



HAL
open science

Synthèse de catalyseurs Pd(NHC)_x homogènes et homogènes supportés pour l'arylation sélective de l'indole en position C-3

Clément Demarcy

► **To cite this version:**

Clément Demarcy. Synthèse de catalyseurs Pd(NHC)_x homogènes et homogènes supportés pour l'arylation sélective de l'indole en position C-3. Catalyse. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1193 . tel-03357752

HAL Id: tel-03357752

<https://theses.hal.science/tel-03357752>

Submitted on 29 Sep 2021

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.



N°d'ordre NNT : 2020LYSE1193

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale N° ED 206
(Doctorale de Chimie de Lyon)

Spécialité Chimie

Soutenue publiquement le 20/10/2020, par :
Clément DEMARCY

Synthèse de catalyseurs Pd(NHC)_x homogènes et homogènes supportés pour l'arylation sélective de l'indole en position C-3.

Devant le jury composé de :

Mme Marine DESAGE-EL MURR, Professeur de l'Université de Strasbourg :
Rapporteuse

M. Christophe DARCEL, Professeur de l'Université de Rennes 1: Rapporteur

M. Abderrahmane AMGOUNE, Professeur de l'Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon :
Examineur

M. Hubert MUTIN, Directeur de Recherche CNRS à l'Institut Charles Gerhardt,
Montpellier : Examineur

Mme Chloé THIEULEUX, Directrice de Recherche CNRS au Laboratoire de Chimie,
Catalyse, Polymères et Procédés (LC2P2), Lyon : Directrice de thèse

M. Jérôme CANIVET, Chargé de Recherche CNRS à l'Institut de Recherche sur la
catalyse et l'environnement, Lyon : Co-directeur de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Administrateur provisoire de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Études et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DÉPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Électrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
École Supérieure de Chimie, Physique, Électronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Éducation	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

Remerciements

Cette thèse est le reflet de trois années de travail menées au Laboratoire de Chimie, Catalyse, Polymères et Procédés (LC2P2) avec la participation de nombreuses personnes.

Je souhaite premièrement remercier Mme Marine DESAGE-EL MURR, Mr Christophe DARCEL, Mr Abderrahmane AMGOUNE, Mr Hubert MUTIN et Mr Jérôme CANIVET pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Chloé THIEULEUX pour son encadrement pendant les trois années de ma thèse. Je te remercie pour les critiques constructives et tes conseils avisés. Je tiens également à remercier Jérôme CANIVET pour son encadrement en tant que co-directeur tout au long de ces trois années. Un grand merci à Marc RENOM CARRASCO avec qui j'ai eu plaisir à travailler pendant 2 ans sur ce projet. Ton implication dans le projet a été très appréciable.

Je tiens aussi à souligner l'implication de Mr Laurent VEYRE et Mr Clément CAMP au sein de ce projet qui ont prodigués de nombreux conseils toujours avisés.

Je suis également extrêmement reconnaissant envers tous mes collègues qui sont devenus des amis : Isis, Iurii, Léon, Marc, Martin, Matilde, Matthieu Medet, Pooja, Ravi, Sébastien, Tapish, Tin, Vincent, Vittoria et Walid (en espérant n'avoir oublié personne) pour tous les bons moments passés ensemble. Votre soutien moral et nos discussions scientifiques a fortement contribué à l'aboutissement de cette thèse.

Un grand merci aux Bisontins, et aux Rennais qui ont toujours été là même avec quelques kilomètres d'écart et qui ont traversé ces trois années à mes côtés.

Merci à famille, mes parents et mon frère de m'avoir toujours soutenu et encouragé durant toutes mes études.

Mes derniers remerciements et pas des moindres vont à Gérladine qui m'a également soutenu et encouragé dans toutes mes décisions. L'ensemble de ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans ta patience, ton enthousiasme et ta bienveillance. Pour tout cela, je te remercie mille fois !

Résumé

L'indole représente probablement l'une des sous structures les plus importantes pour la découverte de nouveaux potentiels médicaments. En effet, de nombreux alcaloïdes contenant des entités indoliques ont été identifiés comme des candidats prometteurs comme anti-inflammatoires, anti-cancéreux, antidépresseurs, etc... Étant donné l'importance de ce motif, de nombreux systèmes catalytiques ont été développés pour fonctionnaliser l'indole de manière sélective sur différentes positions (N, C-2 ou encore C-3 majoritairement) de l'hétérocycle. Cependant bon nombre de ces systèmes sont peu productifs, c'est-à-dire que la sélectivité de la réaction est obtenue au détriment de la productivité qui est bien souvent inférieure à un TON à 100. La grande productivité est quant à elle souvent synonyme d'une régiosélectivité faible vers la position visée.

Ces travaux de thèse ont pour but de synthétiser des complexes de palladium associés à des ligands carbènes N-hétérocycliques (MonoNHC, BisNHC, ...) afin de passer outre les restrictions observées dans la littérature. Dans un premier temps une série de complexes MonoNHCPd(II) a été préparée mais des problèmes de stabilité du complexe (formation de d'agrégats métalliques) en solution ont été observés. Nous nous sommes alors tournés vers la préparation de complexes BisNHCPd(II) et en jouant sur les substituants du NHC, la longueur de pont entre les cycles NHCs et le contre-ion sur le centre métallique nous avons été en mesure d'obtenir un complexe pouvant atteindre un TON de 8700 et une sélectivité complète vers la position C-3 de l'hétérocycle indolique. Le complexe a ensuite été immobilisé sur une silice commerciale et le catalyseur homogène supporté a montré des activités comparables à celles de son homologue moléculaire en solution.

Abstract

The indole represents probably one of the most important substructures for the discovery of new drugs. Indeed, numerous alkaloids containing indolic cores have been identified as promising candidates as anti-inflammatory, anti-cancer, antidepressant, etc... Knowing the importance of such synthon, numerous catalytic systems have been developed to selectively functionalize indoles in different positions (N, C-2 or C-3 predominantly). Nevertheless, most of the catalytic systems have a low productivity, meaning that the TON is often below 100. The high productivity is often synonym of low regioselectivity toward the desired position.

The major objective of this PhD research project is thus to synthesize various homogeneous palladium complexes containing N-Heterocyclic carbene ligands (MonoNHC, BisNHC) to overcome the restrictions spotted in the literature. First of all, a serie of MonoNHCPd(II) complexes has been prepared but stability issues were observed (formation of Palladium black). We then turned interest toward the preparation of BisNHCPd(II) complexes and a series of complexes was developed by playing with the substituents on the NHC units, le length of the alkyl chain connecting the two NHCs and the counter-ion on the metallic center. The most productive complex showed a TON of 8700 and a full selectivity toward the arylated product in C-3 position. This complex was further silylated and heterogenized by post-grafting onto a commercially available silica support. The resulting homogeneous supported catalyst exhibited a comparable activity to that of an homologous molecular complex in solution.

Sommaire

Liste des abbréviations	17
Section expérimentale	Erreur ! Signet non défini.
Introduction générale -	22
Chapitre 1 : Concepts généraux et bibliographie	26
1.1 . Introduction à la catalyse au palladium	30
1.1.1. Couplage C-C : C-X/C-X	30
1.1.2. Activation des liaisons C-H.....	34
1.1.3. Activation C-H: focus sur l'indole	45
1.2. Complexes organométalliques à base de ligands carbéniques N-hétérocycliques	75
1.2.1. Généralités sur les ligands carbéniques N-hétérocycliques.....	75
1.2.2. Complexes métalliques à base de ligands NHC (M-NHC)	80
1.3. Catalyseurs homogènes supportés	84
1.3.1. Généralités	84
1.3.2. Chimie organométallique de surface (COMS)	85
1.3.3. Matériaux hybrides organiques-inorganiques poreux comme supports de complexes organométalliques	88
1.4. Stratégie.....	106
1.4.1. Objectifs.....	106
1.4.2. Méthodologie.....	106
1.5 Références	108

<i>Chapitre 2 : Développement de complexes de type Pd-monoNHC – application en catalyse d'arylation régiosélective de l'indole en position C-3</i>	136
2.1 Introduction	140
2.2 Synthèse des ligands.....	142
2.3 Synthèse des complexes de palladium monoNHC.....	146
2.4 Tests catalytiques	149
2.4.1. C-3 arylation de l'indole : Système K ₂ CO ₃	149
2.4.2. C-3 arylation de l'indole : Système LiHMDS.....	151
2.5 Conclusion.....	154
2.6 Partie expérimentale	155
2.6.1. Synthèse des ligands.....	155
2.6.2. Synthèse des complexes de palladium	160
2.6.3. Tests catalytiques	165
2.7. Bibliographie	166
<i>Chapitre 3 : Développement de complexes de type Pd-BisNHC - application à l'arylation régiosélective de l'indole en position C-3</i>	170
3.1 Introduction	174
3.2 Synthèse des proligands Bis-imidazolium	175
3.2.1 Synthèse des pro-ligands de type bis-imidazolium symétriques.....	177
3.2.2 Synthèse des proligands Bis-imidazolium dissymétriques	179
3.3 Synthèse des complexes de Palladium (II)-bisNHC.	198
3.3.1. Synthèse des complexes pontés C ₁ -BisNHCPd(II)	199
3.3.2. Synthèse des complexes pontés C ₂ - et C ₃ -BisNHCPd(II).....	204

3.4 Arylation de l'indole en position C-3 : Détermination du complexe le plus actif.	209
3.4.1. Influence des substituants du NHC et des contre anions au sein des complexes (bisNHC)PdX ₂ symétriques	209
3.4.2. Influence du nombre d'atomes de carbone pontant les 2 unités NHC sein des complexes (bisNHC)PdX ₂ symétriques	211
3.4.3. Effet de la dissymétrie du ligand BisNHC.	213
3.4.4. Étude cinétique du catalyseur 14 ^{PdTFA} : Système catalytique utilisant K ₂ CO ₃ comme base	215
3.4.5. C3-arylation de l'indole : Système catalytique utilisant LiHMDS comme base .	217
3.4.6. Etude cinétique du catalyseur 14 ^{PdTFA} : Système catalytique utilisant la LiHMDS comme base	219
3.5 Conclusion.....	222
3.6 Partie expérimentale.....	224
3.7 Bibliographie.....	285
Chapitre 4 : Développement d'un complexe homogène supporté de type Pd-BisNHC - application à l'arylation régiosélective de l'indole en position C-3	294
4.1 Introduction	298
4.2 Preuve de concept : synthèse du complexe 3 ^{Pd} supporté.....	301
4.2.1. Synthèse du matériau par synthèse directe en milieu tensioactif structurant	301
4.2.2 Immobilisation d'un complexe de palladium.....	313
4.2.3. Tests catalytiques	320
4.3. Immobilisation du complexe 19 ^{PdTFA}	321
4.3.1. Synthèse du complexe 19 ^{Pd}	321
4.3.2. Immobilisation du complexe par co-gelification en procédé Sol-Gel.....	324

4.3.3. Immobilisation du complexe par greffage	329
4.4. Tests catalytiques	333
4.4.1. C3 arylation de l'indole.....	333
4.4.2. Tests de résistance à la lixiviation.....	335
4.4.3. Recyclage du catalyseur	341
4.5. Conclusion.....	342
4.6 Partie expérimentale	343
4.7 Bibliographie	357
Chapitre 5 : Développement d'un complexe homogène de palladium (II) monoNHC tridentate - application à l'arylation régiosélective de l'indole en position C-3.....	362
5.1. Introduction	366
5.2. Développement d'un Complexe homogène de palladium (II) contenant un ligand NHC tridentate.....	369
5.2.1. Synthèse du pro-ligand tridentate.....	369
5.2.2. Synthèse du complexe de palladium	375
5.2.3. C-3 arylation d'indole	376
5.2.4. Étude cinétique du catalyseur ^{21}Pd	379
5.3. Synthèse d'un ligand tridentate « immobilisable »	380
5.3.4. Autres stratégies de fonctionnalisation d'un imidazolium en position 4.	403
5.4. Optimisation des tests catalytiques.	406
5.4.1. Réduction de la charge catalytique.....	406
5.4.2. Réinterprétation autour de l'hétérogénéité.....	407
5.5. Conclusion.....	408

5.6. Partie expérimentale	409
5.7. Bibliographie	423
Chapitre 6 : Conclusion et perspectives	430

Liste des abréviations

AME : Agence Médicinale Européenne

APTS : Acide paratoluène sulfonique

API : Ingrédients pharmaceutiques actifs

BET : Brunauer-Emmett-Teller

CCM : Chromatographie sur couche mince

COD : Cyclooctadiène

COMS: Chimie organométallique de surface

CP-MAS : Cross Polarisation Magic Angle Spinning

DCM : Dichlorométhane

DMC (ou CMD en anglais) : Déprotonation, Métallation Concertée

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-Diméthylformamide

DRX : Diffraction des rayons X

DRIFT : « Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform » spectroscopy

EDX : Énergie Dispersive de rayons X

HMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure

HRMS : « High Resolution Mass Spectroscopy »

ICP-MS : Spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif

MeCN : Acétonitrile

MeOH : Méthanol

NHC : Carbène N-hétérocyclique

OAc : Acétate

P123 : Pluronic P123

RMN : Résonance magnétique nucléaire

SBA-15 : Santa Barbara Amorphous - 15

SEM : 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyl

STEM-HAADF : Scanning Transmission Electron Microscopy – High Angle Annular Dark-Field imaging

TBDPS : Tert-ButylDiPhénylSilyle

TEOS : Tétraéthylorthosilicate

TFA : Trifluoroacétate

THF : Tétrahydrofurane

TOF : TurnOver Frequency

TON : TurnOver Number

TMS : Triméthylsilane

Section expérimentale

Considérations générales :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) de l'état liquide ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker modèle AV-300 en utilisant le CDCl_3 , le CD_2Cl_2 , ou le DMSO-d_6 comme solvants. Les déplacements chimiques pour les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont exprimés en ppm relativement aux signaux résiduels du solvant. Les déplacements chimiques des expériences ^{31}P et ^{19}F sont référencés par rapport à des standards externes (Ph_3PO pour l'analyse ^{31}P fixée à 23 ppm et $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ pour l'analyse ^{19}F fixée à 0.0 ppm). Les données sont répertoriées comme suivant : déplacement chimique, multiplicité du signal (s = singulet, d = doublet, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, br = signal large) et constante de couplage (J in Hz). Les expériences de polarisation croisée à l'angle magique « Cross Polarisation Magic Angle Spinning (CP-MAS) » pour la RMN de l'état solide ont été enregistrées sur un spectromètre Bruker Avance 300 en utilisant une sonde 4 mm MAS conventionnelle. La fréquence pour l'expérience MAS a été fixée à 10 kHz pour toutes les expériences ^1H et ^{13}C . Les expériences d'adsorption-désorption d'azote ont été réalisées sur un appareil Belsorp Japan. Les échantillons pour les analyses InfraRouge ont été préparés en boîte à gants, scellés sous argon dans une cellule DRIFT équipée avec des fenêtres KBr et analysés sur un spectromètre Nicolet 6700 FT-IR. Les analyses élémentaires et de spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif (ICP-MS) ont été réalisées par Mikroanalytisches Labor Pascher en Allemagne. La détermination des structures par diffraction des rayons X sur monocristal ont été réalisées au Centre de Diffractométrie Henri Longchambon, UCBL, à Villeurbanne. Les analyses par chromatographie gazeuse (CG) FID ont été réalisées sur un instrument Agilent Technologies 7890A équipé avec une colonne HP-5 (30 m x 0.320 mm, 0.25 μm , Agilent). Les analyses GC-MS ont été conduites sur un appareil Shimadzu GCMS-QP-2010 équipé avec une colonne HP-5(30 m x 0.320 mm, 0.25 μm , Agilent). Les analyses de spectrométrie de masse à haute résolution (High Resolution Mass Spectrometry - HRMS) ont été enregistrées sur un appareil QTOF Impact II utilisant une ionisation électrospray ou un appareil Agilent 7200 GC/Q-TOF

utilisant une ionisation électronique (5 ppm d'erreur) au Centre Commun de Spectrométrie de Masse, Université Lyon 1).

Réactifs et solvants

Sauf contraire mentionné, tous les produits ont été obtenus d'une source commerciale et utilisés comme reçus. Tous les solvants ont été achetés chez Sigma-Aldrich en qualité anhydre. Les produits chimiques suivants ont été achetés chez Sigma-Aldrich : 1-iodopropane (98 %), 2,4,6-triméthylaniline (98 %), 2,6-lutidine (98 %), 2-aminophénol (99 %), 2-méthoxyaniline (>99 %), acétate d'ammonium (99,99 %), acétate d'argent (>99,99 %), acide acétique (>99.7 %), acide chlorhydrique (37 %), acide formique (>96 %), anhydride trifluorométhanesulfonique (>99 %), bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (97 %), bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (95 %), bromotriméthylsilane (>97 %), carbonate de potassium (>98 %), chloropropyltriéthoxysilane (95 %), chlorure de chloroacétyle (>99 %), chlorure de tert-butyldiphénylsilane (98 %), dibromoéthane (98 %), dibromométhane (99 %), dibromopropane (>99 %), diéthylamine (>99.5 %), diiodoéthane (99 %), diiodométhane (>98 %), diiodopropane (99 %), dodécane (>99 %), fluorure de sodium (>99 %), formaldéhyde (37 % dans l'eau), glyoxale (40% poids dans l'eau), indole (>99 %), imidazole (>99 %), iodobenzène (98 %), iodure de sodium (99,5 %), orthoformiate d'éthyle (98 %), oxyde d'argent (>99 %), paraformaldéhyde (95 %), pluronic P123, tert-butoxyde de potassium (>98 %), tétrafluoroborate d'argent (>99,99 %), trifluoroacétate d'argent (>99 %), triphénylphosphine (>99 %). Les réactifs suivants ont été obtenus de chez Strem : acétate de palladium(II) (>99 %), trifluoroacétate de palladium(II) (97 %), dichlorure de (1,5-cyclooctadiène)palladium(II) (99 %), dichlorure de (bistriphénylphosphine)palladium(II) (99,99 Pd). Les réactifs suivants ont été obtenus chez TCI : 1-méthylimidazole (>99 %), 1-propylimidazole (>98 %), bromanil (>98 %), chloriodométhane (>97 %). Les réactifs suivants ont été purifiés avant d'être utilisés : le tétraéthylorthosilicate a été distillé sur Mg sous argon puis stocké en tube de schlenk sous argon, la triéthylamine a été distillée sur CaH₂ puis stockée sur tamis moléculaire sous argon en tube de schlenk, la pyridine a été purifiée par distillation sur CaH₂ puis stockée sur tamis moléculaires sous argon en tube de schlenk, le DMSO a été purifié par distillation sur BaO fraîchement activé puis stocké sur tamis moléculaire sous argon en tube de schlenk. Le toluène, le dichlorométhane et le diéthyléther

ont été purifiés par un appareil SPS-5 de la marque MBraun puis stockés sur tamis moléculaire sous argon en tube de schlenk.

Introduction générale -

Le but de ce projet de thèse est d'explorer la synthèse de complexes de palladium(II) contenant des ligands carbéniques N-Hétérocycliques (NHC) pour l'arylation sélective de l'indole en position C-3. L'indole est l'une des sous structures les plus importantes pour la découverte de nouvelles molécules biologiquement actives. Le motif indole est présent dans une large gamme d'alcaloïdes qui ont montré des propriétés en tant qu'anti-inflammatoires, anti-cancéreux etc... Il est donc important de développer des méthodologies efficaces pour la fonctionnalisation sélective de l'indole. Bien que de nombreux systèmes soient présents dans la littérature, ceux-ci sont soit peu productifs avec des TON inférieurs à 100 soit peu sélectifs. Notre but est de synthétiser un complexe de palladium qui soit à la fois sélectif et productif. Différents complexes de palladium portant des ligands MonoNHC, BisNHC et MonoNHC tridentate seront donc synthétisés afin de répondre aux limitations soulevées dans l'état de l'art.

Le **Chapitre 1** présente les concepts importants liés à ce projet, à savoir : i) la catalyse au palladium et plus particulièrement l'activation des liaisons C-H, ainsi que l'état de l'art pour l'arylation de l'indole, ii) les généralités sur les carbènes N-Hétérocycliques (NHC) et iii) l'état de l'art sur les catalyseurs homogènes supportés sur silice avec leurs différentes stratégies de synthèse et des exemples tirés de la littérature.

Le **Chapitre 2** montre les méthodes de synthèse utilisées pour préparer les complexes de palladium portant des ligands monoNHC. Deux complexes portant des ligands symétriques propyle/propyle, mésityle/mésityle ont été préparés et un complexe portant un ligand dissymétrique propyle/mésityle a été préparé. Les complexes seront évalués dans la réaction d'arylation de l'indole et comparés à un standard de la littérature.

Le **Chapitre 3** traite quant à lui de la synthèse des différents complexes de palladium portant des ligands BisNHC. Différents paramètres du complexe ont été modifiés tels que les substituants du ligand BisNHC, la longueur du pont connectant les deux NHC ou encore les contre ions présents sur le centre métallique. Les activités des différents catalyseurs seront évaluées dans la réaction d'arylation de l'indole et une hiérarchie sera proposée entre les différents complexes pour désigner quel complexe est le plus actif. Enfin le complexe le plus

actif sera évalué dans la réaction d'arylation de l'indole et comparé une nouvelle fois aux standards de la littérature.

Le **Chapitre 4** décrit le développement de complexes de palladium supportés sur silice. Dans une première partie, l'hétérogénéisation d'un complexe MonoNHC-Pd(II) sera explorée afin de déterminer la meilleure stratégie d'immobilisation. Dans un second temps, cette stratégie d'immobilisation sera appliquée au complexe BisNHCPd(II) donnant les meilleurs résultats en solution (comme observé en Chapitre 3). Les performances et la réutilisation du catalyseur solide seront évaluées ainsi que lixiviation du palladium avec des tests de filtration à chaud, de filtration à froid et lors de la réutilisation du solide.

Le **Chapitre 5** illustre quant à lui la synthèse d'un nouveau complexe de palladium contenant un ligand monoNHC tridentate contenant des substituants phénoliques. Les résultats obtenus sont présentés ainsi que les tentatives pour modifier le ligand afin de pouvoir l'immobiliser sur silice.

Chapitre 1 : Concepts généraux et bibliographie

Table des matières

1.1. Introduction à la catalyse au palladium.....	30
1.1.1. Couplage C-C : C-X/C-X.....	30
1.1.1.1. Couplage de Suzuki-Miyaura.....	32
1.1.2. Activation des liaisons C-H.....	34
1.1.2.1. Définition.....	34
1.1.2.2. Histoire.....	35
1.1.2.3. Couplage oxydant C-H/C-H.....	36
1.1.2.4. Couplage non-oxydant C-H/C-X.....	38
1.1.3. Activation C-H: focus sur l'indole.....	45
1.1.3.1. Fonctionnalisation de l'indole.....	45
1.1.3.2. Arylation C-H de l'indole.....	47
1.1.3.3. Arylation en position N.....	48
1.1.3.4. Arylation en position 4 à 7.....	52
1.1.3.5. Arylation en position C-2.....	55
1.1.4.6. Arylation en position C-3.....	59
1.1.4.7. Mécanisme.....	65
1.1.4.7. Les systèmes hétérogènes.....	70
1.2. Complexes organométalliques à base de ligands carbéniques N-hétérocycliques.....	75
1.2.1. Généralités sur les ligands carbéniques N-hétérocycliques.....	75
1.2.1.1. Définition.....	75
1.2.1.2. Propriétés électroniques.....	76

1.2.1.3. Synthèse	78
1.2.2. Complexes métalliques à base de ligands NHC (M-NHC)	80
1.2.2.1. Histoire	80
1.2.2.2. Synthèse des complexes Pd-NHC	81
1.3. Catalyseurs homogènes supportés	84
1.3.1. Généralités	84
1.3.2. Chimie organométallique de surface (COMS)	85
1.3.2.1. Histoire	85
1.3.2.2. Exemples de catalyseurs synthétisés par chimie organométallique de surface ...	86
1.3.3.....Matériaux hybrides organiques-inorganiques poreux comme supports de complexes organométalliques	88
1.3.3.1. Procédé Sol-Gel :	88
1.3.3.2. Immobilisation par greffage "post-synthétique"	92
1.3.2.4. Immobilisation par synthèse directe	98
1.3.3.4. Immobilisation par synthèse directe en présence d'un tensioactif	100
1.4. Stratégie	106
1.4.1. Objectifs	106
1.4.2.Méthodologie	106
1.4.2.1. Synthèse d'un complexe de palladium	107
1.4.2.2. Synthèse d'un catalyseur solide.	107
1.5 Références	108

1.1. Introduction à la catalyse au palladium

La fonctionnalisation des arènes et des hétéroarènes est devenue une méthodologie essentielle pour la synthèse organique depuis plus de 50 ans. Les réactions peuvent être divisées en trois grandes catégories : (i) les couplages croisés dits « classiques » avec les réactions de type Heck, Suzuki, Sonogashira entre autres, (ii) l'arylation oxydante et (iii) la fonctionnalisation et l'arylation par activation des liaisons C-H. Ces 20 dernières années, l'arylation oxydante et la fonctionnalisation directe des arènes et hétéroarènes ont émergées comme des méthodologies puissantes de synthèse ouvrant un nouveau domaine de recherche en chimie organique. La possibilité de substituer sélectivement une liaison C-H sans nécessairement la pré-fonctionnaliser au préalable (en introduisant un borane, un halogène, un organomagnésien etc...) est intéressante d'un point de vue d'économie d'atomes tout en réduisant le nombre d'étapes de synthèse. Malgré ces avantages, les réactions de couplages croisés « classiques » restent majoritaires dans l'industrie.

1.1.1. Couplage C-C : C-X/C-X

Les catalyseurs à base de palladium ont permis de développer une large variété de nouvelles méthodologies de synthèse organique donnant accès de nombreux produits fonctionnels. Le couplage croisé catalysé au palladium entre un halogénure d'aryle et un nucléophile a été établi comme la méthode la plus importante pour la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Les réactions de couplages croisés peuvent être séparées en trois classes distinctes : i) les réactions impliquant une transmétallation, ii) les réactions de type Buchwald-Hartwig avec des hétéroatomes et iii) les réactions de type Heck. À l'exception de la réaction de Heck et de la réaction de Sonogashira sans cuivre, les autres réactions suivent un même cycle catalytique général présenté en Figure 1.¹

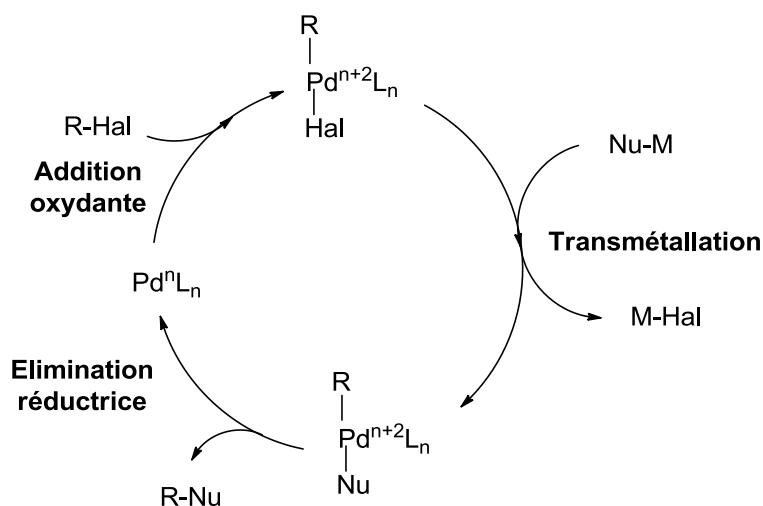


Figure 1 : Cycle catalytique général pour les réactions de couplages croisés catalysées au palladium.

Le cycle catalytique est composé de 3 étapes clefs, la première est l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le palladium puis une étape de transmétallation entre l'halogénure et le nucléophile et enfin l'élimination réductrice du produit de réaction.

Un grand nombre de réactions de couplage ont ainsi été découvertes et celles-ci font intervenir des nucléophiles très variés pour l'étape de transmétallation. Les différentes réactions sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Différentes réactions de couplages croisés

Réaction	Réactif nucléophile
Suzuki-Miyaura	R'-BX ₂
Negishi	R'-ZnX
Kumada	R'-MgX
Stille	R'-SnR'' ₃
Sonogashira	R-C≡C-Cu
Hiyama	R'-Si(OR'') ₃

Hartwig-Buchwald amination	R ₂ NH
Hartwig-Buchwald amidation	R-CONHR'
Hartwig-Buchwald	R-SH
Hartwig-Buchwald	R-OH

Parmi les réactions catalytiques présentés ci-dessus, les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura et Sonogashira sont le plus largement utilisées dans l'industrie.²

1.1.1.1. Couplage de Suzuki-Miyaura

La réaction de couplage de Suzuki-Miyaura est devenue au fil des années l'une des plus importantes pour la synthèse organique conduisant à 10 % du nombre de brevets déposés (environ 3 millions) dans le domaine de la chimie pharmaceutique. Grâce à leurs travaux pionniers, Suzuki, Heck et Negishi ont été récompensés par le prix Nobel de Chimie en 2010 pour leurs travaux sur les réactions de couplage croisé catalysées au palladium en chimie organique.

Le premier exemple de l'utilisation du couplage de Suzuki pour la préparation d'un produit naturel remonte à 1981 avec les travaux de Rossi *et al.* qui ont décrit la synthèse d'une phéromone d'insecte (Figure 2).³

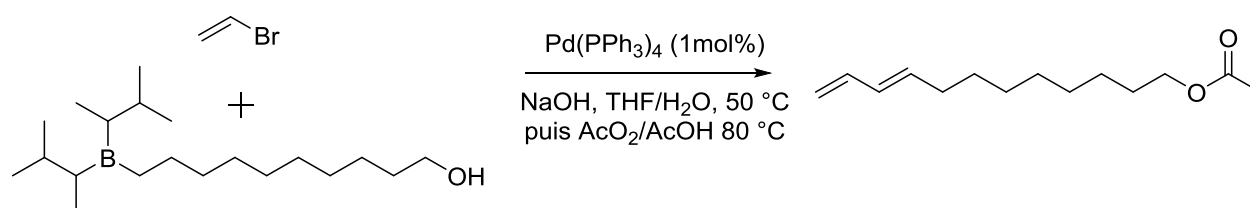


Figure 2 : Première application du couplage de Suzuki pour la synthèse d'un produit naturel.

Depuis ces travaux pionniers, le couplage de Suzuki a été utilisé dans la synthèse totale de produits pharmaceutiques d'intérêt pour traiter des maladies telles que la leucémie,⁴ le HIV-1⁵ ou des molécules ayant des propriétés anti-inflammatoires,^{6,7} anti-tumorales⁸ par exemple.

Le couplage de Suzuki a depuis été utilisé dans l'industrie pour la production de produits d'intérêt pharmaceutique à grande échelle avec d'excellents rendements. Un très bon exemple est la synthèse du produit CI-1034 par Jacks *et al.*⁹ dont l'un intermédiaire est obtenu par couplage de Suzuki entre l'acide (7-éthylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)boronique et un sulfonate d'aryle avec un très bon rendement de 87 % sur une échelle allant jusqu'à 80 kg (Figure 3).

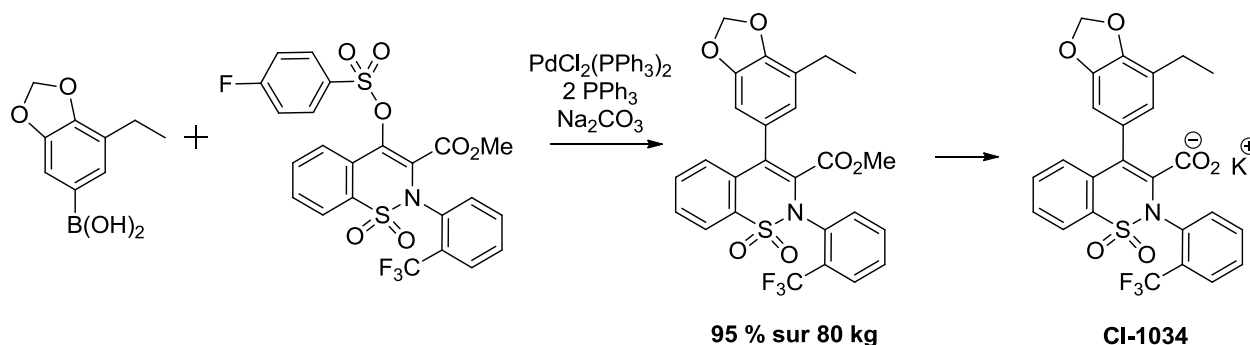


Figure 3 : Exemple de l'application du couplage de Suzuki-Miyaura à grande échelle.

Un second exemple pertinent est la synthèse d'un composé de type biaryle substitué par un couplage de Suzuki entre le 3-bromophénylméthylsulfone et le diéthyl(3-pyridyl)borane sur une échelle de plus de 200 kg avec un rendement excellent de plus de 90 % (Figure 4).¹⁰

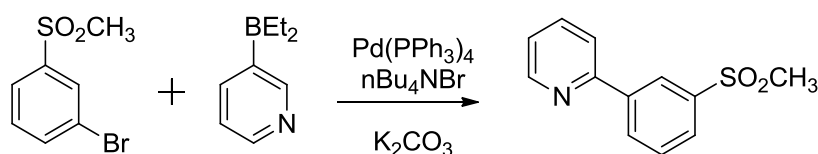


Figure 4 : Second exemple de l'application à l'échelle industrielle du couplage de Suzuki-Miyaura.

Cependant l'utilisation du palladium présente également des inconvénients. En effet, le palladium étant un métal cher et de nombreux travaux ont été réalisés pour abaisser la charge en palladium dans les procédés catalytiques. De plus, les instances internationales de médecine ont fixé un résidu inférieur à 1 ppm en Pd dans les API. Ceci a conduit à des travaux montrant que des traces de palladium aussi basses que 10 ppb peuvent catalyser la réaction de couplage de Suzuki de manière efficace.^{11, 12} Le palladium reste un métal incontournable en réactions de couplage bien même si un nombre croissant de travaux

reportent l'utilisation de métaux non nobles tels que le Cu,¹³ Ni,¹⁴ ou encore Fe¹⁵ comme catalyseurs alternatifs.

Ce type de couplage au palladium, bien qu'étant largement utilisé dans l'industrie, est également sujet à certains désavantages : i) il est à l'origine de nombreux déchets à retraiter en fin de réaction notamment des sels de bore qui requièrent des étapes de purification et ii) les réactifs doivent passer par des étapes de fonctionnalisation et purification avant d'être introduits dans la réaction de couplage comme le montre la Figure 5. C'est là que l'activation des liaisons C-H s'impose comme un outil puissant car il n'est pas nécessaire d'introduire un groupement fonctionnel au préalable (type bore, halogène etc...) et moins de déchets issus de la réaction sont produits. Ces deux points font de l'activation des liaisons C-H un outil très intéressant pour des montées en échelle jusqu'au multi kg.

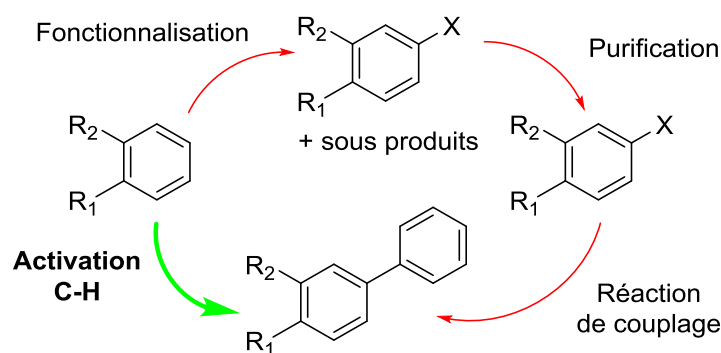


Figure 5 : Schéma comparant l'activation des liaisons C-H et le couplage C-X/C-X.

1.1.2. Activation des liaisons C-H

1.1.2.1. Définition

Le terme "activation C-H" correspond à une réaction impliquant la rupture d'une liaison carbone-hydrogène d'alcane ou d'arène par un complexe d'un métal de transition pour former un produit comportant une liaison métal-carbone. La liaison nouvellement formée est en suite convertie en liaison C-X (où X correspond à un groupement tel que : OH, NH₂, aryle, etc...) dans des conditions douces.

La liaison carbone-hydrogène est considérée comme non fonctionnelle. Traditionnellement la liaison C-H est représentée par l'absence de liaison ce qui représente bien son manque de réactivité. Il est donc clair que la fonctionnalisation sélective d'une liaison C-H est une réaction clef en chimie organique et pour l'industrie pharmaceutique.

1.1.2.2. Histoire

Le premier exemple reporté pour l'activation d'une liaison C-H est difficile à déterminer puisque la communauté scientifique est divisée sur ce point. Cependant, nous pouvons décemment affirmer que le premier exemple peut être accrédité aux travaux de Chatt *et al.* en 1965 qui reportent l'insertion d'un atome de ruthénium stabilisé par un ligand 1,2-Bis(diméthylphosphino)ethane dans une liaison C-H du naphthalène.¹⁶ En 1969 et 1972 sont également publiés des travaux dans lesquels le tétrachloroplatinate de potassium a été utilisé pour effectuer l'échange H/D entre du méthane et de l'eau lourde. Puis, le même catalyseur en présence d'hexachloroplatinate de potassium a permis de produire du méthanol à partir de méthane et d'eau (Figure 6).¹⁷

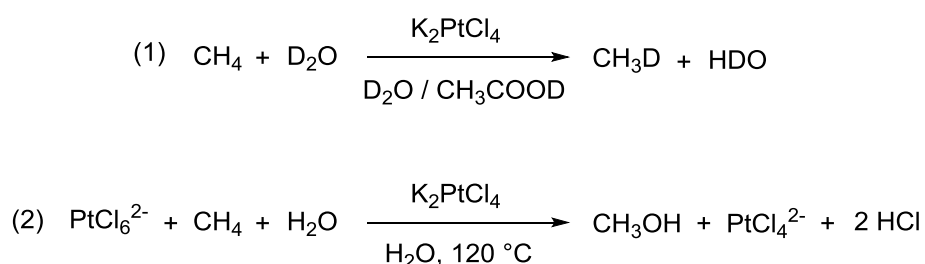


Figure 6 : Premiers exemples d'activation d'une liaison C-H

Quelques années plus tard, Green *et al.* a rapporté l'insertion du Cp_2WH_2 dans les liaisons C-H du benzène par activation photochimique.¹⁸

L'avancée majeure suivante a été réalisée en parallèle par deux groupes distincts, celui du Prof. Bergman montra qu'il était possible d'activer les liaisons C-H du cyclohexane et du néopentane pour former le complexe d'iridium $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{PMe}_3)\text{H}(\text{C}_6\text{H}_5)$. Le groupe du Prof. Graham a, quant à lui, découvert que ces mêmes hydrocarbures réagissaient avec le précurseur d'iridium $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{CO})_2$ pour former le complexe $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{CO})\text{H}(\text{C}_6\text{H}_{11})$ (Figure 7).^{19,20}

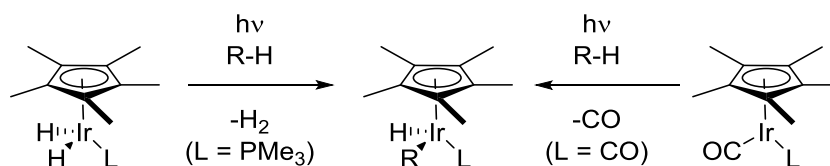


Figure 7 : Exemples d'activation C-H reportés par Bergman *et al.* (à gauche) et par Graham *et al.* (à droite)

Plus tard, en 1999 et 2000, Hartwig *et al.* développèrent la borylation régiosélective d'arènes et d'alcanes par le complexe de rhodium Cp*Rh(C₆Me₆). Dans le cas des alcanes, la formation exclusive du dérivé boré terminal a été observée.²¹

Toutes ces découvertes successives ont permis de développer des nouvelles classes de réactions telles que le couplage oxydant C-H/X-H, le couplage non-oxydant C-H/C-X ou encore la métathèse d'alcènes et d'alcanes.

1.1.2.3. Couplage oxydant C-H/C-H

Le couplage oxydant est une classe de réaction développée par le groupe du Prof. Lié résulte dans la formation d'une liaison carbone-carbone ou carbone-azote directement à partir de deux liaisons non modifiées C-H (pour former une liaison C-C) ou d'une liaison C-H et une liaison N-H (pour former une liaison C-N).²² De manière formelle, la réaction s'accompagne de l'élimination d'un équivalent de dihydrogène comme sous-produit qui doit être éliminé afin de déplacer l'équilibre de la réaction. Pour ce faire, un oxydant est ajouté au milieu réactionnel. De manière générale, les oxydants les plus utilisés sont : les sels du Cu(II) ou Ag(I), la benzoquinone, les peroxydes, l'O₂, les iodures hypervalents etc...²³

Le couplage oxydant est devenu une alternative intéressante pour la synthèse de composés biaryliques qui jusqu'ici sont obtenus par des réactions de couplage plus classiques tels que les réactions de Suzuki, Stille ou encore Hiyama mais les substrats doivent être pré-fonctionnalisés au préalable, ce qui est une restriction en soi. C'est le cas de la synthèse de la bipyridine pour laquelle l'acide 2-pyridinylboronique, réactif instable, est utilisé.

Cependant lorsque l'on utilise un substrat non fonctionnalisé, il y a une grande quantité de liaisons Csp³-H équivalentes qui entrent en compétition et peuvent conduire à des problèmes de sélectivité comme lors du couplage de l'o-xylène avec lui-même (Figure 8).²⁴

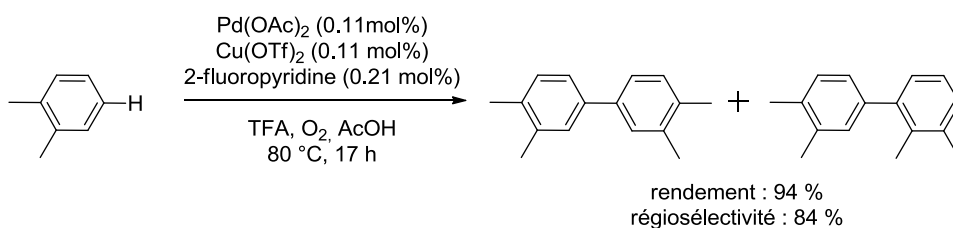


Figure 8 : Exemple de couplage oxydant C-H/C-H pour l'homo-couplage de l'o-xylène.

Les problèmes de régiosélectivité ont été partiellement résolus par le biais de différentes stratégies:

(i) L'introduction d'un groupement directeur, typiquement un hétéroatome ayant des propriétés de type acide de Lewis susceptible de coordiner le métal du catalyseur et de le positionner à proximité de la liaison C-H à fonctionnaliser comme montré dans la Figure 9.²⁵

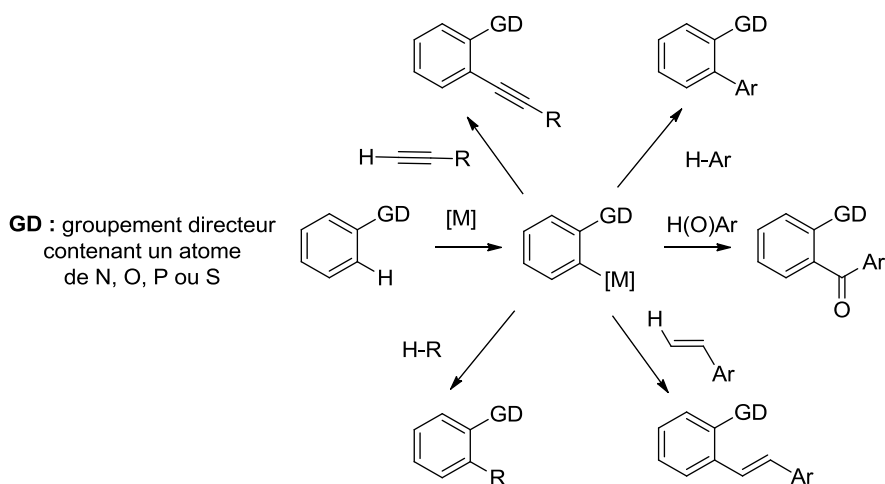


Figure 9 : Couplage oxydant C-H/C-H en position ortho via un groupement directeur.

(ii) L'utilisation de la nature électronique du substrat. Par exemple, lorsque l'étape d'activation de la liaison C-H passe par un procédé SE_{Ar} , la métallation a lieu sur la position la plus nucléophile tandis que pour le procédé « Déprotonation, Métallation Concertée » (DMC) la métallation est favorisée sur la liaison la plus acide.

(iii) L'utilisation de l'effet stérique intrinsèque au substrat au sein duquel certaines liaisons C-H sont moins accessibles.

(iv) Il est possible de modifier la régiosélectivité d'une réaction en optimisant les conditions de la réaction (Figure 10).²⁶

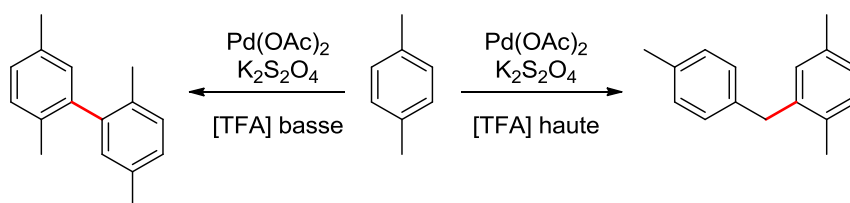


Figure 10 : Exemple illustrant l'inversion de la régiosélectivité de la réaction en fonction de la concentration en TFA.

Cependant bien que cette réaction soit très prometteuse, l'utilisation d'un oxydant en quantité stœchiométrique rend celle-ci difficile à appliquer dans l'industrie puisque i) les sels métalliques choisis comme oxydants sont chers ou ii) les oxydants chimiques sans métal (O_2 ou peroxydes) nécessitent l'emploi d'équipements spécifiques.

1.1.2.4. Couplage non-oxydant C-H/C-X

Le couplage non oxydant C-H/C-X consiste en une réaction entre un substrat portant une liaison C-H et un réactif comportant une liaison C-X où X peut être un halogène, un borane, ou tout autre groupement partant.

L'activation des liaisons C-H est devenue un outil puissant pour l'arylation d'hétéroarènes tels que les thiophènes, benzothiophènes, benzimidazoles, azoles etc... Les hétéroarènes arylés sont des motifs très présents dans les produits naturels et ont montré des activités en tant que principes actifs pour des traitements contre la neurodégénérescence,²⁷ l'anxiété,²⁸ l'obésité²⁹ ou encore en tant qu'immunosupresseurs³⁰ et anti-inflammatoires³¹ entre autres (Figure 11).

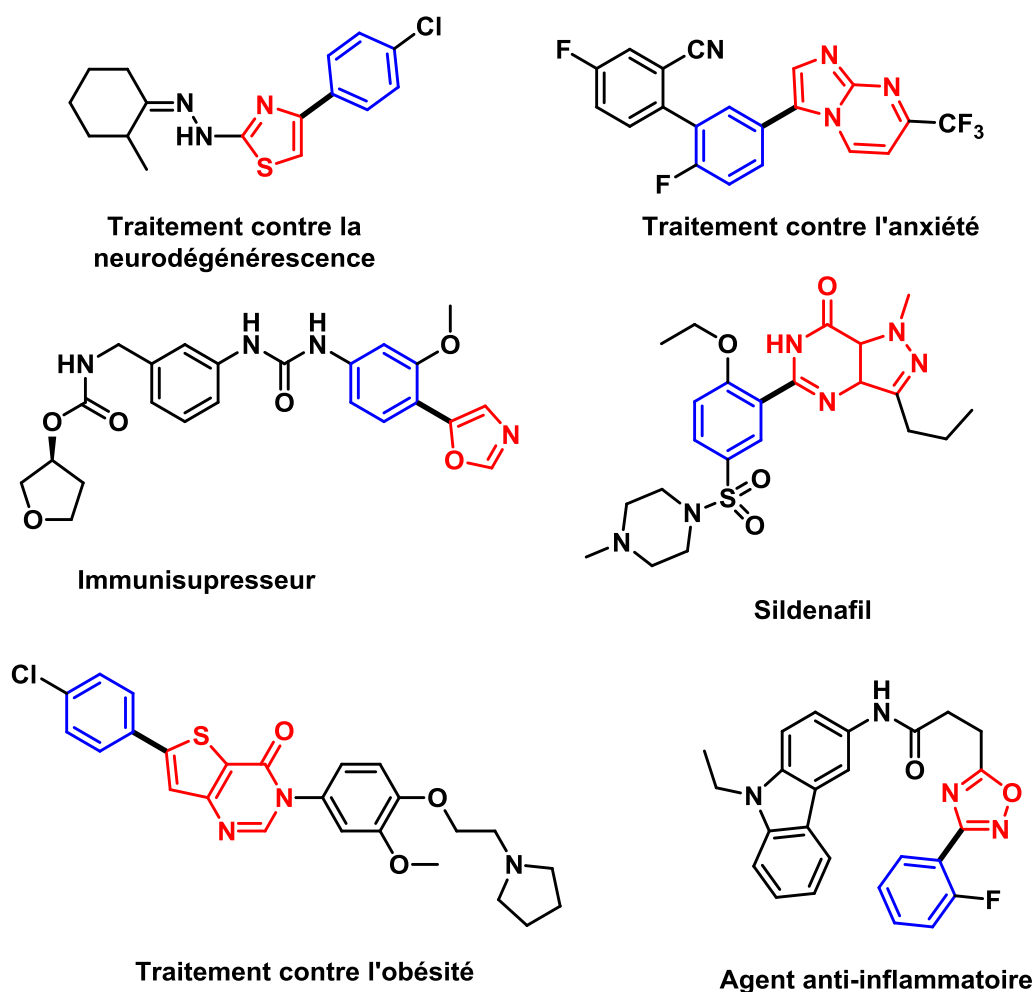


Figure 11 : Exemples tirés de la littérature de molécules bioactives colportant un motif hétéroarène

La construction rapide de motifs aryle-aryle par activation des liaisons C-H est considérée comme « idéale » car la préfonctionnalisation des substrats peut être évitée.³² Cependant, les couplages intermoléculaires appliqués à la synthèse de produits pharmaceutiques sont encore rares. Cela est dû à la difficulté de contrôler la chemo- et régio-sélectivité de la réaction tout en conservant une productivité catalytique (TON) suffisante. Malgré tout, de nombreux groupes de recherche ont été en mesure de synthétiser des molécules bioactives en utilisant l'activation de liaisons C-H.

Le premier exemple remonte à 2005 sous l'impulsion de Gauthier *et al.* qui ont reporté la première application de l'arylation par activation C-H pour la synthèse de composés biologiques, les agonistes d'acide aminobutyrique. En présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ et d'acétate de potassium, l'imidazopyrimidine est couplée avec un bromure d'aryle pour donner

le produit sous la forme d'un seul régioisomère avec un bon rendement de 86 % (Figure 12).³³ Cette réaction a pu être réalisée sur une échelle de plusieurs kilogrammes.

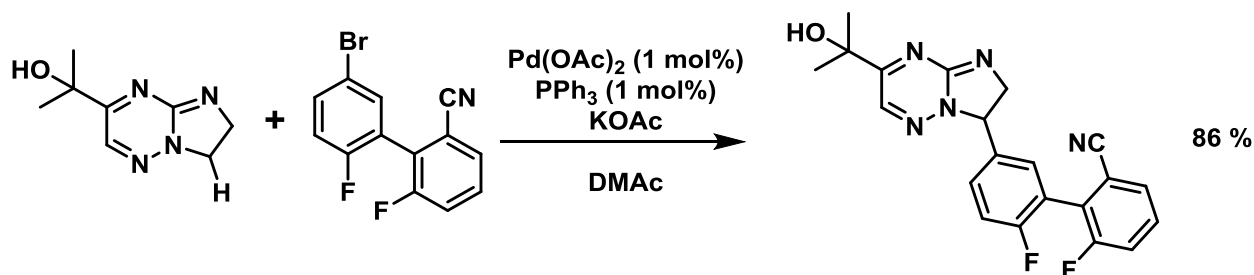


Figure 12 : Première application de C-H activation pour la synthèse de produit biologiquement actifs.

Peu de temps après, c'est le groupe du Prof. Fagnou qui a reporté la synthèse du Boscalid, un produit agrochimique, en appliquant cette méthode avec un système Pd/PivOH.³⁴ Grâce au système Pd(OAc)₂/PMe(tBu)₂, PivOH et K₂CO₃ dans le mésitylène, le couplage du 1-bromo-4-chlorobenzène et du nitrobenzène a pu être réalisé pour obtenir un intermédiaire de réaction clef pour l'obtention du Boscalid. Grâce à ces travaux, il a été montré que l'arylation entre un composé aromatique déficient en électrons et un halogénure d'aryle procédait selon un mécanisme de métallation/déprotonation concerté (« concerted metalation/deprotonation » (CMD) en anglais).³⁵

En 2009, le groupe du Prof. Fagnou a de nouveau reporté la synthèse d'un composé biologiquement actif en couplant une azine N-oxyde avec un halogénure d'arène comme étape clef pour l'accès au produit d'intérêt (Figure 13).³⁶ L'étape d'activation C-H est réalisée avec un bon rendement de 72 % cependant il est important de noter que la réaction demande une charge catalytique importante de 10 mol% en palladium, ce qui peut limiter les applications à grande échelle. Traditionnellement, la réaction de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura entre les dérivés de type pyridine et des arènes est difficile à cause des problèmes de stabilité des acides pyridylboroniques, l'activation des liaisons C-H représente donc une alternative prometteuse aux couplages croisés traditionnels.

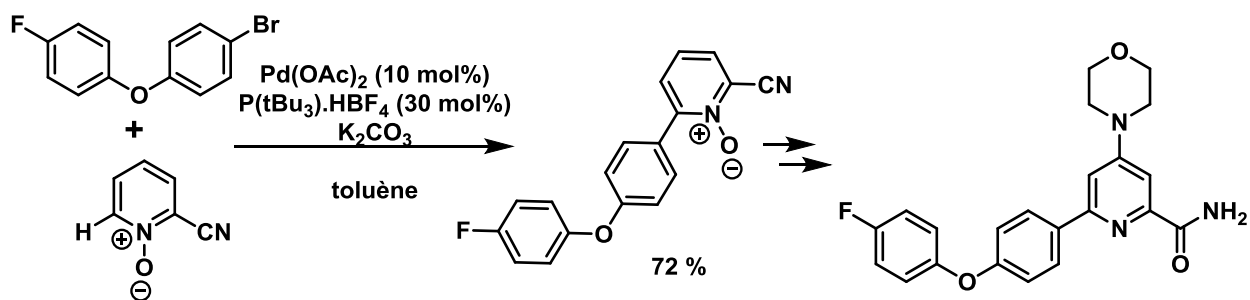


Figure 13 : Application de l'activation C-H pour la synthèse de produit biologiquement actifs.

La majeure partie des exemples que l'on peut trouver dans la littérature utilise le palladium comme métal cependant le palladium est cher et nous avons montré par les exemples précédents que la charge catalytique est souvent importante. De nombreux groupes se sont alors tournés vers l'utilisation de métaux peu onéreux tels que le nickel. En 2009, le groupe du Prof. Itami a développé le premier système à base de nickel permettant le couplage d'un azole par activation de sa liaison C-H avec un halogénure d'aryle. En utilisant une quantité catalytique de $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ /bipyridine en présence de LiOtBu ou $\text{Mg}(\text{OtBu})_2$, Le couplage d'un thiazole et d'un iodoarène a été réalisé avec un bon rendement de 62-67 % après traitement à l'acide trifluoroacétique (Figure 14a).³⁷

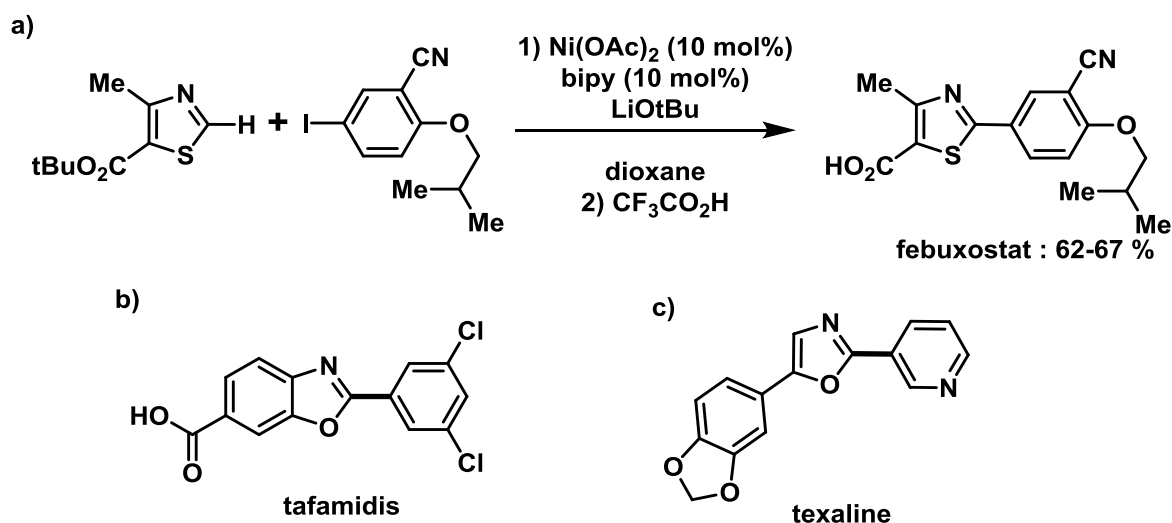


Figure 14 : Exemples de molécules bioactives synthétisées par un couplage C-H catalysé au nickel.

Ce système s'est révélé versatile puisque deux autres molécules bioactives ont pu être obtenues en couplant un benzoxazole et un halogénure d'aryle pour préparer le tafamidis (Figure 14b) ou en couplant un oxazole et la 3-iodopyridine pour synthétiser la texaline (Figure 14c).³⁸

Le nickel n'est pas le seul métal abondant à avoir été utilisé pour les réactions d'arylation par activation C-H, d'autres métaux tels que le cuivre^{39, 40, 41} et le fer^{42, 43} ont montré de très bonnes activités pour ces réactions.

Il est aussi important de noter que l'activation C-H n'est pas exclusivement réservée aux couplages intermoléculaires, il est possible de synthétiser des polycycles *via* des réactions intramoléculaires. Le premier exemple remonte à 1982 avec les travaux d'Ames *et al.* qui ont reporté la cyclisation d'un composé de type 3-bromo-N-phénylcinnolin-4-amine en utilisant un système Pd(OAc)₂/NEt₃ (Figure 15).^{44, 45}

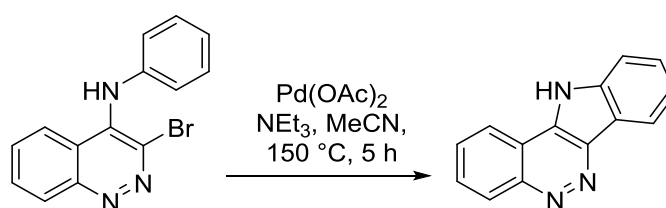


Figure 15 : Premier exemple de cyclisation intramoléculaire *via* une activation C-H reportée par Ames *et al.*

Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'une large variété de composés polycycliques aromatiques.⁴⁶ Parmi les diverses applications envisagées, on peut noter la formation de lactones pour la préparation de produits naturels comportant des squelettes biaryliques (Figure 16.a)⁴⁷ ou encore des doubles cyclisations conduisant à des composés avec des motifs spirocycliques (Figure 16.b)⁴⁸ ou encore fullèreniques (Figure 16.c).⁴⁹

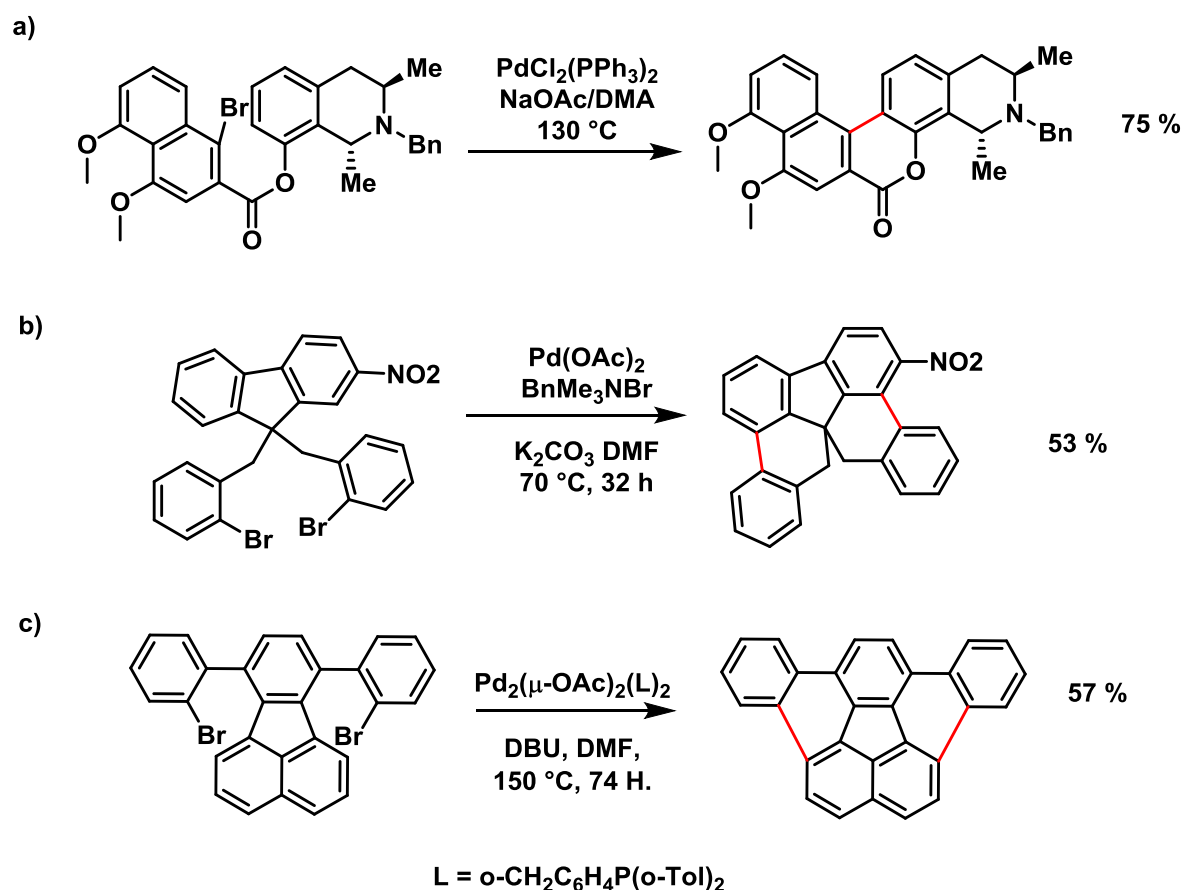


Figure 16 : Exemples de réactions de cyclisation intramoléculaire pour la synthèse de polycycles aromatiques : a) motif lactone, b) motif spirocyclique et c) motif fullèrenique

L'activation des liaisons C-H est aussi très intéressante pour la préparation d'édifices supramoléculaires telles que les héliènes et se présente comme une voie de synthèse alternative intéressante aux voies radicalaires utilisées pour la synthèse d'édifices déficitaires en électrons. Kamikawa *et al.* ont reporté une double arylation intramoléculaire afin de former un héliène à 6 cycles en utilisant un système $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ cependant cette voie de synthèse reste encore à améliorer car les rendements ne sont que de 30 % et ce, même en utilisant une charge catalytique importante de 10 mol% (Figure 17).⁵⁰

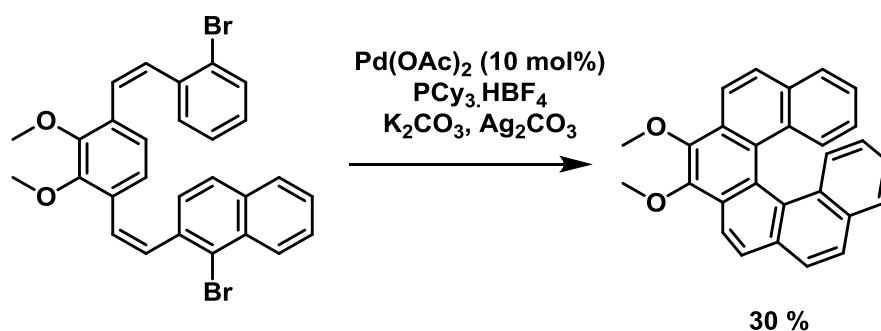


Figure 17 : Exemple de cyclisation intramoléculaire pour la synthèse d'hélicènes déficients en électrons.

Les réactions d'arylation intramoléculaire ou intermoléculaire ne sont pas les seules transformations possibles par activation de liaisons C-H. Le Tableau 2 présente les autres transformations possibles et celles-ci sont présentées à titre d'exemples mais ne seront pas discutées ici. Pour une revue sur les réactions d'activation des liaisons C-H qui utilisent des groupements directeurs, il est possible de consulter la publication de Chen *et al.* dans le journal *Org. Chem. Front.* de 2015.⁵¹

Tableau 2 : Réactions catalytiques utilisant une activation de liaison C-H.

Réaction	Métaux	Références
Alkylation	Ru, Rh, Ir, Co, Ni	52
Borylation	Ir, Ru, Pd, etc...	53,54,55
Amination	Ru, Rh, Ir, Pd, Mn, Fe, Co etc...	56
Silylation	Ir, Rh, Ru, Pt, Pd, Ni, Sc	57,58
Cyanation	Fe, Pd, Cu	59
Phosphination	Pd, Ni	60

1.1.3. Activation C-H: focus sur l'indole

1.1.3.1. Fonctionnalisation de l'indole

L'indole représente probablement l'une des sous structures les plus importantes pour la découverte de nouveaux médicaments. De nombreux alcaloïdes contenant des entités indoliques ont été identifiés comme étant des candidats potentiels pour des cibles thérapeutiques comme : anti-inflammatoires, anti-cancer, antidépresseur, etc...⁶¹ Les récepteurs visés possèdent un site de fixation reconnu par l'indole, ce qui explique le nombre de médicaments contenant une sous structure indolique tel que le tryptophane, la sérotonine, l'auxine, le sumatriptan ou encore l'indométhacine pour n'en citer qu'une petite partie (Figure 18).

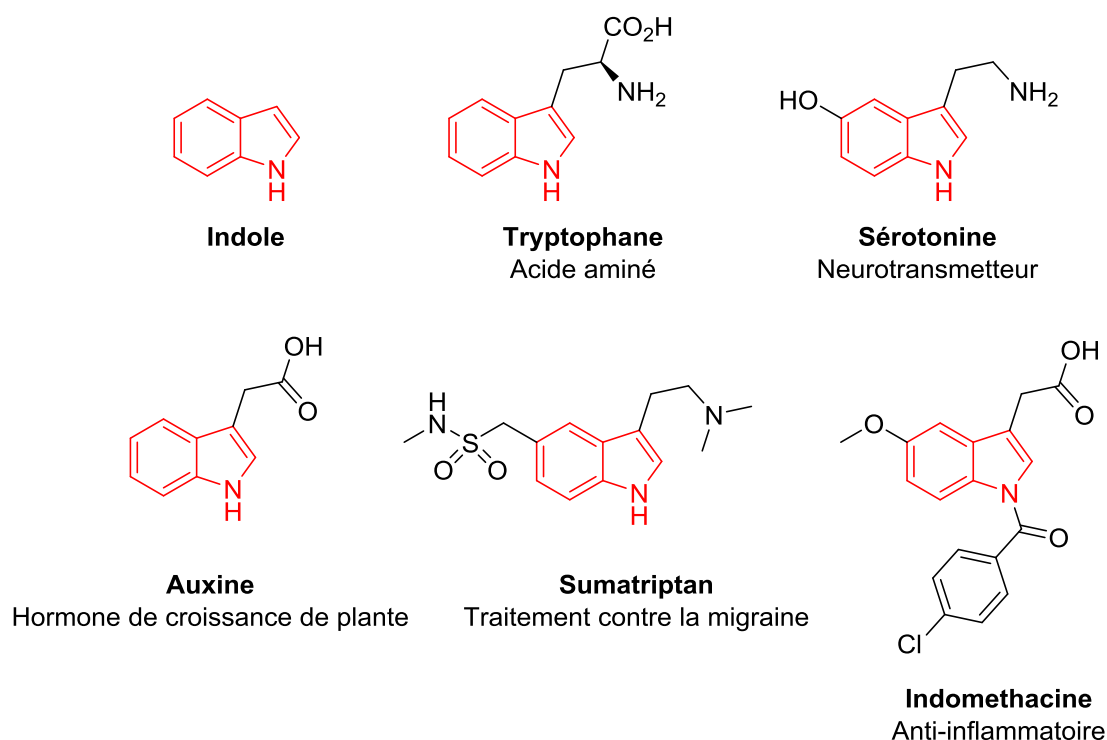


Figure 18 : Exemples de molécules pertinentes basées sur un motif indolique.

Vue l'importance de ces molécules bioactives, de nombreux protocoles ont été reportés pour y accéder. En ce qui concerne l'arylation en position N, les produits sont généralement obtenus par substitution nucléophile aromatique entre des hétérocycles riches en électrons contenant une fonction NH et des halogénures d'aryles déficient en électrons^{62, 63, 64} ou *via* des couplages de type Ullmann⁶⁵ et Goldberg stœchiométriques.⁶⁶ Cependant ces méthodologies

ne sont pas catalytiques. Des publications ont également montré que l'arylation d'indole en position N pouvait également être réalisée sans métal de transition en utilisant des irradiations micro-ondes mais ces exemples restent marginaux et ne peuvent être considérés comme une approche générale (Figure 19).⁶⁷

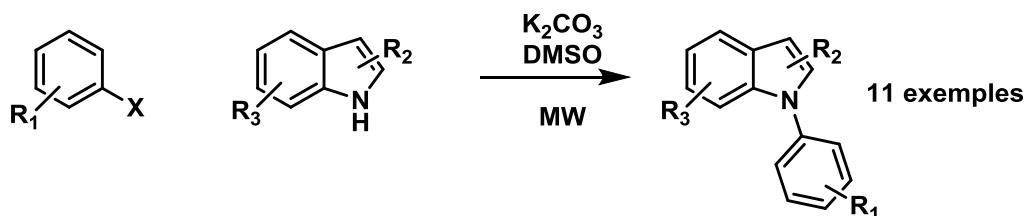
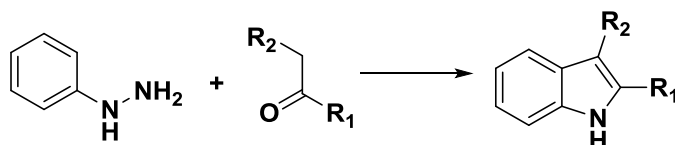


Figure 19 : Exemple de réaction d'arylation de l'indole en position N sans métal de transition en utilisant les ondes micro-ondes.

Pour ce qui est de l'arylation de l'indole en position C-2 ou/et C-3, les produits arylés sont obtenus de manière générale par couplage avec des arènes réactivés ou par cyclisation intermoléculaire pour former le cycle azole. Parmi les méthodes utilisant une réaction de cyclisation intermoléculaire, les synthèses d'indole de Fischer⁶⁸ et de Larock⁶⁹ sont les plus connues car elles permettent l'obtention de produits arylés en positions C-2 et C3 (Figure 20).

a) Synthèse de l'indole de Fischer



b) Synthèse de l'indole de Larock

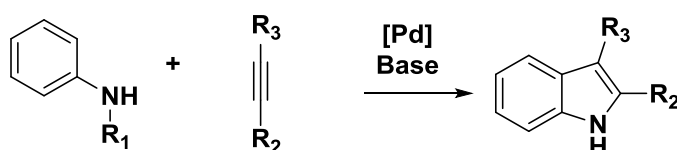
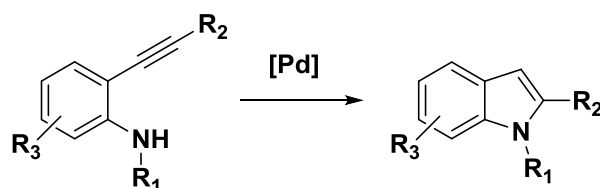


Figure 20 : Schémas réactionnels généraux pour l'obtention de l'indole en cyclisation intermoléculaire, a) via la réaction de Fischer ou b) via la réaction de Larock.

Deux autres méthodes populaires pour obtenir des indoles arylés en position C-2 et C-3 sont les réactions de Cacchi⁷⁰ et Lautens^{71, 72, 73} qui sont basées sur une cyclisation intramoléculaire le plus souvent catalysée au palladium (Figure 21).

a) Synthèse de l'indole de Cacchi



b) Synthèse de l'indole de Lautens

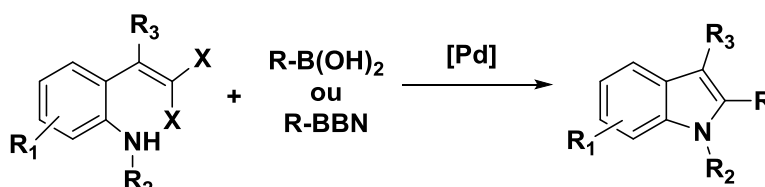


Figure 21 : Schémas généraux pour la synthèse de l'indole substitué par réaction de cyclisation intramoléculaire, a) *via* la réaction de Cacchi et b) *via* la réaction de Lautens.

Il est à noter que ces réactions de cyclisation nécessitant l'introduction au préalable de fonctions spécifiques requérant des synthèses multi-étapes. Dans ce contexte et afin de simplifier les méthodes de synthèse, de plus en plus de travaux ont été consacrés à la découverte de méthodologies de synthèse utilisant une étape d'activation de liaisons C-H.

1.1.3.2. Arylation C-H de l'indole

Si l'on se concentre sur l'arylation de l'indole libre (groupement N-H non protégé) avec des halogénures d'aryles, on peut voir que l'arylation des positions N, C-2 et C-3 représentent la majeure partie des travaux publiés. Cependant, de manière plus rare, des travaux ont montré qu'il était possible de réaliser l'arylation d'indoles sur des positions allant de C-4 à C-7 (

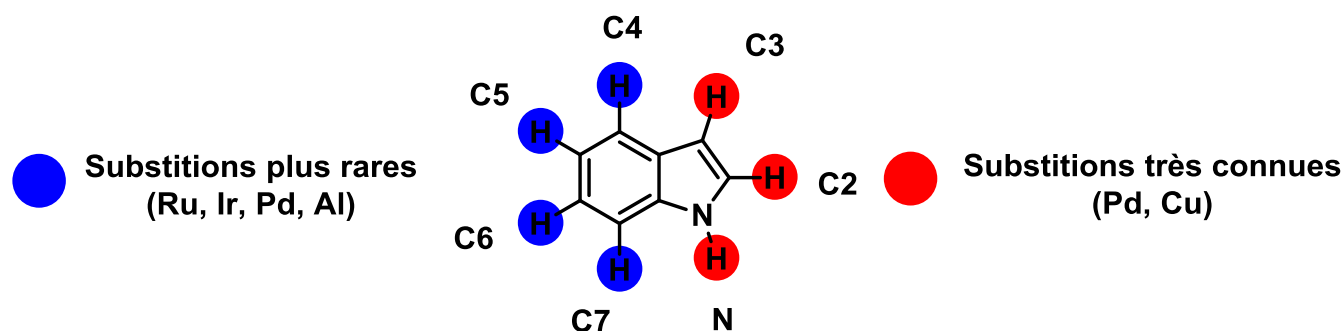


Figure 22).

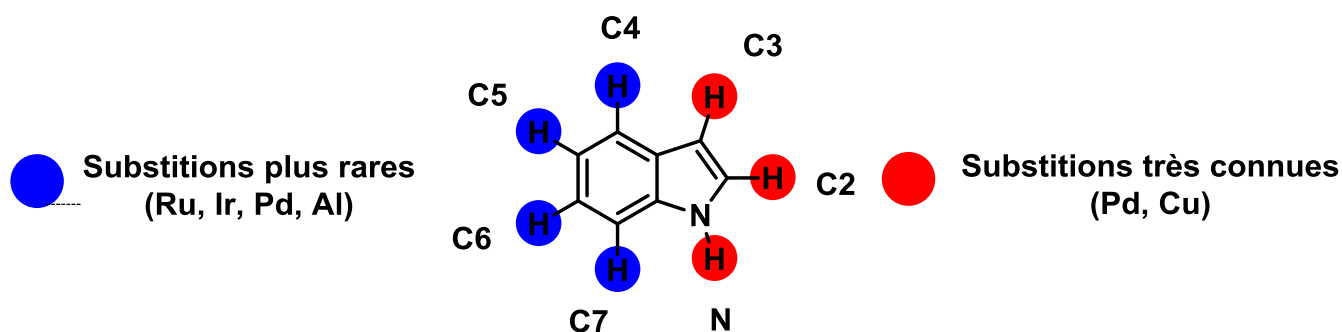


Figure 22 : Différentes positions substituables sur un indole libre. En rouge les positions les plus documentées, en bleu les positions les plus rarement substituées.

1.1.3.3. Arylation en position N

L'arylation en position N de l'indole est majoritairement réalisée catalytiquement avec des métaux tels que le cuivre ou le palladium.

La réaction de type Ullman catalysée par le cuivre est très connue pour le couplage entre un arène et une amine et c'est ce type de réaction qui entre en jeu pour la fonctionnalisation en position N de l'indole. Les différents systèmes reportés dans la littérature sont présentés dans le Tableau 3

Tableau 3 : Exemples de systèmes catalytiques pour l'arylation de l'indole en position N.

X = Cl, Br ou I

Catalyseur	Ligand	Base	Charge catalytique	TON max	Références
	Sans ligand	K ₂ CO ₃ + ZnO	10 mol%	10	74, 75, 76, 77
Cu(I)	Sans ligand	K ₂ CO ₃	10 mol %	14	78
	Diamine	K ₃ PO ₄	1 mol%	100	79
	L-Proline	K ₃ PO ₄	5 mol%	20	80,81,82
Pd(0)	Phosphine	Cs ₂ CO ₃	1 mol%	100	83

	dppf	Cs ₂ CO ₃	1 mol%	98	84
Pd(II)	Phosphine	Cs ₂ CO ₃	5 mol%	14	85
	SIPr	NaOH	3 mol%	33	86
Fe(III)	DMEDA	K ₃ PO ₄	10 mol%	8	87

De nombreux systèmes catalytiques sans ligands ont été développés cependant ils requièrent des charges catalytiques importantes de 5 mol% à 25 mol% en métal. La productivité de ces systèmes catalytiques mesurée par leur TON est donc relativement faible et ne dépasse pas 14. Malgré cela, le système catalytique à base de CuI/K₂CO₃ et ZnO a été appliqué à la synthèse de molécules d'intérêt biologiques.^{74, 75, 76, 77} Un autre système sans ligand a été développé par Chen *et al.* en utilisant un sel de diaryliodonium et un TON maximal de 9 a été obtenu (Figure 23).⁷⁸

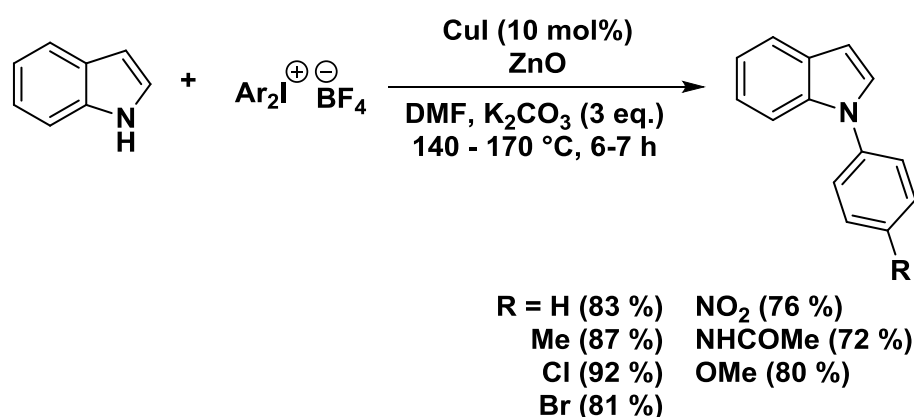


Figure 23 : Système catalytique développé par Chen *et al.* pour l'arylation de l'indole en position N.

Afin d'améliorer les systèmes catalytiques, de nombreux ligands ont été employés pour stabiliser le cuivre tels que la cyclohexyldiamine (CHDA)⁷⁹ ou la L-proline^{80, 81, 82} (Figure 24) et des productivités bien meilleures ont été obtenues avec un TON allant jusqu'à 100. Des ligands plus sophistiqués ont également été utilisés tels que des hydrazones mais des TON modérés de 20 ont été obtenus.

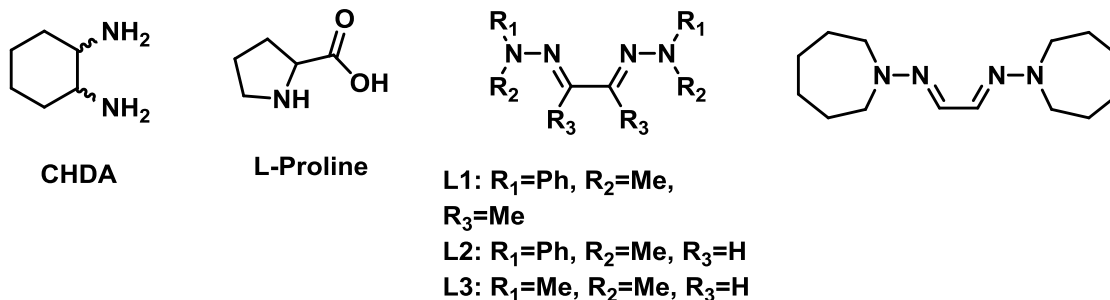


Figure 24 : Exemples de ligands à base d'azotes pour l'arylation de l'indole en position N.

