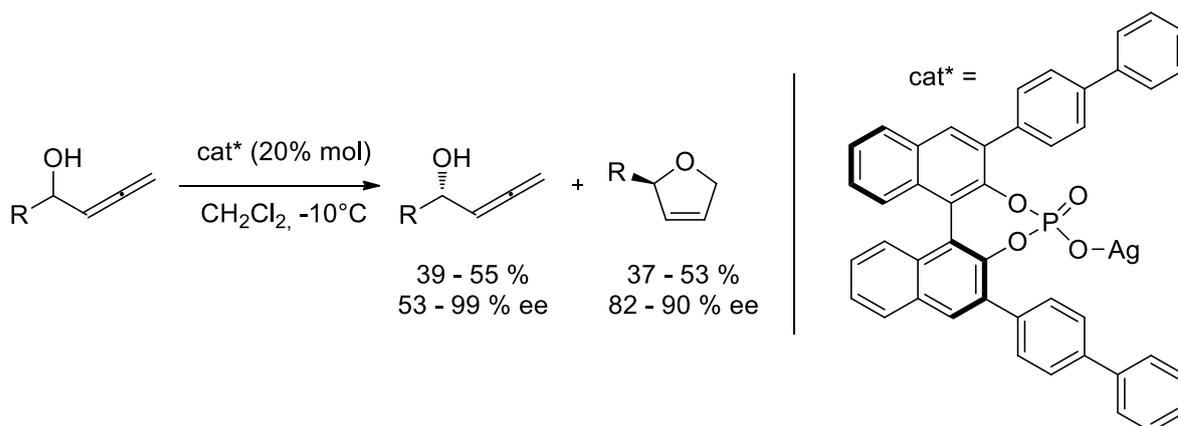


Figure 169: dédoublement cinétique par une réaction d'hydroalcoxylation d'allènes

Les auteurs obtiennent des excès énantiomériques allant jusqu'à 90 % pour la réaction de cyclisation et le dédoublement cinétique est total dans la plupart des cas. Lorsque le rendement est supérieur à 50 %, les auteurs précisent que l'excès énantiomérique est plus faible à cause de la présence du second énantiomère qui aurait ou non cyclisé suivant le cas.

C. Hydroacylcoxylation énantiosélective d'alcènes non activés

A notre connaissance, un seul exemple d'hydroacylcoxylation énantiosélective d'alcènes non activés a été décrit dans la littérature par Nishimura¹⁴² en 2015. Les auteurs ont utilisé un complexe d'iridium coordonné à un ligand phosphoré chiral pour la cyclisation d'acides carboxyliques γ -insaturés possédant un effet Thorpe-Ingold.

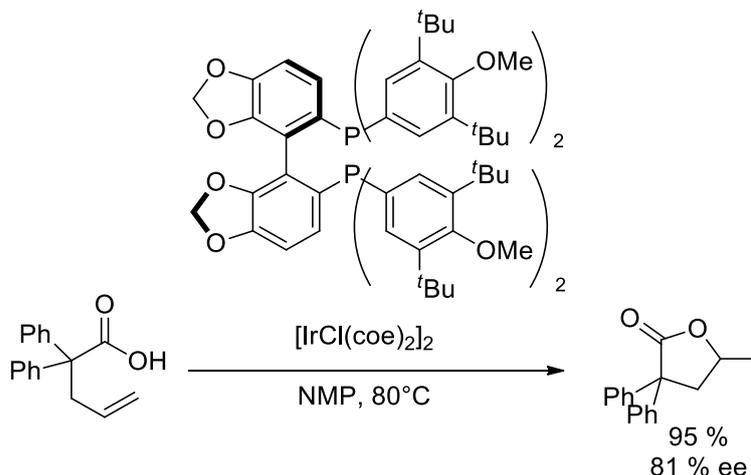


Figure 170: Réaction d'hydroacylcoxylation énantiosélective catalysée par un complexe d'iridium

Après une optimisation des conditions réactionnelles, les auteurs ont prouvé que les solvants polaires aprotiques étaient les meilleurs candidats pour ce type de réaction catalysée par ce système d'iridium. Il est intéressant de noter qu'il n'y a aucune réactivité avec le complexe analogue de ruthénium.

II. Etude de formation énantiosélective de liaison C-O catalysée par des complexes chiraux à base de triflates de terres rares

Avec des ligands asymétriques, les triflates de terres rares forment des complexes chiraux de type « associatifs ».

Différents ligands ont été envisagés parmi lesquels des ligands oxygénés, azotés et phosphorés.

Dans cette partie, les associations de ligands chiraux au triflate de scandium sont effectuées, comme décrit dans la littérature, c'est-à-dire dans le dichlorométhane, le milieu est agité jusqu'à ce qu'il devienne homogène puis évaporé avant d'être redissous dans le solvant réactionnel. De plus, les excès énantiomériques seront déterminés par HPLC ou SFC dans les conditions décrites dans la partie expérimentale.

A. Ligands Oxygénés

1) Ligand binaphtol

Les premiers essais utilisant des complexes de triflate de scandium coordonné à un ligand oxygéné se sont basés sur le modèle des complexes décrits par Kobayashi.

Pour cela, le triflate de scandium a été mis en réaction avec un équivalent de binaphtol et deux équivalents d'amine tertiaire encombrée, ici la 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine.

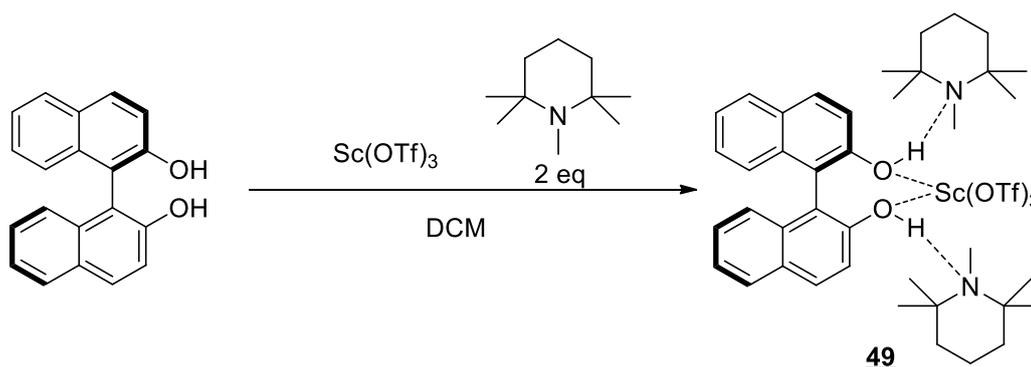


Figure 171: Synthèse du complexe de Kobayashi

Pour évaluer la sélectivité de ce complexe **49**, celui-ci a été engagé dans la cyclisation du 2-allylphénol dans les mêmes conditions opératoires optimisées précédemment.

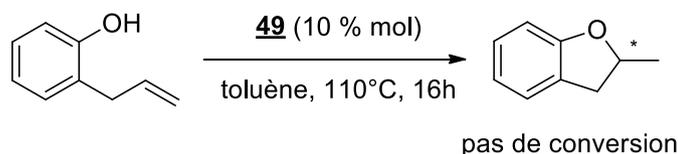


Figure 172: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par le complexe de Kobayashi

Lors de l'utilisation de ce complexe de Kobayashi, aucune réactivité n'est observée. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les amines tertiaires sont des composés basiques et il est possible que cela annihile la réactivité du complexe de scandium en piégeant le H^+ nécessaire dans le cycle catalytique.

Pour éviter la non réactivité de ce système catalytique, un second test avec le même complexe mais sans l'amine tertiaire a été effectué. La coordination du ligand binaphtol sur le triflate de scandium devrait être moins stable mais la cyclisation devrait être réalisable.

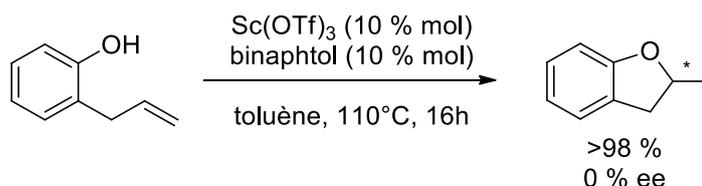


Figure 173: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par le triflate de scandium en présence de binaphthol

En l'absence d'amine tertiaire, la réaction d'hydroalcoxylation est totale mais le produit de cyclisation obtenu est racémique. Il est fort probable que le ligand ne soit pas assez voire pas du tout coordonné au triflate de scandium, ce qui empêche d'obtenir toute énantiosélectivité.

2) Ligands binaphtols substitués en 3 et 3' par des groupements aromatiques

Afin d'essayer d'obtenir une meilleure stabilité des complexes à base de triflate de scandium, différents ligands binaphtols substitués en positions 3 et 3' par des groupements aromatiques ont été synthétisés. Ces groupements aromatiques devraient permettre d'obtenir une coordination supplémentaire de type métal-aryl et de stabiliser les complexes formés afin d'obtenir une énantiosélectivité dans la cyclisation du 2-allylphénol. La synthèse de ces différents ligands dérivés du binaphthol substitués en position 3 et 3' sera détaillée par la suite, dans la partie III de ce chapitre.

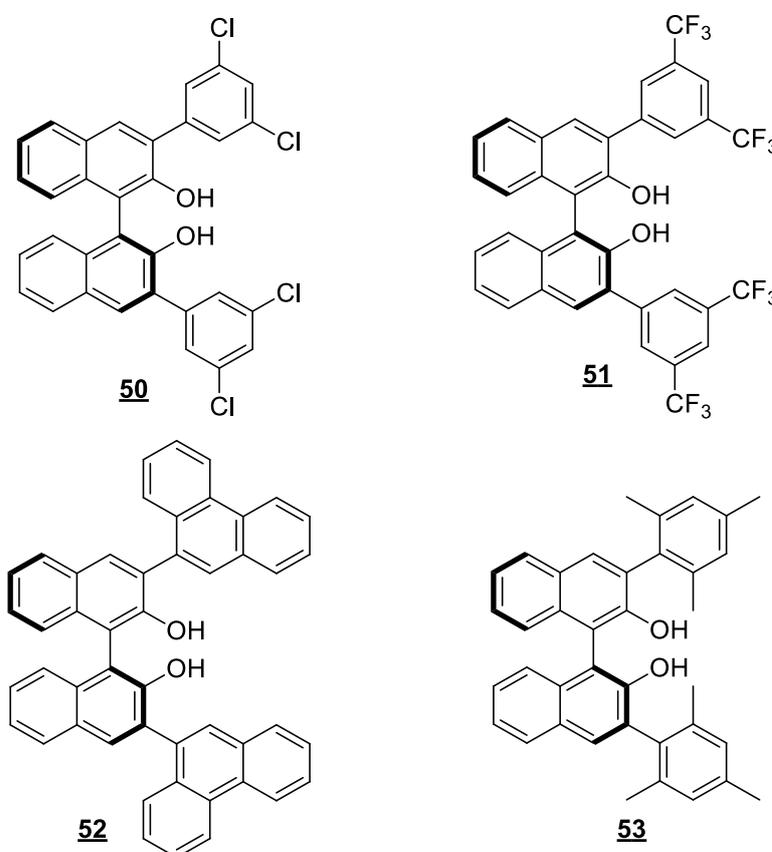
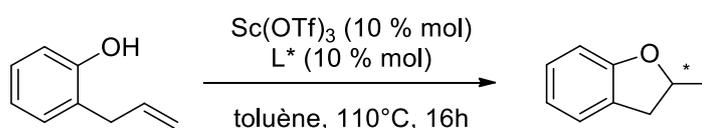


Figure 174: ligands binaphtols possédant des groupements aromatiques en positions 3 et 3'

Ces quatre ligands comportent des groupements électroattracteurs avec des groupements chlorés ou trifluorométhyl en position méta, des groupements électrodonneurs avec le mésityl et des groupements à encombrement stérique avec le 9-phénantryl.

La présence de ces différents groupements devrait permettre d'évaluer l'influence des effets électroniques ou stériques dans la sélectivité de cette réaction.

Pour cela, les complexes sont formés dans le dichlorométhane puis évaporés à sec avant d'être redissous dans le solvant de réaction. Le 2-allylphénol est ensuite ajouté au milieu réactionnel puis celui-ci est chauffé à 110°C.



Entrée	Ligand	Conversion (%)	Excès énantiomériques (%)
1	<u>50</u>	>98	0
2	<u>51</u>	58	0
3	<u>52</u>	>98	0
4	<u>53</u>	24	0

Tableau 25: Effet des différents effets électroniques ou stériques sur les cycles aromatiques dans la réaction d'hydroalcoxylation

Aucune énantiosélectivité n'est observée avec ces ligands dérivés du binaphtol substitués par des groupements aromatiques en positions 3 et 3'.

Par contre, la coordination des ligands a sûrement lieu car des conversions variables sont obtenues. En effet, les tests réalisés avec les ligands 51 et 53 conduisent à une cyclisation à hauteur de 58 % et 24 % respectivement. La coordination doit s'effectuer mais l'encombrement stérique ou les effets électroniques ne permettent pas une totale réactivité du système catalytique.

3) Ligands binaphtols substitués sur l'oxygène

Afin d'augmenter la coordination et d'éviter le recours à une amine tertiaire, le ligand binaphtol est transformé en différents éthers.

Deux éthers comportant un groupement méthoxy ou méthoxyméthyl, intermédiaires de synthèse des ligands 50 à 53 décrits précédemment, ont été utilisés. Ces substitutions permettent la coordination de deux ou quatre oxygènes sur le scandium.

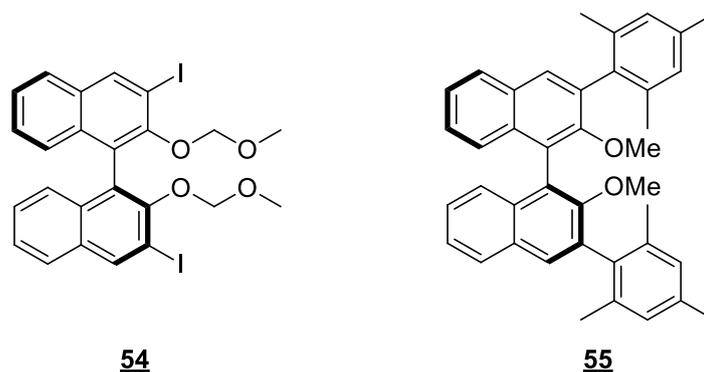


Figure 175: Ligands binaphthyl éthers

Ces deux ligands éthers possèdent des groupements en positions 3 et 3'. En effet, le ligand **54** possède des iodes qui présentent des effets électroattracteurs et le ligand **55** possède des groupements mésityl qui sont encombrants.

L'influence de la coordination sur l'oxygène avec différentes substitutions a été étudiée sur la réaction de cyclisation du 2-allylphénol.

Dans ce cas aussi, les complexes sont formés dans le dichlorométhane puis ce dernier est évaporé. Les complexes formés sont ensuite dissous dans le toluène puis le 2-allylphénol est ajouté au milieu réactionnel qui est chauffé à reflux.

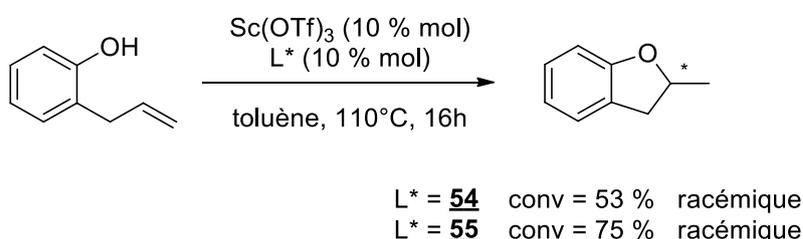


Figure 176: Effet de la substitution sur l'oxygène dans la réaction d'hydroalcoxylation

Des conversions différentes sont observées en fonction de la substitution sur l'oxygène. En effet, le système avec le ligand **54** présente une cyclisation à hauteur de 33 % tandis que le complexe formé avec le ligand **55** cyclise à hauteur de 75 %.

L'environnement autour de l'oxygène et donc autour du scandium influence la réactivité du système catalytique. Plus le métal présente de possibles coordinations, moins le complexe formé est actif.

Néanmoins, aucun excès énantiomérique n'est observé avec chacun des deux systèmes.

4) Acides phosphoriques

En se basant sur la coordination du complexe de Kobayashi avec les amines tertiaires, l'acide phosphorique du binaphtol a été utilisé. En effet, en utilisant deux équivalents de ce composé, nous souhaitons former un complexe dans lequel les acides binaphtyl phosphoriques présenteraient une coordination avec le triflate de scandium et entre les acides phosphoriques eux-mêmes comme représenté dans la figure ci-dessous.

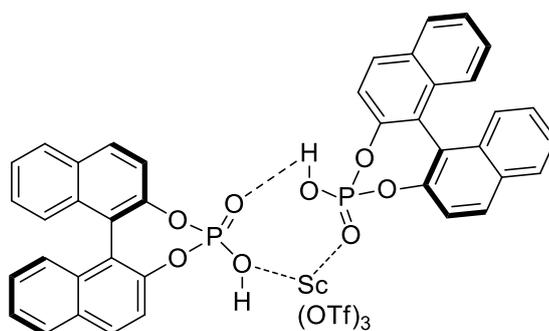


Figure 177: Possible coordination du triflate de scandium avec deux équivalents d'acide phosphorique

Cette possible coordination de deux équivalents d'acide binaphtyl phosphorique au triflate de scandium permettrait d'obtenir une coordination plus stable et un double environnement chiral qui permettrait d'induire de meilleurs excès énantiomériques.

Ce système catalytique a été utilisé dans la cyclisation du 2-allylphénol bien qu'aucune caractérisation du complexe formé n'a pu être mise en évidence.

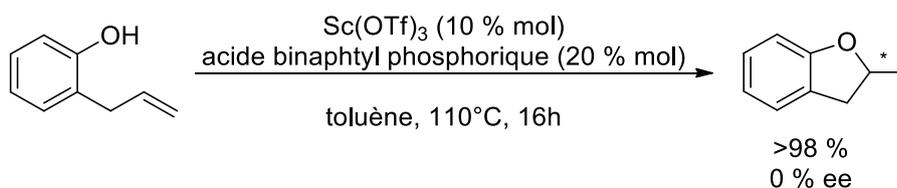


Figure 178: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné à deux équivalents d'acide binaphtyl phosphorique

Ce système catalytique présente une très bonne activité dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés mais aucun excès énantiomérique n'est observé. Il est possible que le complexe ne se forme pas totalement ou que les ligands soient trop éloignés pour permettre d'obtenir une cyclisation asymétrique.

5) Acide tartrique

Après différents dérivés du binaphtol, une autre catégorie de ligands chiraux a été testée. Pour cela, l'acide tartrique a été associé au triflate de scandium. L'association espérée mais non rapportée

dans la littérature devrait s'effectuer avec les fonctions acides et celle-ci pourrait être plus forte et de meilleurs excès énantiomériques pourraient être obtenus. En effet, il est possible que l'association avec le triflate de scandium s'effectue avec les deux atomes d'oxygène de la fonction acide, ce qui la renforcerait.

Afin d'obtenir une coordination encore plus importante, le tartrate de sodium a aussi été utilisé. Le fait de posséder ce ligand sous forme dianionique augmente la densité électronique sur l'oxygène et celui-ci devrait se trouver plus proche du scandium, voire pourrait effectuer un complexe de type « ionique » pour obtenir une cyclisation asymétrique du 2-allylphénol.

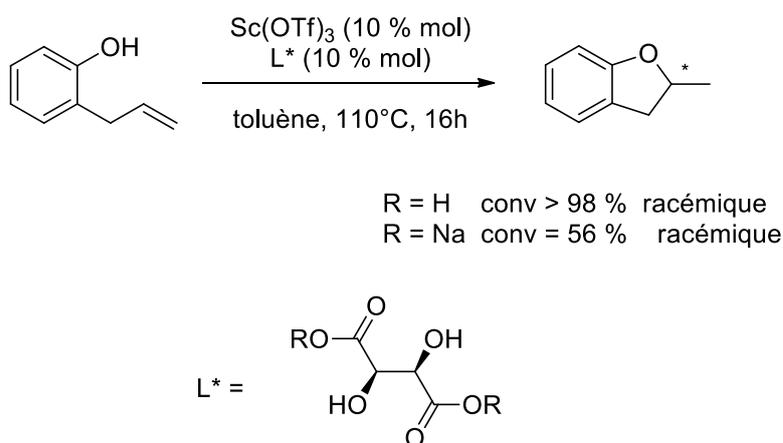


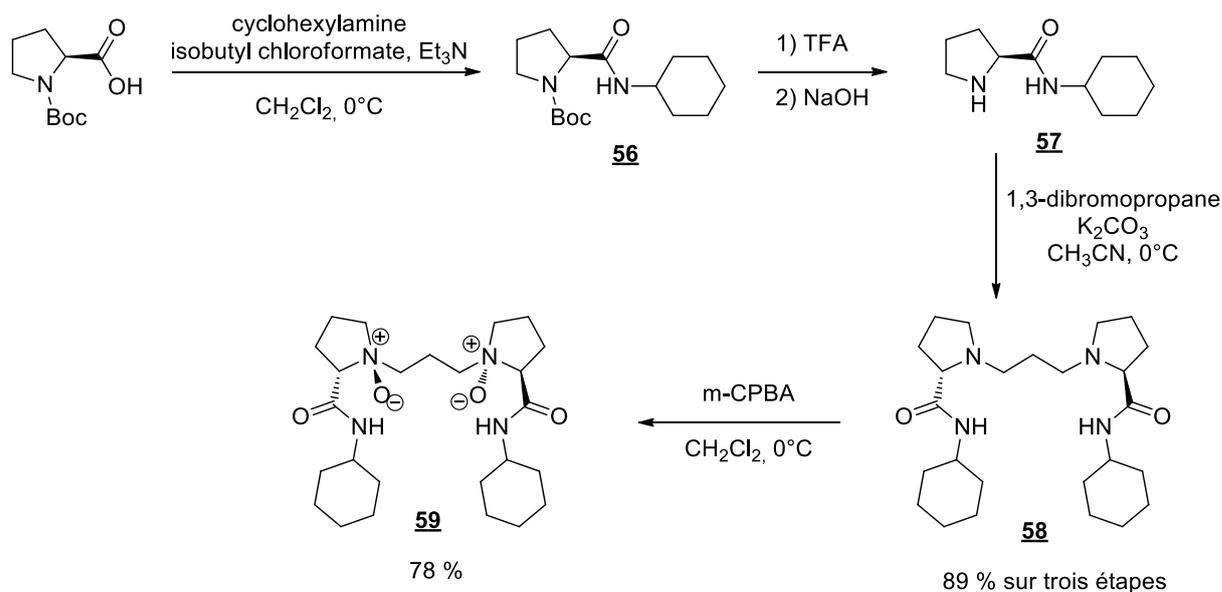
Figure 179: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium et de l'acide tartrique

Comme attendu, la forme neutre ou anionique de l'acide tartrique influence la coordination sur le scandium. En effet, la réactivité du système est différente dans chacun des cas. Une réactivité totale est observée dans le cas de l'acide tartrique tandis qu'une cyclisation à hauteur de 56 % est obtenue lors de la coordination du tartrate sur le triflate de scandium.

A nouveau, aucun excès énantiomérique n'est observé dans les deux cas. Il est possible que les groupements chiraux soient trop éloignés du site catalytique pour permettre d'obtenir une cyclisation asymétrique.

6) *N,N'*-dioxydes

Devant les difficultés rencontrées, le choix a ensuite été fait de synthétiser un complexe chiral de type « ionique » à base de triflate de scandium. Seul un exemple est décrit dans la littérature et il s'agit d'un ligand de type *N,N'*-dioxydes, décrit par l'équipe de Feng, qui a été synthétisé selon le schéma suivant¹⁴³.



Le ligand **59** est synthétisé en quatre étapes à partir de la *N*-Boc-*L*-proline avec un rendement global de 69 %. La première étape consiste à faire réagir la proline avec une amine pour obtenir l'amide correspondant puis la proline est déprotégée en présence d'acide trifluoroacétique. Deux équivalents de l'amide **57** sont engagés dans une réaction de substitution avec le 1,3-dibromopropane pour former le composé **58**, puis ce dernier est oxydé par le *m*-CPBA pour obtenir le ligand *N,N'*-dioxyde **59** après purification sur gel d'alumine basique.

La coordination de ce ligand au triflate de scandium a déjà été décrite par l'équipe de Feng et des monocristaux ont même pu être isolés. Ce complexe s'est déjà montré très actif dans de nombreuses réactions telles que la réaction de Michaël¹⁴⁴ ou des réactions de cycloaddition¹⁴⁵.

Ce ligand a été coordonné au triflate de scandium puis engagé dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol.

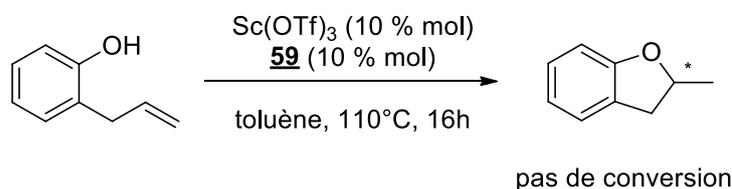


Figure 181: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné à un ligand de type N,N' -dioxyde

Aucune conversion n'est observée avec ce système catalytique à base de triflate de scandium coordonné à un ligand de type *N,N'*-dioxyde. Il est possible que ce type de ligand enrichisse trop le scandium et que ce dernier ne soit plus assez électro-négatif pour pouvoir catalyser la réaction.

B. Ligands azotés

Après divers essais infructueux avec des ligands oxygénés, différents ligands azotés ont été testés dans la réaction d'hydroalcoxylation asymétrique d'alcènes non activés.

1) Bipyridine

Le premier ligand azoté testé dans cette réaction est la bipyridine développée par Bolm. Schneider a montré qu'associé du triflate de scandium, cette bipyridine, qui possède des groupements chiraux en positions 6 et 6', permet d'obtenir d'excellents excès énantiomériques dans les réactions d'hydroxyméthylation et d'ouverture d'époxydes.

Ce complexe formé avec la bipyridine a été testé dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol.

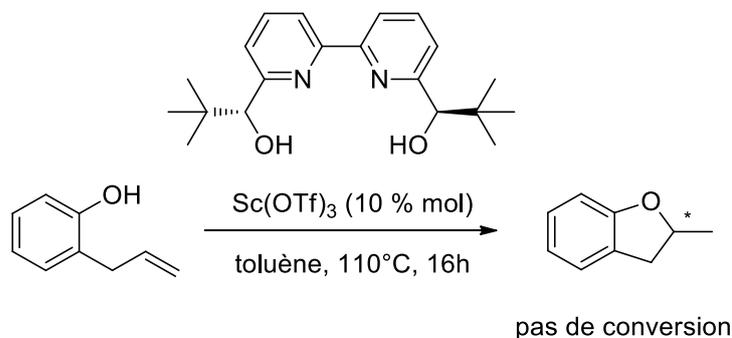


Figure 182: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné à une bipyridine chirale

Ce système catalytique à base de triflate de scandium coordonné à une bipyridine chirale ne permet pas d'obtenir de réactivité dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol. Ce manque de réactivité peut être dû à la présence des pyridines qui sont des composés basiques et qui peuvent inhiber la réaction ou au fait que les atomes d'azote augmentent la densité électronique du métal au point que le scandium présente une acidité de Lewis trop faible pour cette réaction.

2) Bis-oxazolines

Les dérivés de bis-oxazolines sont des ligands souvent utilisés dans des réactions énantiosélectives catalysées par des triflates.

Dans un premier temps, une bis-oxazoline présentant un lien méthylène a été utilisée dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol.

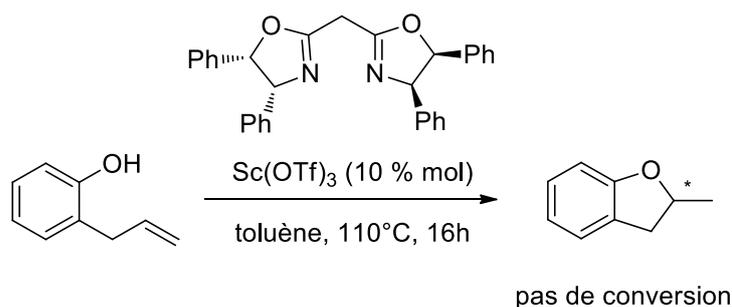


Figure 183: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné à un ligand bis-oxazoline

Aucune conversion n'est observée et le produit de départ est récupéré en intégralité. Il est possible que les atomes d'azote enrichissent trop le scandium ; celui-ci n'étant plus assez électro-négatif pour catalyser la réaction.

Comme la réaction d'hydroacylcoxylation semble nécessiter un acide de Lewis moins fort, ce complexe de scandium coordonné à une bis-oxazoline a été testé pour la cyclisation de l'acide carboxylique γ -insaturé **41** possédant un effet Thorpe-Ingold.

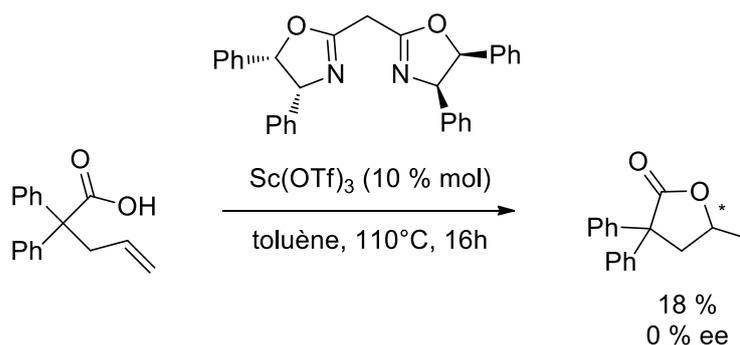


Figure 184: Réaction d'hydroacylcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné à un ligand bis-oxazoline

Ce système catalytique est actif dans la réaction d'hydroacylcoxylation à hauteur de 18 % mais le produit cyclisé obtenu est racémique. Avec ce résultat, il semblerait que le ligand bis-oxazoline sature la sphère de coordination du complexe de scandium et que le substrat ne puisse se coordonner correctement pour effectuer la cyclisation.

Pour pallier cette éventualité, un ligand comportant un lien plus important de type PyBOX a été engagé dans cette réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés.

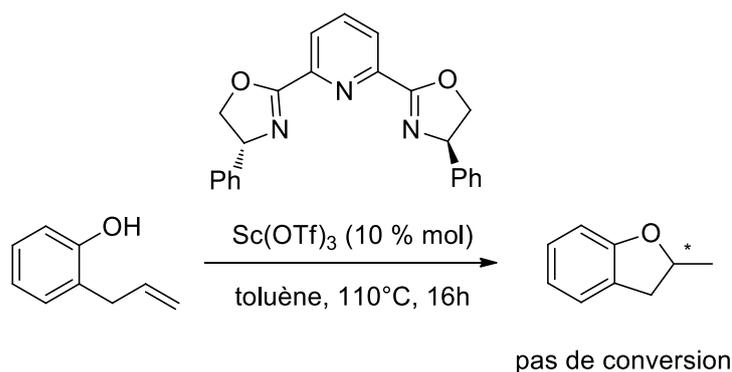


Figure 185: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné à un ligand PyBOX

Avec ce complexe de triflate de scandium coordonné à un ligand de type PyBOX, aucune réactivité du système catalytique n'est observée. Il est probable que la pyridine inhibe encore la réaction de cyclisation du 2-allylphénol.

3) Ligands binaphtylamine

Afin d'éviter la possible augmentation de densité électronique sur le scandium, différents ligands de type binaphtylamine substitués sur l'amine ont été synthétisés.

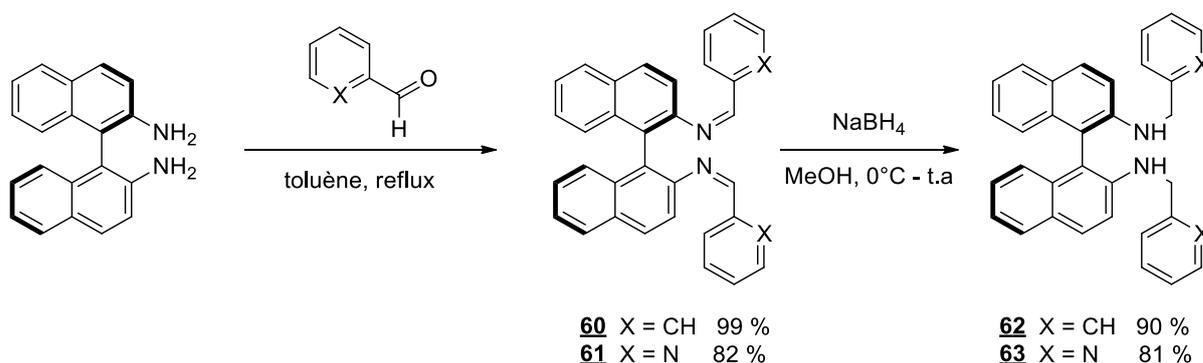


Figure 186: Voie de synthèse des ligands de type binaphtylamine substitués sur l'atome d'azote

Les ligands **62** et **63** sont synthétisés en deux étapes avec des rendements globaux respectifs de 89 % et 66 %. La première étape est une réaction de condensation entre l'amine et l'aldéhyde correspondant. Les imines sont ensuite réduites par réaction avec du tétrahydruroborate de sodium.

Ces deux ligands ont été coordonnés au triflate de scandium, puis les complexes formés ont été engagés dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol.

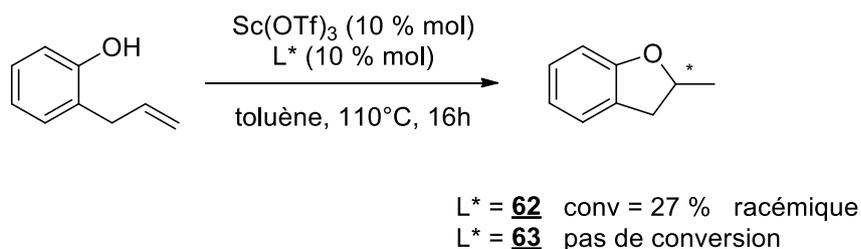


Figure 187: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné à des ligands de type binaphtylamine

Lors de l'utilisation du ligand présentant une substitution méthylpyridine, aucune conversion n'est observée et le produit de départ est intégralement récupéré. Cela peut être dû à la présence de la pyridine qui, comme dans les cas précédents, inhiberait la réaction.

Une faible réactivité est observée avec l'utilisation du ligand **62** mais le produit obtenu est racémique. Il est possible que les substituants sur les atomes d'azote soient trop éloignés du site catalytique pour influencer une cyclisation asymétrique.

C. Ligands phosphorés

Après plusieurs essais dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés catalysée par du triflate de scandium coordonné à divers ligands oxygénés ou azotés sans grand succès, plusieurs ligands phosphorés ont été utilisés dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol.

Les ligands phosphorés sont généralement trisubstitués par des groupements aromatiques, ce qui va amener un environnement différent autour du site catalytique.

Dans un premier temps, le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (BINAP) a été coordonné au triflate de scandium dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol.

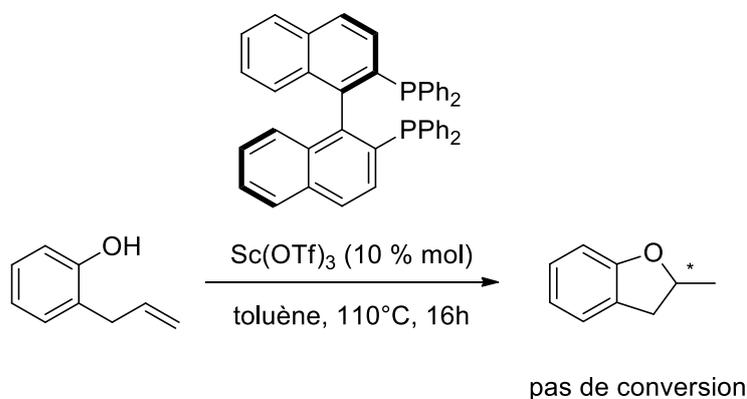


Figure 188: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné à du BINAP

Ce système catalytique à base de triflate de scandium associé à un ligand BINAP ne démontre aucune réactivité dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés. Il est possible que le phosphore augmente trop la densité électronique du scandium et que son acidité de Lewis ne soit plus suffisante pour effectuer cette réaction ou que l'encombrement stérique dû aux groupements aromatiques sur le phosphore ne permette pas au substrat de s'approcher du site catalytique.