De manière générale, les solvants organiques traditionnels tels que le toluène, le diméthylacétamide (DMA) ou encore le N-Méthyl-2-pyrrolidone (NMP) sont utilisés mais Chandrasekhar *et al.* ont montré que l'utilisation du cuivre combiné à l'éthylène diamine dans le PEG-400 permet d'obtenir l'indole substitué en position N avec des TON acceptables de 18.⁸⁸ Le fait d'utiliser le PEG-400 permet de ré-utiliser à la fois le catalyseur et le solvant jusqu'à six fois et cela permet d'atteindre un TON cumulé de 83 mais il est important de noter que l'activité décroît rapidement à cause de pertes en catalyseur à chaque extraction.

L'autre métal le plus utilisé pour cette réaction est le palladium. Il est souvent associé à des phosphines telles que le 1, 1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf)⁸⁴ ou la $P(tBu)_3$.⁸⁵ Le fait de travailler avec le palladium, qui est plus actif que le cuivre, permet d'abaisser la charge catalytique et d'obtenir des TON pouvant aller jusqu'à 100. Des phosphines plus sophistiquées associées au Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (Pd_2dba_3) ont aussi été employées par Old *et al.* et en choisissant le ligand phosphine avec précaution, ces auteurs ont été en mesure d'obtenir eux aussi de bons TON allant jusqu'à 100 (Figure 25).⁸³

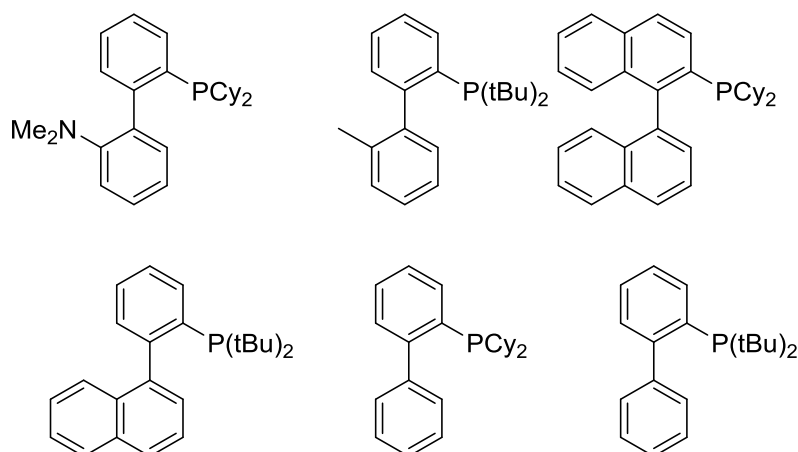


Figure 25 : Exemples de phosphines riches en électrons utilisées par Old *et al* pour l'arylation de l'indole en position N.

De manière plus rare, le palladium a été associé à des ligands de type carbéniques N-Hétérocycliques (NHC) pour cette réaction et cela a permis d'obtenir des activités comparables aux phosphines avec des TON allant jusqu'à 33.⁸⁶ Pour ce faire, les auteurs ont généré le complexe de palladium *in situ* à partir du système Pd(OAc)₂/SIPr/NaOH.

En dehors du cuivre et du palladium, un exemple utilisant le FeCl₃ combiné à la N,N'-Diméthyléthylènediamine (DMEDA) permet de réaliser le couplage désiré avec un TON modéré (TON = 6) mais encourageant pour ce métal (Figure 26).⁸⁷

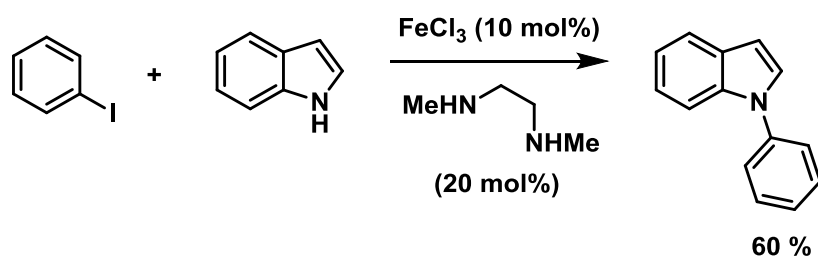


Figure 26 : Système catalytique à base de FeCl₃ combiné au DMEDA pour l'arylation de l'indole en position N.

1.1.3.4. Arylation en position 4 à 7.

En 2017, Shi *et al.* ont utilisé la stratégie du groupement directeur pour fonctionnaliser sélectivement la position C-4 de dérivés indoliques (Figure 27).⁸⁹ Ici, un groupement directeur encombrant permet de préférentiellement créer un palladacycle en position C-4 puis, après addition oxydante de l'iodoarène suivi d'une élimination réductrice, le produit désiré est obtenu. Le groupement directeur peut être aisément clivé par l'action de l'acide glyoxylique (ou oxoacétique). À noter qu'il est nécessaire de substituer la position N afin d'éviter toute compétition lors de la réaction de couplage.

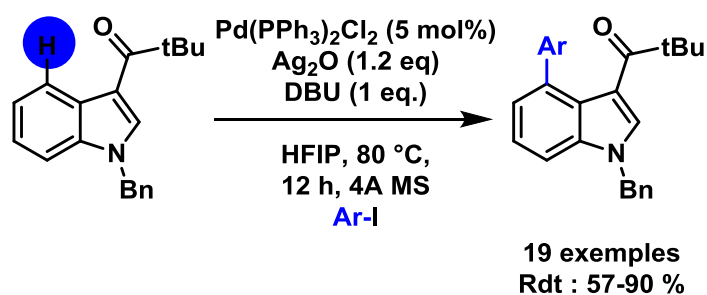


Figure 27 : Exemple d'arylation en position C-4.

La stratégie du groupement directeur a aussi été utilisée pour fonctionnaliser la position C-7 de l'indole en protégeant au préalable la position N. Les premiers travaux d'Iowa *et al.* qui utilisaient une cétone (R-C(O)-C(C₂H₅)₃) ont permis, en réalisant une ortholithiation puis un « quenching » avec différents réactifs (Silane, CO₂, DMF), une arylation en position C-7 mais peu sélective puisque l'arylation en position C-2 reste présente.⁹⁰ Ce principe a été repris par Sniecku *et al.* et ils ont été en mesure d'obtenir une sélectivité complète vers la position C-7 en utilisant le -P(O)(tBu)₂ comme groupement directeur.⁹¹ Afin de faire la transition entre l'ortholithiation et l'arylation directe, le groupe du Prof. Shi a utilisé la 2-chloropyridine comme ligand et ces auteurs ont été en mesure d'obtenir 21 différents exemples de produits arylés avec des rendements allant de 41 % à 89 % (Figure 28).⁹²

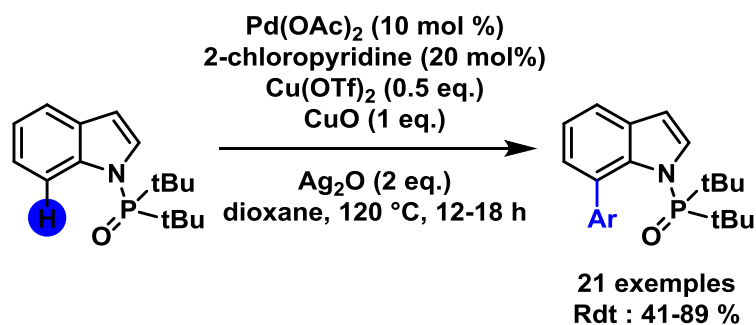


Figure 28 : Exemple d'arylation d'indoles en position C-7

Shi *et al.* ont aussi été les premiers à reporter un système catalytique pour la fonctionnalisation de la position C-6 de l'indole. Cela est rendu possible par l'utilisation d'un aryle activé (Ph_2IOTf), de CuO et de l'indole substitué par un phosphonate en position N (Figure 29).⁹³

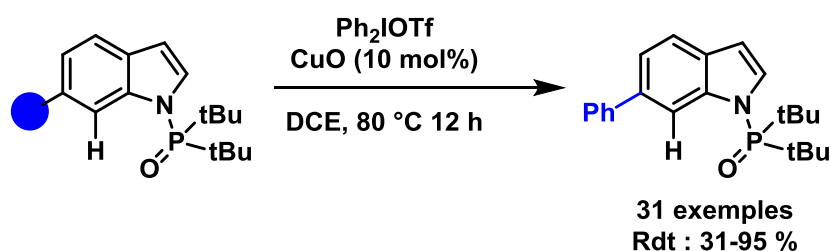


Figure 29 : Exemple d'arylation en position C-6.

Dans leurs travaux, Larossa *et al.* ont aussi été en mesure de fonctionnaliser la position C-6 en fonctionnalisant au préalable l'indole avec une fonction acide carboxylique. Dans le cas où la fonctionnalité acide carboxylique est introduite en position C-5, l'arylation en position C-6 n'est pas complètement sélective car il y a deux liaisons C-H équivalentes (en positions C-4 et C-6) qui peuvent toutes deux être fonctionnalisées (Figure 30).⁹⁴

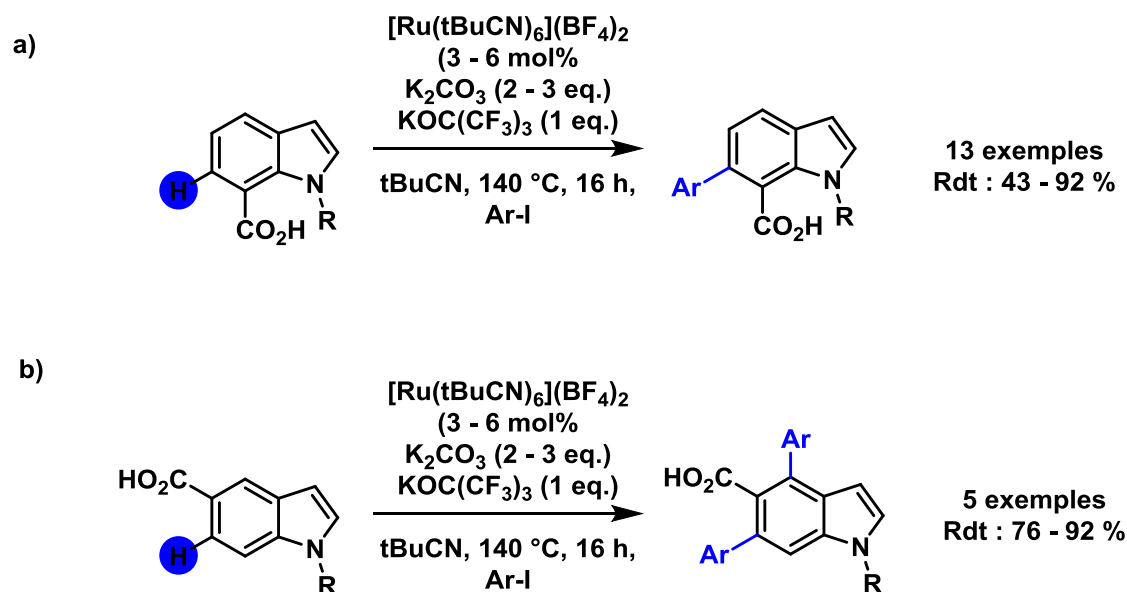


Figure 30 : Exemple d'arylation en position C-6.

La position C-5, quant à elle, a pu être fonctionnalisée en combinant une substitution de la position C-3 avec un groupement de type pyvaloyl et l'utilisation d'un catalyseur de cuivre (Figure 31).⁸⁹

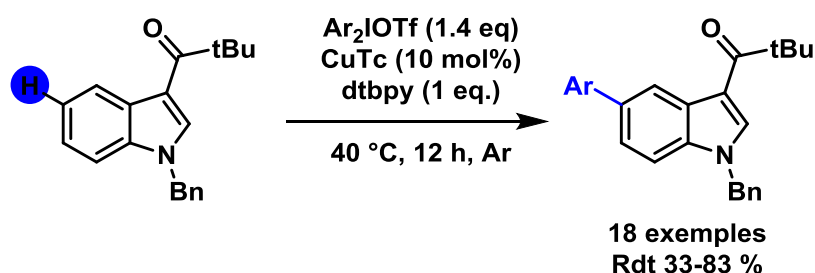


Figure 31 : Exemple d'arylation en position C-5.

Une autre stratégie consiste à introduire une fonction acide carboxylique en position C-4 ou C-6 afin de jouer le rôle de groupement directeur comme l'ont montré une nouvelle fois Larossa *et al.*⁹⁴ Mais cette stratégie peut souffrir d'un manque de sélectivité lorsque c'est la position C-6 qui est substituée car il y a deux liaisons C-H équivalentes en position C-5 et C-7 qui peuvent être fonctionnalisées (Figure 32).

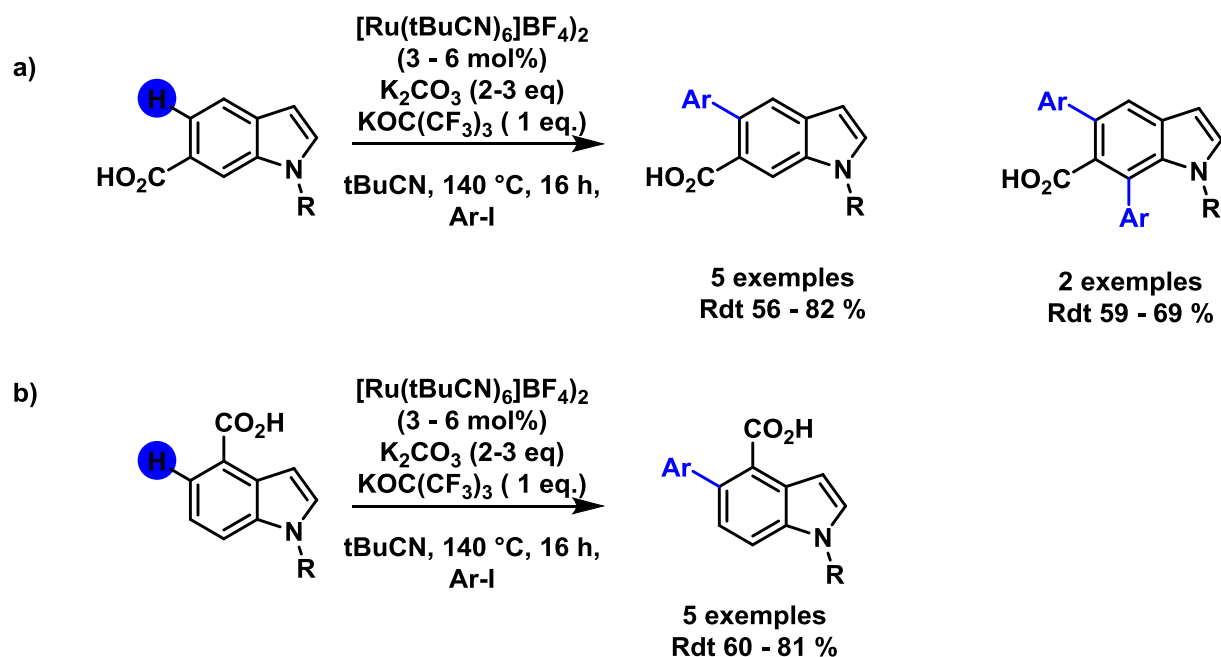


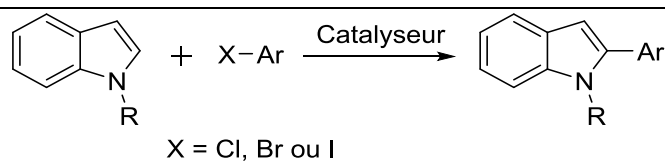
Figure 32 : Exemples d'arylations en position C5.

Bien qu'il y ait des preuves de concept, ces fonctionnalisations restent néanmoins peu présentes dans la littérature en comparaison de celles réalisées sur les trois positions N, C-2 et C-3. Le plus souvent l'accès à ces positions se fait en bloquant les positions les plus réactives à savoir les positions N, C-2 et C-3.

1.1.3.5. Arylation en position C-2

Il existe de nombreux systèmes catalytiques pour l'arylation de l'indole en position C-2. Contrairement à la position N pour laquelle le cuivre est beaucoup utilisé comme catalyseur, c'est le palladium qui offre le plus de systèmes catalytiques dans la littérature pour l'arylation en position C-2. Les systèmes catalytiques les plus représentatifs pour cette réaction sont rassemblés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Exemples de systèmes catalytiques pour l'arylation en position C-2.



Métal	Ligand	R	Additifs	Charge catalytique	TON max	Sélectivité C2 :C3	Réf
	-	H	CsOAc	1 mol%	66	1 : 0	95
	-	H	CuI	5 mol%	10	1 : 0	96,97
Pd(II)	-	H, CH ₃ , Bz	Ag ₂ O	5 mol %	20	1 : 0	98
	PPh ₃	CH ₃	Cs(OAc)	0.5 mol%	166	1 : 0	99
	NHC	H, CH ₃ , SEM	CsOAc	1.5 – 5 mol%	55	1 : 0	100, 101
Cu(II)	dtbpy	Ac	-	10 mol%	8	1 : 0	102
Co(II)	IMes.HCl	2-Py	CyMgCl	5 mol%	9	1 : 0	103
Ru(II)	1-Ad-COOH	Pyrimidine	K ₂ CO ₃	2.5 mol%	34	1 : 0	104
Rh(III)	[p-CF ₃ -C ₆ H ₄] ₃ P	H	CsOPiv	2.5 mol%	36	1 : 0	105

Des systèmes catalytiques à base palladium dits "sans ligand" ont également été développés. On peut noter les travaux de Wang *et al.* qui utilisent le Pd(OAc)₂ avec le CsOAc et obtiennent de très bonnes productivités avec des TON allant jusqu'à 66 et des sélectivités de 100 % pour l'arylation position C-2 et ce, même avec les positions N et C-3 libres.⁹⁵ Dans leurs travaux, Bellina *et al.* ont remplacé la base par l'emploi de 2 équivalents de CuI sans pour autant améliorer les performances catalytiques puisqu'un TON maximal de 10 est obtenu avec une sélectivité préservée malgré le fait que les positions N et C-3 ne sont pas substituées.^{96, 97} En changeant le CuI pour l'Ag₂O en présence d'acide o-nitrobenzoïque, Larossa *et al.* ont été en mesure de doubler le TON (TON =20) mais, dans ce cas, l'indole est protégé par un groupement méthyle ou benzyle.⁹⁸

Afin d'augmenter l'activité du catalyseur, il est possible d'utiliser des ligands, le plus simple étant la triphényle phosphine qui est largement associée au palladium pour les réactions de couplage et l'utilisation de la triphényle phosphine permet d'obtenir le produit d'arylation en position C-2 avec un TON très prometteur de 166 et une sélectivité de 100 % si la position N est substituée par un groupement méthyle comme l'ont montré les Profs. Lane et Sames (Figure 33a).⁹⁹

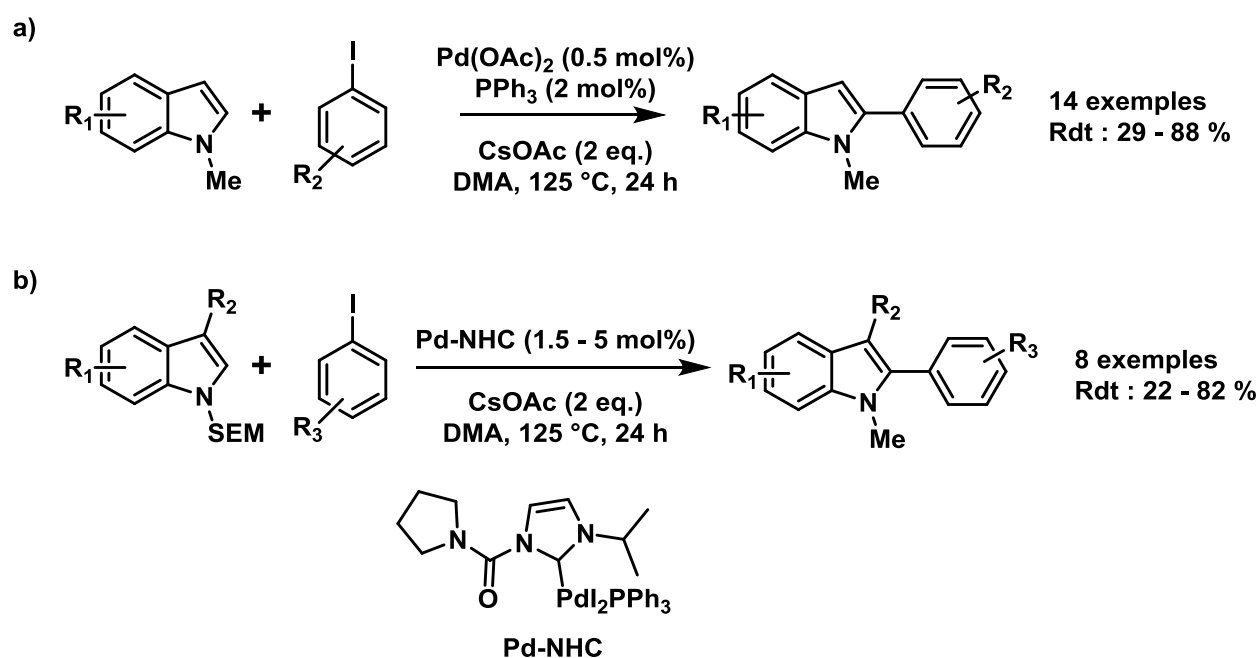


Figure 33 : Exemples d'arylation de l'indole en position C-2 a) avec la triphénylphosphine comme ligand et b) avec un NHC comme ligand.

Jusqu'à présent, ce système catalytique reste la plus puissante car lorsque des ligands de type NHC¹⁰⁰ sont utilisés, des performances plus modérées sont obtenues avec des TONs de 55 (Figure 33b).

D'autres métaux ont également été employés pour réaliser cette réaction. On peut noter l'utilisation du cuivre associé à une bipyridine pour donner le produit d'arylation en position C-2. Cela est possible par la substitution de la position N de l'indole par un groupement acétate (Figure 34).¹⁰² En substituant cette position (qui réagit préférentiellement lorsque le cuivre est utilisé) avec un groupement acétate, la réaction d'arylation est dirigée en position

C-2. Cependant il est nécessaire d'utiliser des arènes activés de type Ph₂IOTf pour que la réaction soit possible.

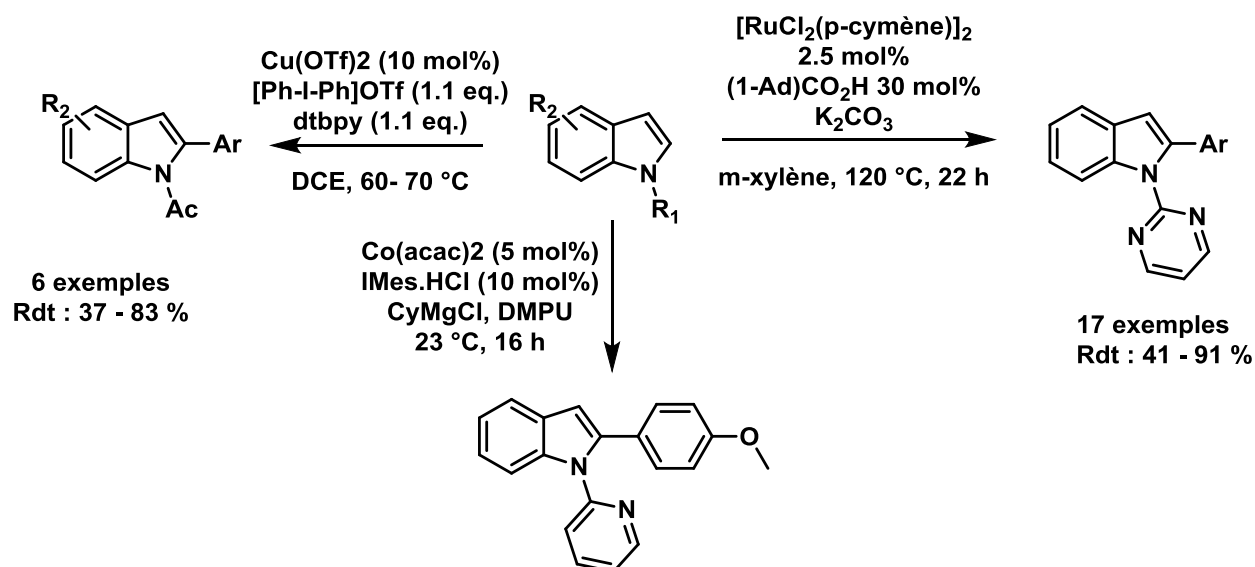


Figure 34 : Systèmes catalytiques utilisant d'autres métaux que le palladium.

L'arylation en position C-2 dirigée avec un groupement directeur de type pyridine peut aussi être réalisée avec d'autres métaux comme le cobalt en associant le Co(acac)₂ à l'IMes. Cependant un seul substrat est reporté.¹⁰³ Un autre métal utilisé est le ruthénium (RuCl₂(p-cymène)]₂) en présence de la pyrimidine comme groupement directeur. Dans ce cas, 17 exemples de produits d'arylation ont été reportés (Figure 34).¹⁰⁴ Cependant ces deux systèmes catalytiques donnent accès à des TONs modérés/acceptables de 9 à 34 avec une sélectivité complète vers le produit d'arylation en position C-2.

Un autre exemple est l'utilisation du dimère de rhodium [Rh(COE)₂Cl]₂ en présence d'une phosphine ([p-(CF₃)C₆H₄]₃P) qui permet l'accès au produit désiré avec un TON correct de 36 et une sélectivité de 100%.¹⁰⁵

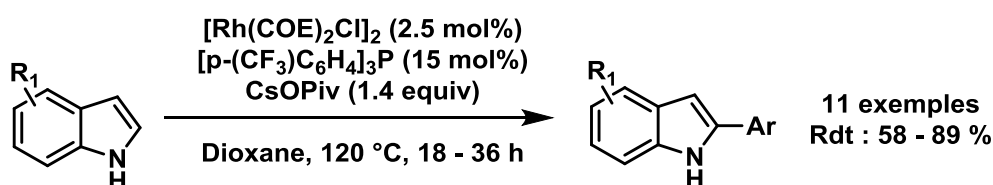
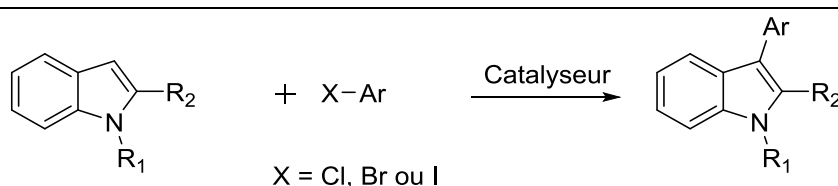


Figure 35 : Exemple d'un système au rhodium pour l'arylation en position 2 de l'indole.

1.1.4.6. Arylation en position C-3

Il existe de nombreux systèmes catalytiques pour l'arylation de l'indole en position C-3. Comme pour la position C-2, c'est le palladium qui offre le plus de systèmes catalytiques dans la littérature. Les systèmes catalytiques les plus représentatifs pour cette réaction sont rassemblés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Exemples de systèmes catalytiques pour l'arylation de l'indole en position C-3.



Métal	Ligand	R1	R2	Additifs	Charge catalytique	TON max	Sélectivité C-2 :C-3	Réf
	-	H	Me, Ph, CO ₂ Me	AgBF ₄	1 mol%	84	0 :1	106
	-	H	H	BnBu ₃ NCl	5 mol%	20	0 :1	107
	-	H	H	LiHMDS	0.05 mol%	1800	0 :1	108
Pd(II)	PPh ₃	H	H	MgCl + TMEDA	2.5 mol%	24	1 :14	109
	IMes					38	1 :67	
	Cy-DHTP	H	H	tBuOLi	2 mol%	43	0 :1	110
	Acide phosphineux	H	H	K ₂ CO ₃	5 mol%	14	1 :67	111
	SPO et HASPO	H	H	K ₂ CO ₃	5 mol%	19	0 :1	112
	Dppm	H	H	LiOH		18	1 :6.5	113

	Pyridilméthylamine	H	H	BaOH ₂ , HFIP	10 mol%	8	0 :1	114
Cu(II)	dtbpy	H, Me	H	aryliodonium	10 mol %	9	0 :1	102
Rh(III)	P[O(CF ₃) ₂] ₃	Me	H	Ag ₂ CO ₃	0.03 mol %	2667	1 :2.4	115
Ir(III)	Py, PCy ₃	Me	H	Ag ₂ CO ₃	2.5 mol%	13	0 :1	116
Au(I)	MeDalpos	H, Me, Ph, Bn	H	AgOTf	5 mol%	20	0 :1	117

Des stratégies "sans ligand" ont également émergées, le groupe de Djakovitch *et al.* a reporté l'arylation de l'indole en position C-3 avec un groupement protecteur en position C-2 tel qu'un fragment méthyle, phényle ou ester. Un TON maximal de 84 et une sélectivité complète vers le produit d'arylation en position C-3 ont ainsi pu être obtenus lorsque qu'une quantité catalytique d'AgBF₄ est additionnée au Pd(OAc)₂.¹⁰⁶ Des travaux de Bellina *et al.* se sont ensuite intéressés à cette réaction en utilisant un indole non protégé. Ceci a été rendu possible grâce à l'emploi d'un sel d'ammonium connu pour stabiliser les clusters de palladium.¹⁰⁷ Cependant une productivité plus modérée est obtenue avec un TON de 19 mais la sélectivité en produit d'arylation en position C-3 reste complète. Récemment, notre groupe en collaboration avec Y. Mohr, Dr F. Wisser et Dr J. Canivet de l'IRCELYon a reporté une nouvelle méthode pour la synthèse régiospécifique d'indoles substitués en position C-3 en utilisant le Pd(OAc)₂ combiné à l'hexaméthylidisilazide de lithium (LiHMDS). Nous avons obtenus des TONs jusqu'alors inégalés de 1800 et une sélectivité de 100% en produit d'arylation en position C-3 (Figure 36).¹⁰⁸

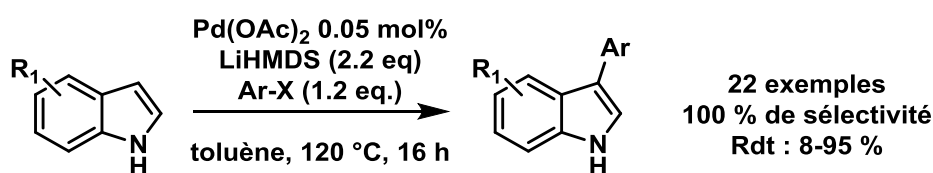


Figure 36 : Système développé par notre groupe pour l'arylation sélective de l'indole en position C-3

Néanmoins il est important de noter que cet exemple reste une exception car les autres systèmes catalytiques décrits dans la littérature donnent accès à des TONs ne dépassant pas 100.

En général, afin d'améliorer les performances catalytiques du catalyseur, des ligands sont associées au palladium. Dans leurs travaux, Sames *et al.* ont suggéré que l'utilisation d'un intermédiaire encombré arylpalladium (II) et d'un sel d'indolymagnésium pourrait favoriser la sélectivité vers la position C-3 et ce, en se basant sur des études mécanistiques. Dans leurs travaux, ils ont associé le palladium à la triphényle phosphine avec un réactif de type grignard (MeMgCl) et ont été en mesure d'obtenir une sélectivité correcte de 7 (C-3):1 (C-2) cependant le TON reste faible avec une valeur de 9.6 (Figure 37).¹⁰⁹ Il est à noter que, lorsque 1.1 équivalent de tétraméthyléthylène diamine (TMEDA) est ajouté au système, une augmentation du TON (24) et de la sélectivité (14 (C-3):1 (C-2)) est observée.

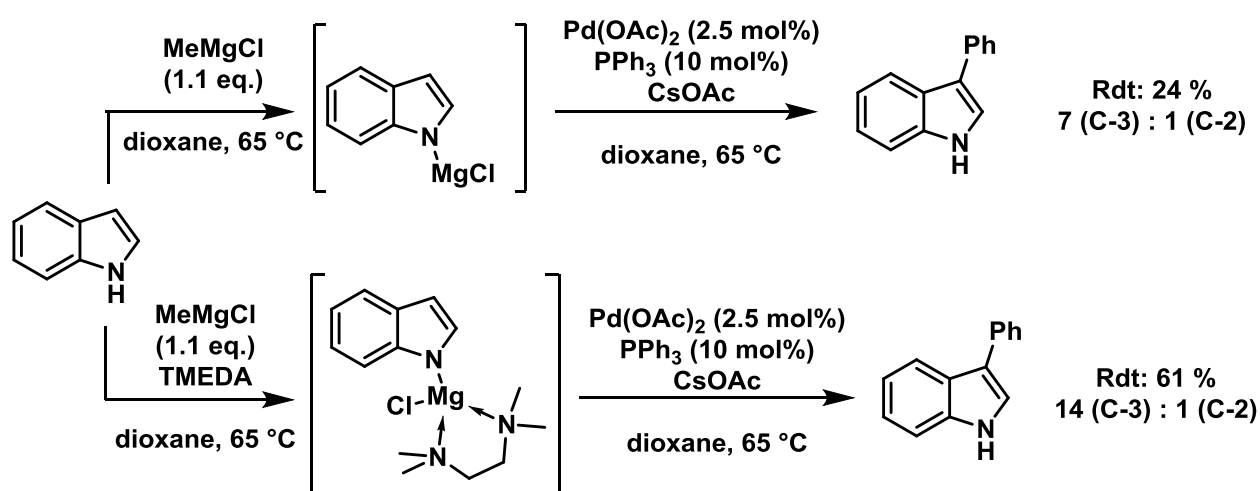


Figure 37 : Système développé par Lane *et al.* pour l'arylation de l'indole en position C-3 en utilisant un grignard.

En utilisant un ligand plus complexe, la (dicyclohexyle)dihydroxyterphenylphosphine notée Cy-DHTP (Figure 38a), Yamaguichi *et al.* ont été en mesure de doubler le TON atteignant une valeur de 43 mais ils ont surtout obtenu une sélectivité complète vers la position C-3.¹¹⁰ D'autres ligands à base de phosphore tout aussi complexes ont été utilisés pour stabiliser le palladium et on peut noter les travaux de Zhang *et al.* qui utilisent des acides phosphineux $[P(OH)(C(CH_3)_3)_2]$ (Figure 38a), permettant d'obtenir un TON correct de 12 et une très

bonne sélectivité de 67 (C-3) : 1(C-2).¹¹¹ On peut noter aussi les travaux d'Ackermann *et al.* qui utilisent des ligands SPO (Secondary Phosphine Oxyde) et HASPO (HeteroAtom Secondary Phosphine Oxyde) (Figure 38a) associés au Pd(OAc)₂ et permettent d'accéder à une sélectivité complète vers la position C-3 mais le TON reste faible avec un TON maximal de 19.¹¹²

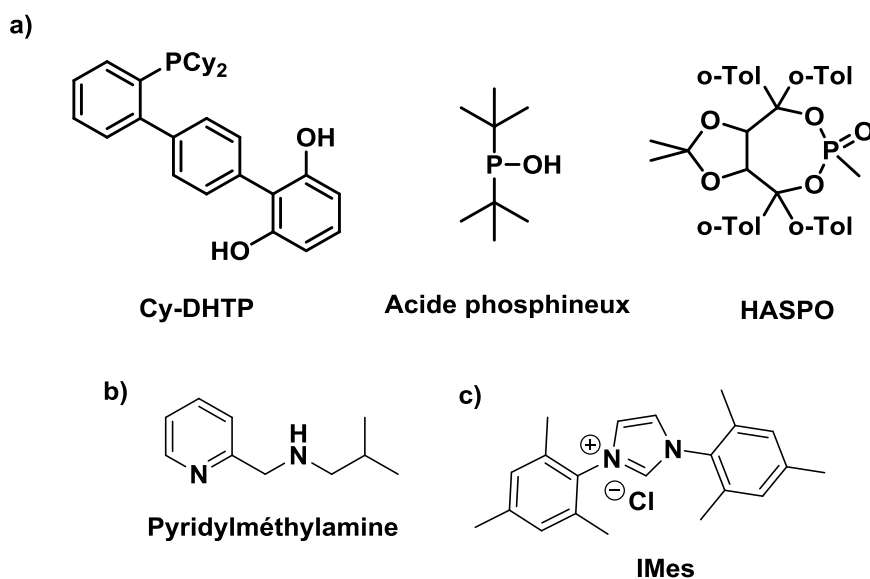


Figure 38 : Exemples de ligands utilisés pour l'arylation de l'indole en position C-3 : a) ligands phosphorés, b) ligand azoté et c) précurseur d'un ligand NHC

D'autres ligands ont été utilisés pour stabiliser le palladium tel que la N-isobutyl[pyrid-2-yl]méthylamine (Figure 38b) par Perato *et al.*, permettant d'obtenir le produit d'arylation en position C-3 avec une sélectivité complète mais un TON qui reste faible (TON = 8).¹¹⁴

De manière plus surprenante, un seul exemple a été reporté pour l'arylation de l'indole en position C-3 en utilisant un ligand NHC. Dans leurs travaux, Sames *et al.* ont montré l'intérêt de ce type de ligands car, pour un même source de palladium (Pd(OAc)₂), l'échange de la PPh₃ pour le chlorure de 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-imidazolium (IMes) déprotoné *in situ* (Figure 38c) permet à la fois d'améliorer le TON qui passe de 24 à 38 et la sélectivité vers la position C-3 qui passe de 14 (C-3) : 1(C-2) à 67(C-3) : 1 (C-2) (Figure 39).¹⁰⁹

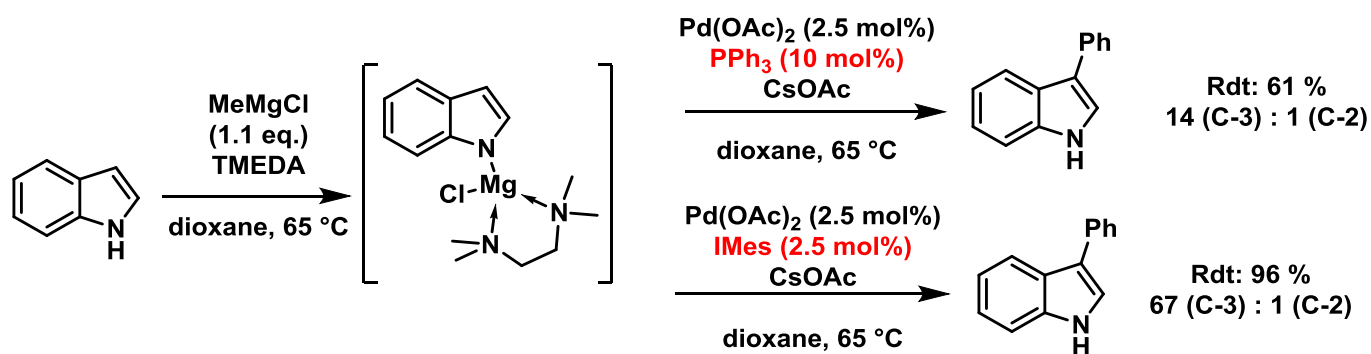


Figure 39 : Exemple comparant l'apport du ligand carbène N-hétérocyclique par rapport à un ligand phosphine sur l'activité d'un système catalytique.

Un autre système intéressant a été développé par Joucla *et al.*¹¹³ Dans leur système, en combinant le Pd(OAc)₂ et le 1,1-Bis(diphénylphosphino)méthane, ils ont pu fonctionnaliser la position C-2 ou la position C-3 de l'indole (Figure 40). En effet il est possible d'obtenir le produit d'arylation en C-2 avec une très bonne sélectivité (>20 (C-2) : 1 (C-3)) en utilisant l'acétate de potassium comme base alors que l'utilisation de l'hydroxyde de lithium permet d'obtenir majoritairement le produit d'arylation en C-3 mais la sélectivité obtenue est plus modeste : 1 (C-2) : 6.5 (C-3).

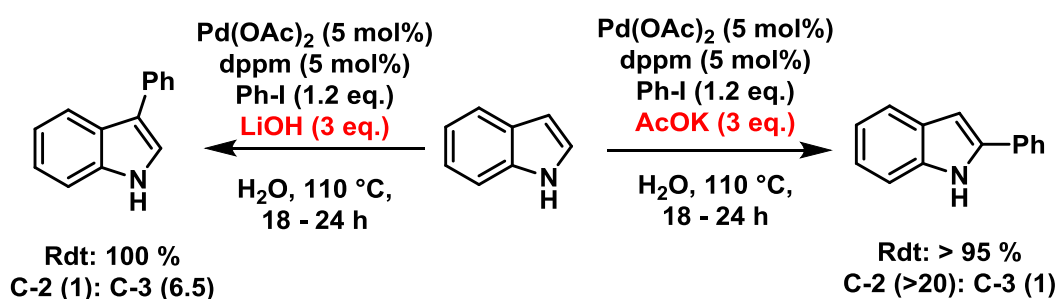


Figure 40 : Système « réversible » développé par Joucla *et al.* pour l'arylation régiosélective de l'indole.

Enfin, d'autres métaux tels que le Cu, le Rh et l'Ir ont été étudiés pour cette réaction. Phillips *et al.* ont montré que le Cu(OTf)₂ en présence d'un ligand bipyridine en présence d'un sel de diaryliodonium permet d'obtenir une régiosélectivité complète vers la position C-3 que la position N soit substituée ou non. Cependant, des TON ne dépassant pas 9 sont obtenus.¹⁰² Le système décrit par Yanagisawa *et al.* utilise quant à lui un complexe de rhodium qui offre une très bonne productivité avec un TON de plus de 2600 mais ce système manque de sélectivité

car un ratio 2.4 (C-3) : 1 (C-2) en faveur de la position C-3 est obtenu.¹¹⁵ De plus, ce système se limite au seul exemple présenté en Figure 41.

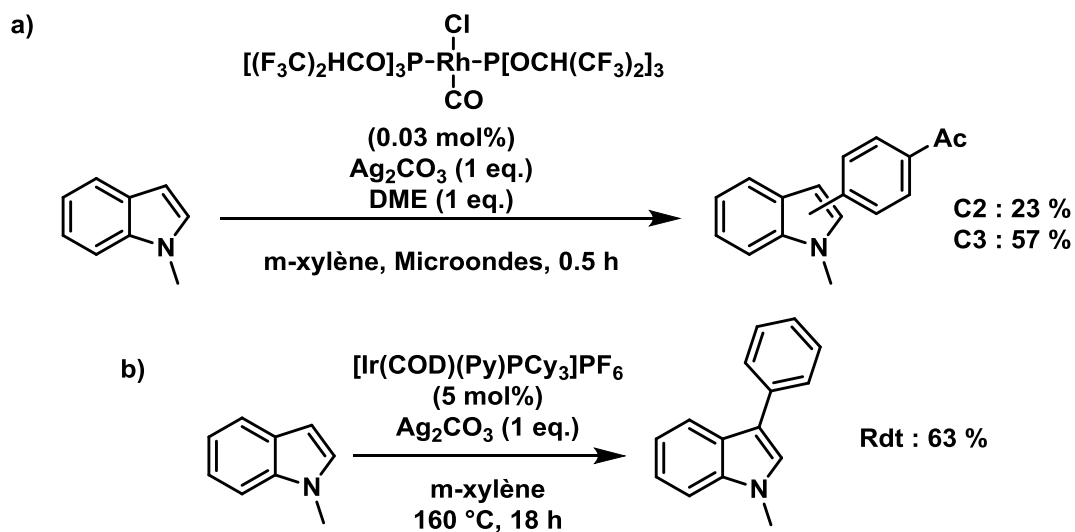


Figure 41 : a) Système catalytique au rhodium développé par Yanagisawa et al. et b) système à l'iridium développé par Join et al.

Les travaux de Join *et al.* montrent l'utilisation du catalyseur $[Ir(COD)(Py)PCy_3]PF_6$ pour l'arylation de l'indole en position C-3 avec une productivité modérée (TON = 13) mais une sélectivité complète vers la position souhaitée (Figure 41.b).¹¹⁶

Très récemment, un résultat remarquable a été décrit par Rodriguez *et al.* qui montre l'utilisation d'un catalyseur d'or associé à la MeDalphos (Figure 42) pour l'arylation en position C-3 de divers indoles. Ils ont reporté 31 différents exemples avec des rendements pouvant aller jusqu'à 99 % et une charge catalytique en or de 5 mol%. Ces résultats sont d'autant plus remarquables étant donné la faible capacité de l'or à réaliser des additions oxydantes et former une espèce Au(III)-aryl capable de participer à la réaction de couplage, cela a été rendu possible par l'utilisation d'un ligand hémilabile le MeDalphos.

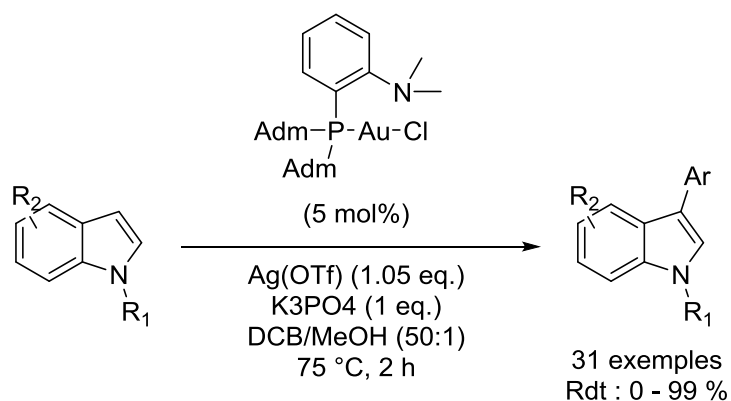


Figure 42 : Système catalytique à l'or développé par Rodriguez et al.

Enfin, Chen et Wu ont développé un système sans métal pour l'arylation de l'indole, en utilisant 4 équivalents de K₂O^tBu et un excès d'indole (2 eq.) par rapport à l'halogénure d'aryle.¹¹⁸ Avec ces conditions, ils ont été en mesure d'obtenir des rendements très corrects jusqu'à 76 % en produits d'arylation cependant ils ont obtenu un mélange de régio-isomères. À contrario, un autre système sans métal développé par Ackermann *et al.* et utilisant un diaryliodonium substitué comme réactif s'est révélé être très sélectif avec l'obtention du seul produit d'arylation en position C-3. Cependant les rendements obtenus restent modestes avec un rendement maximal de 58 %.¹¹⁹

1.1.4.7. Mécanisme

De manière générale, l'arylation par activation C-H des hétéroarènes est reportée pour avoir lieu *via* 3 mécanismes principaux : (i) la substitution électrophile aromatique, (ii) La déprotonation-métallation concertée et (iii) la carbométallation de type Heck et ces 3 mécanismes sont bien souvent supportés par les calculs théoriques DFT. La régiosélectivité de la réaction est l'information clef qui permet de déterminer quel mécanisme a lieu avec un système catalytique donné. La régiosélectivité peut être principalement expliquée par les propriétés électroniques ou stériques du substrat, l'effet directeur du ligand sur le catalyseur ou l'effet d'un groupement directeur sur le substrat.

En ce qui concerne l'arylation de l'indole, la réactivité et la sélectivité vers une position peuvent être expliquées principalement par le mécanisme de métallation/migration électrophilique. Ce mécanisme est basé sur la substitution électrophile aromatique en position C-3 de l'indole et implique ou non une migration 1,2 (de la position C-3 vers la position C-2)

du centre métallique (Figure 43). En se basant sur les travaux précédents concernant l'arylation en position C-2 de l'indole catalysée par le rhodium,¹⁰⁵ Sames *et al.* ont étudié en profondeur cette hypothèse pour la réaction entre l'indole et l'iodobenzène en présence de Pd(OAc)₂.¹²⁰ Au moyen de différentes expériences telles que le marquage sélectif au deutérium de l'indole, ils ont pu déterminer la présence d'un effet cinétique isotopique (« Kinetic Isotopic Effect (KIE) ») lors de la catalyse et l'étude de compétitivité entre deux substrats ainsi que l'étude de l'influence des substituants de l'indole sur les rendements et les constantes d'équilibre (utilisant l'équation de Hammett), ont permis de mettre en évidence que le mécanisme était bien basé sur la substitution électrophile suivie éventuellement par la migration du palladium de la position C-3 en C-2. La force motrice de la migration étant liée à la stabilisation de la liaison carbone-palladium par l'atome d'azote adjacent à la position C-2. Grâce à leurs travaux, ils ont déterminé que la substitution électrophile et/ou la migration sont toutes deux des étapes limitantes du cycle catalytique, la sélectivité étant régie par la vitesse de réaction. Grâce à des expériences additionnelles, ils ont pu confirmer leurs hypothèses car l'utilisation d'un groupement protecteur encombrant en position N ou l'utilisation d'une phosphine encombrée ont tendance à favoriser la fonctionnalisation en position C-3.

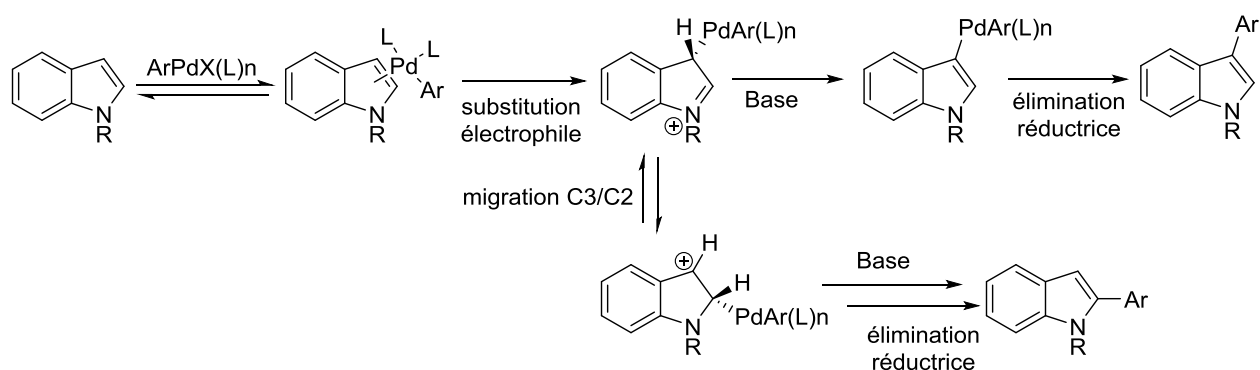
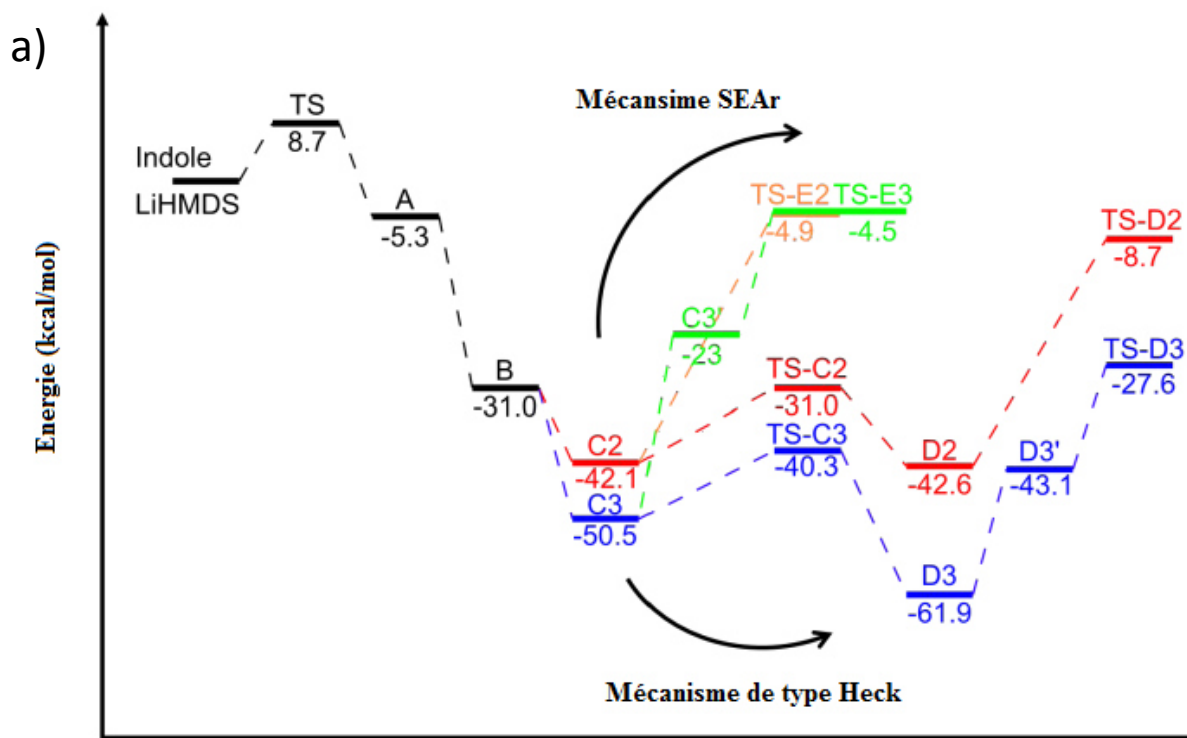


Figure 43 : Mécanisme de la réaction d'arylation de l'indole décrite par Sames *et al.*

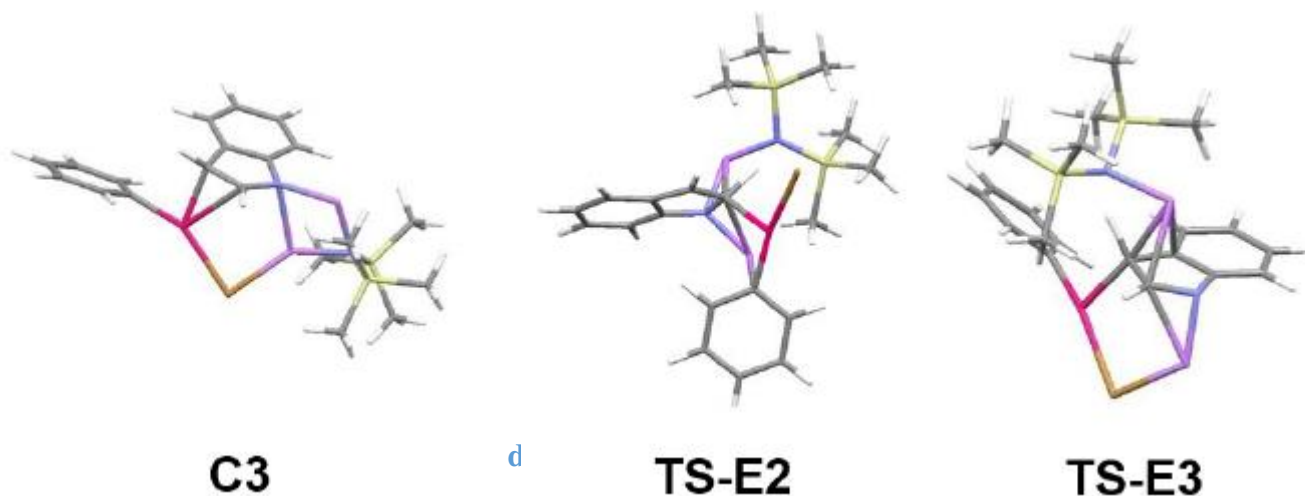
Récemment, nous avons publié des travaux portant sur l'arylation en position C-3 de l'indole en utilisant le Pd(OAc)₂ en présence de 2 équivalents de LiHMDS. Nous avons réalisé des réactions de marquage au deutérium afin d'obtenir des informations sur le mécanisme en place. Quand le (2-²H)-1H-indole est utilisé comme substrat, le produit final est obtenu avec une complète rétention du deutérium donnant accès au 3-phenyle-(2-²H)-1H-indole ce qui exclut toute arylation en position C-2. Cette observation a été supportée par le fait que le

substrat 2-méthyle-1H-indole a pu être arylé en position C-3. De plus, en réalisant une expérience avec le 3-méthyle-1H-indole comme substrat, nous avons récupéré quantitativement le substrat de départ en fin de réaction montrant que ni l'arylation en position N, ni l'arylation en position C-2 n'ont eu lieu comme réactions parasites. En utilisant le 1-méthyle-1H-indole, aucune réaction n'a été observée ce qui souligne l'importance de cette position pour le mécanisme de réaction. Enfin lorsque la réaction a été réalisée en utilisant le (3-2H)-indole et le 1H-indole en parallèle ou en tant que mélange en ratio 1 :1 pour une compétition intermoléculaire, aucun KIE n'a été observé ($k_H/k_D=1$). Par conséquent, le clivage de la liaison C-H en position C-3 n'est pas l'étape déterminante.¹²¹ L'absence de KIE suggère également que le mécanisme CMD est peu probable.^{122,35} En plus de ces résultats expérimentaux, nous avons réalisé des calculs théoriques en DFT afin de déterminer le mécanisme possiblement en place ici. Les calculs montrent clairement qu'un mécanisme basé sur l'insertion du Pd-aryle dans la liaison C-3=C-2 de l'indole (carbo-métallation) suivie par une élimination assistée par une base dans un mécanisme de type Heck est bien plus favorisée qu'une substitution électrophile aromatique (SEAr) (

Figure 44). C'est la première fois qu'un mécanisme de type Heck semble avoir lieu pour cette réaction spécifique, puisque seuls des mécanismes de type SEAr ont été décrits précédemment.^{120, 123}



b)



Figur d'indole dans le système $\text{Li}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ en présence de 2 équivalents de LiHMDS. Le mécanisme de type Heck est présenté en rouge et bleu. Le début du mécanisme de SEAr est présenté en vert et orange. b) schémas représentatifs des espèces C3, TS-E2 et TS-E3.

Ici, dans le mécanisme de type Heck d'insertion-élimination, il est important de noter que les énergies d'activation sont très similaires pour les arylations en positions C-2 et C-3 (Figure 45). Cependant deux intermédiaires clefs, nommés D3 et D3', tous deux impliquant la seconde molécule de LiHMDS, conduisent favorablement à l'arylation de l'indole en position C-3. Dans un premier temps, dans l'étape d'insertion, l'espèce nommée D3 est plus stable de

19.3 kcal/mol en comparaison avec son analogue D2. Cela est due à l'interaction entre un atome de lithium et l'atome de brome du complexe de palladium.

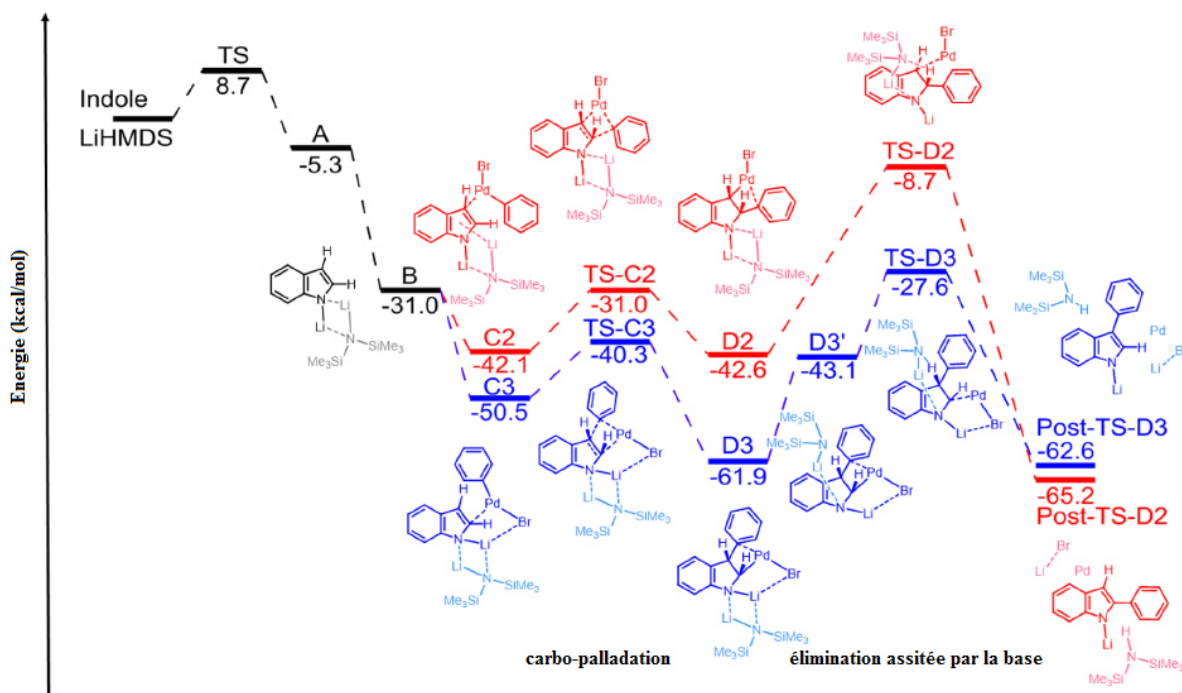


Figure 45 : Schéma représentant les profils d'énergies libres calculés par DFT en utilisant la base PBE0-D3. Les voies donnant accès aux indoles arylés en position C-2 et C-3 sont représentés respectivement en rouge et en bleu.

L'effet stabilisant du LiHMDS est déjà présent dans l'étape de coordination du Pd sur la liaison C-2=C-3 comme l'illustre la plus grande stabilité de l'espèce C-3 par rapport à l'espèce C-2. La barrière énergétique pour réaliser l'élimination assistée par une base en position C-3 est composée de 2 étapes : (i) la décoordination du LiHMDS de l'espèce D3 pour atteindre un intermédiaire (D3') prêt à effectuer la déprotonation en position C-3 et ainsi effectuer l'élimination assistée par la base pour donner TS-D3. Bien que l'état de transition entre D3 et D3' n'est pu être localisé, la première étape a une énergie barrière de 18.8 kcal/mol tandis que la seconde étape a une énergie barrière de 15.5 kcal/mol. En comparaison, l'élimination assistée par une base pour la position C-2 a une énergie barrière bien plus haute de 33.9 kcal/mol.

Les calculs soulignent que la transition entre D3 et D3' avec la plus haute barrière énergétique doit être l'étape déterminante. Ce résultat supporte l'absence de KIE comme observé

expérimentalement, ce qui est en accord avec le scénario « pas de KIE » reporté par Simmons et Hartwig.¹²¹ Ici l'étape déterminante doit intervenir avant le clivage de la liaison C-H.

Grace au travail expérimental et théorique, nous avons démontré pour la première fois que l'arylation de l'indole en position C-3 procède *via* un mécanisme de type Heck. Dans cette insertion-élimination, le LiHMDS n'agit pas seulement en tant que base mais aussi en tant que groupement directeur éphémère, conduisant à la régiospécificité de la réaction pour la position C-3.

Nous avons montré dans les sections précédentes que bien que l'arylation de l'indole soit largement décrite dans la littérature, peu de systèmes sont très efficaces et souffrent le plus souvent de la désactivation du métal qui forme des clusters/nanoparticules inactifs(ves). Pour passer outre ce problème, des systèmes hétérogènes ont été développés afin d'isoler les espèces actives les unes des autres. L'hétérogénéisation d'un catalyseur comporte d'autres avantages, il est possible de filtrer simplement le catalyseur en fin de réaction et de le recycler si celui-ci est toujours actif. Le fait d'hétérogénéiser offre aussi la possibilité de réduire la quantité de métal dans le produit final, ce qui représente un grand enjeu pour les entreprises pharmaceutiques.

1.1.4.7. Les systèmes hétérogènes

Il existe de nombreux systèmes hétérogènes pour l'arylation d'indoles en position N avec des catalyseurs à base de cuivre et ce sont principalement des oxydes de cuivre supportés sur un support ou non. On retrouve les nanoparticules de CuO développées par Suramwar *et al.* qui conduisent au produit désiré avec bons rendements allant de 60 à 98 % tout une sélectivité complète pour le produit d'arylation en position N (Figure 46).¹²⁴

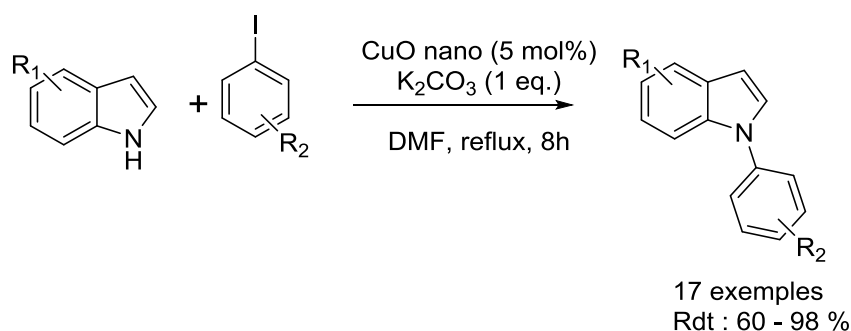


Figure 46 : Système hétérogène développé par Suramwar et al. pour l'arylation de l'indole en position N.

Dans leurs travaux, Amadine *et al.* utilisent des nanoparticules d'oxyde de cuivre supportées sur cérine comme catalyseur et ils ont été en mesure de catalyser la réaction cible avec de bons rendements allant de 82 à 89% avec une charge de 5 mol% en cuivre.¹²⁵ En étudiant le recyclage du catalyseur, ils ont observé que le rendement décroît dès le 2nd cycle. Ils ont alors réalisé un test de filtration à chaud mais n'ont observé aucune réaction avec le surnageant après filtration du solide. La perte de rendement n'est donc pas due à de la lixiviation du métal "actif" mais à la formation d'une nouvelle phase de CuO non active en catalyse ce qui a été mis en évidence par diffraction des rayons X sur poudre.

D'autres travaux utilisant des nanoparticules magnétiques de formule CuFe_2O_4 ont été reportés. Ces particules ont l'avantage de pouvoir être séparées du milieu réactionnel grâce à un aimant.¹²⁶ Le catalyseur a pu être recyclé jusqu'à 5 fois sans perte de rendement et en étudiant la lixiviation du cuivre ils ont mis en évidence qu'aucune conversion n'est observée après filtration du catalyseur et l'analyse ICP-MS du milieu réactionnel montre que la quantité de cuivre est en dessous des limites de détection.

Les nanoparticules d'oxyde de cuivre ne sont pas les seuls catalyseurs qui ont été reportés. On peut aussi noter l'utilisation de complexes moléculaires tels que le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ supporté sur une silice de type SBA-15 fonctionnalisée par des ligands N,N'-dipyridine mélamine préparé par Hemmati *et al.* (Figure 47).¹²⁷ Le catalyseur a montré de très bonnes activités en atteignant des conversions allant de 70 à 96 % et ce, avec une charge de catalyseur relativement faible de 0.7 mol%. De plus, le catalyseur a pu être recyclé jusqu'à 5 fois sans perte de rendement cependant les cycles ont été réalisés à conversion complète sans étude cinétique ce qui ne permet en aucun cas de conclure sur les propriétés du catalyseur. Des tests

de filtration à chaud ont montré que lorsque le catalyseur est séparé du milieu réactionnel, la conversion n'augmente plus. Cependant le catalyseur supporté est assez complexe et nécessite de nombreuses étapes de synthèse pouvant limiter une production à plus grande échelle.

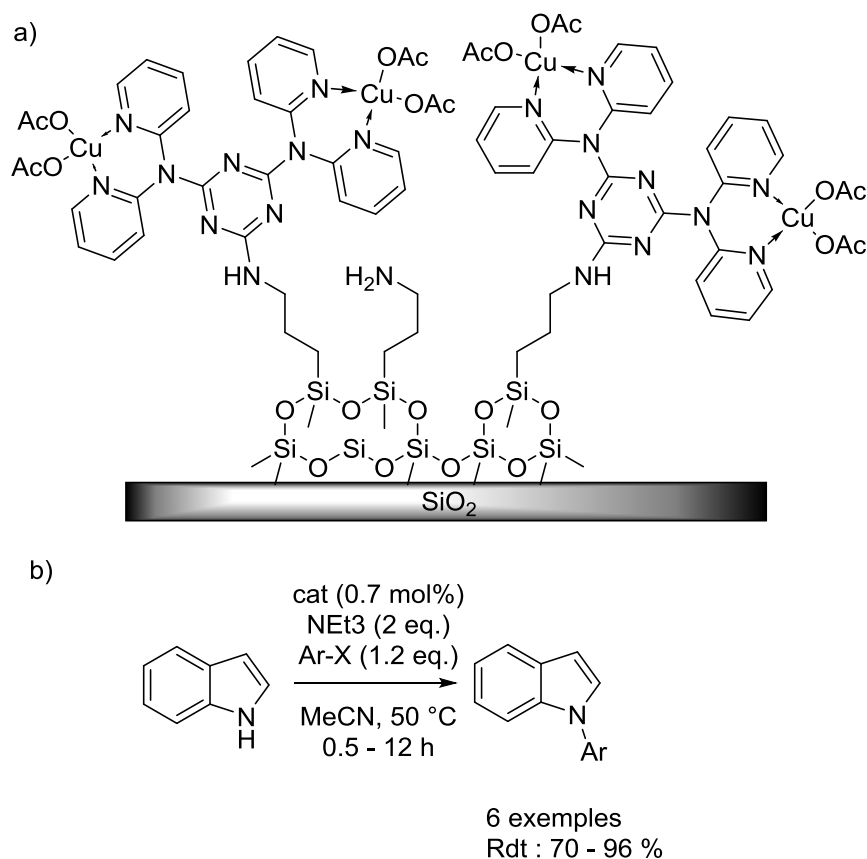


Figure 47 : Catalyseur homogène supporté à base de cuivre pour l'arylation en position N de l'indole.

On trouve aussi de rares exemples de catalyseurs de cuivre immobilisés au sein de Metal Organic Framework (MOF). On peut noter les travaux de Long *et al.* qui ont immobilisé le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ au sein d'un MOF contenant des ligands 2,4,6-tris(3,5-dicarboxylphenylamino)-1,3,5-triazine.¹²⁸ Le catalyseur a montré de bonnes activités avec une conversion atteignant 72 % avec une charge catalytique de 0.05 mol%. Le catalyseur a pu être recyclé 5 fois en obtenant des rendements compris entre 81 et 85 % cependant aucune cinétique n'a été réalisée pour étayer leurs résultats . Un test de filtration à chaud a mis en évidence que la conversion se stoppait après filtration du catalyseur cependant sans analyse ICP-MS du filtrat il n'est pas possible de d'attester qu'il n'y a pas de métal en solution.

Bien que l'arylation en position N soit dominée par le cuivre, on retrouve aussi quelques exemples de catalyseurs homogènes supportés à base de palladium pour cette réaction avec notamment les travaux du groupe du Prof. Veisi qui décrivent deux catalyseurs pour l'arylation de l'indole en position N (Figure 48).^{129, 130} Dans leurs travaux ils ont été en mesure d'obtenir des TON de respectivement 327 et 327, et les tests de recyclages ont montré qu'il était possible de recycler les deux catalyseurs sans perte de rendements cependant les tests ont été réalisés à conversion complète et aucune étude cinétique n'a été réalisée pour mettre en valeur leurs résultats.

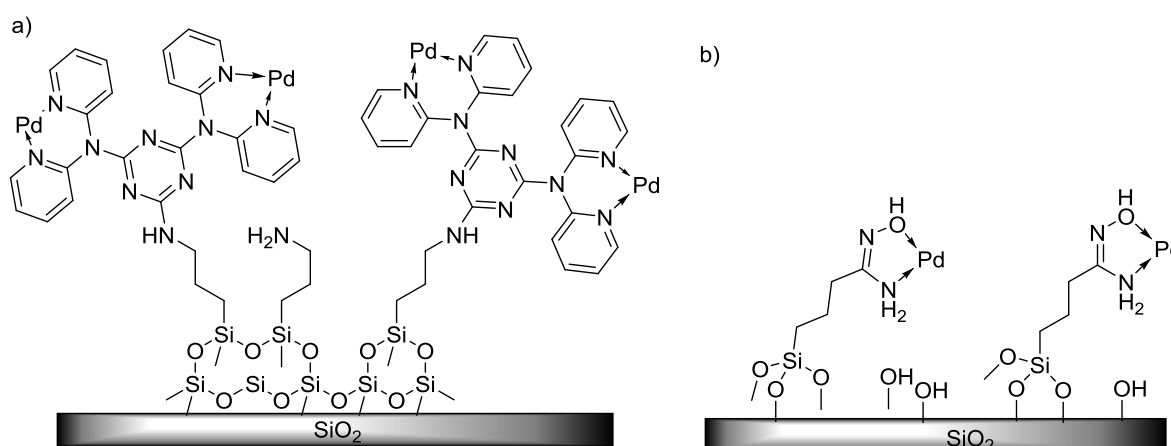


Figure 48 : Exemples de complexes de palladium supportés sur silice pour l'arylation en position N de l'indole.

L'arylation en position C-2 a elle aussi été largement étudiée avec une majorité de catalyseurs à base de palladium. Le métal peut être sous forme de nanoparticules¹³¹ et être supporté au sein de MOFs,¹³² au sein de silices mésostructurées fonctionnalisées par des fonctions amines¹³³ ou encore sur des silices mésoporeuses.

Plus récemment, un catalyseur a été développé par Anastasiou *et al.* dans lequel le palladium est immobilisé au sein d'un MOF UiO-66 fonctionnalisé par un ligand acide 1,2,4,5-benzène carboxylique et le catalyseur est très actif pour la réaction d'arylation en position C-2 de l'indole lors d'un usage en réacteur à flux continu. Grâce à ce catalyseur, ils ont été en mesure de catalyser la réaction avec de très bons rendements allant de 26 à 94 % pour une douzaine d'exemples de substrats et une charge catalytique de 1 mol%. De plus, ils ont mis en évidence

que le catalyseur peut être recyclé jusqu'à 4 fois avec une faible lixiviation de palladium (< 1%) à chaque cycle.¹³²

On peut également noter les travaux de Duan *et al.* qui ont réalisé la synthèse d'un catalyseur homogène supporté dans lequel un précurseur de palladium est immobilisé au sein d'une matrice de silice mésoporeuse puis réduit en nanoparticules. Ce catalyseur permet d'obtenir une très bonne sélectivité en arylation de l'indole en position C-2 et ce, que la position N de l'indole soit substituée ou non. Ils ont obtenu de très bons rendements jusqu'à 98 % et ils ont mis en évidence la faible lixiviation du palladium lors de la catalyse.¹³¹

En ce qui concerne l'arylation en position C-3 (qui est la position qui nous intéresse tout particulièrement), un seul système hétérogène été reporté à ce jour. Il s'agit du système développé par Cusati *et al.* dans lequel le précurseur de palladium $[Pd(NH_3)_4]^{2+}$ est supporté au sein d'une zéolite NaY par échange d'ion, le palladium n'est pas réduit pour former de nanoparticules, il est conservé sous forme ionique. Des TON allant jusqu'à 92 ont ainsi pu être atteints sur une large gamme de substrats (Figure 49).¹³⁴ Il est important de noter qu'ils ont été en mesure de fonctionnaliser la position C-3 même en ayant la position C-2 substituée par un groupement méthyle ou un phényle. Dans leurs travaux, ils ont proposé deux mécanismes possibles pour la réaction à savoir la substitution électrophile (SE) et la substitution nucléophile aromatique (SN_{Ar}) cependant ils n'ont pas étudié le recyclage du catalyseur ou encore la lixiviation du métal au cours de la réaction.

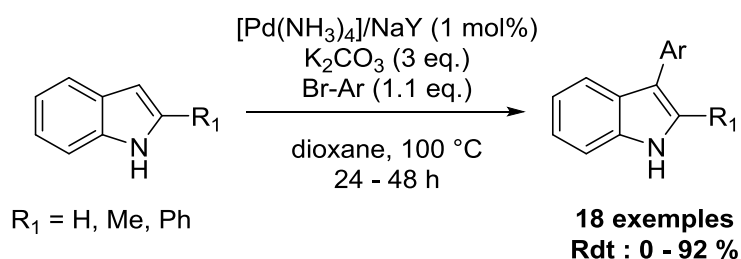


Figure 49 : Unique exemple reporté dans la littérature pour l'arylation de l'indole avec un système hétérogène.

Notre projet vise à développer des systèmes catalytiques solides (catalyseurs homogènes supportés) pour l'arylation de l'indole en position C-3. En nous basant sur la littérature, nous avons vu que le palladium est le métal le plus pertinent cependant il est important de choisir le ligand approprié afin de contrôler la régiosélectivité du catalyseur. À partir de la littérature,

nous avons déterminé que les ligands basiques comme les phosphines sont les plus indiqués pour construire notre système catalytique. Cependant nous allons nous tourner vers des ligands analogues aux phosphines : les carbènes N-hétérocycliques qui ont montré de très bons résultats comme l'ont montré Sames *et al.*¹²⁰ En outre, les NHC ont l'avantage d'être plus stables que les ligands phosphines.

1.2. Complexes organométalliques à base de ligands carbéniques N-hétérocycliques

1.2.1. Généralités sur les ligands carbéniques N-hétérocycliques

1.2.1.1. Définition

Les carbènes N-hétérocycliques sont des carbènes neutres et cycliques qui présentent une excellente stabilité. Cette stabilisation est assurée par une combinaison d'effets inductifs et mésomériques avec les substituants présents. Ils peuvent être classés en deux grandes familles qui sont représentées sur la Figure 50 : i) la famille des carbènes d'Arduengo ayant 2 atomes d'azote et ii) les carbènes de Bertrand ayant un seul atome d'azote (Figure 50).

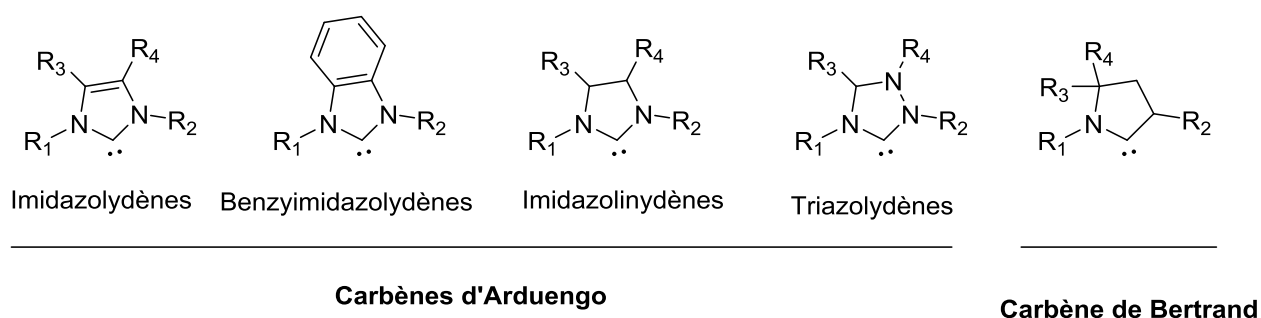


Figure 50 : Les deux grandes familles des ligands carbéniques N-hétérocycliques.

1.2.1.2. Propriétés électroniques

Il a été montré que contrairement aux carbènes "simples", tel que le méthylène (état fondamental triplet à réactivité radicalaire), les carbènes N-hétérocycliques à l'état fondamental sont à l'état singulet (présence d'un doublet électronique et d'une orbitale vacante - Figure 51).

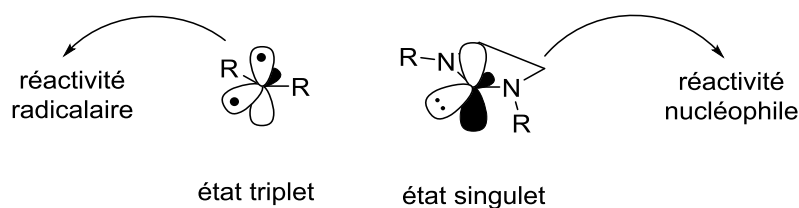
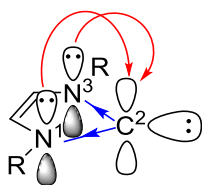


Figure 51 : Configuration électronique des carbènes

Dans un NHC, l'atome de carbone dit « carbénique » est hybridé sp² et comporte deux liaisons σ avec les atomes d'azote adjacents (stabilisation "pull" due à la grande électronégativité de l'azote) et un doublet électronique dans l'orbite hybridée sp² restante (Figure 52). Deux interactions entre les donneurs $\pi N \rightarrow \pi C$ des doublets électroniques non liants des atomes d'azote dans l'orbite p "vide" de l'atome de carbone du carbène complètent la configuration électronique sur l'atome de carbone du carbène (stabilisation "push") et sont responsables de la stabilité du NHC. En raison de leur structure électronique liée au fait que l'électronégativité de l'atome de carbone soit plus faible que celle des atomes d'azote fait des NHC des ligands très σ donateurs (mais faiblement π accepteurs) et ils conduisent par conséquent à des complexes métalliques remarquablement stables. Cette caractéristique classe ces carbènes parmi les bases de Lewis neutres les plus fortes. Des études sur le 1,3-diisopropyl- 4,5-diméthyl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-ylidène ont montré que ce composé possédait un pK_a = 24 (DMSO d₆).¹³⁵ Cependant, le caractère basique des NHC est souvent masqué par un fort caractère nucléophile. Selon la théorie HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) de Pearson,^{136,137,138} les NHC peuvent se classer parmi les bases molles.

Donation d'électrons Pi



Attraction d'électrons sigma

Figure 52 : Effets électroniques des substituants dans les NHC à base d'imidazoliums.

L'aromaticité de la structure NHC à 6 électrons π (structure de type A), bien que celle-ci soit beaucoup plus faible que celle des sels d'imidazolium correspondants, explique aussi cette stabilité. La présence ou non d'insaturation joue également un rôle sur la basicité des NHC : ainsi les composés saturés de type B sont plus basiques que leurs analogues insaturés de type A (Figure 53).

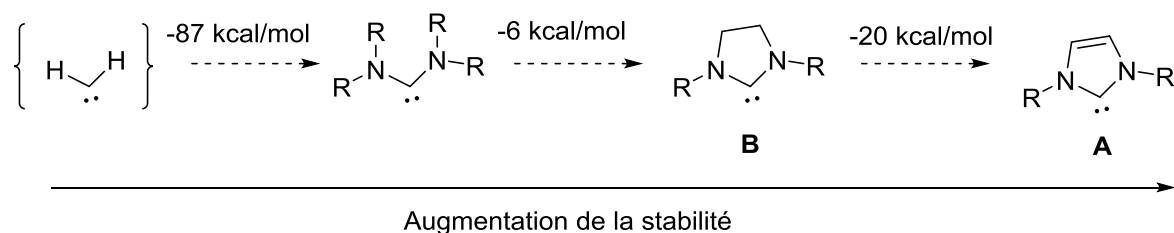


Figure 53 : Effet stabilisant des atomes d'azote de l'aromaticité sur les carbènes.

En 2007, le groupe du Prof. Denk a étudié l'influence des effets électroniques et stériques sur la stabilisation des carbènes vis à vis de l'équilibre de Wanzlick (équilibre entre la forme monomérique et dimérique).¹³⁹ Les auteurs ont confirmé que les NHC insaturés ne pouvaient pas se dimériser (Figure 54). En effet, l'aromaticité de leur cycle les stabilise suffisamment et les rend thermodynamiquement stables face à la dimérisation.

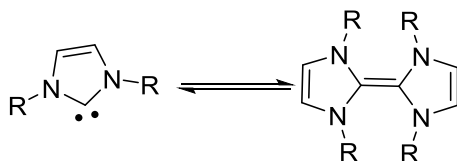


Figure 54 : Dimérisation des carbènes

Cette remarquable stabilisation électronique et stérique des NHC entraîne la possibilité de les isoler et de les manipuler à température ambiante. Ils sont en revanche modérément stables en solution (notamment en cas de chauffage) et très facilement hydrolysables.

1.2.1.3. Synthèse

Le premier NHC "libre" fut isolé en 1991 par le groupe du Prof. Arduengo par déprotonation du sel d'imidazolium correspondant (Figure 55).¹⁴⁰ Les analyses menées sur ce carbène particulièrement stable ($T_{\text{fusion}} = 240\text{-}241\text{ }^{\circ}\text{C}$, sans décomposition), par spectroscopie de RMN et diffraction des rayons X sur monocristal, montrent clairement la diminution de l'aromaticité dans la structure carbénique.

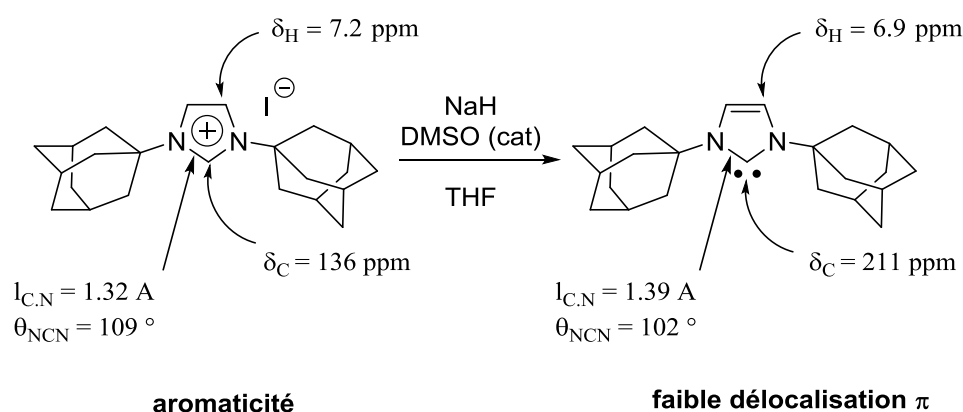


Figure 55 : Synthèse et caractérisation du premier NHC libre reporté par Arduengo.

Depuis ces travaux précurseurs, de nombreux autres carbènes N-hétérocycliques libres ou sous forme de complexes métalliques ont été décrits. Les NHC sont facilement préparés à grande échelle à partir des sels d'imidazolium dont il existe plusieurs voies de synthèse (Figure 56). Il est, par exemple, possible de réaliser une synthèse "one pot" d'imidazoliums symétriques en partant du glyoxal, d'une amine primaire et du formaldéhyde (voie 1).^{141, 142, 143} Il existe également une version de cette synthèse permettant la préparation de sels d'imidazolium dissymétriques (voie 2).¹⁴⁴ La dernière voie passe par la synthèse intermédiaire d'un imidazole N-substitué également accessible par alkylation de l'anion imidazolide (voie 3).^{145, 146, 147, 148}

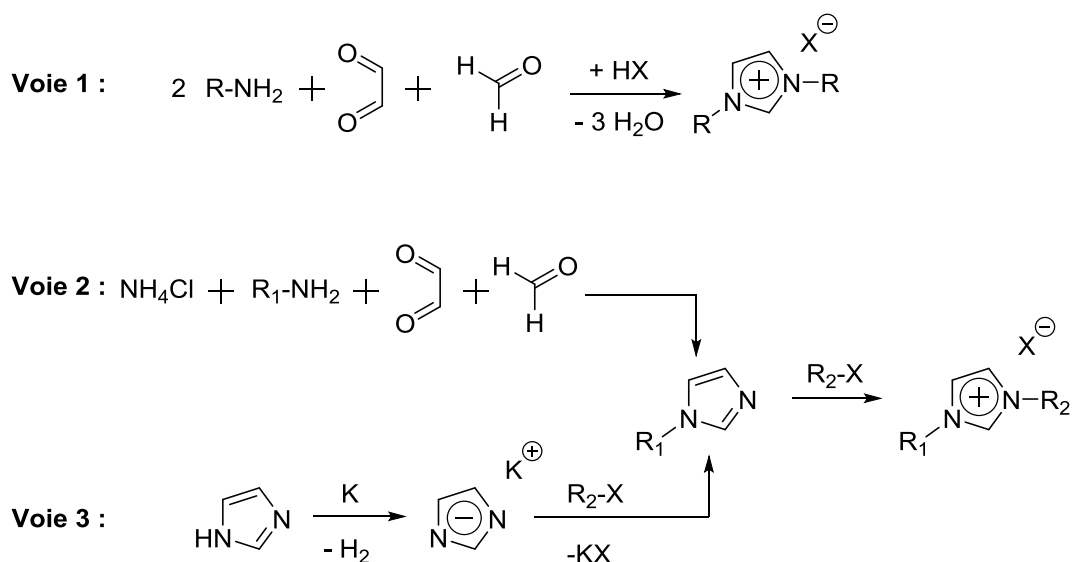


Figure 56 : Voies de synthèse des sels d'imidazolium.

Les trois voies présentées ci-dessus sont les stratégies de synthèse les plus communes cependant elles ne permettent l'accès qu'à des sels d'imidazolium symétriques ou dissymétriques Aryle/alkyle ou aryle/benzyle. Il a fallu attendre 2013 et les travaux de Queval *et al.* reportant une stratégie « one-pot » simple pour avoir accès à des sels d'imidazolium dissymétriques portant des substituants aromatiques (2, 6-diiso-propylphényle (Dipp), mésityles, etc...) (Figure 57.a).¹⁴⁹ Ces travaux ont ensuite permis l'obtention de prolifands imidazolium dissymétriques aryle/alkyle qui n'étaient pas accessibles par les voies 2 ou 3 présentées ci-dessus (Figure 57.b).¹⁵⁰

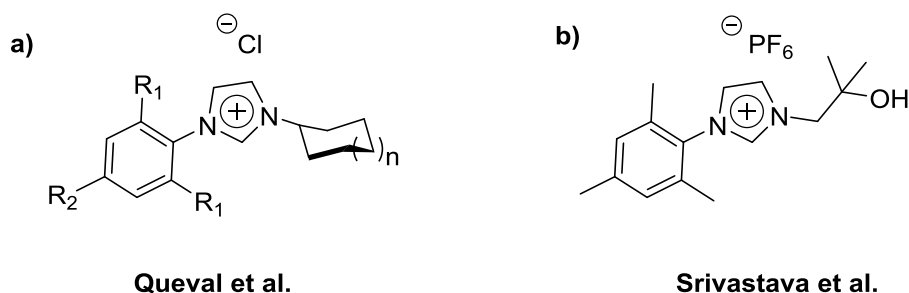


Figure 57 : Imidazoliums dissymétriques obtenus par la stratégie "one pot", a) travaux originels de Queval *et al.* et b) imidazolium dissymétrique aryle/alkyle obtenu avec la même stratégie par Srivastava *et al.*

1.2.2. Complexes métalliques à base de ligands NHC (M-NHC)

1.2.2.1. Histoire

Depuis la découverte des premiers complexes métallocarbéniques *N*-hétérocycliques en 1968, par les groupes d'Öfele¹⁵¹ et de Wanzlick¹⁵² (Figure 58), ces composés ont soulevé un grand intérêt dans le domaine de la chimie de coordination. Mais il a fallu attendre les années 1991 et la mise au point d'une voie d'accès générale vers des NHC stables et isolables par Arduengo *et al.* pour voir l'explosion de l'intérêt pour ces ligands. Comme il fut souligné par Herrmann *et al.* dès 1993, leurs propriétés similaires à celles des ligands phosphines basiques font de ces derniers, des ligands particulièrement intéressants pour des applications en catalyse.

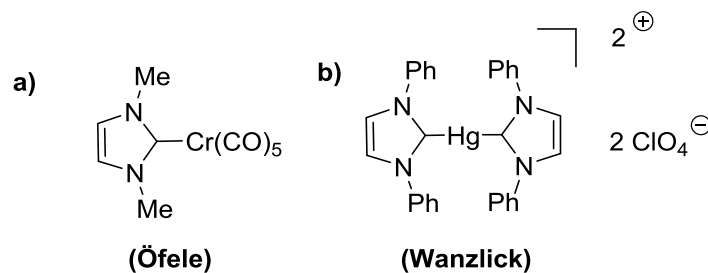


Figure 58 : Deux premiers exemples de complexes métalliques à base de ligands NHC ayant été isolés, a) Complexe isolé par Öfele *et al.*, b) complexe isolé par Wanzlick *et al.*.

Les complexes métallo-NHC étant particulièrement stables, ils furent très rapidement employés en tant que catalyseurs homogènes. En effet, ces complexes présentent plusieurs caractéristiques qui les rendent très intéressants en catalyse. Tout d'abord, les sels d'imidazolium (ou équivalents) sont facilement synthétisés et stables à l'air. De plus, les catalyseurs sont très stables thermiquement et sont peu sensibles à l'hydrolyse et à l'oxydation. Ceci est dû à la remarquable stabilité de la liaison métal-carbène.

Les deux principaux métaux dont les complexes ont été employés en catalyse sont le palladium et le ruthénium. Les complexes Ru-NHC ont principalement été développés pour les réactions de métathèse d'oléfines fonctionnelles,^{153, 154, 155} et des résultats remarquables ont

été obtenus par substitution d'un ligand tricyclohexylphosphine PCy₃ (catalyseur de Grubbs de première génération) par un carbène de type 1,3-bis(mésityl)imidazolinylidène (SIMes) pour aboutir au catalyseur dit de seconde génération de Grubbs (Figure 59).^{156, 157, 158, 159} Ces travaux ont notamment été récompensés par le prix Nobel en 2005.

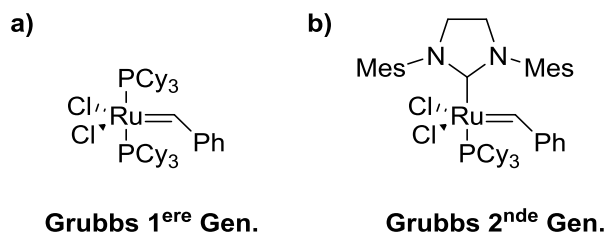


Figure 59 : Catalyseurs développés par Grubbs, a) catalyseur de 1^{ère} génération portant deux phosphines et b) catalyseur de 2^{nde} génération où une phosphine a été substituée par un ligand NHC

De nombreux complexes Pd-NHC, isolés et caractérisés, ont fait l'objet d'applications dans des réactions de couplage C-C (de Heck, de Stille, de Suzuki-Miyaura et de Sonogashira),^{160, 161, 162, 163, 164} et des réactions d'arylation.^{165, 166}

Depuis lors, de nombreux catalyseurs à base de complexes d'autres métaux de transition à ligands NHC tels que l'Ir,^{167, 168} le Cu,^{169, 170} et l'Ag^{171, 172} entre autre, ont été développés, illustrant l'explosion de ce domaine ces dernières années. Récemment une revue écrite par Zhao *et al.* est parue et compile les différents complexes-NHC appliqués à l'activation des liaisons C-H.¹⁷³

1.2.2.2. Synthèse des complexes Pd-NHC

Les complexes Pd-NHC, comme pour la majorité des complexes à base de métaux de transition, sont obtenus *via* 2 stratégies principales : la complexation d'un carbène libre préformé et la transmétallation à partir d'un carbène d'argent.

- (i) La complexation d'un carbène libre préformé ou formé in situ :

La stratégie de synthèse la plus utilisée pour accéder à des complexes Pd-NHC est la déprotonation du sel d'imidazolium puis la métallation avec un précurseur de palladium. En effet, on peut générer le carbène libre par l'addition d'une large variété de bases telles que NaH, KOtBu ou encore KHMDS. Le carbène libre peut, si sa stabilité le permet, être séparé puis purifié avant d'être mis en réaction avec le précurseur de palladium adéquat contenant des ligands labiles tels que le cyclooctadiène ou des phosphines peu basiques par exemple.

Il est important de noter que le carbène peut aussi être généré en solution puis directement additionné à une solution du précurseur dans une synthèse one-pot comme le montre la Figure 60.¹⁷⁴ Il faut néanmoins faire attention aux nombres d'équivalents de base utilisés et à la compatibilité de celle-ci avec le précurseur de palladium.

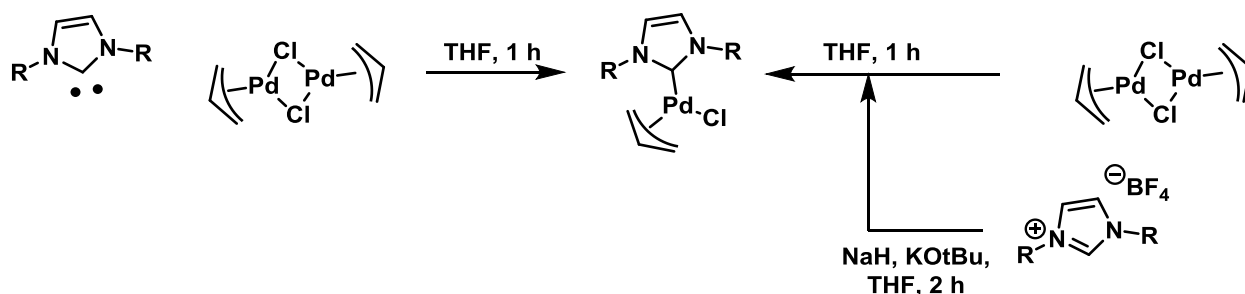


Figure 60 : Synthèse d'un complexe Pd-NHC par l'action d'une base externe.

Une autre stratégie de synthèse consiste à générer le carbène in situ par l'action d'une base en présence de palladium ainsi que de NaI pour former un dimère. Ce dimère est ensuite isolé et purifié avant d'être engagé dans l'étape suivante : le clivage du dimère par l'action de la triphénylphosphine pour obtenir le complexe désiré (Figure 61).^{175, 176, 177} L'exemple présenté ci-dessous montre le clivage réalisé par ajout de la triphénylphosphine mais on peut imaginer réaliser ce clivage avec d'autres ligands.

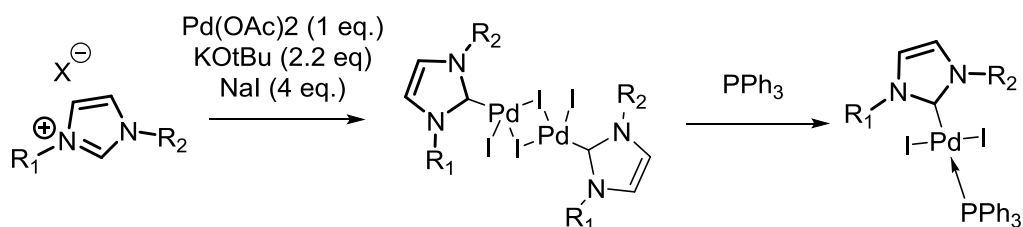


Figure 61 : Synthèse du complexe Pd-NHC par l'intermédiaire d'un dimère ponté puis clivage.

Une grande classe de complexes Pd-NHC est celles des complexes de type PEPPSI (pour Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation) qui a été décrite pour la première fois en 2005 par le groupe du Prof. Organ (Figure 62).¹⁷⁸ Ces complexes sont obtenus eux aussi par la génération *in situ* du carbène par déprotonation du sel d'imidazolium correspondant et réaction avec le précurseur de palladium dans la pyridine comme solvant. La pyridine va alors se coordiner au palladium pour donner le complexe Pd-NHC PEPPSI.

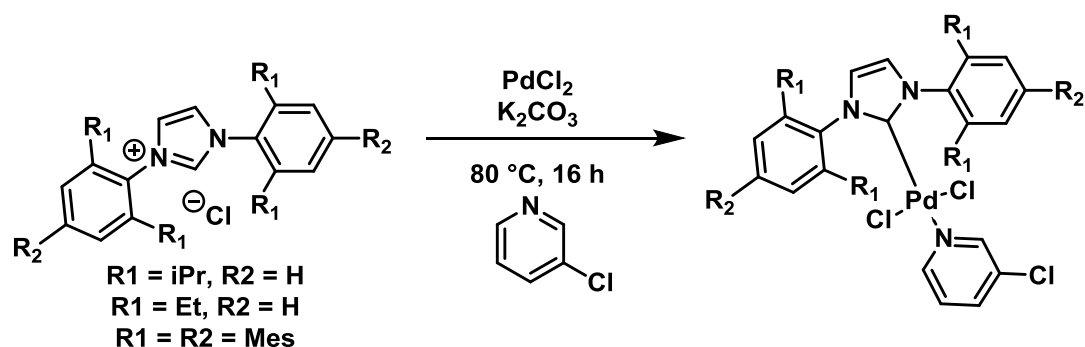


Figure 62 : Stratégie de synthèse d'un complexe Pd-NHC PEPPSI.

Cette méthode permet d'obtenir les complexes avec de très bons rendements. De plus, elle tolère l'utilisation de nombreux sels d'imidazolium possédant des substituants variés et plus ou moins encombrés.

(ii) la transmétallation à partir d'un carbène d'argent :

Les complexes Pd-NHC peuvent aussi être synthétisés *via* une étape de transmétallation à partir d'un complexe Ag-NHC synthétisé au préalable. Le complexe Ag-NHC est obtenu par réaction entre l'imidazolium et un précurseur d'argent, le plus souvent l'Ag₂O (Figure 63). Le carbène d'argent peut être isolé puis mis en réaction avec un précurseur de palladium dans un procédé en 2 étapes ou alors généré en présence de palladium pour une réaction « one pot ». Cependant, la synthèse d'un complexe de palladium par cette voie est limitée par le prix et surtout par la stabilité du complexe d'argent.^{179,180,181}

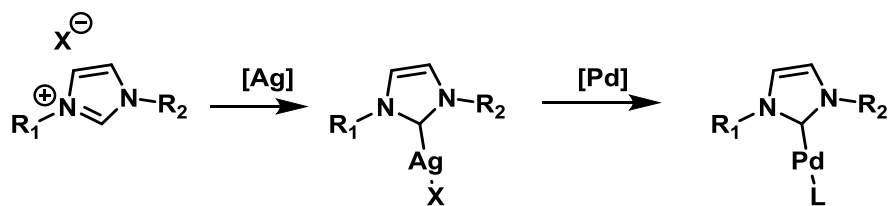


Figure 63 : Schéma général de la synthèse d'un complexe de palladium par la voie de transmétallation.

1.3. Catalyseurs homogènes supportés

1.3.1. Généralités

La catalyse dite hétérogène est définie par le fait que le catalyseur et les réactifs sont dans deux phases différentes. Le plus communément, le catalyseur est à l'état solide et les réactifs en phase liquide ou gazeuse.

Les catalyseurs hétérogènes classiques (nanoparticules métalliques ou d'oxydes) et les catalyseurs homogènes supportés comportent de nombreux avantages :

- Le catalyseur peut être aisément séparé des produits de réaction.
- Le recyclage du catalyseur est possible dans certains cas.
- Les sites actifs de surface du catalyseur peuvent être isolés les uns des autres évitant ainsi des phénomènes de désactivation pluri-moléculaires classiquement observés avec des complexes moléculaires en solution.
- Le catalyseur peut être utilisé en réacteur à flux continu.

Cependant de nombreux travaux avancent des arguments qui sont peu recevables, dans une préface du journal ACS catalysis Scott a défini comment doivent être réalisées les expériences afin d'obtenir les réelles performances d'un catalyseur.¹⁸² Afin de pouvoir attester des performances d'un catalyseur hétérogène/homogène supporté de nombreuses expériences sont nécessaires.

Il est en effet important de prouver que le catalyse a bien lieu en phase hétérogène et non par lixiviation d'espèces actives. Lorsque "l'hétérogénéité" d'une réaction catalytique est discutée,

l'expérience qui est le plus souvent réalisée est la filtration à chaud. Dans ce type d'expérience, le catalyseur solide est séparé du milieu réactionnel puis le filtrat est remis en réaction et on mesure la conversion du réactif dans ce filtrat. Cependant si on se place dans le cas de figure où il n'y a pas de conversion après filtration du catalyseur, cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de métal en solution, le métal peut être présent sous une forme non active. Le test doit être automatiquement accompagné d'une analyse ICP-MS du filtrat afin de quantifier exactement la quantité de métal. Il est également important de faire des tests de réutilisation qui soient pertinents à savoir loin de la conversion quantitative des réactifs mais plutôt à une conversion inférieure à 50 % et dans l'idéal avec des profils cinétiques. Et enfin il faut également que la productivité du solide soit au moins supérieure à celle d'un complexe homologue en solution.

Depuis plus de trente ans, notre groupe s'est focalisé dans la synthèse de complexes bien définis immobilisés sur des supports oxydes par la Chimie Organométallique de Surface (COMS) et nous allons définir ce principe ainsi que les avantages et limitations cette approche.

1.3.2. Chimie organométallique de surface (COMS)

1.3.2.1. Histoire

La première apparition du terme de chimie organométallique de surface remonte aux années 1960 grâce aux travaux des profs. Bond^{183, 184} et Ugo et Carra^{185, 186, 187}. A cette époque, émerge l'idée qu'un catalyseur hétérogène peut être décrit comme une collection de sites réactifs moléculairement bien définis. Cela permet d'appliquer les concepts et outils de la catalyse homogène à la catalyse hétérogène.^{188, 189}

Dans les années 1980, le domaine de la chimie organométallique de surface a subi une avancée majeure avec les travaux du Prof. Basset et du Dr. Choplin qui définissent le concept par lequel un composé organométallique réagit avec un groupement chimique sur la surface d'oxydes métalliques, sulfides ou zéolites pour former un fragment organométallique de surface (Figure 64).¹⁹⁰

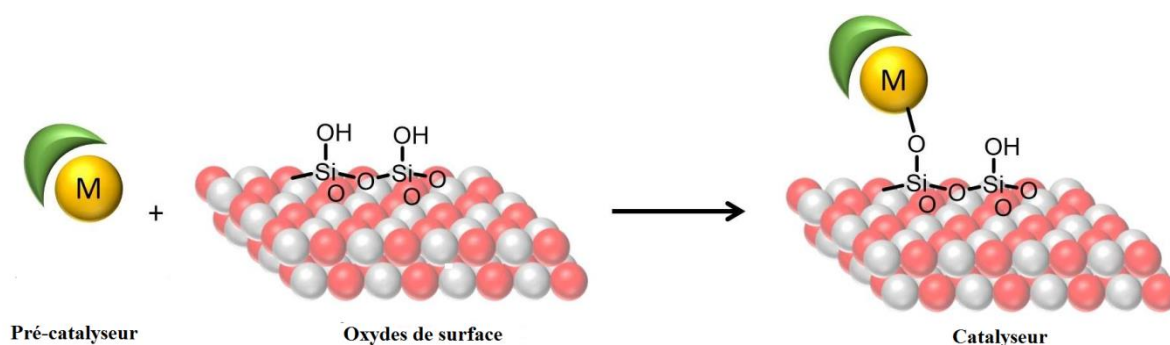


Figure 64: Chimie organométallique de surface pour l'hétérogénéisation d'un catalyseur moléculaire.

Dans cette approche dite de Chimie OrganoMétallique de Surface (COMS), la surface du support est considérée comme possédante des ligands susceptibles de réagir avec des composés organométalliques, conduisant à des fragments organométalliques de surface. Ces fragments de surface sont moléculairement caractérisés par de multiples techniques et leurs performances catalytiques peuvent être expliquées par des étapes élémentaires (addition oxydante, élimination réductrice...) identiques à celles que l'on trouve en catalyse homogène.

Nous développerons dans les prochains paragraphes des travaux essentiellement réalisés au sein de notre laboratoire.

1.3.2.2. Exemples de catalyseurs synthétisés par chimie organométallique de surface

Si l'on se place dans le cas de la silice, lors de sa préparation, la condensation des silanols n'est pas complète et cela laisse une grande densité de silanols en surface. Du fait de la grande quantité des sites de surface, il peut y avoir formation de différentes espèces (monopodales, bipodales ou encore tripodales) (Figure 65) lors d'un éventuel greffage d'un précurseur métallique. Afin d'obtenir des sites identiques et distribués de façon homogène, il est nécessaire de traiter la silice pour réduire la concentration de silanols de surface.

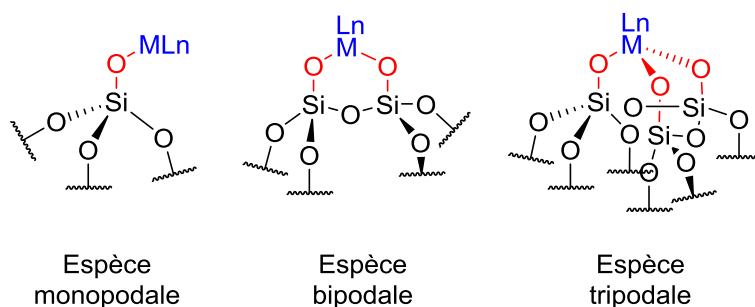


Figure 65 : Espèces pouvant être obtenues en fonction du support

Afin de diminuer le nombre de silanols de surface, la silice est chauffée à 700 °C sous vide poussé (10^{-5} mbar), résultant dans la conversion de deux groupements silanols en un pont Si-O-Si avec le dégagement d'une molécule d'eau. En procédant ainsi, des silanols isolés sont obtenus avec une densité de 0.7 SiOH par nm^2 , permettant l'isolation des fragments organométalliques cibles après greffage (Figure 66).

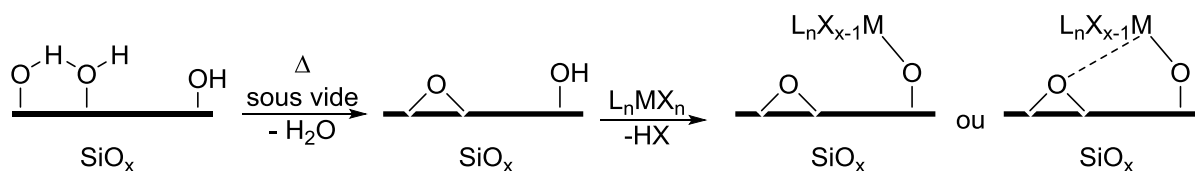


Figure 66 : Méthode de traitement d'une surface de silice.

Cette approche a été employée par le passé au sein de notre groupe pour préparer des fragments organométalliques de surface avec des métaux du groupe 4 (Zr, Hf), du groupe 5 (Ta) et du groupe 6 (W, Mo) par exemple. Certains de ces fragments de surface se sont révélés être très actifs en activation C-H d'alcane et ont permis de réaliser de réactions originales tels que la catalyse de polymérisation Ziegler Natta supportée ou la dépolymérisation des paraffines (Zr, Ti)^{191, 192, 193} l'homologation d'alcane (Zr)^{194, 195} ou métathèse d'alcane (Ta, W)^{196, 197} parmi bien d'autres. Cette méthodologie a également permis de produire des catalyseurs de métathèse d'oléfines (W, Mo)^{198, 199, 200} extrêmement performants. Plus récemment, la chimie de surface s'est étendue au développement de complexes hétérobimétalliques de surface « early/late » (Ta/Ir) particulièrement actifs en réaction d'échange H/D.²⁰¹

Cependant ce type de synthèse est réservé aux métaux dits « précoces » et oxophiles pour lesquels la liaison métal-O-Support (Si, Al, Ti...) est forte. Ceci n'est pas le cas des métaux

dits « tardifs » tels que l'Ir, le Ru, le Pd qui sont peu oxophiles. La liaison métal-O-support est alors trop faible et pourrait se rompre au cours de la réaction catalytique engendrant de la lixiviation métallique ou la formation de nanoparticules sur le support. Afin d'hétérogénéiser ces métaux, il est nécessaire d'utiliser des ligands immobilisés en surface du support oxyde.

Au fil des années, différentes stratégies sont apparues pour supporter des métaux *via* des ligands contenus dans des supports oxydes. Il existe deux modes de fonctionnalisation de matériaux oxydes : le greffage post-synthétique qui, comme son nom l'indique, s'effectue après la synthèse du matériau oxyde, et la fonctionnalisation *in-situ* (ou par synthèse directe) pour laquelle le composé désiré est introduit dans le milieu réactionnel pendant la synthèse du matériau oxyde par procédé sol-gel. Cette dernière méthode n'est cependant utilisée que pour le développement de catalyseurs à base de silice comme oxyde.

1.3.3. Matériaux hybrides organiques-inorganiques poreux comme supports de complexes organométalliques

Dans cette partie, nous allons détailler les différentes voies de synthèses pour accéder à des matériaux fonctionnalisés car ceux-ci sont nécessaires à l'obtention de catalyseurs supportés. Dans un premier temps nous présenterons comment synthétiser les matériaux oxydes puis les différentes stratégies pour les fonctionnaliser.

1.3.3.1. Procédé Sol-Gel :

Généralités :

Le terme sol-gel provient de l'abréviation "solution-gélification". Le principe de base du procédé sol-gel est le suivant : une solution à base de précurseurs métalliques ou de métalloïdes en phase liquide se transforme en un solide par un ensemble de réactions chimiques d'hydrolyse et de condensation, le plus souvent à température ambiante, d'où le terme de chimie "douce".

La première synthèse sol-gel a été réalisée en 1845 par le chimiste français Ebelmen,²⁰² qui a vu qu'exposant l'acide silicique à l'air, celui-ci passe d'un état liquide à un solide qui s'apparente au verre. Cependant, il a fallu attendre les années 1930 pour voir la première

utilisation d'un procédé sol-gel dans l'industrie. C'est grâce à la firme Schott qui a utilisé ce procédé pour la fabrication de récipients en verre.

La synthèse d'un "sol" se fait classiquement à température modérée (RT à 110°C) par ajout d'une quantité choisie d'eau (en général stœchiométrique par rapport aux groupements alkoxy-) dans une solution de solvant polaire (de type alcool, THF ou encore DMF) acide ou basique contenant des alcoxydes de métaux de transition ou de métalloïdes de formule $M(OR)_n$ où R un groupement organique alkyle (C_nH_{2n+1}). Par la suite, le "sol" évolue en "gel" via des réactions chimiques d'hydrolyse et de polycondensation.

Mécanismes :

Les réactions chimiques impliquées dans le procédé "sol-gel" sont : i) l'hydrolyse de liaisons alcoxydes (M-OR) en hydroxyles (M-OH) et ii) la polycondensation des groupements M-OH pour former des ponts métalloxanes (M-O-M).^{203, 204}

i) Hydrolyse

L'hydrolyse est définie par la rupture d'une liaison par l'action de l'eau qui est un nucléophile. Lors de la réaction il y a conversion d'un alcoxyde en hydroxyle avec libération d'une molécule d'alcool. À température ambiante, l'hydrolyse des groupements OR s'effectue par un processus réactionnel équilibré, à pH neutre ce qui fait que l'hydrolyse est lente. Cependant, dans le cas du silicium qui a une vitesse d'hydrolyse assez lente il est possible d'accélérer les vitesses de réaction en ajoutant un catalyseur dans le milieu (base, acide, ions fluorures).

Dans le cas de la catalyse acide, un groupe alcoxyde est facilement protoné (Figure 67).²⁰⁵ La densité électronique du centre métallique est donc diminuée (ce qui le rend plus électrophile) et le groupement alcoxyde devient plus nucléofuge (meilleur groupement partant).

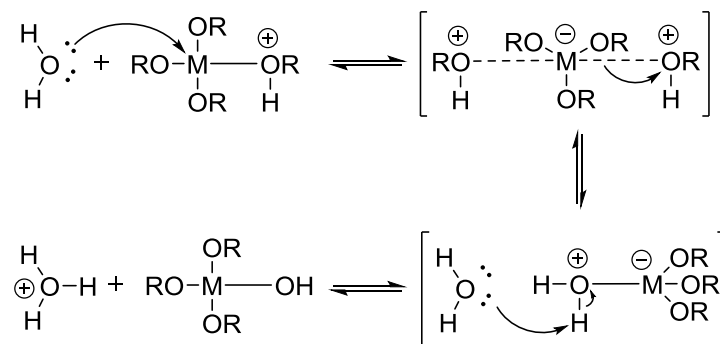


Figure 67 : Mécanisme d'hydrolyse des alcoxydes métalliques catalysée en milieu acide.

Dans ce cas, l'intermédiaire réactionnel étant chargé positivement, plus les groupes alcoxydes sont remplacés par des groupes hydroxydes, moins l'intermédiaire réactionnel est stable et plus la vitesse de la réaction d'hydrolyse diminue.

Pour la catalyse en milieu basique,^{206, 207} l'ion hydroxyde remplace l'eau comme agent nucléophile car il est bien plus réactif, la première étape se retrouve donc accélérée (Figure 68).

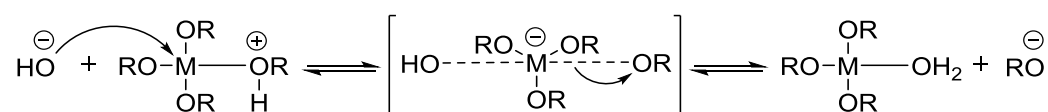


Figure 68 : Mécanisme d'hydrolyse des alcoxydes métalliques catalysée en milieu basique

Dans les procédés sol-gels à base de silicium, l'acte catalytique en catalyse nucléophile (utilisant des fluorures HF, KF, NaF, NH₄F...) est similaire à celui utilisant des catalyseurs basiques et passe par un silicium hypervalent hexacoordiné (Figure 69).^{208, 209}

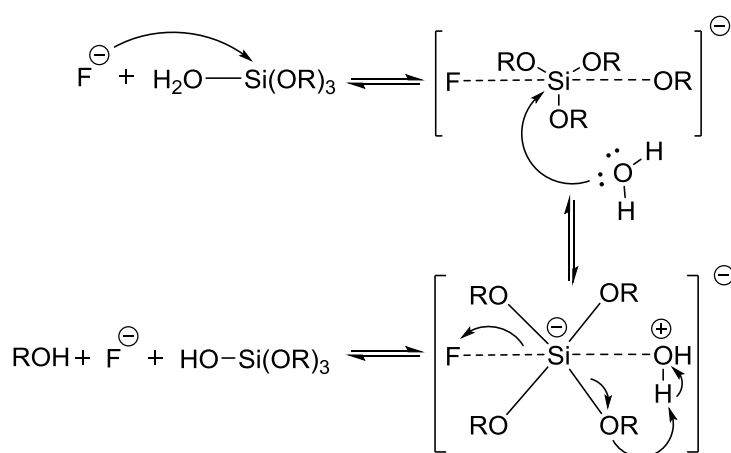


Figure 69 : Mécanisme d'hydrolyse des alcoxydes métalliques catalysée par les ions fluorures

ii) Condensation

Une condition nécessaire à la condensation est l'hydrolyse préalable au moins partielle des précurseurs.

Lors de la réaction d'hydrolyse, il y a la génération d'un groupement hydroxyle bien meilleur nucléophile que le groupement alcoxyde. Le groupement hydroxyle réagit par substitution

nucléophile avec un mécanisme d'alcoxylation et il se forme alors un pont métalloxane (M-O-M) avec une augmentation provisoire de la coordinence du métal (Figure 70). L'alcoxylation se produit entre deux alcoxydes métalliques dont un seul est partiellement hydrolysé.

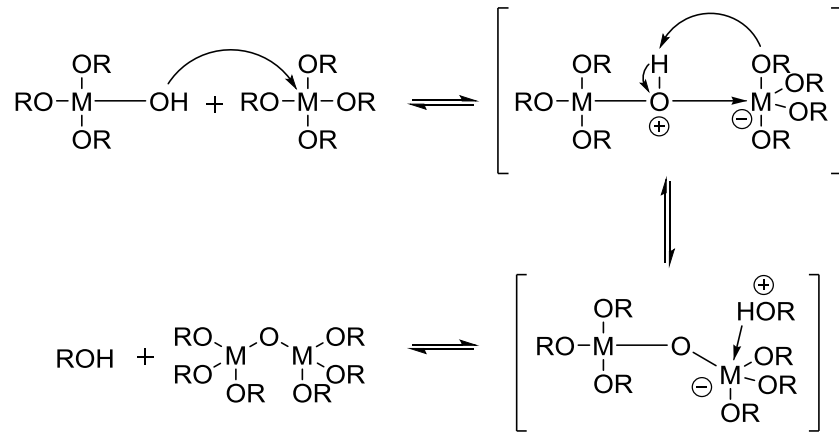


Figure 70 : Mécanisme d'alcoxylation des alcoxydes métalliques M(OR)_n

iii) Transition Sol Gel

Le schéma généralement adopté pour la gélification est celui de chaînes polymériques en croissance qui s'agglomèrent par condensation et forment des amas. Au cours de l'avancement des réactions d'hydrolyse et de condensation, des amas polymériques, dont la taille croît avec le temps, sont créés. Lorsque l'un de ces amas atteint la dimension du contenant réactionnel, la viscosité devient infinie: c'est le point de transition sol-gel. À partir de cet instant, l'amas infini appelé "fraction gel" continue à grossir en incorporant des groupes polymériques plus petits pour former un gel.²¹⁰

D'un point de vue macroscopique, la transition peut être suivie par l'augmentation de la viscosité de la solution. L'amas solide formé à partir de la solution de base peut alors être vu comme une imbrication des chaînes polymériques formant une structure solide désordonnée. Cette structure contient encore des masses liquides emprisonnées (solvant et additifs). Leur élimination se fait par évaporation.

Le procédé Sol-Gel permet d'obtenir des matériaux poreux avec des pores de tailles différentes. La taille des pores peut être modifiée en changeant les conditions opératoires notamment le type de catalyseur de la réaction, la température, la concentration des réactifs, etc... Les pores peuvent être classés en trois catégories : i) les micropores qui ont une taille

inférieure à 2 nm, ii) les mésopores qui ont une taille comprise entre 2 et 50 nm et iii) les macropores qui ont une taille supérieure à 50 nm.

Afin de synthétiser des catalyseurs supportés il faut incorporer des ligands à au matériau oxyde. Cela peut se faire par deux méthodologies distinctes, le greffage post synthétique et la synthèse directe qui seront détaillées ci-après.

1.3.3.2. Immobilisation par greffage "post-synthétique"

Généralités :

Ce processus de post-greffage implique souvent la réaction de précurseurs silylés contenant des groupements alcoxysilanes comme par exemple les précurseurs organotrioxysilanes, $\text{SiR}(\text{OR}')_3$, avec des groupements hydroxyles présents à la surface du support oxyde choisi.

En Figure 71, la réaction entre un précurseur organotrioxysilane et une silanol à la surface d'une silice vous est présenté.²¹¹

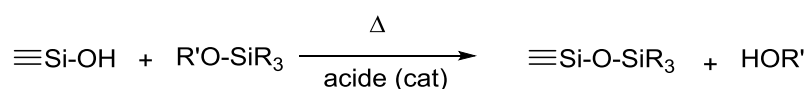


Figure 71 : Schéma général du greffage "post synthétique" d'un précurseur organotrioxysilane sur un groupement silanol d'une surface de silice

Cette méthode de post-greffage présente l'avantage de conserver la structure poreuse du matériau puisque le réseau inorganique du matériau est déjà formé. Elle s'accompagne également d'une diminution du volume poreux du solide puisque les groupements R occupent une partie de l'espace. Toutefois, cette méthode ne permet pas d'obtenir un taux de greffage contrôlé. En conséquence, on obtient des matériaux dont le taux de fonctionnalité greffée ne correspond pas forcément à la quantité de précurseur introduit. De plus, le greffage n'est pas toujours homogène (surtout sur des supports poreux) avec une densité de groupements greffés plus important à l'entrée des pores du support).²¹² Des groupements silanols résiduels sont également présent après greffage et ceux-ci peuvent nuire ultérieurement lors des réactions catalytiques.²¹³

Exemples de catalyseurs à base de Pd-NHC immobilisés par greffage « post synthétique ».

Artok *et al.* ont publié des travaux dans lesquels ils ont réalisé le greffage sur silice de complexes Pd-NHC silylés (Figure 72).²¹⁴ Les activités catalytiques ont été évaluées dans la réaction de couplage de Mizoroki-Heck entre des halogénures d'aryle et le styrène ou l'acrylate de butyle (Figure 72). Le catalyseur a permis d'obtenir un TON pouvant atteindre 166 000 avec le styrène comme réactif et un TON de 840 000 avec le butylacrylate comme réactif. Afin d'avoir un point de comparaison concernant l'apport de cette hétérogénéisation, les auteurs ont réalisé une étude cinétique entre le complexe homogène et le complexe homogène supporté. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que le complexe homogène est moins actif avec un rendement de 20 % obtenu après 4 h (TOF de 5 h⁻¹) contre 90 % après 4 h (TOF de 22 h⁻¹) pour le complexe supporté. Cependant, lorsque les auteurs ont réalisé un test en présence d'un polymère poly(vinyle pyridine (PVPy) qui est connu pour capter le palladium en solution et ils ont remarqué une grande perte de rendement qui passe de 90 % (TOF 22 h⁻¹) à 28 % (TOF de 8 h⁻¹) ce qui suggère que la catalyse se fait en grande partie en solution. Les auteurs ont dans un second temps réalisé des tests de réutilisation du catalyseur et ont été capable de le ré-utiliser 10 fois en réaction avec le styrène et le 4-iodotoluène et 6 fois en réaction avec le styrène et l'acétophénone. Cependant il est important de noter que les tests sont réalisés avec une charge catalytique 10 fois plus importante que celles utilisées lors de tests catalytiques standards et ces tests ont été réalisés à conversion complète. Ces tests de réutilisation sont donc réalisés de façon inappropriée et ne permettent absolument pas de conclure en potentielle réutilisation du catalyseur.

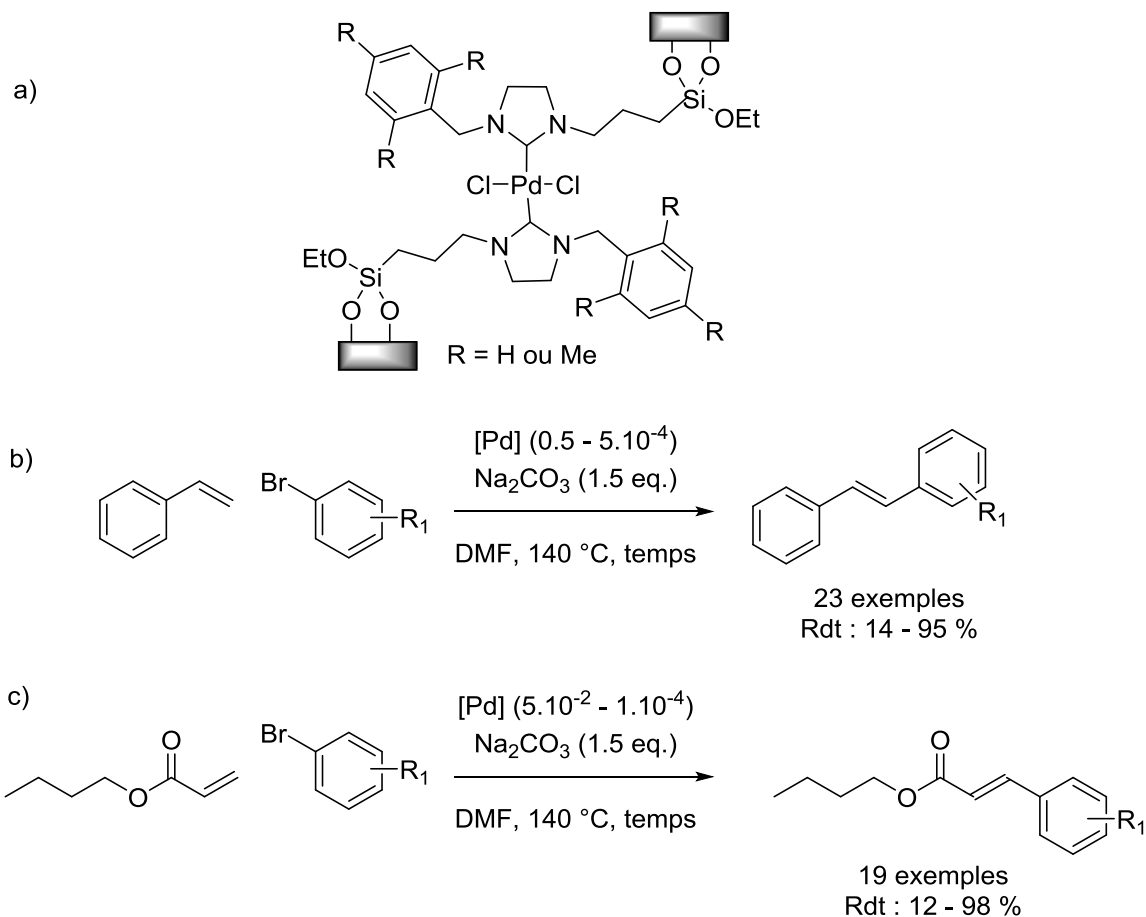


Figure 72 : Complexes de palladium préparés par Artok *et al.* pour la réaction de Mizoroki-Heck.

Un complexe similaire a été reporté par Lee *et al.* pour la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura (Figure 73).²¹⁵ Ce complexe a permis la transformation de 11 substrats différents avec des rendements allant de 7 à 99 %. Cependant la charge catalytique utilisée est de 0.5 mol% or il est connu que la réaction de Suzuki-Miyaura peut être réalisée avec une charge catalytique de quelques ppb. Par conséquent le catalyseur ne peut être considéré comme très performant pour cette réaction. Les auteurs ont réalisé des tests de réutilisation mais à conversion complète ce qui ne permet pas de conclure sur les résultats obtenus. De plus, aucune expérience telle que l’empoisonnement sélectif du catalyseur, les tests de filtration à chaud ou l’analyse ICP-MS du milieu réactionnel n’ont été faits. Par conséquent, la pertinence de développer un tel catalyseur homogène supporté est mise en question.

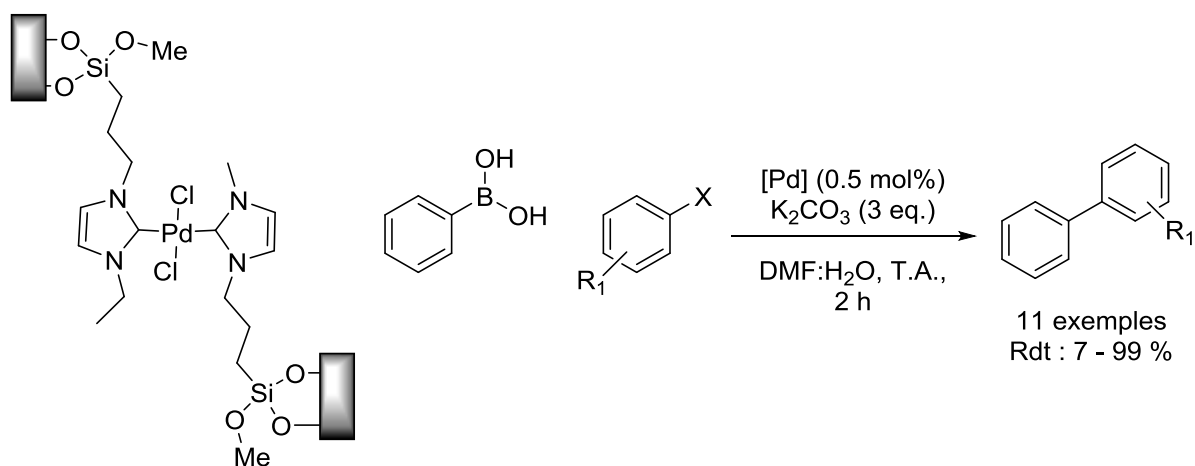


Figure 73 : Complexe de palladium développé par Lee *et al.* pour la réaction de Suzuki-Miyaura.

Tandukar *et al.* ont, quant à eux, choisi une approche différente pour préparer un complexe bisNHC-Pd supporté qui consiste à greffer les sels d'imidazolium silylé sur la silice avant la coordination au palladium (Figure 74).²¹⁶ La présence de palladium sur le matériau a été faite par analyse ICP-MS et image TEM mais malheureusement, les auteurs n'ont pas étudié la possible chimi- ou physisorption du précurseur métallique sur le support lors de l'étape de coordination du palladium et sans RMN du solide il est impossible de conclure sur la réelle formation des complexes supportés. Les complexes supportés ont été testés dans les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura et Mizoroki- Heck et ont obtenu des TON maximaux de 49 et 49 respectivement avec avec une charge catalytique de 2 mol% ce qui est bien au-dessous des standard de la littérature pour ces deux réactions. De plus aucune comparaison avec un catalyseur homogène homologue ou similaire issu de la littérature n'a été réalisée. Le catalyseur noté **2** a montré une meilleure activité dans la réaction de Mizoroki-Heck tandis que pour la réaction de Suzuki-Miyaura les deux catalyseurs ont des activités similaires. À noter que le catalyseur noté **1** a pu être réutilisé plus de cinq fois pour le couplage entre le 4-iodotoluène avec l'acide phénylboronique cependant les réutilisations ont été faites à conversion complète en plus d'être à forte charge catalytique. De plus, aucune étude concernant "l'hétérogénéité" de la réaction catalytique n'a été réalisée par des tests de filtration à chaud et analyse du métal en solution par ICP-MS. On ne peut donc pas savoir si c'est le métal supporté ou le métal en solution qui est responsable de l'activité ni si les catalyseurs sont réellement ré-utilisables. À cause de ce manque de données, on ne peut donc pas conclure sur la pertinence de tels catalyseurs.

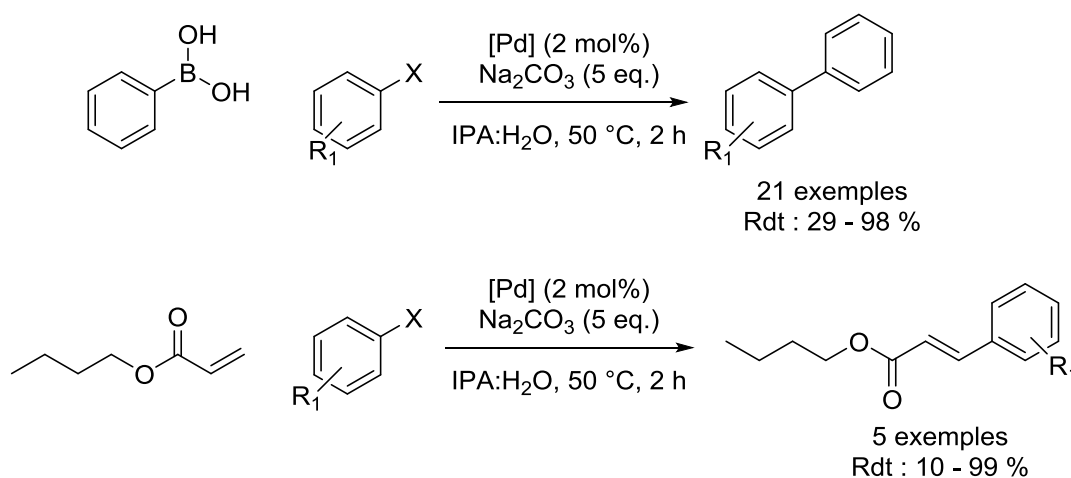
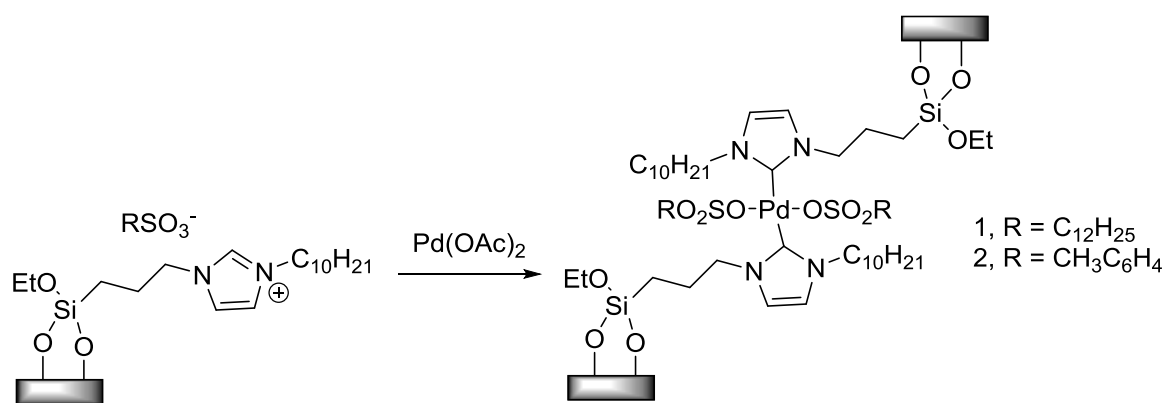


Figure 74 : Complexes synthétisés par Sen *et al.* pour les réactions Suzuki et Heck.

En 2005, Stevens *et al.* ont préparé un catalyseur de palladium supporté sur nanoparticules magnétiques (Figure 75).²¹⁷ Dans leurs travaux, ils ont réalisé le greffage de chloropropyltriéthoxysilane sur nanoparticules de γ -Fe₂O₃. Les nanoparticules sont ensuite fonctionnalisées avec le N-méthylimidazole puis métallées avec le Pd(OAc)₂ en présence de Na₂CO₃ et la quantité de palladium a été déterminée par analyse élémentaire. Cette fois encore, les auteurs n'ont pas étudié la possible chimi- ou physisorption du précurseur de palladium sur la surface du matériau et sans RMN de l'état solide il n'est pas possible d'attester de la formation du complexe Pd/NHC. Le catalyseur obtenu a été testé pour les réactions de Suzuki, Heck et Sonogashira mais la charge catalytique est de 7.3 mol% soit une charge extrêmement élevée pour de telles réactions (des charges de palladium <0.01mol% sont en général reportées). Par conséquent, le catalyseur est au final peu actif dans ces réactions. Le recyclage du catalyseur a également été réalisé et les résultats montrent que

celui-ci peut être réutilisé jusqu'à 5 fois sans perte de rendement pour chacune des réactions mais les tests ont été réalisés à conversion complète et aucune cinétique de réaction n'a été réalisée. De plus, les travaux ne discutent pas l'aspect hétérogène de la réaction catalytique (pas de tests de filtration à chaud du catalyseur, d'analyses ICP-MS du filtrat de réaction). On peut donc s'interroger ici aussi sur la pertinence de développer de tels catalyseurs.

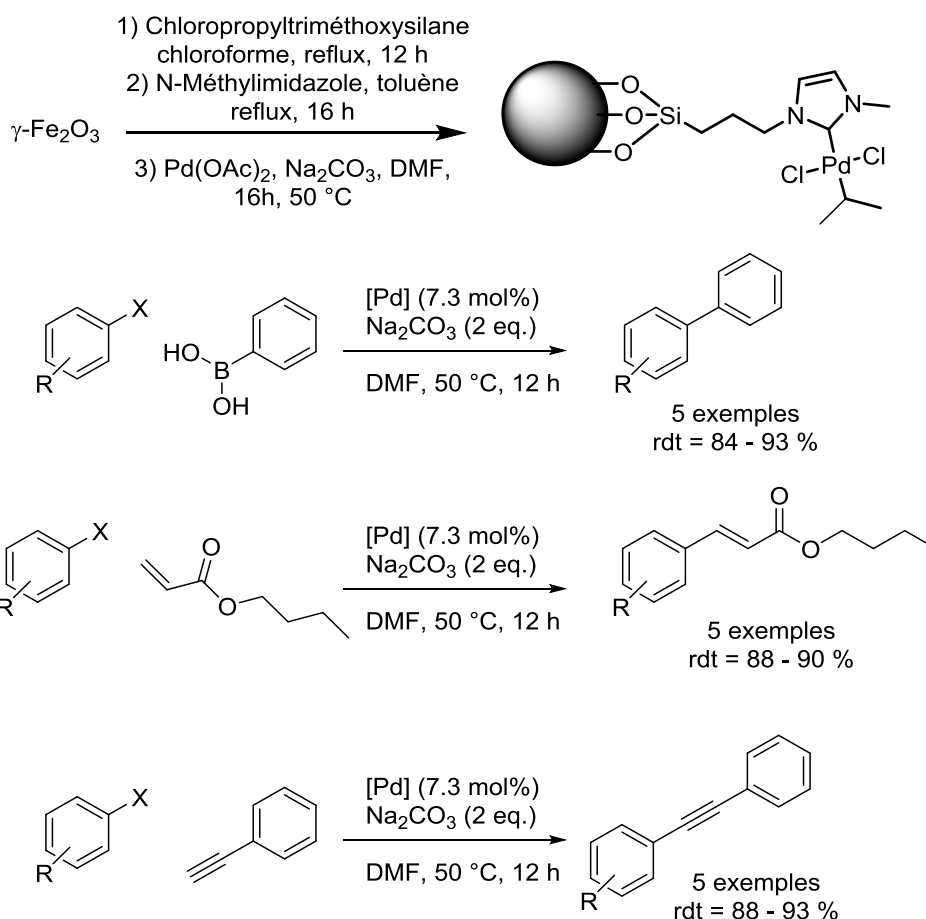


Figure 75 : Complexe Pd-NHC supporté sur nanoparticules magnétiques reporté par Gao *et al.* pour les réactions de Suzuki, Heck et Sonogashira.

Une autre possibilité permettant la fonctionnalisation de matériaux oxydes consiste à introduire le précurseur silylé contenant le fragment organique d'intérêt au moment du procédé sol-gel. Cette voie de synthèse offre deux possibilités, soit la fonction organique est incorporée dans les pores de la silice si le précurseur choisi est monosilylé, soit elle est

incorporée dans les murs de celle-ci et fait partie intégrante de la charpente poreuse si le précurseur choisi est plurisilylé.

1.3.2.4. Immobilisation par synthèse directe

Généralités

Une alternative à la méthode de greffage post-synthétique consiste en la préparation de phases organosiliciques par cohydrolyse-copolycondensation. Dans ce cas, le réseau silicique est préparé à partir d'un précurseur tétraalcoxysilane ($\text{Si}(\text{OR})_4$) et d'un précurseur organosilane, le plus souvent des organotrioxysilanes ($\text{R}'\text{Si}(\text{OR})_3$) qui permet également l'introduction des fragments organiques d'intérêt. Ces précurseurs subissent des réactions d'hydrolyse et de condensation simultanées (on parle dans ce cas de co-hydrolyse et co-condensation). Cette méthode a l'avantage de permettre l'incorporation simple des fragments organiques dans la matrice silicique, cependant comme pour le greffage post synthétique, les fragments organiques ne sont pas forcément distribués de manière homogène au sein du matériau final.

Exemples de catalyseurs préparés par synthèse directe

Borja *et al.* ont reporté l'obtention de matériaux hybrides organiques/inorganiques à partir d'un complexe de palladium portant un NHC silylé (Figure 76).²¹⁸ Le complexe fonctionnalisé a été utilisé dans un procédé sol-gel en présence de 40 équivalents de TEOS dans le DMF avec une quantité stœchiométrique d'eau (1 équiv. par rapport aux fonctions alcoxydes) pour générer les matériaux cibles. Ceux-ci ont été évalués en réactions de Heck, Suzuki et Sonogashira avec une charge catalytique de 0.2 mol% et des TON de 490, 500 et 450 respectivement ont été obtenus. Les matériaux ont été réutilisés avec plus ou moins de succès pour les différentes réactions cependant ces réutilisations ont été effectués à conversion complète et en augmentant le temps de réaction à chaque cycle afin d'avoir des conversions importantes. Ceci montre que les catalyseurs se détériorent au cours du temps. Ceci a été confirmé par des images HR-TEM qui montrent la formation de nanoparticules après chaque cycle. De plus, des tests de filtration à chaud montrent que la catalyse est faite par le palladium en solution puisque la conversion augmente après filtration du catalyseur et ce pour toutes les réactions. Les analyses ICP-MS pour quantifier le palladium ont données une quantité de palladium comprise entre 3 et 12 ppm en fonction de la réaction.

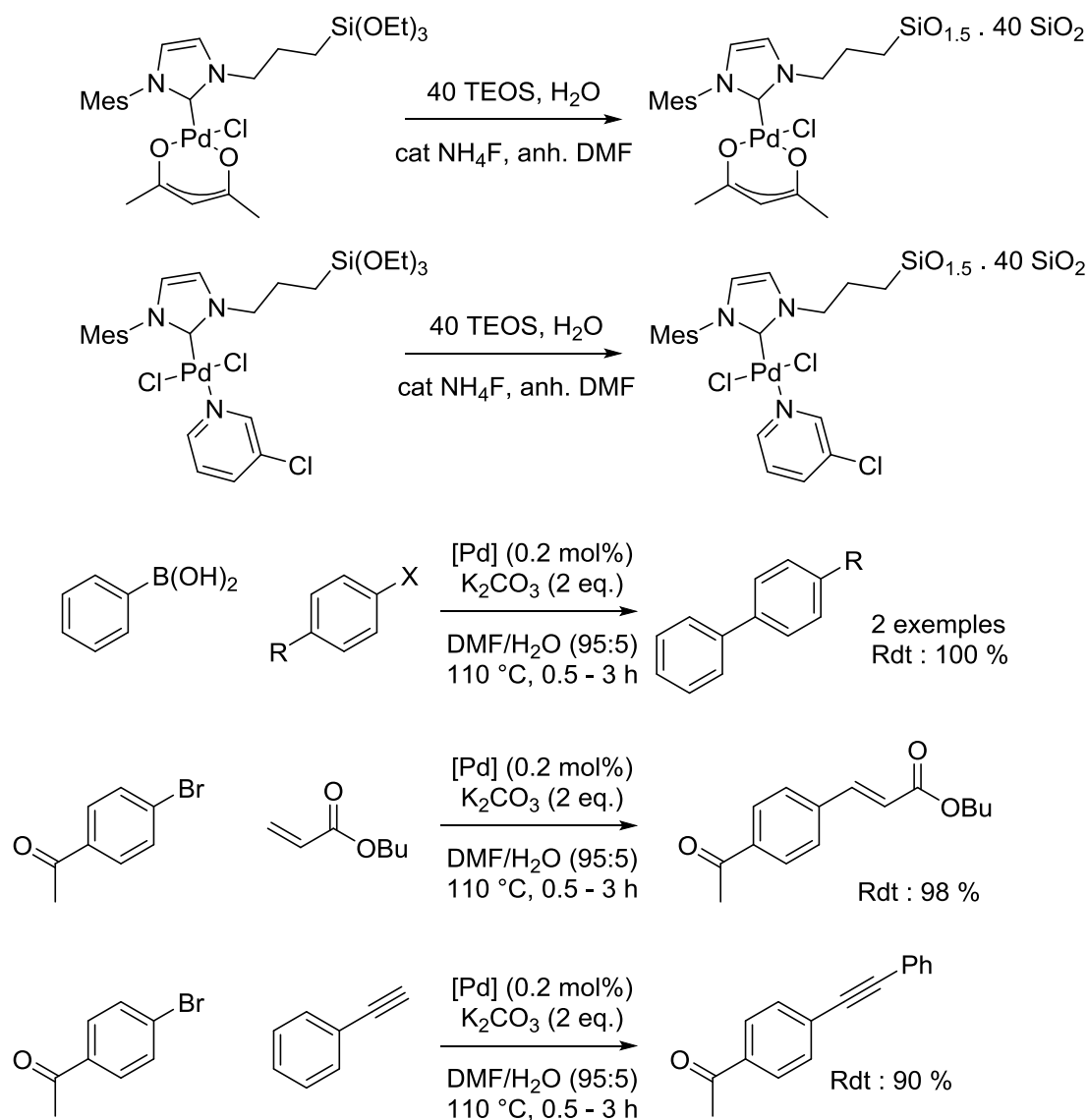


Figure 76 : Complexes supportés synthétisés par synthèse directe développée par Borja *et al.* pour les réactions de Suzuki, Heck et Sonogashira.

Dans leurs travaux, Polshettiwar *et al.* ont décrit la synthèse d'un catalyseur par synthèse directe en immobilisant dans un premier temps le ligand puis ils ont réalisé la métallation pour former le catalyseur et le catalyseur a été caractérisé par RMN de l'état solide afin d'attester de la formation du catalyseur homogène supporté.^{219, 220} Malheureusement, ils ne se sont pas intéressés à une potentielle chimi- ou physisorption du précurseur métallique sur le matériau. Le matériau a été évalué comme catalyseur dans les réactions de couplage de Mizoroki-Heck et de Suzuki-Miyaura avec des charges catalytiques en palladium de 0.04 mol% et des TON de 2400 sont obtenus. Les auteurs reportent que leurs résultats sont consistants avec d'autres

catalyseurs supportés,^{221, 222, 223} mais n'ont pas comparé leurs résultats à un complexe homogène équivalent. Le catalyseur a pu être réutilisé 5 fois sans perte d'activité. Cependant, ces réutilisations ont été effectuées à conversion complète sans étude cinétique. Les résultats présentés sont donc peu concluants. De plus, après des études poussées avec des analyses ICP-MS, un résidu de 22 ppm de palladium a été mesuré en solution or des travaux ont montré que des quantités faibles telles que quelques ppb de palladium sont suffisants pour catalyser la réaction de Suzuki.^{11, 12} Sans réaliser une expérience de filtration à chaud on ne peut donc pas être certains que le catalyseur hétérogène soit responsable de l'activité et non des espèces de palladium en solution.

1.3.3.4. Immobilisation par synthèse directe en présence d'un tensioactif.

Généralités

Il est également possible d'ajouter un tensioactif lors du procédé sol-gel pour obtenir des charpentes siliciques à porosité ordonnée. Cela signifie qu'il y a une organisation spatiale du réseau poreux qui peut être hexagonal 3D, cubique 3D ou vermiculaire en fonction du tensioactif et des conditions de sol-gel utilisé. Le tensioactif introduit peut également interagir avec le groupement organique du précurseur organosilane et permettre son incorporation régulière à la surface des pores du matériau final. Enfin, cette dernière méthode a l'avantage de permettre une incorporation quantitative des groupements organiques dans le réseau de silice, cependant il est important de maîtriser la quantité de groupement organique afin de garder un matériau structuré. Les matériaux qui en résultent contiennent des groupements organiques liés de manière covalente à charpente silicique et régulièrement distribués (Figure 77).

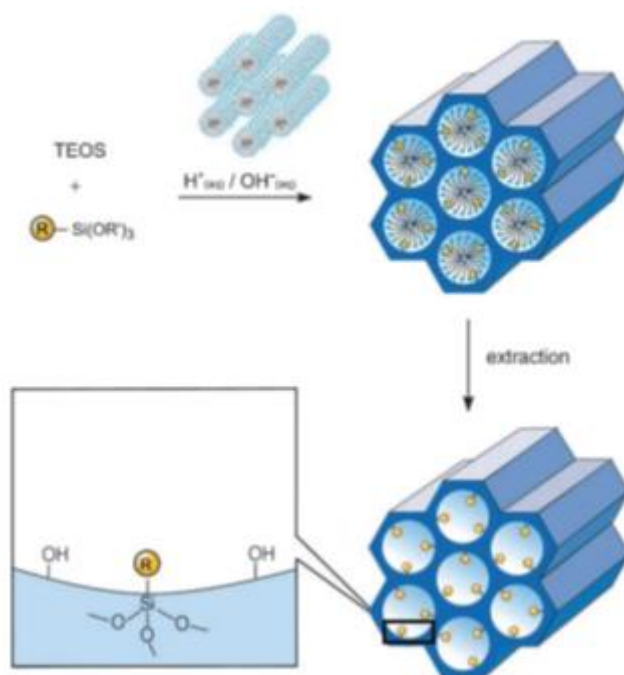


Figure 77 : Fonctionnalisation in-situ des pores de la silice mésoporeuse par synthèse directe en milieu tensioactif.

L'élimination du tensioactif doit cependant se faire à faible température, typiquement par lavage, afin de ne pas dégrader la fonction organique introduite dans la structure de la charpente silicique.

Au cours des différentes études menées sur la fonctionnalisation par synthèse directe de matériaux mésostructurés hybrides organiques-inorganiques, plusieurs caractéristiques ont été mises en avant. En effet, plus la teneur en organosilane est importante, moins l'organisation du matériau est aisée. Il existe en fait une limite maximale d'incorporation des organosilanes due au fait que la chaîne organique du précurseur interagit avec les micelles du tensioactif, or une concentration trop importante de ce précurseur perturbe la stabilisation des mésophases du tensioactif et donc réduit la structuration finale du matériau. Ceci est d'autant plus vite atteint lorsque l'encombrement stérique de la partie organique est important.

En comparant le greffage et la synthèse directe on peut dire que le greffage a l'avantage d'être facile à mettre en œuvre, rapide et compatible avec un vaste éventail de groupement fonctionnels cependant les groupements greffés ne sont pas régulièrement incorporés et on ne peut contrôler ni les espèces de surface, ni les quantités greffées.²²⁴ La synthèse directe en

milieu tensioactif quant à elle permet de contrôler la quantité de groupements fonctionnels incorporés mais aussi la distribution de ceux-ci au sein du matériau. (Figure 78).

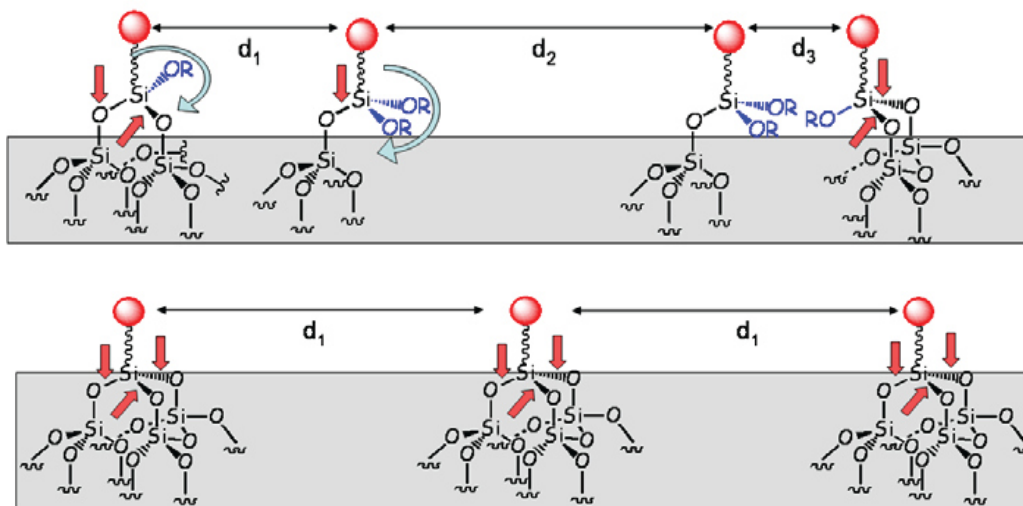


Figure 78 : Représentation schématique des deux modes de fonctionnalisation, en haut par greffage post synthétique et en bas par synthèse directe en milieu tensioactif.

Exemples de la littérature de synthèse directe en milieu tensioactif pour l'obtention de matériaux à base de Pd-NHC.

Dans leurs travaux Trilla et al. ont synthétisés deux matériaux hybrides organiques/inorganiques à partir d'imidazolium monosylilés et disylilé en conditions acides en présence de chlorure de 1-cetyl-3-méthylimidazolium (CMICl) (Figure 79).²¹⁸ De manière surprenante, les auteurs ont réalisé la métallation au cours de la réaction au lieu de la faire avant et n'ont pas apporté de preuves tangibles sur le fait que les ligands étaient bien métallés dans les conditions de la réaction à savoir K_2CO_3 , DMF/ H_2O (95 :5). Sans analyses démontrant clairement que le palladium est bien coordonné au ligand, on ne peut pas être en mesure d'affirmer que le catalyseur est bien un catalyseur homogène supporté. Les matériaux formés ont été engagés dans la réaction de Suzuki avec une charge catalytique de 0.2 mol% de palladium et un TON maximal de 500 a pu être atteint, ce qui est bien loin des standards pour cette réaction.¹ Les matériaux ont pu être réutilisés 5 fois sans perte de rendement cependant les tests ont été effectués à conversion complète et à des temps différents et ne sont, par conséquent, pas comparable entre eux et peu informatifs sur la potentielle stabilité du

matériau. Les auteurs ont réalisés des tests de filtration à chaud et ont remarqué qu'après filtration du catalyseur, la conversion passe de 50 % à 79 % et des analyses ICP dans les produits finaux ont montré des quantités de palladium allant de 6 à 24 ppm, ce qui est amplement suffisant pour catalyser de manière efficace la réaction de Suzuki.

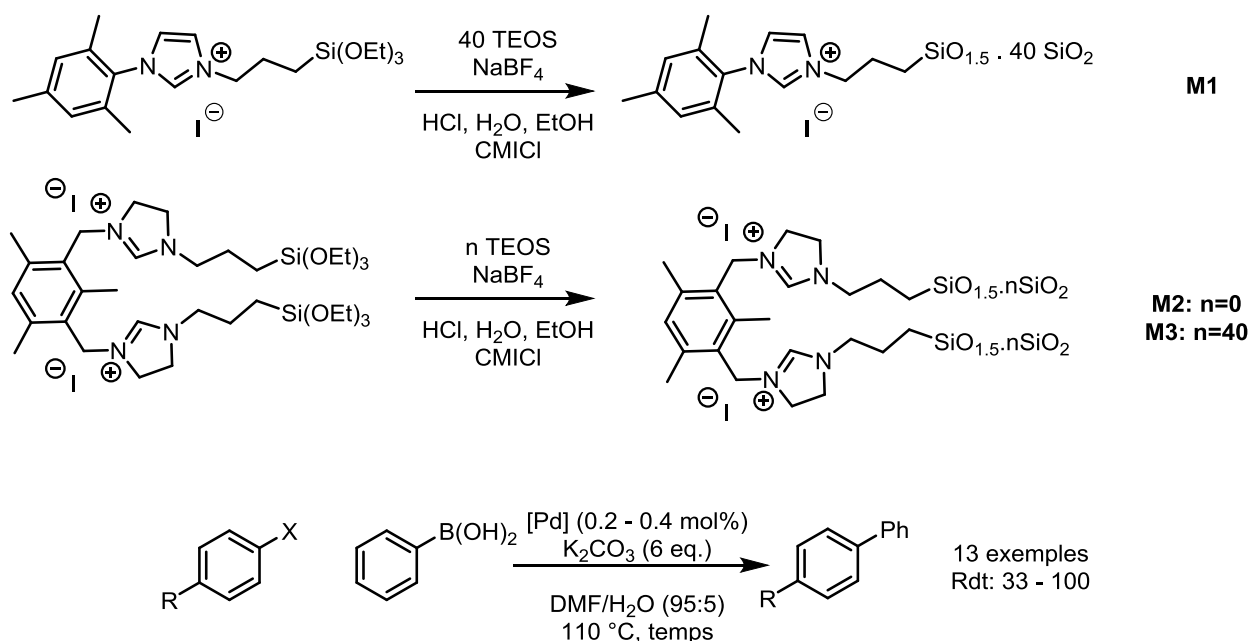


Figure 79 : Exemples de catalyseurs synthétisés par voie directe par Trilla et al.

Exemples de catalyseurs synthétisés par synthèse directe en milieu tensioactif au sein du laboratoire

Au sein du laboratoire, la stratégie de la synthèse directe a aussi été développée pour immobiliser des complexes tardifs de ruthénium pour les réactions de métathèse d'oléfines ou d'hydrogénation du CO₂,^{225, 226, 227} d'iridium pour les réactions d'hydrogénation d'oléfines²²⁸ et de palladium pour la semi-hydrogénation d'alcyne (Figure 80).²²⁹

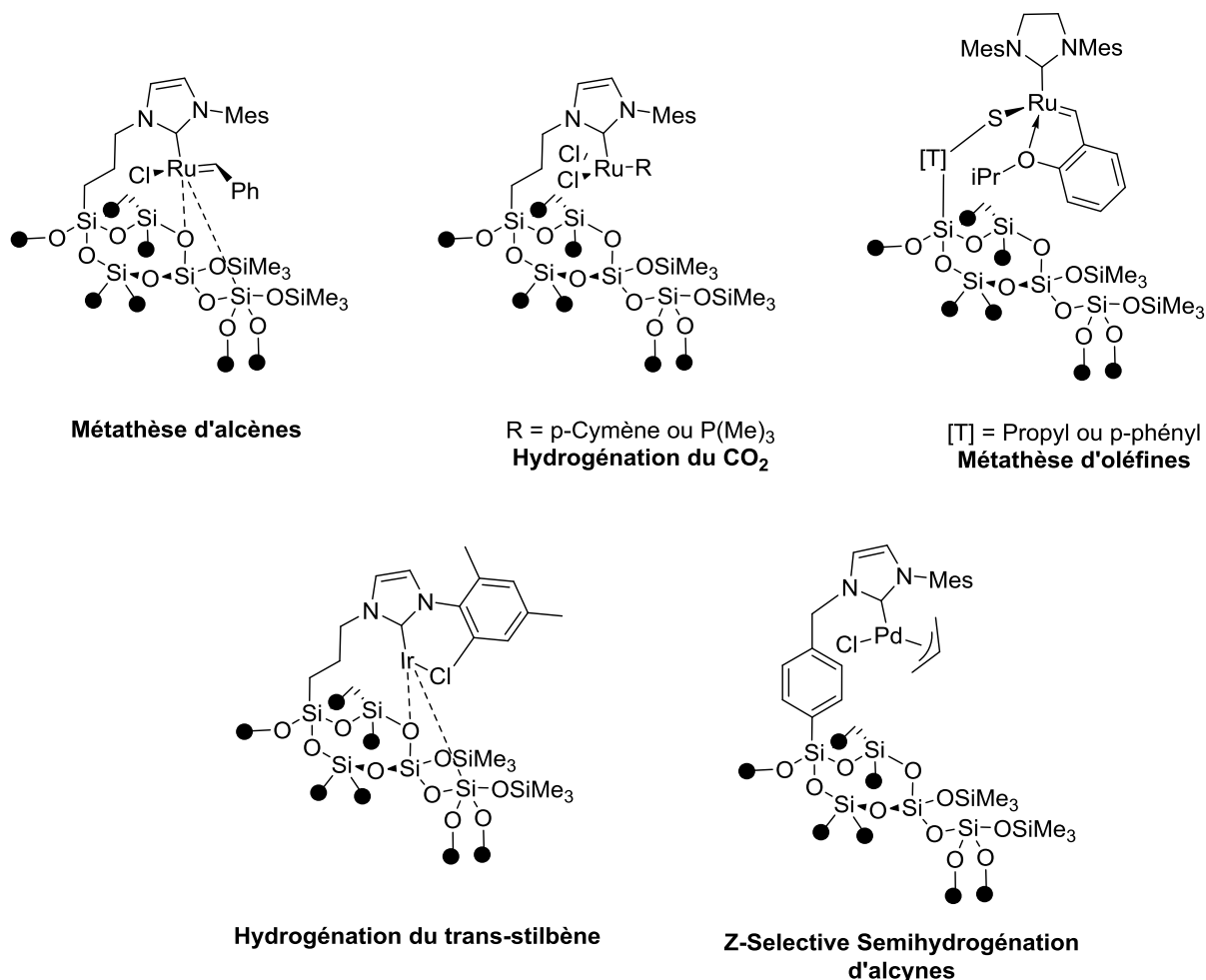


Figure 80 : Exemples de complexes supportés synthétisés au sein du laboratoire via la stratégie de synthèse directe en milieu tensioactif.

La stratégie de synthèse de ces catalyseurs supportés est composée de 5 étapes élémentaires (Figure 81): i) la première étape consiste à synthétiser un matériau silicique contenant des fragments organiques de surface bien répartis. Ils sont obtenus par procédé sol-gel en milieu tensioactif. Ces fragments organiques de surface peuvent être directement utilisés comme futurs ligands pour le complexe cible ou comme précurseurs de ce ligand. Une fois le matériau contenant ces ligands de surface obtenu, il est souvent nécessaire de passiver la surface de silice (transformation des groupements silanols en groupements triméthylsilyles) afin de limiter les risques que le précurseur métallique n'interagisse avec les groupements silanols de surface. Une fois le matériau passivé, le catalyseur est généré par coordination du complexe cible sur les ligands organiques de surface. À titre d'exemples, des matériaux contenant des unités imidazolium ont pu être développés et l'utilisation d'une base bien

choisie (KHMDs) a permis l'obtention de complexes Ru-NHC ou Pd-NHC de surface. Des complexes supportés de type Ir-NHC ont également pu être préparés par la stratégie de transmétallation à partir d'un carbène d'argent de surface.