Afin de limiter cet encombrement stérique dû aux groupements aromatiques sur le phosphore, le ligand de Trost DACH-Phényl a été testé dans cette réaction.

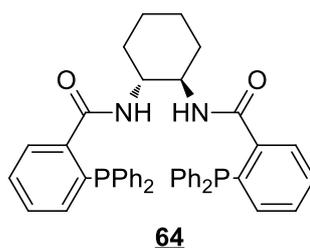


Figure 189: Ligand de Trost DACH-Phényl

Il s'agit d'un ligand tétradentate et le scandium pourrait se retrouver dans la cavité entre les fonctions amides et les fonctions phosphines, ce qui permettrait de disposer d'un environnement chiral sans trop encombrer la sphère de coordination du métal.

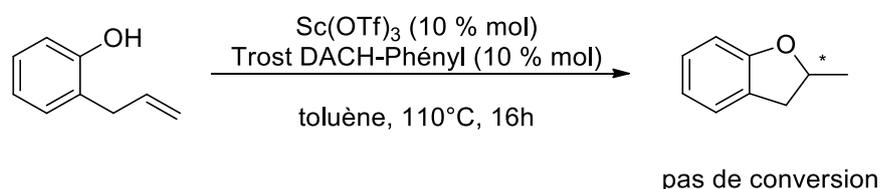


Figure 190: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné au ligand DACH-Phényl de Trost

Aucune conversion n'est observée avec ce système catalytique dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol. Il est possible que l'atome de phosphore enrichisse trop le complexe de scandium et annihile sa réactivité. Afin de vérifier cette hypothèse, ce système catalytique a été engagé dans la réaction de cyclisation de l'acide carboxylique **41**.

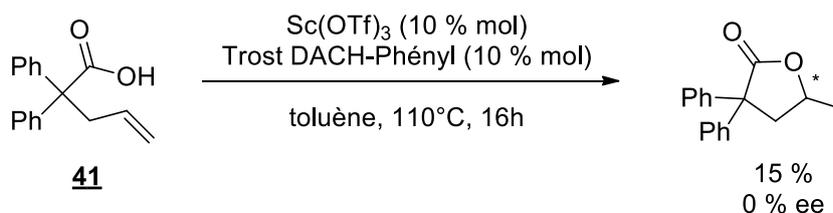


Figure 191: Réaction d'hydroacylalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné au ligand DACH-Phényl de Trost

Effectivement, dans cette réaction, une cyclisation à hauteur de 15 % de produit cyclisé racémique est observée. Ce résultat va dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'atome de phosphore enrichirait trop le scandium et abaisse sa capacité à catalyser la réaction de cyclisation.

Afin de diminuer cet effet électronique, le ligand de Trost DACH-Phényl a été oxydé pour obtenir l'oxyde de phosphine correspondante.

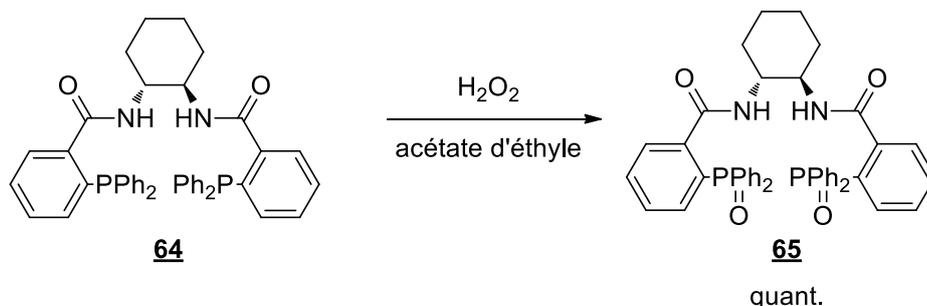


Figure 192: Oxydation du ligand de Trost DACH-Phényl en oxyde de phosphine

Cette oxydation est réalisée avec deux équivalents d'eau oxygénée dans l'acétate d'éthyle avec un rendement quantitatif.

Cette oxydation devrait permettre au scandium de se coordonner aux atomes d'oxygène qui, comme vu précédemment, n'empêchent pas la cyclisation du 2-allylphénol. Ce ligand de Trost oxydé a été coordonné au triflate de scandium, puis ce complexe a été engagé dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés.

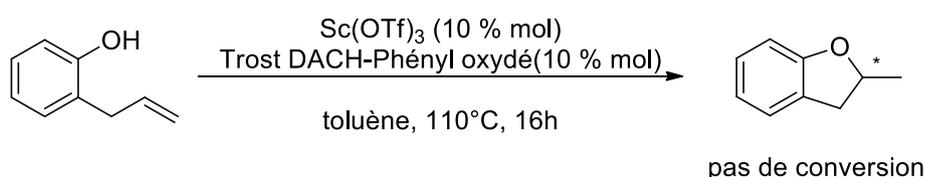


Figure 193: Réaction d'hydroalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné au ligand de Trost oxydé

Mais à nouveau, ce nouveau complexe de scandium ne permet pas la cyclisation du 2-allylphénol. La présence des oxydes de phosphines doit fortement enrichir le métal pour que ce dernier puisse suffisamment activer l'oxygène du phénol afin de permettre la réaction d'hydroalcoxylation.

Afin de vérifier si la présence des atomes d'oxygène abaisse l'enrichissement électronique du triflate de scandium, ce système catalytique a été engagé dans la réaction d'hydroacylcoxylation de l'acide carboxylique **41**.

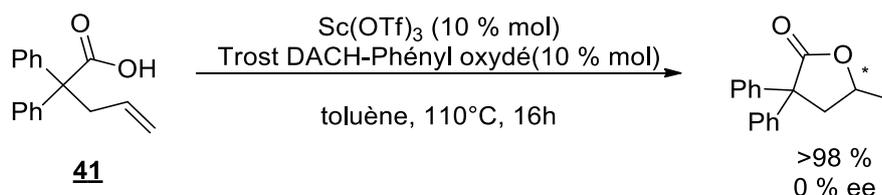


Figure 194: Réaction d'hydroacylalcoxylation catalysée par du triflate de scandium coordonné au ligand de Trost oxydé

La présence des atomes d'oxygène abaisse bien l'enrichissement du triflate de scandium car on observe une cyclisation totale du substrat **41** mais aucune induction asymétrique n'a été constatée.

D. Conclusion

Plusieurs types de ligands ont été coordonnés au triflate de scandium mais aucun d'entre eux n'a permis l'obtention d'une réaction d'hydroalcoxylation énantiosélective d'alcènes non activés.

Les ligands oxygénés coordonnés au scandium permettent la cyclisation du 2-allylphénol mais le composé obtenu est racémique.

Les coordinations avec des ligands azotés ou phosphorés inhibent totalement la réaction. Cela peut être dû à un trop grand enrichissement du scandium, qui ne serait plus assez électronégatif pour suffisamment activer l'oxygène du phénol et permettre la réaction d'hydroalcoxylation ou, dans le cas des ligands azotés, à une basicité trop importante des ligands eux-mêmes ; ce qui inhiberait la réaction étant donné que le mécanisme proposé repose sur une catalyse à base d'acide de Brønsted activé par un acide de Lewis.

En revanche, trois systèmes catalytiques ont été testés dans la réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés et la cyclisation de l'acide carboxylique possédant un effet Thorpe-Ingold avec des groupements *gem*-diphényles a été possible avec des ligands azotés ou phosphorés mais sans permettre d'induire d'énantiosélectivité.

III. Complexes chiraux alkyls de terres rares

Après divers essais infructueux avec des complexes chiraux de triflate de scandium, les complexes trialkyls neutres ont été modifiés en y coordonnant des ligands dérivés du binaphtol afin de former des complexes chiraux de type « ionique », les monobinaphtolate monoalkyl de terres rares.

Dans un premier temps, les synthèses des différents ligands ainsi que la formation des complexes correspondants seront présentées, puis leurs réactivités et énantiosélectivités dans les réactions d'hydroalcoxylation ou d'hydroacylcoxylation seront évaluées.

A. Synthèse des ligands

Différents ligands substitués en positions 3 et 3' par des groupements aromatiques présentant des effets électroattracteurs ou électrodonneurs ainsi que des groupements à encombrement stérique ont été synthétisés.

Ces ligands ont tous été obtenus en quatre étapes. Si la voie de synthèse diffère suivant les substituants en positions 3 et 3', le principe de celle-ci reste en général identique.

Le premier ligand synthétisé présente des groupements mésityles en position 3 et 3'.

Les fonctions alcool du binaphtol sont dans un premier temps protégées par des fonctions éthers, puis une iodation est effectuée en positions 3 et 3'. Un couplage métallo-catalysé est alors effectué puis les fonctions alcools sont déprotégées pour obtenir les ligands substitués en positions 3 et 3' par des groupements aromatiques désirés.

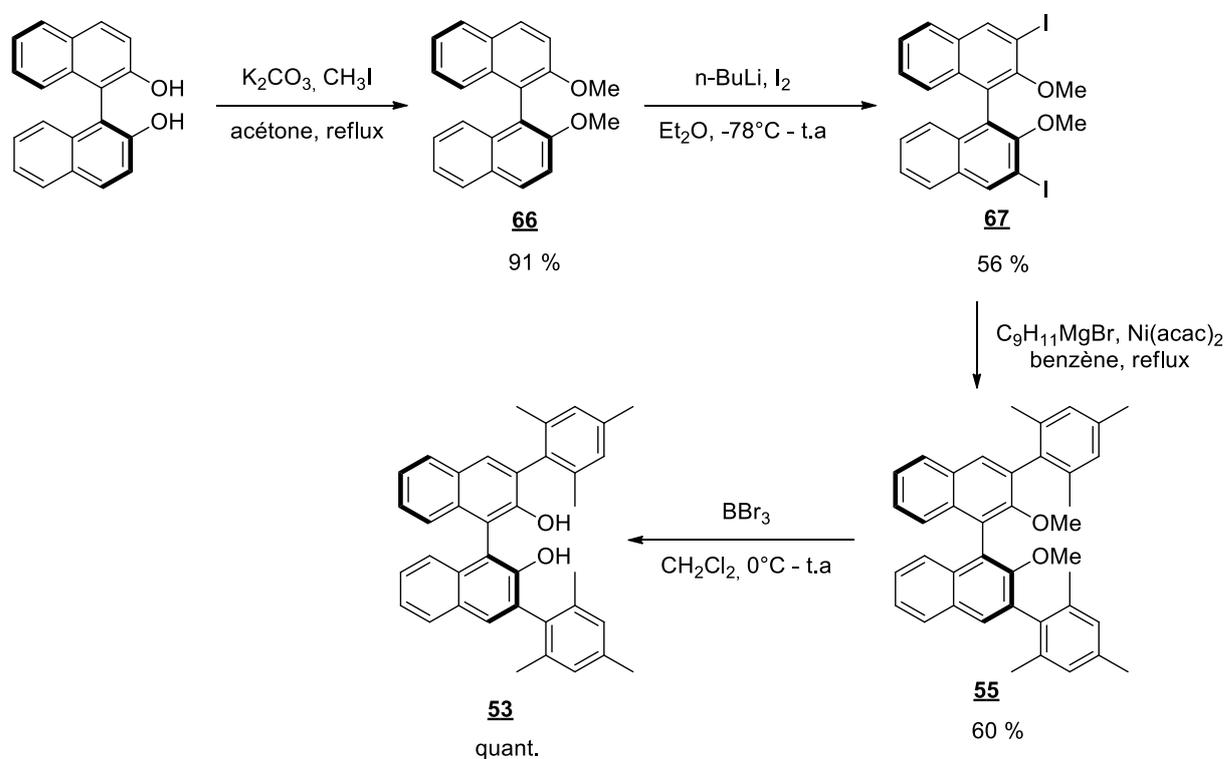


Figure 195: Voie de synthèse du ligand binaphtol substitué par des mésityles e positions 3 et 3'

Le ligand **53** est synthétisé en quatre étapes avec un rendement global de 30 %. La troisième étape consiste en un couplage au nickel avec un réactif de Grignard.

Différents ligands présentant des groupements aromatiques substitués par des chlores ou des groupements trifluorométhyl en *mé*ta ont également été synthétisés pour disposer d'effets électroattracteurs.

Enfin, le dernier ligand synthétisé présente un groupement phénanthryle en positions 3 et 3' afin de bénéficier d'encombrements stériques.

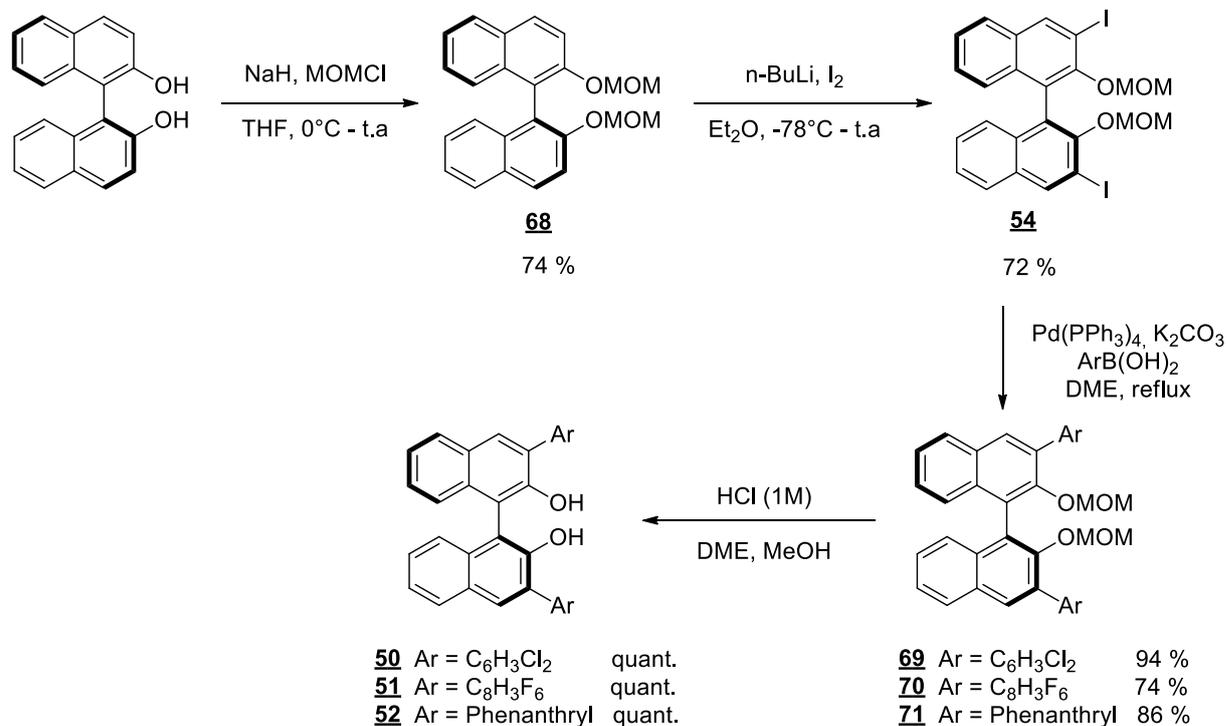


Figure 196: Voie de synthèse des ligands binaphtols substitués en positions 3 et 3' par des groupements aromatiques

Les ligands **50**, **51** et **52** ont été synthétisés en quatre étapes avec des rendements globaux respectifs de 50 %, 39 % et 46 %.

Pour ces trois ligands, la troisième étape consiste en un couplage de Suzuki avec les acides boroniques correspondants. Cela permet d'utiliser un groupement protecteur différent qui n'est pas déprotégé lors du traitement de la réaction de couplage de Suzuki. Pour l'étape de déprotection, un milieu réactionnel composé de deux solvants est utilisé pour permettre la miscibilité des deux espèces. Si cette étape est effectuée dans le méthanol seul, le ligand n'est pas du tout déprotégé.

Pour le ligand présentant un effet électrodonneur avec une amine tertiaire en position *para* du cycle aromatique, les conditions du couplage de Suzuki ne fonctionnant pas, un autre système permettant d'effectuer ce type de couplage a été expérimenté. Pour cela, en se basant sur les travaux de Buchwald¹⁴⁶ effectués sur cette même réaction, un ligand phosphoré décrit avec le palladium a été préalablement synthétisé.

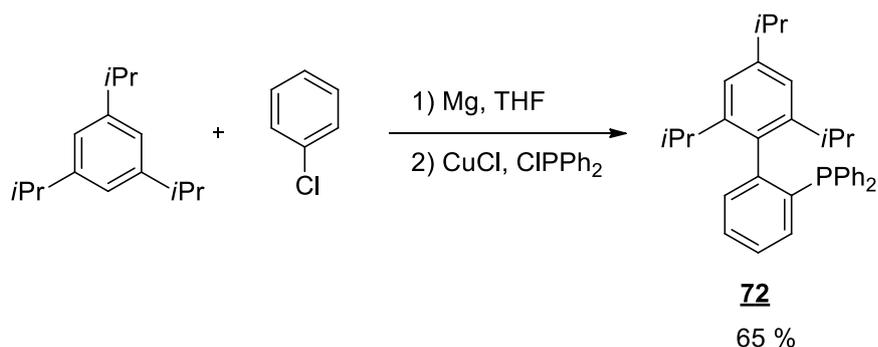
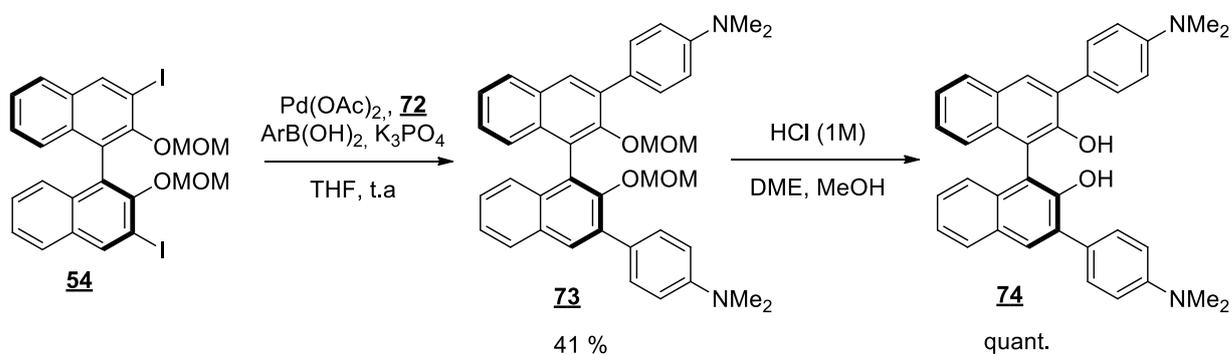


Figure 197: Synthèse du ligand pour la réaction de Suzuki

Le ligand **72** est obtenu en une étape avec un rendement de 65 %. Celui-ci a été engagé dans les nouvelles conditions de réaction du couplage de Suzuki.

Figure 198: Voie de synthèse du ligand binaphthol comportant une amine tertiaire en *para* du cycle aromatique

Ce ligand **74** est ainsi synthétisé en quatre étapes avec un rendement global de 22 %. Le couplage de Suzuki fonctionne à hauteur de 41 % impliquant du palladium(II) et un ligand phosphoré plus encombré que la triphénylphosphine.

Différents ligands dérivés du binaphthol substitués en positions 3 et 3' par des groupements aromatiques ont été synthétisés. Ces ligands présentent des groupements électroattracteurs, électrodonneurs ou encombrants afin d'évaluer les différents effets sur les réactions d'hydroalcoxylation et d'hydroacylcoxylation.

B. Synthèse des complexes chiraux de terres rares

Afin d'effectuer la réaction d'hydroalcoxylation ou d'hydroacylcoxylation asymétrique d'alcènes non activés, les différents ligands synthétisés précédemment ont été coordonnés aux complexes alkyls neutres de terres rares.

Ce travail s'est appuyé sur des travaux préalablement réalisés au laboratoire que je vais commencer par résumer.

Lors de l'étude de complexes *ate* effectuée précédemment au laboratoire, la synthèse d'un complexe avec deux équivalents de ligands **53** présentant des substituants mésityl en positions 3 et 3' avait conduit à la formation du complexe attendu **75b** mais également à un complexe secondaire **75** ne présentant qu'un seul ligand.

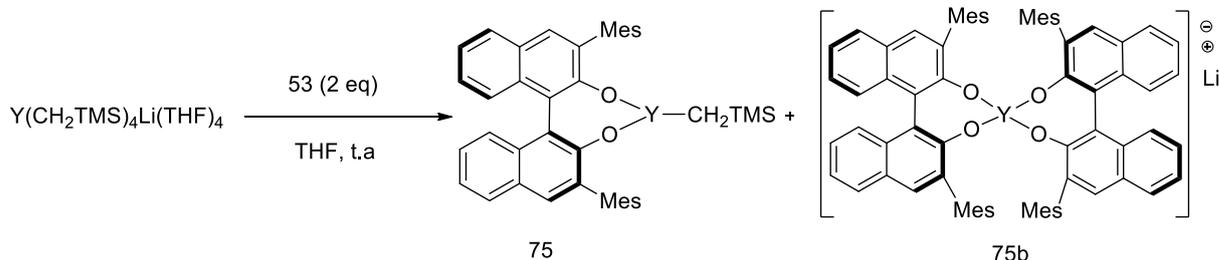


Figure 199: Coordination du ligand **53** pour former un complexe *ate*

D'après ces résultats, une synthèse du complexe **75** à partir des complexes alkyls neutres de terres rares a été tentée. Pour cela le complexe alkyl neutre d'yttrium a été engagé en réaction avec un équivalent de ligand **53** dans le THF à température ambiante.

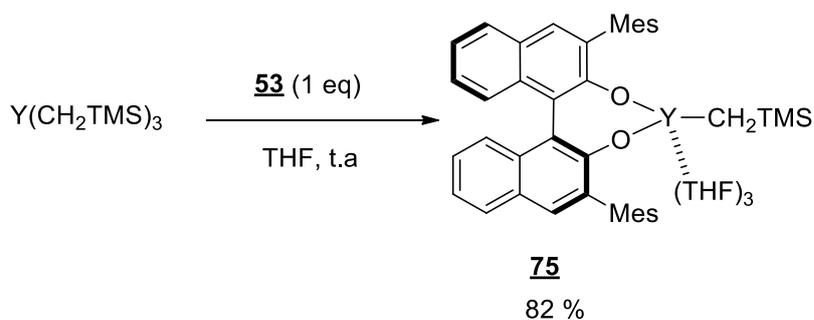


Figure 200: Synthèse du complexe **75**

Il est en effet possible d'obtenir le complexe **75** avec un rendement de 82 % à partir du complexe alkyl neutre d'yttrium en faisant réagir un équivalent de chaque espèce dans le THF à température ambiante. Le complexe **75** a pu être recristallisé dans un mélange THF/hexane à basse température.

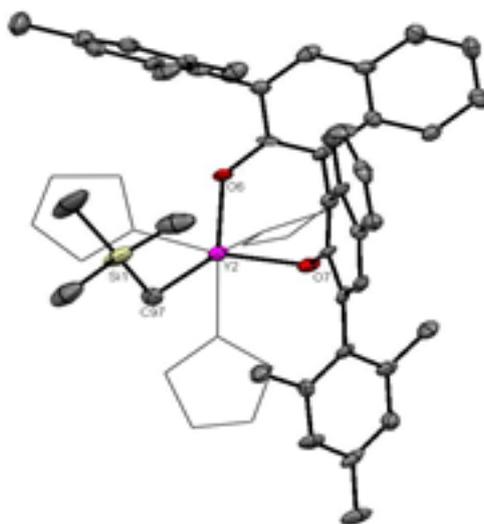


Figure 201: Structure proposée après analyse de diffraction RX du complexe **75**

Le complexe d'yttrium recristallisé montre que le métal est hexacoordiné par le ligand binaphtol, la chaîne alkyl et trois molécules de THF. Il s'agit du premier exemple de complexe neutre de type alkyl binaphtolate de terres rares caractérisé. Il a été montré au laboratoire avec du binaphtol ainsi que des dérivés du binaphtol présentant des substitutions en positions 3 et 3' ou 6 et 6' que la présence des groupements aromatiques en position 3 et 3' avait une importance primordiale pour stabiliser le complexe formé. En effet, sans ces substituants aromatiques, aucun complexe n'a pu être isolé ; ceux-ci ne se formant pas ou se dégradant très rapidement.

Par la suite de cette étude, j'ai pour ma part, réeffectué la synthèse de ce complexe **75**, qui a été obtenu avec le même rendement de 82 %. Par analyse par RMN du proton, on peut s'apercevoir de la disparition des signaux correspondant aux protons des groupements hydroxyles ainsi que l'apparition de nouveaux signaux à 0 ppm pour le tétraméthylsilane libéré mais aussi des doublets de doublets dans les champs négatifs correspondants aux protons alkyls liés au métal.

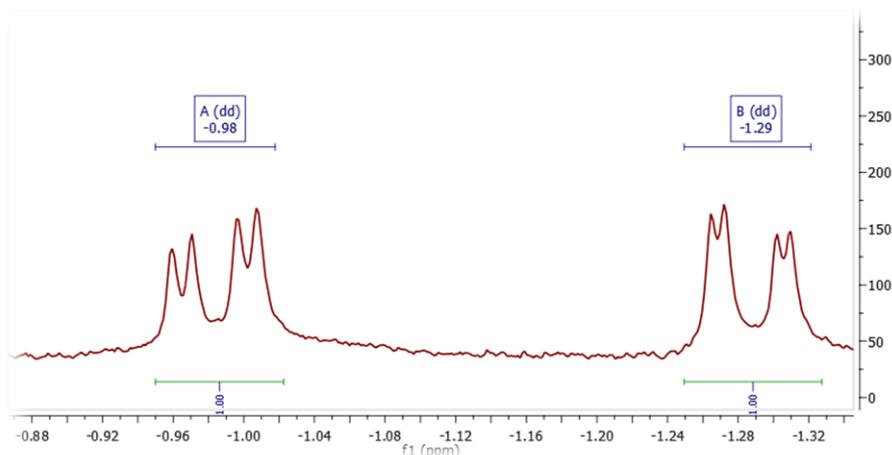


Figure 202: Signaux RMN des protons alkyls liés au métal

Ces deux protons sont diastéréotopes et ils couplent avec le métal ainsi qu'entre eux-mêmes. Leurs signaux sont très caractéristiques et il est facile d'identifier la formation du complexe grâce aux déplacements de ces protons. Cette synthèse est rapide et efficace. En effet, la coordination s'effectue en 5 min puis le milieu réactionnel est évaporé.

Le complexe de scandium coordonné avec le ligand **53** a aussi été synthétisé suivant la même méthode.

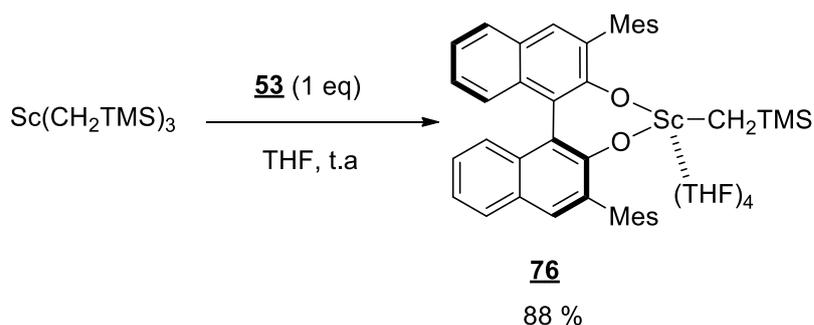


Figure 203: Synthèse du complexe de scandium coordonné au ligand **53**

Ce complexe de scandium **76** a été synthétisé avec un rendement de 88 % en faisant réagir le complexe alkyl de scandium avec un équivalent de ligand **53** dans le THF à température ambiante. Dans ce complexe, l'analyse RMN indique que le scandium est coordonné à quatre molécules de THF contrairement au complexe d'yttrium qui est coordonné à trois molécules seulement.

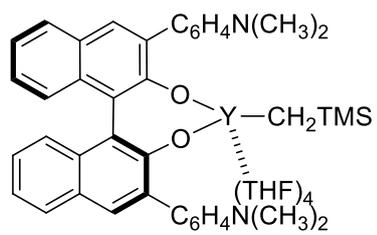
Les ligands **50**, **51**, **52**, et **74** synthétisés précédemment, ont aussi été coordonnés pour former les complexes alkyls neutres de scandium et d'yttrium correspondants.

Les complexes **77** à **84** ont tous été synthétisés avec des rendements compris entre 78 % et 91 %. Tous ces complexes sont coordonnés à des molécules de THF dont le nombre varie de deux à quatre suivant les complexes.

Lors de la formation de ces complexes dans le THF, ces derniers peuvent être synthétisés en grande quantité, jusqu'à 500 mg, et être conservés en boîte à gant à l'état solide pendant 2 à 3 mois. En effet, les molécules de THF présentes à l'état solide permettent de stabiliser le complexe de terres rares.

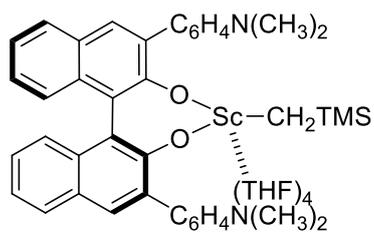
Ces complexes peuvent aussi être synthétisés au fur et à mesure des besoins dans le solvant de la réaction, ici le toluène, solvant aprotique.

Les huit complexes **77** à **84** sont représentés ci-après.



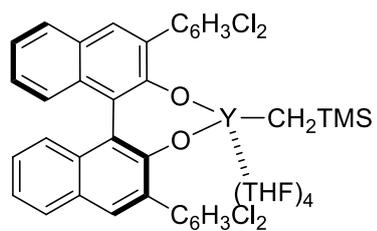
77

78 %



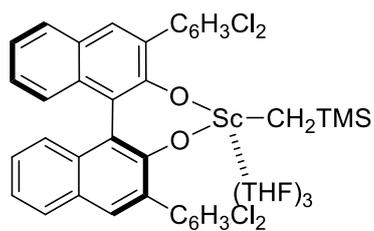
78

81 %



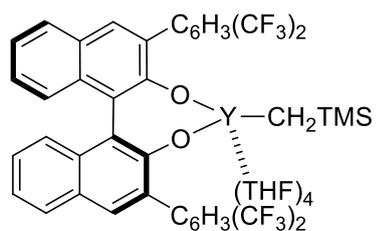
79

84 %



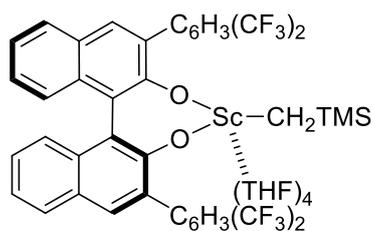
80

86 %



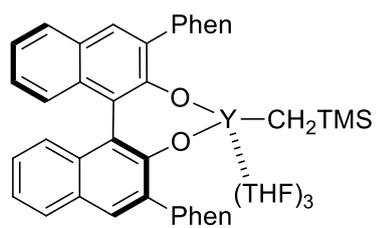
81

85 %



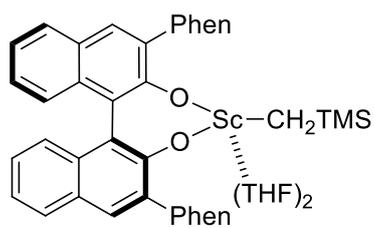
82

85 %



83

91 %



84

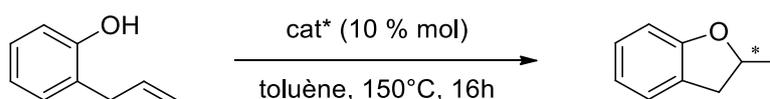
89 %

Figure 204: Complexes chiraux alkyls neutres de terres rares

C. Tests catalytiques

Ces nouveaux complexes de terres rares vont maintenant être évalués dans les réactions d'hydroalcoxylation et d'hydroacylalcoxylation dans les conditions réactionnelles optimisées dans le chapitre précédent.

Pour évaluer ces nouveaux complexes chiraux alkyls neutres de terres rares, ceux-ci ont été engagés dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol dans les conditions réactionnelles optimisées en version racémique.



Entrée	Complexe	Conversion (%)	Excès énantiomériques (%)
1	<u>75</u>	57	0
2	<u>76</u>	85	0
3	<u>77</u>	>98	16
4	<u>78</u>	>98	0
5	<u>79</u>	>98	16
6	<u>80</u>	>98	0
7	<u>81</u>	>98	4
8	<u>82</u>	>98	10
9	<u>83</u>	>98	n.d
10	<u>84</u>	>98	n.d

Tableau 26: Evaluation des complexes chiraux alkyls neutres de terres rares dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol

Les complexes 75 et 76 comprenant des groupements mésityl en positions 3 et 3' sont moins actifs que les autres complexes. Les excès énantiomériques obtenus sont modestes avec les complexes 77, 79 et 82 mais ces résultats montrent qu'il est possible d'induire une chiralité avec ces complexes de type alkyl neutre de terres rares coordonné à des ligands binaphtolates substitués en positions 3 et 3'. Par contre, les autres complexes ne permettent pas d'obtenir des cyclisations asymétriques, les produits obtenus sont racémiques.

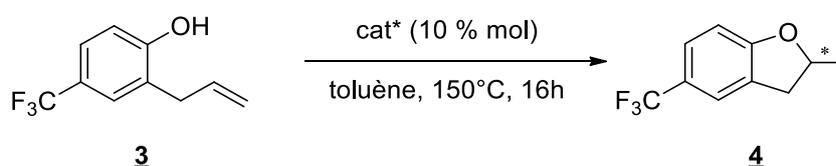
Les effets électroniques ou stériques présents en positions 3 et 3' du ligand binaphtolate n'influent pas sur l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, les complexes 77 et 79 présentent la même induction asymétrique malgré des effets électroniques contraires.

Les excès énantiomériques des réactions avec les complexes 83 et 84 n'ont pu être déterminés car le ligand 52 n'a pas pu être séparé du produit de cyclisation par chromatographie sur silice et ceux-ci possèdent le même temps de rétention dans les conditions de séparation des énantiomères en HPLC.

Au moment de l'obtention de ces résultats, il s'agissait du premier exemple de réaction d'hydroalcoxylation énantiosélective d'alcènes non activés mais l'équipe d'Hintermann¹³⁵ a depuis décrit un système à base de trialcoolate de titane.

Néanmoins, il s'agit du premier exemple de réaction d'hydroalcoxylation énantiosélective d'alcènes non activés catalysée par des complexes de terres rares.

Afin de vérifier l'influence des différents groupements aromatiques sur les positions 3 et 3' du ligand binaphtolate, ces complexes ont été engagés dans la cyclisation du phénol **3** présentant un groupement trifluorométhyl en position *para*, qui possède un effet électroattracteur.