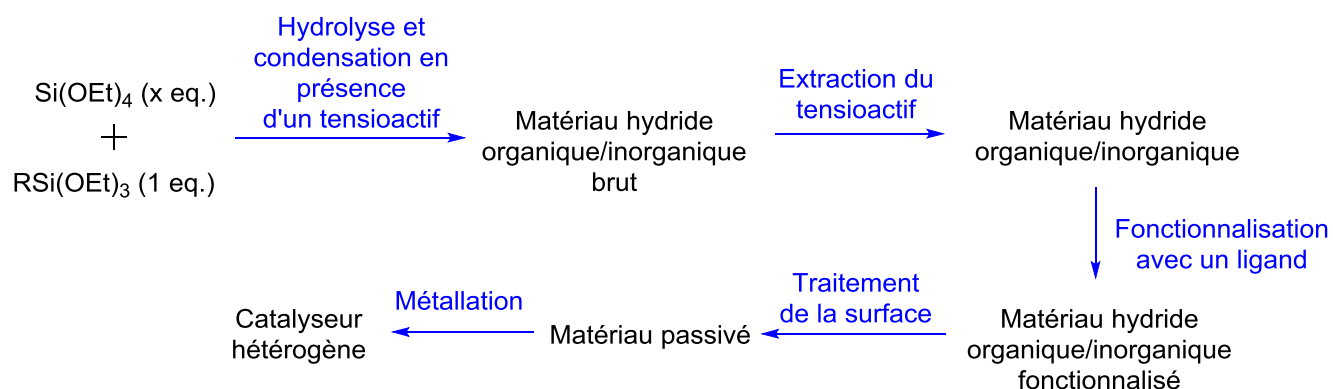


Figure 81 : Stratégie de synthèse des catalyseurs hétérogènes immobilisés par un ligand

Les différents catalyseurs présentés en Figure 80 ont été entièrement caractérisés par RMN ¹H et ¹³C de l'état solide afin de prouver que les complexes cibles étaient bien formés et ce sans physisorption du précurseur métallique sur la surface du matériau. La robustesse des catalyseurs a été mise en évidence avec des tests de filtrations à chaud et les tests ont montré qu'aucune lixiviation métallique n'arrivait au cours de la réaction. Les différents catalyseurs homogènes supportés ont des performances équivalentes ou supérieures aux homologues homogènes grâce à l'isolation des sites ce qui empêche les processus de désactivation par formation d'espèces pluri-moléculaires. C'est notamment le cas du complexe d'iridium supporté ²²⁸ où le complexe homogène est limité par des phénomènes de désactivation pluri-moléculaires, ces limitations ont pu être outrepassées en supportant le complexe sur une silice. Le catalyseur solide a pu atteindre des activités jusqu'ici pour l'hydrogénation du trans-stilbène avec un TON de 8000 contre < 1000 pour le catalyseur homogène correspondant. Un autre exemple est l'immobilisation d'un catalyseur de ruthénium pour l'hydrogénation du CO₂ ²²⁷ et le catalyseur solide a obtenu un TON de 2900 tandis que l'équivalent homogène a une activité de 3100. Le catalyseur de palladium supporté ²²⁹ a lui aussi obtenu de très bons résultats pour la semi-hydrogénation du prop-1-yn-1-ylbenzène avec un TOF de 1800 h⁻¹ tandis que son homologue homogène n'a obtenu qu'un TOF modéré de 75 h⁻¹.

Tous ces travaux ont aussi permis de mettre en évidence qu'il y avait une stabilisation des espèces actives par les oxydes de surfaces du catalyseur. Ces interactions ont été mises en évidence pour le complexe d'iridium²²⁸ et de ruthénium²²⁵ grâce à des techniques de RMN poussées telles que la DNP SENS ou 2D DNP SENS.

1.4. Stratégie

1.4.1. Objectifs

Comme nous l'avons montré précédemment, l'arylation régiosélective de l'indole en position C-3 est un challenge important en catalyse homogène. Bien que le thème ait été largement étudié en catalyse homogène, peu de systèmes sont 100 % sélectifs ou alors ils requièrent des charges catalytiques importantes (5-10 mol %). Afin d'obtenir des sélectivités accrues vers la position C-3, il peut être nécessaire d'introduire des groupements directeurs ou de bloquer une position, typiquement la position N, en la substituant. En outre, il est important de noter, qu'à ce jour, il n'y a qu'un seul catalyseur solide permettant de réaliser cette réaction.

À la vue de l'état de l'art en catalyse homogène et hétérogène, nous nous sommes donc intéressés à développer un catalyseur homogène dont les performances seraient supérieures à celles décrites à ce jour dans la littérature TON > 500 et sélectivité très élevée (> 95 %) en produit d'arylation en position C-3 de l'indole et ce, en utilisant un indole non protégé en position N).

Si un catalyseur homogène répondant notre attente est obtenu, nous envisagerons une stratégie pour l'immobiliser sur un support et ainsi synthétiser un catalyseur homogène supporté. L'intérêt de préparer un catalyseur solide est notamment de pouvoir le séparer facilement des produits de réaction et d'obtenir des produits exempts de palladium. En choisissant la meilleure stratégie pour l'immobilisation du catalyseur, nous espérons pouvoir isoler les sites actifs sur une surface de silice et éviter ainsi des processus de désactivation pluri-moléculaires comme c'est le cas lors de l'utilisation de complexes de palladium en solution (formation de nanoparticules de palladium inactives).

1.4.2. Méthodologie

1.4.2.1. Synthèse d'un complexe de palladium

La littérature nous a montré que le palladium est le métal le plus indiqué pour la réaction visée puisque c'est l'un des seuls métaux à permettre de fonctionnaliser sélectivement la position C-3 de l'indole libre.

De nombreux exemples de la littérature utilisent des phosphines plus ou moins sophistiquées comme ligands mais cela n'a pas permis d'obtenir un système hyperactif puisque, bien que des sélectivités importantes aient été obtenues, la productivité des complexes obtenus reste modérée avec un TON maximal de 100. Depuis leur découverte et leur première isolation en 1991 par le Prof. Arduengo, les NHC ont pris une part importante en catalyse et sont devenus incontournables du fait de leurs propriétés similaires aux phosphines et leur accès synthétique relativement aisé. Les NHC étant considérés comme des analogues aux phosphines, ils en représentent une alternative viable de par leur grande stabilité. De plus, bien qu'ayant été peu utilisés pour cette réaction, les travaux de Sames *et al.* ont montré qu'utiliser l'IMes à la place de la PPh₃ permet d'améliorer à la fois la productivité du catalyseur ainsi que la régiosélectivité de la réaction. Nous nous sommes donc tournés vers la synthèse de complexes de type Pd-(NHC)_x (x = 1 ou 2) comme potentiels catalyseurs pour notre réaction cible.

Les complexes ainsi formés seront ensuite évalués dans la réaction d'arylation de l'indole en position C-3 et nous tenterons de nous rapprocher au maximum des performances visées décrites dans la section 1.1.4.6.

1.4.2.2. Synthèse d'un catalyseur solide.

Après avoir déterminé quel était le meilleur complexe moléculaire pour cette réaction, celui-ci sera immobilisé sur un support silicique.

Une attention particulière sera apportée à la stratégie d'immobilisation utilisée afin d'obtenir un catalyseur bien défini à site unique. Au sein du laboratoire, il a été prouvé que la synthèse directe en milieu tensioactif était une voie de synthèse prometteuse car elle permet d'obtenir des sites actifs isolés les uns des autres et homogènement distribués à la surface du support silicique. Une attention particulière sera portée à la caractérisation du catalyseur solide et une étude approfondie de ses performances catalytiques sera réalisée et celles-ci seront comparées à celles obtenues en solution pour un complexe moléculaire de structure chimique

équivalente. Des tests seront également entrepris pour déterminer si la catalyse a bien lieu en phase hétérogène ou si celle-ci découle de la lixiviation du palladium au cours de la réaction.

1.5 Références

1. Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A. & Zecca, M. Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. *Chem. Rev.* **118**, 2249–2295 (2018).
2. Budarin, V. L.; Shuttleworth, P. S.; Clark, J. H. & Luque, R. *Industrial Applications of C-C Coupling Reactions: Current Organic Synthesis*, **7**, 6 (2010).
3. Ross, R.; Dienic Sex Pheromones. *Tetrahedron*, **37**, 15, 2617-2623 (1981).
4. Vyvyan, J. R.; Peterson, E. A. & Stephan, M. L. An expedient total synthesis of (±)-caparratriene. *Tetrahedron Lett.* **40**, 4947–4949 (1999).
5. Garg, N. K.; Caspi, D. D. & Stoltz, B. M. The Total Synthesis of (+)-Dragmacidin F. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 9552–9553 (2004).
6. Sha, J. M. and Gongye, Y. *Pharm. Ind. Chin.* **5**, 39 (1981).
7. Kohler C.; Tolman E.; Wooding W. & Ellenbogen L. A review of the effects of fenbufen and a metabolite, biphenylacetic acid, on platelet biochemistry and function. *Arzneimittelforschung*, **30**, 4A, 702–707.
8. Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B. & Madar, D. J. A Convergent Synthetic Route to (+)-Dyemicin A and Analogs of Wide Structural Variability. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 6072–6094 (1997).
9. Jacks, T. E.; Belmont, D. T.; Briggs, C. A.; Horne, N. H.; Kanter, G. D.; Karrick, G. L.; Krikke, K. K.; McCabe, R. J.; Mustakis, J. G.; Nanninga, T. N.; Risedorph, G. S.; Seamans, R. E.; Skeeane, R.; Winkle, D. D. and Zennie, T. M. Development of a Scalable

- Process for CI-1034, an Endothelin Antagonist. *Org. Process Res. Dev.* **8**, 201–212 (2004).
10. Carey, F. A. and Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry : Reactions Involving Transition Metals*, Springer, 739-747 (2007).
 11. Thomé, I.; Nijs, A. and Bolm, C.; Trace metal impurities in catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 979 (2012).
 12. Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. and Collins, M. J.; Automated batch scale-up of microwave-promoted Suzuki and Heck coupling reactions in water using ultra-low metal catalyst concentrations. *Tetrahedron*, **61**, 9349–9355 (2005).
 13. Yang, C. T.; Zhang, Z.-Q.; Liu, Y. C. and Liu, L.; Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds with Primary Alkyl Halides and Pseudohalides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 3904–3907 (2011).
 14. Han, F. S.; Transition-metal-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions: a remarkable advance from palladium to nickel catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 5270 (2013).
 15. Mako, T. L. and Byers, J. A.; Recent advances in iron-catalysed cross coupling reactions and their mechanistic underpinning. *Inorg. Chem. Front.* **3**, 766–790 (2016).
 16. Chatt, J. and Davidson, J. M. The Tautomerism of Arene and Ditertiary Phosphine Complexes of Ruthenium(0), and the Preparation of New Types of Hydrido- complexes of Ruthenium(II). *J. Chem. Soc.*, 843-855 (1965).
 17. Goldman, A. S. and Goldberg, K. I.; Organometallic C–H Bond Activation: An Introduction. *ACS Symposium Series* 885, 1–43 (2004).
 18. Green, L. H. and Knowles, P. J.; Formation of a Tungsten Phenyl Hydride Derivative from Benzene. *J. Chem. Soc. D.*, 1677-1677 (1970).

19. Janowicz, A. H. and Bergman, R. G.; Carbon-hydrogen activation in completely saturated hydrocarbons: direct observation of $M + R-H \rightarrow M(R)(H)$. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 352–354 (1982).
20. Hoyano, J. K. and Graham, W. A. G. Oxidative addition of the carbon-hydrogen bonds of neopentane and cyclohexane to a photochemically generated iridium(I) complex. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 3723–3725 (1982).
21. Chen, H. Thermal, Catalytic, Regiospecific Functionalization of Alkanes. *Science*, **287**, 1995–1997 (2000).
22. Li, C.-J. Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C–C Bond Formations beyond Functional Group Transformations. *Acc. Chem. Res.* **42**, 335–344 (2009).
23. Yang, Y.; Lan, J. and You, J.; Oxidative C–H/C–H Coupling Reactions between Two (Hetero)arenes. *Chem. Rev.* **117**, 8787–8863 (2017).
24. Izawa, Y. and Stahl, S. S. Aerobic Oxidative Coupling of o-Xylene: Discovery of 2-Fluoropyridine as a Ligand to Support Selective Pd-Catalyzed C–H Functionalization. *Adv. Synth. Catal.* **352**, 3223–3229 (2010).
25. Huang, Y.; Lin, Z. and Cao, R.; Palladium Nanoparticles Encapsulated in a Metal-Organic Framework as Efficient Heterogeneous Catalysts for Direct C2 Arylation of Indoles. *Chem. - Eur. J.*, **17**, 12706–12712 (2011).
26. Rong, Y.; Li, R. and Lu, W. Palladium(II)-Catalyzed Coupling of *p*-Xylene via Regioselective C–H Activation in TFA. *Organometallics*, **26**, 4376–4378 (2007).
27. Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Carradori, S.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Yanez, F.; Orallo, F.; Cirilli, R.; Ferretti, R. and La Torre, F.; Synthesis, Stereochemical Identification, and Selective Inhibitory Activity against Human

- Monoamine Oxidase-B of 2-Methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones. *J. Med. Chem.*, **51**, 4874–4880 (2008).
28. Goodacre, S. C.; Street, L. J.; Hallett, D. J.; Crawforth, J. M.; Kelly, S.; Owens, A. P.; Blackaby, W. P.; Lewis, R. T.; Stanley, J.; Smith, A. J.; Ferris, P.; Sohal, B.; Cook, S. M.; Pike, A.; Brown, N.; Wafford, K. A.; Marshall, G.; Castro, J. L. and Atack, J. R. Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines as Functionally Selective and Orally Bioavailable GABA_A α 2/ α 3 Binding Site Agonists for the Treatment of Anxiety Disorders. *J. Med. Chem.* **49**, 35–38 (2006).
29. Armistead, D. M.; Badia, M. C.; Bemis, G. W.; Bethiel, R. S.; Frank, C. A.; Novak, P. M.; Ronkin, S. M. and Saunders, J. O. Inhibitors of IMPDH enzyme, *Patent WO9740028* (1997).
30. Carpenter, A. J.; Handlon, A. L.; Hertzog, D. L.; Cooper, J. P. Hyman, C. E.; Guo, Y. C.; Speake, J. D. and Witty, D. R.; Pyrimidinones as melanin concentrating hormone receptor 1, *Patent WO03033476* (2003).
31. Cheng, Y.; Albrecht, B. K.; Brown, J.; Buchanan, J. L.; Buckner, W. H.; DiMauro, E. F.; Emkey, R.; Fremeau, R. T.; Harmange, J-C.; Hoffman, B. J.; Huang, L.; Huang, M.; Han Lee, J.; Lin, F-F.; Martin, M. W.; Nguyen, H. Q.; Patel, V; F.; Tomlinson, S. A.; White, R. D.; Xia, X. and Hitchcock, S. A. Discovery and Optimization of a Novel Series of *N*-Arylamide Oxadiazoles as Potent, Highly Selective and Orally Bioavailable Cannabinoid Receptor 2 (CB₂) Agonists. *J. Med. Chem.* **51**, 5019–5034 (2008).
32. Alberico, D.; Scott, M. E. and Lautens, M. Aryl–Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chem. Rev.*, **107**, 174–238 (2007).
33. Gauthier, D. R.; Limanto, J.; Devine, P. N.; Desmond, R. A.; Szumigala, R. H.; Foster, B. S. and Volante, R. P. Palladium-Catalyzed Regioselective Arylation of Imidazo[1,2-*b*

- [[1,2,4]triazine: Synthesis of an $\alpha_{2/3}$ -Selective GABA Agonist. *J. Org. Chem.*, **70**, 5938–5945 (2005).
34. Caron, L.; Campeau, L.-C. and Fagnou, K. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Nitro-Substituted Aromatics with Aryl Halides. *Org. Lett.*, **10**, 4533–4536 (2008).
35. Lapointe, D. and Fagnou, K. Overview of the Mechanistic Work on the Concerted Metallation–Deprotonation Pathway. *Chem. Lett.*, **39**, 1118–1126 (2010).
36. Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M. and Fagnou, K. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Azine and Azole *N*-Oxides: Reaction Development, Scope and Applications in Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 3291–3306 (2009).
37. Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I. and Itami, K. Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling of Heteroarenes and Aryl Halides/Triflates. *Org. Lett.*, **11**, 1733–1736 (2009).
38. Yamamoto, T.; Muto, K.; Komiyama, M.; Canivet, J.; Yamaguchi, J. and Itami, K. Nickel-Catalyzed C-H Arylation of Azoles with Haloarenes: Scope, Mechanism, and Applications to the Synthesis of Bioactive Molecules. *Chem. - Eur. J.*, **17**, 10113–10122 (2011).
39. Do, H.-Q.; Khan, R. M. K. and Daugulis, O. A. General Method for Copper-Catalyzed Arylation of Arene C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 15185–15192 (2008).
40. Yoshizumi, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T. and Miura, M. Copper-mediated direct arylation of benzoazoles with aryl iodides. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1598–1600 (2008).
41. Do, H.-Q. and Daugulis, O. Copper-Catalyzed Arylation of Heterocycle C-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 12404–12405 (2007).

42. Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N. and Nakamura, E. Iron-Catalyzed Direct Arylation through Directed C–H Bond Activation. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 5858–5859 (2008).
43. Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J. and Nakamura, E. Iron-Catalyzed Chemoselective ortho Arylation of Aryl Imines by Directed C-H Bond Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 2925–2928 (2009).
44. Ames, D. E. and Bull, D. Some reactions of 3-halogenocinnolines catalysed by palladium compounds. *Tetrahedron*, **38**, 383–387 (1982).
45. Ames, D. E. & Opalko A. Palladium-catalysed cyclisation of 2-substituted halogenoarenes by dehydrohalogenation. *Tetrahedron* **40**, 1919–1925 (1984).
46. Dyker, G. Palladacycles as Reactive Intermediates. *Chem. Ber.*, **130**, 1567–1578 (1997).
47. Bringmann, G., Breuning, M. & Tasler, S. The Lactone Concept: An Efficient Pathway to Axially Chiral Natural Products and Useful Reagents. *N. Y.* 34 (1999).
48. González, J. J.; García, N.; Gómez-Lor, B. and Echavarren, A. M. Synthesis of Spiro Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Intramolecular Palladium-Catalyzed Arylation. *J. Org. Chem.*, **62**, 1286–1291 (1997).
49. Reisch, H. A.; Bratcher, M. S. and Scott, L. T. Imposing Curvature on a Polyarene by Intramolecular Palladium-Catalyzed Arylation Reactions: A Simple Synthesis of Dibenzo[*a, g*]corannulene. *Org. Lett.*, **2**, 1427–1430 (2000).
50. Kamikawa, K.; Takemoto, I.; Takemoto, S. and Matsuzaka, H. Synthesis of Helicenes Utilizing Palladium-Catalyzed Double C–H Arylation Reaction. *J. Org. Chem.*, **72**, 7406–7408 (2007).

51. Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z. and Zhang, Y. Transition metal-catalyzed C–H bond functionalizations by the use of diverse directing groups. *Org. Chem. Front.*, **2**, 1107–1295 (2015).
52. Dong, Z.; Ren, Z.; Thompson, S. J.; Xu, Y. & Dong, G. Transition-Metal-Catalyzed C–H Alkylation Using Alkenes. *Chem. Rev.*, **117**, 9333–9403 (2017).
53. Ishiyama, T. and Miyaura, N. Transition metal-catalyzed borylation of alkanes and arenes via C–H activation. *J. Organomet. Chem.*, **680**, 3–11 (2003).
54. Hartwig, J. F. Regioselectivity of the borylation of alkanes and arenes. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 1992 (2011).
55. Ros, A.; Fernández, R. and Lassaletta, J. M. Functional group directed C–H borylation. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 3229–3243 (2014).
56. Park, Y.; Kim, Y. and Chang, S. Transition Metal-Catalyzed C–H Amination: Scope, Mechanism, and Applications. *Chem. Rev.*, **117**, 9247–9301 (2017).
57. Cheng, C. and Hartwig, J. F. Catalytic Silylation of Unactivated C–H Bonds. *Chem. Rev.*, **115**, 8946–8975 (2015).
58. Yang, Y. and Wang, C. Direct silylation reactions of inert C–H bonds via transition metal catalysis. *Science China Chemistry*, **58**, 1266–1279 (2015).
59. Wen, Q.; Lu, P. and Wang, Y. Recent advances in transition-metal-catalyzed C–CN bond activations. *RSC Adv.*, **4**, 47806–47826 (2014).
60. Tappe, F.; Trepohl, V. and Oestreich, M. Transition-Metal-Catalyzed C–P Cross-Coupling Reactions. *Synthesis*, 3037–3062 (2010).
61. Sravanthi, T. V. and Manju, S. L. Indoles — A promising scaffold for drug development. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **91**, 1–10 (2016).
62. Seki, K.; Ohkura, K.; Terashima, M. and Kanaoka, Y.. *Heterocycles*, **37**, 993 (1994).

63. Stabler, S. R. and Jahangir. Preparation of N-Arylated Heterocycles by Nucleophilic Aromatic Substitution. *Synth. Commun.*, **24**, 123 (1994).
64. Smith III, W. J. and Sawyer, J. S. A Novel and Selective Method for the N-Arylation of Indoles Mediated by $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. *Tetrahedron Letters*, **37**, 299-302 (1996).
65. Ullmann, F. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **36**, 2382–2384 (1903).
66. Goldberg, I. Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **39**, 1691–1692 (1906).
67. Xu, H. and Fan, L.-L. Microwave-assisted N-Arylation of Indoles via C(sp²)-N(sp²) Bond Formation by Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions. *Z. Für Naturforschung B.*, **63**, 298–302 (2008).
68. B. Robinson. The Fischer Indole Synthesis. *Fisch. Indole Synth. John Wiley Sons Chichester* (1982).
69. Zeni, G. and Larock, R. C. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Oxidative Addition. *Chem. Rev.*, **106**, 4644–4680 (2006).
70. Cacchi, S. and Fabrizi, G. Synthesis and Functionalization of Indoles Through Palladium-catalyzed Reactions †. *Chem. Rev.*, **105**, 2873–2920 (2005).
71. Fang, Y.-Q. and Lautens, M. Pd-Catalyzed Tandem C–N/C–C Coupling of *gem*-Dihalovinyl Systems: A Modular Synthesis of 2-Substituted Indoles. *Org. Lett.*, **7**, 3549–3552 (2005).
72. Fang, Y.-Q. and Lautens, M. A. Highly Selective Tandem Cross-Coupling of *gem*-Dihaloolefins for a Modular, Efficient Synthesis of Highly Functionalized Indoles. *J. Org. Chem.*, **73**, 538–549 (2008).

73. Bryan, C. S. and Lautens, M. Silver-Promoted Domino Pd-Catalyzed Amination/Direct Arylation: Access to Polycyclic Heteroaromatics. *Org. Lett.*, **10**, 4633–4636 (2008).
74. Spadoni, G.; Balsamini, C.; Bedini, A.; Diamantini, G.; Di Giacomo, B.; Tontini, A. and Tarzia, G. 2-[*N*-Acylamino(C₁–C₃)alkyl]indoles as MT₁ Melatonin Receptor Partial Agonists, Antagonists, and Putative Inverse Agonists. *J. Med. Chem.*, **41**, 3624–3634 (1998).
75. Lira-Rocha, A. Receptor-binding studies of 1-*N*-substituted melatonin analogues. *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 945–951 (2002).
76. Pearlstein, R. A.; Vaz, R. J.; Kang, J.; Chen, X.-L.; Preobrazhenskaya, M.; Shchekotikhin, A. E.; Korolev, A. M.; Lysenkov, L. N.; Miroshnikov, O. V.; Hendrix, J. and Rampe, D. Characterization of HERG potassium channel inhibition using CoMSiA 3D QSAR and homology modeling approaches. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 1829–1835 (2003).
77. Balle, T.; Perregaard, J.; Larsen, A. K.; Ramirez, M. T.; Krøjer Søby, K.; Liljefors, T. and Andersen, K. Synthesis and Structure–Affinity Relationship Investigations of 5-Aminomethyl and 5-Carbamoyl Analogues of the Antipsychotic Sertindole. A New Class of Selective 1 Adrenoceptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 1065–1078 (2003).
78. Zhou, T. and Chen, Z.-C. Hypervalent Iodine In Synthesis An Efficient Method For The Synthesis Of *N*-Arylindoles By The Copper-Catalyzed *N*-Arylation Of Indole With Diaryliodonium Salts. *Synth. Commun.*, **32**, 903–907 (2002).
79. Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X. and Buchwald, S. L. A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides and the *N*-Arylation of Nitrogen Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7727–7729 (2001).
80. Ma, D. and Cai, Q.. L-Proline Promoted Ullmann-Type Coupling Reactions of Aryl Iodides with Indoles, Pyrroles, Imidazoles or Pyrazoles. *Synlett.*, **1**, 128–130 (2004).

81. Cai, Q.; Zhu, W.; Zhang, H.; Zhang, Y. and Ma, D. Preparation of N-Aryl Compounds by Amino Acid-Promoted Ullmann-Type Coupling Reactions Preparation of , N-Aryl Compounds by Ullmann-Type Coupling Reactions. *Synthesis*, **3**, 496-499 (2005).
82. Zhang, H.; Cai, Q. and Ma, D. Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C–N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles. *J. Org. Chem.*, **70**, 5164–5173 (2005).
83. Old, D. W.; Harris, M. C. and Buchwald, S. L. Efficient Palladium-Catalyzed *N* - Arylation of Indoles. *Org. Lett.*, **2**, 1403–1406 (2000).
84. Mann, G.; Hartwig, J. F.; Driver, M. S. and Fernández-Rivas, C. Palladium-Catalyzed C–N(sp²) Bond Formation: *N* -Arylation of Aromatic and Unsaturated Nitrogen and the Reductive Elimination Chemistry of Palladium Azolyl and Methyleneamido Complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 827–828 (1998).
85. Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H. and Alcazar-Roman, L. M. Room-Temperature Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Bromides and Chlorides and Extended Scope of Aromatic C–N Bond Formation with a Commercial Ligand. *J. Org. Chem.*, **64**, 5575–5580 (1999).
86. Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Huang, J. and Nolan, S. P. Amination Reactions of Aryl Halides with Nitrogen-Containing Reagents Mediated by Palladium/Imidazolium Salt Systems. *J. Org. Chem.*, **66**, 7729-7737 (2001).
87. Correa, A. and Bolm, C. Iron-Catalyzed *N*-Arylation of Nitrogen Nucleophiles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 8862–8865 (2007).
88. Chandrasekhar, S.; Sultana, S. S.; Yaragorla, S. R. and Reddy, N. R. Copper-Catalyzed *N*-Arylation of Amines/Amides in Poly(ethylene glycol) as Recyclable Solvent Medium. *Synthesis*, **5**, 839–842 (2006).

89. Yang, Y.; Gao, P.; Zhao, Y. and Shi, Z. Regiocontrolled Direct C–H Arylation of Indoles at the C4 and C5 Positions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 3966–3971 (2017).
90. Fukuda, T.; Maeda, R. and Iwao, M. Directed C-7 lithiation of 1-(2,2-diethylbutanoyl)indoles. *Tetrahedron*, **55**, 9151–9162 (1999).
91. Hartung, C. G.; Fecher, A.; Chapell, B. and Snieckus, V. Directed *ortho* Metalation Approach to C-7-Substituted Indoles. Suzuki–Miyaura Cross Coupling and the Synthesis of Pyrrolophenanthridone Alkaloids. *Org. Lett.*, **5**, 1899–1902 (2003).
92. Yang, Y.; Qiu, X.; Zhao, Y.; Mu, Y. and Shi, Z. Palladium-Catalyzed C–H Arylation of Indoles at the C7 Position. *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 495–498 (2016).
93. Yang, Y.; Li, R.; Zhao, Y.; Zhao, D. and Shi, Z. Cu-Catalyzed Direct C6-Arylation of Indoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 8734–8737 (2016).
94. Simonetti, M. Cannas, D. M.; Panigrahi, A.; Kujawa, S.; Kryjewski, M.; Xie, P. and Larrosa, I. Ruthenium-Catalyzed C–H Arylation of Benzoic Acids and Indole Carboxylic Acids with Aryl Halides. *Chem. - Eur. J.*, **23**, 549–553 (2017).
95. Wang, X.; Gribkov, D. V. and Sames, D. Phosphine-Free Palladium-Catalyzed C–H Bond Arylation of Free (N–H)-Indoles and Pyrroles. *J. Org. Chem.*, **72**, 1476–1479 (2007).
96. Bellina, F.; Cauteruccio, S. and Rossi, R. Palladium- and Copper-Mediated Direct C-2 Arylation of Azoles — Including Free (NH)-Imidazole, -Benzimidazole and -Indole — Under Base-Free and Ligandless Conditions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1379–1382 (2006).
97. Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S. and Rossi, R. Efficient and highly regioselective direct C-2 arylation of azoles, including free (NH)-imidazole, -benzimidazole and -indole, with aryl halides. *Tetrahedron*, **63**, 1970–1980 (2007).

98. Lebrasseur, N. And Larrosa, I. Room Temperature and Phosphine Free Palladium Catalyzed Direct C-2 Arylation of Indoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2926–2927 (2008).
99. Lane, B. S. and Sames, D. Direct C–H Bond Arylation: Selective Palladium-Catalyzed C2-Arylation of *N*-Substituted Indoles. *Org. Lett.*, **6**, 2897–2900 (2004).
100. Touré, B. B.; Lane, B. S. and Sames, D. Catalytic C–H Arylation of SEM-Protected Azoles with Palladium Complexes of NHCs and Phosphines. *Org. Lett.*, **8**, 1979–1982 (2006).
101. Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A. and Sanford, M. S. Room Temperature Palladium-Catalyzed 2-Arylation of Indoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 4972–4973 (2006).
102. Phipps, R. J.; Grimster, N. P. and Gaunt, M. J. Cu(II)-Catalyzed Direct and Site-Selective Arylation of Indoles Under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 8172–8174 (2008).
103. Punji, B.; Song, W.; Shevchenko, G. A. and Ackermann, L. Cobalt-Catalyzed C–H Bond Functionalizations with Aryl and Alkyl Chlorides. *Chem. - Eur. J.*, **19**, 10605–10610 (2013).
104. Ackermann, L. and Lygin, A. V. Ruthenium-Catalyzed Direct C–H Bond Arylations of Heteroarenes. *Org. Lett.*, **13**, 3332–3335 (2011).
105. Wang, X.; Lane, B. S. and Sames, D. Direct C-Arylation of Free (NH)-Indoles and Pyrroles Catalyzed by Ar–Rh(III) Complexes Assembled In Situ. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 4996–4997 (2005).
106. Djakovitch, L.; Rouge, P. and Zaidi, R. Selective arylation of 2-substituted indoles towards 1,2- and 2,3-functional indoles directed through the catalytic system. *Catal. Commun.*, **8**, 1561–1566 (2007).

107. Bellina, F.; Benelli, F. and Rossi, R. Direct Palladium-Catalyzed C-3 Arylation of Free (NH)-Indoles with Aryl Bromides under Ligandless Conditions. *J. Org. Chem.*, **73**, 5529–5535 (2008).
108. Mohr, Y. Renom-Carrasco, M.; Demarcy, C.; Quadrelli, E. A.; Camp, C.; Wisser, F. M.; Clot, E.; Thieuleux, C. and Canivet, J. Regiospecificity in Ligand-Free Pd-Catalyzed C–H Arylation of Indoles: LiHMDS as Base and Transient Directing Group. *ACS Catal.*, **10**, 2713–2719 (2020).
109. Lane, B. S., Brown, M. A. and Sames, D. Direct Palladium-Catalyzed C-2 and C-3 Arylation of Indoles: A Mechanistic Rationale for Regioselectivity. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 8050–8057 (2005).
110. Yamaguchi, M.; Suzuki, K.; Sato, Y. and Manabe, K. Palladium-Catalyzed Direct C3-Selective Arylation of N-Unsubstituted Indoles with Aryl Chlorides and Triflates. *Org. Lett.*, **19**, 5388–5391 (2017).
111. Zhang, Z. *et al.* Direct palladium-catalyzed C-3 arylation of indoles. *Tetrahedron Lett.* **48**, 2415–2419 (2007).
112. Ackermann, L. and Barfüßer, S. Palladium-Catalyzed Direct C-3 Arylations of Indoles with an Air-Stable HASPO. *Synlett.*, **2009**, 808–812 (2009).
113. Joucla, L.; Batail, N. and Djakovitch, L. “On Water” Direct and Site-Selective Pd-Catalysed C-H Arylation of (NH)-Indoles. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 2929–2936 (2010).
114. Perato, S.; Large, B.; Lu, Q.; Gaucher, A. and Prim, D. Pyridylmethylamine-Palladium Catalytic Systems: A Selective Alternative in the C–H Arylation of Indole. *ChemCatChem*, **9**, 389–392 (2017).

115. Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R. and Itami, K. Direct C–H Arylation of (Hetero)arenes with Aryl Iodides via Rhodium Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 11748–11749 (2006).
116. Join, B.; Yamamoto, T. and Itami, K. Iridium Catalysis for C–H Bond Arylation of Heteroarenes with Iodoarenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 3644–3647 (2009).
117. Rodriguez, J.; Zeineddine, A.; Sosa Carrizo, A. E.; Miqueu, K.; Saffon-Merceron, K.; Amgoune, A. and Bourissou, D. Catalytic Au(I)/Au(III) arylation with the hemilabile MeDalphos ligand: unusual selectivity for electron-rich iodoarenes and efficient application to indoles. *Chem. Sci.*, **10**, 7183–7192 (2019).
118. Chen, J. and Wu, J. Transition-Metal-Free C3 Arylation of Indoles with Aryl Halides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 3951–3955 (2017).
119. Ackermann, L.; Dell'Acqua, M.; Fenner, S.; Vicente, R. and Sandmann, R. Metal-Free Direct Arylations of Indoles and Pyrroles with Diaryliodonium Salts. *Org. Lett.*, **13**, 2358–2360 (2011).
120. Lane, B. S.; Brown, M. A. and Sames, D. Direct Palladium-Catalyzed C-2 and C-3 Arylation of Indoles: A Mechanistic Rationale for Regioselectivity. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 8050–8057 (2005).
121. Simmons, E. M. and Hartwig, J. F. On the Interpretation of Deuterium Kinetic Isotope Effects in C–H Bond Functionalizations by Transition-Metal Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 3066–3072 (2012).
122. Colletto, C.; Islam, S.; Juliá-Hernández, F. and Larrosa, I. Room-Temperature Direct β -Arylation of Thiophenes and Benzo[*b*]thiophenes and Kinetic Evidence for a Heck-type Pathway. *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 1677–1683 (2016).

123. Kurokhtina, A. A.; Larina, E. V.; Yarosh, E. V.; Lagoda, N. A. and Schmidt, A. F. Mechanistic Study of Direct Arylation of Indole Using Differential Selectivity Measurements: Shedding Light on the Active Species and Revealing the Key Role of Electrophilic Substitution in the Catalytic Cycle. *Organometallics*, **37**, 2054–2063 (2018).
124. Suramwar, N. V.; Thakare, S. R.; Karade, N. N. and Khaty, N. T. Green synthesis of predominant (111) facet CuO nanoparticles: Heterogeneous and recyclable catalyst for N-arylation of indoles. *J. Mol. Catal. Chem.*, **359**, 28–34 (2012).
125. Amadine, O.; Maatia, H.; Abdelouhadic, K.; Fihria, A.; El Kazzoulia, S.; Lend, C.; El Bouarif, A. and Solhy, A. Ceria-supported copper nanoparticles: A highly efficient and recyclable catalyst for N-arylation of indole. *J. Mol. Catal. Chem.*, **395**, 409–419 (2014).
126. Nakhate, A. V. and Yadav, G. D. Hydrothermal Synthesis of CuFe₂O₄ Magnetic Nanoparticles as Active and Robust Catalyst for N-arylation of Indole and Imidazole with Aryl Halide. *ChemistrySelect*, **2**, 2395–2405 (2017).
127. Hemmati, S.; Naderi, A.; Ghadermazi, M. and Veisi, H. SiO₂ -functionalized melamine-pyridine group-supported Cu(OAc)₂ as an efficient heterogeneous and recyclable nanocatalyst for the N-arylation of amines through Ullmann coupling reactions. *Comptes Rendus Chim.*, **21**, 659–668 (2018).
128. Long, W.; Qiu, W.; Guo, C.; Li, C.; Song, L.; Bai, G.; Zhang, G. and He, H. A Copper-Based Metal-Organic Framework as an Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst for Ullmann and Goldberg Type C–N Coupling Reactions. *Molecules*, **20**, 21178–21192 (2015).
129. Vaghei, G.; Hemmati, S.; Hamelian, M. and Veisi, H. An efficient, mild and selective Ullmann-type N-arylation of indoles catalysed by Pd immobilized on amidoxime-functionalized mesoporous SBA-15 as heterogeneous and recyclable nanocatalyst:

- Selective Ullmann-type *N*-arylation of indoles. *Appl. Organomet. Chem.*, **29**, 195–199 (2015).
130. Veisi, H.; Poor Heravi, M. R. and Hamelian, M. SBA-15-functionalized melamine-pyridine group-supported palladium(0) as an efficient heterogeneous and recyclable nanocatalyst for *N*-arylation of indoles through Ullmann-type coupling reactions: *N*-Arylation of indoles through Ullmann-type coupling reactions. *Appl. Organomet. Chem.*, **29**, 334–337 (2015).
131. Anastasiou, I.; Van Velthoven, N.; Tomarelli, E.; Lombi, A.; Lanari, D.; Liu, P.; Bals, S.; De Vos, D. and Vaccaro, L. C2–H Arylation of Indoles Catalyzed by Palladium-Containing Metal-Organic-Framework in γ -Valerolactone. *ChemSusChem*, **13**, 2786–2791 (2020).
132. Duan, L.; Fu, R.; Zhang, B.; Shi, W.; Chen, S. and Wan, Y. An Efficient Reusable Mesoporous Solid-Based Pd Catalyst for Selective C2 Arylation of Indoles in Water. *ACS Catal.*, **6**, 1062–1074 (2016).
133. Cusati, G. and Djakovitch, L. First heterogeneously palladium-catalysed fully selective C3-arylation of free NH-indoles. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 2499–2502 (2008).
134. Alder, R. W.; Allen, P. R. and Williams, S. J. Stable carbenes as strong bases. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1267-1268 (1995).
135. Pearson, R. G. Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases. *J. Chem. Educ.*, **64**, 561 (1987).
136. Pearson, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part II: Underlying theories. *J. Chem. Educ.*, **45**, 643 (1968).
137. Pearson, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles. *J. Chem. Educ.*, **45**, 581 (1968).

138. Denk, M. K.; Hezarkhani, A. and Zheng, F.-L. Steric and Electronic Effects in the Dimerization of Wanzlick Carbenes: The Alkyl Effect. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 3527–3534 (2007).
139. Arduengo, A. J.; Harlow, R. L. and Kline, M. A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 361–363 (1991).
140. A. J. Arduengo III. *US Pat. 5077414* (1991).
141. Herrmann, W. A.; Köcher, C.; Goößen, L. J. and Artus, G. R. J. Heterocyclic Carbenes: A High-Yielding Synthesis of Novel, Functionalized N-Heterocyclic Carbenes in Liquid Ammonia. *Chem. - Eur. J.*, **2**, 1627–1636 (1996).
142. Herrmann, W. A.; Goößen, L. J. and Spiegler, M. Functionalized imidazoline-2-ylidene complexes of rhodium and palladium. *J. Organomet. Chem.*, **547**, 357–366 (1997).
143. Gridnev, A. A. and Mihaltseva, I. M. Synthesis of 1-Alkylimidazoles. *Synth. Commun.*, **24**, 1547 (1994).
144. Haque, M. R. and Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: Alkylation of 2-substituted-4-methylbenzimidazoles. *Tetrahedron*, **50**, 5535–5554 (1994).
145. Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Artus, G. R. J. and Köcher, C. Metal Complexes of Chiral Imidazolin-2-ylidene Ligands. *Organometallics*, **16**, 2472–2477 (1997).
146. Weskamp, T.; Böhm, V. P. W. and Herrmann, W. A. N-Heterocyclic carbenes: state of the art in transition-metal-complex synthesis. *J. Organomet. Chem.*, **600**, 12–22 (2000).
147. Arduengo III, A. J.; Gentry, F. P.; Taverkere, P. K. and Simmons, H. E.. *US Pat. 6177575* (2001).
148. Queval, P.; Jahier, C.; Rouen, M.; Artur, I.; Legeay, J.-C.; Falivene, L.; Toupet, L.; Crévisy, C.; Cavallo, L.; Baslé, O. and Mauduit, M. Multicomponent Synthesis of

- Unsymmetrical Unsaturated N-Heterocyclic Carbene Precursors and Their Related Transition-Metal Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 14103–14107 (2013).
149. Srivastava, R.; Moneuse, R.; Petit, J.; Pavard, P.-A.; Dardun, V.; Rivat, M.; Schiltz, P.; Solari, M.; Jeanneau, E.; Veyre, L.; Thieuleux, C.; Quadrelli, E. A. and Camp, C. Early/Late Heterobimetallic Tantalum/Rhodium Species Assembled Through a Novel Bifunctional NHC-OH Ligand. *Chem. - Eur. J.*, **24**, 4361–4370 (2018).
150. K. Ofele. *J. Organomet. Chem.*, **12**, 42 (1968).
151. Wanzlick, H.-W. and Schönherr, H.-J. Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **7**, 141–142 (1968).
152. Seiders, T. J.; Ward, D. W. and Grubbs, R. H. Enantioselective Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Metathesis. *Org. Lett.*, **3**, 3225–3228 (2001).
153. Sanford, M. S.; Love, J. A. and Grubbs, R. H. Mechanism and Activity of Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 6543–6554 (2001).
154. Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W. and Grubbs, R. H. Synthesis, Structure, and Activity of Enhanced Initiators for Olefin Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 10103–10109 (2003).
155. Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M. and Herrmann, W. A. A Novel Class of Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 18, 2490–2493 (1998).
156. Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J. and Herrmann, W. A. Ruthenium carbene complexes with imidazolin-2-ylidene ligands allow the formation of tetrasubstituted cycloalkenes by RCM. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4787–4790 (1999).

157. Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. and Petersen, J. L. Olefin Metathesis-Active Ruthenium Complexes Bearing a Nucleophilic Carbene Ligand. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2674–2678 (1999).
158. Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P. and Grubbs, R. H. Increased Ring Closing Metathesis Activity of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with Imidazolin-2-ylidene Ligands. *Tetrahedron Letters*, **40**, 2247-2250 (1999).
159. Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C. and Artus, G. R. J. Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbenes—A New Structural Principle for Catalysts in Homogeneous Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 2371–2374 (1995).
160. Herrmann, A. W.; Reisinger, C.-P. and Spiegler, M. Chelating N-heterocyclic carbene ligands in palladium-catalyzed heck-type reactions. *J. Organomet. Chem.*, **557**, 93–96 (1998).
161. Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D. and Herrmann, W. A. Highly Active Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis: The Synergy of N-Heterocyclic Carbenes and Coordinatively Labile Ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 16, 2416-2419 (1999).
162. Gstttmayr, C. W. K., Bhm, V. P. W., Herdtweck, E., Grosche, M. & Herrmann, W. A. A Defined N-Heterocyclic Carbene Complex for the Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Aryl Chlorides at Ambient Temperatures. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 8, 1363-1365 (2002).
163. Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Preysing, D. and Schneider, S. K. Phospha-palladacycles and N-heterocyclic carbene palladium complexes: efficient catalysts for CC-coupling reactions. *J. Organomet. Chem.*, **687**, 229–248 (2003).

164. Hillier, A. C. Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Man Lee, H.; Yang, C. and Nolan, S. P. Catalytic cross-coupling reactions mediated by palladium/nucleophilic carbene systems. *J. Organomet. Chem.*, **653**, 69–82 (2002).
165. Gstottmayr, C. W. K., Bohm, V. P. W., Herdtweck, E., Grosche, M. & Herrmann, W. A. A Defined N-Heterocyclic Carbene Complex for the Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Aryl Chlorides at Ambient Temperatures. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 8, 1363-1365 (2002).
166. Stringer, B. D.; Quan, L. M.; Barnard, P. J.; Wilson, D. J. D. and Hogan, C. F. Iridium Complexes of N-Heterocyclic Carbene Ligands: Investigation into the Energetic Requirements for Efficient Electrogenenerated Chemiluminescence. *Organometallics*, **33**, 4860–4872 (2014).
167. Sipos, G. and Dorta, R. Iridium complexes with monodentate N-heterocyclic carbene ligands. *Coord. Chem. Rev.*, **375**, 13–68 (2018).
168. Egbert, J. D.; Cazin, C. S. J. and Nolan, S. P. Copper N-heterocyclic carbene complexes in catalysis. *Catal. Sci. Technol.*, **3**, 912 (2013).
169. Lazreg, F.; Nahra, F. and Cazin, C. S. J. Copper–NHC complexes in catalysis. *Coord. Chem. Rev.*, **293–294**, 48–79 (2015).
170. Garrison, J. C. and Youngs, W. J. Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application. *Chem. Rev.*, **105**, 3978–4008 (2005).
171. Lin, I. J. B. and Vasam, C. S. Preparation and application of N-heterocyclic carbene complexes of Ag(I). *Coord. Chem. Rev.*, **251**, 642–670 (2007).
172. Zhao, Q.; Meng, G.; Nolan, S. P. and Szostak, M. N-Heterocyclic Carbene Complexes in C–H Activation Reactions. *Chem. Rev.*, **120**, 1981–2048 (2020).

173. Viciu, M. S.; Navarro, O.; Germaneau, R. F.; Kelly III, R. A.; Sommer, W.; Marion, N.; Stevens, E. D.; Cavallo, L. and Nolan, S. P. Synthetic and Structural Studies of (NHC)Pd(allyl)Cl Complexes (NHC = N-heterocyclic carbene). *Organometallics*, **23**, 1629–1635 (2004).
174. Weskamp, T.; Böhm, V. P. W. and Herrmann, W. A. Combining N-heterocyclic carbenes and phosphines: improved palladium(II) catalysts for aryl coupling reactions. *J. Organomet. Chem.*, **585**, 348–352 (1999).
175. Flahaut, A.; Toutah, K.; Mangeney, P. and Roland, S. Diethylzinc-Mediated Allylation of Carbonyl Compounds Catalyzed by [(NHC)(PR₃)PdX₂] and [(NHC)Pd(η -³-allyl)Cl] Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 5422–5432 (2009).
176. Xu, C.; Hao X.-Q.; Li, Z.; Dong, X. M.; Duan, L.-M.; Wang, Z.-Q.; Ji, B.-M. and Song, M.-P. Synthesis, structural characterization and catalytic activity of two N-heterocyclic carbene–phosphine palladium(II) complexes. *Inorg. Chem. Commun.*, **17**, 34–37 (2012).
177. O’Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C. and Organ, M. G. Easily Prepared Air- and Moisture-Stable Pd–NHC (NHC=N-Heterocyclic Carbene) Complexes: A Reliable, User-Friendly, Highly Active Palladium Precatalyst for the Suzuki–Miyaura Reaction. *Chem. - Eur. J.*, **12**, 4743–4748 (2006).
178. Peng, H. M.; Song, G.; Li, Y. and Li, X. Synthesis, Structures, and Solution Dynamics of Palladium Complexes of Quinoline-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes. *Inorg. Chem.*, **47**, 8031–8043 (2008).

179. Çekirdek, S.; Yaşar, S. and Özdemir, İ. Palladium(II)- *N* -heterocyclic carbene complexes: synthesis, characterization and catalytic application. *Appl. Organomet. Chem.*, **28**, 423–431 (2014).
180. Klauke, K.; Gruber, I.; Knedel, T.-O.; Schmolke, L.; Barthel, J.; Breitzke, H.; Buntkowsky, G. and Janiak, G. Silver, Gold, Palladium, and Platinum *N*-heterocyclic Carbene Complexes Containing a Selenoether-Functionalized Imidazol-2-ylidene Moiety. *Organometallics*, **37**, 298–308 (2018).
181. Scott, S. A Matter of Life(time) and Death. *ACS Catal.*, **8**, 8597–8599 (2018).
182. Bond, G.C. *Discuss. Faraday Soc.*, **41**, 14 (1966).
183. Bond, G.C. *Heterog. Catal. Princ. Appl. Clarendon Press. Oxf. N. Y.* (1974).
184. Carra, S. and Ugo, R. *Inorg. Chim. Acta. Rev.*, **1**, 49–63 (1967).
185. Carra, S.; Ugo, R. and Zanderighi, L. *Inorg. Chim. Acta. Rev.*, **3**, 55–74 (1969).
186. Ugo, R. *Catal. Proc. Int. Congr.*, **5**, 19–36 (1973).
187. Zakharov, V. A and Yermakov, Y. I. *Catal. Rev.*, **1**, 67–103 (1979).
188. Yermakov, Y. I. and Kuznetsov, B. N. *J. Mol. Catal.*, **9**, 13–40 (1980).
189. Basset, J. M. and Choplin, A. Surface organometallic chemistry: A new approach to heterogeneous Catalysis? *J. Mol. Catal.*, **21**, 95–108 (1983).
190. Popoff, N.; Espinas, J.; Gouré, E.; Boyron, O.; Le Roux, E.; Basset, J.-M.; Gauvin, R. M.; De Mallmann, A. and Taoufik, M. Shifting From Ziegler-Natta to Philips-Type Catalyst? A Simple and Safe Access to Reduced Titanium Systems for Ethylene Polymerization. *Macromol. Rapid Commun.*, **32**, 1921–1924 (2011).
191. Grau, E.; Lesage, E.; Norsic, S.; Copéret, C.; Monteil, V. and Sautet, P. Tetrahydrofuran in $\text{TiCl}_4/\text{THF}/\text{MgCl}_2$: a Non-Innocent Ligand for Supported Ziegler–Natta Polymerization Catalysts. *ACS Catal.*, **3**, 52–56 (2013).

192. Dufaud, V. and Basset, J. M. Catalytic Hydrogenolysis at Low Temperature and Pressure of Polyethylene and Polypropylene to Diesels or Lower Alkanes by a Zirconium Hydride Supported on Silica-Alumina: A Step Toward Polyolefin Degradation by the Microscopic Reverse of Ziegler–Natta Polymerization. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 6, 806–810 (1998).
193. Guillemot, G.; Thieuleux, C.; Copéret, C.; Soulivong, D.; Spitzmesser, S. and Basset, J.-M. Modifying the reactivity in the homologation of propane by introducing aryloxy ligands on a silica supported zirconium alkyl system. *Dalton Trans.*, 4589 (2007).
194. Thieuleux, C.; Maraval, A.; Veyre, L.; Copéret, C.; Soulivong, D.; Basset, J.-M. and Sunley, G. J. Homologation of Propane Catalyzed by Oxide-Supported Zirconium Dihydride and Dialkyl Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 2288–2290 (2007).
195. Samantaray, M. K.; Callens, E.; Abou-Hamad, E.; Rossini, A. J.; Widdifield, C. M.; Dey, R.; Emsley, L. and Basset, J.-M. WMe₆ Tamed by Silica: ≡Si–O–WMe₅ as an Efficient, Well-Defined Species for Alkane Metathesis, Leading to the Observation of a Supported W–Methyl/Methylidyne Species. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 1054–1061 (2014).
96. Chen, Y.; Abou-hamad, E.; Hamieh, A.; Hamzaoui, B.; Emsley, L. and Basset, J.-M. Alkane Metathesis with the Tantalum Methylidene [(≡SiO)Ta(=CH₂)Me₂]/[(≡SiO)₂Ta(=CH₂)Me] Generated from Well-Defined Surface Organometallic Complex [(≡SiO)Ta^VMe₄]. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 588–591 (2015).
197. Blanc, F.; Berthoud, R.; Salameh, A.; Basset, J.-M.; Copéret, C.; Singh, R. and Schrock, R. R. Dramatic Improvements of Well-Defined Silica Supported Mo-Based Olefin Metathesis Catalysts by Tuning the N-Containing Ligands. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 8434–8435 (2007).

198. Blanc, F.; Thivolle-Cazat, J.; Basset, J.-M.; Copéret, C.; Hock, A. S.; Tonzetich, Z. J. and Schrock, R. R. Highly Active, Stable, and Selective Well-Defined Silica Supported Mo Imido Olefin Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1044–1045 (2007).
199. Mazoyer, E.; Merle, N.; De Mallmann, A.; Basset, J.-M.; Berrier, E.; Delevoye, L.; Paul, J.-F.; Nicholas, C. P.; Gauvin, R. M. and Taoufik, M. Development of the first well-defined tungsten oxo alkyl derivatives supported on silica by SOMC: towards a model of WO_3/SiO_2 olefin metathesis catalyst. *Chem. Commun.*, **46**, 8944 (2010).
200. Lassalle, S.; Jabbour, R.; Schiltz, P.; Berruyer, P.; Todorova, T. K.; Veyre, L.; Gajan, D.; Lesage, A.; Thieuleux, C. and Camp, C. Metal–Metal Synergy in Well-Defined Surface Tantalum–Iridium Heterobimetallic Catalysts for H/D Exchange Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 19321–19335 (2019).
201. Ebelmen, M. *Comptes Rendus Académie Sci.*, **21**, 502 (1845).
202. Brinker, C. J. and Scherer, G. W. *Sol-Gel Science*. (1989).
203. Livage, J.; Sanchez, C.; Henry, M. and Doeuff, S. *Solid State Ion.*, **32**, 633 (1989).
204. Ishida, H. and Kumar, G. *Molecular Characterization of Composite Interfaces*, Vol. 1 edition, Springer, (1989).
205. Banyai, L. and Stephan, W. K. World Scientific Publishing Company, vol. 2 (1993).
206. Artemyev, M. V.; Woggon, U.; Wannemacher, R.; Jaschinski, H. and Langbein, W. *Nano Lett.*, **1**, 309 (2001).
207. Winter, R.; Chan, J. B. and Frattini, R. *J. Non-Cryst. Solids*, **105**, 214 (1988).
208. Bernards, T. N. M.; van Bommel, M. J. and Jansen, J. A. J. *Journal Sol-Gel Sci. Technol.*, **13**, 749 (1998).

209. Sakka, S.; Tanaka, Y. and Kokubo, T. Hydrolysis and polycondensation of dimethyldiethoxysilane and methyltriethoxysilane as materials for the sol-gel process. *J. Non-Cryst. Solids*, **82**, 24–30 (1986).
210. Stein, A.; Melde, B. J. and Schrodin, R. C. Hybrid Inorganic±Organic Mesoporous Silicates-Nanoscopic Reactors Coming of Age. *Adv. Mater.*, **12**, 19, 1403-1419 (2000).
211. Lim, M. H. and Stein, A. Comparative Studies of Grafting and Direct Syntheses of Inorganic–Organic Hybrid Mesoporous Materials. *Chem. Mater.*, **11**, 3285–3295 (1999).
212. Besson, S.; Ricolleau, C.; Gacoin, T.; Jacquiod, C. and Boilot, J.-P. Highly ordered orthorhombic mesoporous silica films. *Microporous Mesoporous Mater.*, **60**, 43–49 (2003).
213. Aksın, Ö.; Türkmen, H.; Artok, L.; Cetinkaya, B.; Ni, C.; Büyükgüngör, O. and Ozkal, O. Effect of immobilization on catalytic characteristics of saturated Pd-N-heterocyclic carbenes in Mizoroki–Heck reactions. *J. Organomet. Chem.*, **691**, 3027–3036 (2006).
214. Lee, S.-M.; Yoon, H.-J.; Kim, J.-H.; Chung, W.-J. and Lee, Y.-S. Highly active organosilane-based N-heterocyclic carbene-palladium complex immobilized on silica particles for the Suzuki reaction. *Pure Appl. Chem.*, **79**, 1553–1559 (2007).
215. Tandukar, S. and Sen, A. N-heterocyclic carbene–palladium complex immobilized on silica nanoparticles Recyclable catalyst for high yield Suzuki and Heck coupling reactions under mild conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **268**, 112–119 (2007).
216. Stevens, P. D.; Li, G.; Fan, J.; Yen, M. and Gao, Y. Recycling of homogeneous Pd catalysts using superparamagnetic nanoparticles as novel soluble supports for Suzuki, Heck, and Sonogashira cross-coupling reactions. *Chem. Commun.*, 4435-4437 (2005).

217. Trilla, M.; Borja, G.; Pleixats, R.; Wong Chi Man, M.; Bied, C. and Moreau, J. J. E. Recoverable Palladium Catalysts for Suzuki-Miyaura Cross- Coupling Reactions Based on Organic-Inorganic Hybrid Silica Materials Containing Imidazolium and Dihydroimidazolium Salts. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2566–2574 (2008).
218. Polshettiwar, V.; Hesemann, P. and Moreau, J. J. E. Silica hybrid material containing Pd–NHC complex as heterogeneous catalyst for Mizoroki–Heck reactions. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 5363–5366 (2007).
219. Polshettiwar, V. and Varma, R. S. Pd–N-heterocyclic carbene (NHC) organic silica: synthesis and application in carbon–carbon coupling reactions. *Tetrahedron*, **64**, 4637–4643 (2008).
220. Polshettiwar, V. & Varma, R. S. Pd–N-heterocyclic carbene (NHC) organic silica: synthesis and application in carbon–carbon coupling reactions. *Tetrahedron* **64**, 4637–4643 (2008).
221. Köhler, K., Wagner, M. & Djakovitch, L. Supported palladium as catalyst for carbon–carbon bond construction (Heck reaction) in organic synthesis. *Catal. Today* **66**, 105–114 (2001).
222. Pröckl, S. S., Kleist, W., Gruber, M. A. & Köhler, K. In Situ Generation of Highly Active Dissolved Palladium Species from Solid Catalysts—A Concept for the Activation of Aryl Chlorides in the Heck Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 1881–1882 (2004).
223. Okumura, K., Nota, K., Yoshida, K. & Niwa, M. Catalytic performance and elution of Pd in the Heck reaction over zeolite-supported Pd cluster catalyst. *J. Catal.* **231**, 245–253 (2005).
224. Lim, M. H. and Stein, A. *Chem. Mater.*, **11**, 3285 (1999).
225. Samantaray, M. K.; Alauzun, J.; Gajan, D.; Kavitate, S.; Mehdi, A.; Veyre, L.; Lelli, M.; Lesage, A.; Emsley, L.; Copéret, C. and Thieuleux, C. Evidence for Metal–Surface

- Interactions and Their Role in Stabilizing Well-Defined Immobilized Ru–NHC Alkene Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 3193–3199 (2013).
226. Renom-Carrasco, M.; Mania, P.; Sayah, R.; Veyre, L.; Occhipinti, G.; Gajan, D.; Lesage, A.; Jensen, V. R. and Thieuleux, C. Supported Ru olefin metathesis catalysts via a thiolate tether. *Dalton Trans.*, **48**, 2886–2890 (2019).
227. Baffert, M.; Maishal, T. K.; Mathey, L.; Copéret, C. and Thieuleux, C. Tailored Ruthenium-N-Heterocyclic Carbene Hybrid Catalytic Materials for the Hydrogenation of Carbon Dioxide in the Presence of Amine. *ChemSusChem*, **4**, 1762–1765 (2011).
228. Romanenko, I.; Gajan, D.; Sayah, R.; Crozet, D.; Jeanneau, E.; Lucas, C.; Leroux, L.; Veyre, L.; Lesage, A.; Emsley, L.; Lacôte, E. and Thieuleux, C. Iridium(I)/N-Heterocyclic Carbene Hybrid Materials: Surface Stabilization of Low-Valent Iridium Species for High Catalytic Hydrogenation Performance. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 12937–12941 (2015).
229. Conley, M. P.; Drost, R. M.; Baffert, M.; Gajan, D.; Elsevier, C.; Franks, W. T.; Oshkinat, H.; Veyre, L.; Zagdoun, L.; Rossini, A.; Lelli, M.; Lesage, A.; Casano, G.; Ouari, O.; Tordo, P.; Emsley, L.; Copéret, C. and Thieuleux, C. A Well-Defined Pd Hybrid Material for the Z -Selective Semihydrogenation of Alkynes Characterized at the Molecular Level by DNP SENS. *Chem. - Eur. J.*, **19**, 12234–12238 (2013).

Chapitre 2 : Développement de complexes de type Pd-monoNHC – application en catalyse d'arylation régiosélective de l'indole en position C-3

Table des matières

2.1 Introduction	140
2.2 Synthèse des ligands.....	142
2.3 Synthèse des complexes de palladium monoNHC.....	146
2.4 Tests catalytiques	149
2.4.1. C-3 arylation de l'indole : Système K_2CO_3	149
2.4.2. C-3 arylation de l'indole : Système LiHMDS.....	151
2.5 Conclusion.....	154
2.6 Partie expérimentale.....	155
2.6.1. Synthèse des ligands.....	155
2.6.2. Synthèse des complexes de palladium	160
2.6.3. Tests catalytiques	165
2.7. Bibliographie.....	166

2.1 Introduction

À partir de la littérature, nous avons pu noter que beaucoup de systèmes catalytiques à base de palladium pour l'arylation régiosélective de l'indole font appel à des ligands basiques de type phosphines.¹ Or nous avons vu dans le chapitre précédent que la plupart de ces systèmes ont tendance à désactiver au cours de la réaction, limitant leurs performances catalytiques. En outre, ces systèmes ne permettent pas un parfait contrôle de la régiosélectivité. Le challenge réside donc dans la synthèse d'un ou plusieurs complexes plus robustes tout en contrôlant la régiosélectivité de la réaction d'arylation d'indole. Pour répondre à cela, nous avons décidé de substituer les ligands phosphines pour un ligand carbénique N-hétérocyclique (NHC). Comme montré dans la section I.2.1.2., les NHC sont des analogues des phosphines, cependant ils présentent le très grand avantage d'être synthétisables plus facilement et modifiables à façon *via* des réactions simples de chimie organique.²

Beaucoup de ces systèmes utilisent la simple triphénylphosphine comme ligand mais des limitations en termes de sélectivité et d'activité des catalyseurs ont poussés les chercheurs à se tourner vers des ligands phosphorés plus compliqués sans pour autant obtenir des complexes plus actifs dont les performances catalytiques pourraient justifier la synthèse de ligands aussi complexes. De plus, il n'y a pas de raisons claires et logiques qui justifient le développement et l'emploi de tels ligands. Quelques exemples sélectionnés de la littérature comme des travaux de Buchwald³, Ackermann⁴ ou encore Manabe⁵ sont présentés dans la Figure 82 et illustrent les propos précédents.

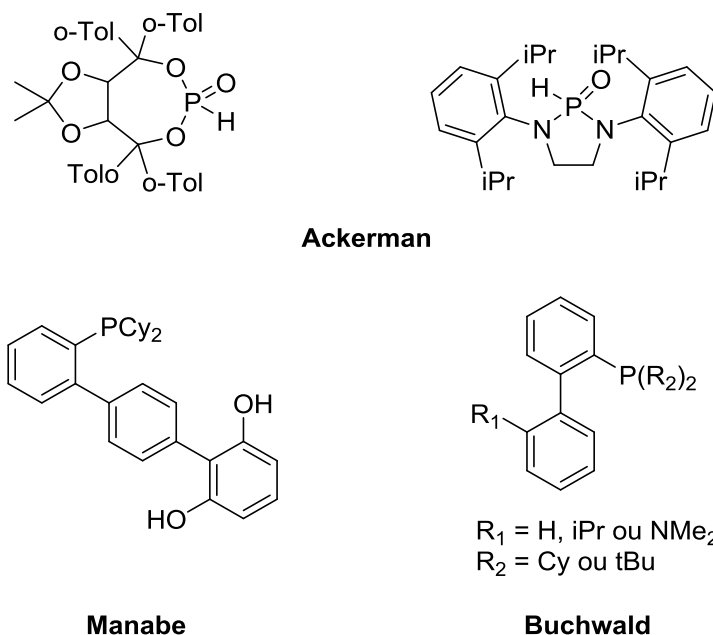


Figure 82: Exemples de ligands compliqués basés sur le phosphore tirés de la littérature.

Il existe des précédents dans la littérature concernant l'utilisation de complexes de palladium à base de NHC pour les réactions d'arylation d'indole mais leur sélectivité est différente de celle que nous recherchons. Les travaux de Nolan⁶ ont montré l'intérêt de l'emploi de ligands NHC pour l'arylation en position N tandis que les travaux de Sanford⁷ et Sames⁸ s'intéressent à l'arylation en position C-2 de l'indole libre ou protégé avec une fonction 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyl (SEM) (Figure 83). En terme d'activité catalytique, les systèmes de type Pd-phosphines sont en général plus performants avec des charges catalytiques inférieures pouvant aller jusqu'à 0.5 mol% contre 1 mol% pour les systèmes Pd-NHC.

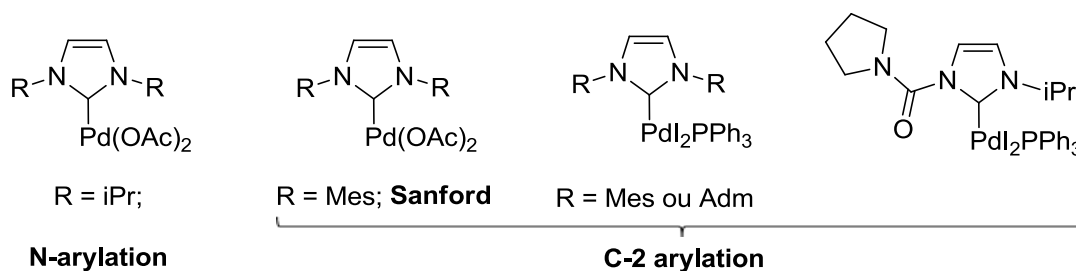


Figure 83: Exemples de complexes NHC palladium tirés de la littérature pour l'arylation de l'indole.

Nous chercherons donc à développer ici des complexes qui permettent d'inverser la régiosélectivité vers la position C-3 et qui soient suffisamment robustes et actifs pour pouvoir

réaliser l'arylation de l'indole avec des charges catalytiques très faibles. Dans ce chapitre, nous nous proposons de présenter les résultats obtenus avec les complexes moléculaires de palladium portant un ligand mono-NHC.

2.2 Synthèse des ligands

Nous avons construit notre étude sur la base de trois différents ligands : ils sont substitués par des groupements propyles ou mésityles. Le choix des substituants est important, les ligands à fort encombrement stérique permettent d'obtenir de meilleures sélectivités d'où notre choix pour des substituants aromatiques. Cependant il a été montré par les travaux de Mondal *et al.* que lorsque le groupement aromatique en question n'est pas substitué en position ortho, le palladium peut réaliser une insertion dans la liaison C-H aromatique sous certaines conditions (Figure 84).⁹ Nous avons donc choisi le groupement mésityle comme substituant afin d'éviter cette orthoméallation.

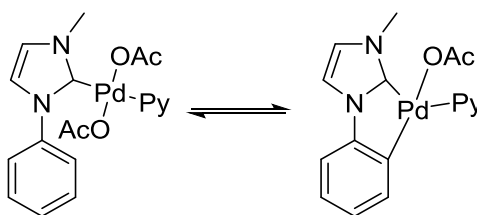


Figure 84 : Exemple d'insertion du palladium dans une liaison C-H aromatique.

Le second substituant que nous avons choisi est le groupement propyle. Le choix de ce groupement est intrinsèquement lié à l'hétérogénéisation du complexe sur silice. Des travaux réalisés au sein du laboratoire et notamment ceux de Samantaray *et al.* avec un catalyseur de ruthénium¹⁰ et ceux de Romanenko *et al.* avec un catalyseur d'iridium¹¹ ont montré que le fait de choisir un groupement flexible de type alkyle comme lien pour l'immobilisation avec le support silicique permettait la stabilisation du complexe par le surface de silice résultant en une augmentation importante de la productivité du catalyseur supporté alors qu'un bras plus rigide de type aromatique ne le permet pas (Figure 85).

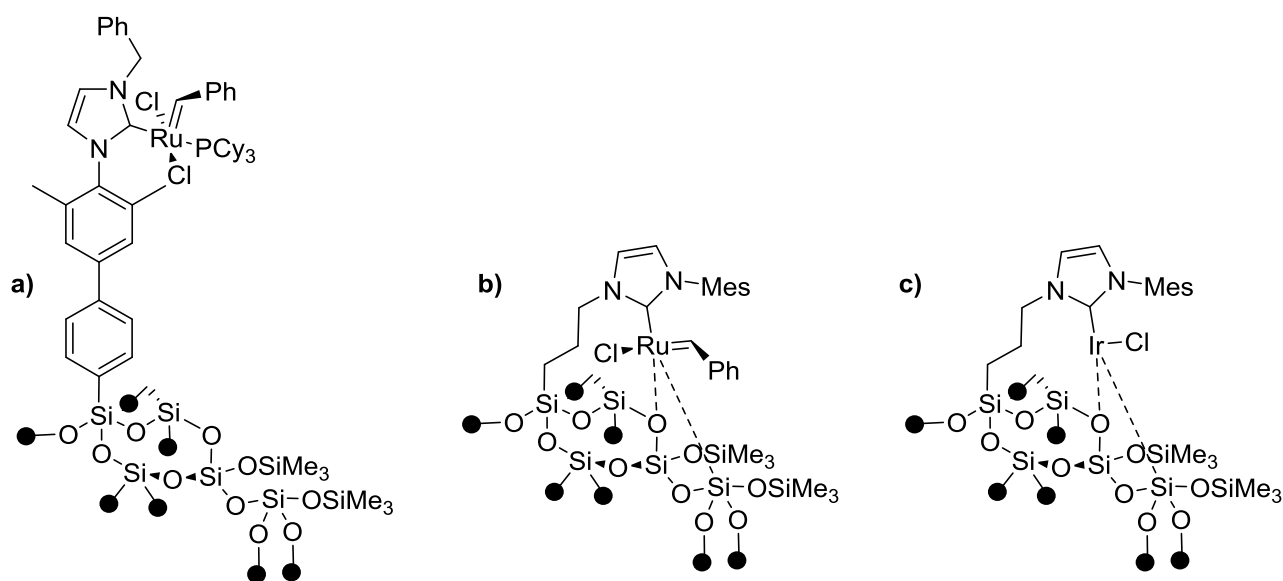


Figure 85 : Complexes supportés synthétisés au sein du laboratoire; a) complexe de Ru avec un bras aromatique rigide non stabilisé par la surface; b) et c) complexes de Ru et Ir portant un bras alkyl stabilisé par la surface.

Afin de réaliser une étude complète sur l'effet des substituants, nous nous sommes intéressés à deux ligands symétriques (**1** et **2**) ainsi qu'à un ligand dissymétrique **3**. Les trois ligands utilisés sont présentés en Figure 86.

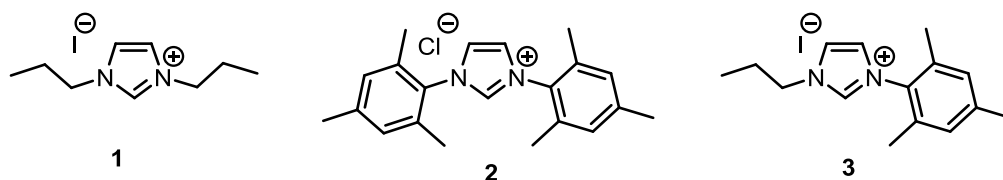


Figure 86 : Ligands mono-imidazolium d'intérêt pour notre étude.

Parmi les 3 ligands qui nous intéressent, le ligand **2** est disponible commercialement, nous avons donc synthétisé les deux autres. Le ligand **1** a été synthétisé en une seule étape à partir du propylimidazole et d'un excès d'iodopropane avec un excellent rendement de 95 % contrairement aux résultats publiés par Serpall *et al.* qui obtiennent un rendement plus modeste de 49 %.¹² Cette amélioration a été possible par simple changement de solvant (acétonitrile au lieu de l'acétone), permettant de chauffer la réaction à une température plus élevée. L'imidazolium **2** obtenu a été caractérisé par RMN de l'état liquide ¹H et ¹³C dont les

spectres présentent l'ensemble des signaux attendus qui sont en accord avec les données spectroscopiques sont en accord avec ce qui a été reporté.¹² Plus spécifiquement, nous avons pu observer sur le spectre RMN ¹H la présence d'un pic à 10.1 ppm correspondant au proton acide du cycle imidazolium situé sur l'atome de carbone entre les deux atomes d'azote. La présence d'un pic à 137 ppm en RMN ¹³C et correspondant à ce même atome de carbone entre les deux atomes d'azote vient confirmer l'obtention du produit voulu. Cette synthèse a pu être réalisée sur l'échelle de la dizaine de grammes sans perte de rendement.

Le ligand **3** est, quant à lui, synthétisé en 2 étapes comme résumé en Figure 87.

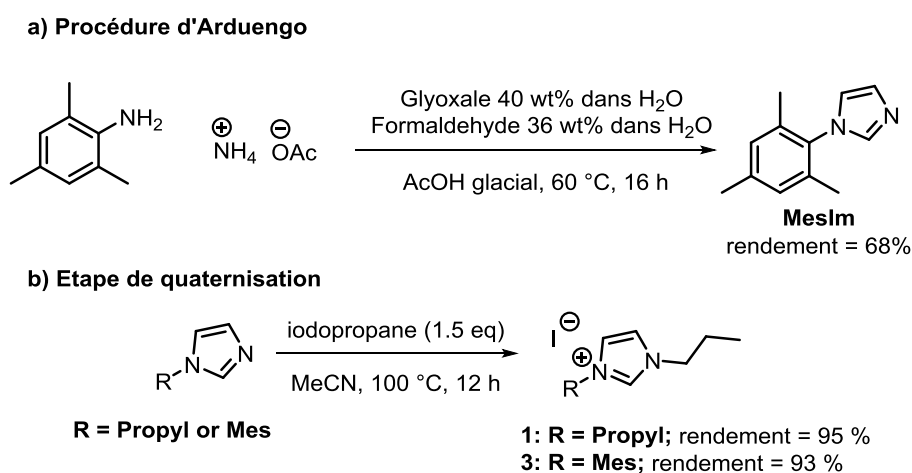


Figure 87 : Synthèse des ligands mono-imidazolium a) procédure d'Arduengo ; b) quaternisation des imidazoles substitués.

La première étape consiste en la synthèse de l'intermédiaire mésitylimidazole **V** via une réaction de type Arduengo entre la mésitylamine, l'acétate d'ammonium, le glyoxal et le paraformaldéhyde dans l'acide acétique glacial à 60 °C pendant 16 h.¹³ Le mécanisme de formation du mésitylimidazolium est présenté dans la Figure 88. La première étape est une double condensation pour former l'intermédiaire diimine **I**. La fonction imine substituée réagit ensuite avec le formaldéhyde pour donner l'iminium/imine **II** qui, après élimination d'acide acétique donne l'intermédiaire **III**. Celui-ci subit ensuite une cyclisation pour former l'oxyimidazoline **IV**. Finalement, l'élimination d'eau donne accès au mésitylimidazole **V**.

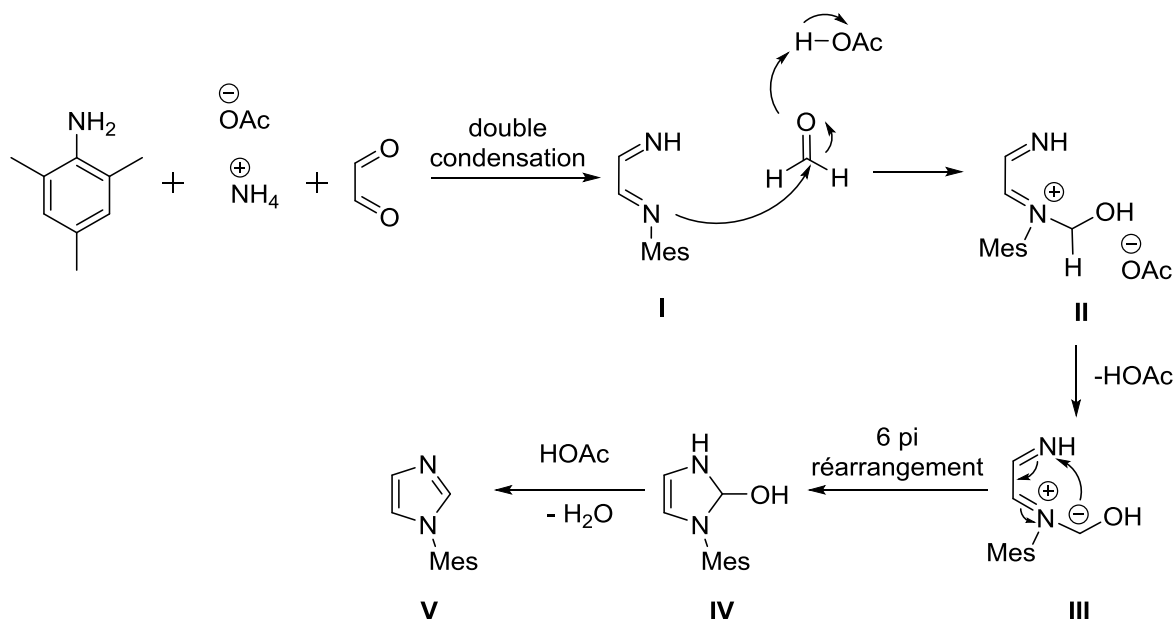
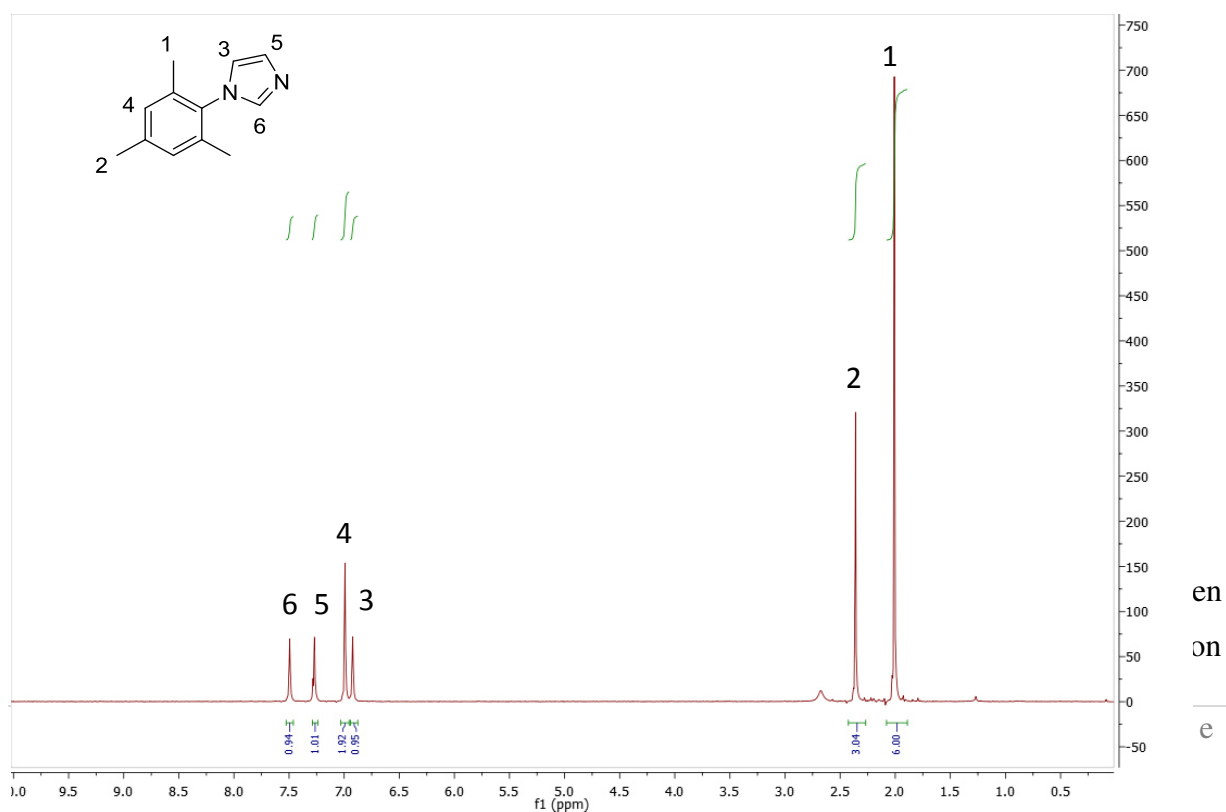


Figure 88 : Mécanisme de formation du mésitylimidazole

Le mésitylimidazole a été obtenu avec un rendement de 68 % proche de celui reporté dans la littérature (70 %).¹³ La synthèse peut aisément être réalisée sur une échelle pouvant aller jusqu'à 20 g avec un rendement similaire. La RMN ^1H est en accord avec ce qui est attendu avec les pics à 2.0 ppm, 2.3 ppm et 7.0 ppm qui correspondent aux substituants mésityles (groupements méthyles et H aromatiques) et les pics à 6.9 ppm, 7.25 ppm et 7.5 ppm qui correspondent protons du cycle imidazolium (Figure 89).



rendement de 96 %, en accord avec les travaux de Corma *et al.* qui décrivent des rendements allant jusqu'à 95 %.¹⁴

L'imidazolium **3** a été caractérisé par RMN ¹H et ¹³C et par spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS). À partir de la RMN ¹H, nous avons pu mettre en évidence la formation de l'imidazolium avec la présence d'un pic à 10.0 ppm correspondant au proton acide sur l'atome de carbone situé entre les deux atomes d'azote (Figure 90) et sur le spectre RMN ¹³C on observe la présence d'un pic à 141.5 ppm correspondant à l'atome de carbone de cycle imidazolium situé entre les deux atomes d'azote. Les données spectroscopiques sont donc en accord avec ceux de la littérature ¹⁴ et la synthèse a pu être réalisée sur une échelle d'une dizaine de grammes sans baisse du rendement.