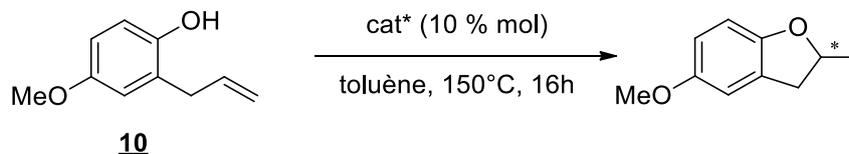
Entrée	Complexe	Conversion (%)	Excès énantiomériques (%)
1	75	0	/
2	76	52	3
3	77	0	/
4	78	0	/
5	79	72	34
6	80	79	7
7	81	48	4
8	82	33	0
9	83	14	8
10	84	59	5

Tableau 27: Evaluation des complexes chiraux alkyls neutres de terres rares dans la réaction de cyclisation du phénol allylique **3**

La première observation effectuée avec les résultats de ces tests catalytiques est l'apparition d'un effet de ligand négatif sur l'activité. En effet, les activités de ces complexes chiraux sont moins élevées que leurs homologues non chiraux. Ces complexes ne permettent pas la cyclisation totale du phénol allylique **3** et les complexes **75**, **77** et **78** ne catalysent pas la réaction du tout.

Les meilleurs complexes dans la cyclisation du phénol allylique présentant un groupement électroattracteur en *para* sont ceux qui comportent un groupement aromatique chloré en positions 3 et 3'. En effet, on observe une cyclisation de 72 % et 79 % pour les complexes **79** et **80** respectivement. Encore une fois, la meilleure induction asymétrique est obtenue avec le complexe **79** avec un excès énantiomérique de 34 %. Bien que cette énantiosélectivité soit modérée, ceci représente la meilleure induction asymétrique obtenue à partir du phénol allylique **3**.

Ces complexes ont aussi été engagés dans la cyclisation du phénol allylique **10** présentant un groupement méthoxy en position *para*, qui possède un effet électrodonneur.



Entrée	Complexe	Conversion (%)	Excès énantiomériques (%)
1	75	28	n.d
2	76	77	n.d
3	77	81	0
4	78	79	4
5	79	>98	11
6	80	50	6
7	81	74	8
8	82	>98	6
9	83	>98	0
10	84	>98	10

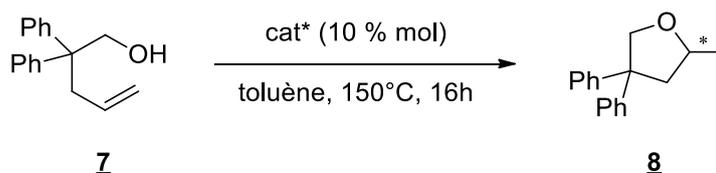
Tableau 28: Evaluation des complexes chiraux alkyls neutres de terres rares dans la réaction de cyclisation du phénol allylique **10**

Dans ce cas, le phénol allylique **10** présente un effet électrodonneur en *para* et on observe la présence d'un effet de ligand positif. En effet, à part pour le complexe **75**, les conversions observées sont plus élevées qu'avec le système non chiral. Les complexes **79**, **82**, **83** et **84** permettent même une cyclisation totale du phénol allylique **10**.

Le meilleur complexe, en termes d'induction asymétrique, est encore le complexe **79** avec un excès énantiomérique de 11 %. Les excès induits par les complexes **75** et **76** n'ont pu être déterminés pour les mêmes raisons que précédemment. En effet, le ligand **53** n'a pu être séparé du produit de cyclisation par chromatographie de silice et ceux-ci possèdent le même temps de rétention dans les conditions de séparation des énantiomères en HPLC.

Après avoir étudié les différents effets électroniques sur le phénol allylique, ces complexes chiraux alkyls de terres rares ont été engagés dans la cyclisation d'alcools aliphatiques δ -insaturés.

Pour cela, la cyclisation du substrat **7**, présentant un effet Thorpe-Ingold avec des groupements *gem*-diphényles, a été effectuée.

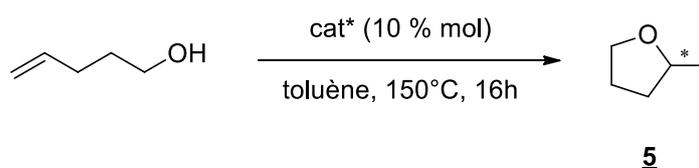


Entrée	Complexe	Conversion (%)	Excès énantiomériques (%)
1	<u>75</u>	67	10
2	<u>76</u>	>98	14
3	<u>77</u>	43	14
4	<u>78</u>	61	8
5	<u>79</u>	92	30
6	<u>80</u>	60	12
7	<u>81</u>	93	8
8	<u>82</u>	82	11
9	<u>83</u>	63	20
10	<u>84</u>	78	22

Tableau 29: Evaluation des complexes chiraux alkyls neutres de terres rares dans la réaction de cyclisation du substrat 7

Lors de la cyclisation du substrat 7 par ces complexes chiraux alkyls de terres rares, on peut encore observer un effet de ligand positif avec de meilleures conversions que dans la version racémique. En effet, les cyclisations sont presque toujours supérieures à 80 %. Les excès énantiomériques sont modérés mais souvent supérieurs à 10 % et la meilleure induction asymétrique est encore obtenue avec le complexe d'yttrium 79 avec un excès énantiomérique de 30 %.

Afin de vérifier si ces effets de ligands positifs sont toujours présents, ces complexes ont été engagés dans la cyclisation du pent-4-énol qui présentait une cyclisation à hauteur de 22 % avec le complexe alkyl non chiral de terres rares.



Entrée	Complexe	Conversion (%)	Excès énantiomériques (%)
1	<u>75</u>	0	n.d
2	<u>76</u>	0	n.d
3	<u>77</u>	16	n.d
4	<u>78</u>	34	n.d
5	<u>79</u>	67	n.d
6	<u>80</u>	34	n.d
7	<u>81</u>	0	n.d
8	<u>82</u>	8	n.d
9	<u>83</u>	10	n.d
10	<u>84</u>	15	n.d

Tableau 30: Evaluation des complexes chiraux alkyls neutres de terres rares dans la réaction de cyclisation du 4-pentèneol

Dans ce cas encore, un effet de ligand positif est observé avec les complexes **78**, **79** et **80**. Par contre les autres complexes ne permettent pas d'obtenir une meilleure conversion qu'avec le complexe non chiral. Les complexes **75**, **76** et **81** ne permettent pas la cyclisation du pent-4-énol.

Le meilleur complexe, en termes d'activité, est le complexe **79** avec une cyclisation du pent-4-énol à hauteur de 67 %.

Malgré tous nos efforts, les excès énantiomériques n'ont pu être déterminés car les conditions en chromatographie gazeuse chirale n'ont, à ce jour, pas été trouvées.

A la vue des effets de ligands positifs observés, le complexe **79** a été utilisé pour la cyclisation de substrats n'ayant pas réagi en version racémique.

Ce système catalytique a donc été utilisé pour la cyclisation des phénols allyliques **13**, **14**, **15** et **17** qui présentent des substitutions encombrants sur le cycle aromatique ou sur la double liaison.

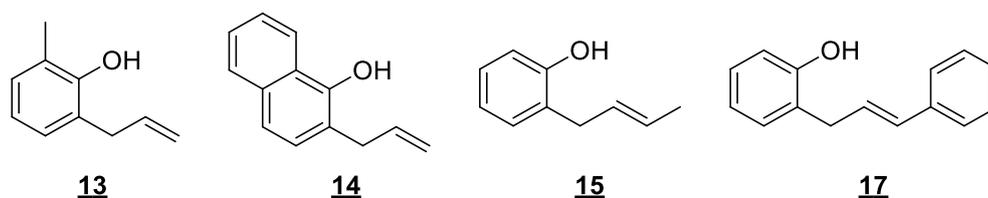


Figure 205: Substrats allyliques possédant des groupements encombrants sur le cycle aromatique ou sur la double liaison

Contre toute attente, le complexe **79** n'a pas permis la cyclisation de ces phénols allyliques et les produits de départ sont récupérés en intégralité après hydrolyse.

Le complexe **79** a aussi été engagé dans la réaction d'hydroalcoxylation des allènes **33** et **35** mais celui-ci a présenté, cette fois-ci, un effet de ligand inverse. En effet, des conversions d'environ 25 % sont obtenues avec des temps respectifs de 89h et 72h et les hétérocycles obtenus se sont avérés être racémiques.

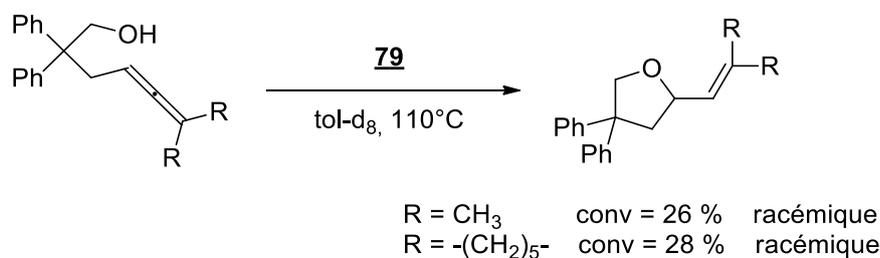


Figure 206: Réaction d'hydroalcoxylation d'allènes catalysée par un complexe chiral alkyl de terres rares

Ce même complexe **79** a été utilisé dans la réaction d'hydroacylcoxylation, en espérant que l'encombrement dû au ligand empêche la coordination du second atome d'oxygène de l'acide carboxylique et permette la cyclisation pour former la lactone correspondante. Pour cela, le système catalytique a été utilisé dans la cyclisation de l'acide carboxylique **41** avec des groupements *gem*-diphényle.

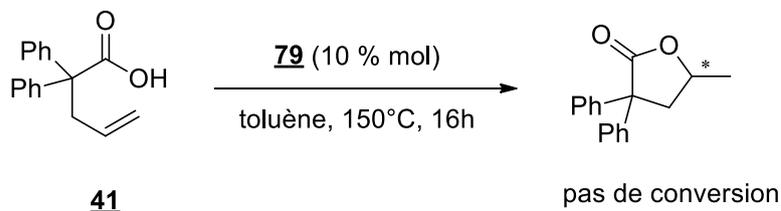


Figure 207: Réaction d'hydroacylcoxylation catalysée par un complexe chiral alkyl de terres rares

Malgré de nombreux essais, notamment en jouant sur l'ordre d'addition des réactifs et sur la dilution, aucune cyclisation de l'acide carboxylique n'est observée. La coordination du second oxygène de la fonction acide doit avoir lieu en dépit de la présence du ligand de type binaphtolate.

IV. Synthèse de nouveaux complexes chiraux de terres rares

Les meilleures activités ont été obtenues avec le triflate de scandium en version racémique et des énantiosélectivités intéressantes ont été obtenues avec les complexes monobinaphtolate monoalkyl de terres rares. A la vue de ces résultats, il a été décidé de synthétiser une nouvelle famille de complexe issue des complexes alkyls neutres de terres rares possédant un ligand binaphtolate et un groupement triflate afin d'augmenter le pouvoir acide de Lewis du métal.

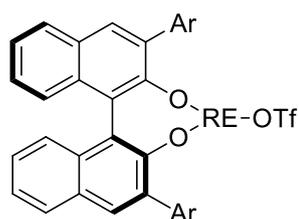


Figure 208: Famille complexes de terres rares envisagée

Ce type de complexe conférerait au métal une acidité de Lewis assez élevée pour permettre les réactions d'hydroalcoxylation et d'hydroacylcoxylation énantiosélectives. En effet, il s'agit d'un complexe de type « ionique », autorisant une meilleure coordination du ligand et permettant ainsi d'induire une énantiosélectivité lors de la cyclisation des alcools ou acides possédant une insaturation.

Dans un premier temps, la synthèse de ces complexes a été tentée à partir du complexe **79** précédemment synthétisé. La stratégie a été de faire réagir ce complexe avec de l'acide chlorhydrique anhydre en solution dans le diéthyl éther pour substituer la chaîne alkyle par un atome de chlore, puis de faire réagir ce nouveau complexe avec du triflate d'argent pour former le complexe souhaité et du chlorure d'argent qui précipitera dans le milieu réactionnel.

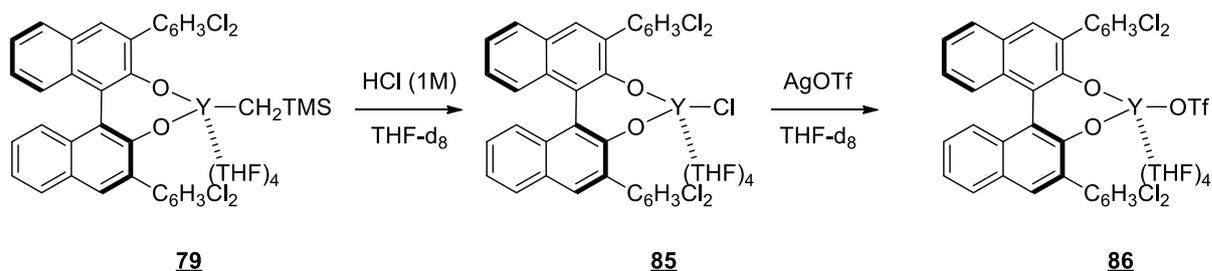


Figure 209: Essai de substitution de la chaîne alkyle par un atome de chlore puis par un triflate

Lors de cette réaction, la disparition des signaux RMN des protons de la chaîne alkyl à -0,98 ppm et -1,29 ppm a été observée ainsi que l'apparition d'un signal à 0 ppm correspondant au tétraméthylsilane libéré. Néanmoins, une petite quantité de ligand binaphtolate semble s'être décoordinée avec l'apparition de signaux vers 5 ppm, qui correspondent aux groupements hydroxyles libres. Afin de limiter cette décoordination du ligand binaphtolate, une quantité sous-stœchiométrique de chlorure d'hydrogène (0,95 équivalent) a été ajoutée au complexe **79**. Dans ce cas, l'apparition du signal correspondant au tétraméthylsilane ainsi que la disparition des signaux de la chaîne alkyl du métal ont été observées. La décomplexation du ligand binaphtolate est toujours détectée même si celle-ci s'effectue en plus petite quantité. Face au manque de reproductibilité de cette réaction et à la décoordination du ligand binaphtolate, des conditions plus douces ont été testées. Pour cela, il a été envisagé de faire réagir le complexe **79** avec un équivalent de chlorure de triméthylsilyle pour former le complexe **85** désiré et du bis(triméthylsilyl)méthane.

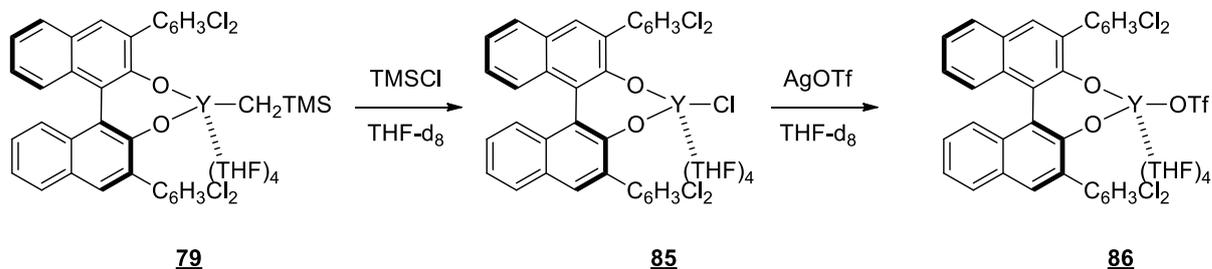


Figure 210: Deuxième voie de synthèse pour substituer la chaîne alkyle par un atome de chlore puis par un triflate

Avec ces conditions plus douces, la disparition des signaux RMN des protons de la chaîne alkyl et l'apparition de nouveaux signaux à 0 ppm et -0,43 ppm d'un rapport 9:1 ont été observés. Ces

signaux sont caractéristiques du bis(triméthylsilyl)méthane formé. Aucune décoordination de ligand n'est observée en solution.

Afin d'éliminer le sous-produit silylé formé, le mélange réactionnel est évaporé à sec puis redissous dans le THF deutérié. Une nouvelle analyse RMN de ce complexe a montré l'apparition de signaux vers 5 ppm correspondant aux groupements hydroxyles du ligand binaphtol. Il semblerait qu'il y ait décoordination du ligand lors de l'évaporation.

Pour que le ligand binaphtolate ne se décoordine pas, un équivalent de triflate d'argent a été inséré directement dans le milieu réactionnel contenant le complexe **85** formé. L'apparition d'un solide blanc, qui est devenu gris par la suite, a été observée. Ce précipité serait certainement du chlorure d'argent et cela irait dans le sens de l'apparition du complexe **86** comportant un groupement triflate. L'analyse RMN du fluor 19 a montré l'apparition d'un signal assez large à -77,90 ppm qui pourrait correspondre à un groupement triflate coordiné à l'yttrium. Un autre signal à -78,32 ppm correspondant au triflate d'argent est présent, ce qui laisse penser qu'une des deux étapes n'est pas totale.

Afin de se prémunir de ceci, une troisième voie de synthèse en une seule étape a été envisagée. Le complexe **79** est directement mis en réaction avec du triflate de triméthylsilyle. Lors de cette voie de synthèse, l'avancée de la réaction pourra être suivie en RMN du proton et en RMN du fluor.

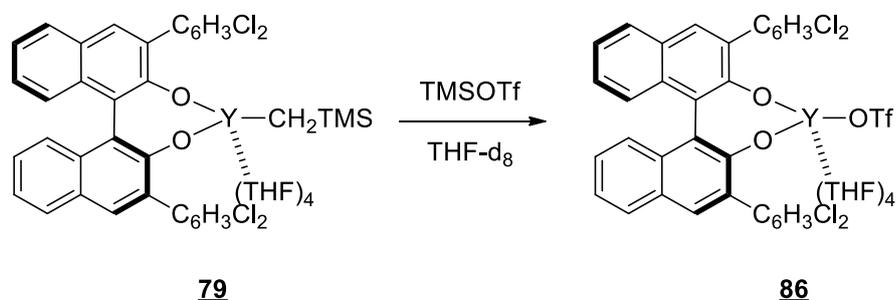


Figure 211: Voie de synthèse pour substituer la chaîne alkyle par un triflate

Avec cette voie de synthèse, la disparition des signaux correspondants aux protons de la chaîne alkyl ainsi que l'apparition des signaux correspondant au bis(triméthylsilyl)méthane ont été observées en RMN du proton. De plus, l'apparition d'un signal large à -77,90 ppm correspondant au triflate coordiné à l'yttrium et la disparition d'un signal fin à -77,34 ppm correspondant au triflate de triméthylsilyle ont aussi été observées en RMN du fluor. Ces données nous laissent penser que le complexe **86** a bien été formé. Aucune décoordination du ligand n'est observé en solution ni après évaporation.

A ce jour, les complexes **85** et **86** n'ont pu être recristallisés, rendant impossible l'analyse par diffraction aux rayons X. Par conséquent, leurs structures exactes ne sont pas totalement élucidées. De plus, l'apparition d'un signal à 5 ppm en RMN du proton après quelques jours nous laisse penser que ce complexe ne possède pas une très grande stabilité à l'état solide.

Le complexe **86** supposé a tout de même été engagé dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire du 2-allylphénol après évaporation puis redissolution dans le solvant de la réaction.

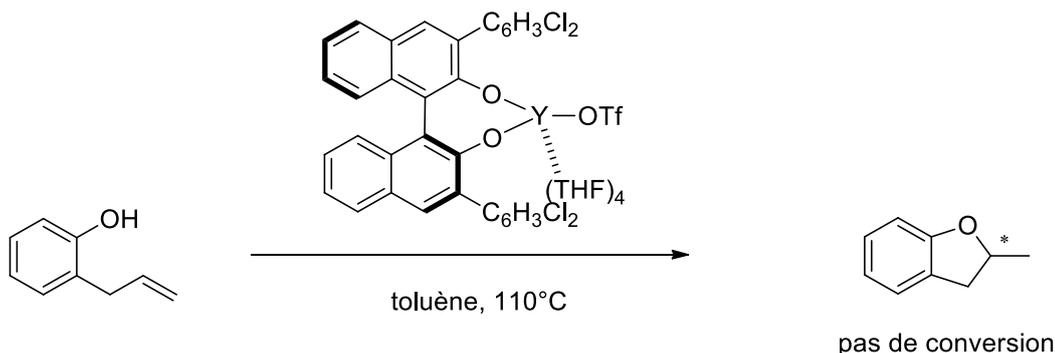


Figure 212: Essai de réaction d'hydroalcoxylation catalysée par le complexe **86**

Aucune cyclisation du phénol allylique n'a été obtenue avec le complexe **86**. Il est possible que ce complexe d'yttrium ne puisse catalyser la réaction comme c'est le cas avec le triflate d'yttrium.

Pour réaliser une comparaison avec le triflate de scandium, le complexe analogue de scandium a été synthétisé suivant la dernière voie de synthèse en une étape.

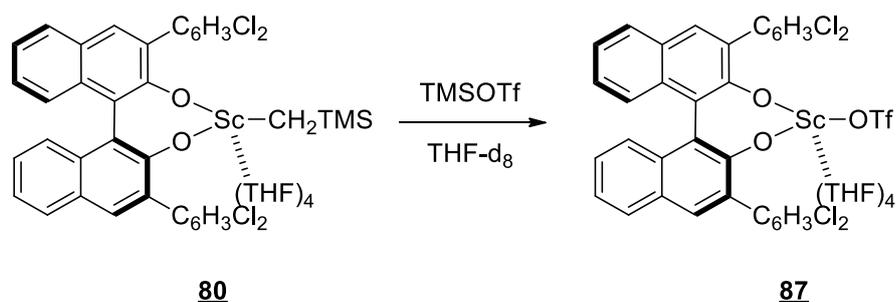


Figure 213: Synthèse du complexe de scandium

Lors de la synthèse de ce complexe de scandium **87**, des observations similaires à la synthèse du complexe d'yttrium **86** a pu être effectuées. En effet, la disparition des signaux des protons de la branche alkyl à -0,49 et -0,83 ppm ainsi que l'apparition d'un signal à -78,2 ppm en RMN du fluor 19 sont constatées. Ce complexe **87** a été engagé dans la réaction de cyclisation du 2-allylphénol.

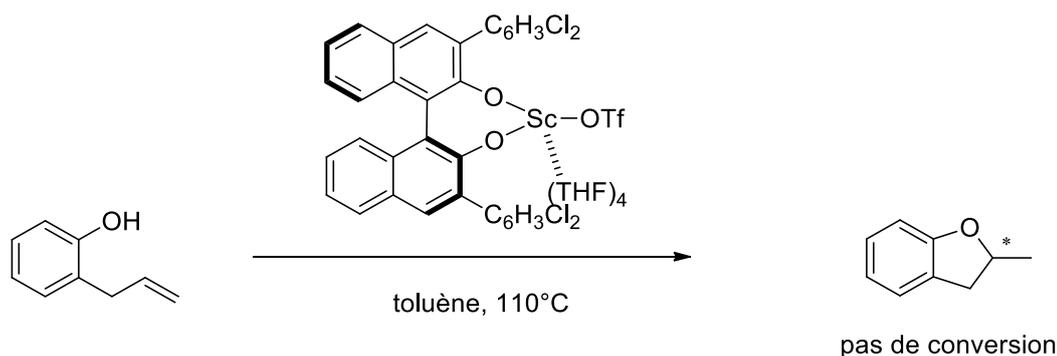


Figure 214: Essai de réaction d'hydroalcoxylation catalysée par le complexe **87**

A nouveau, aucune cyclisation n'est observée et le produit de départ est récupéré en intégralité. Il est possible que la présence du ligand binaphtholate n'attire plus autant les électrons du métal que les groupements triflate et que le scandium ne soit plus assez électronégatif pour catalyser la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés.

Dans cette partie, plusieurs essais ont été effectués pour synthétiser de nouveaux complexes de terres rares de type monobinaphtholate monotriflate. Les analyses RMN des différents éléments laissent penser que les complexes désirés **86** et **87** ont bien été synthétisés. Néanmoins, ces résultats sont issus d'une étude préliminaire et les structures de ces complexes restent à déterminer exactement. Il est possible que les complexes obtenus ne soient pas totalement purs et que ces impuretés empêchent ces nouveaux complexes de se montrer actifs dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés.

En parallèle à ces travaux, dans le cadre de la synthèse de nouveaux complexes de terres rares asymétriques, j'ai eu l'occasion de travailler sur un projet collaboratif de l'équipe des lanthanides que je vais vous présenter dans la dernière partie de ce chapitre

V. Réactions de formations de liaisons carbone-azote énantiosélectives

Cette partie s'inscrit dans un projet commun entre notre équipe et l'équipe du Pr. Damien Prim à l'Institut Lavoisier de Versailles. Ce projet a été initié par le Dr Violeta Rodriguez-Ruiz dans la cadre d'un contrat ANR puis poursuivi par le Dr Alexandre Aillerie.

Le but de cette étude était de développer des complexes chiraux de terres rares coordonnés à des ligands comportant le motif pyridineméthylamine (PMA), de les appliquer dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcènes non activés dans un premier temps, puis dans la réaction de 2-alcynylanilines afin d'obtenir des dérivés de l'indole. Par la suite, ce ligand serait décoordiné par un agent clivant puis servirait d'organocatalyseur dans une réaction de Friedel-Crafts énantiosélective. Il y aurait alors une réaction métallo-catalysée, suivie d'une réaction énantiosélective organocatalysée par le ligand chiral protoné provenant du complexe métallique utilisé dans la première étape. Il s'agit ici d'un concept de ligand relai.

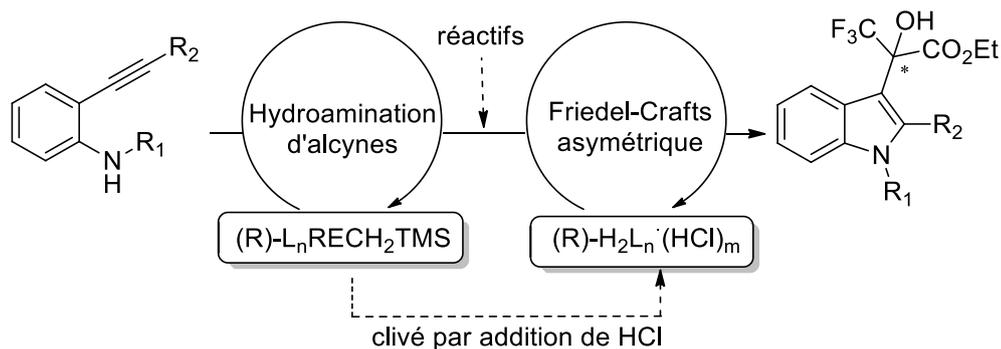


Figure 215: Concept de ligand relai

Les complexes utilisés dans ce projet sont issus des complexes alkyls neutres de terres rares coordonnés à un ligand de type bynaphtylamine comportant une substitution méthylpyridine sur l'atome d'azote. Si plusieurs types de catalyse tandem¹⁴⁷ ont déjà été rapportés, l'utilisation d'un ligand chiral dans une catalyse organométallique suivie de son utilisation en tant qu'organocatalyseur n'a jamais été décrite.

Mon rôle dans ce projet a été d'effectuer la comparaison entre les complexes utilisés et leurs homologues comportant une substitution benzyle sur l'atome d'azote ainsi que ceux coordonnés avec des ligands de type biphenyldiamine. Dans un premier temps, les synthèses des ligands et des complexes ainsi que leurs caractérisations ont été étudiées. Ces complexes ont ensuite été évalués en hydroamination avant d'étudier leur comportement dans la mise au point du nouveau concept de ligand relai.

A. Hydroamination énantiosélective d'alcènes non activés

La réaction d'hydroamination est beaucoup plus décrite que les réactions d'hydroalcoxylation et d'hydroacylcoxylation. De nombreux systèmes catalytiques ont été utilisés avec des métaux répartis sur la quasi-totalité du tableau périodique.

Dans cette partie, nous présenterons très succinctement cette réaction en version énantiosélective catalysée par des complexes de terres rares chiraux.

Comme décrit dans le chapitre 1 de ce manuscrit, l'équipe de Marks¹⁴⁸ a utilisé des complexes chiraux de terres rares avec des ligands de type cyclopentadiényle dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcènes non activés. Les auteurs obtiennent de très bons excès énantiomériques allant jusqu'à 96 %.

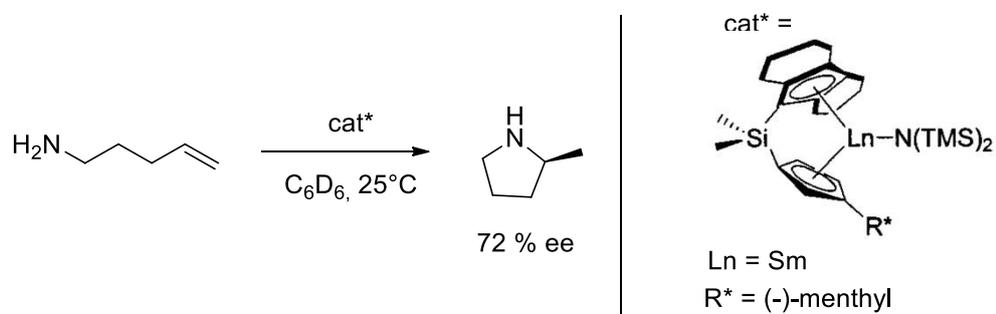


Figure 216: Réaction d'hydroamination catalysée par un complexe de terres rares coordonné à des ligands cyclopentadiènes

L'équipe de Hultsch¹⁴⁹ a aussi développé un système à base de terres rares coordonné à un ligand dérivé du binaphtol. Ce système fonctionne aussi bien dans la version intermoléculaire qu'intramoléculaire de la réaction d'hydroamination d'alcènes non activés.

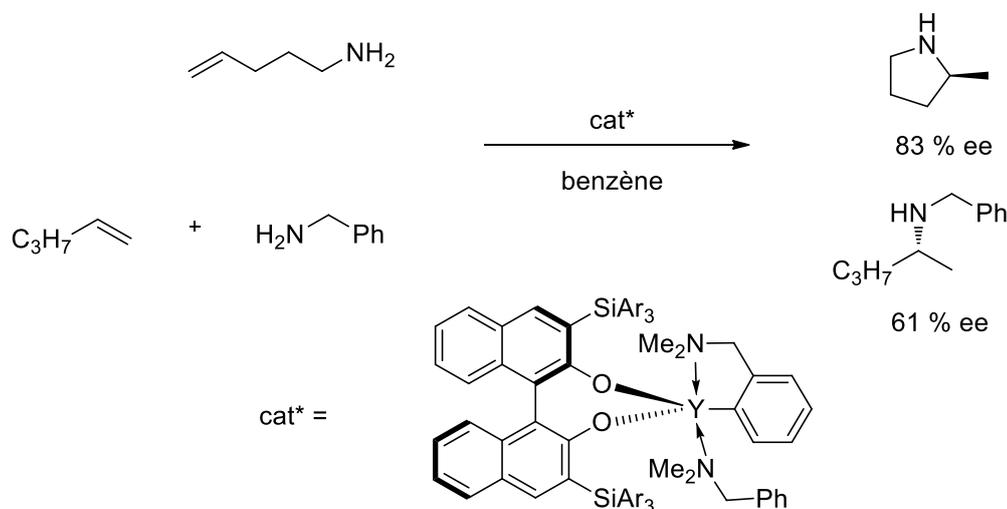


Figure 217: Réaction d'hydroamination catalysée par les complexes de Hultsch

Ces complexes de Hultsch permettent la réaction d'hydroamination avec de très bonnes activités et énantiosélectivités.

Au laboratoire, de nombreux complexes de terres rares coordonnés à des ligands de type binaphtylamine ont été synthétisés.

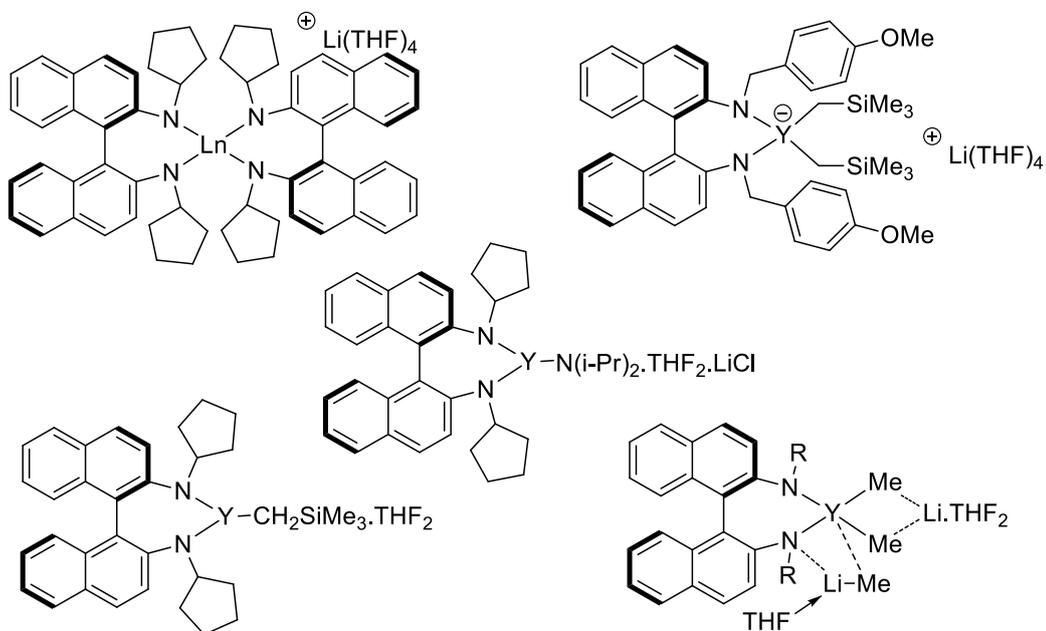


Figure 218: Complexes de terres rares substitués à des ligands de type binaphtyle

Ces complexes se sont montrés très actifs dans la réaction d'hydroamination d'alcènes non activés aussi bien en version intramoléculaire¹⁵⁰ qu'en version intermoléculaire¹⁵¹.

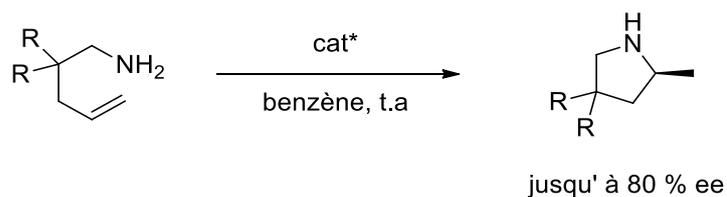


Figure 219: Réaction d'hydroamination énantiosélective catalysée par des complexes chiraux de terres rares

B. Synthèse de complexes alkyls de terres rares comportant des ligands aminés

1) Synthèse des ligands

Différents ligands dérivés du binaphtylamine ou biphénylamine substitués sur l'atome d'azote ont été synthétisés.

Les premiers ligands étudiés dans cette partie sont des dérivés du binaphtylamine décrits précédemment, avec des substitutions benzyle et méthylpyridine sur les atomes d'azote.

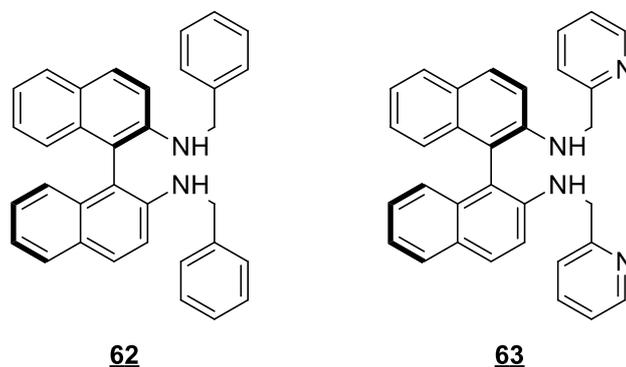


Figure 220: Ligands dérivés du binaphtylamine

Les ligands homologues dérivés de la biphényldiamine ont été synthétisés suivant la même voie de synthèse.