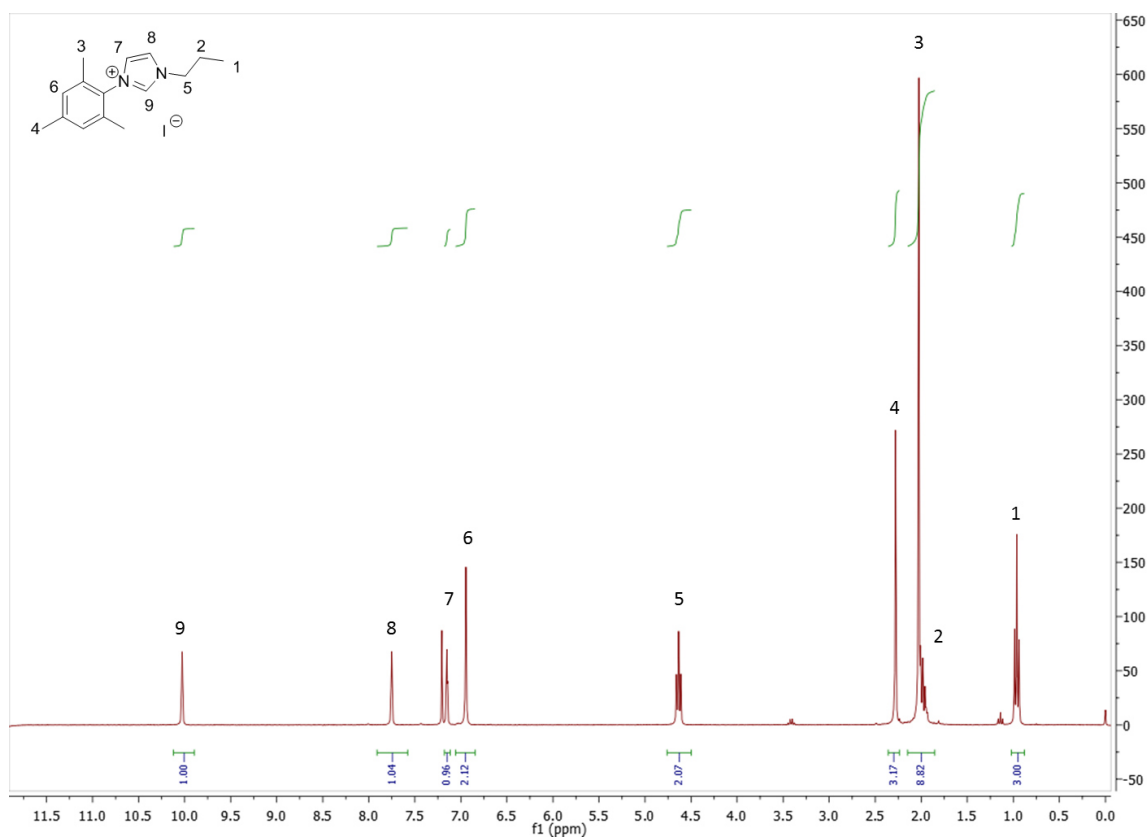


Figure 90 : RMN 1H du propyl-mésitylimidazole

2.3 Synthèse des complexes de palladium monoNHC

Avec ces ligands, nous avons synthétisé trois complexes de palladium en utilisant les conditions décrites par Flahaut *et al.*¹⁵ La première étape consiste en la formation des dimères de palladium **1'**-**3'**^[Pd] par réaction des sels d'imidazolium avec l'acétate de palladium (1 eq.) en présence de tert-butoxyde de potassium (1 eq.) comme base et d'iodure de sodium (4 eq.) comme additif (Figure 91). L'iodure de potassium formé au cours de la réaction est éliminé par filtration puis le résidu obtenu est dissous dans un minimum de CH₂Cl₂ afin de précipiter les impuretés présentes. Le filtrat obtenu est ensuite directement utilisé dans l'étape suivante sans isolation du dimère formé.

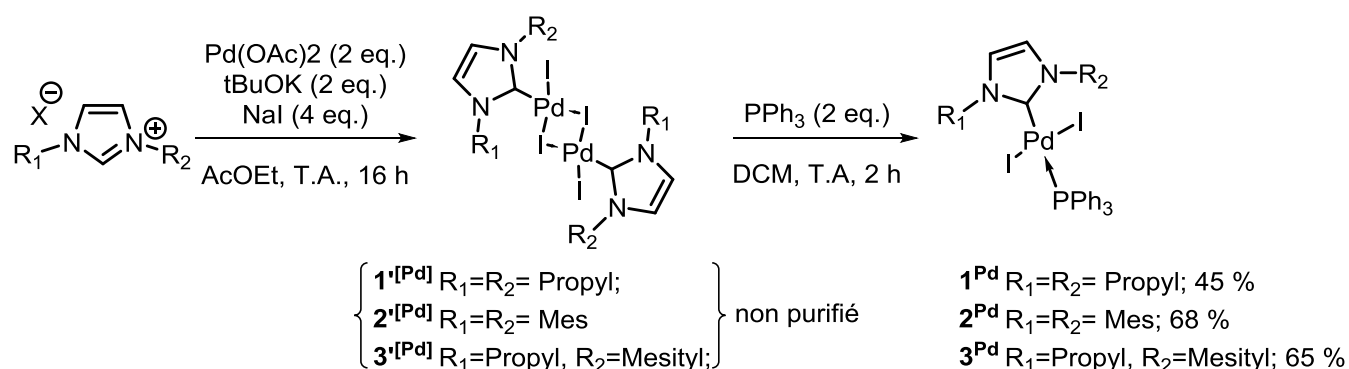


Figure 91 : Synthèse des complexes de palladium monoNHC.

Le complexe de palladium est ensuite obtenu par clivage au moyen de la triphénylphosphine. L'intermédiaire est dissous dans le dichlorométhane puis deux équivalents de triphénylphosphines sont ajoutés et agités 2 h à température ambiante suite à quoi le mélange est directement versé sur une colonne chromatographique de gel de silice et élué avec un mélange AcOEt : éther de pétrole (3 :7). Le complexe **1**^{Pd} est obtenu avec un rendement correct de 45 % mais aucune publication de la littérature n'est disponible pour comparer. Pour ce qui est du complexe **2**^{Pd}, les travaux de Touré *et al.*⁸ reportent un rendement de 6 % après purification cependant nous avons été en mesure d'obtenir un rendement de 68 % en décidant de ne pas purifier l'intermédiaire **2'**^[Pd]. Le complexe **3**^{Pd} est obtenu avec un rendement correct de 65 %, malheureusement aucuns travaux de la littérature n'a permis de comparer ce résultat. Il est à noter que les synthèses ont été réalisées sur 100 mg de ligand et que la montée en échelle a conduit à des diminutions des rendements de 10 % pour le complexe **1**^{Pd} qui passe de 45% à 35 % et le rendement diminue de 15 % pour le complexe **2**^{Pd} qui passe de 68 % à 53 %.

Les complexes ont été caractérisés par RMN de l'état liquide ^1H , ^{13}C et ^{31}P et par spectrométrie de masse à haute résolution. Les RMN du proton et du carbone sont en accord avec ce qui est attendu : disparition du signal vers 9-10 ppm en RMN ^1H correspondant au proton acide de l'imidazolium et apparition d'un signal à 180 ppm en RMN ^{13}C correspondant au carbène lié au palladium. L'une des caractérisations importantes a été la RMN du phosphore pour s'assurer que le ligand phosphine était bien coordonné au Palladium sous sa forme phosphine et non oxyde de phosphine. Le pic obtenu à 15.09 ppm (Figure 92.a) atteste de la formation du complexe désiré puisque l'oxyde de triphénylphosphine a un déplacement chimique situé à 29.5 ppm dans le CDCl_3 (Figure 92.b).

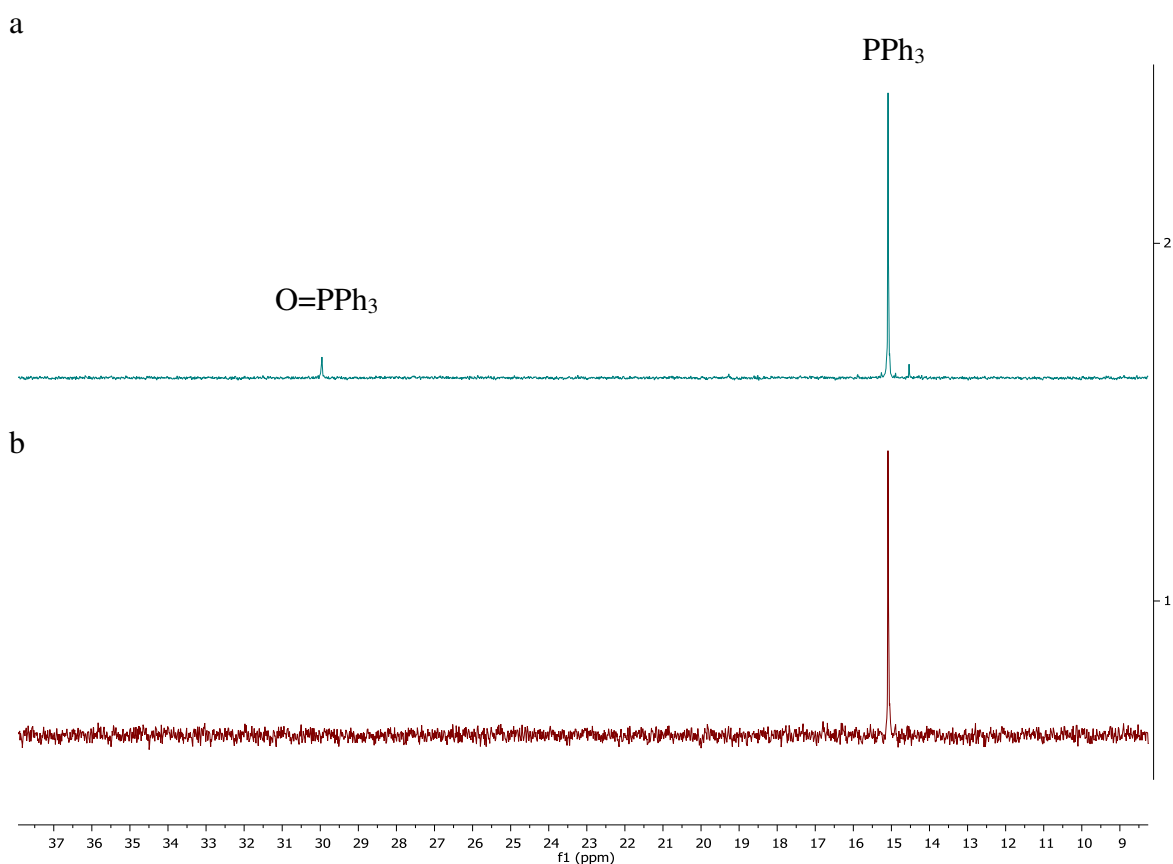


Figure 92 : Spectre RMN ^{31}P du complexe 3^{Pd} a) RMN ^{31}P du complexe après 6 mois à l'air; b) RMN ^{31}P du complexe frais.

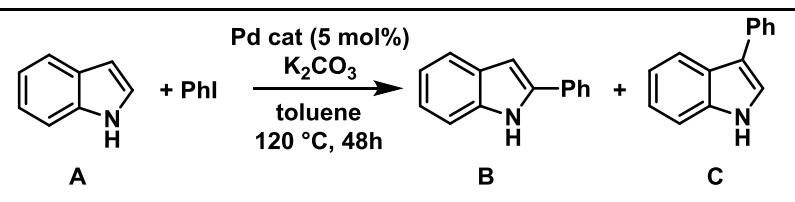
Après nous être assurés que les complexes synthétisés étaient bien ceux désirés, nous avons évalué leur activité dans la réaction d'arylation d'indole.

2.4 Tests catalytiques

2.4.1. C-3 arylation de l'indole : Système K_2CO_3

Les conditions utilisées pour les tests en réaction d'arylation de l'indole sont celles reportées par Bellina *et al.* comme illustré dans le tableau 1.¹⁶ L'indole (1 équiv.) réagit avec l'iodobenzène (1.2 équiv.) en présence de carbonate de potassium comme base (2.2 équiv.). Le solvant utilisé est le toluène à 120 °C et la réaction est réalisée pendant 48 h. Les activités des catalyseurs ont été déterminées par GC-FID en utilisant le dodécane comme standard interne et les rendements donnés sont les rendements déterminés par GC. L'ensemble des résultats obtenus est reportés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Tableau 6: Évaluation de l'effet des substituants du NHC sur l'activité catalytique des complexes de palladium pour la réaction d'arylation d'indole.



Reaction scheme: Indole (A) + PhI $\xrightarrow[\text{toluene, 120 °C, 48h}]{\text{Pd cat (5 mol%), K}_2\text{CO}_3}$ 3-phenylindole (B) + 2-phenylindole (C)

#	Catalyseur	Charge catalytique	Conversion	Rendement vers C	TON vers le produit C	Sélectivité en produit C
1	$Pd(OAc)_2$	5 mol%	95 %	95 %	19	100 %
2	1^{Pd}	5 mol%	30 %	26 %	6	85 % ^a
3	2^{Pd}	5 mol%	40 %	40 %	8	100 %
4	3^{Pd}	5 mol%	45 %	40 %	9	100 %
5	3^{Pd}	1 mol%	10 %	40 %	10	100 %

Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol d'iodobenzène, 1 mmol de carbonate de potassium (2 equiv.), 5 mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène. Reflux pendant 48 h. ^b Le seul autre produit observé est celui d'arylation en position C-2 i.e. le produit **B**.

À partir des résultats obtenus, plusieurs observations ont pu être faites : tous les complexes synthétisés sont actifs dans la réaction visée et donnent des conversions allant de 30 à 45 %. Il est important de noter que les chromatogrammes ne présentent les signaux correspondant aux

réactifs de départ et aux produits d'arylation de l'indole sans observation du produit issus de l'homocouplage (Ph-Ph) de l'iodobenzène.

Comme attendu, les substituants des ligands NHC jouent un rôle important sur les sélectivités obtenues : les ligands les plus encombrés donnent 100 % de sélectivité vers le produit d'arylation d'indole en position C-3 i.e. le produit **C** (entrées 3 et 4) tandis que le ligand substitué par des groupements propyles donne une sélectivité plus modeste de 85 %, les 15 autres pourcents étant de produit d'arylation en position C-2 appelé **B** (entrée 2). L'utilisation d'un ligand NHC dissymétrique augmente aussi très légèrement l'activité du complexe (entrée 4). Cependant, il est important de noter la formation d'un dépôt noir correspondant à un agrégat de palladium métallique issu de la décomposition du complexe en cours de réaction.

Le fait de travailler à une charge de catalyseur aussi importante (5 mol%) peut être l'un des facteurs de la rapide désactivation du catalyseur.¹⁷ Dans le but de réduire ce phénomène, une expérience (entrée 5) a été réalisée avec une charge de catalyseur plus faible (1 mol%) mais sans amélioration notable des performances catalytiques (TON = 10 ; sélectivité = 100%).

Pour permettre de comparer les résultats obtenus, une expérience a été réalisée en reproduisant les conditions de la littérature (entrée 1). Les résultats obtenus sont bien supérieurs à ceux de nos complexes puisque qu'une conversion de 95 % est obtenue alors que le meilleur complexe (**3^{Pd}**) permet d'atteindre une conversion de seulement 45 %. Pour mieux comprendre ces résultats, nous avons fait un suivi cinétique de la réaction avec le complexe nouvellement synthétisé **3^{Pd}** et le système composé d'acétate de palladium et triphénylphosphine (Figure 93). Pour cela deux expériences ont été réalisées, le réacteur en verre classiquement utilisé a été échangé pour un tube de Schlenk muni d'un condenseur. Des échantillons ont été prélevés toutes les heures pendant 10 h puis l'échantillonnage a été espacé jusqu'à 48 h. On remarque que les deux catalyseurs ont des comportements similaires aux premières heures de la réaction, tous deux ne présentent pas de période d'induction mais se désactivent au bout de 10 heures. Bien que les deux systèmes aient des comportements similaires, le complexe synthétisé se désactive plus vite conduisant à une conversion maximale de seulement 35 %. La formation de palladium métallique est également visible lors de ce test au bout de seulement 8 heures de réaction. Le système Pd(OAc)₂/PPh₃ se désactive également mais il atteint une conversion supérieure de 82 %.

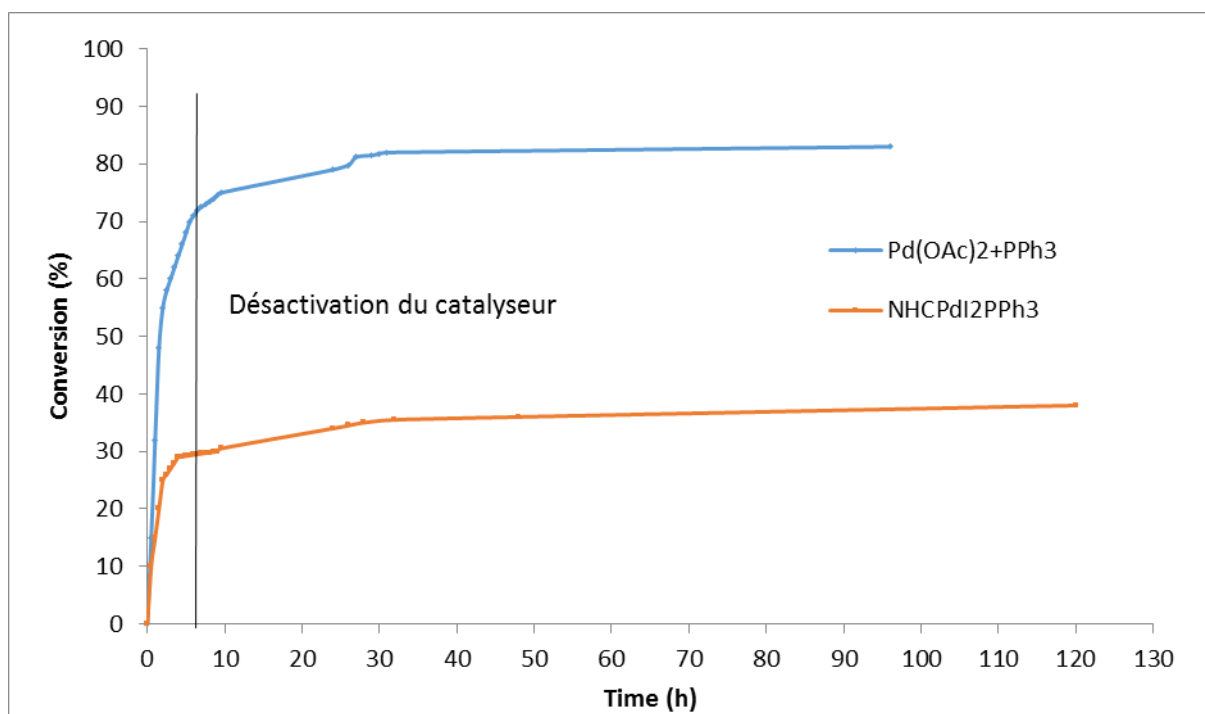


Figure 93: Étude cinétique de l'arylation d'indole, comparaison du système synthétisé à la littérature

Grâce à ces expériences, nous pouvons conclure que l'ajout d'un ligand NHC dans la sphère de coordination du palladium ne produit pas l'effet escompté en termes de stabilisation, ne permettant pas l'augmentation des performances catalytiques des complexes obtenus.

2.4.2. C-3 arylation de l'indole : Système LiHMDS

Dans le même temps, avec l'aide de nos collaborateurs à l'IRCELYon (Dr. Yorck Mohr, Dr. Florian Wisser et Dr. Jérôme Canivet) une évaluation des conditions (nature et nombre d'équivalents de bases, type de solvants, températures de réaction, temps de réaction, charges en palladium...) a été réalisé afin d'améliorer les résultats en catalyse utilisant l'acétate de palladium seul comme catalyseur. Plus de 200 conditions différentes ont ainsi été testées et des conditions expérimentales particulières ont été trouvées avec le remplacement du carbonate de potassium par le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (Figure 94).¹⁸

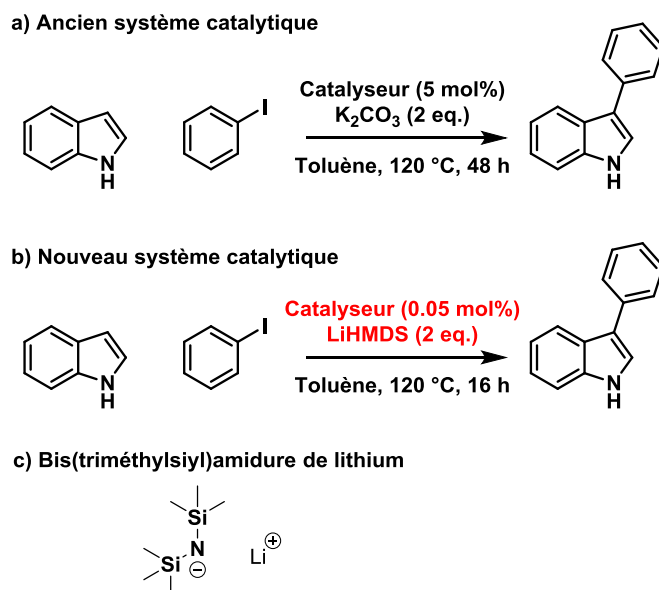


Figure 94: Comparaison des deux systèmes catalytiques : a) système catalytique original utilisant le carbonate de potassium comme base ; b) nouveau système catalytique développé ; c) structure du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium.

Le Tableau 7 compare les résultats obtenus pour les deux conditions expérimentales. Il est important de noter que le simple changement base a permis d'abaisser la charge catalytique de 5 mol% à 0.05 mol% et moins. Avec cette nouvelle base, on obtient des activités jusque-là inégalées : TON de 1800 soit 40 fois plus que ce qui a été reporté à ce jour dans la littérature. Et, chose importante, nous avons conservé la sélectivité de 100 % pour la position C-3. Une conversion non complète (90 %) peut être expliquée par le fait que le produit de réaction (sel de 3-phénylindole de lithium) précipite au cours de la réaction ce qui empêche une bonne agitation du milieu et peut conduire à la rétention des réactifs ou/et du palladium dans le solide.

Tableau 7: Comparaison des deux systèmes catalytiques

#	Base	Charge	Temps	Conversion	TON vers C	Sélectivité

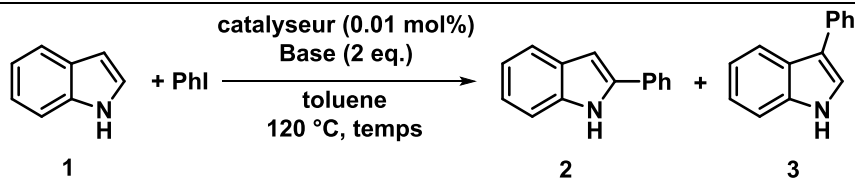
catalytique					vers C	
1	K ₂ CO ₃	5 mol%	48 h	95 %	19	100 %
2	LiHMDS	0.05 mol%	16 h	90 %	1800	100 %
3	LiHMDS	0.01 mol%	16 h	45 %	4500	100 %
4	LiHMDS	0.01 mol%	72 h	45 %	4500	100 %

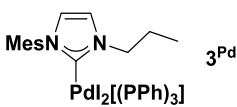
^a Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1 mmol de base, x mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène. Reflux pendant y h.

Suite à ce résultat remarquable (conversion presque complète de l'indole de départ avec une charge catalytique de 0.05 mol%), nous avons baissé la charge en palladium à 0.01 mol % et réalisé un nouveau test catalytique. Une conversion de 45 % au bout de 16 heures a été obtenue (entrée 3). N'ayant pas réussi à dépasser 50 % de conversion, un nouveau test a été réalisé en prolongeant le temps de réaction à 72 heures mais la conversion n'a pas augmenté. Nous en avons donc conclu que l'acétate de palladium non stabilisé par un ligand se désactivait pendant les 16 premières heures de la réaction. Malheureusement, aucune cinétique de la réaction n'a pu être réalisée car, comme décrit précédemment, le produit de la réaction précipite.

À la vue des informations tirées de ces expériences, nous avons décidé d'évaluer notre complexe **3^{Pd}** avec ces nouvelles conditions de catalyse et de comparer ses performances avec à celles obtenues avec le palladium non stabilisé. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Comparaison entre le Pd(OAc)₂ et du complexe de palladium 3^{Pd} pour l'arylation d'indole



#	Catalyseur	Charge catalytique	Temps	Conv.	Rendement vers C	TON vers C	Sélectivité vers C
1	Pd(OAc) ₂	0.01 mol%	16 h	45 %	45 %	4500	100 %
2		0.01 mol%	72 h	45 %	45 %	4500	100 %
3	 3 ^{Pd}	0.01 mol%	16 h	18 %	18 %	1800	100 %
4		0.01 mol%	72 h	25 %	25 %	2500	100 %

^a Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1 mmol de base, 0.01 mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène. Reflux pendant 16 ou 72 h.

Lorsque l'on compare les résultats catalytiques obtenus après 16h de réaction (entrées 1 et 3), on voit que le complexe monoNHC-Pd(II) 3^{Pd} est beaucoup plus lent que le Pd(OAc)₂ seul avec une conversion de seulement 18 % (vs 45 % pour le Pd(OAc)₂), ce qui pourrait indiquer que le système est plus stable. Cependant, après 72 h de réaction, nous remarquons que le complexe 3^{Pd} n'a pas eu l'activité espérée puisqu'une conversion de seulement 25 % a été atteinte (vs 45 % pour le Pd(OAc)₂). Encore une fois, il a été noté qu'un dépôt de particules noires s'est formé sur les parois du réacteur dû à la décomposition du complexe de palladium.

2.5 Conclusion

En conclusion, nous avons réalisé la synthèse de différents sels d'imidazolium symétriques et dissymétriques avec de très bons rendements sur des échelles jusqu'à la dizaine de grammes. À partir de ces sels, trois complexes de palladium ont été synthétisés avec des rendements

proches de ceux obtenus dans la littérature et ceux-ci ont été caractérisés afin de s'assurer de la présence du ligand NHC et de la phosphine non oxydée dans la sphère de coordination du palladium.

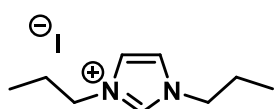
Les tests catalytiques ont montré que les trois complexes sont actifs dans la réaction visée et nous avons réussi à obtenir la régiosélectivité attendue. Nous avons mis en évidence que la régiosélectivité est intrinsèquement liée aux substituants du ligand car les groupements mésityles à forte gêne stérique donnent des sélectivités supérieures (100 %) à celle obtenue avec les substituants propyles (85 %).

Les résultats suggèrent également le possible intérêt à utiliser un ligand dissymétrique car celui-ci donne une activité légèrement accrue tout en gardant une régiosélectivité de 100 %.

Le complexe **3^{Pd}** n'a cependant pas montré la stabilité attendue puisque les tests catalytiques ont mis en évidence sa rapide désactivation. Afin de remédier à cela, nous avons décidé de développer des ligands bidentates plus coordinants comme plateforme pour développer de nouveaux complexes de palladium dont la stabilité pourrait être supérieure.

2.6 Partie expérimentale

2.6.1. Synthèse des ligands



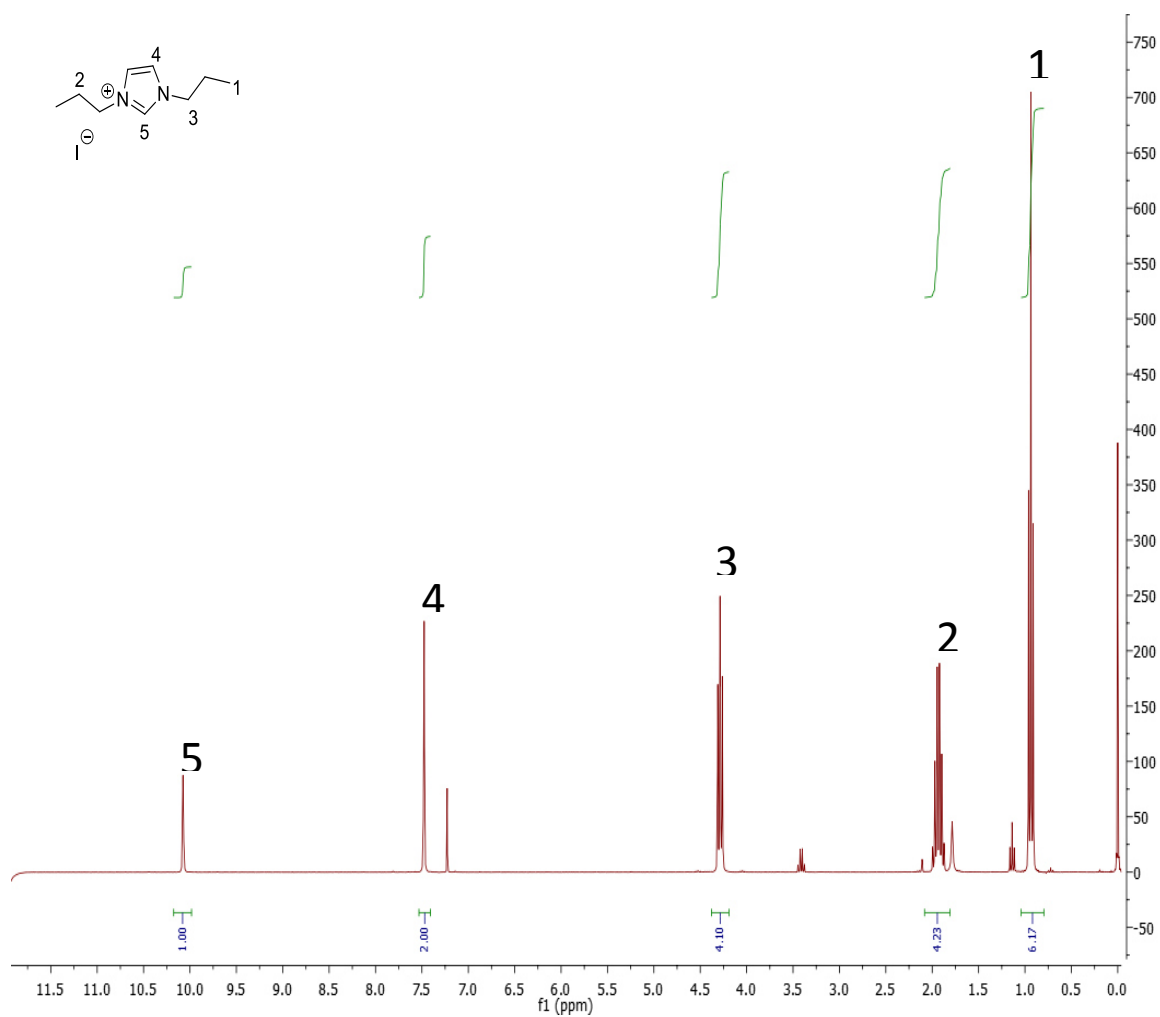
Iodure de 1,3-dipropyylimidazolium **1**

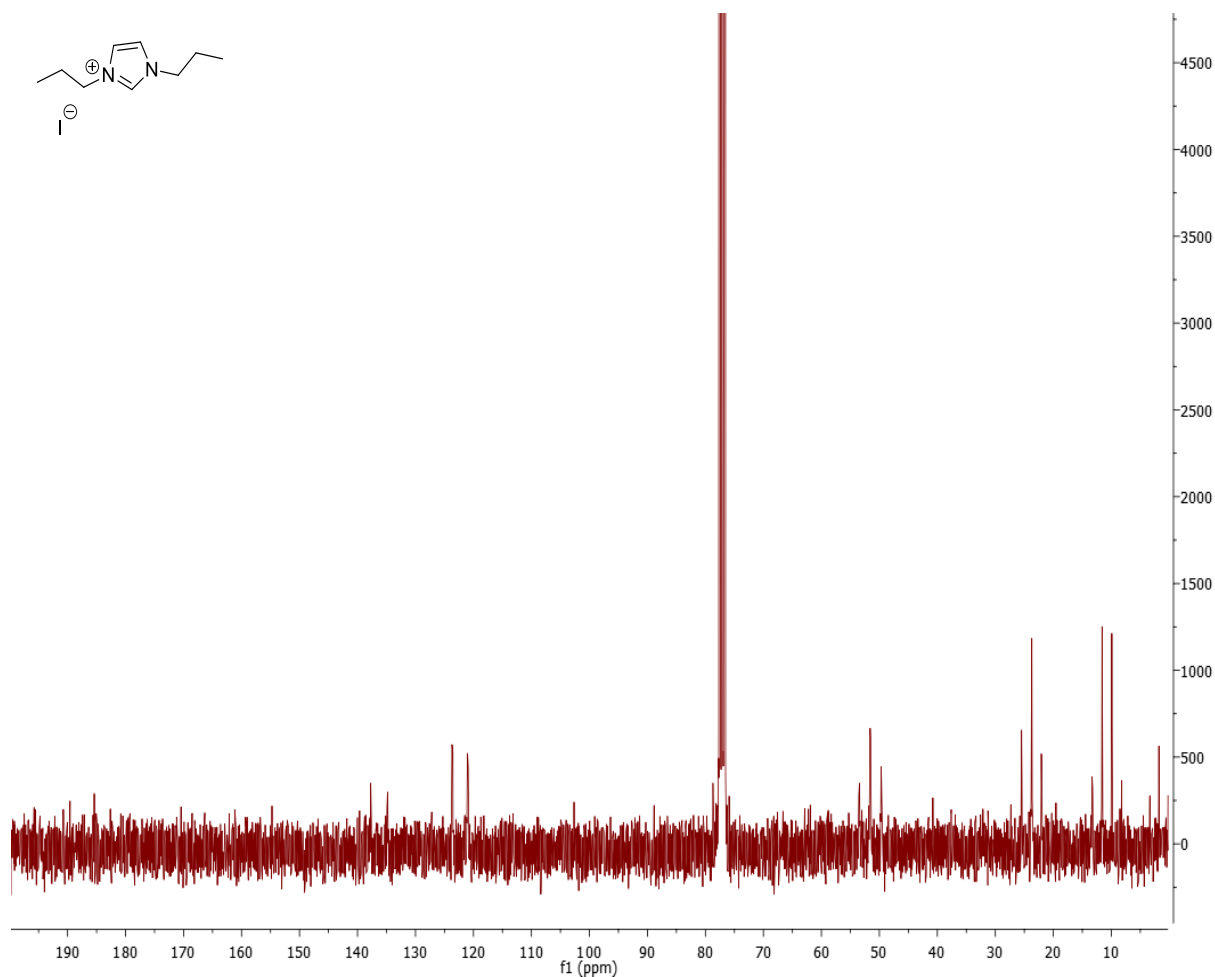
Le propylimidazole (5 mL, 45 mmol) et l'iodopropane (8.8 mL, 90 mmol, 2 eq.) dissous dans 30 mL d'acétonitrile sont chauffés à 100 °C pendant 16 h. Les composés volatiles sont éliminés sous pression réduite. Le résidu est repris avec un minimum d'éther diéthylique et soniqué pour obtenir un solide. Ce dernier est filtré et lavé avec 30 mL d'éther pour obtenir une poudre blanche (6.54 g, 0.043mmol) qui a été caractérisée par RMN ¹H & ¹³C et ESI-HRMS.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 10.12 (s, 1H, imidazolium), 7.44 (q, $J = 1.7$ Hz, 2H, aromatique imidazolium), 4.28 (dd, $J = 7.9, 6.8$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.93 (h, $J = 7.4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$);

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 136.1, 122.5, 51.3, 23.6, 10.4;

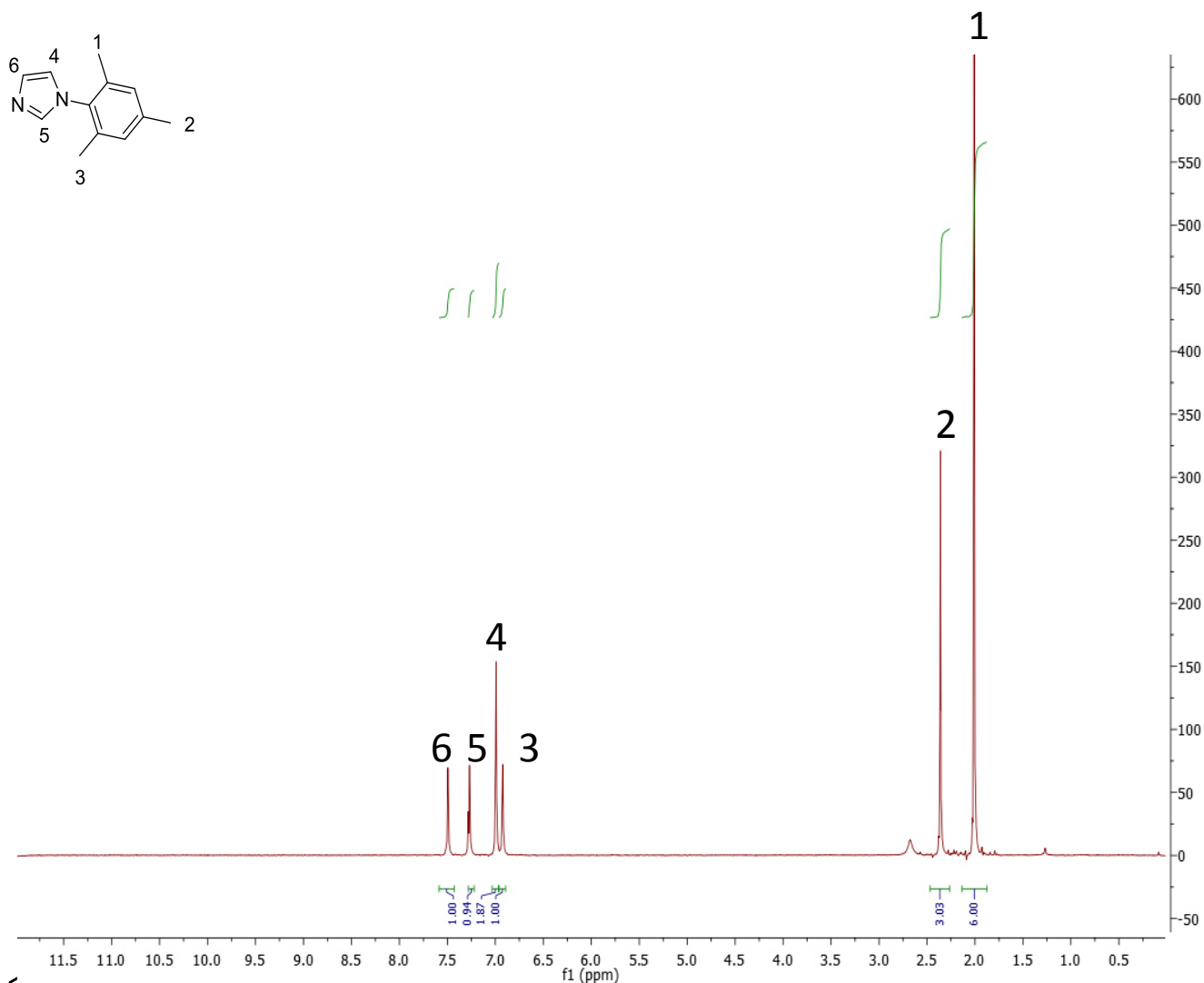
HRMS (ES1+): m/z 153.1378 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2^+$), calculated 153.1386.





Le mésitylimidazole est synthétisé sur une échelle de 30 g en se basant sur la procédure publiée par Occhipinti et al..^{Erreur ! Signet non défini.} La purification a cependant été modifiée. Au lieu de réaliser une purification du produit sur colonne de gel de silice, le solide est dissout dans un mélange AcOEt/Ether de pétrole (7 :3) puis agité avec du charbon actif ainsi que de la silice pendant une heure à température ambiante. La silice et le charbon actif sont ensuite filtrés et lavés avec de l'AcOEt et le filtrat est évaporé pour donner un solide marron clair. Le résidu est ensuite sublimé sous vide pour donner une poudre microcristalline blanche (21 g, 70 %). Cette poudre a été caractérisée par RMN ¹H.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.49 (s, 1H, N=CH-N), 7.27 (s, 1H, N-CH=CH-N), 6.99 (s, 2H, aromatique mésityle), 6.92 (s, 1H, N-CH=CH-N), 2.36 (s, 3H, CH₃-para), 2.00 (s, 6H, CH₃-ortho).



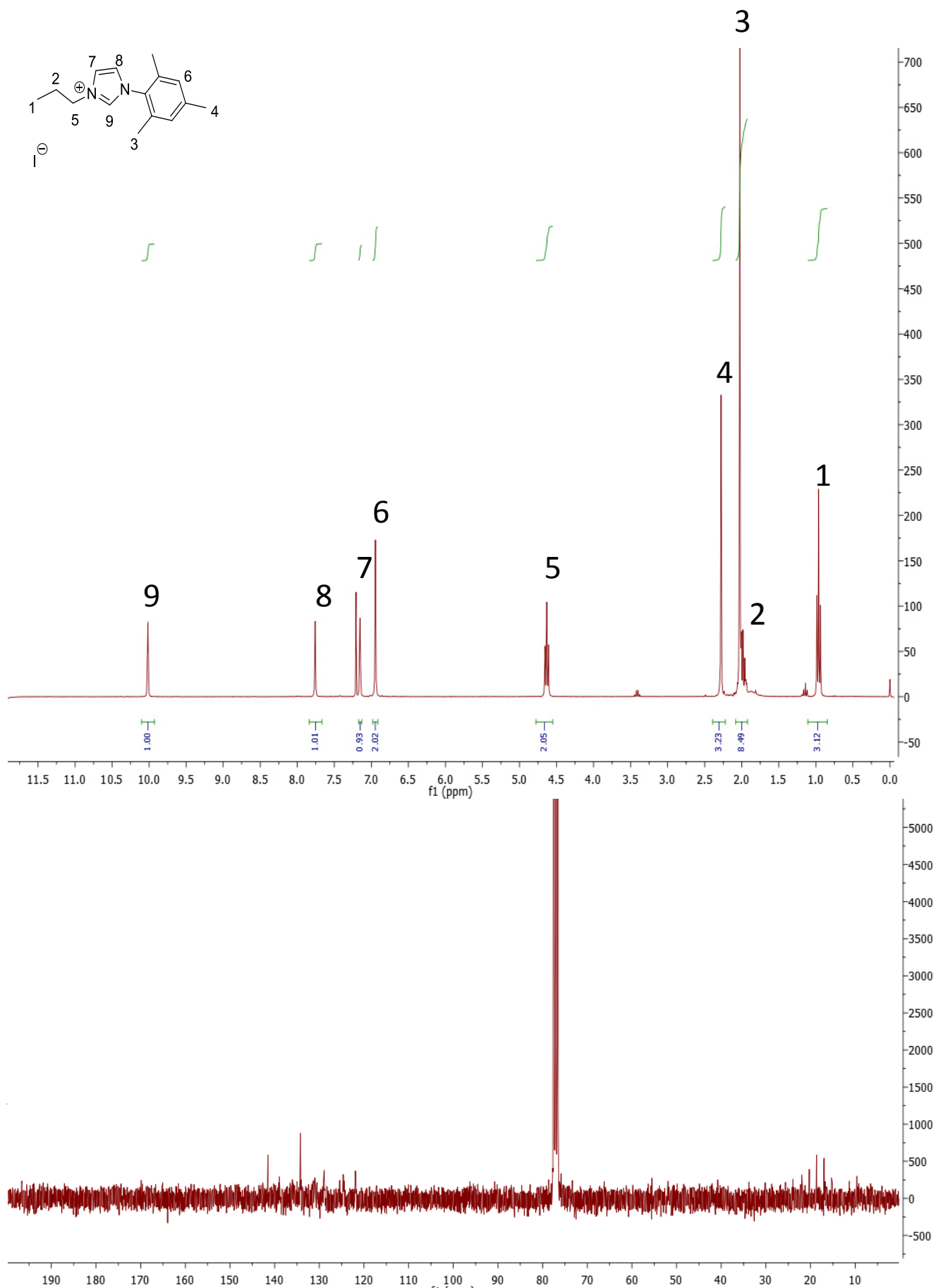
Iodure de propylmesitylimidazolium 3

Le mésitylimidazole (1 g, 5.4 mmol) et l'iodopropane (1.04 mL, 11 mmol, 2 eq.) dans 30 mL d'acétonitrile sont chauffés à 100 °C pendant 16 h. Les composés volatiles sont éliminés sous pression réduite et le résidu est repris avec un minimum d'éther diéthylique et soniqué pour donner un solide. Ce dernier est ensuite filtré et lavé avec 30 mL d'éther pour obtenir une poudre blanche (1.78 g, 93 %) qui a été caractérisé par RMN ¹H & ¹³C et ESI-HRMS.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10.03 (s, 1H, imidazolium), 7.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, ImH), 7.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, ImH), 6.95 (s, 2H, aromatique mésityle), 4.63 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃-para), 2.03 (s, 6H, CH₃-ortho), 2.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂-CH₂-CH₃);

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 141.4, 137.2, 134.3, 130.6, 129.7, 123.5, 123.2, 51.6, 23.8, 20.9, 17.6, 10.3;

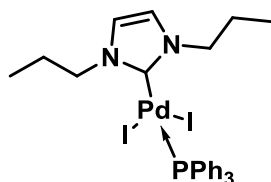
HRMS (ES1+): m/z 228.1699 ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2^+$), calculated 228.1699.



2.6.2. Synthèse des complexes de palladium

Procédure générale pour la synthèse des complexes 1-3^{Pd}:

Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte, sont dissous l'acétate de palladium, l'iode de sodium et le ligand dans du THF anhydre. Le mélange est agité pendant 5 minutes à température ambiante puis une solution de tBuOK dans le THF est ajoutée au goutte à goutte avec un pousse seringue sur une période de 30 minutes sous flux d'argon. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 8 h à l'abri de la lumière puis purifié sur une petite colonne de silice (pour filtrer le KCl formé) et élué avec du THF. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le solide est ensuite dissout dans le minimum de DCM sec puis une solution de PPh₃ dans le DCM est ajoutée au goutte à goutte et le tout est agité pendant 2 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite directement versé sur une colonne de silice et élué avec du DCM pour obtenir une fraction jaune orange qui est ensuite évaporée pour donner un solide jaune-orange. Ce solide est analysé par RMN ¹H, ¹³C et HRMS.



Synthèse du complexe de palladium (II) 1^{Pd}

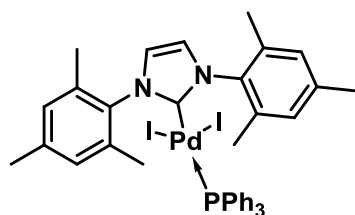
1 (100 mg, 0.35 mmol), Pd(OAc)₂ (66 mg, 1 eq.), NaI (176 mg, 4 eq.), KOtBu (66 mg, 1eq. dans 5 mL de THF). Poudre microcristalline orange, 186 mg (Rdt = 45 %);

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.55 – 7.27 (m, 15H, PPh₃), 6.99 (s, 2H, ImH), 4.32 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂-CH₂-CH₃);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 179.8, 136.34, 135.30, 135.16, 133.54, 129.87, 129.84, 129.21, 127.52, 127.39, 124.68, 54.14, 23.03, 21.75, 21.23, 11.48, 1.03 ;

RMN ³¹P (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 15.13 ;

HRMS (ES1+): m/z : 648.0346 ($C_{27}H_{32}N_2IPd$), calculé 648.0383 ;



Synthèse du complexe de palladium (II) **2**^{Pd}

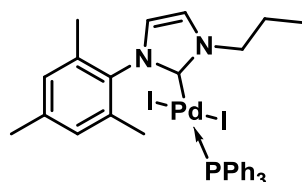
2 (100 mg, 0.29 mmol), Pd(OAc)₂ (80 mg, 1 eq.), NaI (214 mg, 4 eq.), KOtBu (80 mg, 1 eq. dans 5 mL de THF). Poudre microcristalline jaune, 125 mg (Rdt = 68 %);

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.55 – 7.27 (m, 15H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.63 – 4.06 (m, 2H), 2.30 – 1.96 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ;

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.2, 164.3, 138.9, 136.6, 136.4, 135.8, 135.7, 134.7, 134.2, 129.9, 129.6, 127.5, 127.4, 124.7, 124.65, 22.7, 21.9 ;

RMN ³¹P (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 15.21 ;

HRMS (ES1+): m/z : 800.0991 ($C_{39}H_{40}N_2IPd$), calculé 800.1009 ;



Synthèse du complexe de palladium (II) **3**^{Pd}

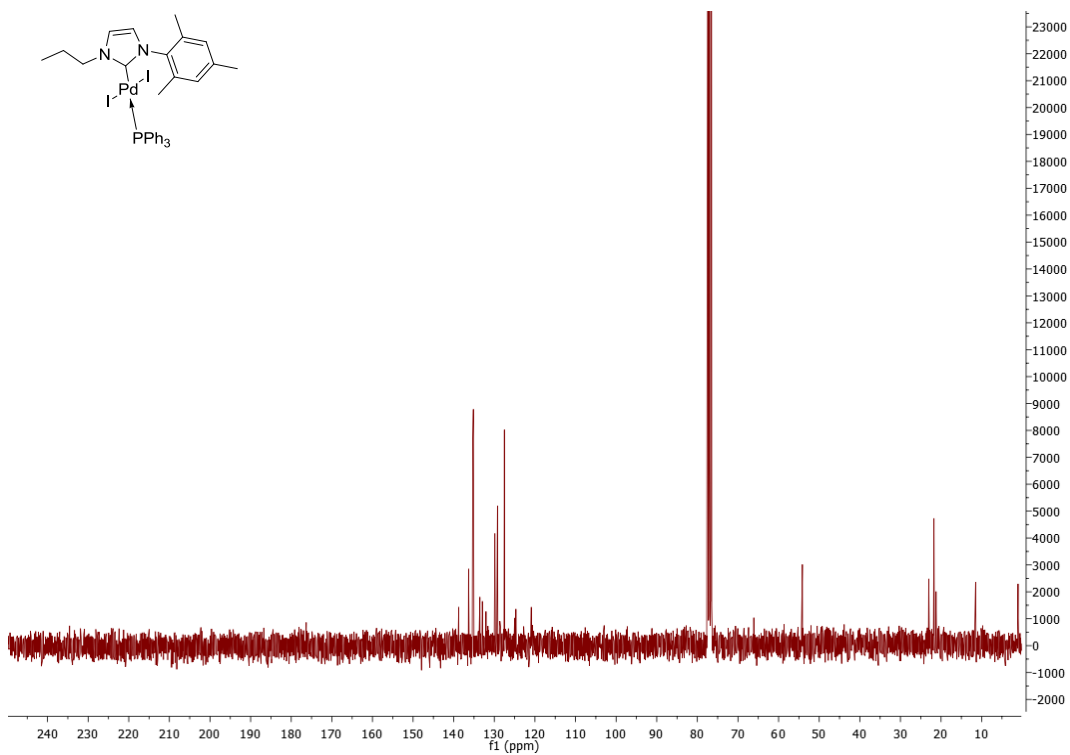
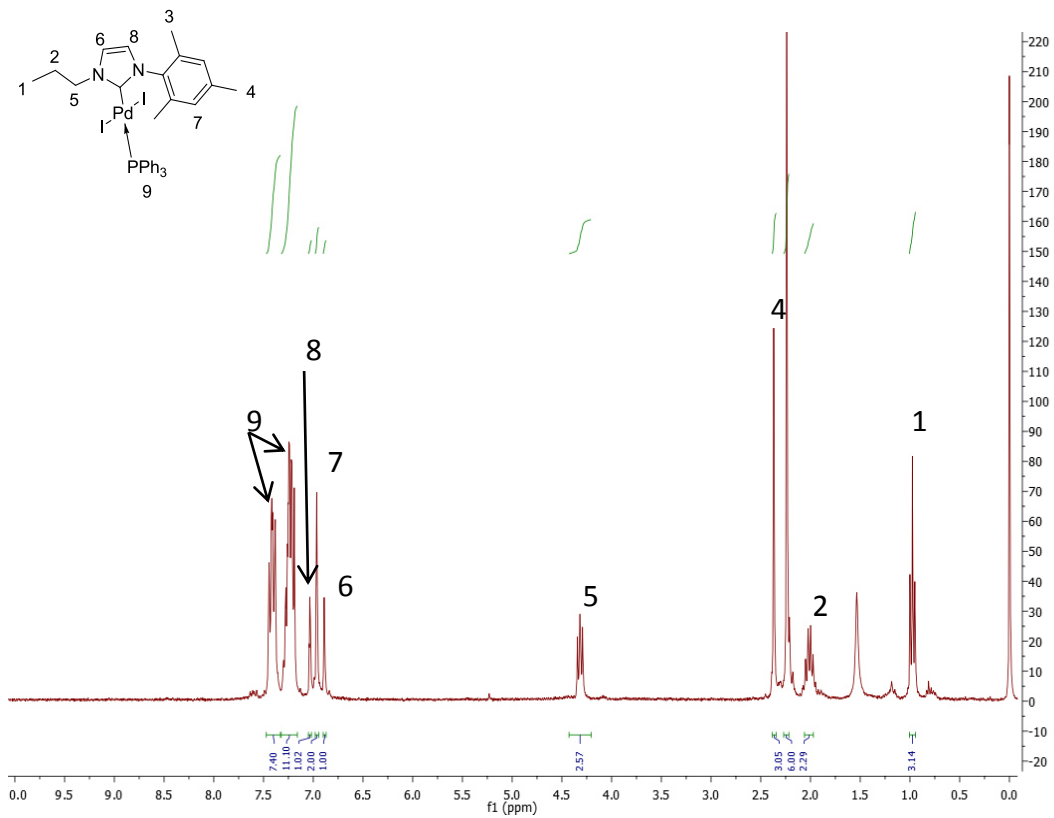
3 (100 mg), Pd(OAc)₂ (63 mg), NaI (150 mg), KOtBu (47 mg in 5 mL of THF). Poudre microcristalline orange, 155 mg (Rdt = 65 %);

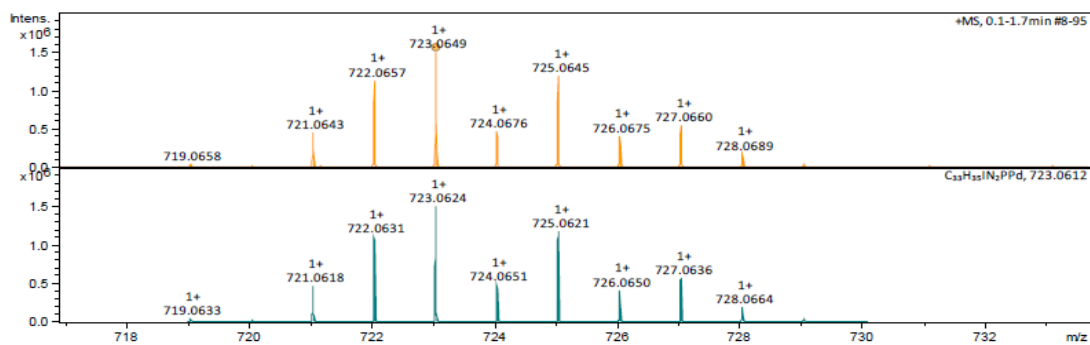
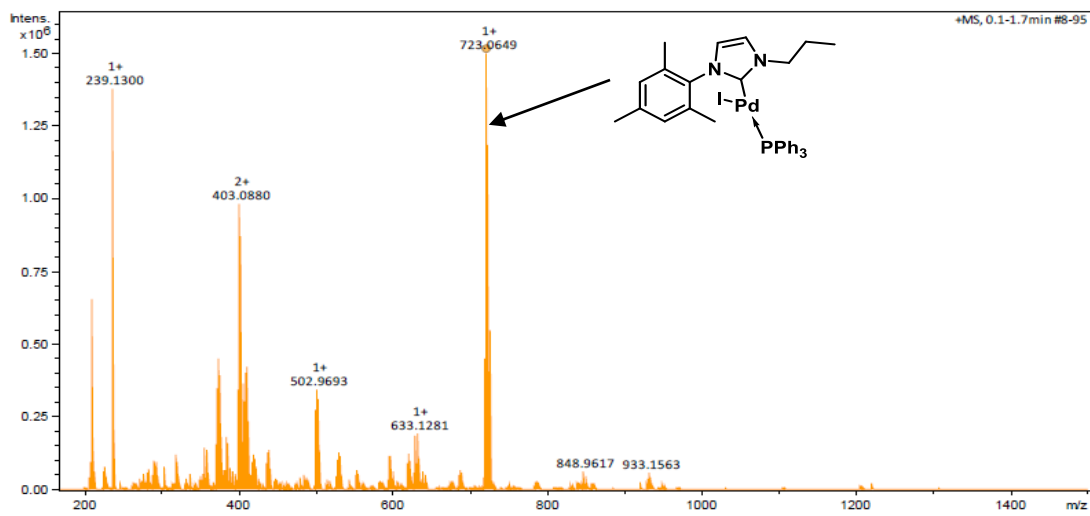
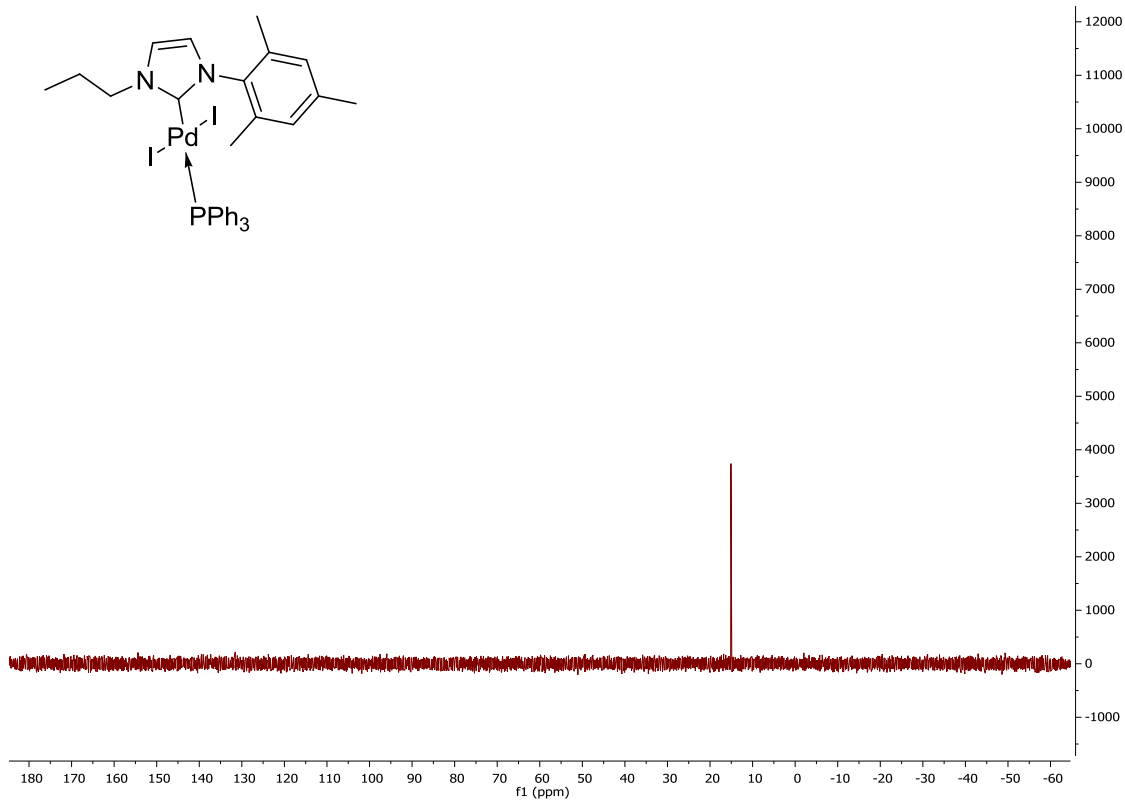
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.55 – 7.27 (m, 15H, PPh₃), 7.13 (s, 1H, ImH), 7.06 (s, 1H, ImH), 6.99 (s, 2H, aromatique mésityl), 4.06 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃-para), 2.33 (s, 6H, CH₃-ortho), 1.96 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₂-CH₂-CH₃) ;

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 180.3, 139.9, 137.1, 135.9, 134.1, 130.7, 129.9, 128.3, 125.6, 123.5, 40.5, 22.2, 21.8, 15.2, 11.9 ;

RMN ^{31}P (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 15.09 ;

HRMS (ES1+): $m/z = 723.0649$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{IN}_2\text{PPd}$), calculé 723.0649 ;





2.6.3. Tests catalytiques

Procédure générale pour les tests catalytiques avec K_2CO_3 comme base.

Dans un tube de Schlenk équipé avec un barreau aimanté, sont introduits l'indole (0.5 mmol, 59 mg), le K_2CO_3 (2.5 equiv., 172 mg) et le complexe (0.005 mmol, 1 mol-%) en boîte à gant. Le tube a été fermé avec un bouchon à jupe rabattable en silicone et transféré en dehors de la boîte à gant et connecté à rampe vide/argon. 4 mL de toluène sec sont introduits sous argon et le mélange est agité pendant 2 minutes. L'iodobenzène (0.6 mmol, 69 μ L, 1.2 equiv.) et le dodécane (quantité connue, standard interne) sont ensuite injectés à travers le septum. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à 120 °C. Après 48 h, le mélange est traité avec 2 mL d'eau déminéralisée et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 4 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées avec 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur $MgSO_4$. Les rendements ont été déterminés par GC-FID en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Procédure générale pour les tests catalytiques avec LiHMDS comme base.

Les quantités de LiHMDS (2.1 eq., 184 mg) et de complexe (0.01 mol-%, 5 μ mol) sont adaptées, le reste de la procédure reste identique à celle décrite ci-dessus.

Chromatogrammes représentatifs

Tous les chromatogrammes présentés ci-dessous ont été enregistrés en utilisant le même programme de température (température initiale = 55 °C maintenu 1 min ; rampe de température = 15 °C/min jusqu'à 250 °C ; température finale = 250 °C maintenue pendant 20 min).

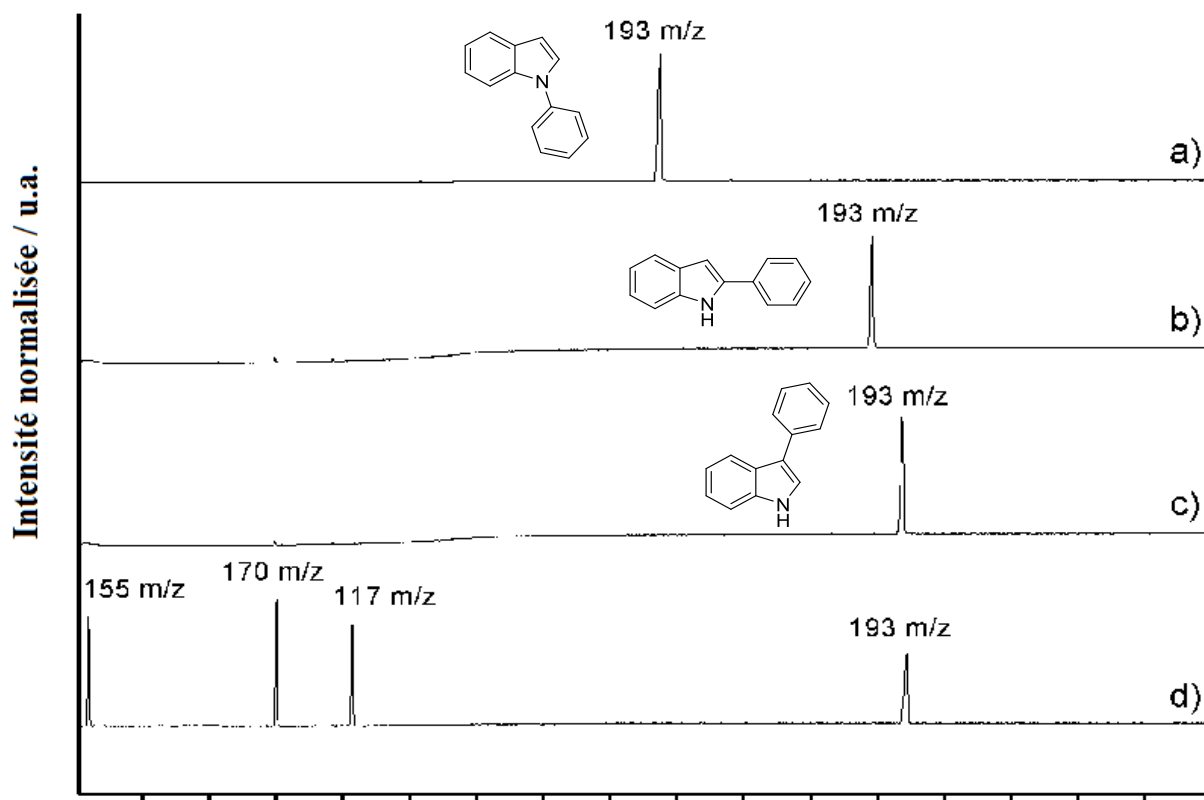


Figure 95 : a) Trace GC-MS du chromatogramme du N-phénylindole pur ($m/z = 193$, $t_R = 16.1$ min), b) trace GC-MS du 2-phényl indole pur ($m/z = 193$, $t_R = 19.1$ min), c) trace GC-MS du 3-phényl indole pur ($m/z = 193$, $t_R = 19.9$ min) et d) trace GC-MS d'un test catalytique : $t_R = 8.2$ min (155 m/z, bromobenzène), $t_R = 11.0$ min (170 m/z, dodécane), $t_R = 12.1$ min (117 m/z, indole), $t_R = 20.4$ min (193 m/z, 3-phényl-1H-indole)

2.7. Bibliographie

1. Joucla, L. and Djakovitch, L. Transition Metal-Catalysed, Direct and Site-Selective N1-, C2- or C3-Arylation of the Indole Nucleus: 20 Years of Improvements. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 673–714 (2009).
2. Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S. and César, V. Synthetic Routes to N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Chem. Rev.*, **111**, 2705–2733 (2011).

3. Old, D. W.; Harris, M. C. and Buchwald, S. L. Efficient Palladium-Catalyzed N -Arylation of Indoles. *Org. Lett.*, **2**, 1403–1406 (2000).
4. Ackermann, L. and Barfüßer, S. Palladium-Catalyzed Direct C-3 Arylations of Indoles with an Air-Stable HASPO. *Synlett*, **2009**, 808–812 (2009).
5. Yamaguchi, M.; Suzuki, K.; Sato, Y. and Manabe, K. Palladium-Catalyzed Direct C3-Selective Arylation of N-Unsubstituted Indoles with Aryl Chlorides and Triflates. *Org. Lett.*, **19**, 5388–5391 (2017).
6. Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Huang, J. and Nolan, S. P. Amination Reactions of Aryl Halides with Nitrogen-Containing Reagents Mediated by Palladium/Imidazolium Salt Systems. *J. Org. Chem.*, **66**, 7729-7737 (2001).
7. Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A. and Sanford, M. S. Room Temperature Palladium-Catalyzed 2-Arylation of Indoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 4972–4973 (2006).
8. Touré, B. B.; Lane, B. S. and Sames, D. Catalytic C–H Arylation of SEM-Protected Azoles with Palladium Complexes of NHCs and Phosphines. *Org. Lett.*, **8**, 1979–1982 (2006).
9. Mondal, M. and Choudhury, J. Structure–activity comparison in palladium–N–heterocyclic carbene (NHC) catalyzed arene C H activation- functionalization. *J. Mol. Catal. Chem.*, **426**, 451–457 (2017).
10. re.
11. Romanenko, I.; Gajan, D.; Sayah, R.; Crozet, D.; Jeanneau, E.; Lucas, C.; Leroux, L.; Veyre, L.; Lesage, A.; Emsley, L.; Lacôte, E. and Thieuleux, C. Iridium(I)/N-Heterocyclic Carbene Hybrid Materials: Surface Stabilization of Low-Valent Iridium Species for High Catalytic Hydrogenation Performance. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 12937–12941 (2015).

12. Serpell, C. J.; Cookson, J.; Thompson, A. L.; Brown, C. M. and Beer, P. D. Haloaurate and halopalladate imidazolium salts: structures, properties, and use as precursors for catalytic metal nanoparticles. *Dalton Trans.*, **42**, 1385–1393 (2013).
13. Occhipinti, G.; Jensen, V. R.; Törnroos, K. W.; Frøystein, N. Å. and Bjørsvik, H.-R. Synthesis of a new bidentate NHC–Ag(I) complex and its unanticipated reaction with the Hoveyda–Grubbs first generation catalyst. *Tetrahedron*, **65**, 7186–7194 (2009).
14. Corma, A.; Gutiérrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, A.; Pérez-Ferreras, S. and Sánchez, F. New Heterogenized Gold(I)-Heterocyclic Carbene Complexes as Reusable Catalysts in Hydrogenation and Cross-Coupling Reactions. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1899–1907 (2006).
15. Flahaut, A.; Toutah, K.; Mangeney, P. and Roland, S. Diethylzinc-Mediated Allylation of Carbonyl Compounds Catalyzed by [(NHC)(PR₃)PdX₂] and [(NHC)Pd(̂-3-allyl)Cl] Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **35**, 5422–5432 (2009).
16. Bellina, F.; Benelli, F. and Rossi, R. Direct Palladium-Catalyzed C-3 Arylation of Free (NH)-Indoles with Aryl Bromides under Ligandless Conditions. *J. Org. Chem.*, **73**, 5529–5535 (2008).
17. Crabtree, R. H. Deactivation in Homogeneous Transition Metal Catalysis: Causes, Avoidance, and Cure. *Chem. Rev.*, **115**, 127–150 (2015).
18. Mohr, Y. Renom-Carrasco, M.; Demarcy, C.; Quadrelli, E. A.; Camp, C.; Wisser, F. M.; Clot, E.; Thieuleux, C. and Canivet, J. Regiospecificity in Ligand-Free Pd-Catalyzed C–H Arylation of Indoles: LiHMDS as Base and Transient Directing Group. *ACS Catal.*, **10**, 2713–2719 (2020).

Chapitre 3 : Développement de complexes de type Pd-BisNHC - application à l'arylation régiosélective de l'indole en position C-3

Table des matières

3.1 Introduction	174
3.2 Synthèse des proligands Bis-imidazolium	175
3.2.1 Synthèse des pro-ligands de type bis-imidazolium symétriques.....	177
3.2.2 Synthèse des proligands Bis-imidazolium dissymétriques	179
3.2.2.1. Synthèse des ligands C ₂ - et C ₃ -	179
3.2.2.2. Synthèse des pro-ligands pontés C ₁ -	185
3.2.2.3. Préparation des pro-ligands pontés C ₁ - : synthèse « one pot ».....	186
3.2.2.4. Préparation des pro-ligands pontés C ₁ : autre voie d'accès	186
3.2.2.5. Rétro-synthèses imaginées pour l'accès au composé 14.....	189
3.2.2.6. Application de la rétrosynthèse n°3 pour l'obtention du composé 14.	191
3.3 Synthèse des complexes de Palladium (II)-bisNHC.	198
3.3.1. Synthèse des complexes pontés C ₁ -BisNHCPd(II)	199
3.3.2. Synthèse des complexes pontés C ₂ - et C ₃ -BisNHCPd(II).....	204
3.4 Arylation de l'indole en position C3 : Détermination du complexe le plus actif.	209
3.4.1. Influence des substituants du NHC et des contre anions au sein des complexes (bisNHC)PdX ₂ symétriques	209
3.4.2. Influence du nombre d'atomes de carbone pontant les 2 unités NHC sein des complexes (bisNHC)PdX ₂ symétriques	211
3.4.3. Effet de la dissymétrie du ligand BisNHC.	213
3.4.4. Etude cinétique du catalyseur 14 ^{PdTFA} : Système catalytique utilisant K ₂ CO ₃ comme base.....	215
3.4.5. C3-arylation de l'indole : Système catalytique utilisant LiHMDS comme base	217

3.4.6. Etude cinétique du catalyseur 14^{PdTFA} : Système catalytique utilisant la LiHMDS comme base	219
3.5 Conclusion.....	222
3.6 Partie expérimentale.....	224
3.7 Bibliographie.....	285

3.1 Introduction

Nous avons montré dans le Chapitre 2 qu'en désymétrisant le ligand monodentate NHC, nous avons obtenu une sélectivité de 100% en produit d'arylation de l'indole en position C-3 tout en augmentant très légèrement l'activité du catalyseur. Cependant nous avons vu que le catalyseur se désactivait après 8 h de réaction et formait du palladium métallique. Nous allons donc dans ce chapitre tenter d'améliorer la stabilité du catalyseur en utilisant un ligand bidentate composé de deux unités NHC qui permettra de former un complexe de palladium avec une configuration *cis* des unités NHC (effet « pincer ») ce qui est intéressant d'un point de vue réactivité (Figure 96). En effet, en 1984, Hayashi *et al.*¹ ont montré que l'utilisation d'un ligand bidentate forçant le complexe à adopter une configuration *cis* permet au catalyseur d'avoir une sélectivité accrue pour la réaction de couplage croisé entre des alkyles Grignard primaires et secondaires avec des dérivés halogénés. Dans leurs travaux, Hayashi *et al.* ont suggéré que la configuration *cis* permettait de favoriser l'élimination réductrice et pourrait être adaptée aux réactions qui impliquent l'élimination réductrice comme étape déterminante. Suite à ces résultats, les mêmes observations ont été faites pour des réactions de couplage catalysées au palladium telles que l'alkoxycarbonylation des phénols,² la réaction de Heck,³ la carbonylation du styrène,⁴ ou encore la vinylation de chlorures d'aryles.⁵

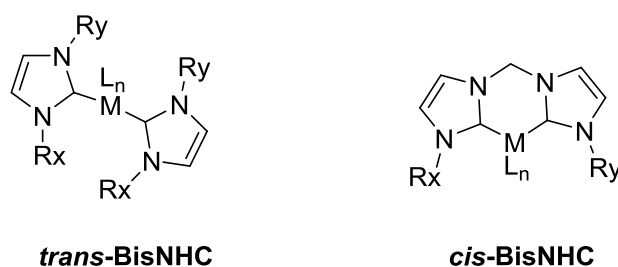


Figure 96 : Mode de coordination des bisNHC autour d'un centre métallique en configuration *trans* à gauche et en configuration *cis* à droite

Après des années de recherche sur les NHC, des avancées d'un point de vue synthétique ont permis de découvrir et développer des nouvelles sous-classes de NHC qui ont dévié de la

structure initiale d'Arduengo. Ces recherches ont notamment permis le développement de ligands bidentates (BisNHC) parmi lesquels les ligands symétriques^{6, 7} ou les ligands dissymétriques basés sur 2 unités NHC (Figure 97).^{8, 9, 10} Herrmann *et al.* ont été les premiers à voir le potentiel de ces ligands pour la réaction de Heck,³ puis de nombreuses études ont été réalisées en modifiant le lien entre les deux NHC (phényl,¹¹ cyclohexyl,¹² ou encore alkyls¹³ par exemple) ou en variant les substituants.¹⁴ La réaction de Heck n'est pas la seule pour laquelle l'emploi de ligands BisNHC a montré un réel intérêt. On peut aussi noter les réactions de Kumada-Corriu,¹⁵ d'hydroarylation d'alcynes de Fujiwara^{16, 17, 18} ou encore d'amination de Buchwald-Hartwig¹⁹ avec des complexes à base de Pd, Ni ou Pt. En dehors des réactions de couplage, les bisNHC ont été utilisés pour les réactions de polymérisation à base de Chrome²⁰ ou Pd,^{6, 21} les réactions d'hydrogénation par transfert d'hydrogène à base de Ruthénium²² ou encore la photocatalyse avec des complexes de Nickel.²³

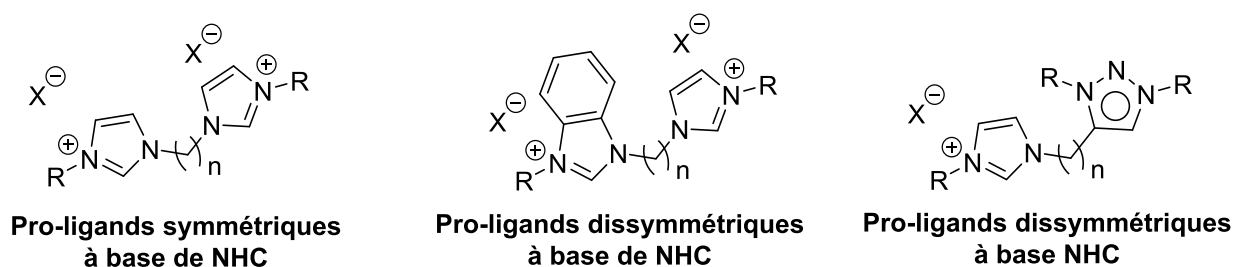


Figure 97 : Exemples de proligands bidentates basés sur les unités bis-imidazoliums

Bien qu'il existe une très large variété de NHC dans la littérature, nous avons opté pour des ligands à base de deux unités NHC pour deux raisons importantes : les précurseurs bis-imidazolium sont accessibles par des réactions de chimie organique simples et ils peuvent être symétriques ou dissymétriques.

Le challenge auquel nous essayerons de répondre dans ce chapitre est la synthèse d'un ligand bidentate permettant la préparation d'un complexe de palladium très active dans la réaction d'arylation régiosélective de l'indole en position C-3 en évitant sa désactivation sous forme de palladium métallique.

3.2 Synthèse des proligands Bis-imidazolium

Lorsque l'on regarde le motif bis-imidazolium (Figure 98), on peut voir que de nombreux paramètres peuvent être modifiés tels que : i) les substituants (en vert), ii) le nombre de carbones connectant les deux unités imidazolium (en rouge), iii) la saturation (en bleu) ou encore iv) la substitution au niveau des positions 4 et 5 (en violet).

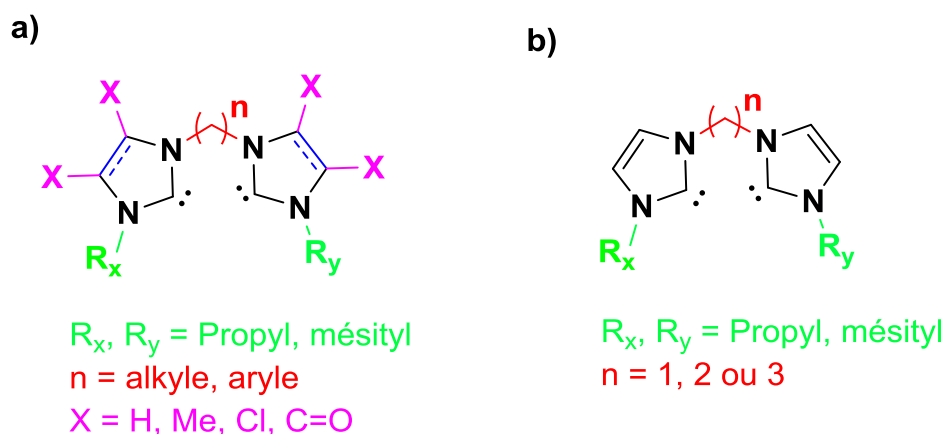


Figure 98 : Schéma d'un motif bisNHC a) schéma montrant une partie des modifications possibles et b) schéma des ligands que nous essayerons de synthétiser.

Pour notre étude, nous avons choisi de nous intéresser à des ligands bidentates contenant des substituants propyles et mésityles par analogie avec les ligands monodentates utilisés dans le chapitre 2 (Figure 98.b). Ceci permettra d'étudier et de comparer plus simplement l'influence de la dissymétrie du ligand sur l'activité du complexe et de confirmer les tendances observées sur les complexes monoNHC-Pds en terme de régiosélectivité. De plus, les ligands dissymétriques à base d'imidazolium sont que très peu présents dans la littérature et présentent un défi synthétique important.^{24, 25}

En ce qui concerne le fragment liant les deux unités imidazoliums, nous nous focaliserons sur des ponts de type méthylène, éthylène et propylène afin d'étudier l'influence de l'angle de morsure et d'essayer de corréliser la réactivité des complexes au nombre d'atomes de carbone connectant les unités NHC. En effet, bien que des corrélations aient pu être établies entre l'angle de morsure et le nombre d'atomes de carbone pontants,^{26, 27} aucune de ces corrélations n'a pu établir un lien avec la réactivité. Et effet, dans leurs travaux, Ahrens *et al.*¹³ ont synthétisé des ligands pontés par 1, 2, 3 et 4 atomes de carbone ainsi que les complexes de palladium (II) correspondants avec des angles de morsure de plus en plus importants (Figure 99).

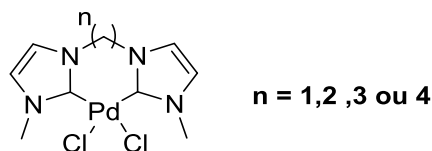
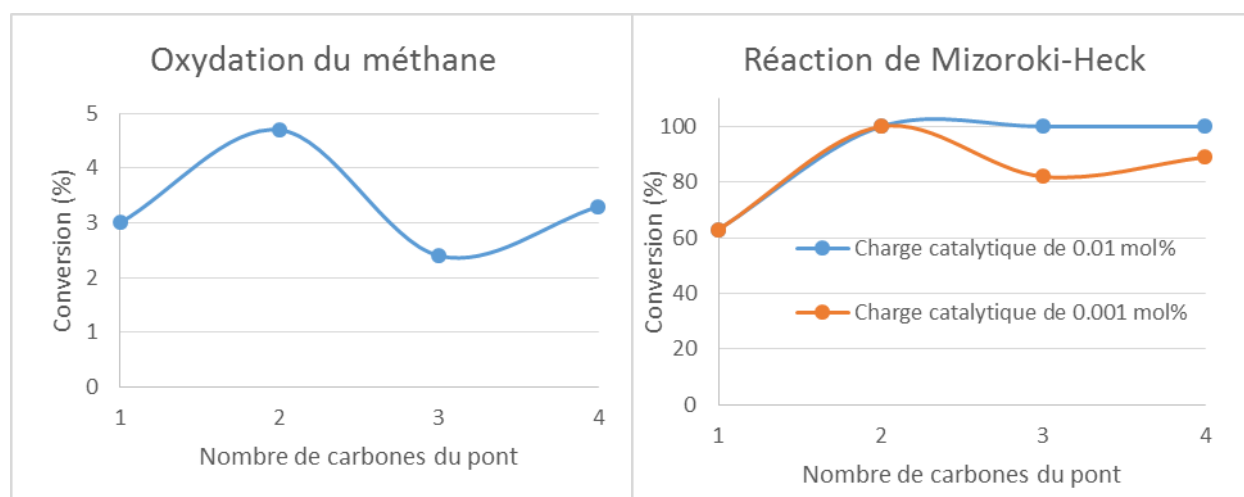


Figure 99 : Complexes synthétisés par Ahrens *et al.* avec un pont comportant de 1 à 4 atome de carbone.