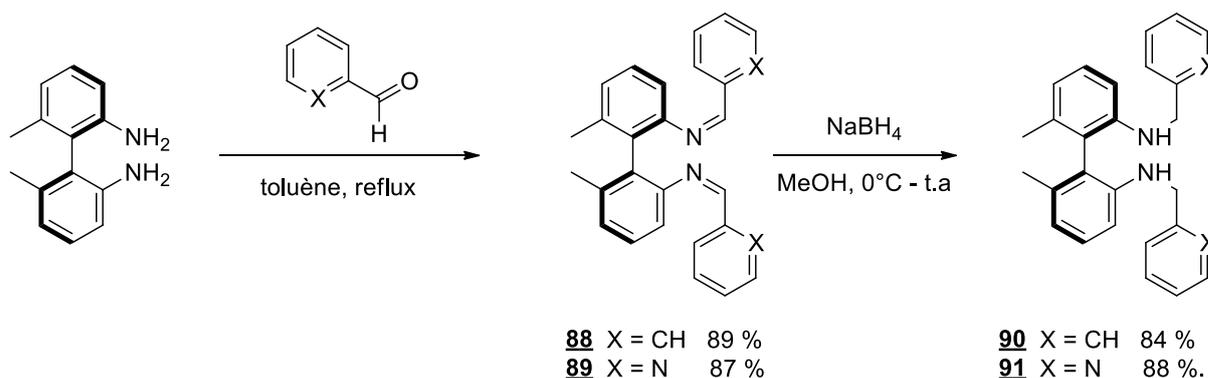


Figure 221: Synthèse de ligands dérivés du biphénylamine

Les ligands **90** et **91** ont été synthétisés en deux étapes avec des rendements globaux de 75 % et 77 % respectivement. Comme précédemment, la biphényldiamine réagit avec l'aldéhyde correspondant pour former les imines **88** et **89**, puis ces composés sont réduits en présence de tétrahydroborate de sodium.

2) Synthèse des complexes de scandium

Les ligands de type binaphtyldiamine ont été coordonnés au complexe alkyl neutre de scandium $\text{Sc}(\text{CH}_2\text{TMS})_3$ suivant une réaction acido-basique.

Dans un premier temps, le ligand **63** a été mis en réaction avec le complexe alkyl neutre de scandium dans le toluène à température ambiante¹⁵².

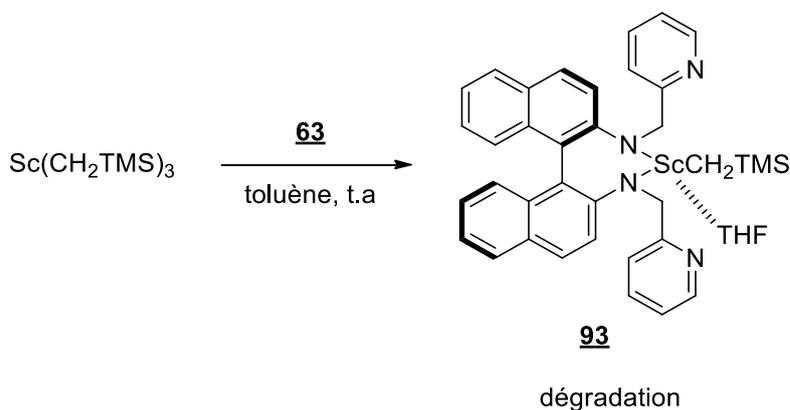


Figure 222: Coordination du ligand **63** au complexe alkyl neutre de scandium dans le toluène

Lors de l'étude de cette coordination du ligand **63** au complexe alkyl neutre de scandium dans le toluène, une dégradation totale du complexe est observée. Un essai de réaction a été mené dans le THF, pour tenter de stabiliser le complexe formé.

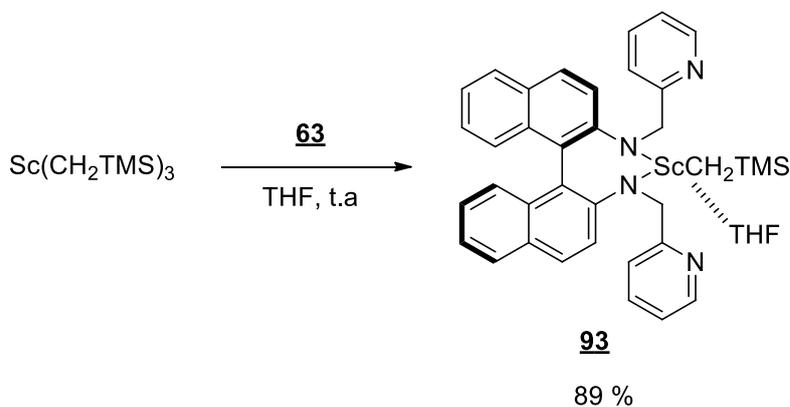


Figure 223: Coordination du ligand **63** au complexe alkyl neutre de scandium dans le THF

La synthèse dans le THF conduit au complexe **93** avec un rendement de 89 %.

Comme pour les complexes comportant des ligands de type binaphtolate, l'apparition de signaux RMN à -0,25 ppm et -0,53 ppm correspondant aux deux protons diastéréotopes de la chaîne alkyl ainsi qu'un signal à 0 ppm correspondant au tétraméthylsilane libéré ont été observés.

Afin de vérifier la possible coordination des atomes d'azote des pyridines au scandium, les spectres RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ ont été enregistrés dans le THF deutérié. Ce complexe est stable plusieurs jours en solution après évaporation puis redissolution. La superposition des spectres du ligand **63** et du complexe **93** est illustrée dans la figure suivante.

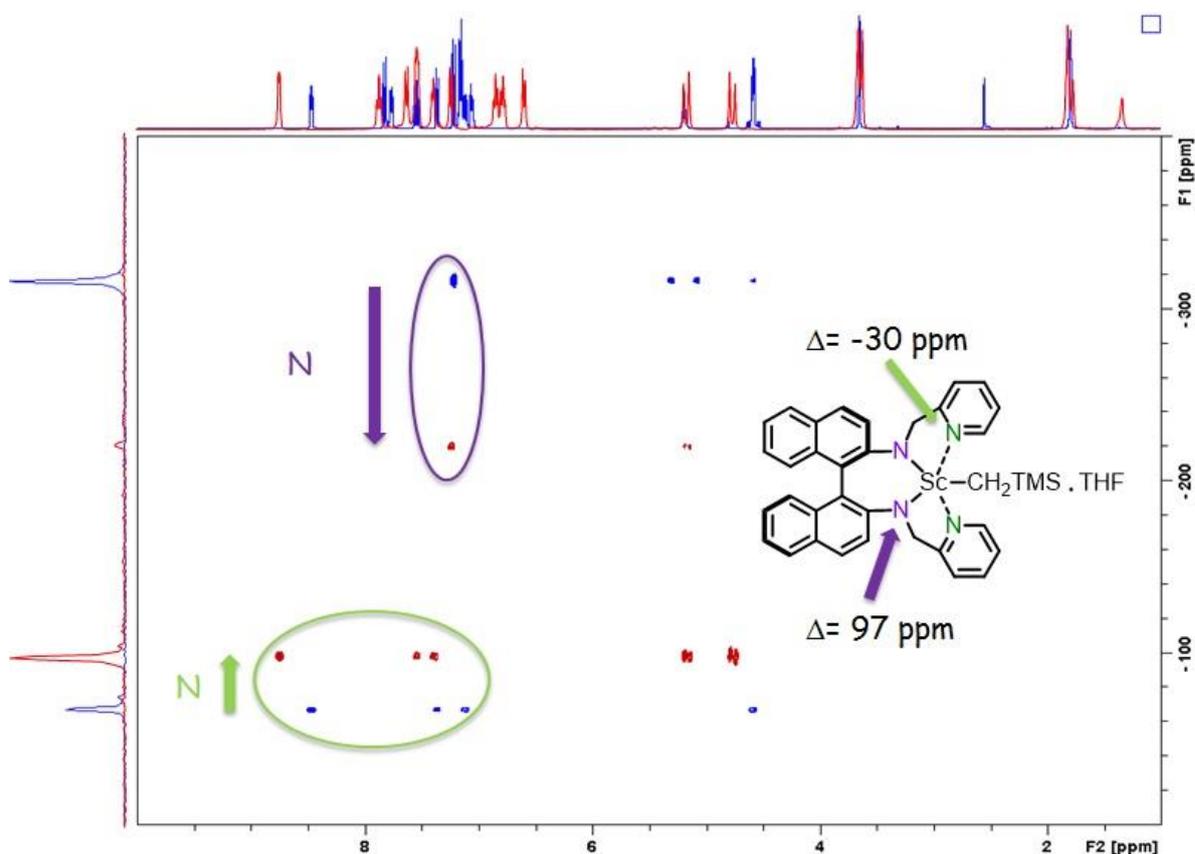
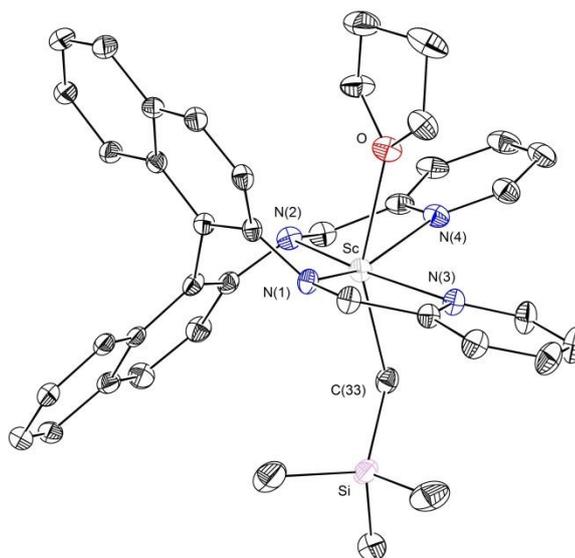


Figure 224: Superposition des spectres HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ du ligand **63** et du complexe **93**

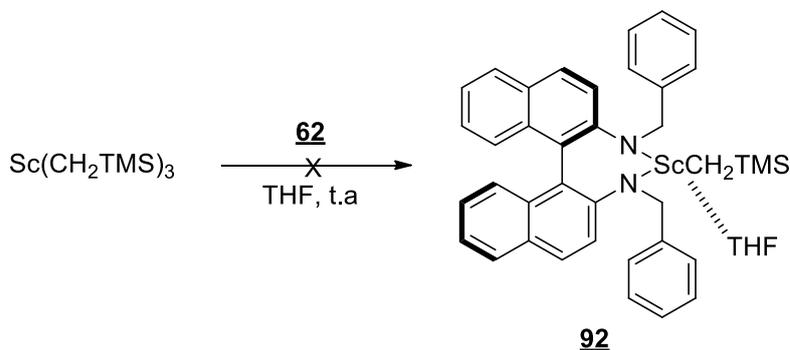
Lors de cette analyse, une différence de déplacement chimique de 97 ppm des atomes d'azote effectuant une coordination de type « ionique » est observée tandis qu'une différence de déplacement chimique de seulement -30 ppm est observée pour les atomes d'azote des pyridines. Cette plus faible différence de déplacement nous indique que les atomes d'azote des pyridines effectuent une coordination de type « associatif » avec le scandium. Ces résultats concordent avec les différences de déplacement observées pour des associations azote-palladium décrites dans la littérature¹⁵³.

Ce complexe **93** a aussi pu être recristallisé dans un mélange THF/toluène à basse température et la coordination des quatre atomes d'azote du ligand **63** est mise en évidence. Une molécule de THF est aussi coordonnée au scandium pour stabiliser le complexe.

Figure 225: Structure DRX du complexe **93**

Cette analyse par diffraction des rayons X nous indique qu'il s'agit d'un complexe monomérique avec un seul atome de scandium et d'un ligand **63**. L'atome de scandium est coordonné aux quatre atomes d'azote présents sur le ligand, à la chaîne alkyle ainsi qu'à une molécule de THF suivant une géométrie octaédrique. Comme attendu, les liaisons entre le scandium et les atomes d'azote de type amine sont plus courtes (2,125 et 2,105 Å) que les liaisons entre le scandium et les atomes d'azote des pyridines (2,360 et 2,350 Å). Ces longueurs de liaisons confirment la différence de coordination entre les deux types d'atomes d'azote. Ces résultats montrent l'accord entre les deux techniques d'analyses utilisées, que ce soit à l'état solide ou en solution.

De la même façon, le ligand **62** a été mis en présence avec le complexe alkyl neutre de scandium dans le THF à température ambiante.

Figure 226: Coordination du ligand **62** au complexe alkyl neutre de scandium dans le THF

La coordination du ligand **62** n'a pas lieu dans le THF, il semblerait que la présence des atomes d'azote supplémentaires permette de déplacer la coordination du THF. Il est probable que le solvant sature la sphère de coordination du métal et que la réaction ne peut avoir lieu. Etant donné la

différence de comportement des ligands **62** et **63**, une synthèse dans le toluène a alors été envisagée.

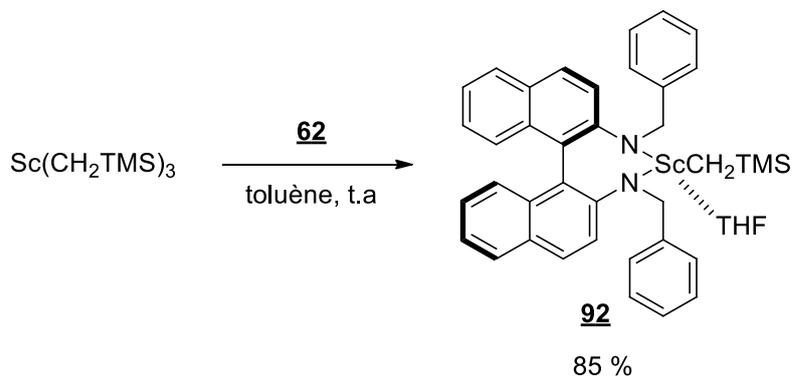


Figure 227: Coordination du ligand **62** au complexe alkyl neutre de scandium dans le toluène

Le complexe **92** a pu être synthétisé dans le toluène à température ambiante avec un rendement de 85 %. Afin d'observer la coordination des atomes d'azote sur le métal, des analyses RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ ont été effectuées dans le THF deutérié. Ce complexe est stable plusieurs jours en solution dans le THF après synthèse dans le toluène puis évaporation. La superposition des spectres du ligand **62** et du complexe **92** est illustrée dans la figure suivante.

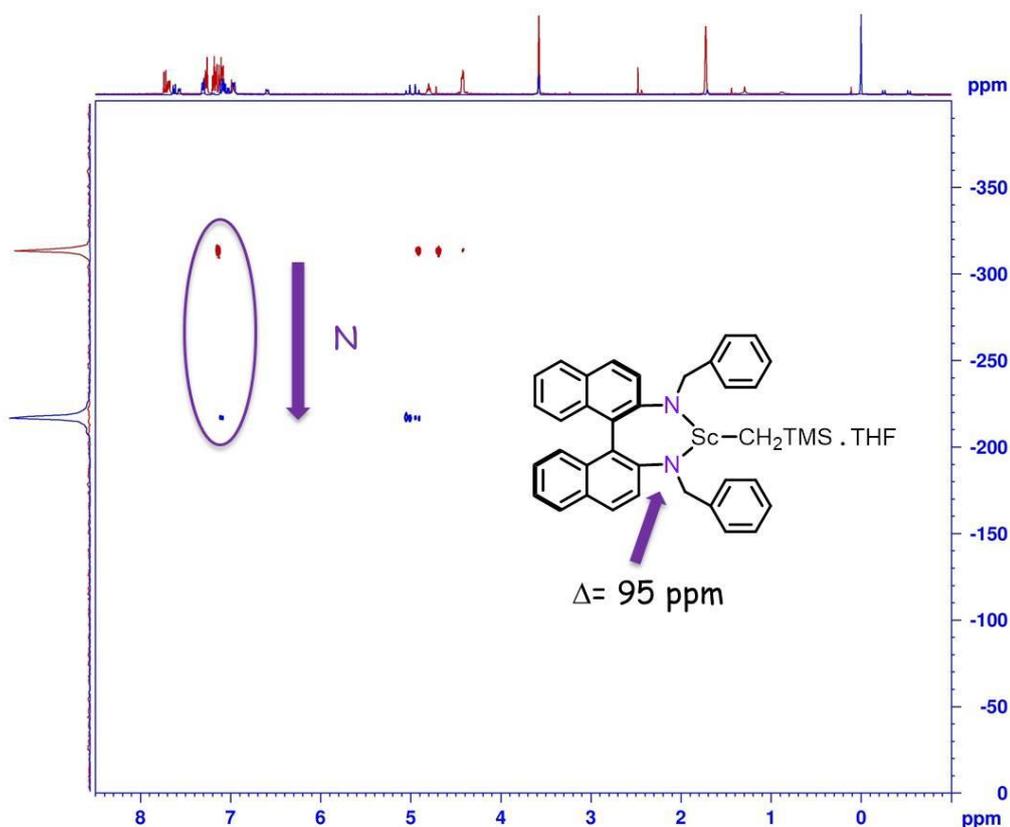


Figure 228: Superposition des spectres HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ du ligand **62** et du complexe **92**

Avec cette superposition des spectres RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$, la coordination des atomes d'azote sur le métal est évidente avec un déplacement des signaux des atomes d'azote de -312 ppm à -217 ppm, soit une différence de 95 ppm. Cette grande différence de déplacements chimique nous indique que la coordination des atomes d'azote sur le scandium est de type « ionique ». De la même façon, la coordination du ligand **90** au complexe alkyl neutre de scandium ne s'effectue que dans des solvants apolaires comme le toluène.

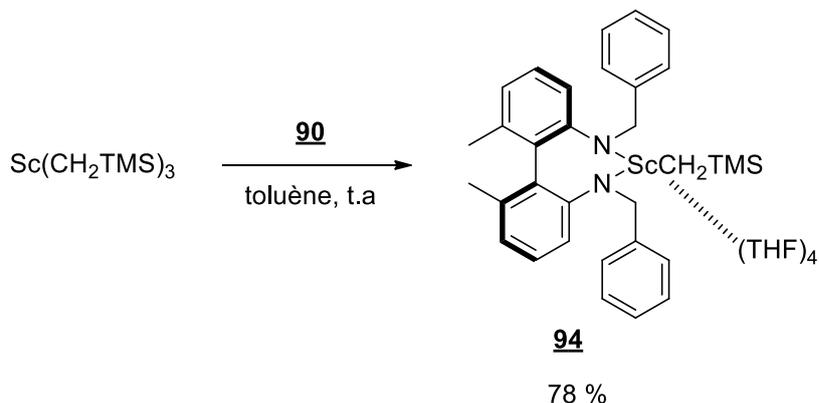


Figure 229: Coordination du ligand **90** au complexe alkyl neutre de scandium dans le toluène

Le complexe **94** est obtenu avec un rendement de 78 %. Les spectres RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ du ligand **90** et du complexe **94** ont aussi été enregistrés et les mêmes observations qu'avec le complexe **92** sont effectuées. Un déplacement de 106 ppm des atomes d'azote est observé, ce qui confirme une coordination de type « ionique » au scandium.

Logiquement, l'étude de la coordination du ligand **91** au complexe alkyl neutre de scandium a également été entreprise. Comme précédemment, pour le complexe **93**, la coordination ne s'effectue que dans le THF et une dégradation totale est observée lorsque la coordination est effectuée dans le toluène.

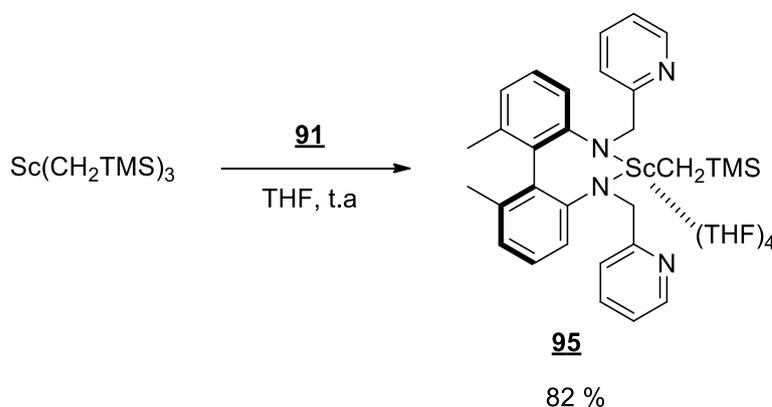


Figure 230: Coordination du ligand **91** au complexe alkyl neutre de scandium dans le THF

Le complexe **95** a été synthétisé avec un rendement de 82 %. Afin de vérifier la coordination des atomes d'azote des pyridines au scandium, les spectres RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ du ligand **91** et du complexe **95** ont été enregistrés. Un déplacement de 105 ppm des atomes d'azote effectuant une coordination de type « ionique » est observé alors qu'un déplacement de 15 ppm des atomes d'azote des pyridines est observé, ce qui confirme une coordination de type « associatif ».

A la vue des différences de déplacements chimiques entre les ligands et les complexes, on peut conclure que la coordination des atomes d'azote des pyridines dans le complexe **95** est moins forte que celle dans le complexe **93**. Les coordinations de type « ionique » sont également plus fortes dans les complexes **94** et **95** que dans les complexes **92** et **93**.

C. Tests catalytiques

Pour évaluer ces nouveaux complexes, un substrat de type amine δ -insaturée possédant un effet Thorpe-Ingold avec des groupements *gem*-diphényles a été synthétisé selon le schéma réactionnel suivant au départ du 2,2-diphénylacétonitrile.

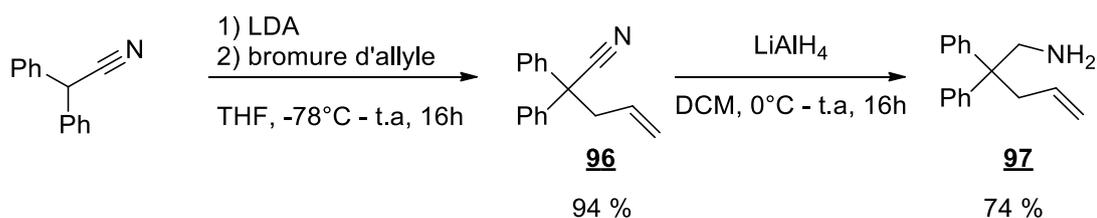
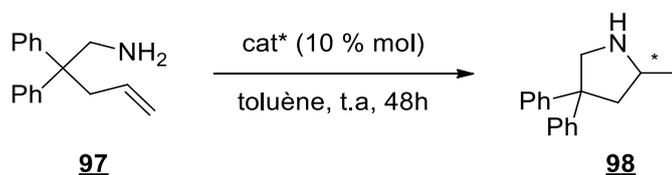


Figure 231: Synthèse de substrats de type amine δ -insaturée

Ce substrat **97** de type amine δ -insaturée a été obtenu en deux étapes avec un rendement global de 70 %. Une distillation de **97** est nécessaire avant son utilisation en catalyse.

Les complexes chiraux de terres rares possédant des ligands aminés ont été engagés dans la réaction de cyclisation du substrat **97**.



Entrée	Complexe	Conversion (%)	Excès énantiomériques (%)
1	92	>98	37 (S)
2	93	>98	48 (R)
3	94	>98	50 (S)
4	95	>98	33 (R)

Tableau 31: Cyclisation du substrat 96 avec des complexes chiraux de terres rares comportant des ligands aminés

La cyclisation du substrat **97** est totale quel que soit le complexe utilisé, mais les excès énantiomériques varient fortement.

En effet, lorsque la substitution est de type benzyle, l'énantiomère (*R*)^{a,154} est obtenu majoritairement avec des excès de 48 % et 33 % avec les complexes **93** et **95** respectivement, mais lorsque la substitution est de type méthylpyridine, c'est l'énantiomère (*S*) qui est obtenu préférentiellement avec des excès énantiomériques de 37 % et 50 % avec les complexes **92** et **94** respectivement. Cette sélectivité est étonnante et il est possible que cela vienne des coordinations supplémentaires apportées par les groupements pyridine qui force le substrat à adopter une autre position dans le site catalytique.

Les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC après addition d'un groupement benzyle sur l'atome d'azote¹⁵² comme représenté dans la figure suivante.



Figure 232: Représentation de l'addition d'un groupement benzyle sur l'atome d'azote pour la détermination des excès énantiomériques

Les complexes **92** à **95** ont aussi été évalués dans la réaction d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés. Pour cela, les cyclisations du 2-allylphénol et de l'alcool aliphatique **41** possédant un effet Thorpe-Ingold ont été étudiées avec chacun de ces complexes.

Cependant, aucune conversion n'est observée ; il semblerait que les substrats oxygénés engendrent une décooordination du ligand et que ce dernier sature la sphère de coordination du métal, inhibant donc la réaction d'hydroalcoxylation, comme dans le cas des amidures de Marks.

Ces premiers tests en hydroamination ont mis en lumière l'importance du design de ligand et la différence de sélectivité observée entre les ligands portant des groupements méthylpyridine ou benzyle.

Une fois ces tests préliminaires réalisés, l'étude s'est poursuivie au départ de substrats présentant un intérêt dans la mise en place de réaction tandem.

^a Déterminé par formation de l'ester de Mosher

D. Concept de ligand relai

Afin de prouver le concept de ligand relai, les deux réactions ainsi que l'étape de décoordination du ligand ont été étudiées¹⁵⁵. Ce travail s'inscrit dans la continuité du stage post-doctoral du Dr Alexandre Aillerie.

À la vue des résultats précédents ainsi que de l'expertise du laboratoire dans les molécules présentant un squelette pyridineméthylamine¹⁵⁶, le choix s'est porté sur l'utilisation du complexe **93** pour réaliser la première étape de cette étude.

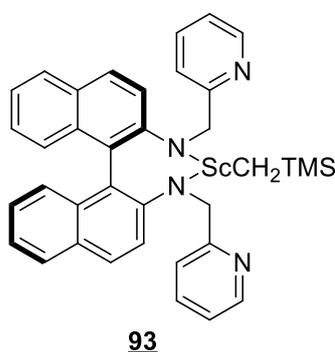


Figure 233: Représentation du complexe **93**

Dans un premier temps, l'optimisation de la réaction d'hydroamination intramoléculaire de diverses 2-alcynylanilines a été effectuée. Après divers essais, il a été montré qu'il est nécessaire d'utiliser une aniline tosylée ainsi qu'un groupement alkyl sur l'alcyne afin d'effectuer la cyclisation. Une optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée et a montré que la réaction doit s'effectuer à une température de 150°C pour obtenir l'indole **100** en 3h avec un rendement de 87 %.

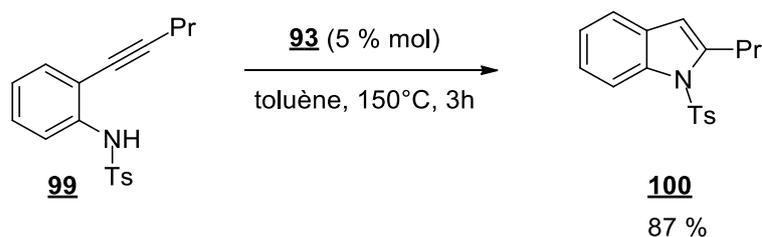


Figure 234: Réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcyne

Il est important de noter que la présence d'anilines tosylées est obligatoire pour permettre la cyclisation mais que cette réaction fonctionne encore, mais beaucoup plus lentement, lorsque qu'un groupement phényle est introduit à la place du propyle.

Après validation de la première étape, l'étude s'est penchée sur la deuxième réaction, qui est une alkylation de Friedel-Crafts.

Avant d'effectuer cette réaction, il a fallu synthétiser le ligand protoné ainsi que le caractériser. Pour cela, plusieurs agents protonants ont été testés et le meilleur s'est avéré être l'acide chlorhydrique anhydre (1M) dans le diéthyl éther.

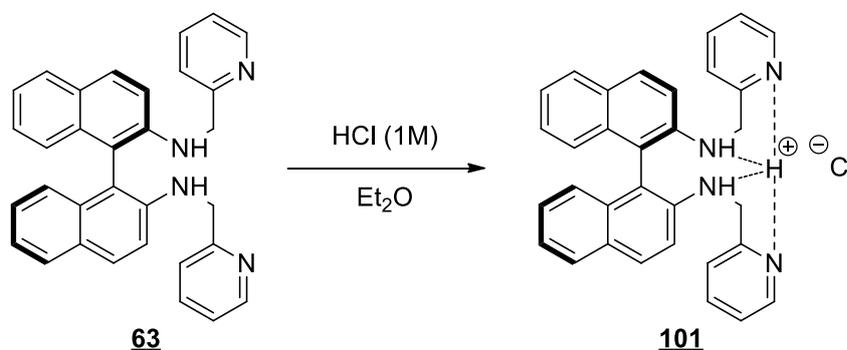


Figure 235: Etape de protonation du ligand **63**

Lors de cette étape de protonation du ligand **63** pour obtenir le composé **101**, un précipité blanc est observé. Après redissolution de ce précipité dans le nitrométhane, le spectre RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ est enregistré et la superposition avec le ligand **63** est illustrée dans la figure suivante.

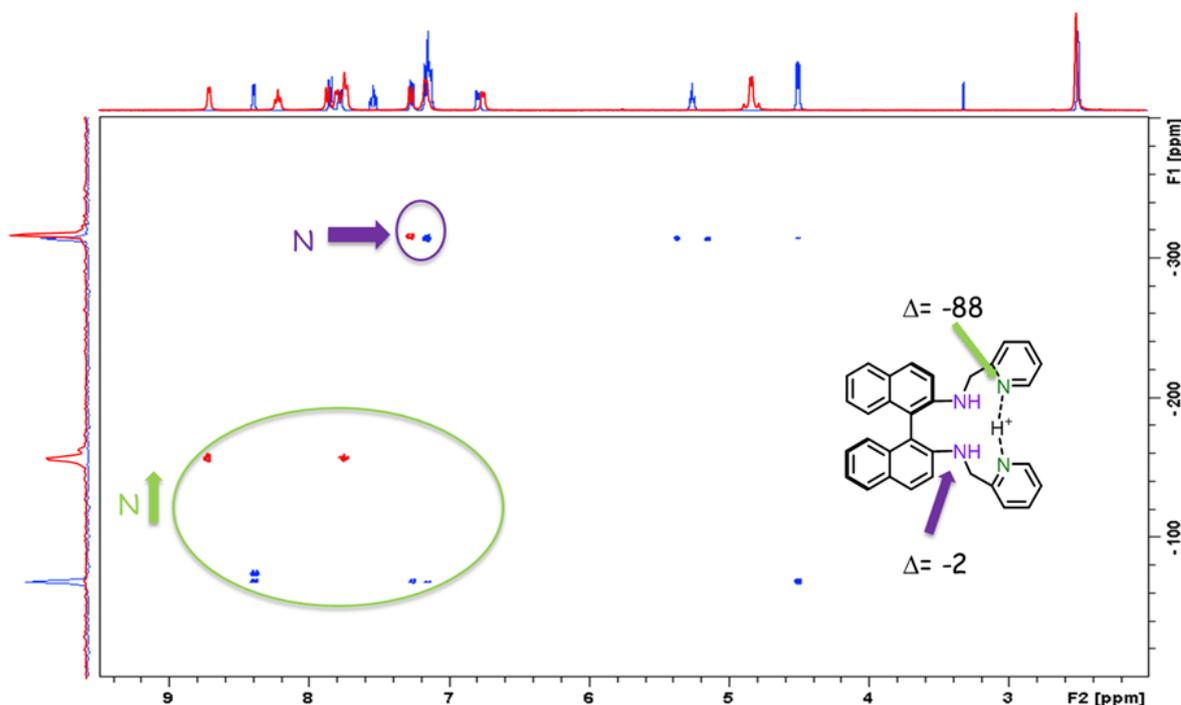


Figure 236: superposition des spectres RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ du ligand **63** et du ligand protoné **101**

Des variations de déplacements chimiques de -88 ppm des signaux correspondant aux atomes d'azote des pyridines et de -2 ppm pour les signaux correspondant aux atomes d'azote liés au squelette binaphthyl sont observés. Ces variations de déplacements chimiques indiquent une

coordination des quatre atomes d'azote de la molécule, avec une meilleure affinité pour les atomes d'azote des pyridines.

Après la caractérisation du ligand protoné **101**, celui-ci a été engagé dans la seconde étape comme organocatalyseur.

Dans cette réaction d'alkylation de Friedel-Crafts, le 3,3,3-trifluoropyruvate d'éthyle a réagi avec plusieurs dérivés de l'indole. Il a été avéré que l'indole ne doit pas posséder de substituant en position 1 pour obtenir une induction asymétrique.

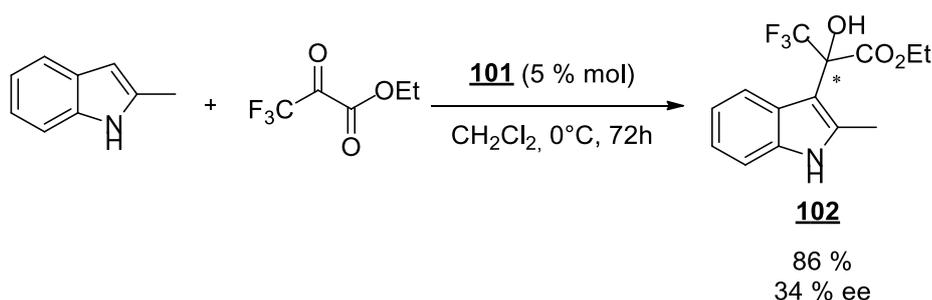


Figure 237: Réaction de Friedel-Crafts

Le ligand protoné **101** catalyse la réaction de Friedel-Crafts entre la 2-méthylindole et le 3,3,3-trifluoropyruvate d'éthyle avec un rendement de 86 % et un excès énantiomérique de 34 %.

Maintenant que les deux étapes de la réaction ont été validées, l'étape de décooordination du ligand a été examinée. Pour cela, plusieurs agents clivants ont été essayés et il s'est avéré que l'addition de trois équivalents de HCl (1M) était la façon la plus efficace de décoorder le ligand du scandium.

De plus, en ajoutant quatre équivalents de HCl au lieu de trois, on forme le ligand protoné **101** précédemment caractérisé.

Après l'étude des deux réactions de façon indépendante ainsi que des étapes de décooordination et protonation du ligand, ce système a été utilisé pour la catalyse relay de façon monotope.

Il a été montré que la réaction de Friedel-Crafts ne peut s'effectuer sur l'indole **100** synthétisé à l'issue de la première étape.

Pour prouver le concept de ligand relay, la première étape a été effectuée en formant l'indole **100**, puis le ligand protoné **101** a été formé et la 2-méthylindole ainsi que le 3,3,3-trifluoropyruvate d'éthyle ont été insérés dans le milieu réactionnel afin d'effectuer la seconde étape.

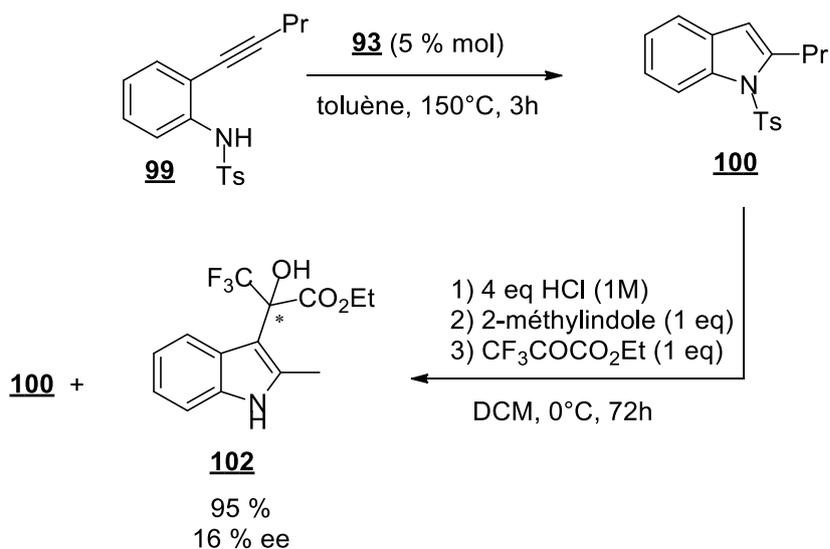


Figure 238: Réaction tandem hydroamination / alkylation de Friedel-Crafts

Le composé **102** est obtenu avec un rendement de 95 % et un excès énantiomérique de 16 %, ce qui confirme le rôle du ligand asymétrique. Le concept de ligand relais a été ainsi prouvé pour cette réaction tandem hydroamination / alkylation de Friedel-Crafts. La présence de l'indole **100**, synthétisé dans la première étape, influence la réaction car un excès énantiomérique plus faible de 16 % est obtenu. Ceci a été démontré dans une autre réaction de Friedel-Crafts entre le 2-méthyl indole et le trifluoropyruvate d'éthyle en présence du ligand chiral protoné et en ajoutant un équivalent du composé **100**.

Le complexe **95**, comportant un ligand de type biphényldiamine a aussi été utilisé dans cette réaction tandem.

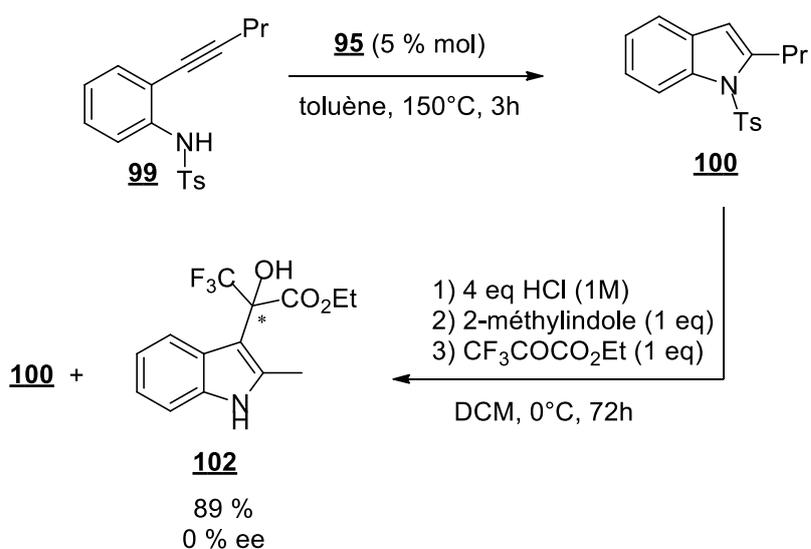


Figure 239: Réaction tandem hydroamination / alkylation de Friedel-Crafts

Avec ce système catalytique, le composé **102** est obtenu avec un rendement de 89 %. Cependant, l'utilisation du ligand **91** de type biphényldiamine n'induit aucun excès énantiomérique et un composé racémique est obtenu. Il est à noter que, dans des conditions cinétiques différentes, cette transformation peut se produire en l'absence de catalyseur.

E. Conclusion

De nouveaux complexes chiraux alkyls neutres de terres rares comportant des ligands azotés ont été synthétisés et caractérisés. L'influence des différents groupements en tant que substituants sur les atomes d'azote a été étudiée par RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ et la nature des coordinations entre les atomes d'azote et le métal ont été mises en évidence.

Ces nouveaux complexes ont été évalués dans la réaction d'hydroamination d'alcènes non activés avec des excès énantiomériques encourageants et une différence de sélectivité en fonction de la substitution sur l'amine du ligand a été prouvée.

De plus, Un nouveau concept de ligand relai a aussi été prouvé et rapporté dans la réaction tandem hydroamination / alkylation de Friedel-Crafts. C'est la première fois qu'un ligand chiral est utilisé en catalyse organométallique puis en tant qu'organocatalyseur dans une catalyse tandem.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Au cours de ce travail de thèse, nous avons étudié trois réactions, les réactions d'hydroalcoxylation intramoléculaire d'alcènes et d'allènes non activés ainsi que la réaction d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés catalysées par deux types de complexes de terres rares.

Ces réactions ont été catalysées par un complexe alkyl neutre de terre rare, qui présente des propriétés à la fois acide de Lewis et base de Brønsted ainsi que par des triflates de terres rares qui possèdent uniquement le caractère acide de Lewis mais plus important. Il est à noter que les triflates métalliques présentent une acidité de Lewis plus importante que celle des métaux liés à des groupements alkyles. Ce changement de système catalytique entraîne une différence de mécanisme réactionnel. En effet, lorsque les complexes alkyls neutres catalysent la réaction, l'espèce catalytique est un trialcoolate de terre rare et un mécanisme d'insertion de l'insaturation dans la liaison RE-O est envisagé tandis qu'avec les triflates de terres rares, un mécanisme de type acide de Brønsted assisté par un acide de Lewis se produit.

En version racémique, le complexe trialkyl neutre de scandium s'est montré actif dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes avec des phénols ainsi qu'avec des alcools aliphatiques avec ou sans groupements *gem*-diphényles. La présence de substituants sur la double liaison ne permet plus la cyclisation sauf pour un exemple où une conversion totale est obtenue. En ce qui concerne la cyclisation d'allénols, une différence de réactivité est apparue suivant la substitution de la double liaison terminale. En effet, la présence de substituants influe vers une cyclisation de type 5-*exo trig* tandis que sans substituants une cyclisation de type 6-*exo dig* est observée. La cyclisation d'acides carboxyliques est quant à elle impossible car il semblerait que le second atome d'oxygène se coordine au métal et ainsi empêche l'insertion de la double liaison dans la liaison scandium-oxygène.

Le triflate de scandium, quant à lui, s'est montré actif dans les réactions d'hydroalcoxylation et d'hydroacylalcoxylation d'alcènes non activés. Il est toutefois à remarquer que le scandium est le seul terre rare efficace dans ces réactions. Plusieurs types de substrats comme des phénols, des acides benzoïques, des alcools ou acides aliphatiques ont pu être cyclisés. Pour les alcénols, un diol a aussi été cyclisé permettant l'obtention d'un composé spirocyclique. Une réaction tandem réarrangement de Claisen – hydroalcoxylation a aussi été effectuée au départ d'allylphényl éthers. La limitation de ce système étant la version intermoléculaire qui favorise la polymérisation des oléfines. La réaction est très simple à mettre en œuvre car elle s'effectue à l'air libre. De plus, celle-ci est très efficace étant donné qu'une hydroalcoxylation de phénol allylique à l'échelle du gramme avec 1 % molaire de catalyseur a été effectuée avec succès.

Conclusion générale

La cyclisation d'allénols substitués sur la double liaison terminale par le triflate de scandium conduit majoritairement à un mélange de produits issus de cyclisation 5-*exo trig* et 6-*exo dig* tandis que la réaction d'allénols non substitués conduit intégralement à un éther cyclique issu d'une cyclisation 5-*exo trig*. Ce résultat confirme la différence de mécanisme réactionnel envisagé entre les deux systèmes catalytiques.

En version asymétrique, le triflate de scandium a été associé à plusieurs ligands chiraux via divers atomes comme l'oxygène, l'azote ou le phosphore. Néanmoins, ces associations n'ont pas permis d'accéder à des produits énanti-enrichis. Les complexes trialkyls de terres rares ont, quant à eux, été associés avec des ligands de type binaphtolate substitués en position 3 et 3' pour donner de nouveaux complexes monobinaphtolates monoalkyls de terres rares. Dans la réaction d'hydroalcoxylation d'alcènes non activés, un effet de ligand positif a été observé au niveau de l'activité des complexes et des excès énantiomériques allant jusqu'à 34 % ont pu être obtenus. Il s'agissait, au moment de l'obtention de ces résultats, le premier exemple de réaction d'hydroalcoxylation asymétrique d'alcènes non activés. De plus, les conditions réactionnelles de notre système catalytique restent plus douces que les exemples décrits dans la littérature, qui ne sont limités qu'à un type de substrats spécifiques.

Dans une dernière partie, les synthèses de nouveaux complexes asymétriques de terres rares possédant une acidité de Lewis élevée et un ligand chiral de type ionique ont été entreprises. Un nouveau complexe, comportant un ligand dérivé du binaphtolate et un seul ligand triflate, a aussi été synthétisé. Les analyses RMN des différents éléments nous laissent penser que le complexe souhaité est bien celui qui a été synthétisé.

Dans le cadre d'une collaboration avec le Pr. Prim de l'Institut Lavoisier de Versailles, des complexes alkyls neutres de terres rares comportant des ligands azotés ont également été synthétisés et caractérisés. L'influence des différents groupements en tant que substituants sur les atomes d'azote a été étudiée par RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ et la nature des coordinations entre les atomes d'azote et le métal ont été mises en évidence. Ces nouveaux complexes ont été évalués dans la réaction d'hydroamination d'alcènes non activés avec des excès énantiomériques encourageants et une différence de sélectivité en fonction de la substitution sur l'amine du ligand a été prouvée. Néanmoins, ces complexes ne se sont pas révélés actifs dans les réactions de formation de liaison carbone-oxygène. Toujours dans le cadre de notre collaboration, un nouveau concept de ligand relai a été rapporté dans la réaction tandem hydroamination / alkylation de Friedel-Crafts. C'est la première fois qu'un ligand chiral est utilisé en catalyse organométallique puis en tant qu'organocatalyseur dans une catalyse tandem.

EXPERIMENTAL PART

General Remarks

Apparatus:

¹H NMR spectra were recorded with Bruker AM 360, AM 300, AM 250 spectrometers, operating at 360, 300 and 250 MHz. Samples were dissolved in CDCl₃, C₆D₆, THF-d₈ or Toluene-d₈ and all data were reported in ppm with solvent signal as reference. All coupling constants (*J* values) are given in hertz (Hz). The abbreviations used are: s = singlet, br s = broad singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, ddd = doublet of doublet of doublet, ddt = doublet of doublet of triplet.

¹³C NMR spectra were recorded with Bruker AM 360, AM 300, AM 250 spectrometers, operating at 90, 75 and 62.5 MHz. Samples were dissolved in CDCl₃, C₆D₆, THF-d₈ or Toluene-d₈ and all data were reported in ppm with solvent signal as reference. ¹³C multiplicities were determined using a dept pulse sequence.

¹⁹F NMR spectra were recorded with Bruker AM 250 at 235 MHz in C₆D₆. Chemicals shifts were determined relative to CFCl₃ (internal standard).

³¹P NMR spectra were recorded with Bruker AM 250 at 101 MHz in CDCl₃. Chemicals shifts were determined relative to H₃PO₄ (internal standard).

Melting points were measured on a REICHERT system.

High resolution mass spectra (HRMS; ESI/Na) were measured with a BRUKER MicroTOFq spectrometer.

X-ray diffraction data were collected by using a Kappa X8 APPEX II BRUKER diffractometer with graphite-monochromated Mo_{Kα} radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Crystals were mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen gas stream at 100K. The temperature of the crystal was maintained at the selected value (100K) by means of a 700 series Cryostream cooling device within an accuracy of $\pm 1\text{K}$. The data were corrected for Lorentz polarization and absorption effects. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97 and refined F^2 by fullmatrix least-squares techniques using SHELXL-97 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.

Infrared spectra were recorded on a PERKIN ELMER one FT-IR spectrometer in CHCl₃ as KBr disks; absorptions were reported in cm⁻¹.

Experimental part

High performance liquid chromatography (HPLC) analyses were performed on a Pump JASCO PU 2089 with an UV detector and chiral stationary phase columns (Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, IA or IB, Lux-Amylose-2).

Supercritical fluid chromatography (SFC) analyses were performed with a Water Investigator with a PDA detector on a Lux-Cellulose-3 column.

Rare earth complexes were prepared and stored in a Jacomex glove-box. The levels of oxygen are kept below 3ppm. The water is not controlled.

Chromatography:

Analytical thin-layer chromatographies (TLC) were performed using plates of silica gel Merck Si 60 F₂₅₄. The revelations are made either by ultraviolet radiation or by using organic developer (phosphomolybdic acid, potassium permanganate or iodine).

Preparative thin-layer plates were prepared in the laboratory and using silica gel 60 PF₂₅₄.

Column chromatographies were performed with silica gel Merck Si 60.

Reagents and solvents:

All the substrates used for catalytic reaction in the glove box were distilled and degassed or recrystallized and kept under argon atmosphere.

Dichloromethane, dichloroethane, hexane and toluene were distilled on CaH₂. Tetrahydrofuran and Diethylether were distilled from sodium/benzophenone.

Deuterated benzene, toluene and tetrahydrofuran were dried with sodium/benzophenone and distilled by vacuum transferred.

All solvents were degassed by freeze prior to use. In the glove box, they were dried over MS 4Å.

MS 4Å used in reaction were dried for 4 hours at 600-800°C and for experiments in glove box under vacuum at 200°C three times for 15 minutes.

Reactions conditions:

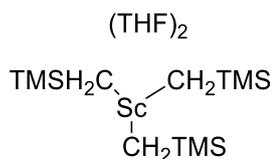
All catalytic experiments with alkyl rare earth complexes were carried out under argon atmosphere using glove box techniques. Glassware used was always stored in an oven for one hour before use.

EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 2

In this experimental part, the products are described in the following order:

- Rare earth complexes synthesis
- Preparation of substrates
- General procedure for catalysis
- Description of catalysis products

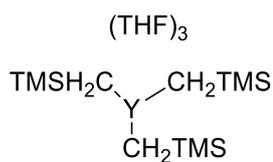
General procedure for preparation of rare earth trialkyl complexes¹¹²



52

In the glove box, $\text{ScCl}_3(\text{THF})_{3.5}$ (665 mg, 1.65 mmol) was suspended in a Schlenk tube in hexane (3 mL) and was stirred at room temperature for 15 minutes. To this solution was added slowly LiCH_2TMS (466 mg, 4.95 mmol, 3 eq) in hexane (3 mL). The Schlenk tube was immediately taken out of the glove box and cooled at 0°C. The solution was stirred for 3 hours at this temperature, to afford a white suspension. In the glove box, the suspension was then centrifuged and the white precipitate was filtered. The supernatant was concentrated and allowed to stand at -20°C for 3 days to afford white crystals as $\text{Sc}(\text{CH}_2\text{TMS})_3(\text{THF})_2$ (387 mg, 52 %).

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 4.00 (dd, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 8H_{THF}), 1.40 – 1.28 (m, 8H_{THF}), 0.41 – 0.19 (m, 27H), -0.21 (s, 6H).



70

In the glove box, $\text{YCl}_3(\text{THF})_{3.5}$ (738 mg, 1.65 mmol) was suspended in a Schlenk tube in hexane (3 mL) and was stirred at room temperature for 15 minutes. To this solution was added slowly LiCH_2TMS (466 mg, 4.95 mmol, 3 eq) in hexane (3 mL). The solution was stirred for 1 hour at room temperature, to afford a white suspension. In the glove box, the suspension was then centrifuged and the white precipitate was filtered. The supernatant was concentrated and allowed to stand at -20°C overnight to afford white crystals as $\text{Y}(\text{CH}_2\text{TMS})_3(\text{THF})_3$ (655 mg, 70 %).

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 3.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 12H_{THF}), 1.41 – 1.26 (m, 12H_{THF}), 0.30 (s, 27H), -0.68 (s, 6H).

Preparation of 1-(allyloxy)-4-(trifluoromethyl)benzene 2¹¹⁴

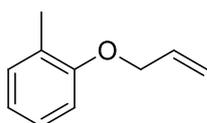
In a 250 mL round- bottomed flask, 4-trifluoromethylphenol (3 g, 18.5 mmol) was dissolved in DMF (60 mL). Water (1.5 mL), allyl bromide (2.1 mL, 24 mmol, 1.3 eq) and cesium carbonate (7 g, 21.6 mmol, 1.2 eq) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then concentrated under reduced pressure,. The residue obtained was diluted with water (400 mL), and extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The pure product was obtained as a colorless oil in 99% yield after purification by distillation under reduced pressure (T = 32°C, P = 0.042 mbar).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.43 (m, 2H), 6.98 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 6.17 – 5.91 (m, 1H), 5.47 – 5.23 (m, 2H), 4.57 (dt, J = 5.2, 1.5 Hz, 2H).

Preparation of other allylphenyl ether 11 and 12¹⁰⁴

In a 250 mL round- bottomed flask, substituted phenol (8.1 mmol) was dissolved in DMF (20 mL). Water (0.5 mL), allyl bromide (1 mL, 11.5 mmol, 1.4 eq) and potassium carbonate (1.7 g, 12 mmol, 1.5 eq) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure, diluted with water (400 mL), and extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The pure product was obtained in 99% yield after purification by distillation under reduced pressure.

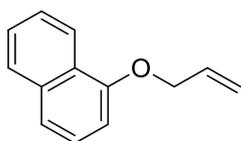
1-(allyloxy)-2-methylbenzene 11 :



Colorless oil, T_{eb} = 65°C / P = 5.3 mbar

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 17.1, 7.9 Hz, 2H), 6.07 (ddd, J = 22.2, 10.2, 5.0 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.0 Hz, 2H).

1-(allyloxy)naphthalene 12 :



Red oil, T_{eb} = 60°C / P = 0.013 mbar

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 – 8.25 (m, 1H), 7.90 – 7.72 (m, 1H), 7.56 – 7.30 (m, 4H), 6.83 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.19 (ddd, J = 22.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.0 Hz, 2H).

Preparation of 1-(allyloxy)-4-methoxybenzene 9¹⁰⁴

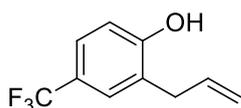
A suspension of NaH (0.39 g, 9.67 mmol, 1.2 eq) in dry THF (15 mL) was introduced in a 50 mL round-bottomed flask. To the stirring mixture, a solution of 4-methoxyphenol (1 g, 8.06 mmol) in THF (5 mL) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h, then allyl bromide (0.9 mL, 10.34 mmol, 1.3 eq) was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL) and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄ and solvents were removed under vacuum. The pure product was obtained as a yellow oil in 99% yield after purification by distillation under reduced pressure (T = 65°C, P = 0.013 mbar).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.93 – 6.79 (m, 4H), 6.06 (ddd, *J* = 22.5, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).

General procedure for Claisen Rearrangement¹¹⁴

In a 250 mL round-bottomed flask, 1-(allyloxy)-4-R-benzene (10.9 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (88 mL) under argon. BCl₃ (12.3 mL, 1M in hexane, 12.3 mmol, 1.1 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was poured onto ice and extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The pure product was obtained after purification by distillation under reduced pressure.

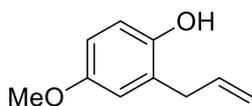
2-allyl-4-(trifluoromethyl)phenol 3 :



Colorless oil, 91% yield, T_{eb} = 42°C / P = 0.042 mbar

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (ddt, *J* = 16.7, 10.3, 6.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.24 – 5.13 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H).

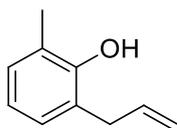
2-allyl-4-methoxyphenol 10 :



Yellow oil, 85% yield, T_{eb} = 45°C / P = 0.013 mbar

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.79 – 6.61 (m, 3H), 6.10 – 5.88 (m, 1H), 5.17 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H).

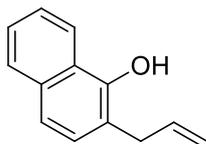
2-allyl-6-methylphenol 13 :



Orange oil, 82% yield, $T_{\text{eb}} = 82^{\circ}\text{C} / P = 5.3 \text{ mbar}$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.06 – 6.66 (m, 3H), 6.12 – 5.85 (m, 1H), 5.26 – 4.97 (m, 2H), 3.48 – 3.21 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

2-allylnaphthalen-1-ol 14 :



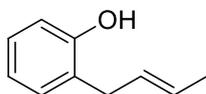
Red oil, 79% yield, $T_{\text{eb}} = 80^{\circ}\text{C} / P = 0.013 \text{ mbar}$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 – 8.13 (m, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.44 (ddd, $J = 15.7, 8.4, 2.3 \text{ Hz}$, 3H), 7.22 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.16 – 5.99 (m, 1H), 5.29 – 5.19 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H).

Preparation of substituted double bond allylic phenol 15, 16 and 17⁸⁷

To a stirring suspension of NaH (17.5 mmol, 1.1 eq) in toluene (25 mL) at 0°C was added a toluene (15 mL) solution of phenol (15.9 mmol, 1 eq). The mixture was charged with substituted allyl bromide (17.5 mmol, 1.1 eq) and allowed to warm at room temperature. After 24 h stirring, toluene was removed under reduced pressure and water (50 mL) and petroleum ether (50 mL) were added. The organic layer was then treated with 20% aqueous NaOH (3 x 20 mL) and “Claisen’s alkali” solution (20 mL; 6 g KOH in 5 mL H_2O diluted with 25 mL Methanol). The combined alkali layers were acidified with 6 N H_2SO_4 and extracted with Et_2O (3 x 50 mL). Combination of the organics, dried over MgSO_4 , concentrated in vacuum and purified by flash column chromatography on silica gel provided the *o*-substituted phenol.

2-(but-2-en-1-yl)phenol 15:



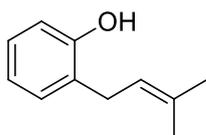
Pale yellow oil, 78% yield

$R_f = 0.26$ (EtOAc/pentane: 1/10)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.04 (m, 2H), 6.94 – 6.76 (m, 2H), 5.74 – 5.57 (m, 2H), 5.08 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.33 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.70 (dd, $J = 10.7, 8.9 \text{ Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 130.5, 129.1, 128.1, 127.8, 126.1, 121.1, 116.1, 34.5, 18.1.

2-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenol 16:

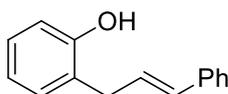


Yellow oil, 91% yield

$R_f = 0.46$ (EtOAc/pentane: 1/20)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.93 – 6.77 (m, 2H), 5.42 – 5.25 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.76 (dd, $J = 10.6, 9.2$ Hz, 6H).

2-cinnamylphenol 17:



Orange oil, 72% yield

$R_f = 0.16$ (EtOAc/pentane: 1/10)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37–7.27 (m, 4H), 7.23–7.13 (m, 3H), 6.91 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.39 (dt, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 154.2, 137.3, 131.7, 130.7, 128.7, 128.2, 128.1, 127.5, 126.4, 125.9, 121.2, 115.9, 34.2.

Preparation of Thorpe-Ingold effect substrates 7, 19, 21, 23 and 25

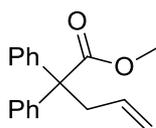
Method A¹⁵⁷:

To a suspension of NaH (127 mg, 5.3 mmol) in distilled DMF (10 mL) at 0°C was added a solution of the appropriate ester (4.42 mmol) in distilled DMF (5 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h before addition of substituted allyl bromide (5.3 mmol) and NaI (0.8 g, 5.3 mmol). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. Then, distilled water (30 mL) was added to the mixture and extracted by diethyl ether (3 x 40 mL). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

Method B¹⁵⁸:

To a solution of diisopropylamine (0.8 mL, 5.3 mmol) in THF (4 mL) at -78°C was added nBuLi (2.4 M in hexane, 2 mL, 4.85 mmol). This solution was allowed to stir at -78°C for 1h. Then, the appropriate ester (1 g, 4.42 mmol) in THF (2.5 mL) was added dropwise over 30 min. After the solution stirred 15 min, substituted allyl bromide (5.3 mmol) was added dropwise over 10 min. The reaction was warmed up to room temperature for 12h, and quenched by a solution of 3M HCl (5 mL). The aqueous layer was extracted by diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organics were washed with brine (8 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

methyl 2,2-diphenylpent-4-enoate 6:

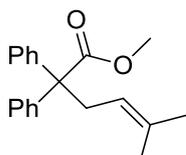


Method B: methyl 2,2-diphenylacetate (1g, 4.42 mmol), 3-bromoprop-1-ene (0.6 g, 5.3 mmol)

Colorless oil, 65% yield

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.14 (m, 10H), 5.73 – 5.49 (m, 1H), 5.01 – 4.85 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 2H).

methyl 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enoate 18:

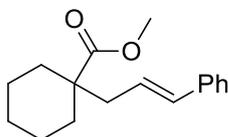


Method B: methyl 2,2-diphenylacetate (1g, 4.42 mmol), 1-bromo-3-methylbut-2-ene (0.8 g, 5.3 mmol)

Yellow oil, 69% yield

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.16 (m, 10H), 5.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

methyl 1-cinnamylcyclohexanecarboxylate 20:

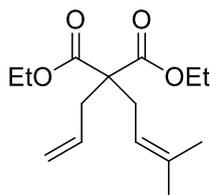


Method A: methyl cyclohexanecarboxylate (0.6g, 4.42 mmol), (3-bromoprop-1-en-1-yl)benzene (1.05g, 5.3 mmol)

Colorless oil, 52% yield

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.16 (m, 5H), 6.36 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.09 (dt, $J = 15.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.36 (dd, $J = 18.9, 6.0$ Hz, 2H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 1.82 (dd, $J = 52.1, 10.9$ Hz, 2H), 1.36 – 1.23 (m, 6H).

diethyl 2-allyl-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)malonate 22:



Method A: diethyl allylmalonate (0.9g, 4.42 mmol), 1-bromo-3-methylbut-2-ene (0.8g, 5.3 mmol)

Colorless liquid, 56% yield

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 5.74 – 5.57 (m, 1H), 5.09 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.02 – 4.90 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 4H), 2.60 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

Preparation of ethyl 2-allyl-5-methylhex-4-enoate 24^{108b}

In a 25 mL round-bottomed flask, diethyl 2-allyl-2-(3-methylbut-2-en-1-yl) malonate (2.68 g, 10 mmol) and NaCl (0.88g, 15 mmol, 1.5 eq) were combined in DMSO (11 mL) and 11 drops of water. The mixture was heated at 170°C with stirring for 14h. The reaction was cooled to room temperature and extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with water (4 x 25 mL) and brine (2 x 25 mL). The ether solution was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The pure ethyl 2-allyl-5-methylhex-4-enoate was obtained as a colorless oil in 92% yield after purification by distillation under reduced pressure ($T = 40^\circ\text{C}$ / $P = 0.013$ mbar).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 5.75 (ddt, J = 16.8, 10.1, 6.8 Hz, 1H), 5.11 – 4.95 (m, 3H), 4.24 – 3.99 (m, 2H), 2.52 – 2.08 (m, 5H), 1.68 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.24 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 3H).

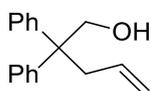
^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 175.29, 135.62, 133.72, 120.99, 116.60, 60.12, 45.64, 35.83, 30.31, 25.78, 17.79, 14.31.

HRMS-ESI (m/z): $[(M + \text{Na}^+)]$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$, 219.1361; found 219.1350

Reduction of esters 6, 18, 20, 22 and 24^{108b}

To a suspension of LiAlH_4 (218 mg, 5.74 mmol) in THF (20 mL) at 0°C was added the intermediate ester (2.87 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise over 10 min. the mixture was then allowed to warm up to room temperature and stirred for another 2 h. The mixture was cooled to 0°C and quenched by H_2O (1 mL), 15% aqueous NaOH (2 mL) and H_2O (3 mL). The reaction was filtered through Celite and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain the desired alcohol.

2,2-diphenylpent-4-en-1-ol 7:



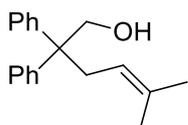
White solid, 99% yield

$R_f = 0.20$ (Et_2O /pentane: 1/5), $mp = 47^\circ\text{C}$

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 6.88 (m, 10H), 5.61 – 5.32 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 26.1, 13.5 Hz, 2H), 4.27 – 4.04 (m, 2H), 2.98 (d, J = 6.3 Hz, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ 174.7, 142.7, 134.4, 129.1, 128.0, 127.0, 118.4, 60.5, 52.5, 43.0

5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-ol 19:



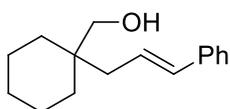
White solid, 99% yield

$R_f = 0.30$ (Et₂O/pentane: 1/5), mp = 51°C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.15 (m, 10H), 4.92 – 4.75 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 175.1, 142.9, 135.1, 129.2, 127.9, 126.9, 119.7, 60.9, 52.5, 37.1

1-cinnamylcyclohexylmethanol 21:



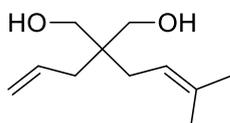
Colorless oil, 99% yield

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.17 (m, 5H), 6.44 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.34 – 6.21 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.28 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 10H).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 137.80, 132.34, 128.64, 127.15, 126.14, 68.94, 39.06, 38.64, 32.54, 26.52, 21.67.

HRMS-ESI (m/z): [(M + Na⁺)] calcd for C₁₆H₂₃ONa, 253.1563; found 253.1556

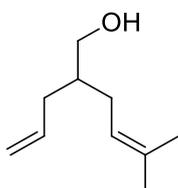
2-allyl-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)propane-1,3-diol 23:



Colorless oil, 99% yield

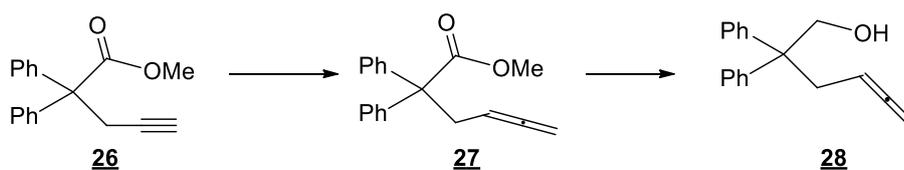
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.00 – 5.72 (m, 1H), 5.29 – 5.01 (m, 3H), 3.59 (s, 4H), 2.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

2-allyl-5-methylhex-4-en-1-ol 25:



Colorless oil, 99% yield

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddd, $J = 24.3, 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 5.10 – 4.95 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

Preparation of 2,2-diphenylhexa-4,5-dien-1-ol 28¹²⁷

A solution of methyl 2,2-diphenylacetate (6.79 g, 30 mmol, 1.0 equiv) in THF (40 ml) was added over 30 min to a solution of LDA (36.0 mmol, 1.2 equiv) in THF (50 ml) at -78°C and stirred for 30 min at the same temperature. The mixture was treated with propargyl bromide (80% in THF, 4.91 g, 33.0 mmol, 1.1 equiv), stirred for another 30 min, warmed slowly to r.t and stirred overnight. The resulting solution was quenched by saturated solution of NH_4Cl (50 mL). The combined organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated in vacuum. Methyl 2,2-diphenylpent-4-ynoate **26** was obtained as pale yellow oil in 54% yield after purification by column chromatography on silica gel.

$R_f = 0.38$ (EtOAc/pentane: 1/9)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.35-7.28 (m, 10 H), 3.76 (s, 3 H), 3.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 1.94 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H)

Methyl 2,2-diphenylpent-4-ynoate (4.2 g, 16.0 mmol, 1.0 equiv) was added to a suspension of paraformaldehyde (0.96 g, 32 mmol, 2 equiv), diisopropylamine (3.26 g, 32.0 mmol, 1.0 equiv) and CuBr (0.92 g, 6.4 mmol, 0.4 equiv) in dioxane (100 ml). The resulting mixture was refluxed for 15 h, cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The resulting residue was diluted with Et_2O (100 ml) and filtered through silica gel. The filtrate was concentrated under vacuum and chromatographed to give methyl 2,2-diphenylhexa-4,5-dienoate **27** (2.40 g, 32%) as pale yellow oil.

$R_f = 0.40$ (EtOAc/pentane: 1/20)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.36-7.21 (m, 10 H), 4.88 (m, 1 H), 4.45 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.12 (m, 2 H)

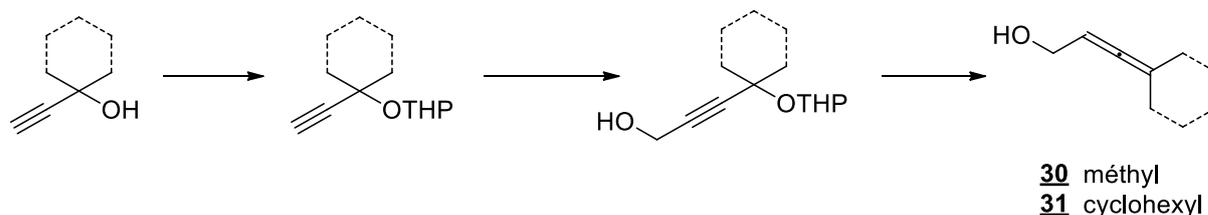
2,2-diphenylhexa-4,5-dienoate (1.96 g, 7.0 mmol, 1.0 equiv) in ether (20 ml) was added dropwise to a suspension of LiAlH_4 (532 mg, 14.0 mmol, 2 equiv) in ether (50 ml) at 0°C and the resulting suspension was stirred for 3 h at room temperature. The reaction mixture was treated with aqueous 1 M NaOH (30 mL) and filtered through silica gel. The filtrate was concentrated under vacuum to give 2,2-diphenylhexa-4,5-dien-1-ol **28** (1.77 g, 86%) as colorless oil.

$R_f = 0.55$ (EtOAc/pentane: 1/3)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.28-7.09 (m, 10 H); 4.63 (m, 1 H), 4.50 (m, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 1.27 (br s, 1 H)

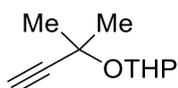
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 209.9, 145.1, 130.1, 128.5, 126.7, 85.9, 74.1, 68.3, 52.3, 36.5

Preparation of allenols 30 and 31¹⁵⁹



To a solution of pyridinium p-toluenesulfonate (PPTS) (1.78 g, 7.10 mmol, 5 mol %) in DCM (60 ml) were added the alcohol (143 mmol) and 3,4-dihydropyran (DHP) (50.0 g, 594 mmol). After being stirred at room temperature for 16 h, the volatile materials were removed under reduced pressure. The residue was taken up in Et_2O , washed with water, dried over MgSO_4 , and concentrated. Distillation under reduced pressure gave the pure corresponding ether.

2-((2-methylbut-3-yn-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran



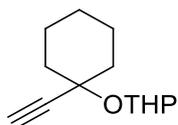
Colorless oil, 90% yield

$T_{\text{eb}} = 80^\circ\text{C} / P = 3.3 \text{ mbar}$

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.99 (m, 1 H), 3.91-3.85 (m, 1 H), 3.48-3.39 (m, 1 H), 2.37 (s, 1 H), 1.83-1.73(m, 1 H), 1.70-1.54 (m, 1 H), 1.51-1.39 (m, 10 H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 96.2, 86.4, 72.0, 71.0, 63.4, 29.8, 25.4, 20.5, 31.4, 30.6

2-((1-ethynylcyclohexyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran



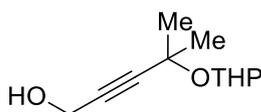
Colorless oil, 99% yield

$T_{\text{eb}} = 98^\circ\text{C} / P = 3.3 \text{ mbar}$

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.16-5.11 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 6H), 1.57-1.52 (m, 6H), 1.26-1.23 (m, 1H).

To a solution of the ether (47.6 mmol) in THF (150.0 ml) at -78°C was slowly added nbutyllithium (1.6 M hexane solution; 40 ml) over 30 min. HMPA (10.0 mL) was added to the mixture at 0°C , and then paraformaldehyde (2.86 g, 95.2 mmol) was added. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction was quenched by a phosphate buffer solution (pH 6.9), and the mixture was extracted with Et_2O ($3 \times 40 \text{ ml}$). The organic layer was washed (30 mL) with water, dried over MgSO_4 , and concentrated. Distillation under reduced pressure gave pure the desired product.