Lorsque leurs activités catalytiques ont été évaluées, les résultats obtenus ne sont pas ceux attendus. En effet, les complexes connectés par 2 ou 4 atomes de carbone sont plus actifs que ceux connectés par 1 ou 3 atomes de carbone pour l'oxydation du méthane en méthyle trifluoroacétate (Figure 100, gauche). La même tendance a été observée pour la réaction de Mizoroki-Heck où les complexes avec un pont de 2 et 4 atomes de carbone sont plus actifs que ceux comportant 1 et 3 atomes de carbone (Figure 100, droite).



al., pour l'oxydation du méthane (à gauche) et pour la réaction de Mizoroki-Heck (à droite).

Cependant ces résultats bien particuliers peuvent être dépendants de la réaction et nous essayerons d'établir une corrélation pour l'arylation d'indole.

3.2.1 Synthèse des pro-ligands de type bis-imidazolium symétriques

De nombreux travaux décrivent la préparation de ligands de type bis-imidazolium symétriques comportant différents substituants (tels que le mésityle,²⁸ le Dipp²⁹ ou le méthyle³⁰ par exemple) et différents types de ponts (par exemple : alkyle linéaire,³¹ cyclohexyle³² ou phényle³³). Nous nous sommes donc inspirés de ces travaux pour synthétiser nos pro-ligands symétriques. Ils ont été obtenus en faisant réagir l'imidazole substitué (N-mésitylimidazole ou N-propylimidazole) avec 0.5 équivalent de dihalogénure d'alcane (diiodo-méthane, -éthane, -propane, dibromo-méthane, -éthane et -propane) au reflux du THF pendant 48 h (Figure 101).¹³ Le solide blanc qui précipite au cours de la réaction est ensuite collecté par filtration puis lavé abondamment avec du THF et de l'éther diéthylique puis séché à l'air pendant une nuit pour donner les sels d'imidazolium désirés avec de très bons rendements allant de 91 à 97 %.

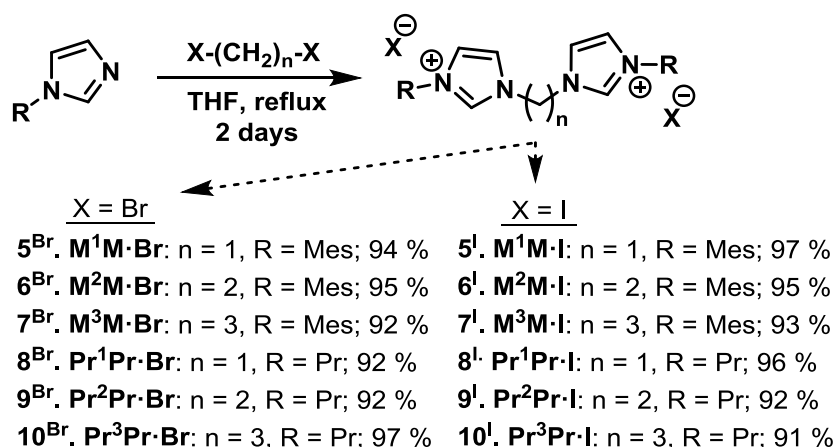


Figure 101 : Synthèse des pro-ligands symétriques de type bis-imidazoliums -C₁, -C₂ ou -C₃

Une première série de 12 sels d'imidazolium a été synthétisée et isolée. Les ligands avec les substituants mésityles sont connus de la littérature et les données RMN ¹H obtenues sont en accord avec ce qui a été reporté avec un déplacement chimique du proton N-CH=N vers 10 ppm pour le cycle l'imidazolium et l'apparition du signal à environ 4.2 ppm correspondant aux protons du pont en alpha des des atomes d'azote des hétérocycles. Les sels de type bisimidazoliums substitués par des groupements propyles n'étant pas reportés dans la littérature nous avons réalisé leur caractérisation complète et nous avons observé une nouvelle fois un déplacement du signal du proton N-CH=N lorsque l'imidazole est transformé en

imidazolium de ca. 7 ppm à ca. 10 ppm et l'apparition des signaux vers 4 ppm correspondant aux protons de la chaîne alkyle pontant les deux hétérocycles.

Il est important de noter que la synthèse peut être réalisée sur des échelles allant jusqu'à la dizaine de grammes sans perte de rendement. Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse des pro-ligands dissymétriques.

3.2.2 Synthèse des proligands Bis-imidazolium dissymétriques

3.2.2.1. Synthèse des ligands C₂- et C₃-

A l'inverse des ligands symétriques à base de bis-imidazoliums, les ligands dissymétriques sont très peu reportés dans la littérature. On peut noter les travaux de Gardiner *et al.* ainsi que ceux de Yagyu *et al.* qui ont décrit des voies de synthèse permettant l'accès à des ligands ayant des substituants de type aryle/aryle ou aryle/alkyle (Figure 102).^{24, 25}

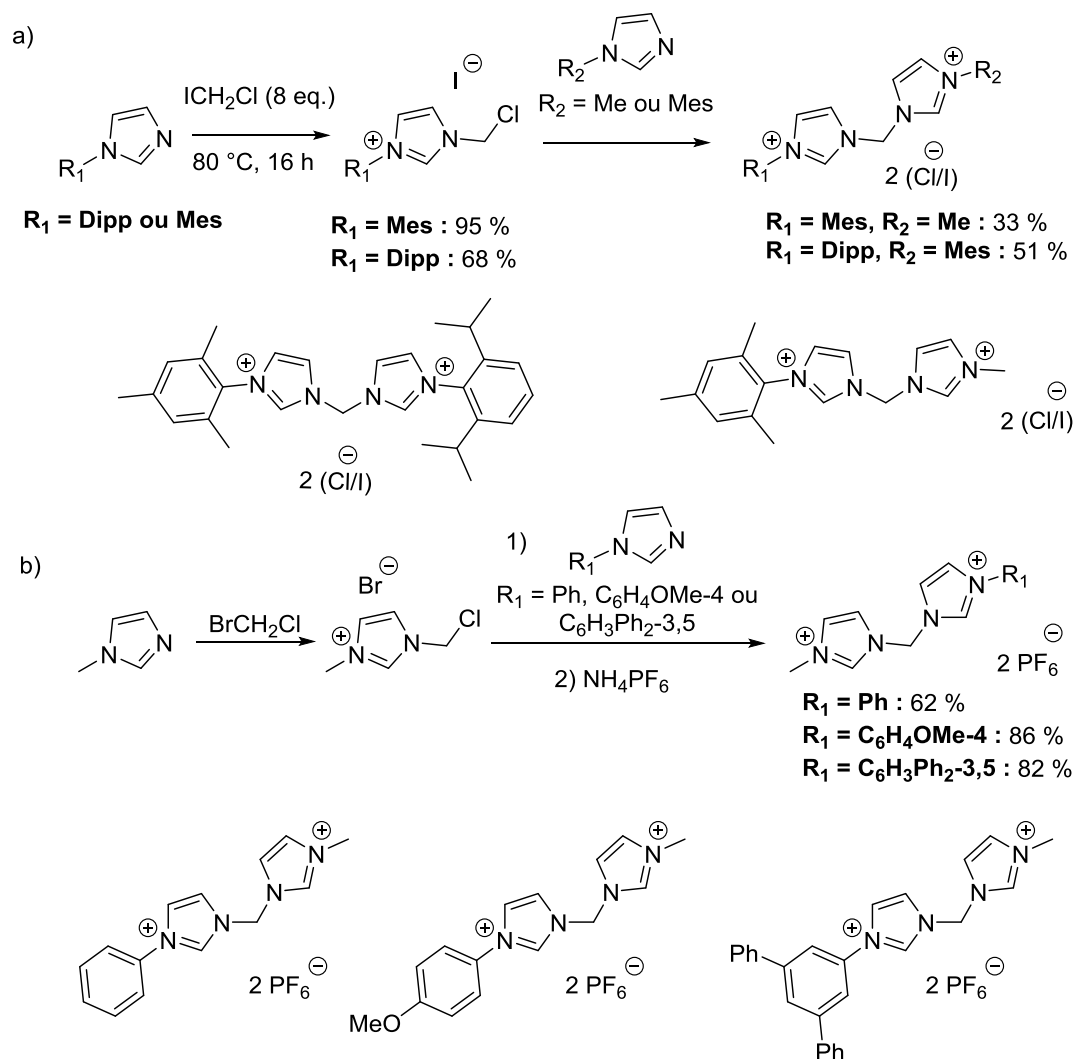


Figure 102 : Exemples de pro-ligands dissymétriques de type bis-imidazolium a) pro-ligands développés par Gardiner *et al.* et b) pro-ligands développés par Yagyu *et al.*.

Pour la synthèse des ligands de type bis-imidazolium dissymétriques, nous avons envisagé de réaliser une première réaction de substitution nucléophile du N-mésitylimidazole (1 équivalent) sur un très large excès de dihalogénoalcane (10 équivalents) suivi d'une seconde substitution avec le N-propylimidazole. Les travaux de Yang *et al.* reportent la synthèse de l'intermédiaire monosubstitué **15^{Br}** en faisant réagir le mésitylimidazole avec 4 équivalent de dibromoéthane dans le THF pendant 2 jours mais ils n'ont obtenu qu'un rendement très modéré de 23 % (Figure 103).³⁴

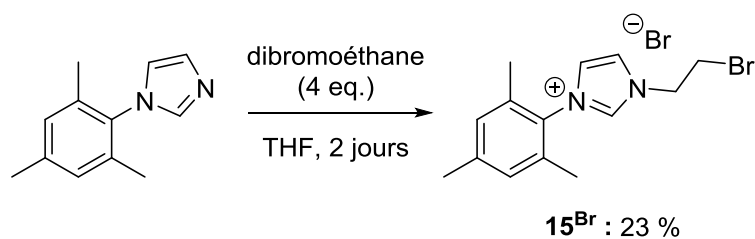


Figure 103 : Conditions reportées par Yang *et al.* pour l'obtention de l'intermédiaire **15^{Br}**

Face au faible rendement de la réaction et le temps long de réaction, nous avons décidé de changer le THF pour l'acétonitrile pour pouvoir chauffer à 100 °C au lieu de 60 °C et ainsi augmenter le rendement. Après 16 h de réaction, les volatiles sont éliminés sous pression réduite puis le résidu est repris dans l'éther diéthylique et passé au bain ultrason pour faire précipiter le produit. Le solide est ensuite collecté par filtration et lavé abondamment avec de l'éther diéthylique avant d'être séché sous air pendant une nuit. Nous avons obtenu l'intermédiaire **15^{Br}** avec un très bon rendement de 85 % (Figure 105). Le produit a été caractérisé par RMN ¹H (Figure 104) et le déplacement du proton de l'imidazole de 6.9 ppm à 9.75 ppm qui confirme la formation de l'imidazolium. De plus, l'apparition de deux signaux très déblindés à 4.12 ppm et 4.78 ppm correspondant respectivement aux protons **-CH₂-Br** et **N-CH₂-** confirment bien la fonctionnalisation par le fragment bromoéthyle. Les résultats sont en accord avec ce qui été reporté dans la littérature par Yang *et al.*³⁴

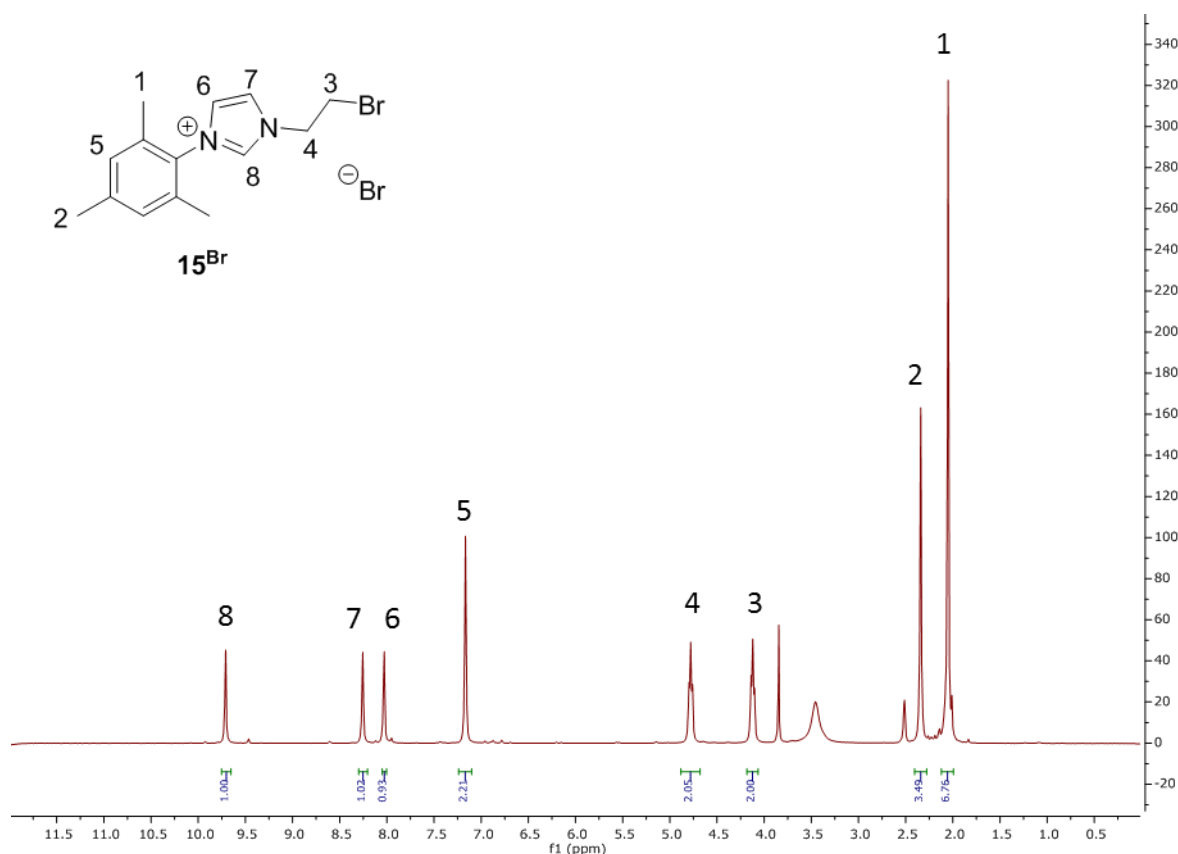


Figure 104 : RMN ^1H de l'intermédiaire de réaction 15^{Br}

La même stratégie, en utilisant le dibromopropane, a permis d'obtenir avec succès l'intermédiaire 17^{Br} avec un très bon rendement de 85 %. Les données RMN ^1H obtenues sont en accord avec ce qui a été reporté par Wolf *et al.* comme le montrent la présence du proton acide à 9.58 ppm caractéristique de l'imidazolium ainsi que les deux signaux à 4.81 ppm et 3.68 ppm correspondant respectivement aux protons N-CH_2 - et $-\text{CH}_2\text{-Br}$.⁵

La seconde substitution nucléophile est réalisée avec 1.5 équivalent de N-propylimidazole au reflux de l'acétonitrile pendant 16 h. En fin de réaction, les volatiles sont éliminés sous pression réduite puis le résidu est repris avec le minimum d'acétone à froid dans lequel le produit est insoluble. Le solide a ensuite été filtré et lavé avec de l'acétone à froid et l'éther diéthylique puis séché sous pression réduite une nuit avant d'être transféré en boîte à gants du fait de grande hygroscopicité du disel formé. Cette méthode a permis d'avoir accès aux proligands dissymétriques pontés C_2 - et C_3 - de type mésityle-propyle-bisimidazolium 16^{Br} et 18^{Br} avec de très bons rendements globaux de respectivement 84 % et 90 % (Figure 105).

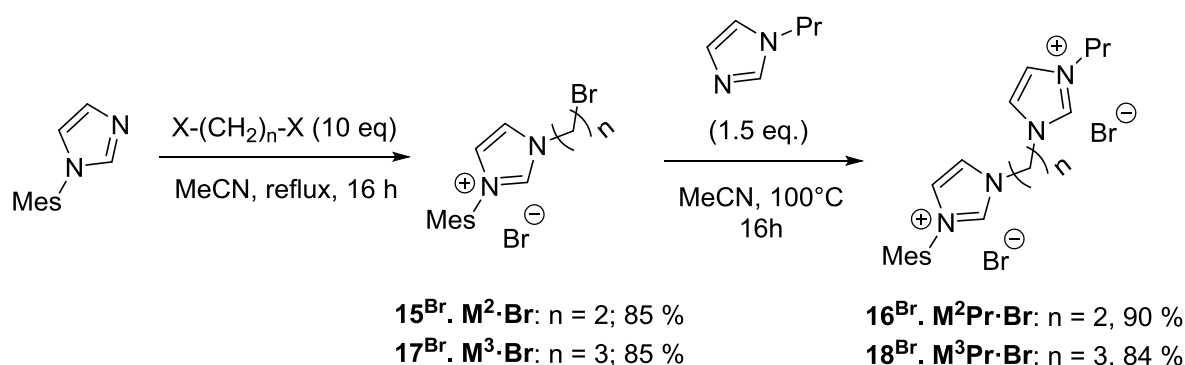


Figure 105 : Synthèse des pro-ligands dissymétriques pontés C₂-, C₃-

Les pro-ligands **16^{Br}** et **18^{Br}** n'étant pas reportés dans la littérature, les solides ont été caractérisés par RMN ¹H, ¹³C et HRMS.

L'apparition d'un second pic caractéristique du proton acide du cycle imidazolium à 10.1 ppm permet de confirmer la formation du composé **16^{Br}**. Ce nouveau signal RMN ¹H diffère de 0.1 ppm du premier signal du fait de la dissymétrie du ligand. La formation de **16^{Br}** a aussi été mise en évidence avec la disparition du signal correspondant aux protons $-\text{CH}_2\text{-Br}$ à 3.8 ppm l'apparition d'un seul signal à 4.75 ppm et intégrant pour 4H ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$). Et enfin, des cristaux adaptés pour la DRX ont été obtenus par diffusion lente à froid de l'éther diéthylique dans une solution concentrée de **16^{Br}** dans l'acétonitrile.

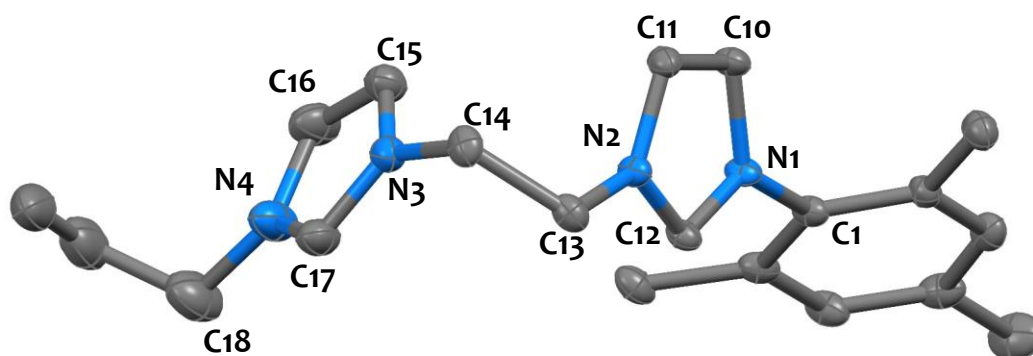


Figure 106 : Structure du sel d'imidazolium 16^{Br} obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal. Les éllipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 30%. Les atomes d'hydrogène ainsi que les deux contre-ions bromures ne sont pas représentés pour pls de clarté.

La structure obtenue montre bien la formation du ligand 16^{Br} (Figure 106). Sur cette structure, nous voyons que le groupement mésityle est presque perpendiculaire au plan du cycle imidazolium. De manière significative, les angles internes des cycle imidazolium N1-C12-N2 et N3-C17-N4 de respectivement $109.2(1)^\circ$ et $108.2(1)^\circ$ sont typiques des cycles de type imidazolium qui ont un angle qui peut varier entre 107 et 110° . Les distances C-N des hétérocycles azotés sont relativement courtes (1.31 - 1.39 Å) et témoignent du caractère partiellement multiple et délocalisé, typique pour des cycles imidazoliums. En comparaison, les distances N3-C14 ($1.463(7)$ Å) et N2-C13 ($1.470(6)$ Å) sont plus longues, en accord avec des liaisons simples. De manière générale, l'ensemble des données spectroscopiques ainsi que la structure cristallographique obtenues sont en accord avec la formation de l'intermédiaire bisimidazolium dissymétrique.

Le spectre RMN 1H du composé 18^{Br} présent des signaux similaires à ceux obtenus pour le composé précédent (Figure 107) avec l'apparition d'un second pic correspondant à l'imidazolium à 9.41 ppm et la disparition du signal correspondant aux protons $-CH_2-Br$ à

3.68 ppm et l'apparition d'un seul signal à 4.92 ppm intégrant pour 4H ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) après réaction. Malheureusement nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des cristaux adaptés pour la DRX.

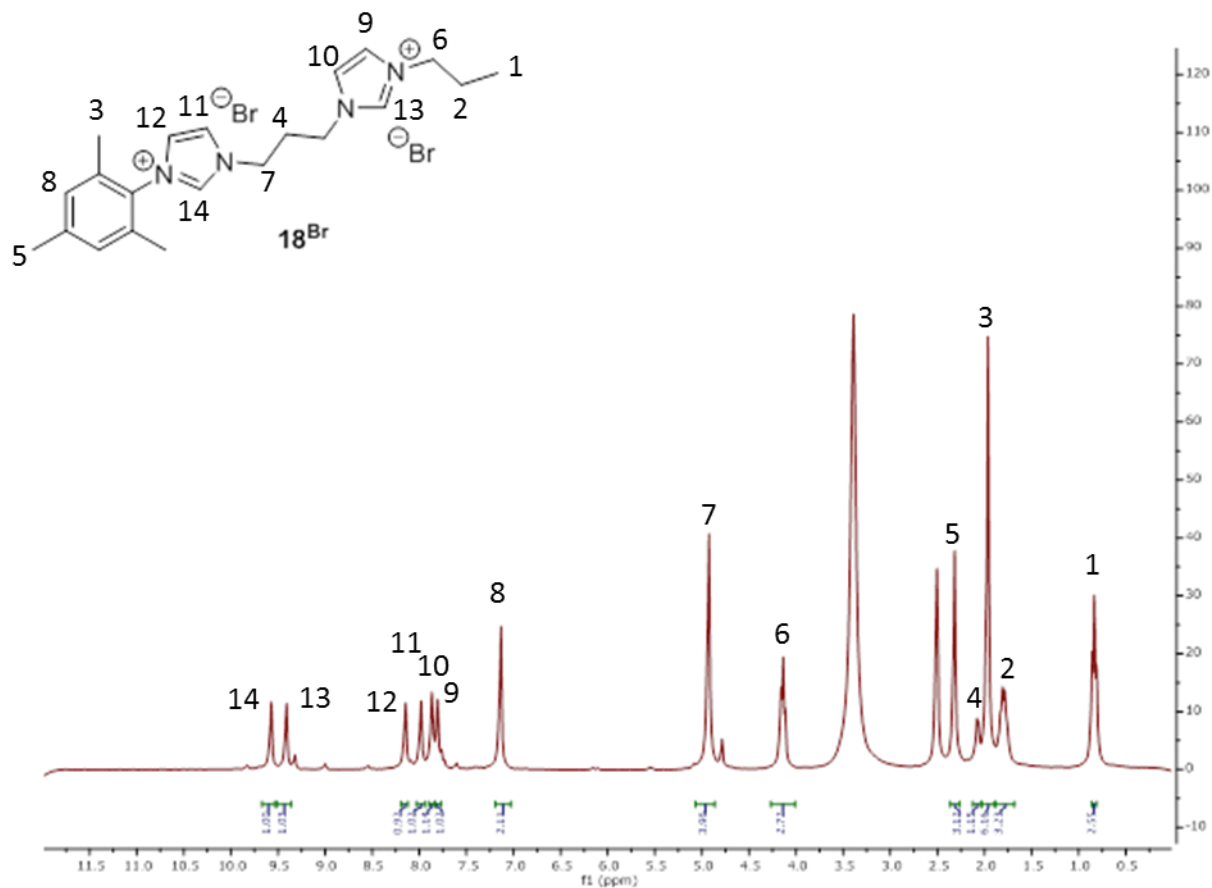


Figure 107 : RMN ¹H du composé 18^{Br}

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse du pro-ligand connecté par 1 seul atome de carbone.

3.2.2.2. Synthèse des pro-ligands pontés C1-

Malheureusement, et en accord avec les précédents de la littérature,²⁵ la voie de synthèse ne permet pas l'accès à des pro-ligands de type bis-imidazolium pontés avec un seul atome de carbone. Dans ce cas, seule la formation des pro-ligands symétriques 1,1-di(mésityl)-3,3-méthylène bis-imidazolium **5^X** (X = Br et I) est obtenue et ce quel que soit le dihalogénure d'alcane utilisé CH₂Br₂ ou CH₂I₂. À noter que lorsque CH₂Cl₂ à froid est utilisé, il est

possible d'obtenir le produit de monosubstitution **5^{Cl}** mais un rendement très faible est obtenu (< 10 %) après 7 jours. Et lorsque la température est élevée afin d'améliorer le rendement, la seconde substitution est observée.

3.2.2.3. Préparation des pro-ligands pontés C1- : synthèse « one pot »

Nous avons envisagé la réaction en une seule étape dite « one pot », en faisant réagir le N-mésitylimidazole (1 équivalent) et le N-propylimidazole (1 équivalent) avec le diiodométhane (0.5 équivalent) dans le THF pendant 48 h (Figure 108). Cette nouvelle voie de synthèse donne accès au produit désiré mais seule une distribution statistique est obtenue ce qui, par définition, limite le rendement à 50 %. En outre, la purification s'est révélée très compliquée puisque les 3 produits ont des temps d'éluion trop proches pour permettre une séparation simple.

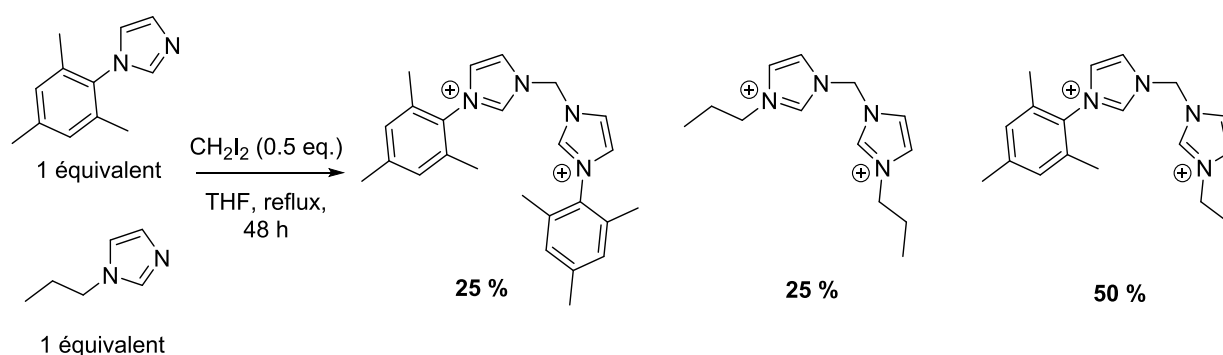


Figure 108 : Synthèse "one pot" du pro-ligand de type bis-imidazolium ponté C₁

3.2.2.4. Préparation des pro-ligands pontés C₁ : autre voie d'accès

La voie de synthèse « one pot » n'ayant pas été un succès, nous avons réalisé deux réactions de substitution nucléophile successives. Il n'existe que 3 publications dans la littérature montrant qu'une seule première substitution est possible. Il est possible de s'arrêter à la première substitution en utilisant les réactifs suivants : le CH₂BrCl²⁵ ou le CH₂ICl.^{35, 24} Le CH₂BrCl étant considéré comme dangereux pour la couche d'ozone, son utilisation est très

contrôlée même en laboratoire de recherche. Cela pose un problème pour d'éventuelles montées en échelles. Nous avons donc mis de côté les travaux de Yagyu *et al.*²⁵ et avons porté notre attention sur l'utilisation du CH₂ICl.

En accord avec les travaux pionniers de Nagai *et al.* en 2009,³⁵ qui ont été par la suite améliorés par Gardiner *et al.* en 2013,²⁴ la réaction entre 1 équivalent de mésitylimidazole et 8 équivalents de CH₂ICl donne l'intermédiaire monosubstitué nommé **11^{CM}** en tant que mélange Cl/I avec un très bon rendement de 95 % sur une échelle pouvant aller jusqu'à 5 g. (Figure 109). Afin d'améliorer l'économie d'atomes de la réaction, le large excès de réactif peut être collecté en fin de réaction par évaporation sous pression réduite et condensation dans un piège intermédiaire. Cependant le réactif se décomposant lorsqu'il est exposé à la lumière, la réaction ainsi que l'évaporation de l'excès doivent être réalisées à l'abri de la lumière. L'utilisation de CH₂ICl provenant de la première réaction de substitution a permis d'obtenir le produit **11^{CM}** avec des rendements entre 90 % et 95 % ce qui est comparable à ceux obtenus lorsque la réaction est réalisée avec du CH₂ICl frais.

Dans leurs travaux, Gardiner *et al.* ont reporté la substitution de l'intermédiaire **11** avec le méthylimidazole pour produire le bis-imidazolium **12** avec un rendement de 36 %.²⁴ La procédure a été répétée et a donné des résultats comparables à ceux obtenus précédemment (32 %). Cependant, lorsque les mêmes conditions ont été utilisées pour la réaction avec le propylimidazole, seules des traces de produit ont été obtenues pour le pro-ligand **14** (Figure 109).

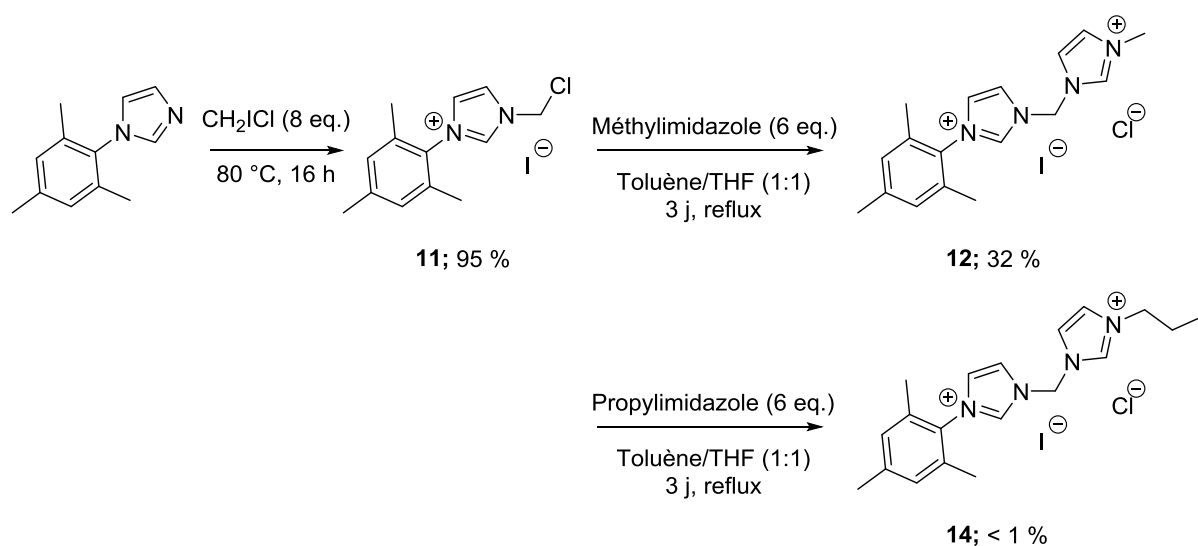


Figure 109 : Synthèse du pro-ligand bis-imidazolium dissymétrique 14

Suite à ces résultats, nous avons essayé de modifier les conditions de réaction pour améliorer le rendement. Le Tableau 9 ci-après compile les résultats obtenus pour les réactions d'optimisation.

Tableau 9 : Optimisation des conditions de réaction pour l'accès à 14

#	Verrerie	Solvant	Additif	Température (°C)	Temps (j)	Rendement en 14
1	Ballon	Toluène/THF	/	100	3	< 1 %
2	Ballon	Toluène/dioxane	/	120	3	< 1 %
3	Ballon	Toluène/dioxane	NaI	120	3	2 %
4	Tube ACE	Toluène/dioxane	NaI	150	3	5 %
5	Tube ACE	Toluène/dioxane	NaI	150	7	5 %

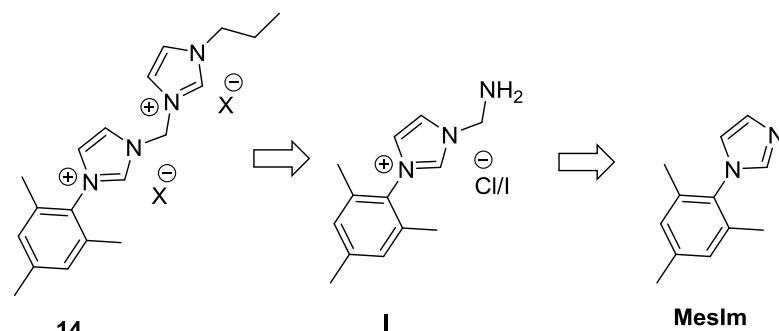
Conditions de la réaction : **11** 100 mg réagit avec le propylimidazole (2 éq.) en présence de NaI (1 eq./**11**) si précisé au reflux du solvant.

Nous avons dans un premier temps tenté d'augmenter le rendement de réaction en chauffant d'avantage le milieu réactionnel. Nous avons donc changé le co-solvant de la réaction en remplaçant le THF par le dioxane. Cependant, cela n'a pas permis d'obtenir un rendement supérieur, seules des traces du composé **14** ont été obtenues (entrée 2). La seconde optimisation a été d'utiliser un additif pour la réaction. Le NaI a été choisi car le réactif **11** comporte un mélange d'halogénures chlorure et iodure. Le chlorure étant moins réactif, un équivalent de NaI par rapport au réactif **11** a été ajouté pour échanger les chlorures pour les iodures. Même en augmentant la réactivité de l'intermédiaire **11**, nous n'avons pas pu obtenir un rendement supérieur à 2 %. Nous avons donc poussé plus loin nos optimisations (entrée 3) en réalisant la réaction dans un tube haute pression (ACE) grâce auquel il a été possible de chauffer à 150 °C. Le rendement est légèrement augmenté à 5 % (entrée 4) et lorsque la réaction est laissée sur un temps plus long de 7 jours le même rendement de 5 % a été obtenu (entrée 5).

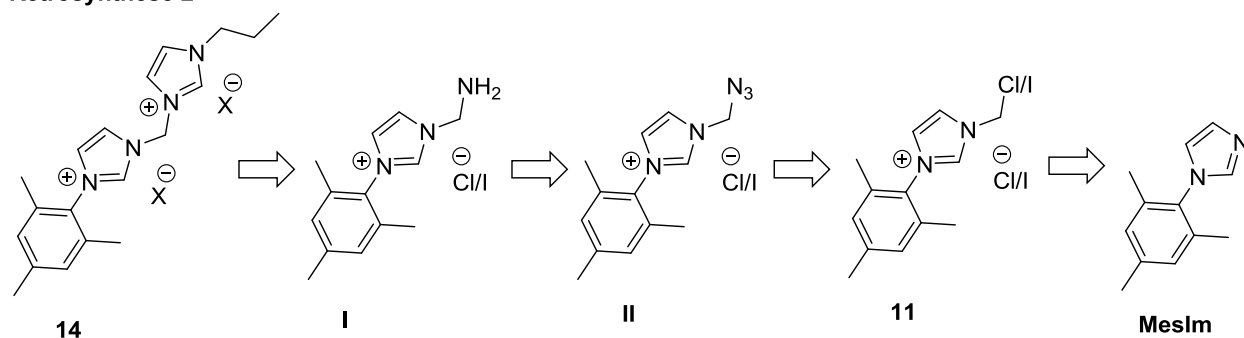
3.2.2.5. Rétro-synthèses imaginées pour l'accès au composé **14**

Face aux résultats peu concluants obtenus, nous avons repensé notre stratégie de synthèse et nous avons proposé les 3 stratégies de synthèse présentées en Figure 110.

Rétrosynthèse 1



Rétrosynthèse 2



Rétrosynthèse 3

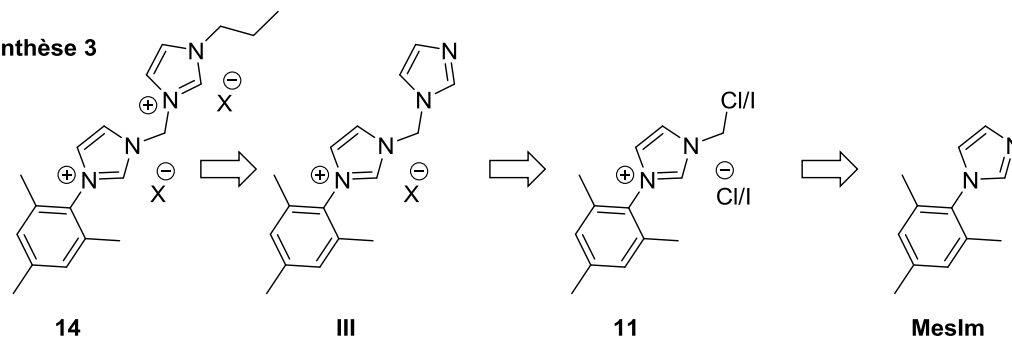


Figure 110 : Rétrosynthèses pour l'accès au composé 14

La rétrosynthèse n°1 a été pensée de la manière suivante : le mésitylimidazole réagit avec la bromométhylamine (BrCH_2NH_2) pour former l'intermédiaire **I**, puis on réalise une réaction de type Arduengo entre l'intermédiaire **I** et la propylamine en présence de glyoxal et de formaldéhyde. Plusieurs points critiques sont à soulever pour cette voie car la bromométhylamine n'est pas un produit commercial et doit être synthétisée. Seul un brevet décrit l'accès à cette molécule mais avec peu de détails et celui-ci utilise la méthode de la bromation en faisant réagir le dibrome et la méthylamine qui sont tous deux des produits très dangereux à manipuler.^{36, 37} Et dans l'éventualité où la bromométhylamine serait obtenue et réagirait avec le mésitylimidazole, la réaction d'Arduengo qui constitue l'étape 2 ne permettrait pas d'avoir un rendement supérieur à 50%. Compte tenu de la dangerosité de la

réaction pour former la bromométhylamine et du rendement limité de la réaction 2, nous avons décidé de ne pas retenir cette voie de synthèse.

Nous avons ensuite évalué la rétrosynthèse n°2 : la première étape est celle décrite précédemment pour l'accès à la molécule **11**. Cette dernière est ensuite convertie en **II** par réaction avec NaN_3 suivie d'une réaction de Staudinger pour obtenir l'amine primaire **I**. La dernière étape est une nouvelle fois une réaction de type Arduengo pour obtenir le composé **14**. Par cette voie, les réactions mises en jeu sont des réactions organiques simples mais le rendement limité à 50 % pour la dernière étape nous a poussés à considérer une autre voie.

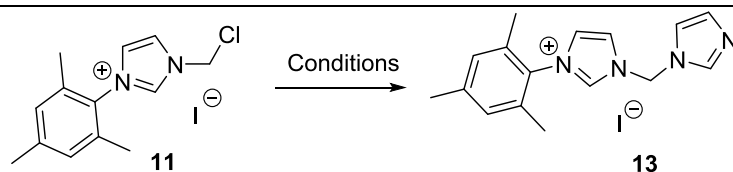
La dernière stratégie que nous avons envisagée est la rétrosynthèse n°3, une substitution nucléophile est utilisée pour accéder au composé **11** à partir du mésitylimidazole comme présenté précédemment. Ensuite, plutôt que de faire réagir le composé **11** avec un imidazole substitué, **11** est modifié pour obtenir un intermédiaire imidazolium/imidazole nommé **III** par substitution nucléophile avec un composé de type imidazole en présence d'une base. Enfin, la dernière étape est la quaternisation de l'imidazole obtenu pour donner le composé de type bisimidazolium cible noté **14**. Toutes les étapes de cette voie de synthèse sont des réactions simples de chimie organique qui ne devraient pas présenter de restrictions au niveau des rendements ni des difficultés de purification. Nous avons donc choisi cette stratégie de synthèse.

3.2.2.6. Application de la rétrosynthèse n°3 pour l'obtention du composé 14.

La première étape a déjà été décrite précédemment et ne sera pas développée une nouvelle fois puisqu'un excellent rendement de 95 % est obtenu sur des échelles de plusieurs grammes.

La seconde étape est l'obtention du composé **II** en partant de l'intermédiaire **11** et celle-ci a nécessité un certain nombre d'optimisations qui sont résumées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Optimisations de la réaction de **11** vers **II**.



#	Réactif	Base	Additif	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rendement en II
1	Na(N ₂ C ₃ H ₃)	/	NaI	Dioxane/MeCN	100	16	0 %
2 ^a	Na(N ₂ C ₃ H ₃)	/		Dioxane/MeCN	100	16	0 %
3	Imidazole	NEt ₃	NaI	Dioxane/MeCN	100	16	Traces
4	Imidazole	NEt ₃	NaI	Dioxane/MeCN	100	72	Traces
5	Imidazole	K ₂ CO ₃	NaI	Dioxane/MeCN	100	48	85 %
6	Imidazole	K ₂ CO ₃	NaI	Acétone	60	48	89 %
7	Imidazole	K ₂ CO ₃	NaI	Acétone	60	24	88 %

Conditions de la réaction : **11** (100mg) en présence de NaI (1 eq.) réagit avec le sodium d'imidazole ou l'imidazole avec la base (2 équivalents) au reflux du solvant pendant le temps approprié. ^a la réaction a été réalisée avec l'intermédiaire **11'**.

La première réaction a été réalisée à partir de l'imidazolide de sodium en présence de NaI dans un mélange de solvants dioxane/acétonitrile. Ce mélange de solvants a été choisi pour permettre la dissolution de tous les réactifs ainsi qu'un chauffage à 100 °C. L'utilisation d'un équivalent de NaI par rapport à **11** est nécessaire pour substituer les chlorures par les iodures. Après 16 h, la réaction a été traitée par l'ajout d'eau suivi d'une extraction avec de l'acétate d'éthyle et le brut réactionnel a été analysé par RMN ¹H. Le spectre obtenu montre la disparition du proton acide à 9.7 ppm du produit de (entrée 1) montrant que la réaction désirée n'a pas eu lieu.

Dans un second temps, nous avons décidé de réaliser l'échange d'halogènes avant la réaction. En effet, Yaguy *et al.* ont montré que cet échange peut être réalisé avec un rendement

quantitatif en faisant réagir **11** avec un excès de NaI dans l'acétone à 50 °C pendant 15 h.²⁵ Après l'échange nous avons obtenu le produit que nous nommerons **11'**. Lorsque nous avons engagé le produit **11'** en réaction en suivant les conditions décrites dans l'entrée 1, nous avons observé le même résultat que précédemment à savoir la déprotonation de l'imidazolium de départ, montrant la substitution nucléophile attendue n'a pas eu lieu.

Puisque l'imidazolid est une base trop forte ($pK_a = 6.95$), nous avons utilisé la combinaison de l'imidazole avec une base. Nous avons opté pour la triéthylamine dans un premier temps car elle est liquide donc miscible au mélange réactionnel et elle a un pK_a de 10.78 ce qui fait d'elle une base moins forte, limitant les chances de déprotoner l'imidazolium. Ceci a permis de montrer que la synthèse était possible puisque des traces de produit ont été obtenues et observées par MS (ESI+) (entrée 3). Aucune amélioration significative n'a pu être obtenue en laissant la réaction sur une plus longue durée (72 h - entrée 4). Afin d'améliorer ces résultats, la base a donc été modifiée au profit du carbonate de potassium et ce changement a permis d'obtenir un très bon rendement de 85 % en 48 h (entrée 5). Suite à ce résultat prometteur, nous avons essayé de simplifier d'avantage la réaction en évitant un mélange de solvants. Notre choix s'est porté sur l'acétone car nous avons observé qu'à 100 °C le milieu réactionnel bruni au fil du temps et cela pourrait être le signe d'une dégradation de l'un des réactifs ou du produit. Dans l'acétone à 60 °C, le rendement a été légèrement amélioré passant de 85 % à 89 % (entrée 6). Enfin, une dernière expérience a été réalisée en réduisant le temps de réaction à 24 h, ce qui a permis d'obtenir un rendement équivalent de 88 % (entrée 7). Nous avons ainsi pu synthétiser l'intermédiaire clef imidazolium/imidazole **II** que nous nommerons **13** dans la suite du manuscrit avec un très bon rendement de 89 % et ce, sur des échelles pouvant aller jusqu'au gramme.

L'intermédiaire **13** n'étant pas reporté dans la littérature, il a été analysé par RMN 1H , ^{13}C et HRMS. La RMN 1H (Figure 111) nous donne le plus d'information avec la présence du signal du proton acide de l'imidazolium qui reste intouché à 9.65 ppm. De plus, la formation de l'imidazolium/imidazole est soutenue avec le déplacement du signal des protons du pont -N-CH₂-N- de 6.71 ppm à 6.55 ppm. On peut aussi noter la présence de l'imidazole avec 3 signaux, deux signaux correspondants aux protons en position 4 et 5 (-N-CH=CH-N-) à 7.05 ppm et 7.52 ppm et le dernier signal correspondant au proton -N-CH=N- à 8.06 ppm. Les

données RMN ^{13}C obtenues sont en accord avec ce qui est attendu et l'analyse par HRMS présente un pic moléculaire à 394.0654 comparable à celui attendu (394.064).

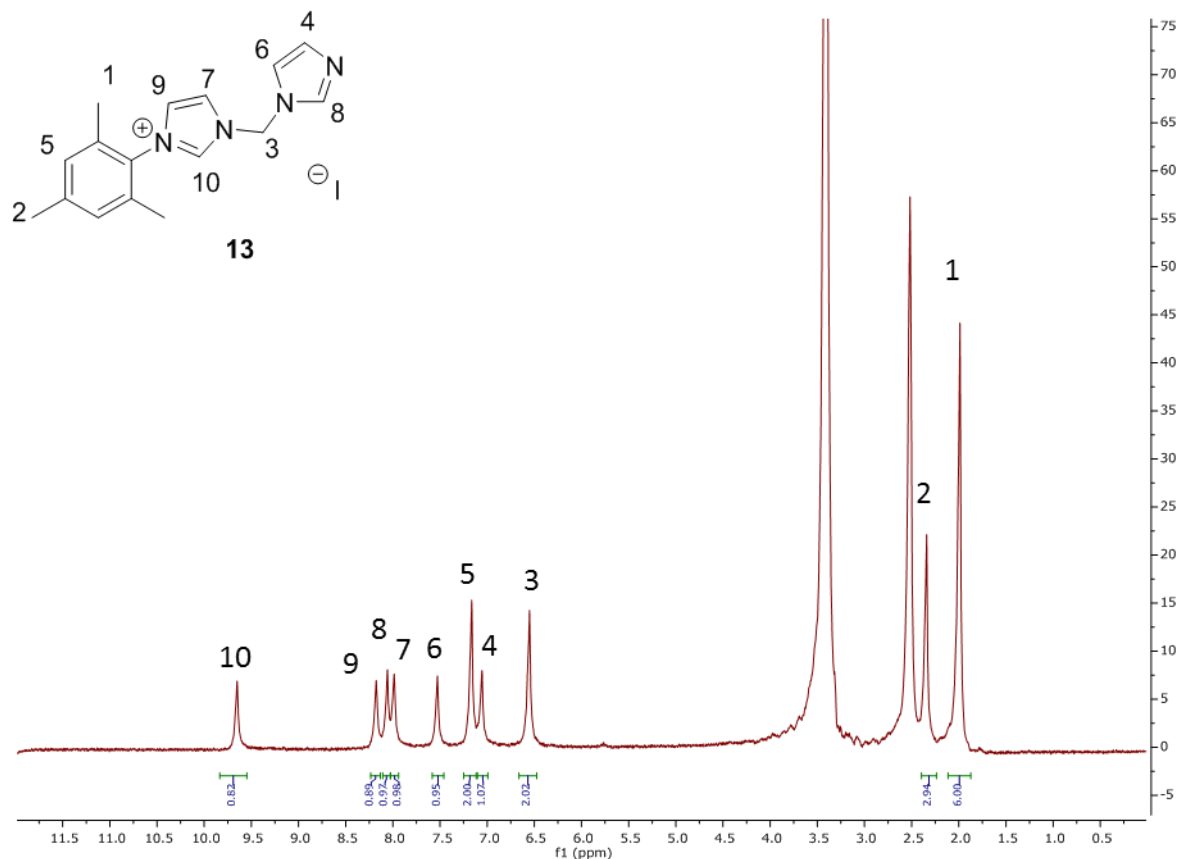


Figure 111 : RMN ^1H du composé **13**.

De plus, des monocristaux adaptés pour l'analyse par diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente à froid d'éther diéthylique dans une solution concentrée de **13** dans l'acétonitrile. La structure obtenue confirme bien la nature de l'intermédiaire imidazolium/imidazole (Figure 112 : Structure cristallographique du composé **13** obtenu par DRX sur monocristal de **13**. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 30%. Les atomes d'hydrogène et l'iodure ont été omis pour une plus grande clarté).

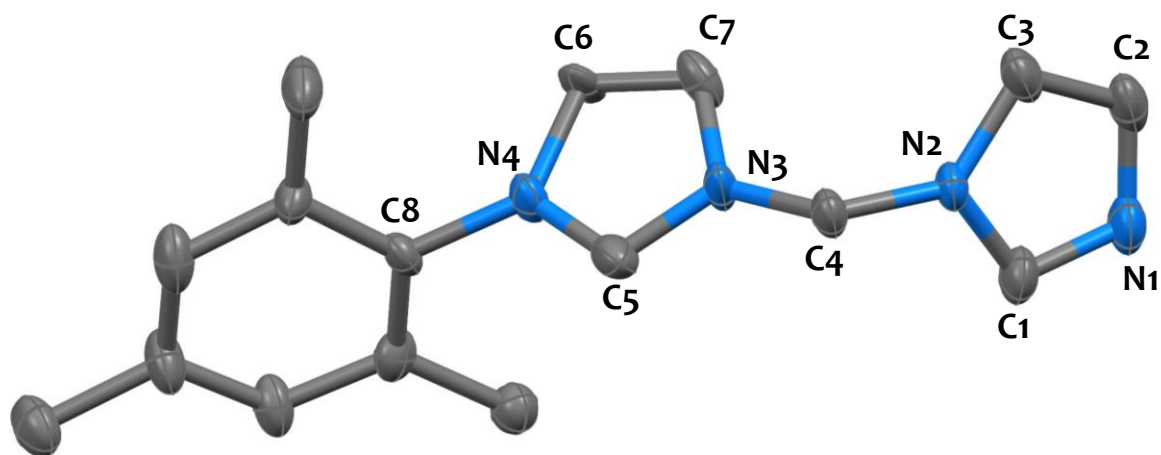


Figure 112 : Structure cristallographique du composé 13 obtenu par DRX sur monocristal de 13. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 30%. Les atomes d'hydrogène et l'iodure ont été omis pour une plus grande clarté.

Le groupement mésityle est presque perpendiculaire au plan du cycle imidazolium. L'angle interne de l'hétérocycle N1-C1-N2 de $109.1(1)^\circ$ est typique d'un cycle imidazolium avec un angle qui peut varier entre 107 et 110° . Les distances C-N des cycles imidazolium et imidazole (1.31 - 1.38 Å) sont également typiques pour des hétérocycles azotés insaturés, et sont significativement plus courtes que les liaisons simples N3-C4 ($1.46(2)$ Å) et N2-C4 ($1.46(2)$ Å) reliant les deux cycles via le pont méthylène. L'angle N2-C13-N3 de $110.0(1)^\circ$ confirme par ailleurs la présence d'un pont méthylène entre les deux cycles. De manière générale, l'ensemble des données spectroscopiques ainsi que la structure cristallographique par DRX sont en accord avec la formation de l'intermédiaire imidazolium/imidazole cible.

La dernière étape est la quaternisation du fragment imidazole avec l'iodopropane pour donner le pro-ligand d'intérêt **14**. Les conditions de la réaction sont les mêmes que celles décrites dans le chapitre précédent, l'intermédiaire **13** est dissous dans l'acétonitrile puis 2 équivalents d'iodopropane sont ajoutés au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 24 h. En fin de réaction, les composés volatiles sont éliminés sous pression réduite puis le résidu est repris dans le minimum d'acétonitrile et l'éther diéthylique est ajouté au goutte à goutte conduisant à la précipitation du produit. Le solide est collecté par filtration

puis lavé abondamment avec de l'éther diéthylique et séché à l'air pendant une nuit. On obtient ainsi un solide blanc avec un excellent rendement de 95 % (Figure 113).

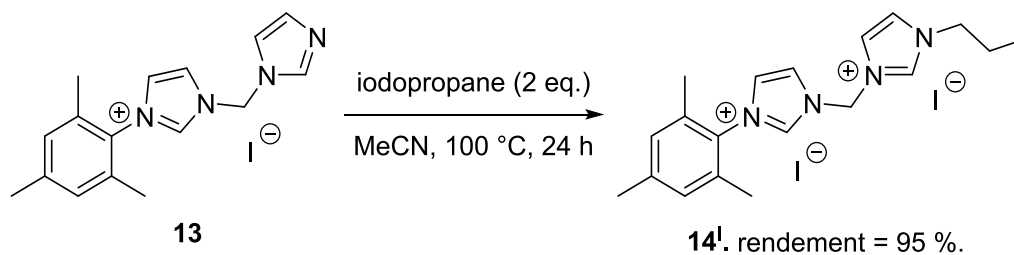


Figure 113 : Synthèse du bis-imidazolium C1-ponté dissymétrique

Le nouveau composé bisimidazolium synthétisé n'étant pas connu dans la littérature, nous l'avons une nouvelle fois caractérisé complètement. La RMN ^1H nous donne une nouvelle fois une grande quantité d'informations (Figure 114). On voit tout d'abord le déplacement du signal du proton de l'imidazole de 8.06 ppm à 9.5 ppm après la formation du second imidazolium. Cela est accompagné par la présence des trois signaux correspondant aux protons du bras propyle à 4.23 ppm, 1.82 ppm et 0.89 ppm intégrant respectivement pour 2H, 2H et 3H. Et enfin les protons correspondant aux positions 4 et 5 (-N-CH=CH-N-) évoluent de 4 signaux distincts à 7.05, 7.52, 7.98 et 8.17 ppm intégrant chacun pour 1 H en 3 signaux à 7.94, 8.07 et 8.23 ppm intégrant pour 1H, 2H et 1H. La RMN ^{13}C est en accord avec ce qui est attendu et l'analyse HRMS obtenue donne un pic moléculaire expérimental $m/z = 564.0227$ en accord avec ce qui est attendu ($m/z = 564.0247$).

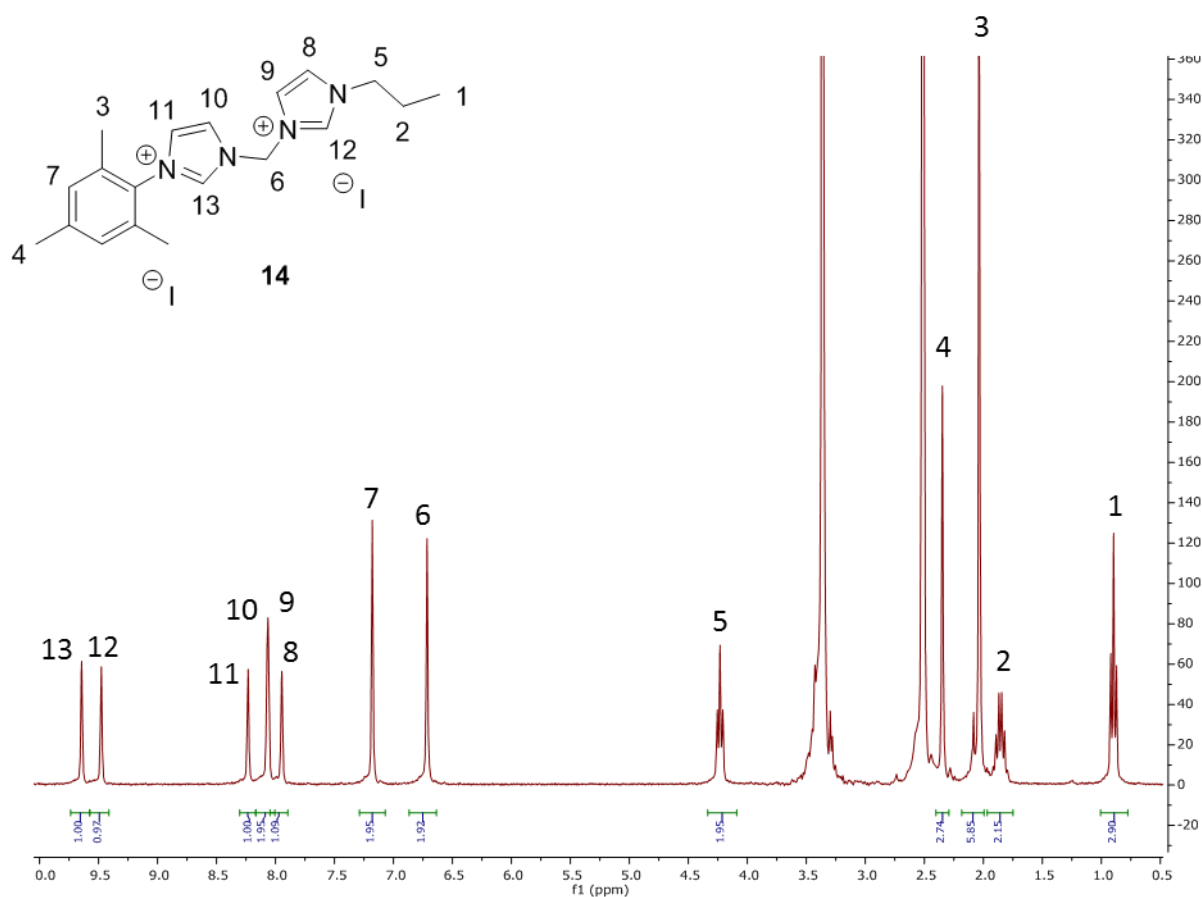


Figure 114 : RMN ^1H du bis imidazolium C₁- 14.

De nouveaux cristaux ont été obtenus par cristallisation lente à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ d'une solution concentrée de **14** dans l'acétone. La structure cristallographique obtenue par DRX sur monocrital montre que le ligand **14** a bien été synthétisé (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Si l'on compare la voie de synthèse développée ici et celle adaptée des travaux de Gardiner *et al.*,²⁴ une augmentation important de rendement global est obtenue (Figure 115). Notre voie de synthèse permet l'accès au ligand **14** un très bon rendement de 80 % sur trois étapes vs < 5 % sur deux étapes.

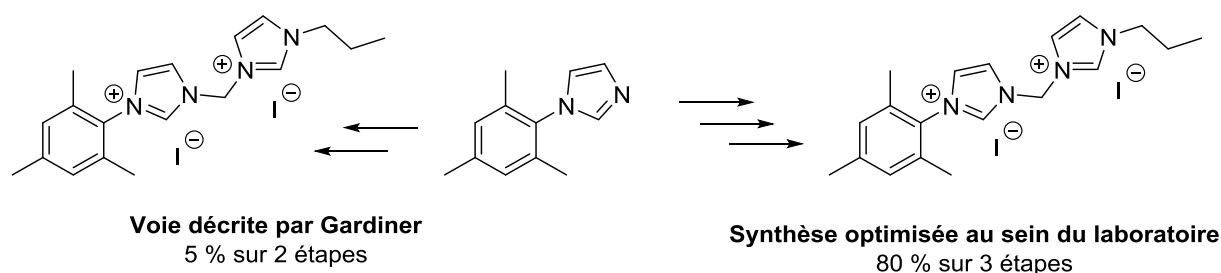


Figure 115 : Comparaison des deux voies de synthèse pour accéder à **14**

De plus notre voie de synthèse permet l'accès à un intermédiaire très intéressant de type imidazolium/imidazole **13** qui peut être fonctionnalisé avec une fonction d'intérêt tels qu'un groupement alcoxysilane (pour le greffage de ce ligand sur supports d'oxydes) ou un groupement fonctionnel tel qu'une phosphine, une amine ou autre qui permettrait la formation d'un ligand tridentate.

3.3 Synthèse des complexes de Palladium (II)-bisNHC.

Les ligands bisNHC sont utilisés pour former des complexes stables et isolables avec de nombreux métaux de transition. L'accès à ces complexes est réalisé au moyen de trois grandes méthodologies de synthèse : i) la concomitante déprotonation du pro-ligand bis-imidazolium et coordination du centre métallique grâce à l'utilisation d'un précurseur métallique contenant des ligands basiques ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ par exemple),³⁸ ii) la formation d'un complexe d'Ag-bis(NHC) souvent réalisé par contact avec Ag_2O et le pro-ligand bis-imidazolium puis transmétallation avec le précurseur métallique³⁹ et iii) la déprotonation du pro-ligand bis-imidazolium par une base puis la coordination du précurseur métallique sur le ligand biscarbène formé (préalablement isolé ou non) (Figure 116).^{40, 41, 42}

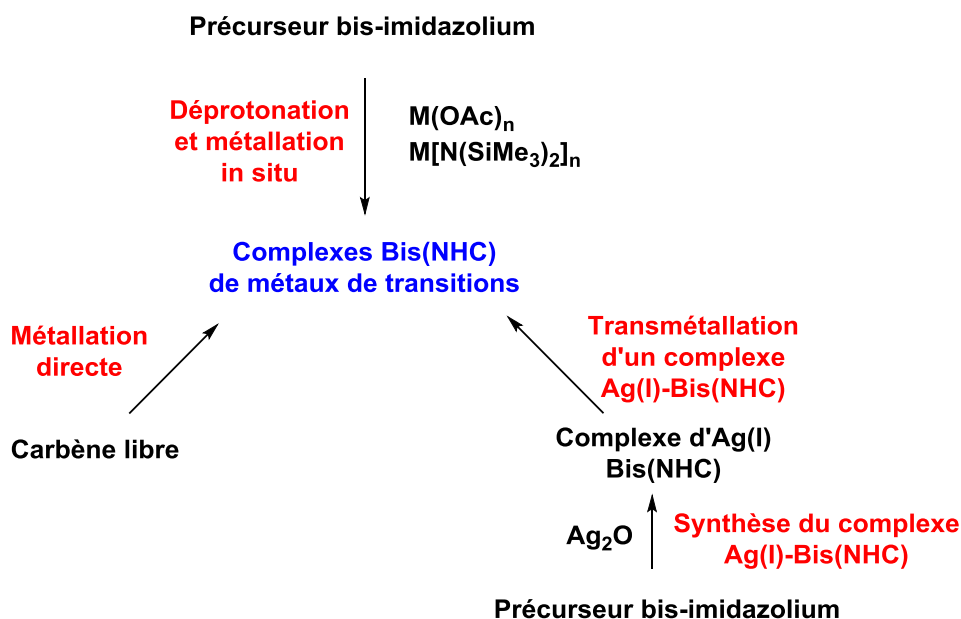


Figure 116 : Méthodes de synthèse des complexes métalliques contenant des ligands Bis(NHC)

3.3.1. Synthèse des complexes pontés C₁-BisNHCPd(II)

Les complexes métalliques à base d'un ligand bis(NHC) ponté par un groupement -CH₂- ont été synthétisés en utilisant la méthode de la déprotonation et métallation concomitante. Cette méthode est intéressante due à sa très grande économie d'atomes et son nombre réduit d'étapes bien qu'il faille des conditions de réaction strictement anhydres. Cette méthode est la plus largement utilisée depuis la première synthèse d'un complexe de palladium par Hahn *et al.* en 1999 dans laquelle le bis-benzimidazolium réagit avec un équivalent de Pd(OAc)₂ dans le THF pendant 8 h au reflux du solvant puis 24 h à température ambiante (Figure 117).⁴³

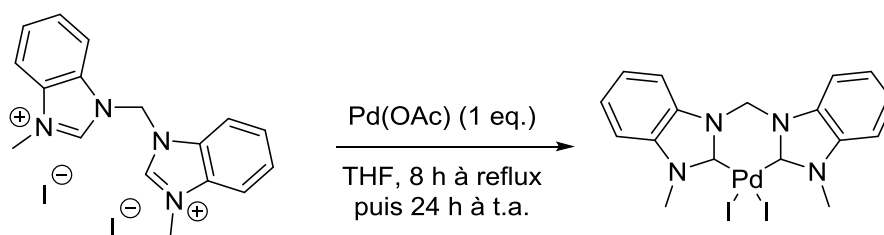


Figure 117 : Conditions utilisées par Hahn *et al.* pour la synthèse du premier complexe de palladium BisNHC.

Cette voie de synthèse peut être réalisée avec un large éventail de pro-ligands de type imidazolium possédant des substituants fortement encombrés (mésityle, diisopropylphényle ou encore adamantyle).

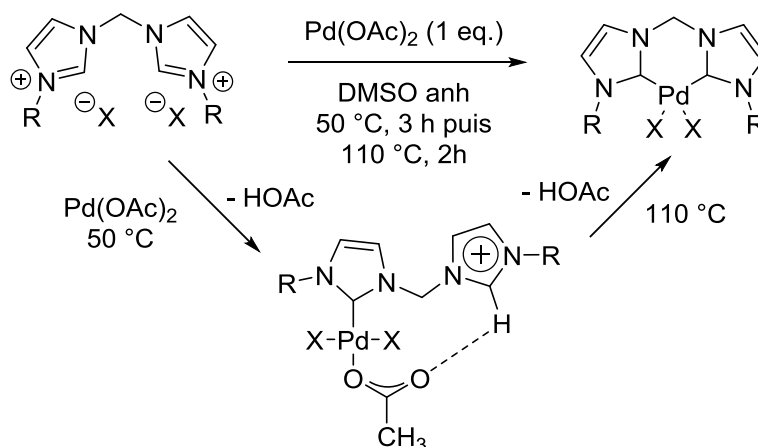


Figure 118 : Exemple de déprotonation et métallation concomitante.

Dans notre cas, le complexe de palladium cible est obtenu par chauffage successif à deux températures différentes, une première température de 50 °C pendant 3 h pour réaliser l'abstraction d'un premier proton sur le proligand bisimidazolium par l'acétate du palladium. Les travaux de Herrmann *et al.* ont montré que l'on peut s'arrêter à un complexe de palladium-monoNHC intermédiaire stable où l'acétate restant crée une liaison hydrogène avec le proton acide du second imidazolium comme présenté en Figure 118.⁴⁴ Le milieu réactionnel est laissé à 50 °C pendant au moins 3 h jusqu'au changement de couleur du milieu réactionnel du rouge au rouge très foncé / marron. Cette information est importante car si le premier ligand NHC n'est pas coordonné au palladium, il peut former du palladium métallique lors du chauffage à 110 °C. Pour réaliser la coordination du second ligand NHC sur le palladium, la température est fixée à 110 °C pendant 2 h. De notre expérience, les

conditions concentrées reportées dans la littérature pour ce type de synthèse, à savoir 5 mL de DMSO pour 100 mg de ligand, se sont avérées trop concentrées et nous avons observé la dégradation du précurseur de palladium. Nous avons donc réalisé les réactions avec 20 mL de DMSO pour 100 mg de ligand.

Les complexes 5^{PdI} , 5^{PdBr} , 8^{PdI} , 8^{PdBr} , 14^{PdI} ont été synthétisés *via* cette voie de synthèse avec des rendements acceptables allant de 57 % à 67 % (Figure 119). Malheureusement la montée en échelle n'a pas été possible sur cette étape du fait des conditions très diluées employées.

Les complexes 5^{PdI} et 5^{PdBr} sont connus dans la littérature et les données RMN et HRMS sont en accord avec ce qui a été reporté.⁴⁵ Les autres complexes 8^{PdX} et 14^{PdI} n'étant pas reportés dans la littérature, nous avons entièrement caractérisé ceux-ci par RMN 1H et ^{13}C ainsi que par HRMS. La RMN 1H nous confirme la formation du complexe de palladium avec la disparition des protons acides des imidazoliums à 9 ppm et cela est confirmé par la RMN ^{13}C avec la présence du signal correspondant à la liaison Pd-Carbene à environ 145 ppm.

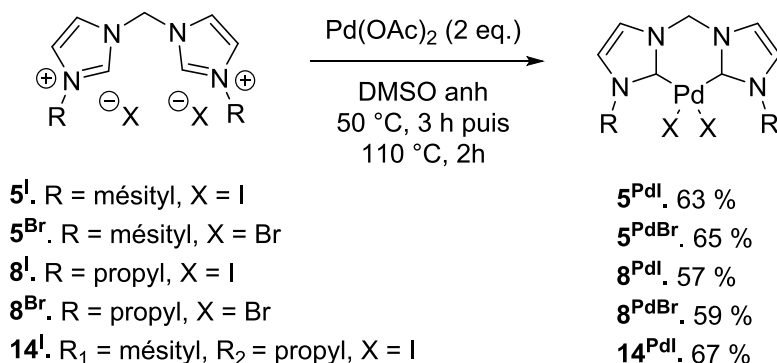


Figure 119 : Synthèse des complexes BisNHC Pd(II).

Des cristaux de 8^{PdBr} adaptés pour l'analyse par diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente à froid d'éther diéthylique dans une solution concentrée de 8^{PdBr} dans l'acétonitrile. La structure cristallographique obtenue confirme bien l'obtention du complexe de palladium (Figure 120). Grâce à cette structure, on a pu confirmer la coordination cis- du ligand bis-NHC sur le palladium dans une géométrie pseudo plan carré, typique des espèces de palladium (II). Les distances Pd-C sont celles attendues pour ce type de complexes avec

une distance Pd-C1 de 1.977 (1) Å et Pd-C8 de 1.985 (1) Å. La déformation imposée par le pont -CH₂- conduit à un angle de morsure C1-Pd1-C8 de 84.4 (1)°. L'angle C1-Pd1-Br1 (91.6 (1) °) est proche celui de C8-Pd1-Br2 (92.2 (1) ce qui confirme bien que la complexe est symétrique.

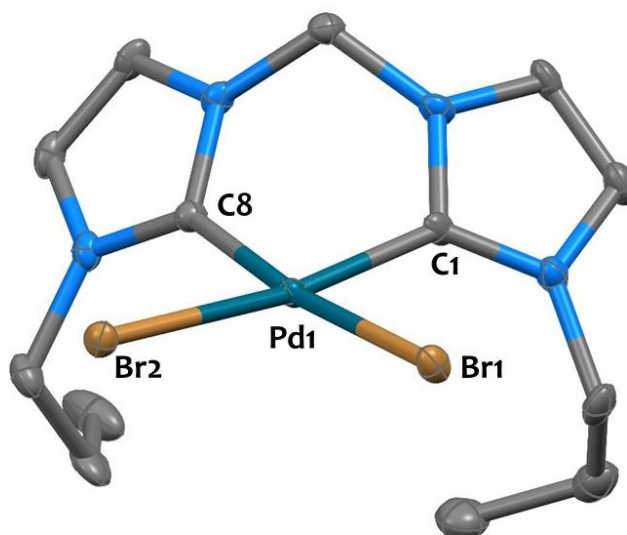


Figure 120 : Structure cristallographique du complexe 8^{PdBr} obtenue par DRX sur monocristal (Ellipsoïdes à 30 % de probabilité). Distances de liaisons sélectionnées [Å] et angles [°]: Pd1-C1 1.977(1); Pd1-C8 1.985(1); Pd1-Br1 2.494(1); Pd1-Br2 2.497(1); C1-Pd1-C8 84.4°; C1-Pd1-Br1 91.6(1)°; C8-Pd1-Br2 92.2(1)°.

Une autre série de cristaux correspondant au complexe 14^{PdI} adaptés pour l'analyse par diffraction des rayons X ont été obtenus une nouvelle fois par diffusion lente à froid d'éther diéthylique dans une solution concentrée de 14^{PdI} dans l'acétonitrile. La structure cristallographique obtenue confirme bien l'obtention du complexe de palladium (Figure 121). Grâce à cette structure, on a pu confirmer la coordination *cis*- du ligand bis-NHC sur le palladium dans une géométrie pseudo plan carré, typique des espèces de palladium (II). Les distances Pd-C sont celles attendues pour ce type de complexes avec une distance Pd-C₁ de 1.993 (1) Å et Pd-C₂ de 2.010 (1) Å. La déformation imposée par le pont -CH₂- conduit à un angle de morsure C₁-Pd₁-C₂ de 81.2 (1)° et impose une distorsion des hétérocycles carbéniques de 46.5 ° et 49.9 ° par rapport de la conformation plan carré. L'angle C₁-Pd₁-I₁

(95.3 (1) °) est plus grand que celui de C₂-Pd₂-I₂ (92.1 (1) °). Cette différence peut être expliquée par la gêne stérique induite par le substituant mésityle par rapport au substituant propyle dans ce complexe dissymétrique.

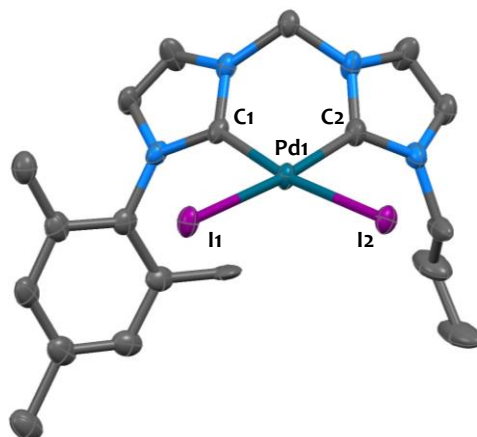


Figure 121 : Structure cristallographique du complexe 14^{PdII} obtenue par DRX sur monocristal (Ellipsoïdes à 30 % de probabilité). Distances de liaisons sélectionnées [Å] et angles [°]: Pd1-C1 2.010(1); Pd1-C2 1.993(1); Pd1-I1 2.634(1); Pd1-I2 2.651(1); C1-Pd1-C2 81.2°; C1-Pd1-I1 95.3(1)°; C2-Pd1-I2 92.1(1)° .

De nombreuses études ont montré que la nature du contre anion sur le centre métallique du complexe joue un rôle important en catalyse.³⁸ En effet, en amoindrissant la force de coordination sur le palladium on peut améliorer le déplacement de la liaison et l'activation des substrats sur le centre métallique tandis que les halogénures qui seront plus difficiles à déplacer donneront des activités inférieures. Nous avons donc préparé des complexes de palladium portant des anions OAc⁻, TFA⁻ ou PF₆⁻ par échange d'ions en partant des complexes portant des anions bromures. Cela a été réalisé par traitement avec 2 équivalents des sels d'argent correspondants dans l'acétonitrile à reflux pendant 12h (Figure 122). À cette étape, il est important de préciser que 2 équivalents stricts de précurseur d'argent doivent être utilisés. En effet les travaux de Micksch *et al.* ont montré que lorsqu'un excès du précurseur d'argent est utilisé, un complexe tri-métallique contenant de l'argent est formé en plus du complexe désiré avec un ratio (1 :2) soit un rendement non négligeable d'environ 33 % de sous-produit (Figure 123).⁴⁶

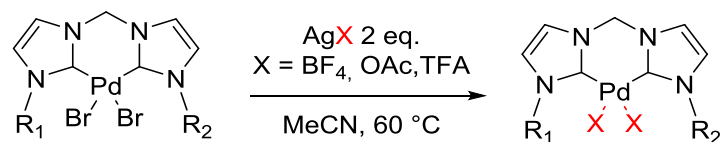


Figure 122 : Échange de contre anions par métathèse.

Après 12 h de réaction, le précipité formé (le bromure d'argent) est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris avec un minimum d'acétonitrile et de l'éther diéthylique est ajouté au goutte à goutte pour conduire à la précipitation du complexe désiré. Le solide est ensuite collecté par filtration et lavé avec de l'éther diéthylique puis séché une nuit à l'air. Les nouveaux complexes ont été obtenus avec des rendements quantitatifs.

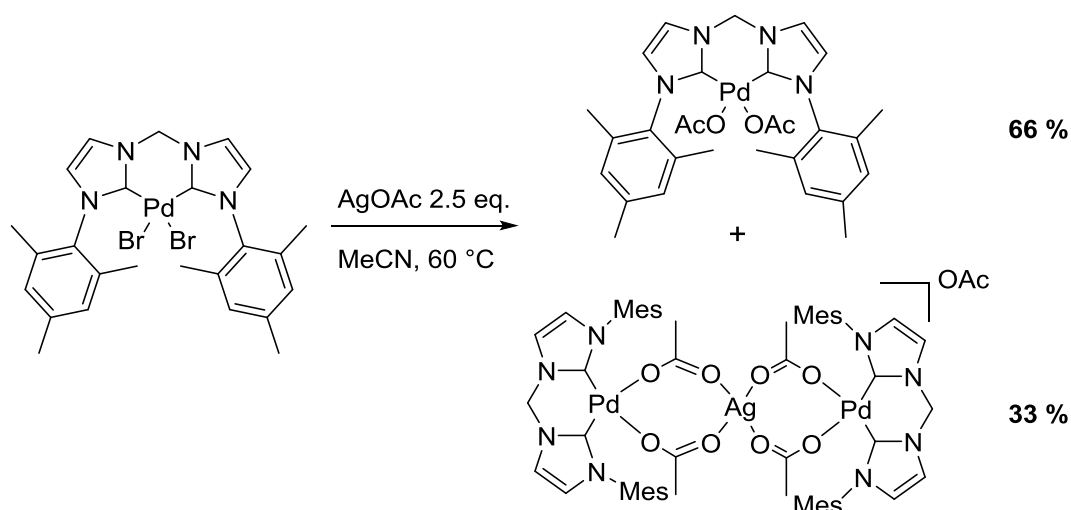


Figure 123 : Observations faites par Micksch *et al.* lors de l'échange d'anions avec un excès de précurseur d'argent

Nous avons ainsi synthétisé une première série de 14 complexes qui ont été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F et HRMS. Toutes les données obtenues sont en accord avec ce qui est attendu. Ainsi, le signal RMN ^{13}C du carbène de palladium est observée à un déplacement chimique de $\delta = 155\text{-}160$ ppm en accord avec la formation de liaisons Pd-NHC. Ces complexes ont ensuite été évalués en réaction d'arylation de l'indole.

3.3.2. Synthèse des complexes pontés C₂- et C₃-BisNHC Pd(II)

Malheureusement, la procédure décrite ci-dessus n'a pu être généralisée aux sels de bis-imidazolium connectés par 2 ou 3 atomes de carbone. En effet, bien qu'il existe des précédents dans la littérature reportant la synthèse de complexes pontés par 2 atomes de carbone avec différents substituants tels que Me, iPr, benzyl, 3 ou 4-OMe-benzyl, naphthalène etc.. Lorsque Herrmann *et al.* ont essayé d'étendre la méthodologie à des groupements aryles plus encombrés, seul un mélange d'espèces inséparables est obtenu. Ces observations ont été confirmées récemment par Wierenga *et al.*⁴⁷ qui décrivent la formation d'une quantité non négligeable de palladium métallique. Cependant dans leurs travaux, ils ont cherché à comprendre ce qui arrive au cours de la réaction et ils ont pu déterminer que la régiosélectivité de la seconde étape de déprotonation est régie par la gêne stérique des substituants. En effet, il y a une compétition entre la déprotonation et métallation en position C2 qui donne accès au complexe visé et la déprotonation en position C4 qui donne accès à un composé tricyclique (Figure 124).

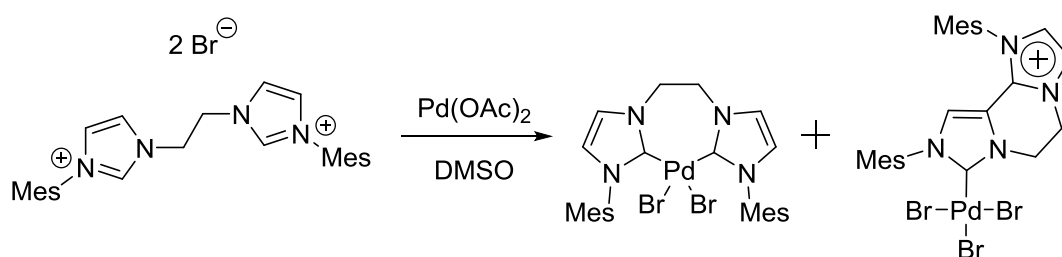


Figure 124 : Résultats reportés par Wierenga *et al.* pour la déproto/métallation « in situ ».

Nous nous sommes tournés vers la préparation des complexes de manière séquentielle avec la formation « in-situ » du carbène libre par déprotonation avec la KHMDS comme une base. puis, la solution contenant le carbène libre est ajoutée à une solution du précurseur de palladium Pd(COD)Cl₂. Hélas, cette voie a conduit à un mélange d'espèces difficiles à séparer.

Nous avons ensuite opté pour la méthode par transmétallation à partir d'un carbène d'argent. Cette méthode est la plus utilisée pour la synthèse de complexes contenant des ligands bisNHC pontés avec 2 atomes de carbone ou plus. Dans un premier temps, le bis(NHC)[Ag(I)]₂ est synthétisé par réaction du bis-imidazolium avec Ag₂O. Dans leurs travaux, Sluijter *et al.*⁴⁸ décrivent la synthèse du complexe d'argent en utilisant le CH₂Cl₂

comme solvant or le disel est insoluble dans ce solvant ainsi que l'Ag₂O ce qui rend la réaction difficile et résulte dans des rendements très faibles inférieurs à 5 %. Nous avons donc adapté les conditions de la réaction en changeant le solvant. L'imidazolium est soluble dans peu de solvants organiques et nous avons trouvé que l'acétonitrile était le plus adapté. Le bisimidazolium réagit avec 1.1 équivalent d'Ag₂O au reflux de l'acétonitrile pendant 12 h (Figure 125). En fin de réaction, l'oxyde d'argent qui n'a pas réagi est éliminé par filtration puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans un minimum d'acétonitrile puis de l'éther diéthylique est ajouté au goutte à goutte pour faire précipiter le complexe d'argent. Ce dernier est ensuite filtré, lavé abondamment avec de l'éther diéthylique puis séché sous vide une nuit. Il est important de noter qu'étant donné la sensibilité de l'argent à la lumière, la réaction ainsi que le traitement de la réaction ont été réalisés à l'abri de la lumière.