4-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy) pent-2-yn-1-ol



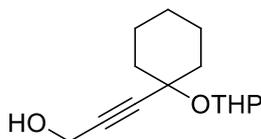
Colorless oil, 65% yield

$T_{eb} = 134^{\circ}\text{C} / 0.025 \text{ mbar}$

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.03-5.01 (m, 1 H), 4.28 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2 H), 3.96-3.90 (m, 1 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 1.87-1.78 (m, 1 H), 1.71-1.63 (m, 1 H), 1.55-1.48 (m, 10 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 95.7, 87.3, 82.8, 71.1, 63.0, 50.6, 31.9, 25.4, 20.1, 30.5, 30.0

3-(1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)cyclohexyl)prop-2-yn-1-ol



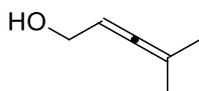
Colorless oil, 73% yield

$R_f = 0.37$ (EtOAc/pentane: 1/3)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.16-5.11 (m, 1H), 4.34 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 5H), 1.57-1.53 (m, 7H), 1.27-1.24 (m, 1H).

To an ether suspension (50 ml) of lithium aluminum hydride (2.86 g, 75.5 mmol) was added dropwise of intermediate ester (30.27 mmol) in Et_2O (30 mL) over 30 min. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction was quenched by addition of a mixture of Celite and sodium sulfate decahydrate ($v/v = 1/1$), and the mixture was filtrated. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was distilled under reduced pressure to give the pure desired product.

4-methylpenta-2,3-dien-1-ol 30:

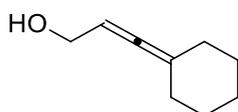


Colorless oil, 54% yield

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.22-5.13 (m, 1 H), 4.08-4.02 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 200.8, 96.2, 89.9, 61.1, 20.9, 20.7

3-cyclohexylideneprop-2-en-1-ol 31:



Colorless oil, 64% yield

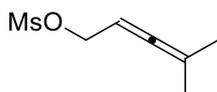
$R_f = 0.4$ (EtOAc/pentane: 1/3)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.16-5.12(m, 1H), 4.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.54 (m, 6H).

Preparation of allenyl mesylates 32 and 36

To an solution of 4-methylpenta-2,3-dien-1-ol (1.61 g, 16.3mmol), DMAP (0.2 g, 0.16 mmol) and triethylamine (3.43 ml, 24.2 mmol) were added methanesulfonyl chloride (1.56 ml, 20.2 mmol) at 0°C dropwise. After being stirred at same temperature for 4 h, the reaction was quenched by addition of a 1M HCl solution, and the mixture was extracted with Et_2O (3×20 ml). The combined organic layer was washed with saturated solution of Na_2CO_3 then brine and dried over MgSO_4 . The crude product was obtained after evaporated the solvent in vacuum without purification.

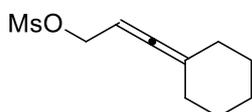
4-methylpenta-2,3-dien-1-yl methanesulfonate 32:



Yellow oil, 92% yield

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.16-5.13 (m, 1 H), 4.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H)

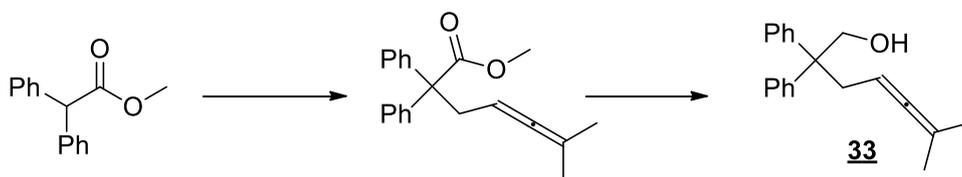
3-cyclohexylideneallyl methanesulfonate 36:



Colorless oil, 99% yield

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.16-5.13 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 4H), 1.59-1.54 (m, 6H).

Preparation of allene 33



To a suspension of NaH (79 mg, 3.28 mmol) in distilled DMF (10 ml) was added a solution of methyl 2,2-diphenylacetate (0.37g, 1.64 mmol) in distilled DMF (5 ml). The resulting mixture was stirred for 1 h before addition of a solution of 4-methylpenta-2,3-dien-1-yl methanesulfonate (0.29g,

1.64 mmol) in DMF (5 ml) and NaI (0.25 g, 1.64 mmol). The resulting mixture was stirred overnight and then was added distilled water (30 ml). The mixture was extracted by Et₂O (3 × 40 ml). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. The pure product, methyl 6-methyl-2,2-diphenylhepta-4,5-dienoate, was obtained after distillation under reduced pressure (0.08225mbar, 160°C) in 52% yield.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.34-7.29 (m, 10 H_{Ar}), 4.74 (m, 1 H). 3.73 (s, 3 H), 3.10 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.51 (d, J = 2.8 Hz, 6 H)

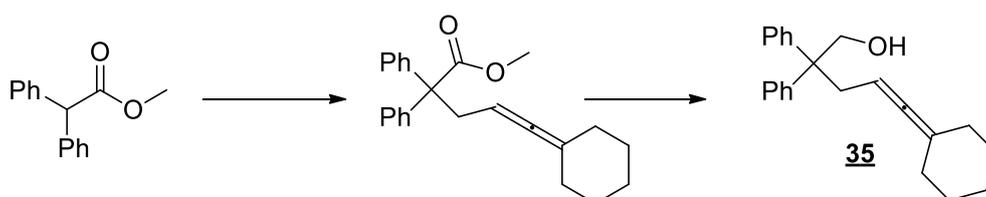
Methyl 6-methyl-2,2-diphenylhepta-4,5-dienoate (0.52 g, 1.64 mmol) in ether (5 ml) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (0.13 g, 3.28 mmol) in ether (10 ml) at 0°C and the resulting suspension was stirred for 3 h. The reaction mixture was treated with aqueous NaOH and filtered through silica gel. The filtrate was concentrated under vacuum to give pure product (0.46 g, 99%) as colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.34-7.21 (m, 10 H_{Ar}), 4.63 (m, 1 H). 4.23 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.89 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 1.58 (d, J = 3.2 Hz, 6 H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 203.7, 145.4, 128.5, 128.4, 126.6, 84.6, 68.6, 52.4, 37.6, 29.9, 20.6

HRMS: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₂NaO 301.1563 found 301.1553

Preparation of allene 35



To a stirred solution of 3-cyclohexylideneprop-2-en-1-ol **31** (2.5 g, 18.5 mmol), DMAP (226 mg, 1.85 mmol) and pyridine (1.79 mL, 22.2 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C, benzoyl chloride (3.2 mL, 27.8 mmol) was added dropwise. After stirring overnight at room temperature, the resulting suspension was diluted with CH₂Cl₂ (100 mL), washed with 1N HCl (2 x 50 mL), water (50 mL) and aq. NaHCO₃ (50 mL). The organic extracts were combined, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give **34** as pale yellow oil.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.01-8.15 (m, 2H), 7.50-7.67 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.74 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.10-2.13 (m, 4H), 1.43-1.56 (m, 6H).

At -78 °C, LHMDS (1 M in THF, 50.7 mL, 50.7 mmol) was added dropwise, over 1 h, to a solution of methyl 2,2-diphenylacetate (11.5 g, 50.7 mmol) in dry THF (100 mL). Stirring was continued for 2 hours at -78 °C. Meanwhile, a mixture of Pd₂(dba)₃ (0.583 g, 10 mol%) and PPh₃ (0.798 g, 30 mol%) was stirred in dry THF (30 mL) for 1 h at room temperature. **34** (2.5 g, 10.1 mmol) was added to this catalytic mixture and stirred for a further 2 h, before the mixture was transferred by syringe into the first solution at -78 °C. The combined mixture was warmed to room temperature stirred overnight. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl and extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Pentane/EtOAc 20/1) to afford the desired product as colorless oil in 64% yield.

R_f = 0.38 (EtOAc/pentane: 1/20)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.17 (m, 10H), 4.70 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.45 (s, 6H).

Methyl 6-cyclohexyl-2,2-diphenylhepta-4,5-dienoate (0.52 g, 1.64 mmol) in ether (5 ml) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (0.13 g, 3.28 mmol) in ether (10 ml) at 0°C and the resulting suspension was stirred for 3 h. The reaction mixture was treated with aqueous NaOH and filtered through silica gel. The filtrate was concentrated under vacuum to give pure product (0.46 g, 99%) as a white solid.

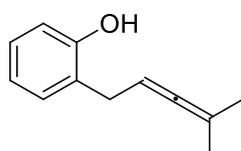
R_f = 0.13 (EtOAc/pentane: 1/20), mp = 52°C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.14 (m, 10H), 4.62 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.55 – 1.40 (m, 6H).

Preparation of allenic phenol¹¹⁵

To a stirring suspension of NaH (17.5 mmol, 1.1 eq) in toluene (25 mL) at 0°C was added a solution of phenol (15.9 mmol, 1 eq) in toluene (15 mL). The mixture was charged with **32** or **36** (17.5 mmol, 1.1 eq) and allowed to warm at room temperature. After 24 h stirring, the reaction mixture was quenched with cold water (100 mL) and extracted with Et₂O (3 x 50 mL). Combination of the organics, drying over MgSO₄, concentration in vacuum and purified by flash column chromatography on silica gel provided the *o*-substituted phenol.

2-(4-methylpenta-2,3-dien-1-yl)phenol 37:



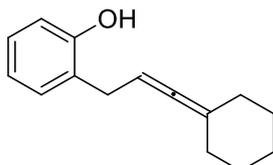
Colorless oil, 22% yield

$R_f = 0.5$ (EtOAc/pentane: 1/9)

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.10-7.15 (m, 2H), 6.81-6.87 (m, 2H), 5.15-5.11 (m, 1H), 3.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 130.3, 128.1, 126.1, 120.9, 116.1, 115.9, 97.2, 87.4, 60.6, 21.3, 20.7, 14.4.

2-(3-cyclohexylideneallyl)phenol 38:



Colorless oil, 30% yield

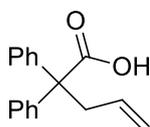
$R_f = 0.42$ (EtOAc/pentane: 1/9)

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.16-7.10 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 5.17-5.14 (m, 1H), 3.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.13-2.09 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 6H).

Preparation of carboxylic acids¹⁶⁰

To a solution of diisopropylamine (1.8 mL, 13 mmol) in THF (3 mL) at 0 °C was slowly added n-BuLi (2.5 M in hexane, 5 mL, 12.5 mmol), and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. To the solution was added diphenylacetic acid (1.06 g, 5.0 mmol) in THF (6 mL), and the reaction was stirred at 45 °C for 1.5 h. Allyl bromide (0.9 mL, 10 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred at 45 °C overnight. The reaction was quenched with H_2O and the aqueous layer was washed with Et_2O . The aqueous layer was acidified with aq. HCl, and it was extracted with Et_2O three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated on a rotary evaporator.

2,2-diphenylpent-4-enoic acid 41:

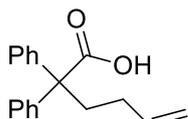


White solid, 85% yield

mp = 142 °C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.19 (m, 10H), 5.59 (ddd, $J = 16.8, 14.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.01 – 4.86 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

2,2-diphenylhex-5-enoic acid 42:

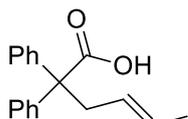


White solid, 78% yield

$R_f = 0.3$ (EtOAc/pentane: 1/5), mp = 133°C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 11.9$ Hz, 10H), 5.76 (dt, $J = 16.7, 6.5$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.45 (dd, $J = 10.3, 6.2$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

2,2-diphenylhex-4-enoic acid 43:



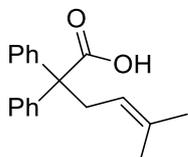
White solid, 84% yield

$R_f = 0.2$ (EtOAc/pentane: 1/5), mp = 122°C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.18 (m, 10H), 5.35–5.18 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 179.74, 142.28, 129.50, 129.27, 127.94, 127.09, 126.12, 60.63, 41.45, 18.12.

5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enoic acid 44:

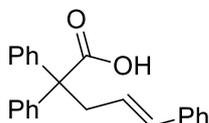


White solid, 91% yield

$R_f = 0.2$ (EtOAc/pentane: 1/5), mp = 140°C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.11 (m, 10H), 5.03 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

2,2,5-triphenylpent-4-enoic acid 46:



White solid, 65% yield

mp = 147°C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.14 (m, 15H), 6.27 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.12–5.87 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 180.34, 142.05, 138.05, 129.25, 128.81, 128.50, 128.09, 127.56, 127.24, 126.21, 125.79, 60.85, 41.72.

Preparation of 2-allyl-5-methylhex-4-enoic acid 47

Following a reported procedure¹⁶¹, ethyl 2-allyl-5-methylhex-4-enoate (1.9 g, 9.7 mmol) was dissolved in EtOH (42 mL). 2 M NaOH (30 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4h. EtOH was then removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 30 mL); it was acidified to pH 3 with 2 M HCl and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuum to afford 2-allyl-5-methylhex-4-enoic acid **47** in 57 % yield as colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 5.19 – 4.96 (m, 3H), 3.97 – 3.55 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 180.11, 134.47, 120.77, 117.99, 117.08, 45.45, 35.56, 30.14, 27.56, 17.93.

General procedure for catalysis

Procedure 1: Triflate Procedure

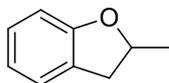
In a sealed reaction tube, the appropriate alkene (1 mmol) was dissolved in dry toluene (2 mL). Scandium triflate (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) was added and the reaction mixture was heated at 110°C for 16h. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Procedure 2: Tri-alkyl procedure

The appropriate alkene substrate (0.2 mmol) was dissolved in deuterated toluene (0.2 mL) in the glovebox. The rare earth catalyst (0.02 mmol, 10 mol%) dissolved in deuterated toluene was introduced into a J. Young NMR tube equipped with a Teflon valve, and the substrate solution was then introduced. The NMR tube was heated out the glovebox at 150°C. After completion of the reaction monitored by ¹H NMR, the reaction mixture was quenched with methanol and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Products characterization

2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran 1



Procedure 1:

2-allylphenol (134 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 97% yield

Procedure 2:

2-allylphenol (26.8 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 89% conversion

Colorless oil

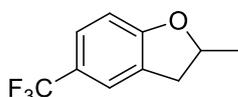
$R_f = 0.71$ (Et₂O/pentane: 1/20)

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.01 – 4.86 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 15.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 159.7, 128.1, 127.2, 125.1, 120.3, 109.5, 79.7, 37.3, 21.9.

HPLC: OJ-H column (iPrOH/hexane 1/99; 0.5 mL.min⁻¹, λ 230 nm, 20°C): 9.58min (major), 10.17 min (minor).

2-methyl-5-(trifluoromethyl)-2,3-dihydrobenzofuran 4



Procedure 1:

2-allyl-4-(trifluoromethyl)phenol (202 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 83% yield

Procedure 2:

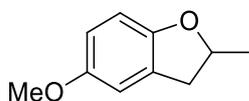
2-allyl-4-(trifluoromethyl)phenol (40.4 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 99% conversion

Yellow oil

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 14.8, 9.5$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

HPLC: AD-H column (EtOH/hexane 2/98; 1 mL.min⁻¹, λ 268 nm, 10°C): 6.38 min (major), 7.27 min (minor).

5-methoxy-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran



Procedure 1:

2-allyl-4-methoxyphenol (164 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 85% yield

Procedure 2:

2-allyl-4-methoxyphenol (32.8 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 57% conversion

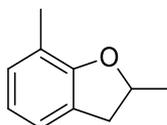
Colorless oil

R_f = 0.18 (Et₂O/pentane: 1/50)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (m, 3H), 5.03 – 4.77 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.31 (dd, *J* = 15.7, 8.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 15.6, 7.3 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

HPLC: OJ-H column (EtOH/hexane 5/95; 1 mL.min⁻¹, λ 230 nm, 25°C): 6.85 min (major), 7.83 min (minor).

2,7-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran



Procedure 1:

2-allyl-6-methylphenol (148 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 67% yield

Procedure 2:

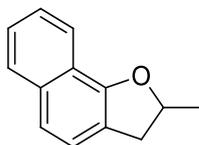
2-allyl-6-methylphenol (29.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

Colorless oil

R_f = 0.46 (Et₂O/pentane: 1/50)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.00 – 4.84 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 15.3, 8.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.53 – 1.43 (m, 3H).

2-methyl-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]furan



Procedure 1:

2-allylnaphthalen-1-ol (184 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 56% yield

Procedure 2:

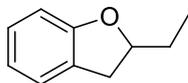
2-allylnaphthalen-1-ol (36.8 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

Red oil

$R_f = 0.30$ (EtOAc/pentane: 1/10)

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.37 (m, 6H), 5.27 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 6.2$ Hz 3H).

2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran



Procedure 1:

2-(but-2-en-1-yl)phenol (148 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 85% yield

Procedure 2:

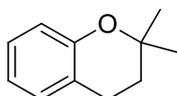
2-(but-2-en-1-yl)phenol (29.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 42% yield

Colorless oil

$R_f = 0.50$ (Et_2O /pentane: 1/50)

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.12 – 6.93 (m, 4H), 4.81 – 4.70 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 15.5, 8.9$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 15.5, 7.3$ Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

2,2-dimethylchroman



Procedure 1:

2-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenol (162 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 84% yield

Procedure 2:

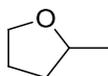
2-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenol (32.4 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 92% yield

Colorless oil

$R_f = 0.20$ (Et₂O/pentane: 1/50)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 – 7.01 (m, 2H), 6.90 – 6.77 (m, 2H), 2.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.43 – 1.33 (m, 6H).

2-methyltetrahydrofuran 5



Procedure 1:

pent-4-en-1-ol (86 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 99% conversion

Procedure 2:

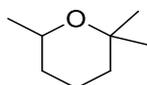
pent-4-en-1-ol (17.2 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 22% conversion

Colorless liquid

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (dd, $J = 15.2, 6.2$ Hz, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 2.05 – 1.79 (m, 4H), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 75.4, 67.9, 33.3, 26.1, 21.2.

2,2,6-trimethyltetrahydro-2H-pyran



Procedure 1:

6-methylhept-5-en-2-ol (128 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 99% conversion

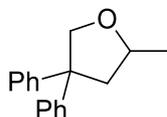
Procedure 2:

6-methylhept-5-en-2-ol (25.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

Colorless oil

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (m, 1H), 1.70 – 1.35 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

2-methyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran 8



Procedure 1:

2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (238 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 89% yield

Procedure 2:

2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (47.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 41% conversion

White solid

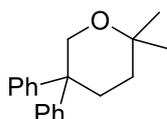
$R_f = 0.57$ (EtOAc/pentane: 1/5), mp = 43°C

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.13 (m, 10H), 4.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 2H), 2.67 (dd, $J = 12.1, 5.7$ Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 146.6, 146.5, 128.6, 128.5, 127.4 (2C), 126.6, 126.4, 77.1, 75.0, 56.6, 46.8, 21.6.

HPLC: OJ-H column (EtOH/hexane 10/90; 1 mL.min $^{-1}$, λ 210 nm, 25°C): 7.88 min (major), 9.33 min (minor).

2,2-dimethyl-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran



Procedure 1:

5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-ol (266 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 91% yield

Procedure 2:

5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-ol (53.2 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

White solid

$R_f = 0.47$ (EtOAc/pentane: 1/10), mp = 85°C

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.10 (m, 10H), 4.10 (s, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 146.6, 128.3, 128.1, 126.1, 71.4, 69.2, 46.1, 32.8, 31.0, 26.5.

3,8,8-trimethyl-2,7-dioxaspiro[4.5]decane



Procedure 1:

2-allyl-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)propane-1,3-diol (184 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 99% conversion

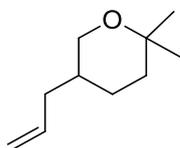
Procedure 2:

2-allyl-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)propane-1,3-diol (36.8 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

Colorless oil

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.16 – 2.07 (dd, $J = 12.1, 6.4$ Hz, 1H), 1.77 (dd, $J = 12.5, 6.1$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

5-allyl-2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran



Procedure 1:

2-allyl-5-methylhex-4-en-1-ol (154 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 99% conversion

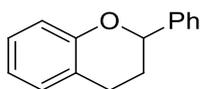
Procedure 2:

2-allyl-5-methylhex-4-en-1-ol (30.8 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 17% conversion

Colorless oil

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 5.89 – 5.67 (m, 1H), 5.10 – 4.96 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.38 – 3.20 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 2H), 1.52 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

2-phenylchroman



Procedure 1:

2-cinnamylphenol (210 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 43% yield

Procedure 2:

2-cinnamylphenol (42 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

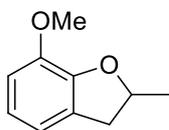
White solid

$R_f = 0.62$ (EtOAc/pentane: 1/5), mp = 41°C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.38 (m, 5H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 5.09 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 11.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.29 – 2.04 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 155.3, 142.0, 129.7, 128.7, 128.0, 127.5, 126.2, 122.0, 120.5, 117.1, 78.0, 30.2, 25.3.

7-methoxy-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran



Procedure 1:

2-allyl-6-methoxyphenol (164 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 88% yield

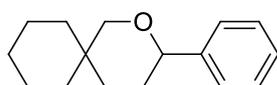
Procedure 2:

2-allyl-6-methoxyphenol (32.8 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

Colorless oil

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 6.86 – 6.66 (m, 4H), 5.04 – 4.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.3, 8.1$ Hz, 1H), 1.55 – 1.49 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

3-phenyl-2-oxaspiro[5.5]undecane



Procedure 1:

1-cinnamylcyclohexylmethanol (230 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 72% yield

Procedure 2:

1-cinnamylcyclohexylmethanol (46 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

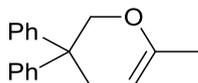
Colorless oil

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.22 (m, 5H), 4.24 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.91 – 1.32 (m, 14H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 143.40, 128.41, 127.42, 126.05, 80.88, 36.78, 34.79, 32.19, 31.42, 29.85, 27.01, 21.73.

HRMS-ESI (m/z): [(M + Na $^+$)] calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ONa}$, 253.1563; found 253.1557

6-methyl-3,3-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyran 29



Procedure 2:

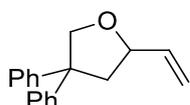
2,2-diphenylhexa-4,5-dien-1-ol (50 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL)

Yellow oil, 99% conversion

R_f = 0.65 (EtOAc/pentane: 1/5)

^1H NMR (250 MHz, Tol-d_8) δ (ppm) 7.19-6.97 (m, 10 H), 4.48 (m, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 2.59 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H)

4,4-diphenyl-2-vinyltetrahydrofuran



Procedure 1:

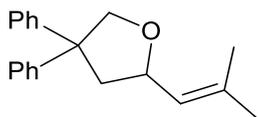
2,2-diphenylhexa-4,5-dien-1-ol (250 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL)

Colorless oil, 85% yield

R_f = 0.26 (EtOAc/pentane: 1/20)

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.40-7.17 (m, 10H), 5.93 (ddd, J = 6.9, 10.2, 17.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 5.9, 12.1 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 9.7, 12.1 Hz, 1H).

2-(2-methylprop-1-en-1-yl)-4,4-diphenyltetrahydrofuran



Procedure 1:

6-methyl-2,2-diphenylhepta-4,5-dien-1-ol (278 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 40% yield

Procedure 2:

6-methyl-2,2-diphenylhepta-4,5-dien-1-ol (55.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 50% conversion

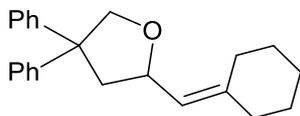
Yellow oil

$R_f = 0.12$ (EtOAc/pentane: 1/90)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, Tol- d_8) δ (ppm) 7.30-7.02 (m, 10 H), 4.56 (m, 1 H), 4.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H)

HPLC: AD-H column (iPrOH/hexane 2/98; 0.7 mL.min $^{-1}$, λ 254 nm, 20°C): 7.32 min (major), 8.37 min (minor).

2-(cyclohexylidenemethyl)-4,4-diphenyltetrahydrofuran



Procedure 1:

5-cyclohexylidene-2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (318 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 50% conversion

Procedure 2:

5-cyclohexylidene-2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (63.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

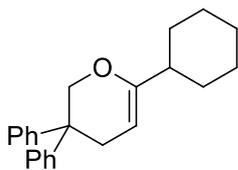
colorless oil

$R_f = 0.31$ (EtOAc/pentane: 1/20)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.10 (m, 10H), 5.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.77 (td, $J = 9.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 8.7, 8.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 11.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 12.2, 9.7$ Hz, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 4H), 1.53 (s, 6H).

HPLC: Lux-Amy-2 column (iPrOH/hexane 10/90; 0.5 mL.min $^{-1}$, λ 215 nm, 20°C): 10.47 min (major), 13.68 min (minor).

6-cyclohexyl-3,3-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyran



Procedure 1:

5-cyclohexylidene-2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (318 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 50% conversion

Procedure 2:

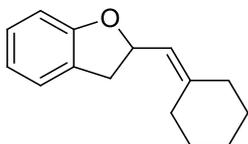
5-cyclohexylidene-2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (63.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

White solid

$R_f = 0.28$ (EtOAc/pentane: 1/20), mp = 82°C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.14 (m, 10H), 5.58 – 5.45 (m, 1H), 4.63 (dd, $J = 8.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.31 – 4.09 (m, 1H), 2.63 (ddd, $J = 12.1, 5.8, 0.9$ Hz, 1H), 2.35 (dt, $J = 9.4, 5.8$ Hz, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.71 – 1.48 (m, 10H).

2-(cyclohexylidenemethyl)-2,3-dihydrobenzofuran



Procedure 1:

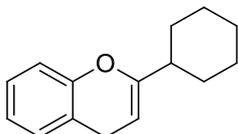
2-(3-cyclohexylideneallyl)phenol (214 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 60% conversion

Procedure 2:

2-(3-cyclohexylideneallyl)phenol (42.8 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), 49% conversion

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 5.6, 3.3$ Hz, 2H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 15.3, 7.5$ Hz, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.50 (m, 10H).

2-cyclohexyl-4H-chromene



Procedure 1:

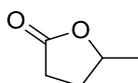
2-(3-cyclohexylideneallyl)phenol (214 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 40% conversion

Procedure 2:

2-(3-cyclohexylideneallyl)phenol (42.8 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), no conversion

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 – 7.00 (m, 2H), 6.89 – 6.74 (m, 2H), 4.98 – 4.84 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 15.7, 8.9$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 14.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.18 – 1.87 (m, 11).

5-methyldihydrofuran-2(3H)-one 39



Procedure 1:

pent-4-enoic acid (100 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 99% conversion

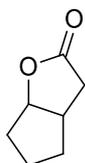
Procedure 2:

pent-4-enoic acid (25 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

Colorless oil

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 4.80 – 4.55 (m, 1H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 2.37 (dt, $J = 19.2, 6.5$ Hz, 1H), 1.85 (ddd, $J = 17.5, 12.5, 9.3$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

hexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one 40



Procedure 1:

2-(cyclopent-2-en-1-yl)acetic acid (126 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 79% conversion

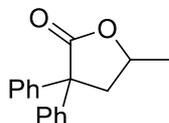
Procedure 2:

2-(cyclopent-2-en-1-yl)acetic acid (25.2 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

Colorless oil

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.93 – 2.74 (m, 2H), 2.50 – 2.32 (m, 2H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.81 – 1.63 (m, 3H).

5-methyl-3,3-diphenyldihydrofuran-2(3H)-one



Procedure 1:

2,2-diphenylpent-4-enoic acid (252 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 85% yield

Procedure 2:

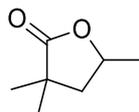
2,2-diphenylpent-4-enoic acid (50.4 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

White solid, mp = 112°C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.23 (m, 10H), 4.61 – 4.37 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 12.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 12.8, 10.6$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

SFC: Lux-Cell-3 column (150 bars, CO_2 with 10% co-solvent of MeOH, 35°C, 4 mL.min $^{-1}$, $\lambda = 220$ nm): 2.29 min, 2.79 min.

3,3,5-trimethyldihydrofuran-2(3H)-one



Procedure 1:

2,2-dimethylpent-4-enoic acid (128 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 99% conversion

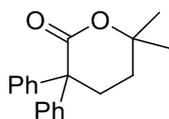
Procedure 2:

2,2-dimethylpent-4-enoic acid (25.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

Colorless oil

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 4.67 – 4.45 (m, 1H), 2.18 (dd, $J = 12.7, 5.8$ Hz, 1H), 1.71 (dd, $J = 12.6, 9.9$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H).

6,6-dimethyl-3,3-diphenyltetrahydro-2H-pyran-2-one



Procedure 1:

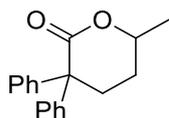
5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enoic acid (280 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 92% yield

Procedure 2:

5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enoic acid (56 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 6.95 (m, 10H), 2.86 – 2.64 (m, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 1H), 1.35 (s, 3H).

6-methyl-3,3-diphenyltetrahydro-2H-pyran-2-one



Procedure 1:

2,2-diphenylhex-5-enoic acid (266 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 73% yield

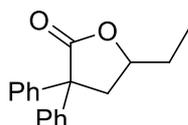
Procedure 2:

2,2-diphenylhex-5-enoic acid (53.2 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

White solid, mp = 101°C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.17 (m, 10H), 4.45 – 4.14 (m, 1H), 3.13 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

5-ethyl-3,3-diphenyldihydrofuran-2(3H)-one



Procedure 1:

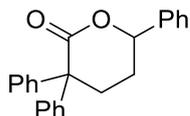
2,2-diphenylhex-4-enoic acid (266 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 74% yield

Procedure 2:

2,2-diphenylhex-4-enoic acid (53.2 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 7.14 (m, 10H), 4.39 – 4.22 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

3,3,6-triphenyltetrahydro-2H-pyran-2-one



Procedure 1:

2,2,5-triphenylpent-4-enoic acid (328 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 80% yield

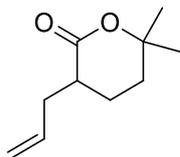
Procedure 2:

2,2,5-triphenylpent-4-enoic acid (65.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

White solid, mp = 162°C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.00 (m, 15H), 4.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.99 – 2.76 (m, 1H), 2.24 – 1.87 (m, 3H).

3-allyl-6,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-one 48



Procedure 1:

2-allyl-5-methylhex-4-enoic acid (168 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 99% conversion

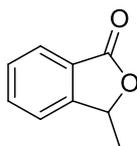
Procedure 2:

2-allyl-5-methylhex-4-enoic acid (33.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

Colorless oil

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 6.23 – 5.98 (m, 1H), 4.86 – 4.65 (m, 1H), 4.66 – 4.44 (m, 1H), 2.75 – 2.54 (m, 3H), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 1.82 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

3-methylisobenzofuran-1(3H)-one 45



Procedure 1:

2-vinylbenzoic acid (148 mg, 1 mmol), triflate scandium (49.1 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), toluene (2 mL), 89% yield

Procedure 2:

2-vinylbenzoic acid (29.6 mg, 1 mmol), trialkyl scandium (9 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), deuterated toluene (0.4 mL), No conversion

Colorless oil

$R_f = 0.30$ (EtOAc/pentane: 1/4)

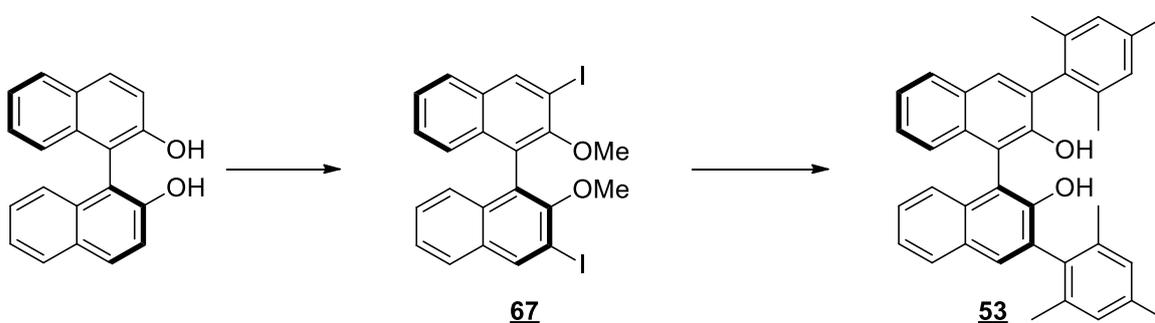
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.57 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 3

In this experimental part, the products are described in the following order:

- Preparation of ligands
- Preparation of monobinaphtholate complexes
- General procedure for catalysis
- Preparation of monobinaphthylamine complexes
- Preparation of catalysis substrates
- General procedure for tandem catalysis

Preparation of (S)-3,3'-dimesityl [-1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol 53¹



In a 500 mL round-bottomed flask, (S)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (10 g, 35 mmol) was dissolved in acetone (135 mL). When the mixture became homogeneous, anhydrous potassium carbonate (16.9 g, 122 mmol, 3.5 eq) and methyl iodide (19.9 g, 140 mmol, 4 eq) were added. The heterogeneous solution was then refluxed under argon for 24 h. The solution was concentrated under vacuum to leave a volume of 25 mL and then treated with 150 mL of water. The mixture was stirred for the night. The resulting residue was filtered, washed with water and then dried to afford **66** as a white powder with a yield of 91%.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.77 (s, 6H).

In a 500 mL dry round-bottomed flask, (S)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene (10 g, 31.8 mmol) was dissolved in diethyl ether (265 mL). Butyllithium (32 mL, 2.5M, 79.2 mmol, 2.5 eq), TMEDA (6.7 mL, 44 mmol, 1.4 eq) were added at 0°C under argon. The mixture was stirred overnight at room temperature. Iodine (20 g, 79.2 mmol, 2.5 eq) was dissolved in dry THF (20 mL) and added to the solution dropwise at -78°C. The resulting mixture was stirred 12 h at room temperature. Cold water (150 mL) was added slowly and the mixture was stirred 1 h before organic layer was separated and the aqueous layer was extracted by diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were

washed with 10% aqueous Na₂SO₃ solution and water. The separated organic solution was dried over MgSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The pure product **67** was obtained in 56% yield (10 g, 17.73 mmol) after purification by column chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 90/10).

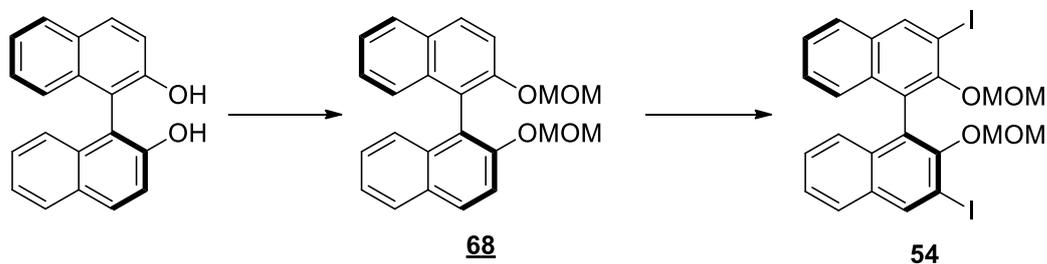
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 6H).

In a 250 mL round-bottomed flask were charged (*S*)-3,3'-diiodo-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphtalene (10 g, 17.73 mmol), Ni(acac)₂ (0.45 g, 1.77 mmol, 0.1 eq) and benzene (88 mL). The mixture was stirred for 20 min at room temperature. Mesitylmagnesium bromide (71 mL, 1M, 71 mmol, 4 eq) was added slowly to the reaction mixture which was stirred for 30 min at room temperature and then refluxed for 12 h. The mixture was quenched with 100 mL of 1M aqueous HCl solution and stirred for 1 h. The organic phase was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄ and the solvents were removed under vacuum. The pure product **55** was obtained in 60% yield (5.86g, 10.64 mmol) after purification by column chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 90/10).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.98 (s, 4H), 3.11 (s, 6H), 2.35 (s, 6H), 2.20 (s, 6H), 2.14 (s, 6H).

In a 50 mL round-bottomed flask, (*S*)-3,3'-dimesityl-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphtalene (1 g, 1.82 mmol) was dissolved in 15 mL of dichloromethane under argon. The solution was cooled to 0°C, BBr₃ (7.3 mL, 1M, 7.3 mmol, 4 eq) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was quenched in 220 mL of cold water and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄ and solvents were removed under vacuum. The pure (*S*)-3,3'-dimesityl [-1,1'-binaphtalene]-2,2'-diol **53** was obtained in 99% yield (0.94g, 1.8 mmol) after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/DCM 65/35).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.34 (dd, *J* = 16.9, 8.1 Hz, 6H), 7.01 (s, 4H), 5.01 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.07 (s, 6H).

Preparation of (S)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene**54**¹⁶²

A suspension of NaH (1.54 g, 38.4 mmol, 2.2 eq) in dry THF (79 mL) was placed in a 250 mL round-bottomed flask. To the stirring mixture, a solution of (S)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (5 g, 17.5 mmol) in THF (26 mL) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h, then chloromethyl methyl ether (2.9 mL, 38.4 mmol, 2.2 eq) was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (25 mL) and aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄ and solvents were removed under vacuum. The pure product was obtained in 74% yield (4.85 g, 12.9 mmol) after purification by column chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 90/10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.4 Hz, 2H), 7.22 (ddd, *J* = 8.0, 6.6, 1.3 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 6H).

In a 500 mL round-bottomed flask, (S)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (4.85 g, 12.9 mmol) was dissolved in diethyl ether (200 mL). Butyllithium (15.5 mL, 2.5M, 38.8 mmol, 3 eq), TMEDA (2.9 mL, 19.4 mmol, 1.5 eq) were added at 0°C under argon. The mixture was stirred overnight at room temperature. Iodine (9.85 g, 38.8 mmol, 3 eq) was dissolved in dry THF (10 mL) and added to the solution dropwise at -78°C. The resulting mixture was stirred 12 h at room temperature. Cold water (150 mL) was added slowly and the mixture was stirred 1 h before organic layer was separated and the aqueous layer was extracted by diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous Na₂SO₃ solution and water. The separated organic solution was dried over MgSO₄ and filtered. The pure product was obtained in 72% yield (5.8 g, 9.3 mmol) after purification by column chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 90/10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (s, 3H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.81 (dd, *J* = 5.7, 1.6 Hz, 2H), 4.73 – 4.65 (m, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 6H).

General procedure for Suzuki coupling¹⁶³

In a 250 mL round-bottomed flask, (S)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (1 g, 1.6 mmol) was dissolved in DME (32 mL). To the reaction mixture, was added Arylboronic acid (4.8 mmol, 3 eq), 2M aqueous K₂CO₃ solution (1.6 mL, 3.2 mmol, 2 eq) and Pd(PPh₃)₄ (184 mg, 0.16 mmol, 0.1 eq), then was refluxed for 12h. After cooled to room temperature, the reaction mixture was passed through a pad of Celite. The organic solution was evaporated to give a residue. The residue was dissolved in dichloromethane, washed with 1M aqueous NaOH solution, water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated to give the desired product.

(S)-3,3'-bis(3,5-dichlorophenyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene 69 :

Yellow solid, 94% yield

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.97 – 7.87 (m, 4H), 7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 4.48 – 4.35 (m, 4H), 2.54 – 2.41 (m, 6H).

(S)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene 70 :

Orange solid, 74% yield

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 4H), 8.01 (s, 2H), 7.98 – 7.90 (m, 4H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 6H).

(S)-9,9'-(2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-diyl)diphenanthrene 71 :

Yellow solid, 86% yield

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 4H), 8.17 – 7.78 (m, 10H), 7.74 – 7.30 (m, 14H), 4.61 – 4.25 (m, 4H), 2.32 – 1.93 (m, 6H).

Preparation of 2,4,6-Triisopropyl-2'-diphenylphosphinobiphenyl 72¹⁶⁴

In a dry 100 mL three-neck round bottom flask equipped with a reflux condenser, glass stopper, gas inlet adapter and rubber septum was purged with argon and charged with magnesium powder (0.58 g, 24.0 mmol, 2.4 eq), THF (13 mL) and 2,4,6-triisopropylbromobenzene (2.51 mL, 10 mmol). The reaction mixture was heated to 65°C and 1,2-dibromoethane (40 μL) was added dropwise. After 1 h, 2-bromochlorobenzene (1.3 mL, 11.0 mmol, 1.1 eq) was added at 65°C very slowly. After an additional 1 h of stirring at 65°C, the reaction mixture was cooled to room temperature. Then, anhydrous CuCl (0.05 g, 0.5 mmol) was added as rapidly as possible. To this, ClPPh₂ (1.85 mL, 10 mmol) was then added via syringe; the addition was performed in a dropwise manner to control the exothermal. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was cooled at 0°C and quenched with methanol (2 mL). The mixture was diluted with ethyl acetate (200 mL) and filtered through a pad of Celite. The solvent was removed and the

crude product was dissolved in a minimal amount of diethyl ether via sonication. An equal volume of methanol was then added to the homogeneous solution, the flask was sealed and the solution was allowed to stand in a refrigerator for 24 h. The resulting crystals were collected via vacuum filtration, washed with ice-cold diethyl ether and dried under vacuum for 24 h. The pure product was obtained as a white solid in 65% yield.

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 7H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 7.18 – 7.02 (m, 5H), 6.97 (s, 2H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 6H), 0.95 (t, $J = 9.9$ Hz, 6H), 0.79 (dd, $J = 19.5, 6.5$ Hz, 6H).

Preparation of (S)-4,4'-(2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-diyl)bis(N,N-dimethylaniline) 73³

In a 50 mL round-bottomed flask, (S)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (1 g, 1.6 mmol), 4-dimethylaminobenzenboronic acid (790 mg, mmol, eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18 mg, mmol, eq), 2,4,6-Triisopropyl-2'-diphenylphosphinobiphenyl (111.3 mg, mmol, eq) and K_3PO_4 (2 g, mmol, eq) were dissolved in dry THF (10 mL) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate (10 mL), filtered through a pad of Celite (eluting with ethyl acetate) and concentrated under reduced pressure. The pure product was obtained as a yellow solid in 41% yield after purification by column chromatography on silica gel (Pentane to Pentane/EtOAc 90/10).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 4.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.01 (s, 12H), 2.35 (s, 6H).

General procedure for deprotection²

In a 100 mL round-bottomed flask, (S)-3,3'-diaryl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (1 g) was dissolved in DME (10 mL) and methanol (10 mL). To the reaction mixture was added slowly 1M aqueous HCl solution (1 mL), then was stirred 12 h at room temperature. The mixture was quenched with saturated NH_4Cl solution until neutral pH. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 50mL) and the combined organic layer was dried over MgSO_4 . After concentration, the pure product was obtained in 99% yield.

(S)-3,3'-bis(3,5-dichlorophenyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol 50 :

Yellow solid

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 2H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.67 – 7.63 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H).

(S)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol 51 :

Orange solid

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 4H), 8.11 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.44 (dd, $J = 12.4, 4.6$ Hz, 4H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H).

^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3) δ -63.49

(S)-3,3'-di(phenanthren-9-yl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol 52 :

Yellow solid

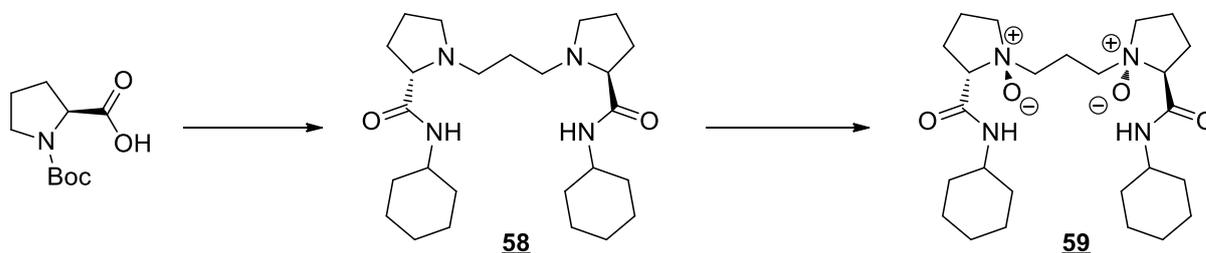
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 – 8.71 (m, 4H), 8.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.00 – 7.90 (m, 5H), 7.87 (s, 2H), 7.77 – 7.39 (m, 15H), 5.28 (dd, $J = 18.7, 13.2$ Hz, 2H).

(S)-3,3'-bis(4-(dimethylamino)phenyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol 74 :

Yellow solid

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.25 (dt, $J = 12.5, 8.1$ Hz, 4H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 5.43 (s, $J = 40.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 12H).

Preparation of N,N' -dioxide ligand 59¹⁶⁵



To a solution of (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (2.3 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added Et_3N (1.55 mL, 11 mmol), isobutyl carbonochlorhydride (1.44 g, 11 mmol) at 0°C under stirring. After 15 min, cyclohexanamine (1.09 g, 11 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to ambient temperature and detected by TLC. The mixture was washed with 1 M KHSO_4 , saturated NaHCO_3 , brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. To the residue in CH_2Cl_2 (10 mL) was added TFA (10 mL) and stirred until the reaction was finished. Then, the solvent was evaporated, and H_2O (25 mL) was added. The pH value of the mixture was brought into the range of 8-10 by the addition of 1M NaOH . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (5×50 mL). The combined organic phase was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated in vacuum. The residue was directly used for next step. To a solution of (S)-N-cyclohexylpyrrolidine-2-carboxamide in CH_3CN (10 mL) was added K_2CO_3 (1.52 g, 11 mmol) and 1, 3-dibromopropane (501 μL ,

5 mmol) under stirring. It was kept at 80 °C, and monitored by TLC. Then, K₂CO₃ was removed by filtration. The residue was concentrated and purified by silica gel column chromatography (EtOAc) to give (2*S*,2'*S*)-1,1'-(propane-1,3-diyl)bis(N-cyclohexylpyrrolidine-2-carboxamide) as a white solid in 89% yield.

Mp = 111°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 2H), 3.80 – 3.66 (m, 2H), 3.23 – 3.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.97 (dd, *J* = 10.0, 4.7 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.36 – 2.22 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 4H), 1.66 (m, 16H), 1.47 – 1.30 (m, 4H), 1.27 – 1.06 (m, 6H).

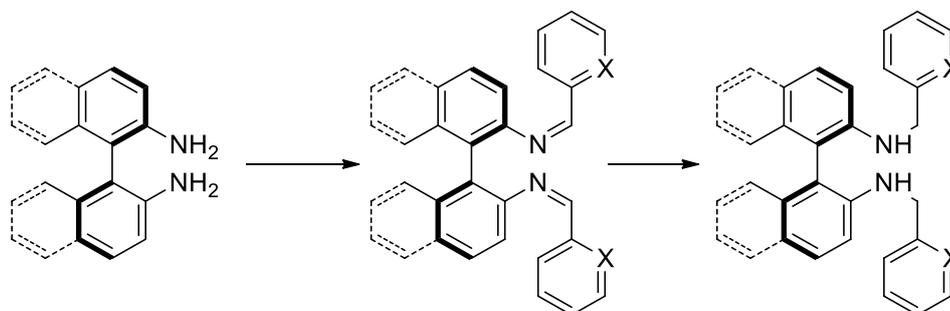
¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 67.7, 54.1, 53.8, 47.0, 33.0, 30.5, 28.4, 25.4, 24.6, 24.1

To a solution of (2*S*,2'*S*)-1,1'-(propane-1,3-diyl)bis(N-cyclohexylpyrrolidine-2-carboxamide) (432 mg, 1 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added *m*-CPBA (383 mg, 2.2 mmol) at 0 °C under stirring. After the reaction was completed, the mixture was concentrated and purified by the basic aluminum oxide column chromatography (EtOAc / MeOH = 3:1) to give (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-1,1'-(propane-1,3-diyl)bis(2-(cyclohexylcarbamoyl)pyrrolidine 1-oxide) as a white powder in 78% yield.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 10.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.32-3.60 (m, 8H), 2.39-2.64 (m, 8H), 1.57-2.03 (m, 12H), 1.27-1.35 (m, 10H).

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 76.5, 67.6, 64.7, 47.3, 32.7, 32.3, 27.4, 25.3, 24.4, 19.7

Preparation of nitrogened ligands 62, 63, 90 and 91



To a solution of (*R*)-(+)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (1g, 3.5·10⁻³ mol) in toluene (10 mL) was successively added activated 4Å molecular sieves and 2-pyridyl aldehyde (0.73 mL, 7.7 mmol) at room temperature and under argon. The reaction mixture was next heated at 110 °C for 3 days. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was filtered and the solid residue was washed several times with dry toluene. The slightly green-colored filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the bis-imine product as an oily residue.

(*N*²*Z*,*N*^{2'}*Z*)-*N*²,*N*^{2'}-dibenzylidene-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine 60:

99% yield

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.18 (2H, s), 7.95 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34–7.42 (10H, m), 7.25–7.31 (8H, m).

$(N^2Z,N^2'Z)-N^2,N^2'$ -bis(pyridin-2-ylmethylene)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine 61:

82% yield

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.48–8.51 (2H, m), 8.45 (2H, s), 7.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45–7.52 (4H, m), 7.38–7.43 (4H, m), 7.24–7.33 (3H, m), 7.15–7.20 (3H, m).

$(N^2Z,N^2'Z)-N^2,N^2'$ -dibenzylidene-6,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diamine 88:

89% yield

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 7.39 – 7.29 (m, 6H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.06 (s, 6H).

$(N^2Z,N^2'Z)-6,6'$ -dimethyl- N^2,N^2' -bis(pyridin-2-ylmethylene)-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diamine 89:

87% yield

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.05 – 7.81 (m, 4H), 7.20 – 7.07 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.05 (s, 6H).

To a solution of the corresponding imine in methanol (28 mL) was portionwise added sodium borohydride (1.06 g, 28 mmol) at 0 °C and under argon. The reaction mixture was let warming up to ambient temperature and stirred for 3 h. The solvent was next evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate (20 mL). Distilled water was added to the reaction mixture at 0 °C. The product was extracted with ethyl acetate (3 x 10mL) and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and water. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to give a crude product. Purification by flash chromatography (EtOAc/Pentane: 1/4) afforded the desired product as a yellow solid.

N^2,N^2' -dibenzyl-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine 62:

90% yield

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.88 – 7.72 (m, 4H), 7.32 – 7.12 (m, 16H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 4.41 (s, 4H).

N^2,N^2' -bis(pyridin-2-ylmethyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine 63:

81% yield

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.76–7.77 (m, 2H), 7.44–7.46 (m, 2H), 7.19–7.21 (m 6H), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.07–7.08 (m, 4H), 4.65 (br, 2H), 4.53 (t, $J = 2.7$ Hz, 4H).

N^2,N^2' -dibenzyl-6,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diamine 90:

84% yield

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.22 (m, 4H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 6.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.31 (s, 4H), 2.98 (br s, 2H), 2.06 (s, 6H).

6,6'-dimethyl- N^2, N^2 -bis(pyridin-2-ylmethyl)-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diamine 91:

88% yield

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 1.99 (s, 6H).

Preparation of Trost DACH-Phenyl oxide ligand 65¹⁶⁶

To a solution of (*R,R*)-DACH-Phenyl Trost Ligand (4.84 g, 7.0 mmol) in DCM (100 mL) was added H_2O_2 (17.5 mL, 35% w/w) at 0°C. Up stirring at 0°C for 4 h, the reaction mixture was diluted with water (100 mL), extracted with DCM (3 × 50 mL), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated to give compound **65** as a white solid in 99% yield.

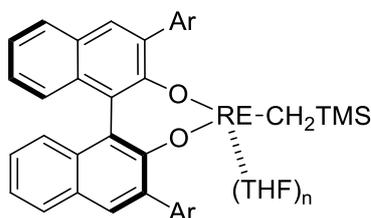
Mp = 162°C

^1H NMR (360 Hz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 2H), 7.66 – 7.64 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 6H), 7.49 – 7.41 (m, 12H), 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.33 – 7.28 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.14 (d, J = 4.8 Hz, 4H)

^{13}C NMR (90 Hz, CDCl_3) δ 168.61, 168.58, 141.53, 141.45, 134.3, 134.1, 133.3, 132.8, 132.6, 132.5, 132.4, 132.3, 132.2, 132.1, 132.03, 132.01, 131.7, 130.5, 129.9, 129.83, 129.76, 129.6, 129.5, 128.62, 128.56, 128.5, 128.4, 54.5, 31.5, 24.5

^{31}P NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 33.65.

Preparation of monobinaphtolate mono alkyl rare earth catalysts



To a solution of $\text{RE}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3(\text{THF})_n$ (50 μmol) in THF (2.5 mL) was added dropwise a solution of the appropriate ligand (50 μmol) in THF (2.5 mL). As the ligand was slowly added, the slightly yellow reaction mixture turned to a deeper orange colored solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature and then concentrated under vacuum. The solid residue was washed with hexane to afford the desired complex.

RE = Y, Ar = $-(\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3)$ 75:

Yellow solid, 82% yield

^1H NMR (360 MHz, C_6D_6): δ (ppm) 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.70 (s, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 6.94 (m, 6 H), 3.30 (m, 12 H_{THF}), 2.56 (s, 6 H), 2.50 (s, 6 H), 2.28 (s, 6 H), 1.18 (m, 12 H_{THF}), -0.01 (s, 9 H), -0.96 (dd, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, 1 H), -1.27 (dd, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (90 MHz, C_6D_6): δ (ppm) 159.0, 139.7, 139.4, 137.5, 134.9, 129.4, 128.5, 126.8, 125.3, 121.0, 119.6, 69.1, 25.5, 24.8, 22.2, 21.2, 21.0, 3.8

Anal. ($^{\text{Mes}}$ BINOL)Y(CH_2TMS) \cdot (THF) $_3$ calc for C 71.27%; H 7.09%; found C 68.71%, H 6.61

RE = Sc, Ar = $-(\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3)$ 76:

Yellow solid, 88% yield

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6): δ (ppm) 7.85-7.74 (m, 4 H), 7.38-7.00 (m, 10 H), 3.40 (d br, $J = 17.7$ Hz, 16 H_{THF}), 2.59 (br s, 12 H), 2.37 (br s, 6 H), 1.31 (br s, 16 H_{THF}), 0.00 (s, 9 H), -0.42 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), -0.89 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, C_6D_6): δ (ppm) 159.1, 139.2, 138.8, 136.9, 135.8, 134.8, 132.6, 129.1, 126.9, 124.8, 120.7, 119.4, 69.2, 25.1, 21.9, 20.9, 3.1

RE = Y, Ar = $-(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 77:

Yellow solid, 78% yield

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.88 (s, 2H), 7.69 – 7.52 (m, 6H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 4H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 3.42 (m, 16 H_{THF}), 3.14 (s, 12H), 1.28 (m, 16 H_{THF}), 0.02 (s, 9H), -0.88 (dd, $J = 3.2, 10.8$ Hz, 1 H), -1.23 (dd, $J = 1.7, 10.8$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (90 MHz, C_6D_6) δ 151.7, 149.7, 135.9, 131.0, 130.3, 129.9, 128.9, 128.3, 126.2, 125.5, 125.3, 124.0, 114.7, 42.0, 69.5, 25.0, 3.3

RE = Sc, Ar = $-(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 78:

Yellow solid, 81% yield

^1H NMR (360 MHz, C_6D_6) δ 7.95 (s, 2H), 7.75 – 7.42 (m, 8H), 7.24 – 7.18 (m, 4H), 6.98 (m, 4H), 3.45 (m, 16 H_{THF}), 3.22 (s, 12H), 1.30 (m, 16 H_{THF}), 0.01 (s, 9H), -0.45 (dd, $J = 3.4, 10.9$ Hz, 1 H), -0.91 (dd, $J = 1.8, 10.9$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (90 MHz, C_6D_6) δ 151.8, 149.6, 136.1, 131.3, 130.4, 129.8, 129.1, 128.5, 126.5, 125.9, 125.4, 124.2, 115.0, 42.2, 69.2, 25.2, 2.8

RE = Y, Ar = $-(\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2)$ 79:

Orange solid, 84% yield

^1H NMR (360 MHz, C_6D_6) δ 7.99 – 7.86 (m, 4H), 7.63 – 7.58 (m, 4H), 7.39 – 7.31 (m, 6H), 6.99 (m, 2H), 3.42 (m, 16 H_{THF}), 1.27 (m, 16 H_{THF}), 0.00 (s, 9H), -0.85 (dd, $J = 3.8, 11.5$ Hz, 1H), -1.18 (dd, $J = 2.2, 11.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (90 MHz, C_6D_6) δ 152.2, 140.6, 135.8, 134.8, 130.1, 129.8, 128.8, 128.1, 127.4, 125.9, 125.6, 124.0, 123.5, 69.5, 25.4, 3.4

RE = Sc, Ar = $-(\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2)$ 80:

Orange solid, 86% yield

^1H NMR (360 MHz, C_6D_6) δ 8.07 – 7.94 (m, 4H), 7.77 – 7.69 (m, 4H), 7.42 – 7.35 (m, 6H), 7.02 (m, 2H), 3.51 (m, 12 H_{THF}), 1.35 (m, 12 H_{THF}), -0.01 (s, 9H), -0.49 (dd, $J = 3.1, 10.6$ Hz, 1H), -0.83 (dd, $J = 2.0, 10.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (90 MHz, C_6D_6) δ 152.3, 140.4, 135.9, 134.5, 130.3, 129.8, 129.1, 128.3, 127.6, 126.2, 125.8, 124.3, 124.0, 69.0, 25.1, 3.2

RE = Y, Ar = $-(\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2)$ 81:

Orange solid, 85% yield

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6): δ (ppm) 8.45 (s, 4 H), 7.88 (m, 4 H), 7.49 (m, 2 H), 7.23 (m, 4 H), 7.01 (m, 2 H), 3.24 (m, 16 H_{THF}), 1.18 (m, 16 H_{THF}), 0.05 (s, 9H), -1.30 (qd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, C_6D_6): δ (ppm) 157.1, 145.4, 137.1, 132.4, 131.2, 130.7, 129.2, 126.5, 125.6, 122.6, 121.9, 112.0, 69.4, 24.8, 3.5

^{19}F NMR (235MHz, C_6D_6): δ (ppm) -62.0

Anal. ($^{\text{Ar}}$ BINOL)Y(CH_2TMS) \cdot (THF) $_4$ calc for C 57.49%; H 4.82%, F 19.49%; found C 55.70%, H 4.77, F 19.30%

RE = Sc, Ar = $-(\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2)$ 82:

Orange solid, 85% yield

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6): δ (ppm) 8.75 (s, 4 H), 8.12 – 7.77 (m, 6 H), 7.45 – 7.26 (m, 6 H), 3.35 (m, 16 H_{THF}), 1.25 (m, 16 H_{THF}), 0.01 (s, 9H), -0.53 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), -1.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, C_6D_6): δ (ppm) 157.0, 144.8, 136.9, 132.1, 131.3, 130.5, 128.7, 126.3, 125.3, 122.2, 121.5, 111.3, 69.3, 24.8, 3.2

^{19}F NMR (235MHz, C_6D_6): δ (ppm) -62.5

RE = Y, Ar = Phen 83:

Yellow solid, 91% yield

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 8.98 – 8.82 (m, 4H), 8.12 – 7.97 (m, 8H), 7.93 (s, 2H), 7.82 – 7.53 (m, 14H), 3.46 (m, 12 H_{THF}), 1.34 (m, 12 H_{THF}), 0.00 (s, 9H), -0.98 (dd, $J = 2.5, 11.4$ Hz, 2H), -1.32 (dd, $J = 1.8, 11.4$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (90 MHz, C_6D_6) δ 151.2, 136.9, 135.9, 132.6, 131.0, 130.3, 129.8, 129.6, 129.3, 128.9, 127.7, 127.4, 127.0, 126.2, 124.2, 123.9, 123.6, 121.5, 69.1, 24.5, 2.9.

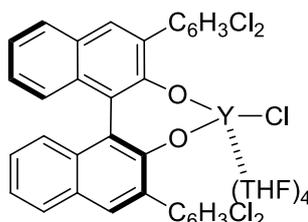
RE = Sc, Ar = Phen 84:

Yellow solid, 89% yield

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 8.84 – 8.69 (m, 4H), 7.99 – 7.85 (m, 10H), 7.68 – 7.49 (m, 14H), 3.48 (m, 8 H_{THF}), 1.42 (m, 8 H_{THF}), -0.02 (s, 9H), -0.46 (dd, J = 3.6, 10.7 Hz, 2H), -0.94 (dd, J = 1.7, 10.7 Hz, 2 H).

^{13}C NMR (90 MHz, C_6D_6) δ 151.5, 136.7, 135.8, 132.7, 131.2, 130.4, 130.0, 129.8, 129.4, 129.1, 127.5, 127.1, 126.7, 125.9, 124.1, 124.0, 123.4, 121.6, 69.5, 24.7, 3.0.

Preparation of monobinaphtolate chloro rare earth catalyst 85



Method A:

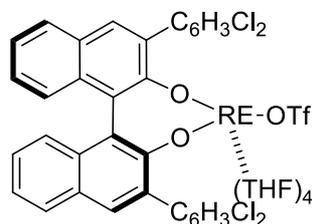
To a solution of complex **79** (103.8 mg, 0.1 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of HCl (100 μL , 1 M in Et_2O). As the acid was slowly added, the slightly yellow reaction mixture turned to a colorless solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature and then concentrated under vacuum.

Method B:

To a solution of complex **79** (103.8 mg, 0.1 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of TMSCl (10.9 mg, 0.1 mmol) in THF (5 mL). As the reactant was slowly added, the slightly yellow reaction mixture turned to a colorless solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature and then concentrated under vacuum.

^1H NMR (360 MHz, C_6D_6) δ 7.89 – 7.83 (m, 4H), 7.65 – 7.52 (m, 4H), 7.37 – 7.28 (m, 6H), 6.95 (m, 2H), 3.48 (m, 16 H_{THF}), 1.32 (m, 16 H_{THF}).

Preparation of monobinaphtolate monotriflate rare earth catalyst



Method A:

To a solution of complex **85** (98.6 mg, 0.1 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of silver triflate (25.7 mg, 0.1 mmol) in THF (5 mL). As the reactant was slowly added, a white powder precipitates. The solution was stirred for 30 min at room temperature, filtered and then concentrated under vacuum.

Method B:

To a solution of complex **79** (103.8 mg, 0.1 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of TMSOTf (22.2 mg, 0.1 mmol) in THF (5 mL). As the reactant was slowly added, the slightly yellow reaction mixture turned to a colorless solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature and then concentrated under vacuum.

RE = Y, 86:

^1H NMR (360 MHz, C_6D_6) δ 7.92 – 7.84 (m, 4H), 7.61 – 7.54 (m, 4H), 7.36 – 7.27 (m, 6H), 6.97 (m, 2H), 3.45 (m, 16H_{THF}), 1.28 (m, 16H_{THF}).

^{13}C NMR (90 MHz, C_6D_6) δ 152.4, 140.8, 135.7, 134.9, 130.3, 130.0, 129.1, 128.4, 127.7, 126.2, 125.9, 124.2, 123.6, 118.8, 69.7, 25.3.

^{19}F NMR (235MHz, C_6D_6): δ (ppm) -77.9

RE = Sc, 87:

^1H NMR (360 MHz, C_6D_6) δ 7.88 – 7.77 (m, 4H), 7.66 – 7.61 (m, 4H), 7.41 – 7.34 (m, 6H), 7.03 (m, 2H), 3.38 (m, 16H_{THF}), 1.31 (m, 16H_{THF}).

^{13}C NMR (90 MHz, C_6D_6) δ 152.1, 140.9, 135.6, 134.6, 130.1, 129.8, 129.2, 128.2, 127.4, 126.0, 125.7, 124.1, 123.2, 118.5, 69.5, 25.5.

^{19}F NMR (235MHz, C_6D_6): δ (ppm) -78.2

General procedure for catalysis

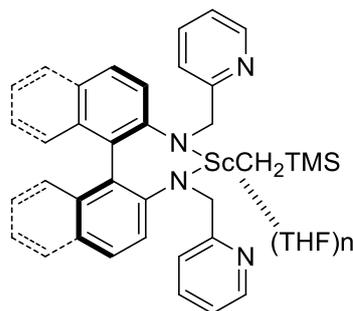
Method A:

In a sealed tube, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (49.1 mg, 0.1 mmol) and appropriate ligand (0.1 mmol) were dissolved in dry dichloromethane (1 mL). The mixture was stirred until the reaction became homogeneous then was concentrated under vacuum. The resulting complex was dissolved in toluene (2 mL) and appropriate substrate was added. The reaction mixture was stirred at appropriate temperature for 16h. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

Method B:

The appropriate substrate (0.2 mmol) was dissolved in deuterated toluene (0.2 mL) in the glovebox. The appropriate monobinaphtholate monoalkyl rare earth complex (0.02 mmol, 10 mol%) dissolved in deuterated toluene was introduced into a J. Young NMR tube equipped with a Teflon valve, and the substrate solution was then introduced. The NMR tube was heated out the glovebox at 150°C . After completion of the reaction monitored by ^1H NMR, the reaction mixture was quenched with methanol and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

Preparation of monobinaphthylamine mono alkyl rare earth catalysts



To a solution of $\text{Sc}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3(\text{THF})_2$ (22.5 mg, 50 μmol) in THF (2.5 mL) was added dropwise a solution of the appropriate ligand (50 μmol) in THF (2.5 mL). As the ligand was slowly added, the slightly yellow reaction mixture turned to a deeper orange colored solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature and then concentrated under vacuum. The solid residue was washed with hexane to afford the desired complex.

Complex 93:

Yellow solid, 89% yield

^1H NMR (250 MHz, C_7D_8) 8.06-8.05 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.96-6.84 (m, 6H), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.96 (d, $J = 19.3$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 19.3$ Hz, 2H), 3.49 (m, 4H, H_{THF}), 1.37 (m, 4H, H_{THF}), -0.48 (s, 9H), -0.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), -1.15 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H).

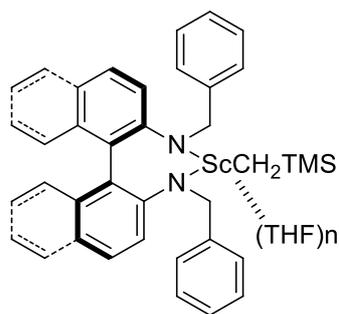
^{13}C NMR (90 MHz, C_7D_8) 160.3, 149.3, 144.5, 135.9, 134.8, 130.1, 128.5, 127.0, 124.5, 122.3, 121.5, 120.8, 114.3, 112.7, 67.7, 49.2, 25.8, 1.4.

Anal. Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{OScSi}$: C, 71.83; H, 6.48; N, 8.38. Found: C, 71.33; H, 6.39; N, 8.52.

Complex 95:

Yellow solid, 82% yield

^1H NMR (250 MHz, $\text{C}_4\text{D}_8\text{O}$) δ 8.45 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.20 – 7.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.90 – 6.79 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.94 (d, $J = 18.6$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 18.6$ Hz, 2H), 3.57 (m, 16H_{THF}), 1.72 (m, 16H_{THF}), 1.70 (s, 6H), -0.03 (s, 9H), -0.11 (dd, $J = 3.0, 10.8$ Hz, 1H), -0.26 (dd, $J = 1.8, 10.8$ Hz, 1H).



To a solution of $\text{Sc}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3(\text{THF})_2$ (22.5 mg, 50 μmol) in toluene (2.5 mL) was added dropwise a solution of the appropriate ligand (50 μmol) in toluene (2.5 mL). As the ligand was slowly added, the slightly yellow reaction mixture turned to a deeper orange colored solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature and then concentrated under vacuum. The solid residue was washed with hexane to afford the desired complex.

Complex 92:

Yellow solid, 85% yield

^1H NMR (360 MHz, C_7D_8) 7.56-7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 6H), 7.23-7.16 (m, 4H), 7.14-6.91 (m, 10H), 5.15(d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 4.92 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 3.55 (m, 4H, H_{THF}), 1.13 (m, 4H, H_{THF}), 0.30 (s, 9H), -0.084 (d, $J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1H), -0.37 (d, $J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (90 MHz, C_7D_8) 149.5, 142.4, 136.9, 130.0, 128.5, 127.8, 127.6, 126.9, 126.4, 126.0, 121.5, 117.6, 115.6, 70.9, 49.4, 25.2, 4.3.

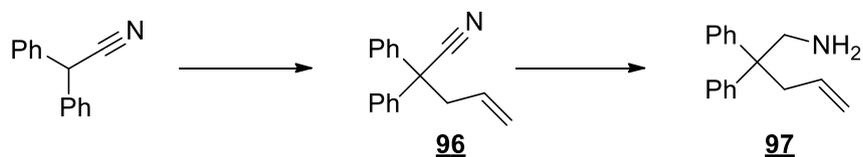
Anal. Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{OScSi}$: C, 75.65; H, 6.80; N, 4.20. Found: C, 74.95; H, 7.06; N, 4.34.

Complex 94:

Yellow solid, 78% yield

^1H NMR (250 MHz, $\text{C}_4\text{D}_8\text{O}$) δ 7.27 – 7.05 (m, 10H), 6.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.30 (dd, $J = 11.3, 4.4$ Hz, 4H), 3.54 (m, 16 H_{THF}), 1.88 (m, 16 H_{THF}), 1.70 (s, 6H), -0.01 (s, 9H), -0.14 (dd, $J = 2.6, 10.5$ Hz, 1H), -0.27 (dd, $J = 4.2, 10.5$ Hz, 1H).

Preparation of 2,2-diphenylpent-4-en-1-amine 97¹⁶⁷



A solution of diphenylacetonitrile (19.3 g, 100 mmol) in DMF (30 mL) was added slowly to a suspension of NaH (2.52 g, 105 mmol) in DMF (100 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting bright yellow suspension was cooled to 0°C, treated with allyl bromide (13.3 g, 110 mmol), and warmed to room temperature overnight with stirring. The resulting solution was poured into an ice/water mixture (300 mL) and extracted with diethyl ether (3 \times 100

mL). The combined ether extracts were washed with water (2 × 50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated to give 2,2-diphenyl-4-pentenenitrile **96** in 94% yield.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.27 (m, 10H), 5.71 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.31 – 5.08 (m, 2H), 3.14 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H).

A suspension of LiAlH₄ (12.4 g, 327 mmol) in ether (130 mL) was treated with 2,2-diphenyl-4-pentenenitrile (19.2 g, 82 mmol) at 0°C and then warmed slowly to room temperature and stirred overnight. The resulting suspension was cooled to 0°C and quenched by slow addition of 6 M NaOH (200 mL). The resulting mixture was extracted with ether (4 × 100 mL) and the combined ether extracts were dried (MgSO₄) and concentrated to give 2,2-diphenyl-4-pentenylamine **97** as a pale yellow, viscous oil in 74% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.14 (m, 10H), 5.40 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.12 – 4.93 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.93 (dt, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 1.04 (br s, 2H).

Procedure for hydroamination

The freshly prepared rare-earth complex (0.01 mmol) was dissolved in C₆D₆ (0.5 mL) and transferred to a vial containing 2,2-diphenylpent-4-en-1-amine (47.4 mg, 0.20 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature. The conversion of the reaction was monitored by comparative integration of the signal relative to the olefinic/alkynic protons of the substrate and the signal relative to the protons of the product. After the appropriate time, the reaction was quenched by addition of a small amount of MeOH and extracted with Et₂O to afford 2-methyl-4,4-diphenylpyrrolidine **98**.