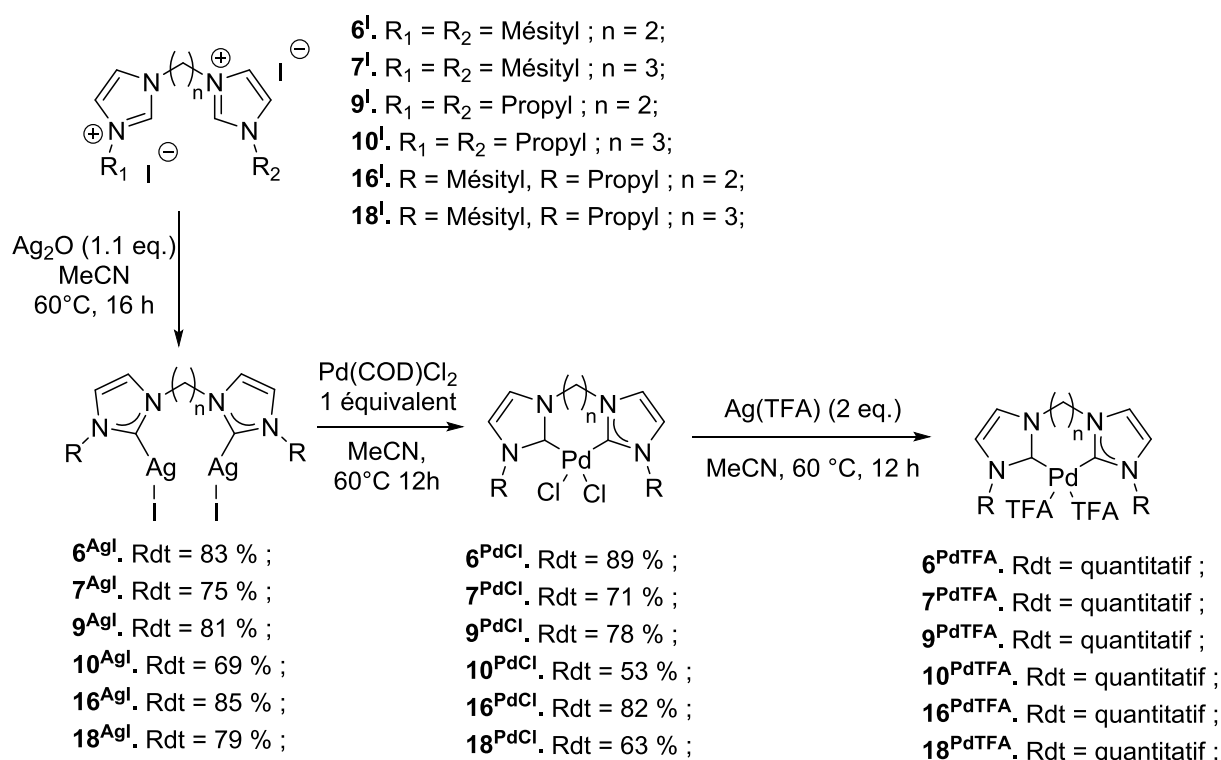


Figure 125 : Synthèse des complexes pontés C₂- et C₃- bis(NHC)Pd(II).

Cette étape a permis d'obtenir les complexes d'argent sous la forme de solides blancs avec de très bons rendements allant de 69 % à 85 %. Les solides obtenus deviennent rapidement gris lorsqu'ils sont exposés à la lumière, ce qui donne une indication supplémentaire sur le fait que

nous avons bien formé les complexes d'argent. D'un point de vue général, le rendement de la réaction décroît de manière importante (d'environ 10 %) lorsque le ligand comporte un pont de 3 atomes de carbone et ce, quels que soient les substituants. Cette synthèse a été réalisée sur une échelle de 100 mg puis une montée en échelle jusqu'à 500 mg a pu être réalisée.

Les complexes ont été caractérisés par RMN ^1H et ^{13}C ainsi que par HRMS. Les complexes **6^{AgI}** et **7^{AgI}** sont connus de la littérature et les données spectroscopiques sont en accord avec ce qui a été reporté.^{Erreur ! Signet non défini.} Les complexes **9^{AgI}**, **10^{AgI}**, **16^{AgI}** et **18^{AgI}** n'étant pas reportés, ils ont été caractérisés entièrement. Une caractérisation par RMN de l'état liquide a permis de confirmer la formation des carbènes d'argent : en RMN ^1H , on observe la disparition des signaux vers 9.7 ppm correspondants aux protons acides des groupements imidazolium et en RMN ^{13}C , on observe l'apparition d'un signal caractéristique de la liaison Ag(I)-NHC à 186 ppm (Figure 126).

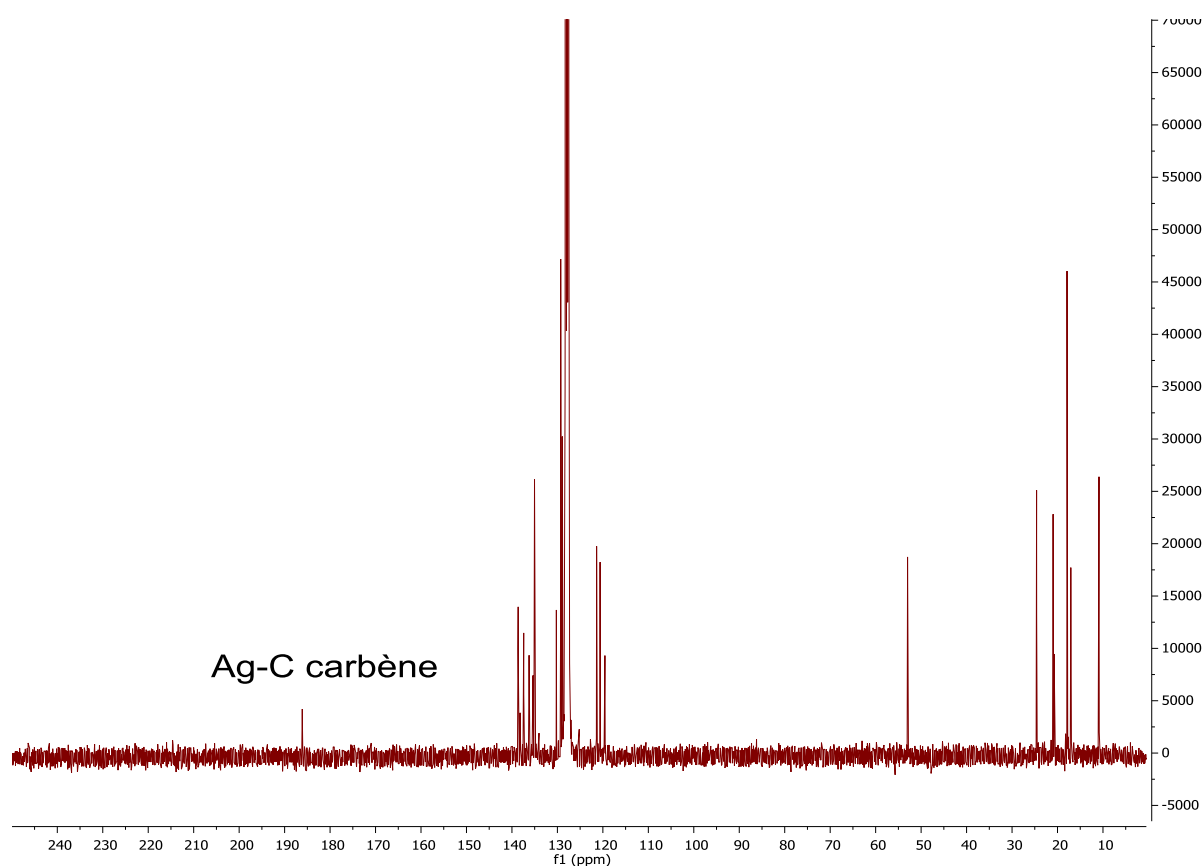


Figure 126 : RMN ^{13}C typique d'un carbène d'argent.

Les complexes d'argent obtenus étant sensibles à la lumière, ils ont été stockés à l'abri de celle-ci et rapidement engagés dans l'étape de transmétallation sans purification intermédiaire pour limiter les risques de décomposition. Les complexes d'argent réagissent avec 1 équivalent de précurseur de palladium Pd(COD)Cl₂ dans l'acétonitrile à 60 °C pendant 12 h pour donner les complexes cibles portant des contre-anions chlorures. En fin de réaction, le précipité formé est éliminé par filtration puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris dans un minimum d'acétonitrile puis de l'éther diéthylique est ajouté au goutte à goutte résultant dans la précipitation du complexe de palladium. Le solide est ensuite filtré puis lavé abondamment avec de l'éther diéthylique et enfin séché sous air pendant une nuit. Lors de la réaction, il y a précipitation d'AgI qui est la force motrice de la réaction et permet de déplacer l'équilibre de la réaction vers la formation du complexe avec des bons rendements allant de 71 % à 89 % sur une échelle de 100 mg. Une nouvelle fois, un rendement inférieur de plus de 15 % est obtenu lorsque l'on passe d'un ligand ponté par 3 atomes de carbone comparé à ceux pontés par 2 atomes de carbone.

Les complexes ont été une nouvelle fois caractérisés en RMN ¹H, ¹³C et HRMS et nous avons pu confirmer la formation du complexe de palladium grâce à la RMN ¹³C qui montre la disparition du pic à 186 ppm correspondant au carbène d'argent et l'apparition d'un pic entre 145 et 150 ppm correspondant à la liaison Pd-C carbène.

Les chlorures sur le centre métallique ont été échangés pour des anions TFA⁻ comme cela a été fait précédemment pour les complexes pontés avec un atome de carbone (Cf Figure 122). Pour cela, 2 équivalents du précurseur d'argent AgTFA ont été mis à réagir avec le complexe de palladium, donnant de manière quantitative les complexes **X**^{Pd}TFA. Les complexes obtenus ont été caractérisés par RMN ¹⁹F afin de s'assurer que l'échange a bien été effectif comme le confirme la présence d'un pic caractéristique à 2.5 ppm.

En conclusion nous avons synthétisé au total 26 complexes de palladium différents à base de ligands BisNHC comportant des substituants différents (Propyle/propyle, mésityle/mésityle et mésityle/propyle), des longueurs de ponts différentes (1, 2 ou 3 atomes de carbone) et des contre-anions différents (Br⁻, I⁻, PF₆⁻, OAc⁻ et TFA⁻). Les complexes substitués par des mésityles sont déjà reportés dans la littérature mais ceux substitués par des groupements propyles et les complexes dissymétriques (mésityle/propyle) sont nouveaux et ont été caractérisés entièrement.

3.4 Arylation de l'indole en position C-3 : Détermination du complexe le plus actif.

Nous avons dans un premier temps cherché à déterminer l'effet des substituants et des contre anions sur la réactivité des complexes préparés. Cela a été réalisé sur les complexes symétriques pontés avec 1 atome de carbone. Cette étude permettra de confirmer ou non la tendance observée avec les ligands monoNHC pour lesquels la régiosélectivité de la réaction est intrinsèquement liée à la gêne stérique imposée par les substituants.

Puis dans un second temps, nous avons déterminé l'influence de l'augmentation du nombre d'atomes de carbone pontant les deux NHCs en évaluant les activités catalytiques des complexes symétriques pontés -C₂- et -C₃-.

Enfin, nous avons évalué l'effet de la dissymétrie du ligand sur l'activité mais par acquis de conscience l'influence du nombre d'atomes de carbone du pont sera une nouvelle fois e pour confirmer les résultats préliminaires obtenus avec les complexes symétriques, puisque comme mentionné plus tôt dans ce chapitre, aucune corrélation n'a jusqu'alors pu être déterminée entre le nombre d'atomes de carbones du pont et l'activité des complexes associés.

3.4.1. Influence des substituants du NHC et des contre anions au sein des complexes (bisNHC)PdX₂ symétriques

La première étude réalisée est celle portant sur l'influence des substituants du NHC et les contre ions au sein des complexes de palladium bisNHC symétriques sur les performances catalytiques de ces derniers. Pour cela, nous avons utilisé les conditions reportées par Bellina *et al.* dans lesquelles l'indole réagit avec l'iodobenzène en présence de carbonate de potassium comme base. La réaction catalytique est réalisée dans le toluène à 120 °C pendant 48 h.⁴⁹ Nous avons d'abord utilisé une charge catalytique de 5 mol% mais, suite au test catalytique avec le catalyseur **5**^{PdTFA} pour lequel une conversion complète a été obtenue, la charge catalytique a été baissée à 1 mol%. Les résultats obtenus sont reportés dans le Tableau 11.

Tableau 11: Criblage des catalyseurs à ligands symétriques pour l'arylation d'indole : Influences des substituants du NHC et contre anions sur le centre métallique.

Reaction scheme: Indole (A) + PhI $\xrightarrow[\text{toluene, 120 °C, 48h}]{\text{Pd cat (1 mol%), K}_2\text{CO}_3}$ 2-phenylindole (B) + 3-phenylindole (C)

#	Catalyseur	R ₁ = R ₂	Charge catalytique	Conv	Rdt en C	TON vers C	Selectivité en C
1 ^b	Pd(OAc) ₂	-	5 mol%	95 %	95 %	19	100 %
2	8 ^{PdI}	Propyle	1 mol%	7 %	6 %	7	90 % ^a
3	8 ^{PdBr}	Propyle	1 mol%	6 %	5 %	6	77 % ^a
4	8 ^{PdPF₆}	Propyle	1 mol%	6 %	4 %	6	65 % ^a
5	8 ^{PdOAc}	Propyle	1 mol%	10 %	7 %	10	75% ^a
6	8 ^{PdTFA}	Propyle	1 mol%	11 %	10 %	11	89 % ^a
7	5 ^{PdI}	Mésityle	1 mol%	3 %	3 %	3	100 %
8	5 ^{PdBr}	Mésityle	1 mol%	6 %	6 %	6	100 %
9	5 ^{PdPF₆}	Mésityle	1 mol%	11 %	10 %	11	95 % ^a
10	5 ^{PdOAc}	Mésityle	1 mol%	12 %	11 %	12	95 % ^a
11	5 ^{PdTFA}	Mésityle	1 mol%	23 %	23 %	23	98 % ^a

Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de K₂CO₃, 1 mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène. A reflux pendant 48 h.^a Le seul autre produit observé est le produit d'arylation en position C-2 (**B**).

En regardant les résultats dans leur globalité, la tendance observée pour les complexes monoNHC se confirme pour les complexes BisNHC. En effet, la régiosélectivité de la réaction semble liée à la gêne stérique imposée par le ligand NHC puisque les complexes portant le ligand bisNHC avec deux substituants propyles moins encombrants ne permettent pas d'obtenir des sélectivités supérieures à 90 % (entrées 2 à 6) dans le meilleur des cas tandis que les complexes portant le ligand BisNHC avec les substituants mésityles donnent des sélectivités de 95 % minimum et peuvent même atteindre des sélectivités de 100% en produit d'arylation en position C-3 (entrées 7 à 11).

Si l'on se concentre plus précisément maintenant sur la série de catalyseurs nommés **8**^{PdX} (entrées 2 à 6), on voit que si le palladium est substitué par des iodures, des bromures ou PF₆⁻

une activité très modérée de 6 % est obtenue mais lorsque l'on substitue les ions halogénures pour des ions acétates ou TFA, l'activité est légèrement supérieure et atteint 10 % et 11% respectivement (entrée 5 et 6). %. En résumé, la hiérarchie provisoire est la suivante : $X = I^-$, Br^- , $PF_6^- < OAc^- \leq TFA^-$.

Concernant la série de catalyseurs nommés 5^{PdX} (entrées 7 à 11), si le palladium est substitué par des ions iodures ou bromures une activité très faible est observée avec respectivement 3 % et 6 % de conversion comme précédemment observé pour l'autre série de complexes. Lorsque l'on substitue les ions halogénures par des ions PF_6^- , une conversion atteignant 11 % (entrée 9) est obtenue ce qui s'avère être équivalente à celle obtenue pour le complexe avec des ions acétates (12% - entrée 10). Enfin, les ions TFA^- demeurent ceux donnant la conversion la plus élevée avec une conversion de 23 % et donc un TON de 23.

La hiérarchie finale qui peut être proposée pour notre réaction à la vue des résultats ci-dessus est la suivante : $X = Br^-$, $I^- < PF_6^-$, $OAc^- < TFA^-$. Concernant la régiosélectivité, nous avons observé les mêmes résultats que ceux obtenus pour les complexes MonoNHC : les substituants mésityles donnent une meilleure sélectivité (de 98 % à 100 %) que les substituants propyles (sélectivité de 65 % à 90 %).

Il est important de noter que le TON de 23 obtenu avec le complexe 5^{TFA} est très prometteur puisqu'il a permis de dépasser le TON obtenu avec le $Pd(OAc)_2$ seul (entrée 11 vs 1) et ce, pour la première fois avec notre système. Ces résultats suggèrent également que les ligands bidentates pourraient être d'un intérêt potentiel pour stabiliser le palladium et ainsi former des complexes plus robustes avec des performances catalytiques accrues.

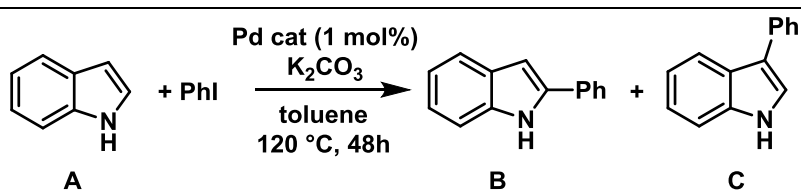
Grâce à la hiérarchie obtenue, nous avons décidé de restreindre le nombre de complexes à évaluer et nous nous sommes principalement intéressés aux complexes portant des contre ions TFA^- .

3.4.2. Influence du nombre d'atomes de carbone pontant les 2 unités NHC sein des complexes (bisNHC) PdX_2 symétriques

Dans cette seconde étude, nous avons évalué les complexes symétriques pontés par 1, 2 et 3 atomes de carbone. De l'étude précédente, nous avons pu restreindre le nombre de complexes

à évaluer et nous présenterons les complexes portant les contre-ions TFA⁻. Nous essayerons aussi de déterminer si possible une corrélation entre le nombre d'atomes de carbone du pont, les angles de morsure des complexes et leurs activités catalytiques. Les conditions des tests catalytiques sont les mêmes que celles utilisées précédemment dans la section 3.4.1. et les résultats sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Criblage des catalyseurs à ligands bisNHC symétriques pour l'arylation d'indole : Influence du nombre d'atomes de pontant les unités NHC.



#	Catalyseur	Nb de C du pont	R ₁ = R ₂	Charge catalytique	Conversion	TON vers C	Sélectivité vers C
1 ^a	Pd(OAc) ₂	-	-	5 mol%	95 %	19	100 %
2	8 ^{PdTFA}	1	Propyle	1 mol%	11 %	11	89 % ^b
3	9 ^{PdTFA}	2	Propyle	1 mol%	10 %	10	86 % ^b
4	10 ^{PdTFA}	3	Propyle	1 mol%	5 %	5	82 % ^b
5	5 ^{PdTFA}	1	Mésityle	1 mol%	23 %	23	98 % ^b
6	6 ^{PdTFA}	2	Mésityle	1 mol%	21 %	21	100 %
7	7 ^{PdTFA}	3	Mésityle	1 mol%	0 %	0	-

Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de K₂CO₃, 1 mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène. A reflux pendant 48 h.^a La réaction a été conduite avec une charge catalytique de 5 mol%. ^b Le seul autre produit observé est B.

En regardant le tableau dans son ensemble, on remarque que la tendance observée précédemment pour les complexes monoNHC et les complexes bisNHC ponté par un atome de carbone en ce qui concerne la régiosélectivité est la même. En effet, les complexes portant les ligands substitués par des groupements propyles ne permettent pas d'obtenir des sélectivités supérieures à 89 % (entrées 2 à 4) tandis que les complexes portant le ligand bisNHC à substituants mésityles donnent des sélectivités de 98 % minimum et peuvent même atteindre des sélectivités totales (entrées 5 à 7).

Si l'on se concentre maintenant sur les complexes portant les ligands symétriques substitués par des groupements propyles (entrées 2 à 4), on peut étudier l'effet de l'élongation du pont. Lorsque l'on augmente le nombre d'atomes de carbone, l'angle de morsure augmente restreignant l'accès au centre métallique ce qui réduit l'activité catalytique du complexe.

En regardant maintenant les complexes portant des ligands symétriques substitués par des groupements mésityles (entrées 7 à 11), l'observation que l'on peut faire des résultats est identique. Une nouvelle fois une tendance claire se dégage : lorsque le nombre d'atomes de carbone du pont augmente, l'activité décroît considérablement. On voit d'ailleurs que le complexe portant un pont à 3 atomes de carbone n'est pas du tout actif. Cela peut être expliqué par le fait que l'accès au métal déjà restreint par le pont est complètement bloqué par la gêne stérique imposée par les substituants mésityles.

En conclusion, grâce à cette étude, nous pouvons décrire une hiérarchie suivante au niveau du nombre de carbone pontants : $n = 1 \geq 2 > 3$.

La dernière étude à réaliser est celle portant sur la dissymétrie du ligand bisNHC et nous espérons confirmer les tendances observées sur les complexes monoNHC, c'est-à-dire que le complexe dissymétrique mésityle/propyle a une activité supérieure aux complexes symétriques et que la substitution d'un groupement mésityle par un groupement propyle permet de conserver une régiosélectivité complète vers le produit d'arylation en position C-3.

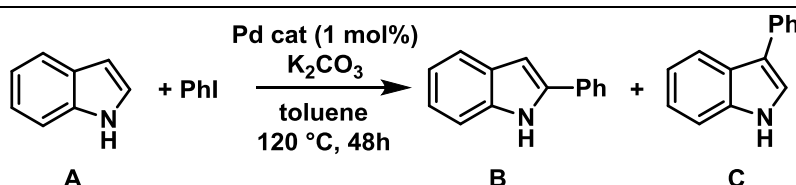
3.4.3. Effet de la dissymétrie du ligand BisNHC.

Dans cette étude nous avons évalué les effets de la dissymétrie des ligands BisNHC. Nous avons vu dans le précédent chapitre que la dissymétrie des ligands MonoNHC était bénéfique sur l'activité tout en gardant une sélectivité totale pour l'arylation de l'indole en position C-3.

Dans un premier temps, les performances catalytiques du complexe dissymétrique ponté par un atome de carbone comportant des TFA⁻ comme contre ions sont es à celles de ses homologues symétriques. Puis, nous avons, par acquis de conscience, évalué les autres complexes dissymétriques pontés par 2 et 3 atomes de carbone afin de confirmer les observations faites sur les complexes symétriques.

Les conditions de catalyse sont les mêmes que celles utilisées précédemment et les résultats sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Criblage des catalyseurs à ligands dissymétriques pour l'arylation d'indole: étude de l'effet de la dissymétrie du ligand sur l'activité.



#	Catalyseur	R ₁	R ₂	Nb de C du pont	Conv	Rdt en C	TON vers C	Sélectivité vers C
1 ^a	Pd(OAc) ₂	-	-	-	95 %	95 %	19	100 %
2	8 ^{PdTFA}	Propyle	Propyle	1	11 %	10 %	11	89 % ^b
3	5 ^{PdTFA}	Mésityle	Mésityle	1	23 %	23 %	23	98 % ^b
4	14 ^{PdTFA}	Mésityle	Propyle	1	53 %	53 %	53	100 %
5	16 ^{PdTFA}	Mésityle	Propyle	2	30 %	30 %	30	100 %
6	18 ^{PdTFA}	Mésityle	Propyle	3	0 %	0 %	0	-

Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de K₂CO₃, 0.01 mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène. A reflux pendant 48 h. ^a La réaction a été conduite avec une charge catalytique de 5 mol%. ^b Le seul autre produit observé est B.

Dans un premier temps, nous nous concentrerons sur les entrées 2 à 4 qui comparent les meilleurs complexes symétriques et le complexe dissymétrique. Une fois encore, nous voyons l'intérêt de concevoir des ligands dissymétriques car le complexe **14^{PdTFA}** permet une conversion de 53 % soit une amélioration significative des performances catalytiques par rapport à celles du catalyseur **5^{PdTFA}** (conversion de 23 %). De plus, du point de vue de la régiosélectivité, la substitution d'un groupement mésityle par un groupement propyle a eu un effet positif puisque 100 % du produit de couplage en position C-3 est obtenu vs 98 % pour le complexe **5^{PdTFA}**.

Si l'on compare maintenant les entrées 4 à 6, on remarque que l'activité décroît lorsque l'on augmente le nombre d'atomes de carbone connectant les 2 unités NHC. Ceci est en accord avec les observations faites dans la partie 3.4.2. Bien que l'activité décroisse, le catalyseur ponté par 2 atomes de carbone, **16^{PdTFA}**, reste malgré tout plus actif que le meilleur catalyseur

symétrique qui avait permis une conversion de 23 % (vs 30 % pour 16^{PdTFA}). Il est également important de noter que l'observation faite pour le complexe substitué par deux groupements mésityles et ponté par 3 atomes de carbones, 7^{PdTFA} , est confirmée avec le complexe 18^{PdTFA} , c'est-à-dire que la gêne stérique imposée par le groupement mésityle empêche toute accessibilité au centre métallique et rend le complexe inactif.

À noter que la corrélation entre le nombre d'atomes de carbone pontants et la réactivité du complexe établie précédemment semble être vérifiée par ces nouveaux résultats.

En conclusion, grâce aux 3 études réalisées, nous avons pu déterminer quel était le ligand permettant d'obtenir les meilleures performances catalytiques activités (jusqu'ici inégalées pour cette réaction spécifique d'arylation de l'indole). Ce complexe le plus actif, i.e. 14^{PdTFA} , est présenté dans la Figure 127.

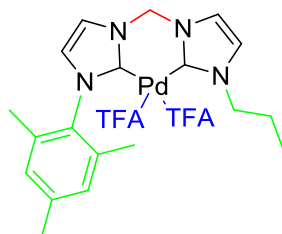


Figure 127 : Catalyseur ayant le design optimal : 14^{PdTFA}

Le meilleur complexe comporte un ligand dissymétrique Mésityle/propyle pour lequel les unités de type NHC sont pontées par un pont méthylène et des contre-anions des TFA^- . Ce complexe s'est avéré être bien plus actif que les autres complexes développés. On peut même ajouter qu'il devient l'un des meilleurs catalyseurs de la littérature avec un TON de 53. De plus, il est bien plus actif que son homologue 3^{Pd} contenant un ligand monoNHC.

3.4.4. Étude cinétique du catalyseur 14^{PdTFA} : Système catalytique utilisant K_2CO_3 comme base

Dans le chapitre 2, nous avons réalisé une étude cinétique comparant le système publié, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{PPh}_3)_2$, et le complexe synthétisé par nos soins, 3^{Pd} . Nous avons alors mis en évidence que les catalyseurs se désactivaient au bout de quelques heures et que la conversion

atteignait un plateau. Suite aux bons résultats obtenus avec le complexe 14^{PdTFA} , nous avons décidé de réaliser un nouveau suivi réactionnel pour illustrer l'augmentation de la stabilité du complexe avec un ligand bidentate comme une possible explication à l'augmentation de l'activité. Cette cinétique a été réalisée à 1 mol% de catalyseur pour ne pas atteindre la conversion complète et permettre la détermination du TON maximal.

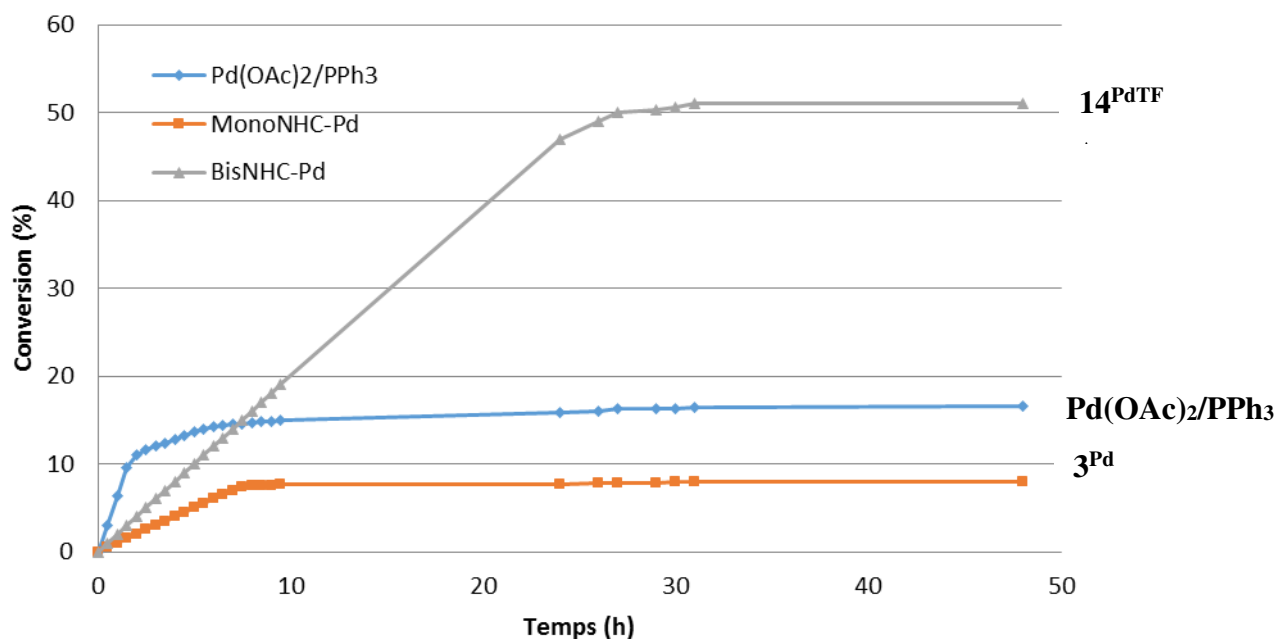


Figure 128 : Profils cinétiques de trois catalyseurs, en bleu le système Pd(OAc)₂/(PPh₃)₂, en rouge le complexe monoNHC 3^{Pd} et en gris le complexe BisNHC 14^{PdTFA}

Les profils cinétiques tracés en Figure 128 permettent d'extraire des informations importantes. Premièrement, il y a une légère différence pour le système Pd(OAc)₂/(PPh₃)₂ (en bleu), avec une désactivation du palladium qui se fait en 2 étapes avec une première pente qui donne un TOF de 5 h⁻¹ sur les 2 premières heures de réaction puis une seconde pente qui donne une vitesse de réaction réduite caractérisée par un TOF de 0.7 h⁻¹ jusqu'à 8 h et enfin un plateau est atteint lorsque une conversion de 16 % est obtenue.

Si l'on regarde maintenant le profil de conversion en fonction du temps de réaction pour le catalyseur monoNHC-Pd (en rouge), on voit que la vitesse de réaction est plus lente que le système Pd(OAc)₂/(PPh₃)₂ (TOF initial = 1 h⁻¹) qui est désactivée dès 8h de réaction avec l'apparition d'un dépôt noir de palladium métallique sur les parois du réacteur. Une conversion maximale de seulement 8% est alors atteinte.

Enfin, en ce qui concerne le complexe BisNHC-Pd (en vert), la vitesse de réaction se situe entre le système Pd(OAc)₂/(PPh₃)₂ et le complexe MonoNHC-Pd avec un TOF de 2 h⁻¹ sur les 24 premières heures puis on atteint très vite un plateau à 51 %. Ce résultat traduit que la désactivation du complexe BisNHC-Pd se fait avec une vitesse plus lente jusqu'à atteindre une conversion de 51 % puis n'évolue plus au cours du temps.

Néanmoins, nous avons vu que, comme espéré, le complexe BisNHC-Pd était plus stable et plus productif que le complexe contenant un ligand monodentate avec une conversion finale de 51 % après 30 heures de réaction, soit un TON de 51.

Il est important de noter qu'au cours de la réaction, bien que les catalyseurs se désactivent, ils restent malgré tout entièrement sélectifs pour l'arylation de l'indole en position C-3.

En conclusion, Nous avons pu mettre en évidence que l'utilisation d'un ligand bidentate permettait l'obtention d'un complexe plus robuste et plus actif qui atteint un TON de 53 en 30 h de réaction.

3.4.5. C3-arylation de l'indole : Système catalytique utilisant LiHMDS comme base

Dans le précédent chapitre, nous avons montré l'intérêt que présentait l'utilisation de LiHMDS comme base. En effet, cela permet d'atteindre des activités bien supérieures (TON = 4500) avec une charge catalytique en palladium de 0.01 mol% avec Pd(OAc)₂ comme catalyseur.⁵⁰ Cependant ce système Pd(OAc)₂/2 LiHMDS se désactive en seize heures pour atteindre une conversion maximale de 45 %. Nous avons donc essayé de stabiliser le palladium avec un ligand MonoNHC (complexe **3**^{Pd}) sans être capable d'y parvenir. Nous avons de bonnes raisons de penser que le complexe **14**^{PdTFA} pourrait être la solution pour obtenir un complexe très robuste et plus actif. Nous avons donc réalisé une série de tests catalytiques afin de vérifier notre hypothèse. Les conditions de la réaction sont les suivantes : l'indole (0.5 mmol) réagit avec l'iodobenzène (0.6 mmol) en présence de LiHMDS (2.2 eq.) comme base. La charge catalytique de palladium est fixée à 0.01 mol%. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Résultats catalytiques obtenus avec le système LiHMDS à 16 h et 72 h.

C1=CC=C2C(=C1)C=CN2 (A) + PhI $\xrightarrow[\text{Toluène, 120 °C, temps}]{\text{Pd cat (0.01 mol\%), LiHMDS}}$ C1=CC=C2C(=C1)C=C(N2)C3=CC=CC=C3 (B) + C1=CC=C2C(=C1)C=C(N2)C3=CC=CC=C3 (C)

#	Catalyseur	Time	Conv.	Rdt en C	TON	Sélectivité vers C
1	Pd(OAc) ₂	16 h	45 %	45 %	4500	100 %
2		72 h	45 %	45 %	4500	100 %
3	3 ^{Pd}	16 h	18 %	18 %	1800	100 %
4		72 h	25 %	25 %	2500	100 %
5	14 ^{PdTFA}	16 h	19 %	19 %	1900	100 %
6		72 h	75 %	75 %	7500	100 %

Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de LiHMDS, 0.01 mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène à reflux pendant 48 h.

Nous avons ajouté ici les résultats obtenus précédemment pour pouvoir comparer les activités obtenues avec le complexe **14^{PdTFA}**.

Si l'on regarde les entrées 3 et 5 qui correspondent aux tests à 16 h, on voit que la même tendance se dessine, c'est-à-dire que les complexes portant des ligands NHC ont une vitesse de réaction plus lente que le Pd(OAc)₂ seul (entrée 1) et donnent une conversion de 18 et 19 % comparé à 45 % à 16 h de réaction.

Cependant si l'on se concentre sur les résultats des tests à 72 h (entrées 4 et 6), là où le complexe **3^{Pd}** montre des limites et se désactive rapidement pour atteindre une conversion de seulement 25 %, le complexe **14^{PdTFA}** permet d'obtenir une conversion de 75 % nettement supérieure à celles obtenues avec les autres systèmes catalytiques.

Cela met une nouvelle fois en lumière tout l'intérêt d'utiliser un du ligand bidentate puisque nous avons obtenir des TON très élevés de 7500 (vs 4500 pour le système catalytique sans ligand).

3.4.6. Etude cinétique du catalyseur 14^{PdTFA} : Système catalytique utilisant la LiHMDS comme base

Un suivi de la conversion en fonction du temps de réaction n'est pas réalisable lorsque l'on utilise le LiHMDS comme base car le produit final précipite. Il n'a pas été possible d'utiliser le même montage expérimental que pour K_2CO_3 c'est-à-dire de réaliser des prélèvements à intervalles réguliers au cours de temps. Nous avons donc dû réaliser de nombreuses expériences similaires avec des temps de réaction croissants. Dans le but d'avoir des éléments de comparaison, nous avons également réalisé les mêmes expériences avec le $Pd(OAc)_2$, le complexe 3^{Pd} et le complexe 14^{PdTFA} et nous avons tracé les différents profils cinétiques dans la Figure 129.

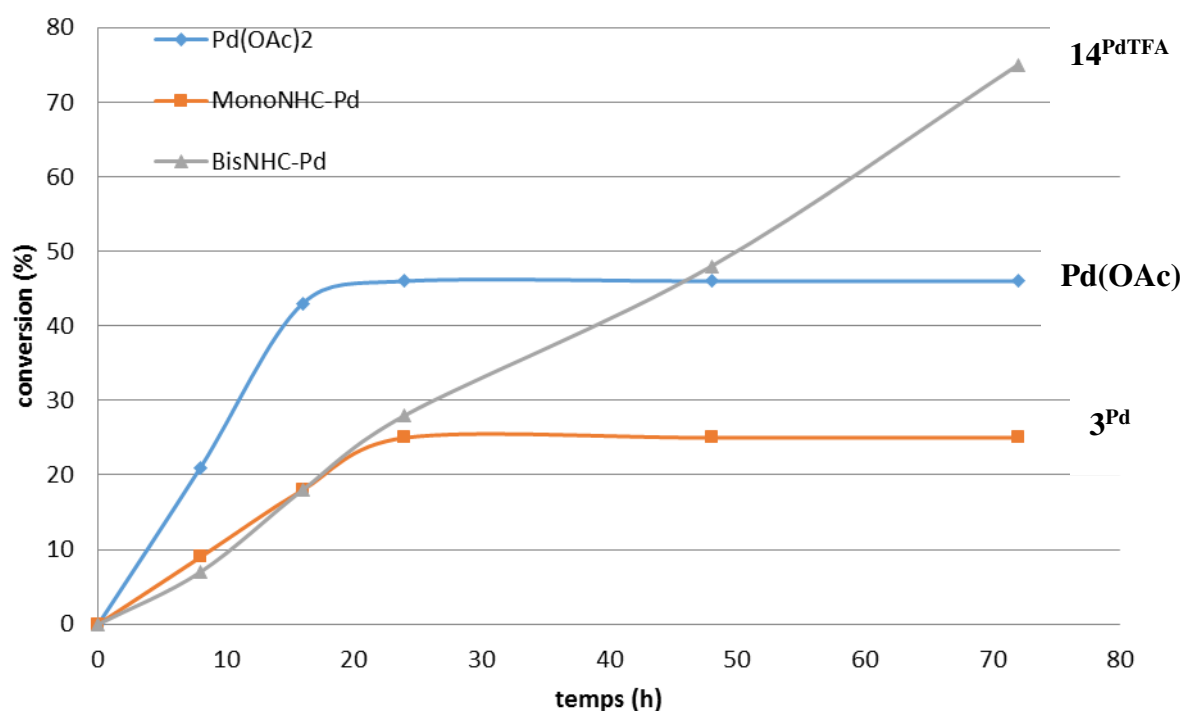


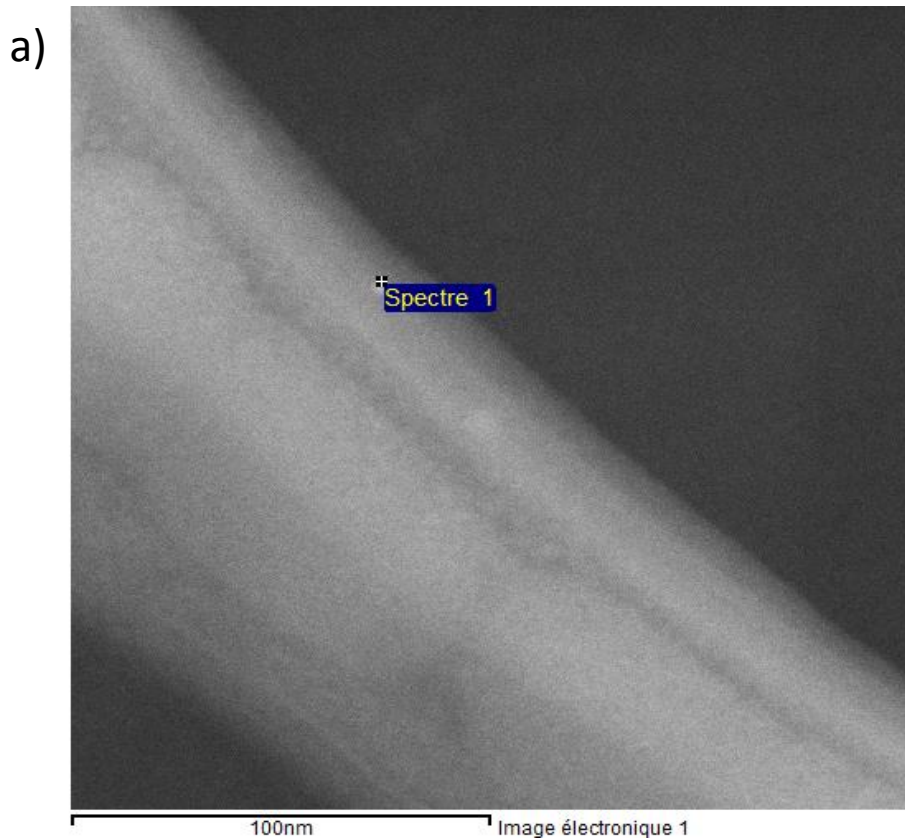
Figure 129 : Profils cinétiques obtenus pour les 3 systèmes: $Pd(OAc)_2$ (en bleu), complexe 3^{Pd} (en rouge) et complexe 14^{PdTFA} (en gris) en utilisant le LiHMDS comme base

Si l'on regarde le profil de réaction avec l'acétate de palladium (en bleu), on voit que le complexe a une vitesse constante entre 0 et 16 h avec un TOF de 7.2 h^{-1} puis un plateau de conversion est observé à 45% lorsque toutes espèces actives ont été consommées.

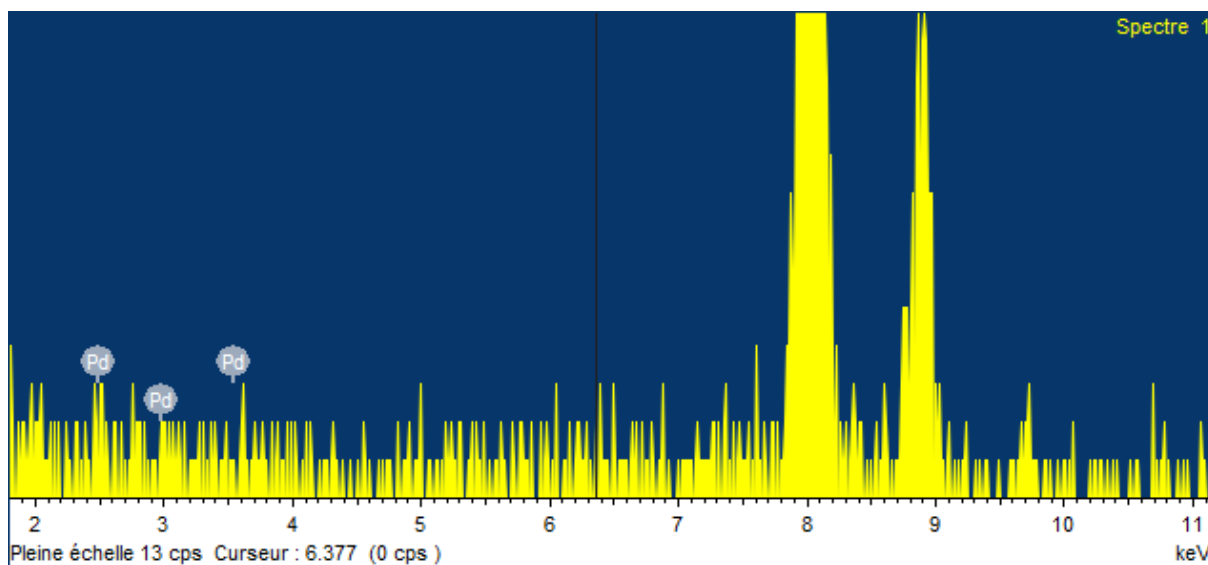
Lorsque l'on compare maintenant la courbe bleue correspondant au $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et la courbe rouge correspondant au catalyseur 3^{Pd} , on observe que la réaction procède avec une vitesse de réaction inférieure aux conditions sans ligand avec un TOF de 1.1 h^{-1} puis un plateau est atteint à 25 % lorsque la totalité des espèces actives a été consommée.

Si l'on s'intéresse maintenant au complexe 14^{PdTFA} (courbe verte), on voit que, contrairement au système utilisant la K_2CO_3 comme base, la vitesse de réaction ne se situe pas entre les conditions utilisant le complexe sans ligand et le complexe avec le ligand monoNHC monodentate. La vitesse au complexe 14^{PdTFA} est égale à celle du complexe 3^{Pd} mais contrairement à ce dernier aucune cassure de pente n'est observée et la catalyse procède à la même vitesse jusqu'à atteindre une conversion de 75 % après 72 h avec un TOF de 1 h^{-1} . Il est important de noter que lorsqu'on laisse la réaction se prolonger pendant 48 h supplémentaires une conversion de 87 %, soit un TON de 8700. On peut considérer cette conversion comme quasi totale car le produit précipite au cours de la réaction et nous sommes confrontés à des limites physiques où le milieu réactionnel n'agit plus et où le catalyseur ou les réactifs sont emprisonnés dans le solide.

Afin de montrer la stabilité du catalyseur, nous avons réalisé une image par STEM-HAADF en fin de réaction pour observer ou non la présence de particules de palladium.



b)



Lorsque nous avons réalisé l'analyse STEM-HAADF, nous n'avons pas vu de particules (Figure 130), une seule tache blanche a pu être observée et analysée en EDX mais aucun pic significatif correspondant au palladium n'a pu être mis en évidence.

Cette observation du milieu réactionnel par STEM & EDX met en évidence la stabilité du complexe en réaction de catalyse.

3.5 Conclusion

En conclusion, nous avons synthétisé 9 différents ligands en faisant varier à la fois les substituants sur le NHC et le nombre d'atomes de carbone connectant les deux unités NHC. Nous avons vu que la synthèse de ligands bisNHC dissymétriques pontés par 1 atome de carbone ne sont que très peu présents dans la littérature et les voies décrites donnaient des rendements globaux inférieurs à 5 %. Nous avons alors développé une nouvelle voie de synthèse en 3 étapes permettant d'obtenir ces ligands avec un très bon rendement global de 80 %. Nous avons également synthétisé un produit intermédiaire de type imidazolium/imidazole (**13**) qui est une molécule très facilement fonctionnalisable pour accéder à des ligands trifonctionnels.

À partir de ces 9 ligands, nous avons synthétisés 26 différents complexes de palladium. En plus des ligands, nous avons aussi fait varier les contre-ions sur le centre métallique afin d'améliorer la réactivité des complexes obtenus.

Grâce aux 26 différents complexes BisNHC-Pd (II), nous avons réalisé trois études différentes pour déterminer quel était le meilleur catalyseur pour notre réaction cible. La première étude a permis de déterminer quels substituants étaient les plus adaptés pour obtenir une régiosélectivité complète vers la position C-3 puis dans un second temps nous avons déterminé quelle était la hiérarchie de réactivité en fonction de la nature des contre-ions. La seconde étude a été réalisée pour déterminer s'il existait une corrélation entre la réactivité d'un complexe et le nombre d'atome de carbone pontant les deux unités NHC. Et enfin, la troisième étude nous a permis de déterminer si la dissymétrie du ligand était bénéfique pour la réactivité du complexe comme nous l'avons montré avec le complexe **3**^{Pd}.

Suite à ces trois études, nous avons pu raisonnablement discriminer l'influence des divers paramètres étudiés (nature des substituants, nature des contre-anions, nature du pont) et avons obtenus les résultats suivants :

R : Propyle/propyle < Mésityle/mésityle < Mésityle/propyle

X : Br⁻ = Cl⁻ < PF₆⁻ = OAc⁻ < TFA⁻

n : 3 < 2 < 1

Le meilleur complexe de la série, en termes d'activité et de sélectivité, est le complexe **14^{PdTFA}** (Figure 131).

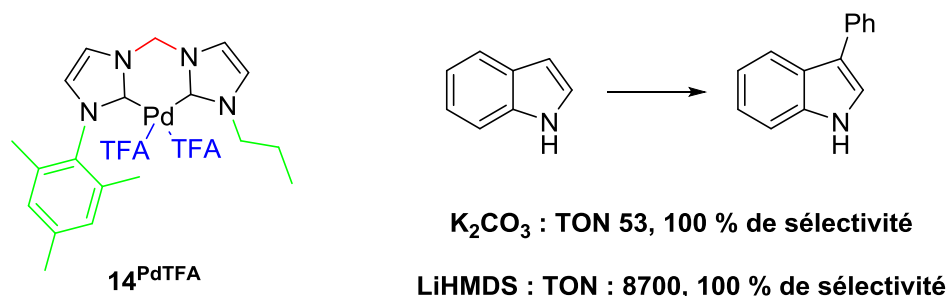


Figure 131 : Complexe **14^{PdTFA} et ses performances dans les deux systèmes catalytiques**

Ce complexe a montré de bonnes performances catalytiques utilisant K_2CO_3 comme base avec une conversion de 53 %, soit un TON de 53. Ceci fait de ce complexe l'un des meilleurs catalyseurs lorsque cette réaction est réalisée avec cette base. De plus, lorsque le complexe est engagé dans un test catalytique en employant le LiHMDS comme base, un excellent TON de 8700 (conversion de 87 %) a pu être obtenu. L'étude cinétique de la réaction a montré que le ligand bidentate permet d'obtenir un complexe très stable qui a une vitesse de réaction constante jusqu'à 72 h.

Cependant bien que le LiHMDS donne accès à des activités jusque-là inégalées avec un TON de 8700 pour cette réaction spécifique, l'utilisation d'une base aussi forte restreint la variété de fonctions compatibles comme nous l'avons montré.⁵⁰ C'est pourquoi il était important de développer un système actif avec une base moins forte (K_2CO_3) pour permettre une plus grande tolérance aux fonctionnalités chimiques. Le complexe **14^{PdTFA}** peut donc raisonnablement être considéré comme polyvalent.

Le complexe **14^{PdTFA}** remplit les pré-requis adressés au début du chapitre c'est-à-dire obtenir un complexe très stable, très actif et régiosélectif vers la position C-3 de l'indole.

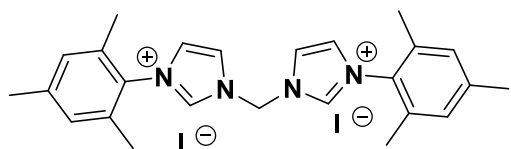
En conclusion nous avons synthétisé un catalyseur très actif et performant, et nous nous sommes demandé comment nous pourrions encore l'a¹⁷méliorer. Nous avons dans un premier temps choisi de supporter sur silice le complexe en créant des sites isolés ce qui sera traité dans le Chapitre 4, où nous réaliserons une preuve de concept en immobilisant dans un premier temps le complexe **3^{Pd}**. Dans un second temps, nous avons choisi d'ajouter un site de

coordination pour le palladium et ainsi créer un complexe homogène portant un ligand tridentate, ce qui sera discuté dans le chapitre 5.

3.6 Partie expérimentale

Procédure générale pour la synthèse des ligands symétriques BisNHC

Dans un ballon muni d'un condenseur, sont ajoutés l'imidazole substitué (propylimidazole ou mésitylimidazole, 1 eq.) et le diiodoalcane d'intérêt (0.5 eq.) dans le toluène (10 mL). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 48 h résultant dans la précipitation du produit désiré. Celui-ci est ensuite filtré puis lavé avec du toluène, de l'acétone et de l'éther pour obtenir un solide blanc.



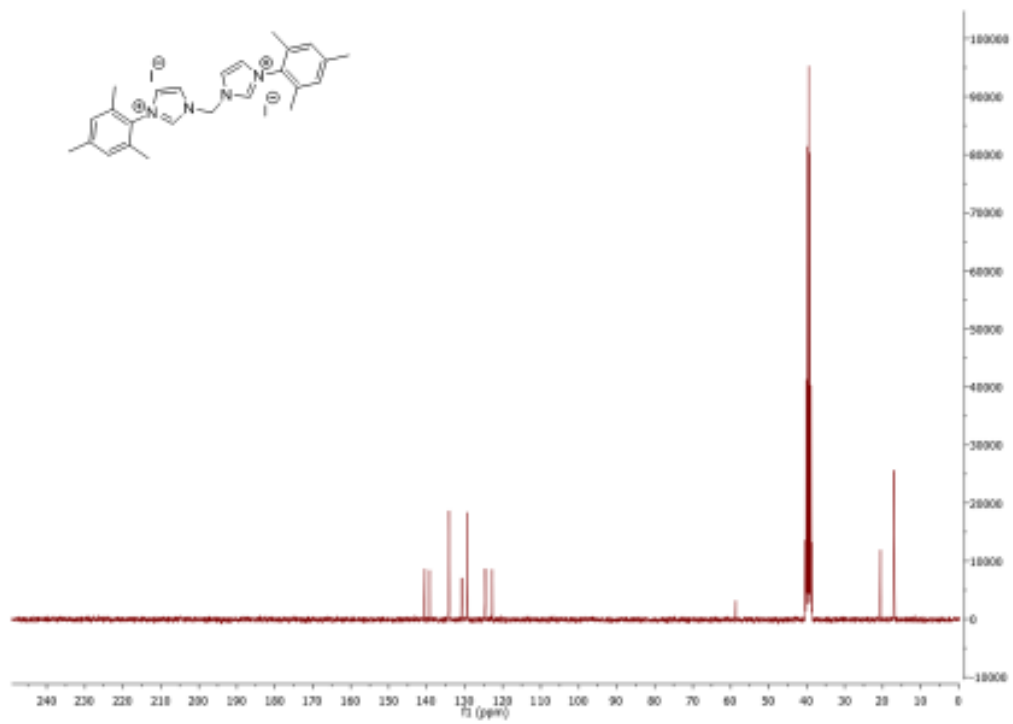
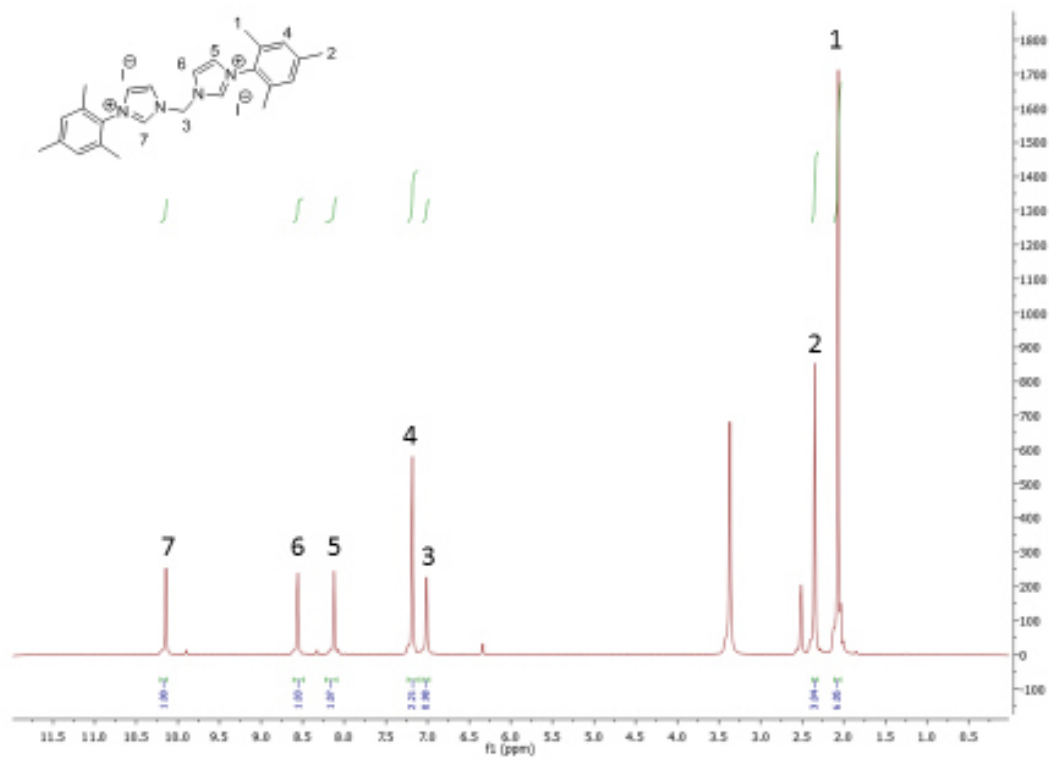
Synthèse du diiodure de 1,1-di(mésityl)-3,3'-méthylène diimidazolium **5**^I

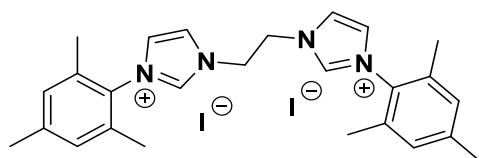
Mésitylimidazole (500 mg, 2.7 mmol) et diiodométhane (109 μ L, 1.4 mmol) donnent le ligand **5**^I sous la forme d'un solide blanc (1.677 g, 97 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 10.14 (s, 1H, imidazolium), 8.65 – 8.50 (m, 1H, ImH), 8.17 – 8.04 (m, 1H, ImH), 7.18 (s, 2H, aromatique mésityl), 7.01 (s, 1H, N-CH₂-N), 2.35 (s, 3H, CH₃-para), 2.07 (s, 6H, CH₃-ortho);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 140.53, 139.19, 134.16, 130.78, 129.32, 124.61, 122.74, 58.69, 20.58;

MS m/z ESI : 193.06 (C₂₅H₃₀N₄²⁺), calculé : 193.12.





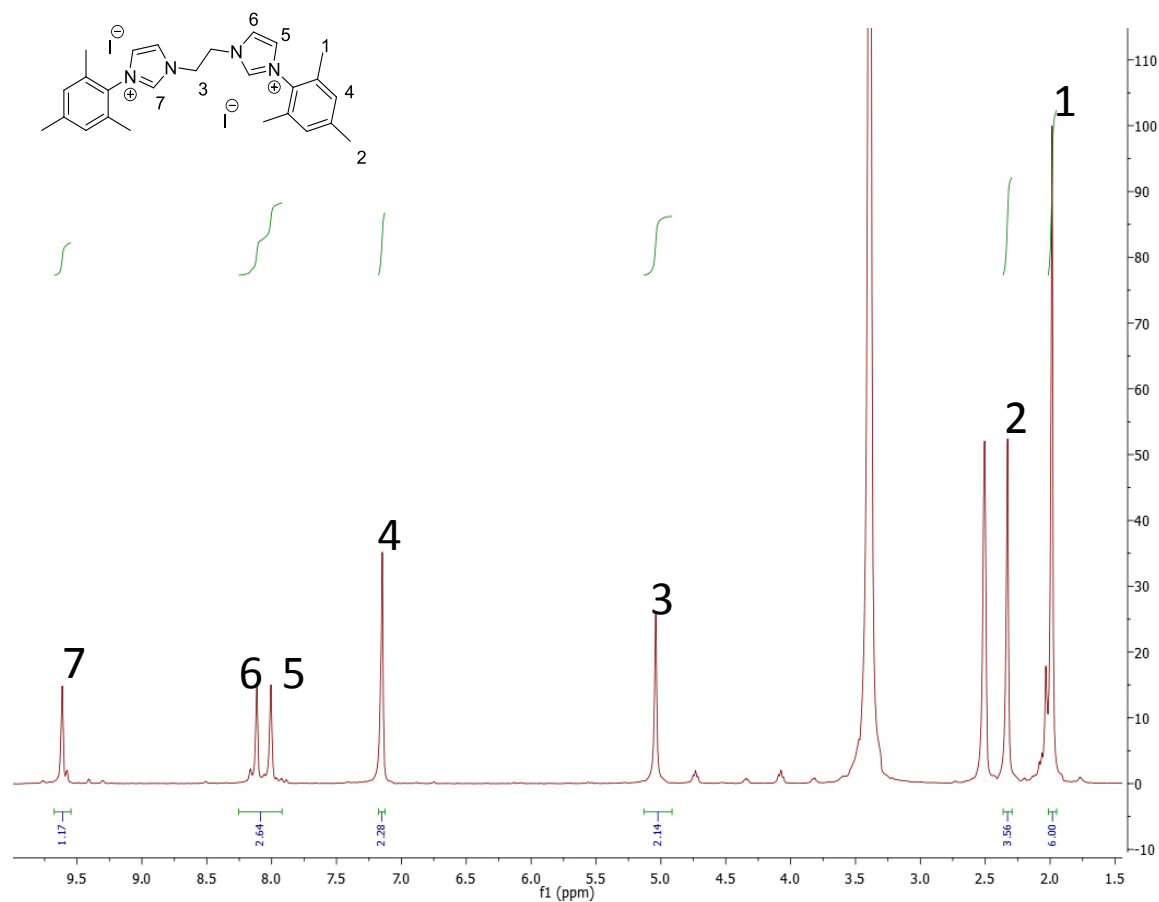
Synthèse du diiodure de 1,1-di(mésityl)-3,3-éthylène diimidazolium **6^I**

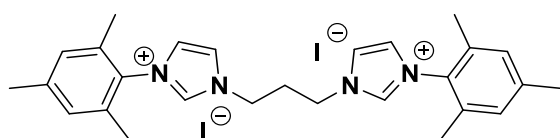
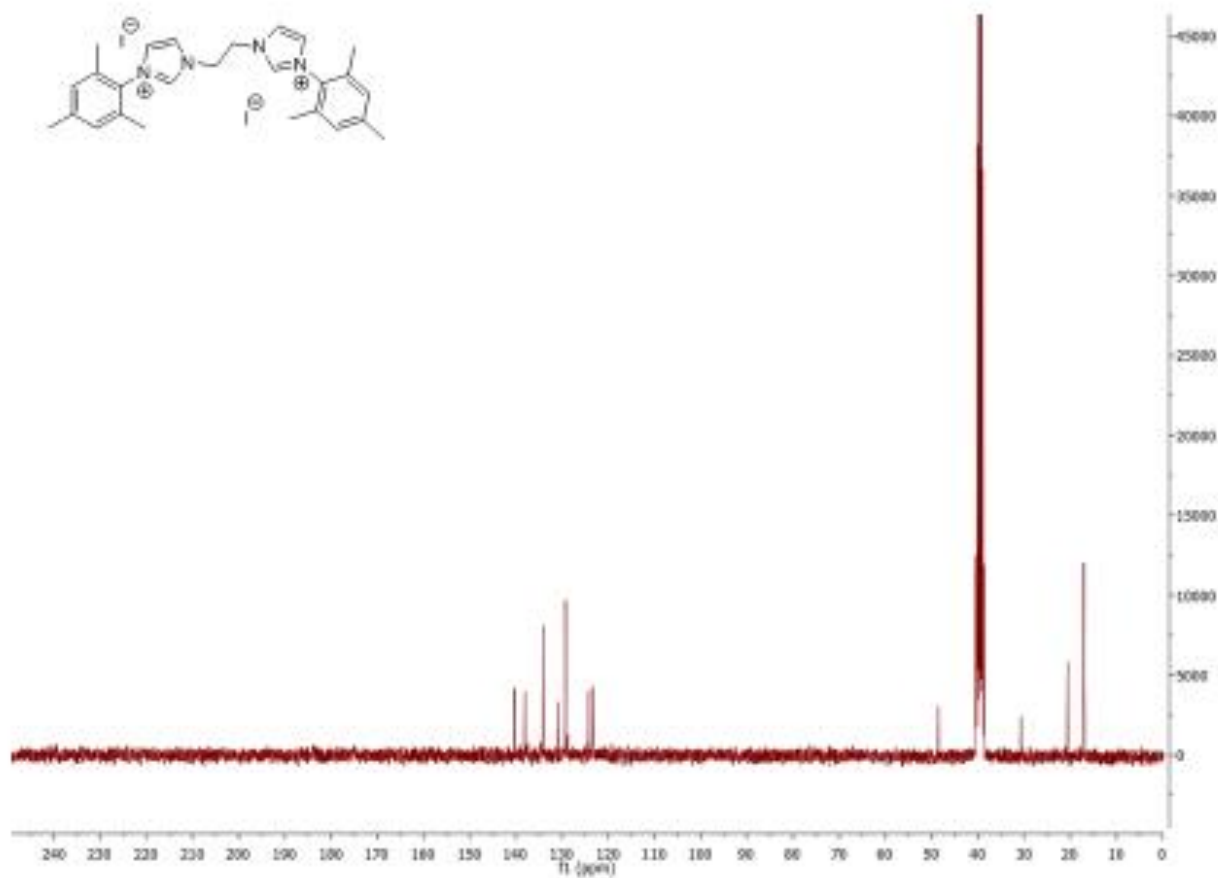
Mésitylimidazole (500 mg, 2.7 mmol) et diiodoéthane (178 μ L, 1.4 mmol) donnent le ligand **6^I** sous la forme d'un solide blanc (1.678 g, 95 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.61 (s, 1H, imidazolium), 8.17 – 8.06 (m, 1H, ImH), 8.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ImH), 7.15 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H, aromatique mésityl), 5.04 (s, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-para}$), 2.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-ortho}$) ;

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 140.35, 138.04, 134.11, 130.90, 129.27, 124.19, 123.25, 48.53, 30.67, 20.56, 17.00 ;

MS m/z ESI : 200.27 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4^{2+}$), calculé 200.13.





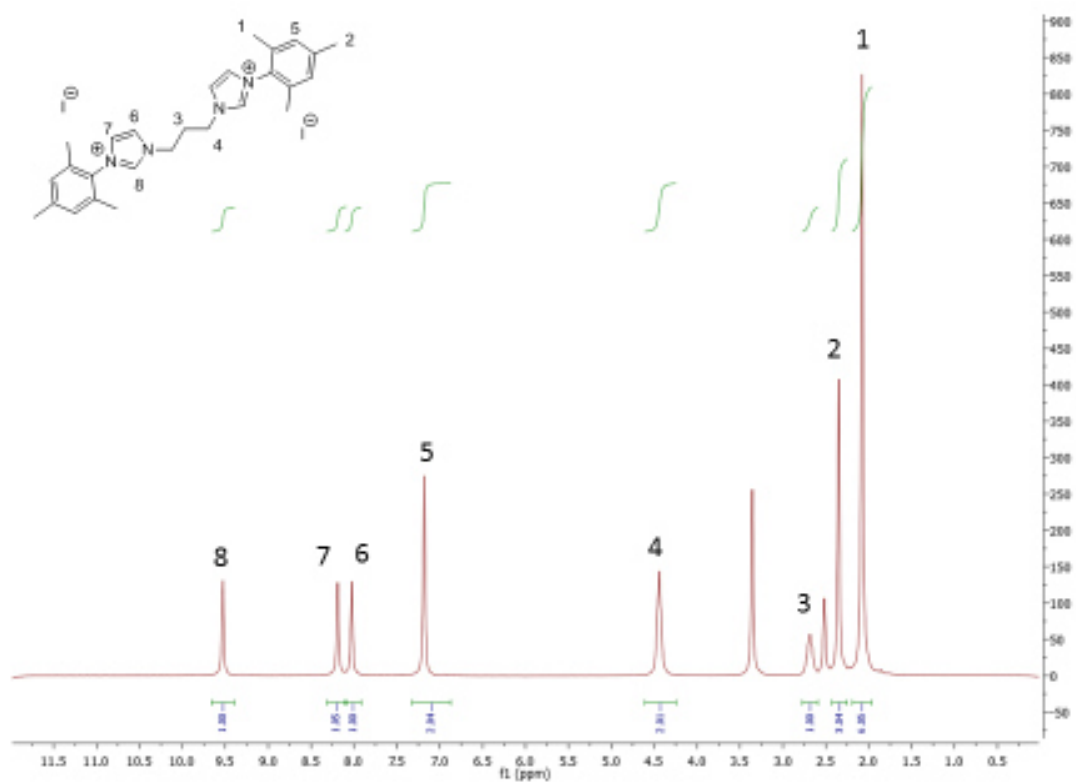
Synthèse du diiodure de 1,1-di(mésityl)-3,3'-propylène diimidazolium 7^I

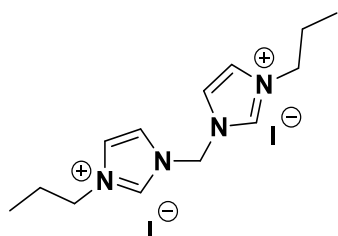
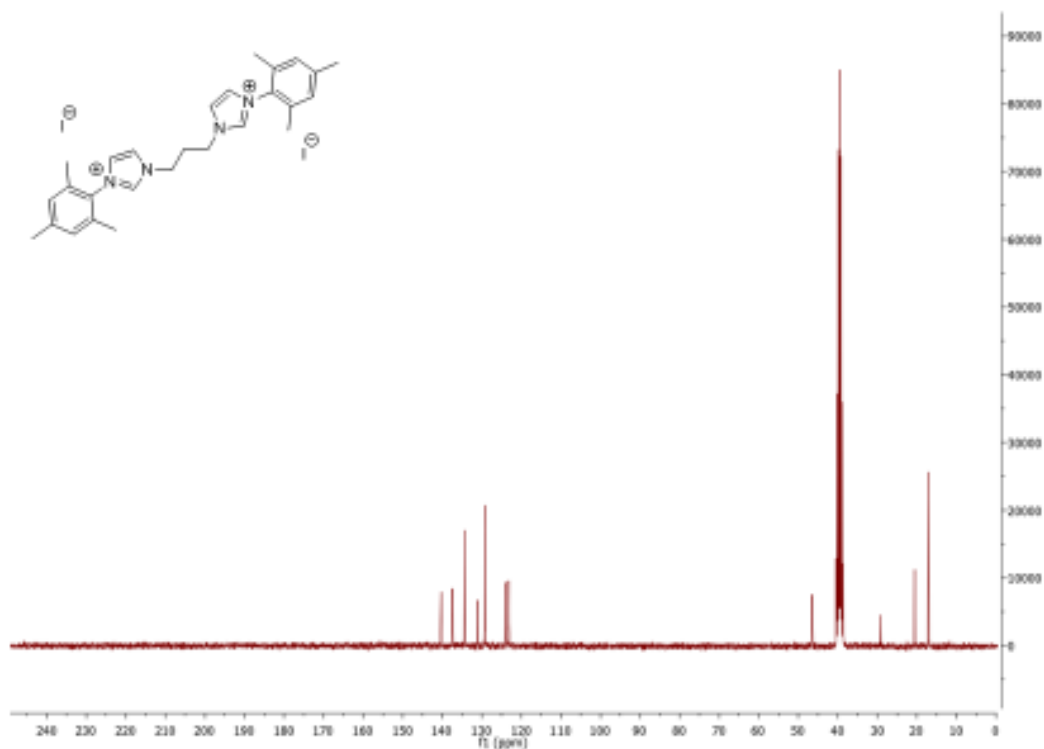
Mésitylimidazole (500 mg, 2.7 mmol) et diiodopropane (161 μ L, 1.4 mmol) donnent le ligand 7^I sous la forme d'un solide blanc (1.678 g, 93 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.53 (s, 1H, imidazolium), 8.19 (s, 1H, ImH), 8.02 (s, 1H, ImH), 7.18 (s, 2H, aromatic mésityl), 4.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.77 – 2.61 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.40 – 2.28 (m, 3H, CH₃-para), 2.14 – 2.03 (m, 6H, CH₃-ortho);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 140.28, 137.43, 134.32, 131.08, 129.23, 124.08, 123.19, 46.48, 29.16, 20.59, 17.11.;

MS m/z (ESI+) : 207.09 ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4^{2+}$), calculé : 207.14.





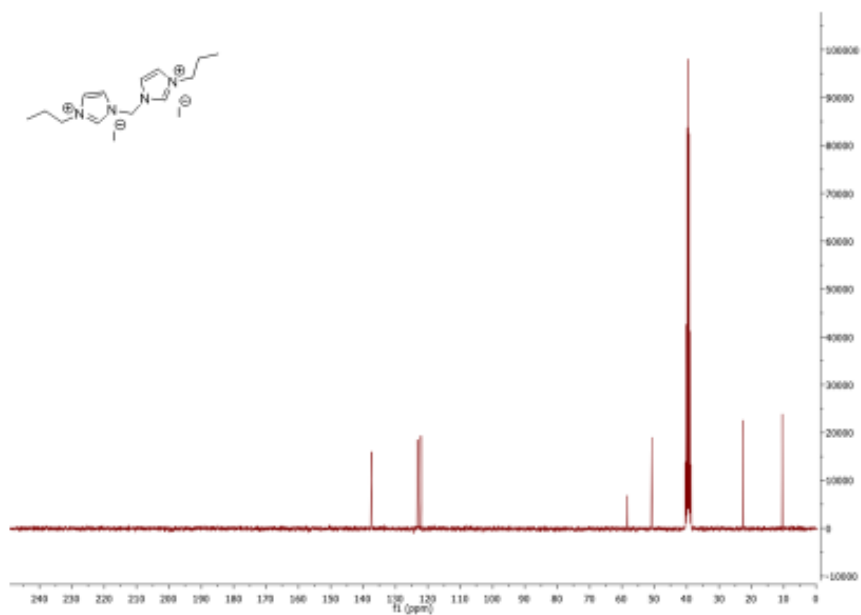
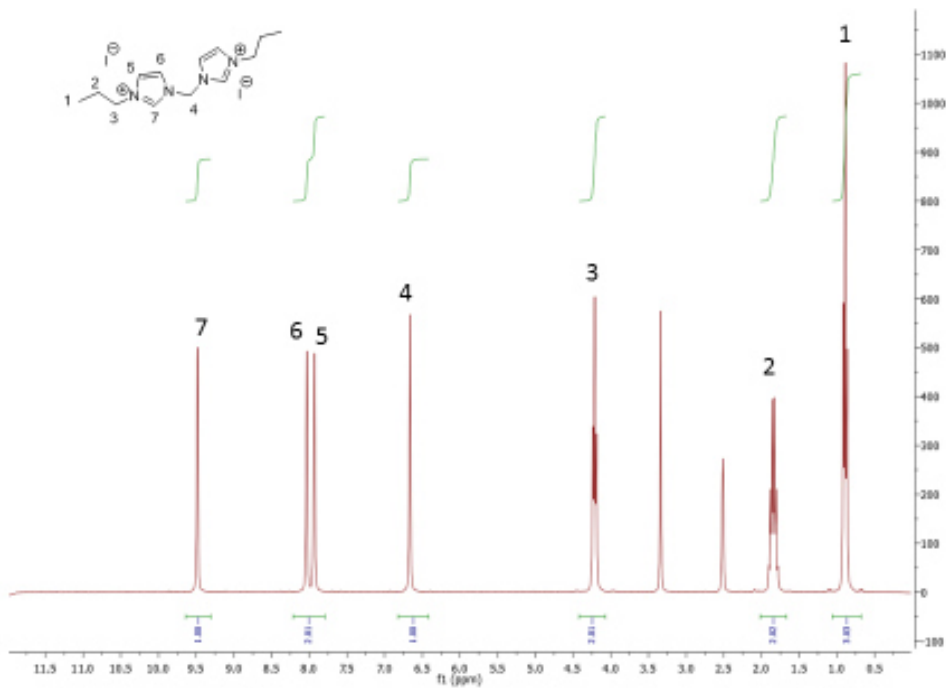
Synthèse du diiodure de 1,1-di(propyl)-3,3- méthylène diimidazolium **8^I**

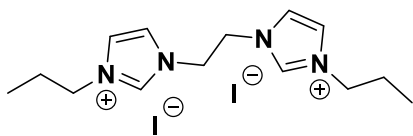
Propylimidazole (220 mg, 2 mmol) et diiodométhane (81 μ L, 1 mmol) donnent le ligand **8^I** sous la forme d'un solide blanc (m= 937 mg, 96 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.48 (s, 1H, imidazolium), 8.06 – 8.00 (m, 1H, ImH), 7.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, ImH), 6.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, N-CH₂-N), 4.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.84 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.89 (td, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 3H, CH₂-CH₂-CH₃);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 137.43, 123.16, 122.15, 58.35, 50.78, 22.57, 10.43.;

HRMS m/z (ESI+) : 117.0917 ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4^{2+}$), calculé : 117.0917.





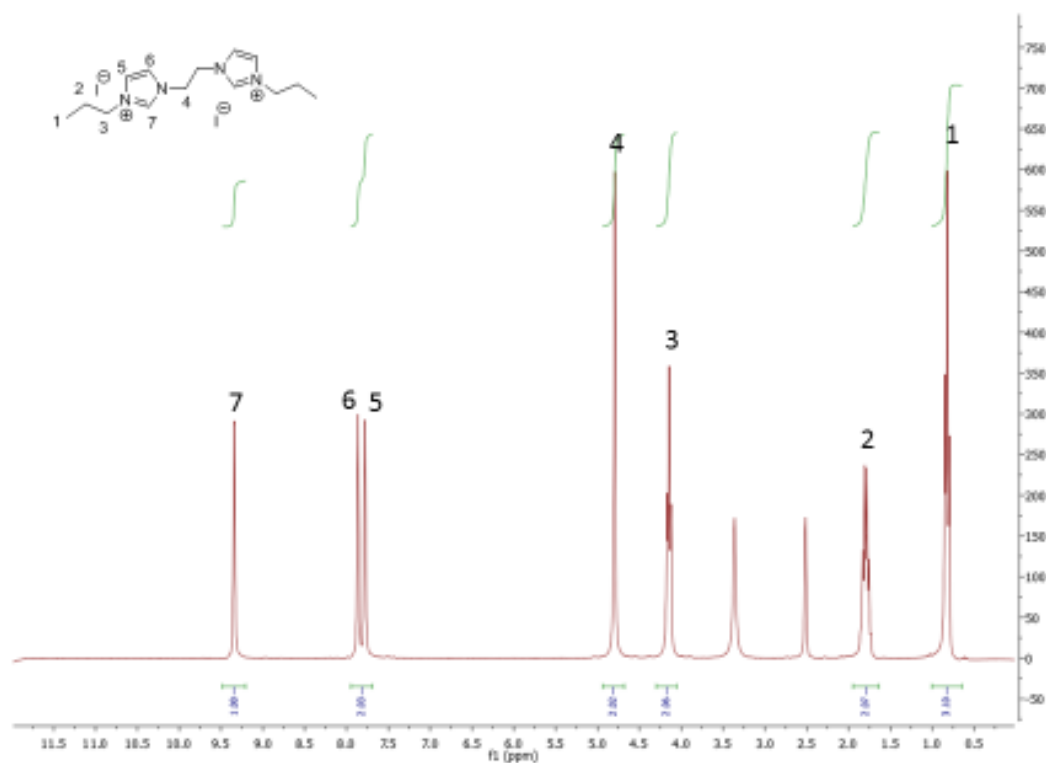
Synthèse du diiodure de 1,1-di(mésityl)-3,3-éthylène diimidazolium **9^I**

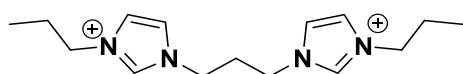
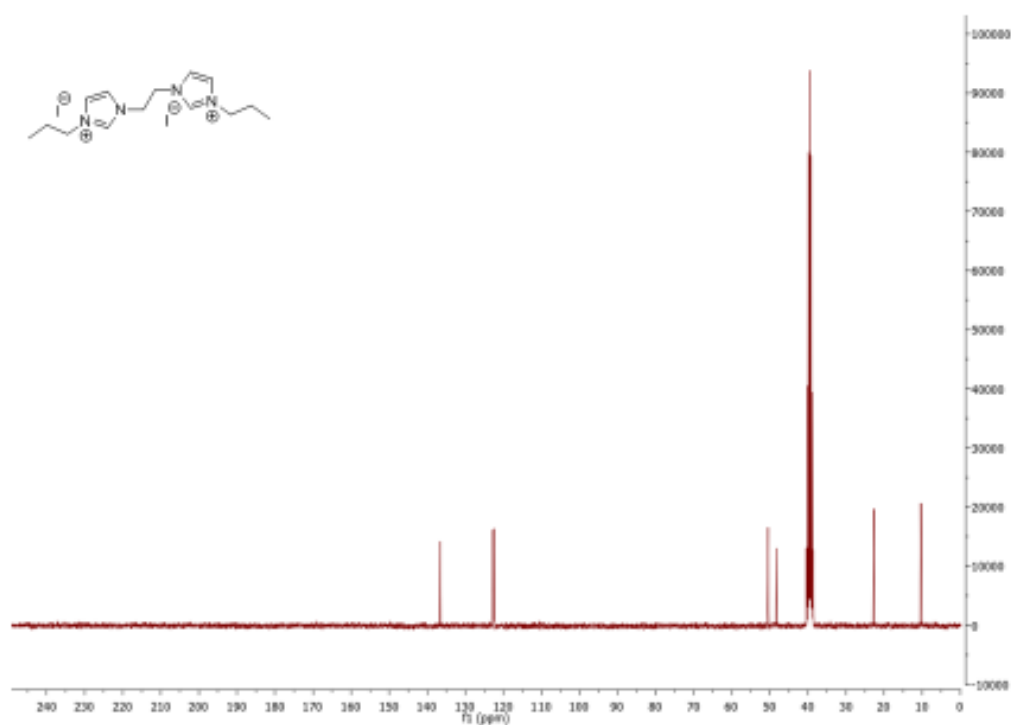
Propylimidazole (220 mg, 2 mmol) et diiodoéthane (132 μ L, 1 mmol) donnent le ligand **9^I** sous la forme d'un solide blanc (924 mg, 92 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.51 (s, 1H, imidazolium), 7.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ImH), 7.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, ImH), 4.79 (s, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.00 – 0.72 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$);

RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 75 MHz): 136.59, 122.73, 122.50, 50.46, 48.31, 22.65, 10.35.;

HRMS m/z (ESI+) : 124.0992 ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4^{2+}$), calculé : 124.0995.