¹H NMR (360 MHz, C₇D₈): δ 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (m, 6H), 7.00 (t, *J* = 7.01 Hz), 3.51 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.27 (br s, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

Procedure of derivatization¹⁶⁸

To a solution of the 2-methyl-4,4-diphenylpyrrolidine (47.4 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added dimethylaminopyridine (4.88 mg, 0.04 mmol), triethylamine (40.4 mg, 0.4 mmol) and 2-benzoyl chloride (50.6 mg, 0.36 mmol) at room temperature. After stirring for 2 h, a saturated aqueous solution of ammonium chloride (4 mL) was poured into the reaction mixture, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). The combined organic layers were then washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (5 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. Pure (2-methyl-4,4-

diphenylpyrrolidin-1-yl)(phenyl)methanone was obtained by preparative TLC plate (silica gel) (EtOAc/pentane, 25/75).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 – 7.00 (m, 15H), 4.30 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 12.5, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 12.5, 10.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

HPLC: IB column (iPrOH/hexane 5/95; 0.7 mL.min $^{-1}$, λ 254 nm, 20°C): 25.2 min (major), 36.25 min (minor).

Preparation of (2R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-1-(2-methyl-4,4-diphenylpyrrolidin-1-yl)-2-phenylpropan-1-one¹⁵⁴

The 2-methyl-4,4-diphenylpyrrolidine (47.4 mg, 0.20 mmol) was dissolved in CDCl_3 (0.5 mL) in a NMR tube. Hünig's base (38.7 mg, 0.3 mmol) and (*R*)-(+)- α -methoxy- α -trifluoro-methylphenylacetic acid chloride (56.2 mg, 0.24 mmol) were added. Enantiomeric excess was then determined by ^{19}F NMR at 60°C.

^{19}F NMR (400MHz, CDCl_3 , 60°C) δ -69.5 (*S*), -70.6 (*R*)

Preparation of 2-propyl-1-tosyl-1H-indole 100

Complex **93** (0.01 mmol) was dissolved in C_6D_6 (0.5 mL) and transferred to a vial containing the 4-methyl-*N*-(2-(pent-1-yn-1-yl)phenyl)benzenesulfonamide (62.6 mg, 0.20 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap NMR tube and placed in an oil bath heated at 150°C. After completion (3h at 150°C), the reaction was quenched by addition of a small amount of MeOH. The crude product was purified by preparative TLC, using pentane/ethyl acetate (20/1) as eluent, to afford **100** as a white-off solid (54.2 mg, 87%).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 2.96 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.78 (sextuplet, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (62.9 MHz, CDCl_3) δ 143.9, 137.6, 136.2, 131.9, 129.5, 128.8, 127.2, 124.1, 119.3, 114.9, 97.7, 75.5, 22.1, 21.5, 21.5, 13.6.

HRMS m/z (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ 314.1215, found 314.1209.

Preparation of protonated ligand 101

To a solution of $N^2,N^{2'}$ -bis(pyridin-2-ylmethyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine (0.117 g, 0.25 mmol) in DCM (2.5 mL) was added HCl (1M solution in diethyl ether, 250 μ L, 0.25 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 15 min. The precipitate was filtered and washed with the minimum of cold DCM. Recrystallization in DCM allows **101** isolation as a yellow powder (102 mg, 81%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8.61 (dd, J = 5.8, 0.8 Hz, 2H), 8.34 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.88-7.75 (m, 8H), 7.25-7.13 (m, 6H), 6.86 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 4.82 (s, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (62.9 MHz, MeOD- d_4) δ 157.8, 146.8, 145.0, 142.8, 135.3, 131.4, 130.1, 129.4, 128.0, 126.3, 126.1, 124.9, 123.9, 116.1, 115.0, 46.9.

HRMS m/z (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 467.2236, found 467.2272

IR (Nujol, KBr, cm^{-1}) 3417, 3288, 2036, 1961, 1616, 1600, 1512, 1429, 1337, 1237, 1157, 822, 757.

Preparation of ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)propanoate 102

In a flame dried Schlenk tube **101** (0.01 mmol) and indole (0.2 mmol) were suspended in freshly distilled DCM (1 mL) under argon atmosphere. The Schlenk tube was placed at 0 $^\circ\text{C}$, a solution of ethyl trifluoropyruvate (27 μL , 0.2 mmol) in freshly distilled DCM (1 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at the same temperature. After completion of the reaction (24h at 0 $^\circ\text{C}$, monitored by TLC), water was added and the aqueous layer was extracted several times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to yield the crude product.

Colorless oil, 86% yield

HPLC: IA column (iPrOH/hexane 15/85; 0.7 mL.min $^{-1}$, λ 254 nm, 20 $^\circ\text{C}$): 13.90 min (major), 16.53 min (minor). 34% ee.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (brs, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 4.52-4.29 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

General procedure for the tandem reaction hydroamination / Friedel-

Crafts reaction:

The rare-earth complex (5 μmol) was dissolved in C_6D_6 (0.5 mL) and transferred to a vial containing 2-propyl-1-tosyl-1H-indole (**6d**) (0.10 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap NMR tube and placed in an oil bath at 150°C. After completion of the reaction (monitoring by ^1H NMR), the mixture was transferred into a Schlenk tube sealed with a septum and HCl (1M solution in diethyl ether, 20 μL , 20 μmol) was added dropwise at room temperature under argon. The reaction mixture was then stirred for 15 min at room temperature and then concentrated to dryness under vacuum. A solution of 2-methyl indole (13.1 mg, 0.1 mmol) in freshly distilled DCM (0.5 mL) was added to the residue under argon and the Schlenk tube was placed at 0°C. A solution of ethyl 3,3,3-trifluoropyruvate (13 μL , 0.1 mmol) in freshly distilled DCM (0.5 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 72h. Water was added and the aqueous layer was extracted several times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford a crude mixture of indoles. The crude mixture was separated by preparative TLC, using pentane/diethyl ether (6/4) as eluent, to afford pure indole **100** as a white-off solid without loss of material and pure indole **102** as colorless oil in 85% yield.

Crystallographic data and structure refinement details for compounds 52**and 93:**

Compound	52	93
Formula	C ₂₀ H ₄₉ O ₂ Sc Si ₃	C ₄₀ H ₄₃ N ₄ O Sc Si
M _r	450.82	668.83
Crystal size, mm ³	0.18 x 0.09 x 0.02	0.16 x 0.09 x 0.03
Crystal system	monoclinic	tetragonal
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 4 ₃ 2 ₁ 2
a, Å	10.5435(7)	11.9490(4)
b, Å	18.3177(12)	11.9490(4)
c, Å	14.5231(9)	50.1800(17)
α, °	90	90
β, °	95.257(4)	90
γ, °	90	90
Cell volume, Å ³	2793.1(3)	7164.6(5)
Z	4	8
T, K	100(1)	100(1)
F ₀₀₀	992	2832
μ, mm ⁻¹	0.403	0.276
θ range, °	1.794 - 30.622	1.752 - 27.255
Reflection collected	29 602	34 964
Reflections unique	8 427	6 000
R _{int}	0.0664	0.0342
GOF	1.054	1.019
Refl. obs. (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	5 611	4 959
Parameters	263	427
Flack parameter	/	0.011(11)
wR ₂ (all data)	0.1321	0.0841
R value (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0535	0.0383
Largest diff. peak and hole (e ⁻ ·Å ⁻³)	-0.894 ; 0.541	-0.245 ; 0.225

- ¹ <http://www.elementschimiques.fr/?fr/proprietes/abondances/abondance-dans-la-croûte-terrestre> (consulté en août 2016)
- ² <http://www.universalis.fr/encyclopedie/lanthane-et-lanthanides/> (consulté en août 2016)
- ³ Poisson, R. *L'actualité Chimique*, **2012**, 369, 47-54
- ⁴ Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B.; Caro, P. E. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 5
- ⁵ Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693-2698
- ⁶ a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226-2227 b) Gemal, A.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454-5459
- ⁷ a) Kagan, H. B.; Namy, J. L. *Tetrahedron* **1986**, 42, 6573-6614 b) Steel, P. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **2001**, 2727-2751 c) Evans, W. J.; Davis, B. L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2119-2136
- ⁸ a) Aspinall, H. C. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1807-1850 b) Inanaga, J.; Furuno, H.; Hayano, T. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2211-2225 c) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187-2209 d) Pellissier, H. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 313, 1-37 e) Pellissier, H. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 324, 17-38
- ⁹ Germain, O.; Kumar, K.; Moore, C. G.; Thomas, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 9709-9733
- ¹⁰ Jeong, Y.; Kim, D. Y.; Choi, Y.; Ryu, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2001**, 9, 374-378
- ¹¹ a) Collin, J.; Daran, J.-C.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Chem. Commun.* **2003**, 3048-3049 b) Collin, J.; Daran, J.; Jacquet, O.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Chem. Eur. J* **2005**, 11, 3455-3462 c) Riegert, D.; Collin, J.; Meddour, A.; Schulz, E.; Trifonov, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2514-2517 d) Aillaud, I.; Lyubov, D.; Collin, J.; Guillot, R.; Hannedouche, J.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Organometallics* **2008**, 27, 5929-5936 e) Aillaud, I.; Olier, C.; Chapurina, Y.; Collin, J.; Schulz, E.; Guillot, R.; Hannedouche, J.; Trifonov, A. *Organometallics* **2011**, 30, 3378-3385 f) Chapurina, Y.; Hannedouche, J.; Collin, J.; Guillot, R.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6918-6920 g) Germain, S.; Schulz, E.; Hannedouche, J. *ChemCatChem* **2014**, 6, 2065-2073
- ¹² a) Giuseppone, N.; Collin, J.; Domingos, A.; Santos, I. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 590, 248-252 b) Giuseppone, N.; Santos, I.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 639-642 c) Collin, J.; Carrée, F.; Giuseppone, N.; Santos, I. *J. Mol. Catal. Chem.* **2003**, 200, 185-189 d) Jaber, N.; Carrée, F.; Fiaud, J.-C.; Collin, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 2067-2071 e) Reboule, I.; Gil, R.; Collin, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 3881-3886 f) Martin, M.; Bezenine-Lafollée, S.; Gil, R.; Collin, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, 18, 2598-2605 g) Martin, M.; Hellani, A.; Yang, J.; Collin, J.; Bezenine-Lafollée, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9801-9808 h) Sircoglou, M.; Yang, J.; Guillot, R.; Bezenine-Lafollée, S.; Gandon, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2807-2811
- ¹³ a) Bednarski, M.; Danishefsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 3716-3717; b) Bednarski, M.; Maring, C.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3451-3454
- ¹⁴ Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4535-4538
- ¹⁵ a) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11623-11636 b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Araki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6325-6328 c) Kobayashi, S.; Araki, M.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3758-3759 d) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4083-4084
- ¹⁶ a) Markó, I.; Evans, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2771-2774 b) Markó, I.; Evans, G.; Declercq, J.; Feneau-Dupont, J.; Tinant, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, 103, 295-297
- ¹⁷ Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17015-17028
- ¹⁸ Huang, D.; Liu, X.; Li, L.; Cai, Y.; Liu, W.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8101-8104
- ¹⁹ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9327-9343
- ²⁰ Huang, H.; Pan, H.; Cai, Y.; Liu, M.; Tian, H.; Shi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3566-3570
- ²¹ Rasappan, R.; Laventine, D.; Reiser, O. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 702-714
- ²² Sanchez-Blanco, A.; Gothelf, K.; Jørgensen, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7923-7926
- ²³ a) Suga, H.; Inoue, K.; Inoue, S.; Kakehi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14836-14837 b) Suga, H.; Inoue, K.; Inoue, S.; Kakehi, A.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 47-56
- ²⁴ Desimoni, G.; Faita, G.; Piccinini, F.; Toscanini, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5228-5230
- ²⁵ Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Piccinini, F.; Toscanini, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1529-1534
- ²⁶ Faita, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Desimoni, G. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3024-3029
- ²⁷ Evans, D.; Scheidt, K.; Fandrick, K.; Lam, H.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10780-10781
- ²⁸ Keith, J.; Jacobsen, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 153-155
- ²⁹ Aspinall, H.C.; Bickley, J.F.; Greeves, N.; Kelly, R.V.; Smith, P.M. *Organometallics* **2005**, 24, 3458-3467
- ³⁰ Sorrell, T.N.; Pigge, F.C.; White, P.S. *Inorg. Chim. Acta* **1993**, 210, 87-90

- ³¹ a) Kawasaki, K.; Katsuji, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6337-6350 b) Kohmura, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3941–3945
- ³² Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3473–3475
- ³³ a) Ward, B.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1668–1671 b) Lukešová, L.; Ward, B.; Bellemin-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. *Organometallics* **2007**, *26*, 4652–4657 c) Lukešová, L.; Ward, B.; Bellemin-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. *Dalton Trans.* **2007**, 920–922
- ³⁴ Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 165–167
- ³⁵ Mei, Y.; Averill, D.; Allen, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5624–32
- ³⁶ Bolm, C.; Zehnder, M.; Bur, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 205-207
- ³⁷ Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12236–12237
- ³⁸ Schneider, C.; Sreekanth, A.; Mai, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5691–5694
- ³⁹ a) Jeske, G.; Lauke, H.; Mauermann, H.; Schumann, H.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8111-8118 b) Mauermann, H.; Swepton, P. N.; Marks, T. J. *Organometallics*, **1985**, *4*, 200-202 c) Conticello, V.; Brard, L.; Giardello, M.; Tsuji, Y.; Sabat, M.; Stern, C.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2761–2762
- ⁴⁰ a) Giardello, M.; Conticello, V.; Brard, L.; Gagne, M.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241–10254 b) Hong, S.; Kawaoka, A.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15878–15892
- ⁴¹ Fu, P.-F.; Brard, L.; Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7157–7168
- ⁴² Douglass, M.; Ogasawara, M.; Hong, S.; Metz, M.; Marks, T. *Organometallics* **2002**, *21*, 283–292
- ⁴³ Song, G.; O, W.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12209–12212
- ⁴⁴ Evans, D.; Nelson, S.; Gagne, M.; Muci, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800–9801
- ⁴⁵ Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420
- ⁴⁶ Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851–854
- ⁴⁷ Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Tanaka, K.; Date, T.; Okamura, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10372–10373
- ⁴⁸ a) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236–1256 b) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117–27
- ⁴⁹ Wooten, A.; Carroll, P.; Walsh, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3359–3362
- ⁵⁰ Gribkov, D.; Hultsch, K.; Hampel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3748–59
- ⁵¹ Schaverien, C.; Meijboom, N.; Orpen, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 124–126
- ⁵² Reznichenko, A. L.; Hampel, F.; Hultsch, K. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12819–12827
- ⁵³ Reznichenko, A.; Nguyen, H.; Hultsch, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8984–8987
- ⁵⁴ Yu, X.; Marks, T. *Organometallics* **2007**, *26*, 365–376
- ⁵⁵ Kim, Y.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki*, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506–6507
- ⁵⁶ Nemoto, T.; Ohshima, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725–2732
- ⁵⁷ Chavarot, M.; Byrne, J.; Chavant, P.; Vallée, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1147–1150
- ⁵⁸ Furuno, H.; Hayano, T.; Kambara, T.; Sugimoto, Y.; Hanamoto, T.; Tanaka, Y.; Jin, Y.; Kagawa, T.; Inanaga, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10509–10523
- ⁵⁹ Sugihara, H.; Daikai, K.; Jin, X.; Furuno, H.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2735–2739
- ⁶⁰ Furuno, H.; Kambara, T.; Tanaka, Y.; Hanamoto, T.; Kagawa, T.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6129–6132
- ⁶¹ Suzuki, S.; Furuno, H.; Yokoyama, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 504–507
- ⁶² Lin, M.-H.; RajanBabu, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1607–1610
- ⁶³ Fukuzawa, S.; Komuro, Y.; Nakano, N.; Obara, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3671–3674
- ⁶⁴ Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4925–4934
- ⁶⁵ Xu, Y.; Lin, L.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5791–5793
- ⁶⁶ Yang, W.-B.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1356–1359
- ⁶⁷ Nakajima, M.; Yamaguchi, Y.; Hashimoto, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1596–1597
- ⁶⁸ Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 574–587
- ⁶⁹ Chen, S.; Hou, Z.; Zhu, Y.; Wang, J.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5884–7
- ⁷⁰ Wang, Z.; Yao, Q.; Kang, T.; Feng, J.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4918–4920
- ⁷¹ Wang, Z.; Zhang, Z.; Yao, Q.; Liu, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8591–8596
- ⁷² Xiang, L.; Wang, Q.; Song, H.; Zi, G. *Organometallics* **2007**, *26*, 5323–5329
- ⁷³ a) Zi, G.; Wang, Q.; Xiang, L.; Song, H. *Dalton Trans.* **2008**, 5930–5944 b) Wang, Q.; Xiang, L.; Song, H.; Zi, G. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4319–4328

- ⁷⁴ Wang, Q.; Zhang, F.; Song, H.; Zi, G. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2186–2192
- ⁷⁵ Gountchev, T.; Tilley, D. *Organometallics* **1999**, *18*, 5661–5667
- ⁷⁶ O’Shaughnessy, P. N.; Scott, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1979–1983
- ⁷⁷ Zhang, Y.; Yao, W.; Li, H.; Mu, Y. *Organometallics* **2012**, *31*, 4670–4679
- ⁷⁸ Rodriguez-Ruiz, V.; Carlino, R.; Bezzenine-Lafollée, S.; Gil, R.; Prim, D.; Schulz, E.; Hannedouche, J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12029–12059
- ⁷⁹ Franck, X.; Figadère, B.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1413–1414
- ⁸⁰ a) Coulombel, L.; Duñach, E. *Green. Chem.* **2004**, *6*, 499–501 b) Antoniotti, S.; Poulain-Martini, S.; Duñach, E. *Synlett* **2010**, *2010*, 2973–2988
- ⁸¹ Rosenfeld, D.; Shekhar, S.; Takemiya, A.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179–4182
- ⁸² Li, Z.; Zhang, J.; Brouwer, C.; Yang, C.-G.; Reich, N.; He, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175–4178
- ⁸³ Jeong, Y.; Kim, D.-Y.; Choi, Y.; Ryu, J.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 374–378
- ⁸⁴ a) Mizuno, K.; Nakanishi, I.; Ichinose, N.; Otsuji, Y. *Chem. Lett.* **1989**, 1095 b) Mizuno, K.; Tamai, T.; Nishiyama, T.; Tani, K.; Sawasaki, M.; Otsuji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2113–2115
- ⁸⁵ a) Inoue, Y.; Okano, T.; Yamasaki, N.; Tai, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 718 b) Asaoka, S.; Kitazawa, T.; Wada, T.; Inoue, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8486–8498
- ⁸⁶ a) Hamilton, D.; Nicewicz, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577–18580 b) Nicewicz, D.; Hamilton, D. *Synlett* **2014**, *25*, 1191–1196 c) Romero, N.; Nicewicz, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17024–17035
- ⁸⁷ Trend, R.; Ramtohul, Y.; Ferreira, E.; Stoltz, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892–2895
- ⁸⁸ Matsukawa, Y.; Mizukado, J.; Quan, H.; Tamura, M.; Sekiya, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1128–1130
- ⁸⁹ a) Gligorich, K.; Schultz, M.; Sigman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2794–2795 b) Zhang, Y.; Sigman, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5557–5560 c) Podhajsky, S.; Sigman, M. *Organometallics* **2007**, *26*, 5680–5686
- ⁹⁰ a) Zhang, X.; Corma, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3080–3082 b) Zhang, X.; Corma, A. *Dalton Trans.* **2008**, 397–403
- ⁹¹ Yang, C.-G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966–6967
- ⁹² Hirai, T.; Hamasaki, A.; Nakamura, A.; Tokunaga, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5510–5513
- ⁹³ Hori, K.; Kitagawa, H.; Miyoshi, A.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Chem. Lett.* **1998**, *11*, 1083–1084
- ⁹⁴ Oe, Y.; Ohta, T.; Ito, Y. *Synlett* **2005**, 179–181
- ⁹⁵ Ohta, T.; Kataoka, Y.; Miyoshi, A.; Oe, Y.; Furukawa, I.; Ito, Y. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 671–677
- ⁹⁶ a) Qian, H.; Han, X.; Widenhoefer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9536–9537 b) Liu, C.; Bender, C.; Han, X.; Widenhoefer, R. *Chem. Commun.* **2007**, 3607–3618
- ⁹⁷ Diba, A.; Begouin, J.-M.; Niggemann, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6629–6632
- ⁹⁸ Komeyama, K.; Morimoto, T.; Nakayama, Y.; Takaki, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3259–3261
- ⁹⁹ Ke, F.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 318–320
- ¹⁰⁰ Shigehisa, H.; Aoki, T.; Yamaguchi, S.; Shimizu, N.; Hiroya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10306–10309
- ¹⁰¹ Taylor, J.; Whittall, N.; Hii, K. *Chem. Commun.* **2005**, 5103–5105
- ¹⁰² Adrio, L.; Quek, L.; Taylor, J.; Hii, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10334–10338
- ¹⁰³ a) Coulombel, L.; Rajzmann, M.; Pons, J.; Olivero, S.; Duñach, E. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6356–6365 b) Coulombel, L.; Weiwer, M.; Duñach, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5788–5795
- ¹⁰⁴ Schlüter, J.; Blazejak, M.; Hintermann, L. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3309–3315
- ¹⁰⁵ Coulombel, L.; Favier, I.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2005**, 2286–2288
- ¹⁰⁶ Kelly, B.; Allen, J.; Tundel, R.; Lambert, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1381–1383
- ¹⁰⁷ Marotta, E.; Foresti, E.; Marcelli, T.; Peri, F.; Righi, P.; Scardovi, N.; Rosini, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4451–4453
- ¹⁰⁸ a) Dzudza, A.; Marks, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1523–1526 b) Dzudza, A.; Marks, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3403–3422
- ¹⁰⁹ Williams, D.; Sibiya, M.; Heerden, P. *Fuel. Process. Technol.* **2012**, *94*, 75–79
- ¹¹⁰ a) Yu, X.; Seo, S.; Marks, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7244–7245 b) Weiss, C.; Marks, T. *Dalton Trans.* **2010**, *29*, 6553–6892
- ¹¹¹ Atwood, J. L.; Hunter, W. E.; Rogers, R. D.; Holton, J.; McMeeking, J.; Pearce, R.; Lappert, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 140–142
- ¹¹² Lappert, M. F.; Pearce, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 126
- ¹¹³ Yu, X.; Seo, S.; Marks, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7244–7245
- ¹¹⁴ Rudolph, J.; Chen, L.; Majumdar, D.; Bullock, W.; Burns, M.; Claus, T.; Cruz, F.; Daly, M.; Ehrgott, F.; Johnson, J.; Livingston, J.; Schoenleber, R.; Shapiro, J.; Yang, L.; Tsutsumi, M.; Ma, X. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 984–1000

- ¹¹⁵ Trend, R.; Ramtohut, Y.; Stoltz, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778
- ¹¹⁶ Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227–302
- ¹¹⁷ Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15–27
- ¹¹⁸ Patil, N.; Pahadi, N.; Yamamoto, Y. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 569–573
- ¹¹⁹ a) Hashmi, A.; Blanco, M.; Fischer, D.; Bats, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387–1389 b) Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066–9073 c) Brown, T.; Weber, D.; Gagné, M.; Widenhoefer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9134–9137
- ¹²⁰ a) Zhang, Z.; Widenhoefer, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2079–2081 b) Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4908–4911 c) Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1799–1808
- ¹²¹ a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538 b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A.; Canisius, J. *Synthesis* **2002**, 1759–1774 c) Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485–4488 d) Deutsch, C.; Gockel, B.; Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Synlett* **2007**, 1790–1794
- ¹²² Aksun, Ö.; Krause, N. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1106–1112
- ¹²³ Winter, C.; Krause, N. *Green. Chem.* **2009**, *11*, 1309–1312
- ¹²⁴ Minkler, S.; Lipshutz, B.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7820–7823
- ¹²⁵ Wang, Z.; Brown, C.; Bergman, R.; Raymond, K.; Toste, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7358–7360
- ¹²⁶ Muñoz, M.; de la Torre, M.; Sierra, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2189–2194
- ¹²⁷ Arbour, J.; Rzepa, H.; White, A.; Hii, K. *Chem. Commun.* **2009**, 7125–7127
- ¹²⁸ Brinkmann, C.; Barrett, A.; Hill, M.; Procopiou, P.; Reid, S. *Organometallics* **2012**, *31*, 7287–7297
- ¹²⁹ Jung, M.; Kim, W.; Shin, Y.; Jin, H.; Kim, Y.; Kang, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6262–6265
- ¹³⁰ Coulombel, L.; Duñach, E. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 153–160
- ¹³¹ Oe, Y.; Ohta, T.; Ito, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 1620–1621
- ¹³² Oe, Y.; Ohta, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2806–2809
- ¹³³ Yang, C.-G.; Reich, N.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4553–4556
- ¹³⁴ Choi, J.-C.; Kohno, K.; Masuda, D.; Yasuda, H.; Sakakura, T. *Chem. Commun.* **2008**, 777–779
- ¹³⁵ Schlüter, J.; Blazejak, M.; Boeck, F.; Hintermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4014–4017
- ¹³⁶ Murayama, H.; Nagao, K.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2039–2041
- ¹³⁷ Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283–285
- ¹³⁸ Hamilton, G.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, D. *Science*, **2007**, *317*, 496–499
- ¹³⁹ Jiang, L.; Jia, T.; Wang, M.; Liao, J.; Cao, P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1070–1073
- ¹⁴⁰ Arbour, J.; Rzepa, H.; Contreras-García, J.; Adrio, L.; Barreiro, E.; Hii, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11317–24
- ¹⁴¹ Wang, Y.; Zheng, K.; Hong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4096–4099
- ¹⁴² Nagamoto, M.; Nishimura, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13466–13469
- ¹⁴³ Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 574–587
- ¹⁴⁴ Wang, Z.; Yao, Q.; Kang, T.; Feng, J.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4918–4920
- ¹⁴⁵ Xie, M.; Chen, X.; Zhu, Y.; Gao, B.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 3799–802
- ¹⁴⁶ Barder, E.; Walker, S.; Martinelli, J.; Buchwald, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696
- ¹⁴⁷ a) Hayahi, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866–880 b) Behr, A.; Vorholt, A. J.; Ostrowski, K. A.; Seidensticker, T. *Green Chem.* **2014**, *16*, 982–1006 c) Herkommer, D.; Schmalzbauer, B.; Menche, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 456–467 d) Inamdar, S. M.; Konala, A.; Patil, N. T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15124–15135 e) Yang, Z. P.; Zhang, W.; You, S. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7785–7798 f) Chen, D. F.; Han, Z. Y.; Zhou, X. L.; Gong, L. Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365–2377 g) Zhang, X. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6864–6900 h) Patil, N. T.; Shinde, V. S.; GajulaShindoh, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211–224 i) Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422 j) Ambrosini, L. M.; Lambert, T. H. *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 1373 k) Shindoh, N.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168–12179 l) Felpin, F. X.; Fouquet, E. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 718–724 m) Fogg, D. E.; Dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379 n) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3842–3848 o) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754–3760
- ¹⁴⁸ a) Conticello, V.; Brard, L.; Giardello, M.; Tsuji, Y.; Sabat, M.; Stern, C.; Marks, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2761–2762 b) Giardello, M.; Conticello, V.; Brard, L.; Gagne, M.; Marks, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241–10254 c) Hong, S.; Kawaoka, A.; Marks, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15878–15892 d) Douglass, M.; Ogasawara, M.; Hong, S.; Metz, M.; Marks, T. *Organometallics* **2002**, *21*, 283–292
- ¹⁴⁹ a) Gribkov, D.; Hultsch, K.; Hampel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3748–59 b) Reznichenko, A.; Nguyen, H.; Hultsch, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8984–8987
- ¹⁵⁰ a) Collin, J.; Daran, J.; Jacquet, O.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3455–3462 b) Aillaud, I.; Collin, J.; Duhayon, C.; Guillot, R.; Lyubov, D.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2189–2200 c)

- Aillaud, I.; Lyubov, D.; Collin, J.; Guillot, R.; Hannedouche, J.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Organometallics* **2008**, *27*, 5929–5936 d) Aillaud, I.; Collin, J.; Hannedouche, J.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4742–4745 e) Chapurina, Y.; Hannedouche, J.; Collin, J.; Guillot, R.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6918–6920 f) Chapurina, Y.; Ibrahim, H.; Guillot, R.; Kolodziej, E.; Collin, J.; Trifonov, A.; Schulz, E.; Hannedouche, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10163–10172 g) Queffelec, C.; Boeda, F.; Pouilhès, A.; Meddour, A.; Kouklovsky, C.; Hannedouche, J.; Collin, J.; Schulz, E. *Chemcatchem* **2011**, *3*, 122–126 h) Chapurina, Y.; Guillot, R.; Lyubov, D.; Trifonov, A.; Hannedouche, J.; Schulz, E. *Dalton Trans.* **2012**, *42*, 507–520
- ¹⁵¹ Germain, S.; Schulz, E.; Hannedouche, J. *Chemcatchem* **2014**, *6*, 2065–2073
- ¹⁵² Deschamp, J.; Olier, C.; Schulz, E.; Guillot, R.; Hannedouche, J.; Collin, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 2171–2176
- ¹⁵³ a) Requet, A.; Colin, O.; Bourdreux, F.; Salim, S. M.; Marque, S.; Thomassigny, C.; Greck, C.; Farjon, J.; Prim, D. *Magn. Res. Chem.* **2014**, *52*, 273–278.; b) Herbert Pucheta, J. E.; Candy, M.; Colin, O.; Requet, A.; Bourdreux, F.; Galmiche-Loire, E.; Gaucher, A.; Thomassigny, C.; Prim, D.; Mahfoudh, M.; Leclerc, E.; Campagne, J. M.; Farjon, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 8740–8749
- ¹⁵⁴ Martinez, P.; Hultsch, K.; Hampel, F. *Chem. Commun.* **2006**, 2221–2223
- ¹⁵⁵ Aillerie, A.; Rodriguez-Ruiz, V.; Carlino, R.; Bourdreux, F.; Guillot, R.; Bezzenine-Lafollée, S.; Gil, R.; Prim, D.; Hannedouche, J. *Chemcatchem* **2016**, *8*, 2455–2460
- ¹⁵⁶ a) Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J.; Viñas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074–4086 b) Marque, S.; Razafimahaleo, V.; Dinut, A.; Grach, G.; Prim, D.; Moreau, X.; Gil, R. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2683–2690
- ¹⁵⁷ Makino, T.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 395–405
- ¹⁵⁸ Jeong, Y.; Kim, D.-Y.; Choi, Y.; Ryu, J.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 374–378
- ¹⁵⁹ Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikamia, K. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3131–3135
- ¹⁶⁰ Nagamoto, M.; Nishimura, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13466–13469
- ¹⁶¹ Querolle, O.; Dubois, J.; Thoret, S.; Roussi, F.; Guéritte, F.; Guénard, D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5937–5944
- ¹⁶² Wu, T.R.; Shen, L.; Chang, J.M. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 16, 2701–2704
- ¹⁶³ Tsang, W.C.P.; Schrock, R.R.; Hoveyda, A.H. *Organometallics*, **2001**, *20*, 5658–5669
- ¹⁶⁴ Barder, T.E.; Walker, S.D.; Martinelli, J.R.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4685–4696
- ¹⁶⁵ Huang, J.; Liu, X.; Wen, Y.; Qin, B.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 204–208
- ¹⁶⁶ Huang, H.; Pan, H.; Cai, Y.; Liu, M.; Tian, H.; Shi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3566–3570
- ¹⁶⁷ Bender, C.; Widenhoefer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070–1071
- ¹⁶⁸ Deschamp, J.; Collin, J.; Hannedouche, J.; Schulz, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3329–3338

Titre : Réactions intramoléculaires de formation de liaison carbone – oxygène, sur des systèmes insaturés non activés, catalysées par des complexes de terres rares

Mots clés : catalyse asymétrique, terres rares, hydroalcoxylation, hydroacylcoxylation

Résumé : Ce travail de thèse s'est focalisé sur la formation de liaisons carbone-oxygène à partir d'alcènes et d'allènes non activés via des réactions intramoléculaires d'hydroalcoxylation ou d'hydroacylcoxylation catalysées par des complexes de terres rares.

Premièrement, la version racémique de ces réactions catalysées par deux systèmes différents a été étudiée : les tri-alkyls ainsi que les triflates de terres rares. Lors de cette étude, les différents effets stériques ou électroniques ainsi que les différentes substitutions sur l'insaturation ont été évalués. Pour les deux systèmes catalytiques, une sélectivité Markovnikov a été mise en évidence ; pour chacun de ces systèmes catalytiques deux mécanismes différents sont proposés. En effet, en plus des propriétés acide de Lewis, le fait que les alkyls de terres rares soient des bases de Brønsted, explique la différence de comportement catalytique des deux systèmes.

Par la suite, ces réactions ont été étudiées dans leur version asymétrique. Pour cela, différents ligands chiraux ont été associés au triflate de scandium ; d'autre part, de nouveaux complexes

mono-alkyl binaphtolate de terres rares dérivés des tri-alkyls ont également été synthétisés. Avec ces derniers, des éthers cycliques ont été obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 34%. Etant donné que les triflates de terres rares ont montré une très bonne activité et que les mono-alkyl binaphtolates de scandium et d'yttrium ont conduit à d'encourageantes énantiosélectivités, il a été proposé de créer un nouveau complexe de terre rare muni de ligands chiraux associés par des liaisons ioniques ; les premiers essais de préparation de binaphtolate monotriflate de scandium et d'yttrium sont très prometteurs.

Enfin, dans le cadre d'une collaboration, de nouveaux complexes de terres rares comportant des ligands dérivés de la BINAM ont été synthétisés et une étude RMN HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ a été réalisée afin de déterminer les différences forces de liaisons métal-azote. Ces complexes chiraux ont été notamment utilisés afin de mettre en évidence le concept de ligand relai avec la réalisation monotopée de deux réactions métallocatalysée et organocatalysée consécutives.

Title : Intramolecular carbon-oxygen bond formation, of non-activated insaturations, catalyzed by rare earth complexes

Keywords : asymmetric catalysis, rare earths, hydroalkoxylation, hydroacylalkoxylation

Abstract : This thesis is focused on intramolecular carbon-oxygen bond formation of non-activated alkenes and allenes by hydroalkoxylation or hydroacylalkoxylation reactions catalyzed by rare earths complexes.

Firstly, the racemic version of these reactions catalyzed by two different systems has been studied: tri-alkyls and triflate rare earth. In this study, different steric or electronic effects and different substitutions on insaturations have been evaluated. For both systems, Markovnikov selectivity was evidenced; two different mechanisms for each system have been proposed. Indeed, in addition to the Lewis acid properties, the fact that rare earth alkyls are also Brønsted bases, could explain the difference of catalytic behavior of these systems.

Thereafter, enantioselective versions of these reactions have been studied. For that, different chiral ligands have been associated on scandium triflate; on the other hand, new

mono-alkyl binaphtholate complexes from tri-alkyl complexes have been synthesized. Therewith, cyclic ethers have been obtained with enantiomeric excesses up to 34%.

As triflate rare earths have shown an excellent activity and yttrium and scandium mono-alkyl binaphtholate led to encouraging enantioselectivity, it has been proposed to create a new rare earth complex with chiral ligand associated with ionic bonds; the first tests of scandium and yttrium binaphtholate monotriflate preparation are very promising.

Finally, in the frame of a collaboration, new rare earth complexes bearing ligands derived from BINAM have been synthesized and a HMBC $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ NMR study have been realized to determine the strength of the different carbon-nitrogen bonds. These chiral complexes have been especially used to highlight the concept of relay ligand with one pot consequent metalocatalyzed and organocatalyzed reactions.