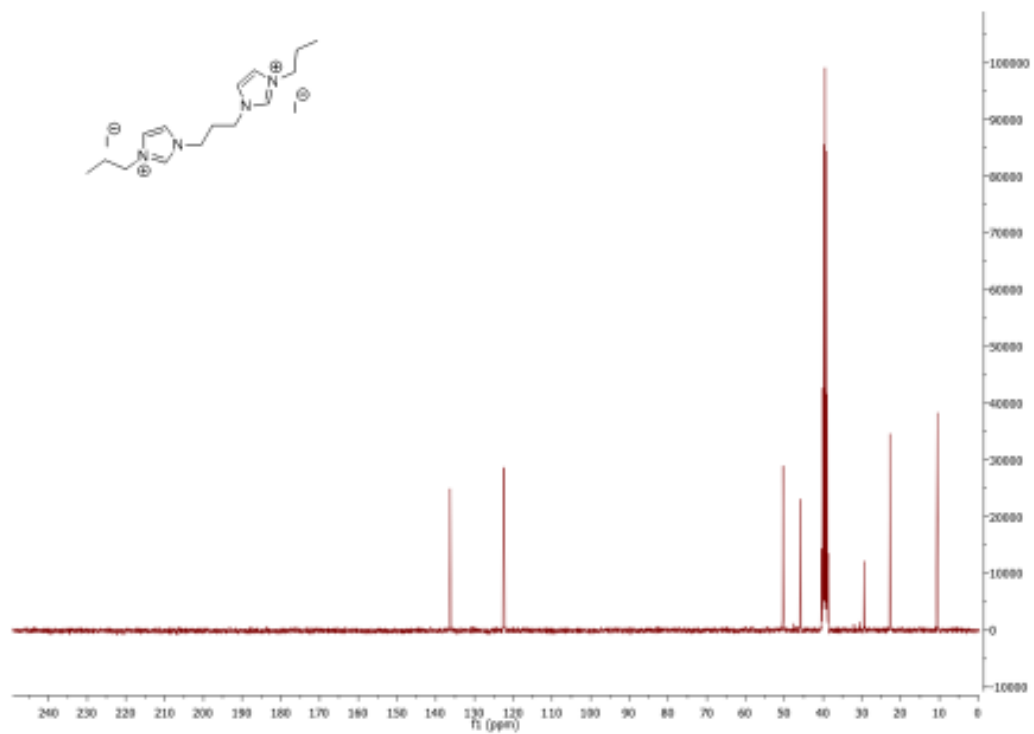
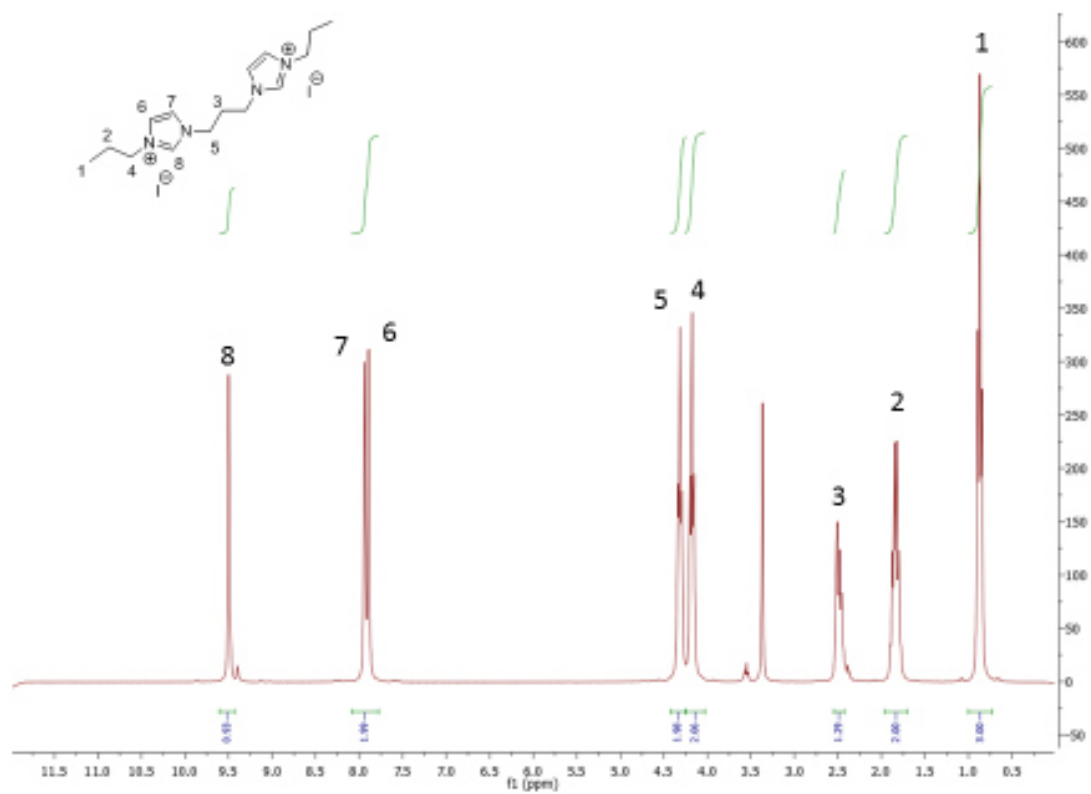
Synthèse du diiodure de 1,1-di(mésityl)-3,3-propylène diimidazolium **10^I**

Mésitylimidazole (220 mg, 2 mmol) et diiodopropane (115 μ L, 1 mmol) donnent le ligand **10^I** sous la forme d'un solide blanc (940 mg, 91 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.50 (s, 1H, imidazolium), 7.97 – 7.92 (m, 1H, ImH), 7.92 – 7.83 (m, 1H, ImH), 4.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.63 – 2.37 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.95 – 1.70 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.87 (td, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 3H, CH₂-CH₂-CH₃) ;

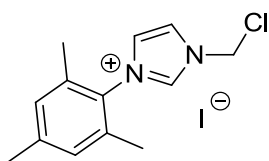
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 136.29, 122.50, 122.36, 50.35, 45.83, 29.41, 22.73, 10.47, 10.42.;

HRMS m/z (ESI⁺) : 131.1073 (C₁₅H₂₄N₄²⁺), calculé 131.1073.



Synthèse des ligands dissymétriques Mésityl/Propyl BisNHC

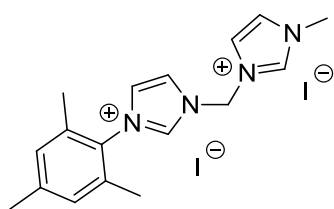
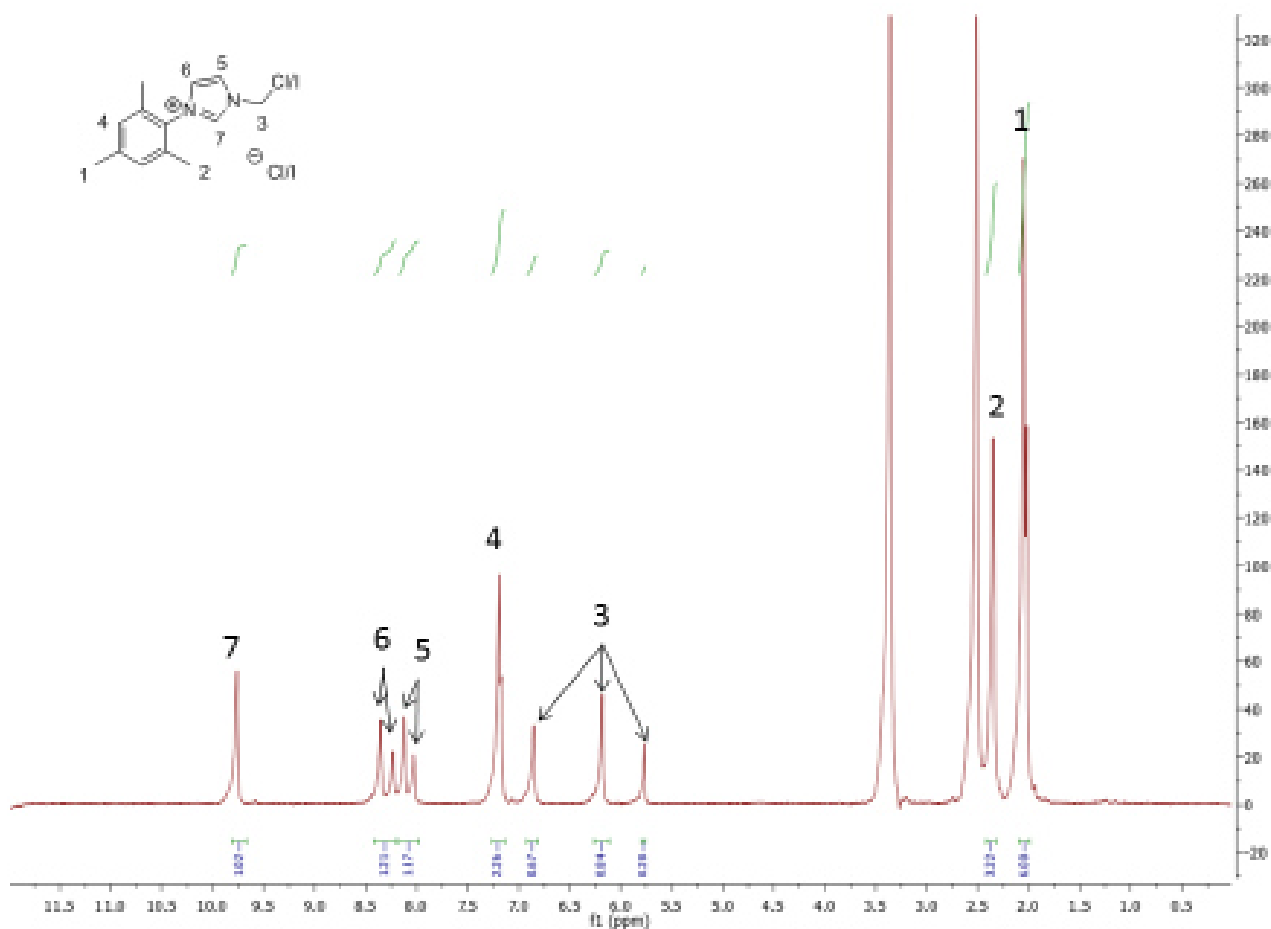
Le mésitylimidazole a été synthétisé selon les mêmes conditions que celles décrites dans le chapitre précédent.



Synthèse de l'iodure de 1-(chlorométhyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl) imidazolium **11**

Dans un tube de schlenk est dissous le mésitylimidazole (1 g, 5.4 mmol) dans le Chloriodométhane (5 mL, 68 mmol) puis le mélange est chauffé à 80 °C pendant 16 h. Le Chloriodométhane en excès est ensuite éliminé sous pression réduite pour donner un résidu marron. Le résidu est dissous dans 5 mL de CH₂Cl₂ puis 10 mL de toluène sont ajoutés au goutte à goutte, permettant la précipitation du produit désiré. Après une nuit, le solide est filtré puis lavé avec du toluène (3*10 mL) et de l'éther diéthylique (3*10 mL) pour donner le produit **11** sous la forme d'une poudre jaune (m= 1.86 g, 95 %).

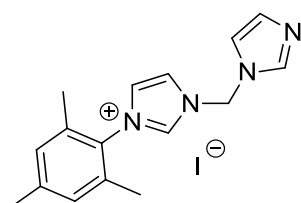
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.80 (s, 1H, imidazolium (N-CH₂I only)), 9.40 (s, 1H, imidazolium (N-CH₂Cl only)), 7.86 (s, 1H, ImH (N-CH₂I only)), 7.36 (s, 1H, ImH (N-CH₂I only)), 7.12–7.30 (m, 2H, ImH (N-CH₂Cl only)), 7.00 (s, 2H, m-arylH), 6.69 (s, 2H, N-CH₂-I), 6.66 (s, 2H, N-CH₂-Cl), 2.33 (s, 3H, CH₃-para), 2.09 (s, 6H, CH₃-ortho) ;



Synthèse du diiodure de 1-(méthyl)-3-(2,4,6-triméthylphényle) méthylène diimidazolium **12**^I

Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte sont agités l'intermédiaire de réaction **11** (250 mg, 0.69 mmol) et le N-méthylimidazole (110 mg, 1.38 mmol, 2 eq.) dans un mélange toluène anhydre et THF anhydre (1:1, 20 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 120 °C pendant 48 h au cours duquel le produit précipite. Le solide est collecté par filtration puis lavé avec du toluène, de l'acétone et de l'éther diéthylique pour donner un solide blanc (118 mg, 32 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.66 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.23 (q, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (dq, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 2H), 7.95 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 6H);



Synthèse de l'iodure d'imidazolium/imidazole **13**

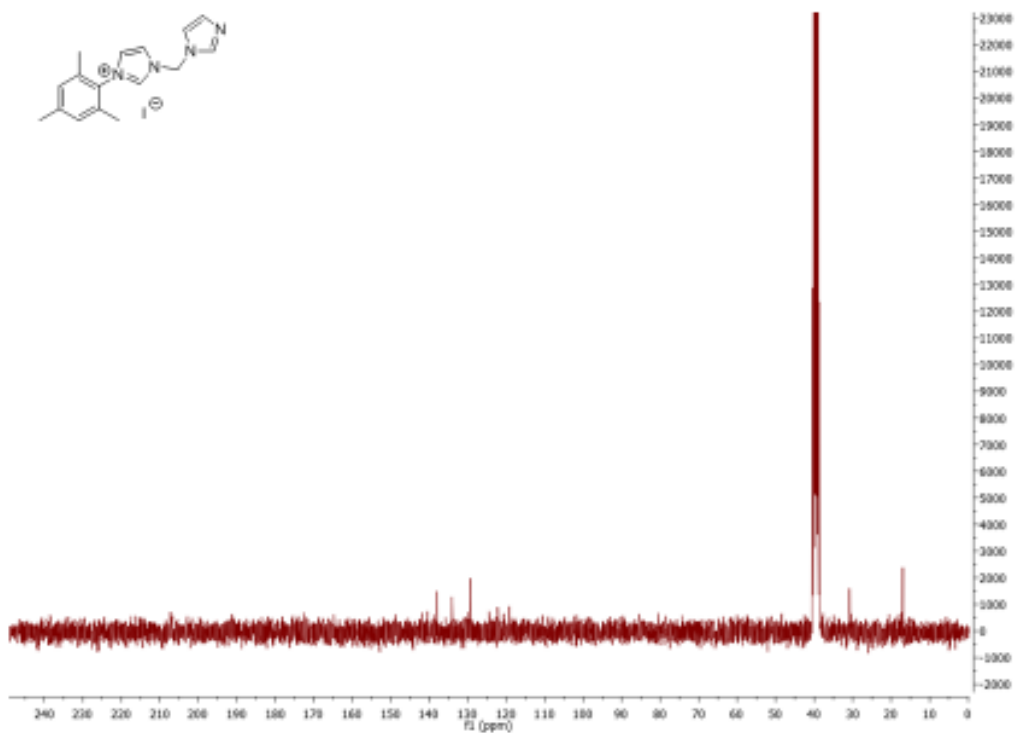
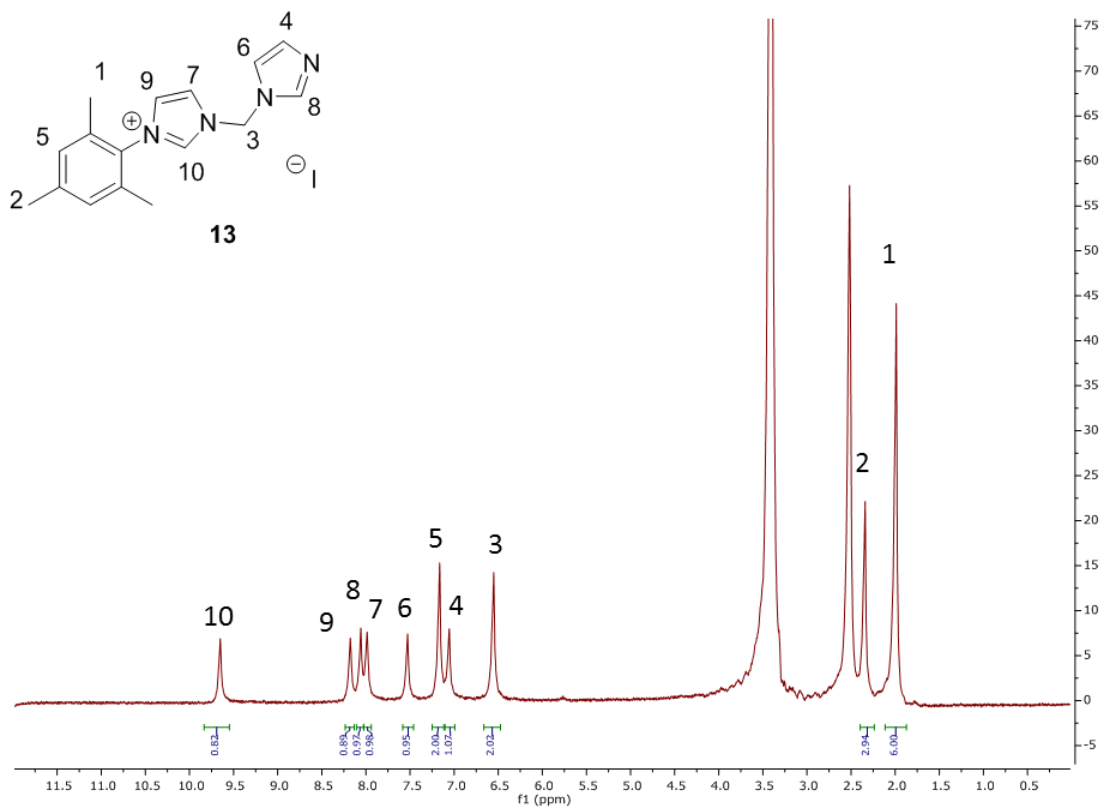
Dans un ballon avec condenseur sont dissous l'intermédiaire **11** (1 g, 2.8 mmol), NaI (840 mg, 5.6 mmol, 2 eq.) et l'imidazole (190 mg, 2.8 mmol, 1 eq.) dans 50 mL d'acétone technique puis le K₂CO₃ (3.86 g, 28 mmol, 10 eq.) est ajouté et le mélange est chauffé à 60 °C pendant 24 h. Après retour à température ambiante, la base est filtrée puis le filtrat est évaporé et le résidu est repris dans le dichlorométhane dans lequel le NaI n'est pas soluble et enfin le filtrat obtenu après filtration du NaI est évaporé pour donner l'intermédiaire **13** sous forme d'un solide blanc (982 mg, 89 %).

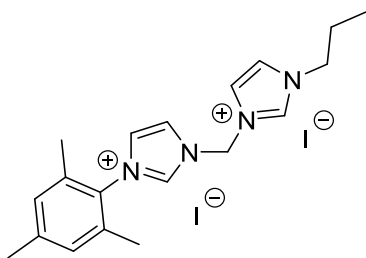
Des cristaux adaptés pour l'analyse de diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente à froid d'éther diéthylique dans une solution concentrée de **13** dans l'acétonitrile.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.65 (s, 1H, N-CH=N (imidazolium)), 8.18 (s, 1H, N-CH=N (imidazole)), 8.06 (s, 1H, ImH), 7.99 (s, 1H, ImH), 7.53 (s, 1H, ImH), 7.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, aromatique mésityl), 7.06 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, ImH), 6.56 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, N-CH₂-N), 2.35 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H, CH₃-para), 2.00 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H, CH₃-ortho) ;

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 137.1, 137.0, 133.3, 132.5, 130.8, 127.9, 123.4, 122.8, 61.6, 25.3, 21.9 ;

HRMS *m/z* (ESI+) : 394.2530 (C₁₆H₁₉N₂⁺), calculé : 394.2533 ;





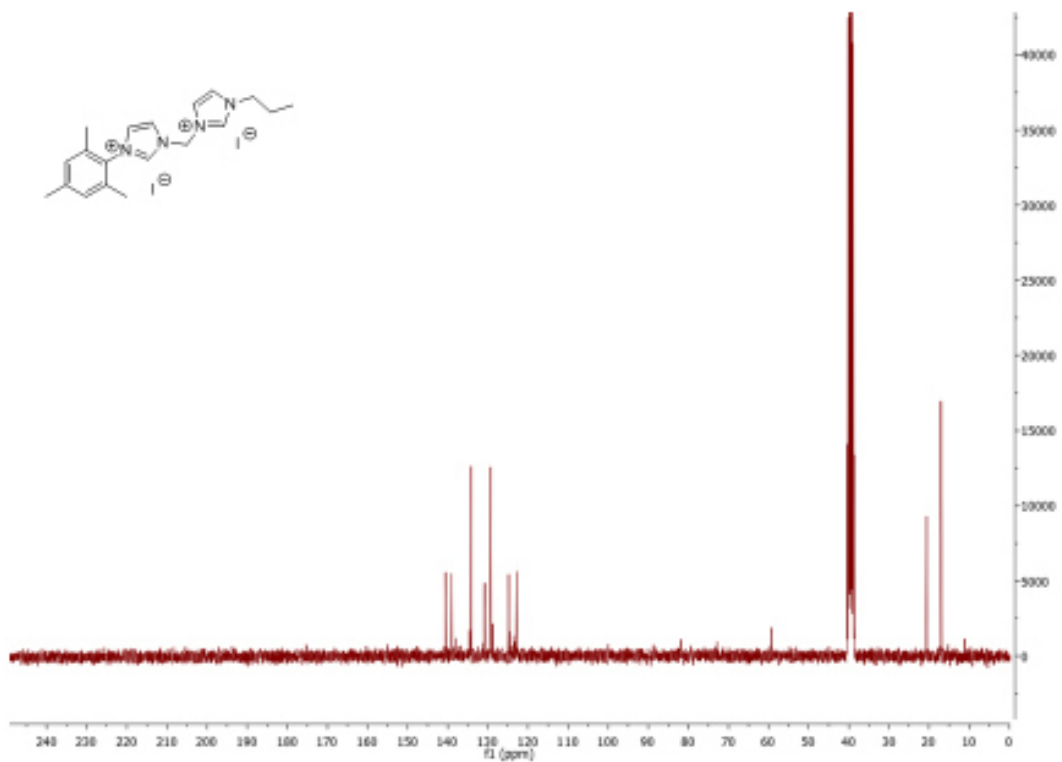
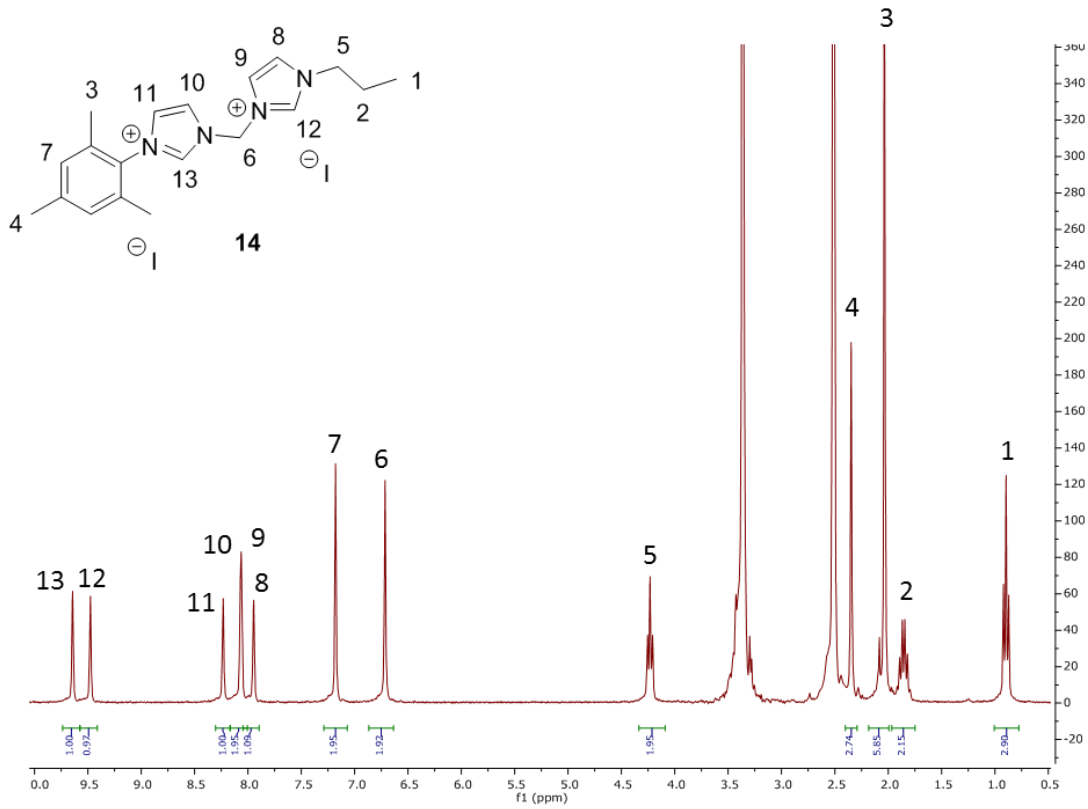
Synthèse du diiodure de 1-(propyl)-3-(2,4,6-triméthylphényle) méthylène diimidazolium **14**^I

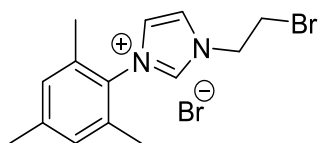
Dans un tube de Schlenk sont introduits l'intermédiaire **13** (500 mg, 1.3 mmol) et l'iodopropane (247 μ L, 2.6 mmol, 2 eq.) dans 25 mL d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 16 h puis les composés volatiles sont éliminés sous pression réduite pour donner un résidu qui est repris dans l'éther diéthylique pour éliminer l'excédent d'iodopropane. Le solide est ensuite filtré et lavé avec de l'éther diéthylique (3*10 mL) pour donner le ligand **14** sous forme d'un solide blanc (696 mg, 95 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.68 (s, 1H, imidazolium), 9.51 (s, 1H, imidazolium), 8.23 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H, ImH), 8.07 (dq, $J = 3.4, 1.6$ Hz, 2H, ImH), 7.95 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 7.18 (s, 2H, aromatique mésityl), 6.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, N-CH₂-N), 4.48 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃-para), 2.03 (s, 6H, CH₃-ortho), 1.86 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.90 (td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 3H, CH₂-CH₂-CH₃) ;

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 138.2, 137.1, 137.0, 132.5, 128.5, 127.9, 123.4, 123.0, 122.8, 121.9, 53.9, 35.3, 22.9, 15.9;

HRMS m/z (ESI⁺) : 155.1071 (C₁₉H₂₆N₄²⁺), calculé : 155.1073 ;





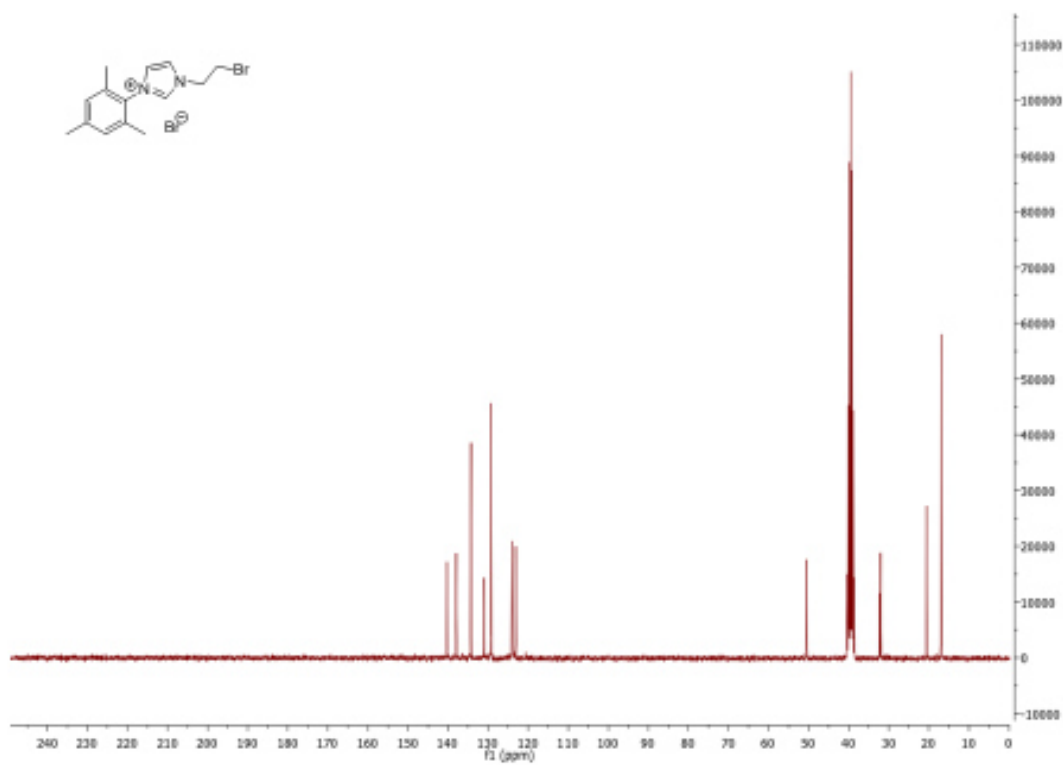
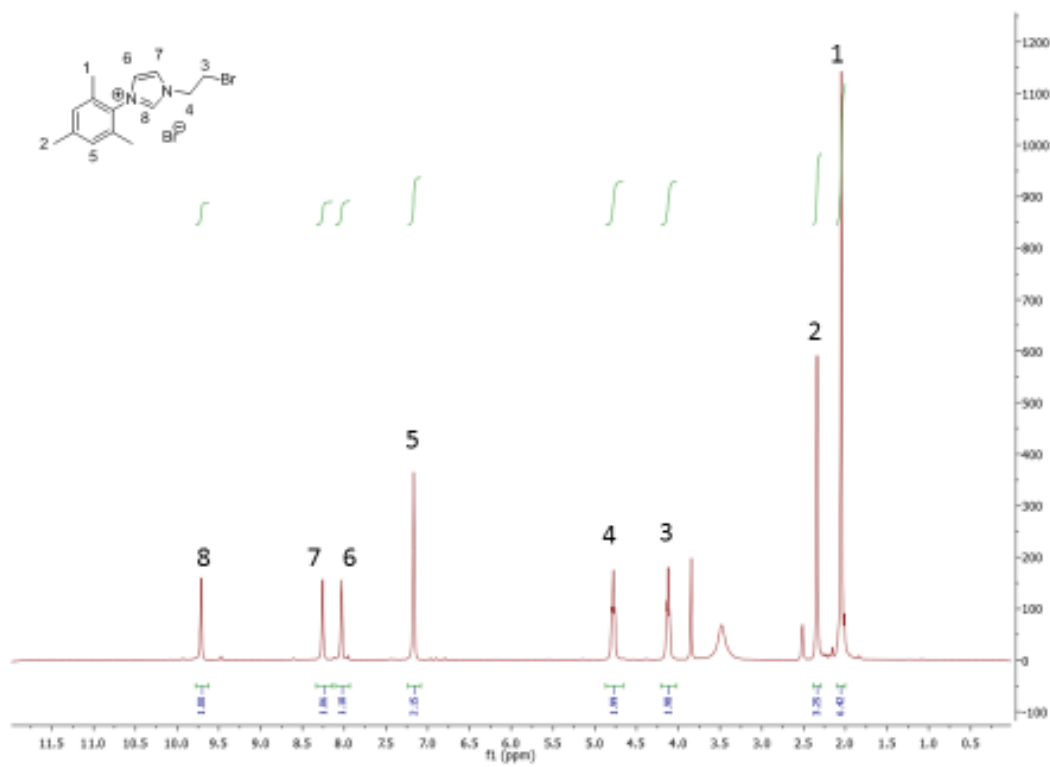
Synthèse de l'iodure de 1-(2-iodoéthyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl) imidazolium **15**

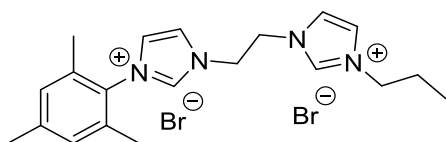
Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte muni d'un condenseur sont dissous le mésitylimidazole (500 mg, 2.7 mmol) et le diiodoéthane (3.6 mL, 27 mmol, 10 eq.) dans 20 mL d'acétonitrile anhydre. Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 12 h puis refroidi et les composés volatiles sont éliminés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'éther diéthylique (20 mL) puis soniqué afin que le produit précipite. Le solide est filtré et lavé avec de l'éther diéthylique pour donner l'intermédiaire **15** sous la forme d'un solide blanc (1.074 g, 85 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.6 (s, 1 H, imidazolium), 8.0-8.2 (2s, 2 H, ImH), 7.2 (s, 2 H, aromatique mésityl), 4.75 (s, 2 H, N-CH₂-CH₂-I), 4.1 (s, 2 H, N-CH₂-CH₂-I), 2.4 (s, 3 H, CH₃-para), 2.0 (s, 6 H, CH₃-ortho) ;

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 140.29, 137.92, 134.25, 130.99, 129.24, 124.01, 123.11, 50.48, 32.27, 32.01, 20.59, 16.91.;

HRMS (ES1+): 293.0641 (C₁₄H₁₈N₂Br⁺) m/z, calculé 293.0648.





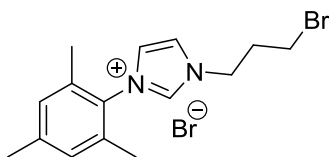
Synthèse du diiodure de 1-(propylimidazolium)-2-(mésitylimidazolium) éthylène **16**^I

Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte muni d'un condenseur sont ajoutés l'intermédiaire **15** (500 mg, 1.1 mmol) et le propylimidazole (242 mg, 2.2 mmol, 2 eq.) dans 25 mL de THF anhydre puis le mélange réactionnel est chauffé à 80 °C pendant 16 h. Le produit précipite au cours de la réaction et il est collecté via filtration et le solide est lavé avec du THF (3*10 mL) et de l'éther diéthylique (3*10 mL). Le ligand **15** est obtenu sous forme d'une poudre blanche (572 mg, 90 %). Le produit étant très hygroscopique, il est transféré dans un tube de Schlenk et séché sur la rampe à vide avant d'être transféré en boîte à gants pour stockage.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.68 (s, 1H, imidazolium), 9.51 (s, 1H, imidazolium), 8.23 (q, *J* = 1.7 Hz, 1H, ImH), 8.07 (dq, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 2H, ImH), 7.95 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H, ImH), 7.18 (s, 2H, aromatique mésityl), 4.48 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 4.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-N), 2.35 (s, 3H, CH₃-para), 2.03 (s, 6H, CH₃-ortho), 1.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.90 (td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 3H, CH₂-CH₂-CH₃) ;

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 140.29, 137.92, 134.25, 130.99, 129.24, 124.01, 123.11, 50.48, 32.27, 32.01, 20.59, 16.91.;

HRMS *m/z* (ESI⁺) : 162.1121 (C₂₀H₂₈N₄²⁺), calculé : 162.1151;



Synthèse de l'iodure de 1-(2-iodopropyl)-3-(2,4,6-triméthylphényle) imidazolium **17**

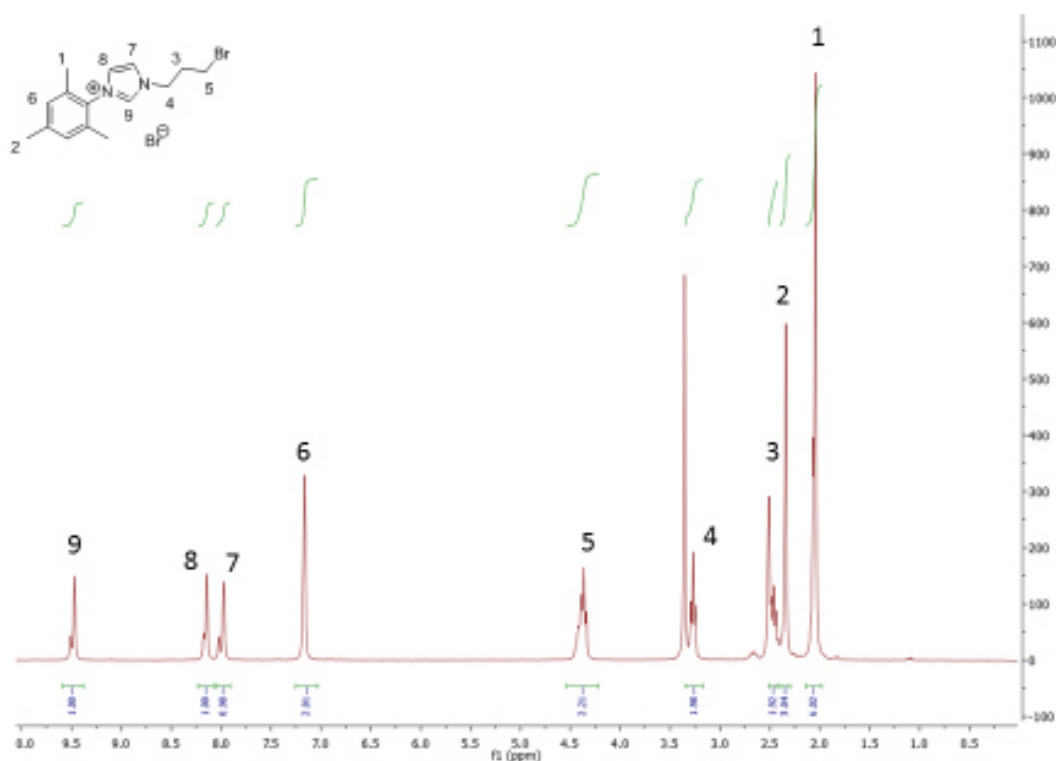
Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte muni d'un condenseur sont dissous le mésitylimidazole (500 mg, 2.7 mmol) et le diiodopropane (3.1 mL, 27 mmol, 10 eq.) dans 20

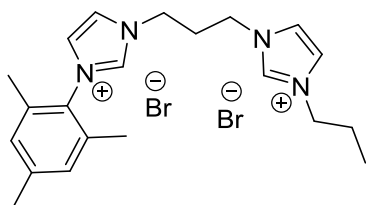
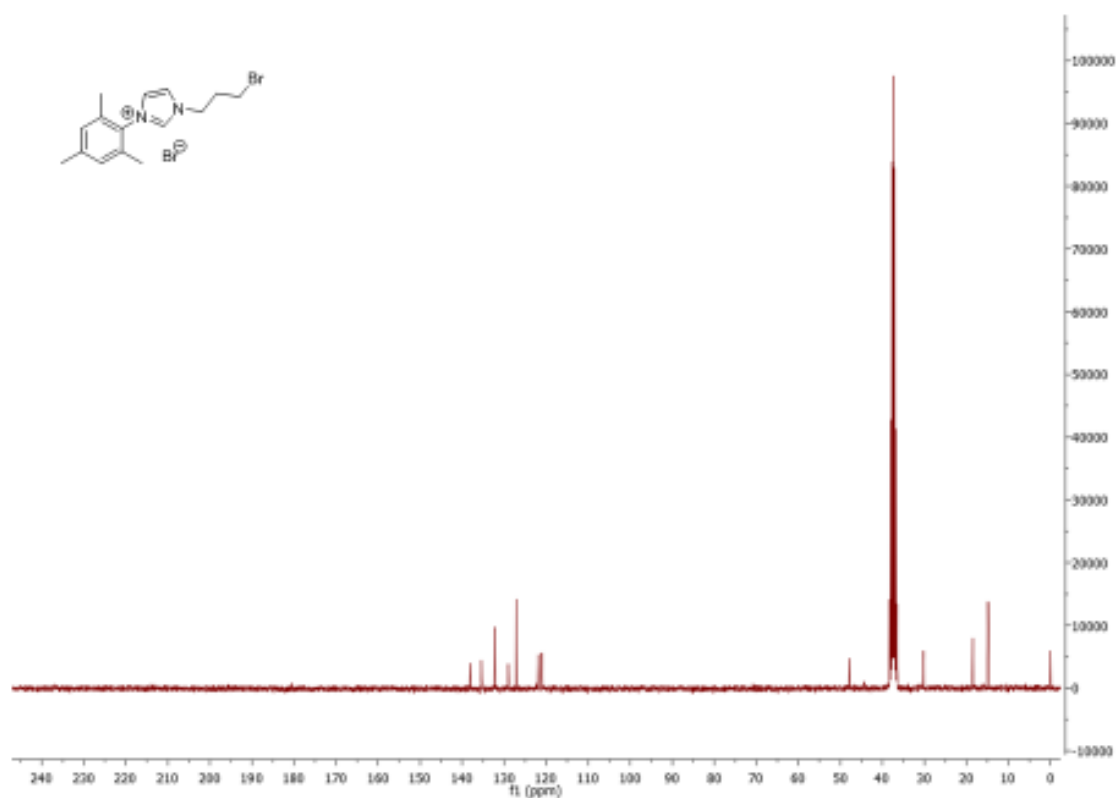
mL d'acétonitrile anhydre. Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 12 h puis refroidi et les volatiles sont éliminés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'éther diéthylique (20 mL) puis soniqué afin que le produit précipite. Le solide est filtré et lavé avec de l'éther diéthylique pour donner l'intermédiaire **17** sous la forme d'un solide blanc (1.067 g, 82 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.6 (s, 1 H, imidazolium), 8.0-8.2 (2s, 2 H, ImH), 7.2 (s, 2 H, aromatique mésityl), 4.75 (s, 2 H, N-CH₂-CH₂-CH₂-I), 4.1 (s, 2 H, N-CH₂-CH₂-CH₂-I), 2.4 (s, 3 H, CH₃-para), 2.0 (s, 6 H, CH₃-ortho), 1.75 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-I); CH₃-para), 2.0 (s, 6 H, CH₃-ortho);

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 138.11, 135.40, 132.19, 128.99, 127.12, 121.90, 121.06, 47.91, 30.18, 18.48, 14.99, 14.89.;

HRMS m/z (ES1+): 307.0804 (C₁₅H₂₀N₂⁺) m/z, calculated 307.0797.





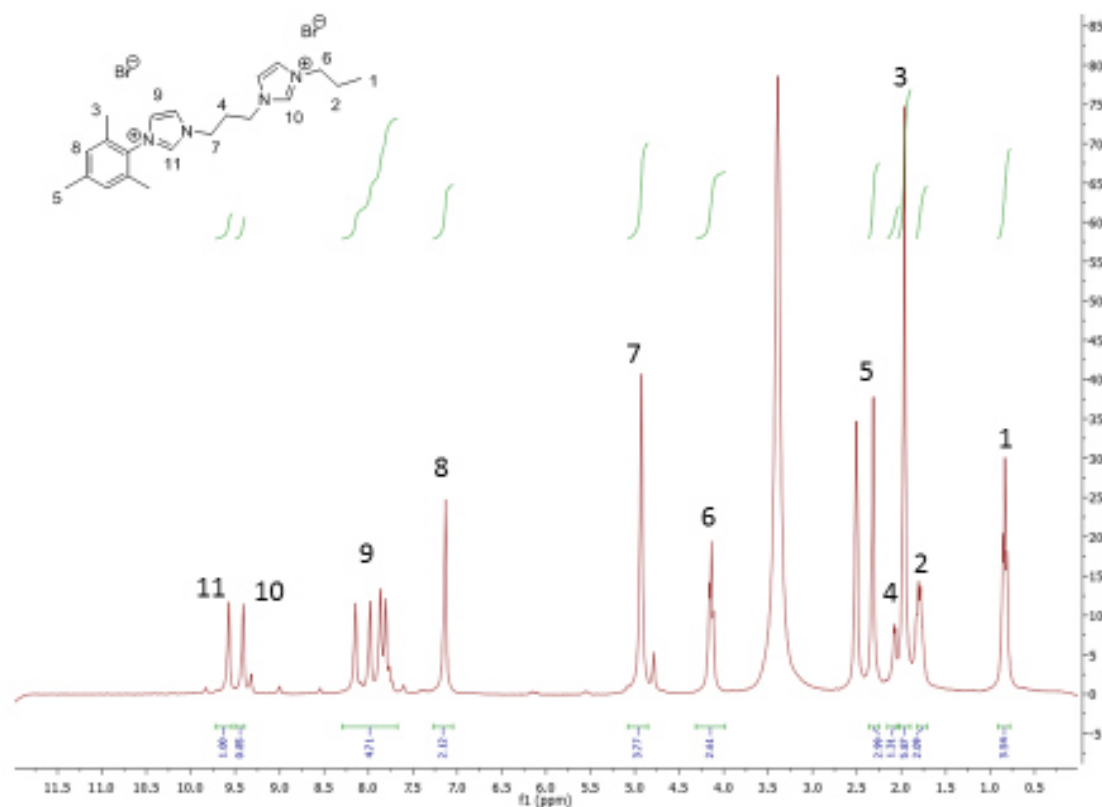
Synthèse du diiodure de 1-(propylimidazolium)-2-(mésitylimidazolium) éthylène **18**⁸³¹

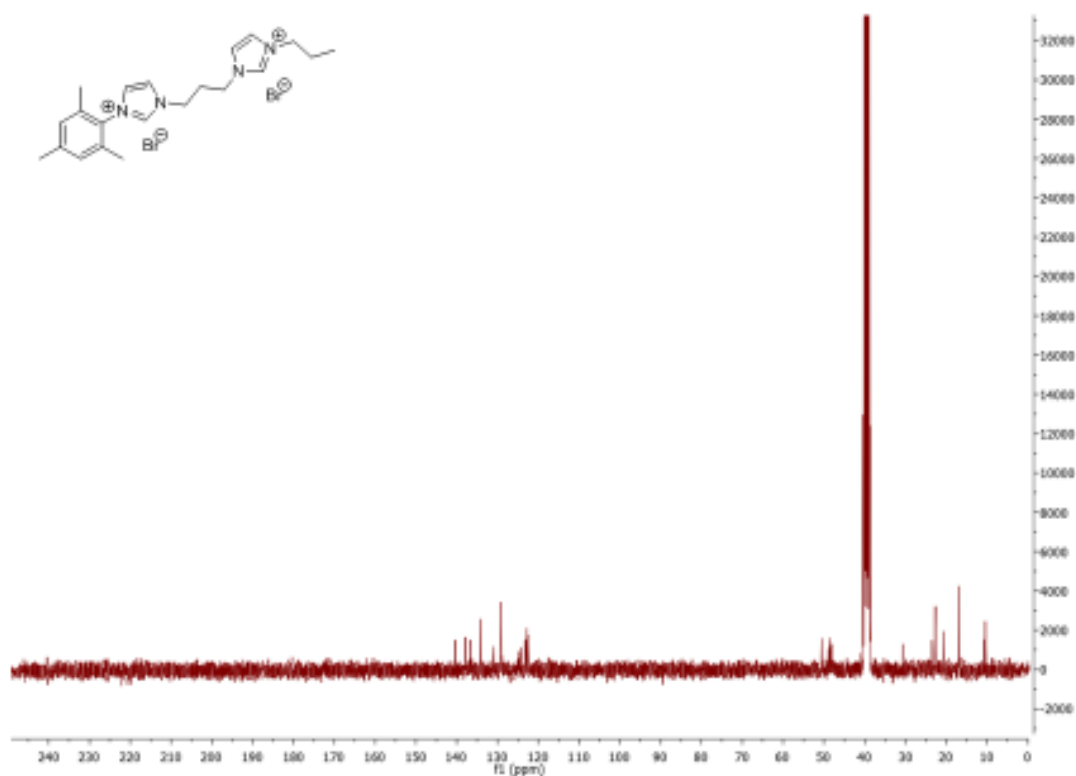
Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte muni d'un condenseur sont ajoutés l'intermédiaire **17** (500 mg, 1.03 mmol) et le propylimidazole (250 mg, 2.1 mmol, 2 eq.) dans 25 mL de THF anhydre puis le mélange réactionnel est chauffé à 80 °C pendant 16 h. Le produit précipite au cours de la réaction. Il est ensuite filtré et lavé avec du THF (3*10 mL) et de l'éther diéthylique (3*10 mL). Le ligand **17** est obtenu sous forme d'une poudre blanche (512 mg, 84 %). Le produit étant très hygroscopique, il est transféré dans un tube de Schlenk et séché sur la rampe à vide avant d'être transféré en boîte à gants pour stockage.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.23 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.07 (dq, $J = 3.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.95 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.86 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.23 (m, 3H), 0.90 (td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 3H) ;

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 140.34, 137.92, 136.64, 134.13, 130.87, 129.23, 124.26, 123.13, 122.79, 122.57, 50.52, 48.85, 48.55, 48.38, 48.18, 30.68, 23.44, 22.66, 20.55, 16.89, 10.63, 10.40;

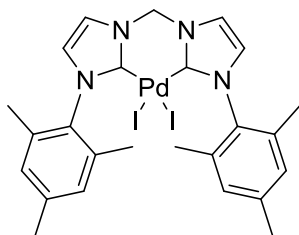
HRMS m/z (ESI+) : 169.1221 ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4^{2+}$), calculé : 169.1230;





Procédure générale pour la synthèse des complexes de palladium 5^{Pd} , 8^{Pd} et 14^{Pd}

Dans un tube de Schlenk sont dissous le ligand et l'acétate de palladium dans du DMSO anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 4 h et le changement de couleur du milieu vers un rouge profond puis il est chauffé à 110 °C pendant 2h. Après avoir refroidi, le DMSO est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu rouge. Le résidu obtenu est ensuite dissous dans le minimum d'acétonitrile puis un volume équivalent de l'éther diéthylique est ajouté au goutte à goutte pour faire précipiter le complexe. Le solide est filtré et lavé avec de l'éther diéthylique (3*10 mL).



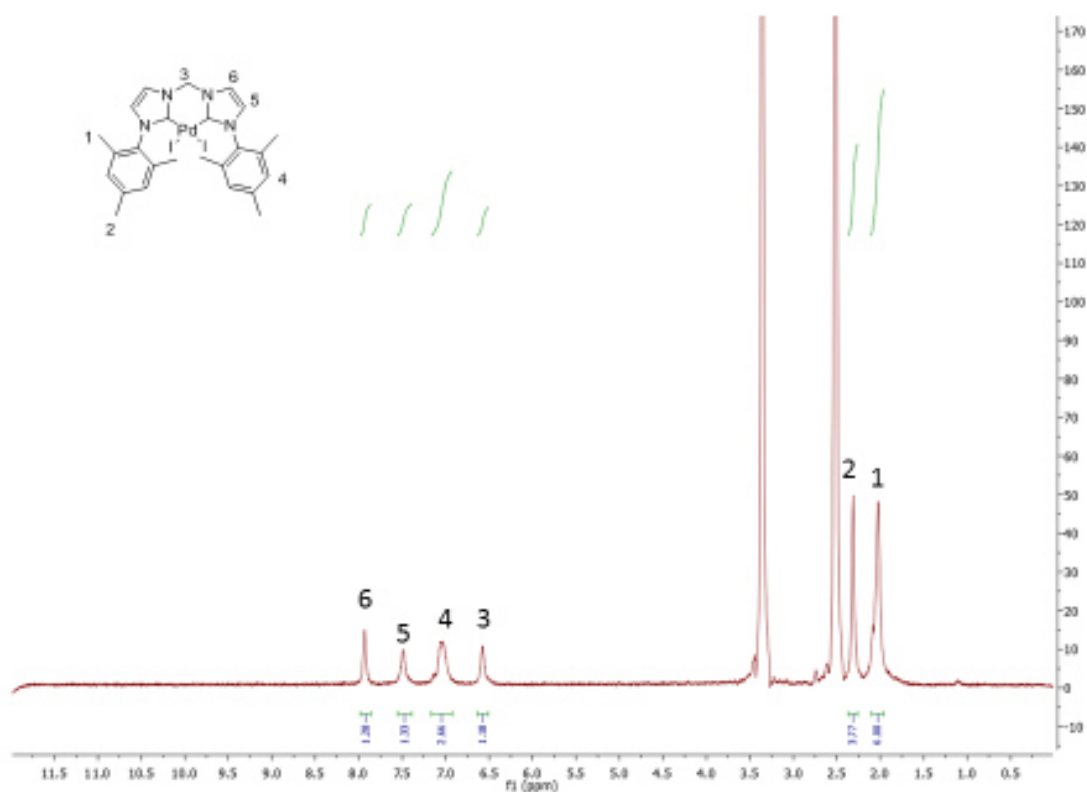
Synthèse du complexe de palladium 5^{PdI}

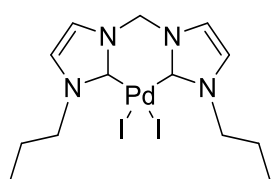
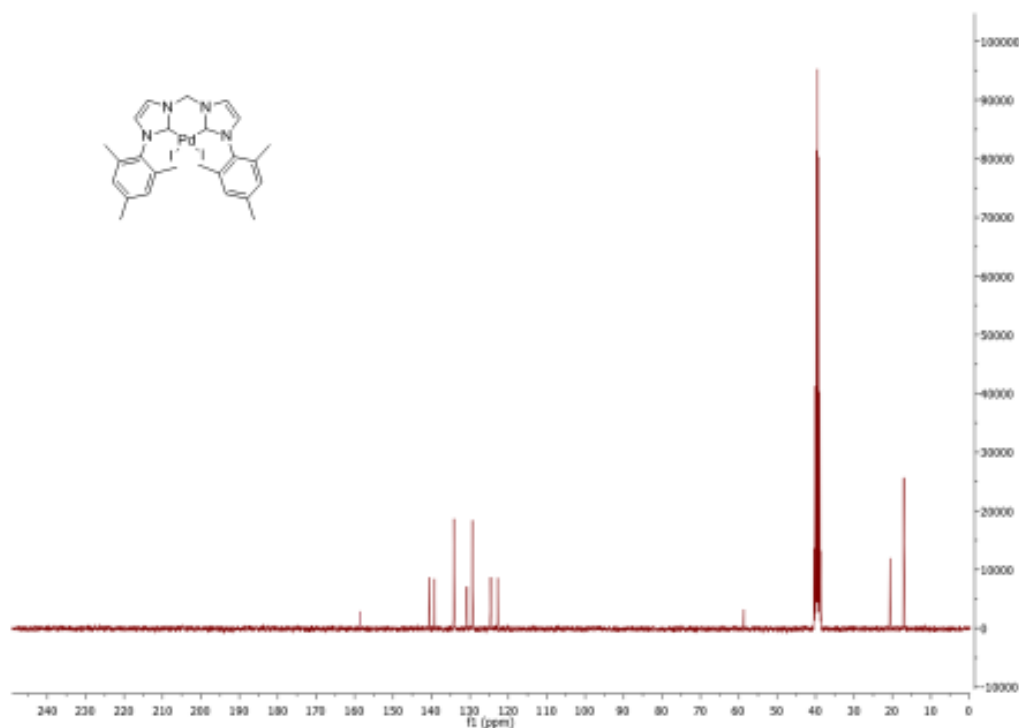
Le ligand **5** (100mg, 0.16 mmol) et Pd(OAc)₂ (35 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) dans 20 mL de DMSO anhydre. Le complexe 5^{PdI} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (75 mg, 65 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.86 (s, 1 H, Im), 7.42 (s, 1 H, Im), 7.04 (s, 2 H, arom mésityle), 6.61 (s, 1 H, N-CH₂-N), 2.26 (s, 3 H, p-CH₃), 2.08 (s, 6 H, o-CH₃);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 159.11, 140.21, 139.09, 134.25, 130.83, 129.21, 124.37, 122.63, 58.76, 20.51, 18.97.

HRMS m/z (ES1+) : 619.0542 (C₂₅H₃₀N₄PdI), calculated 619.0550;





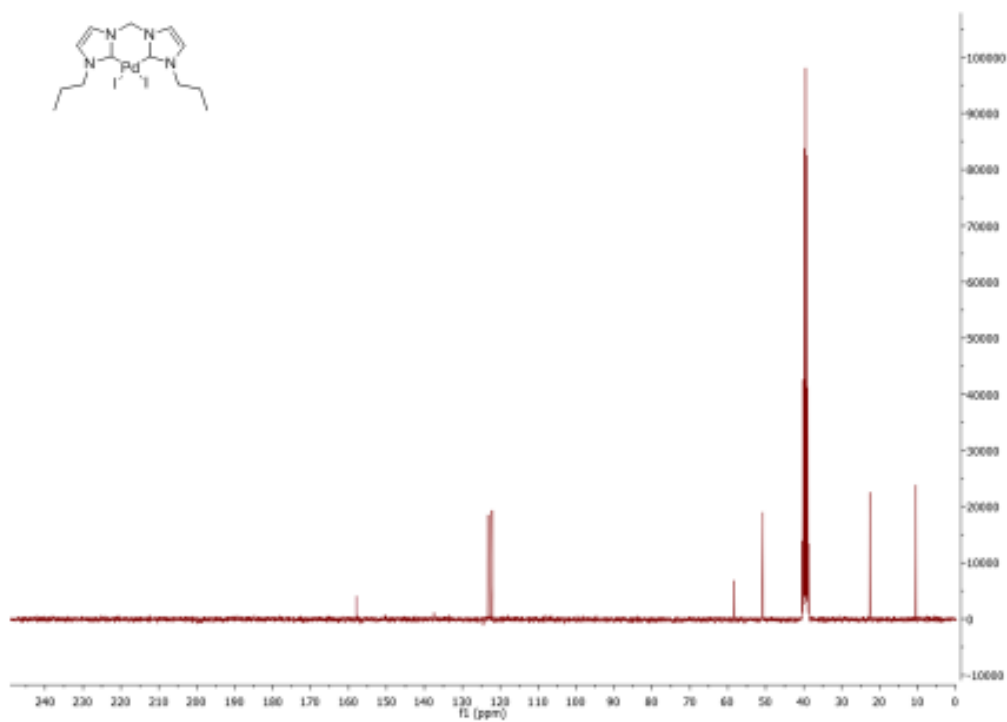
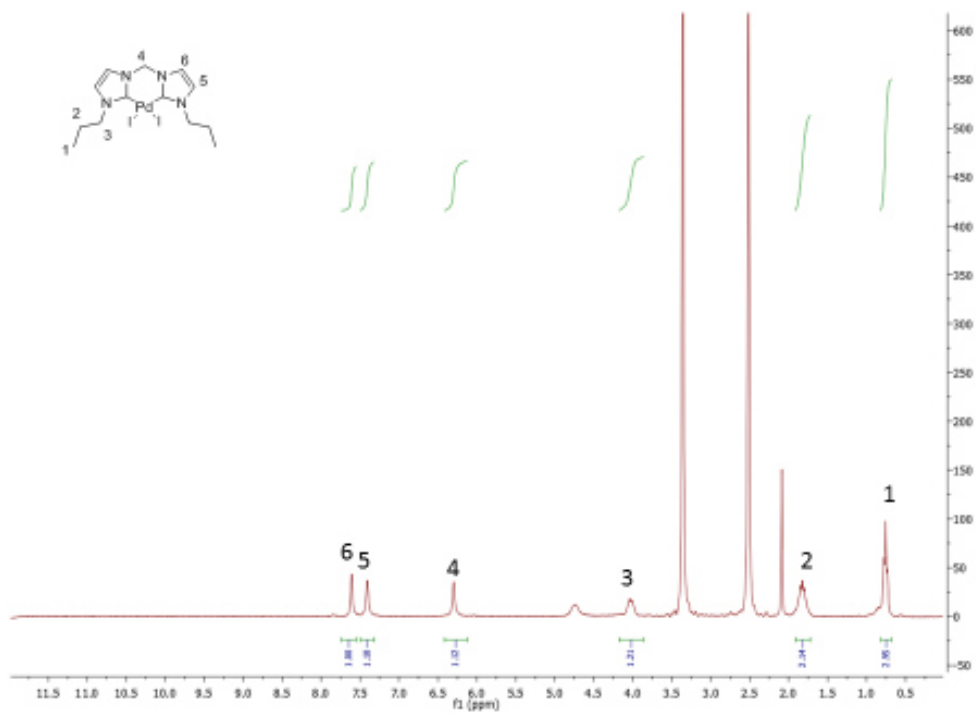
Synthèse du complexe de palladium **8^{PdI}**

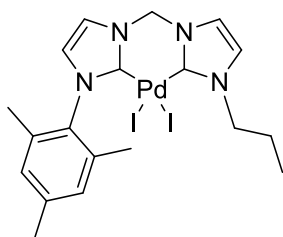
Le ligand **8** (100mg, 0.2 mmol) et Pd(OAc)₂ (45 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) dans 20 mL de DMSO anhydre. Le complexe **8^{PdI}** est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (68 mg, 57 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.67 (m, 1H, 1mH), 7.41 (m, 1H, 1mH), 6.67 (s, 1H, N-CH₂-N), 4.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.84 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 0.89 (td, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₃);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 158.11, 123.47, 122.10, 58.17, 51.01, 22.53, 10.08,;

HRMS m/z (ESI+) : 466.9899 (C₁₃H₂₂N₄PdI), calculé : 466.9924.





Synthèse du complexe de palladium **13^{PdI}**

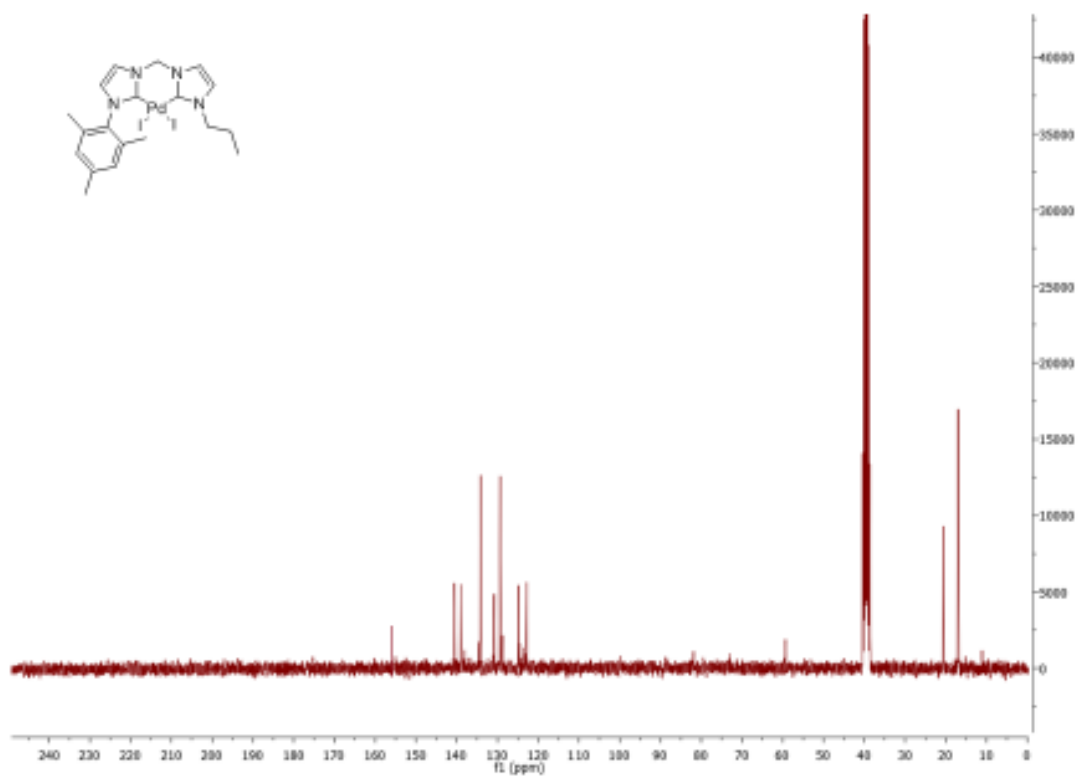
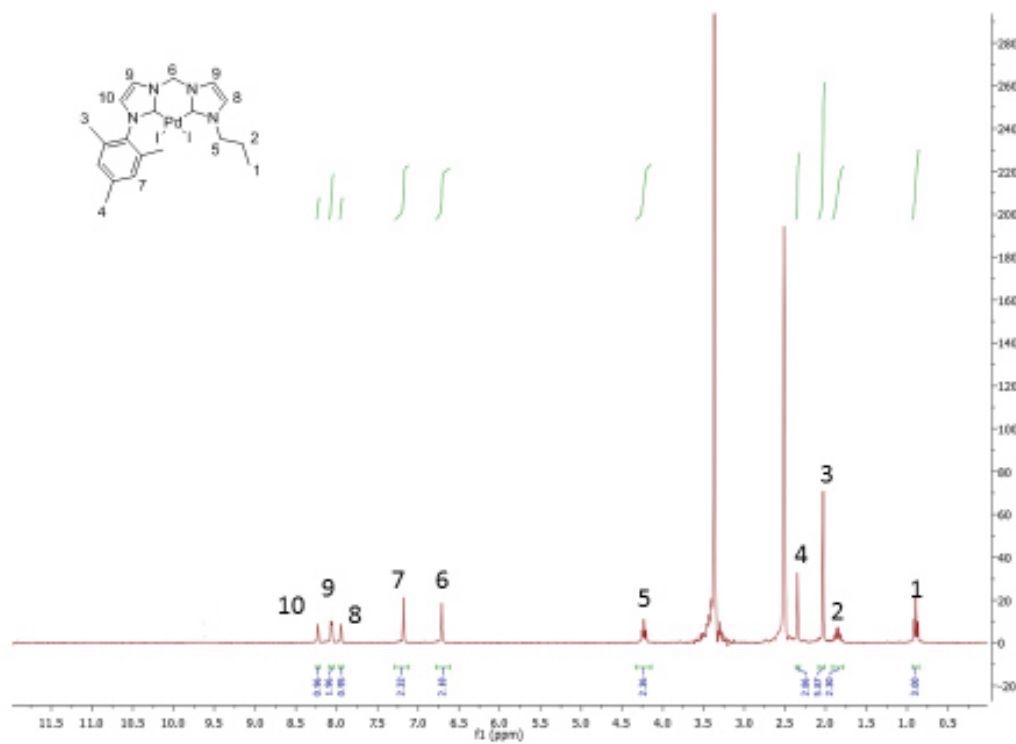
Le ligand **14** (100mg, 0.18 mmol) et Pd(OAc)₂ (40 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) dans 20 mL de DMSO anhydre. Le complexe **14^{PdI}** est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (81 mg, 67 %).

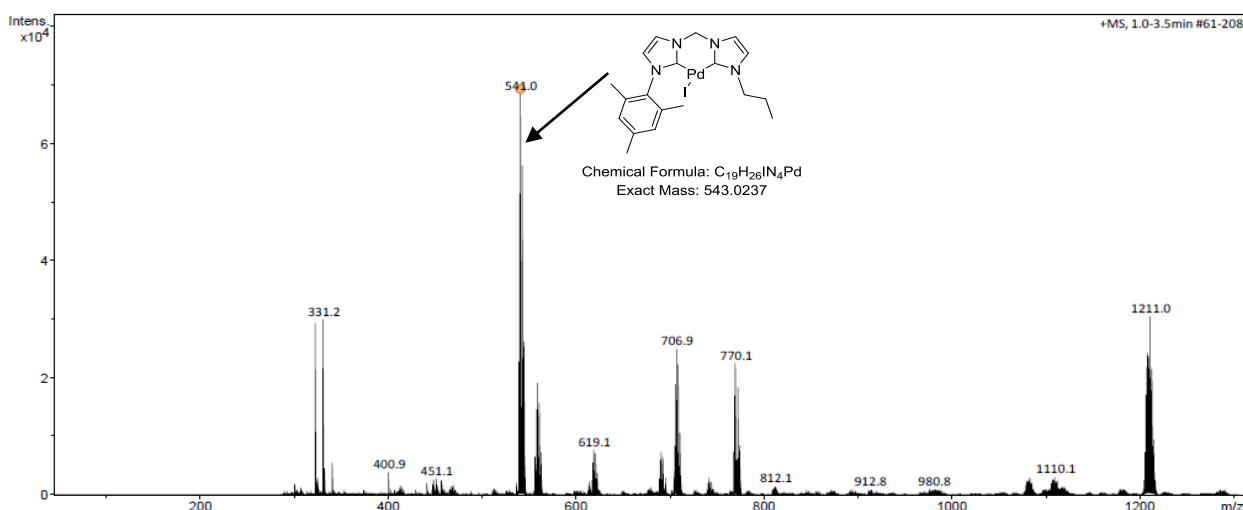
Des cristaux adaptés pour la diffraction des rayons X sont obtenus par diffusion lente à froid d'éther diéthylique dans une solution concentrée de **14^{Pd}** dans l'acétonitrile.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.23 (q, *J* = 1.7 Hz, 1H, ImH), 8.07 (dq, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 2H, ImH), 7.95 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H, ImH), 7.18 (s, 2H, arom mésityle), 6.74 (s, 2 H, N-CH₂-N), 4.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 2.35 (s, 3H, p-CH₃), 2.03 (s, 6H, o-CH₃), 1.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H N-CH₂-CH₂-CH₃), 0.90 (td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 3H N-CH₂-CH₂-CH₃);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ, 156.71, 140.82, 138.06, 134.56, 132.11, 130.05, 124.91, 123.73, 59.00, 20.96, 16.22;

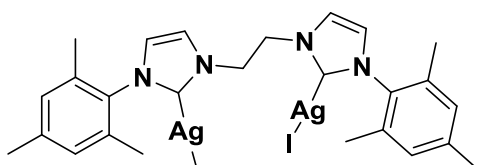
MS m/z (ESI⁺) : 543.0 (C₁₉H₂₆IN₄Pd), calculé : 543.0 ;





Procédure générale pour la synthèse des complexes d'argent 6^{Ag}, 7^{Ag}, 9^{Ag}, 10^{Ag}, 16^{Ag} et 18^{Ag}

Dans un schlenk sous atmosphère inerte, le ligand (1 eq.) est dissous dans de l'acétonitrile anhydre puis l'oxyde d'argent (0.5 eq.) est ajouté. La réaction est chauffée à 60 °C en excluant la lumière pendant 12 h, puis l'excédent d'argent est séparé via filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner une poudre blanche qui est stocké à l'abri de la lumière en boîte à gant.

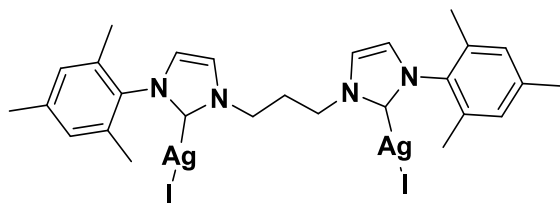


Synthèse du complexe d'argent 6^{Ag}

Le ligand **6** (250 mg, 0.38 mmol) et Ag₂O (45 mg, 0.19 mmol, 0.5 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe d'argent 6^{Ag} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin blanc (274 mg, 83 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.85 (m, 1H, ImH), 7.71 (m, 2H, ImH), 7.64 (m, 1H, ImH), 6.99 (s, 2H, aromatique mésityle), 4.67 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 4.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-N), 2.47 (s, 3H, CH₃-para), 2.08 (s, 6H, CH₃-ortho), 1.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.99 (td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 3H, CH₂-CH₂-CH₃) ;

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 188.83, 140.22, 137.81, 134.57, 131.19, 129.24, 124.21, 123.04, 50.43, 32.27, 32.16, 20.68, 17.07;

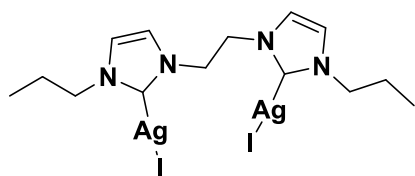


Synthèse du complexe d'argent 7^{Ag}

Le ligand **7** (250 mg, 0.37 mmol) et Ag_2O (43 mg, 0.19 mmol, 0.5 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe d'argent 7^{Ag} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin blanc (245 mg, 75 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.01 (s, 1H, ImH), 7.88 (s, 1H, ImH), 7.22 (s, 2H, aromatique mésityle), 4.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.43 (m, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.22 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-para}$), 2.06 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{-ortho}$);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 182.71, 138.89, 135.03, 134.07, 133.81, 129.28, 129.03, 124.64, 122.33, 63.50, 63.15, 20.79, 16.77, 16.47;

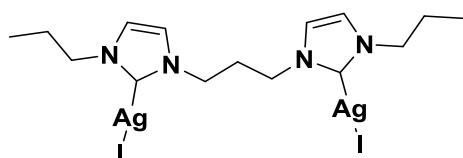


Synthèse du complexe d'argent 9^{Ag}

Le ligand **9** (250 mg, 0.5 mmol) et Ag_2O (58 mg, 2.5 mmol, 0.5 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe d'argent 9^{Ag} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin blanc (291 mg, 81 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.72 (s, 1H, ImH), 7.57 (s, 1H, ImH), 4.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.01 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.57 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.82 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 189.1, 123.7, 122.1, 52.5, 48.97, 22.7, 12.6; .

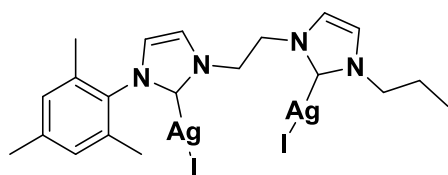


Synthèse du complexe d'argent 10^{Ag}

Le ligand **10** (250 mg, 0.48 mmol) et Ag_2O (56 mg, 2.4 mmol, 0.5 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe d'argent 10^{Ag} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin blanc (242 mg, 69 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.99 (s, 1H, ImH), 7.81 (s, 1H, ImH), 4.21 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.08 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.60 m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.43 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.77 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 188.9, 122.5, 122.3, 50.7, 45.4, 29.2, 22.8, 10.4, 10.3 ;

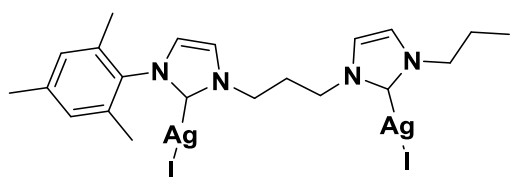


Synthèse du complexe d'argent 16^{Ag}

Le ligand **16** (250 mg, 0.43 mmol) et Ag_2O (50 mg, 0.22 mmol, 0.5 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe d'argent 16^{Ag} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin blanc (290 mg, 85 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.85 (m, 1H, ImH), 7.76 (m, 2H, ImH), 7.59 (m, 1H, ImH), 6.91 (s, 2H, aromatique mésityl), 4.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.00 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-para}$), 2.09 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-ortho}$), 1.86 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.73 (m, 3H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ;

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.88.6, 138.2, 137.1, 137.0, 132.5, 128.5, 127.9, 123.4, 123.0, 122.8, 121.9, 53.9, 35.3, 22.9, 15.9;



Synthèse du complexe d'argent 18^{Ag}

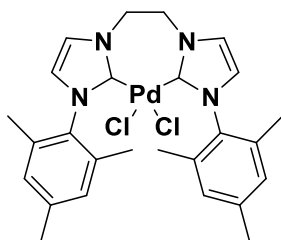
Le ligand **18** (250 mg, 0.42 mmol) et Ag_2O (49 mg, 0.21 mmol, 0.5 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe d'argent 18^{Ag} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin blanc (134 mg, 79 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.85 (m, 1H, ImH), 7.76 (m, 2H, ImH), 7.59 (m, 1H, ImH), 6.91 (s, 2H, aromatique mésityl), 4.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.00 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.39 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-para}$), 2.09 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-ortho}$), 1.86 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.73 (m, 3H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ;

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 189.1, 138.2, 137.1, 137.0, 132.5, 128.5, 127.9, 123.4, 123.0, 122.8, 121.9, 53.9, 35.3, 22.9, 15.9;

Procédure pour la transmétallation des complexes d'Ag (I) vers les complexes de Pd (II)

Dans un tube de Schlenk en boîte à gant sont chargés le complexe d'argent (1 eq.) et le $\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2$ (1 eq.) puis isolés de la lumière. Les solides sont ensuite dissous dans de l'acétonitrile anhydre et agités 12 h à 60 °C. Lors de la réaction il y a précipitation d'AgI qui est filtré puis le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc.



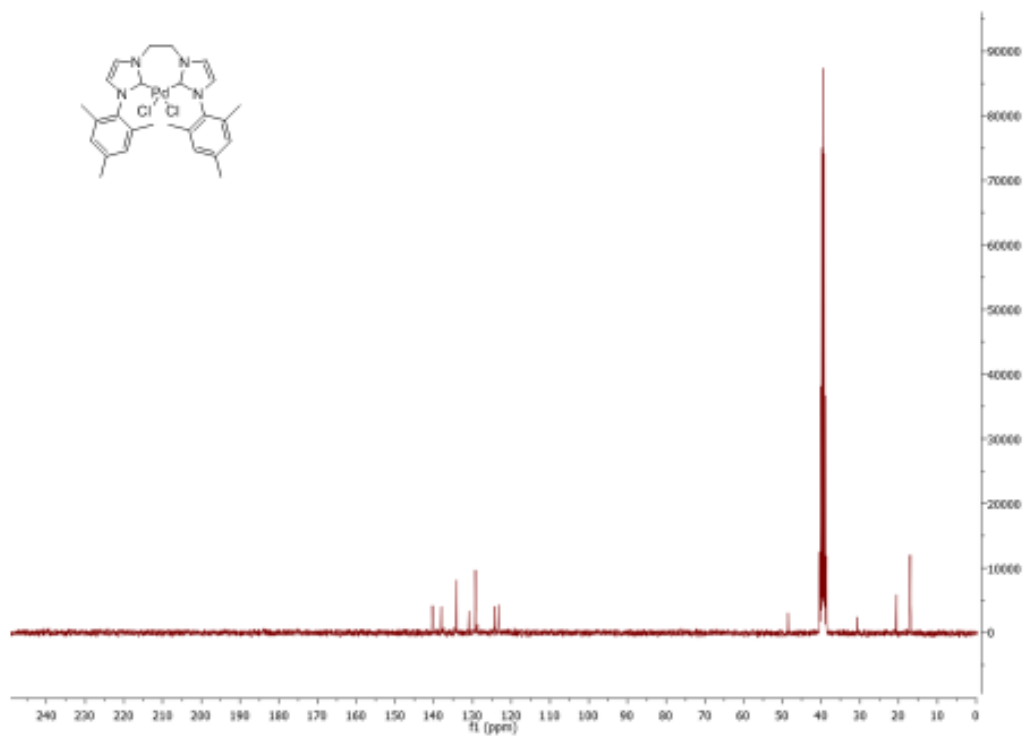
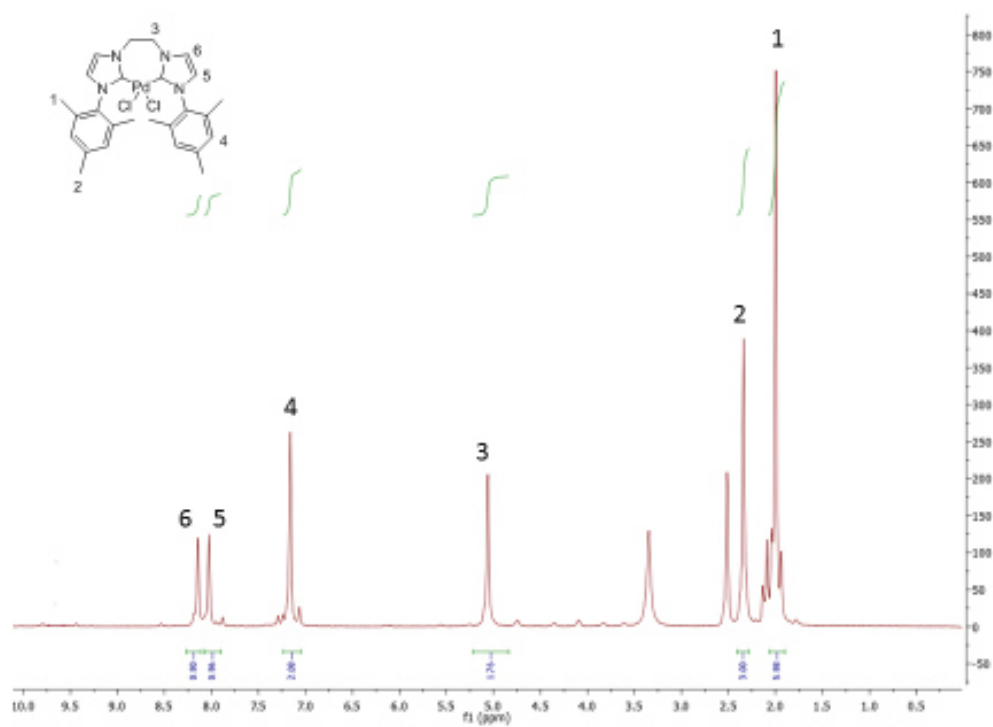
Synthèse du complexe de palladium **6^{PdCl}**

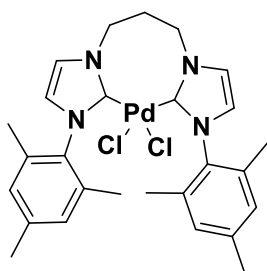
Le complexe d'argent **6^{Ag}** (100 mg, 0.11 mmol) et le Pd(COD)Cl₂ (31 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe **6^{PdCl}** est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (57 mg, 89 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.29 (s, 1H, ImH), 8.11 (s, 1H, ImH), 7.26 (s, 2H, aromatique mésityle), 5.13 (s, 2H, N-CH₂-CH₂-N), 2.37 (s, 3H, o-CH₃), 2.01 (s, 6H, p-CH₃);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 141.85, 139.17, 137.51, 131.85, 129.63, 124.22, 123.11, 48.66, 30.04, 19.99, 16.89 (Le carbène n'est pas visible);

HRMS m/z (ESI⁺) : 541.1347 (C₂₆H₃₂N₄PdCl), calculé : 541.1350;





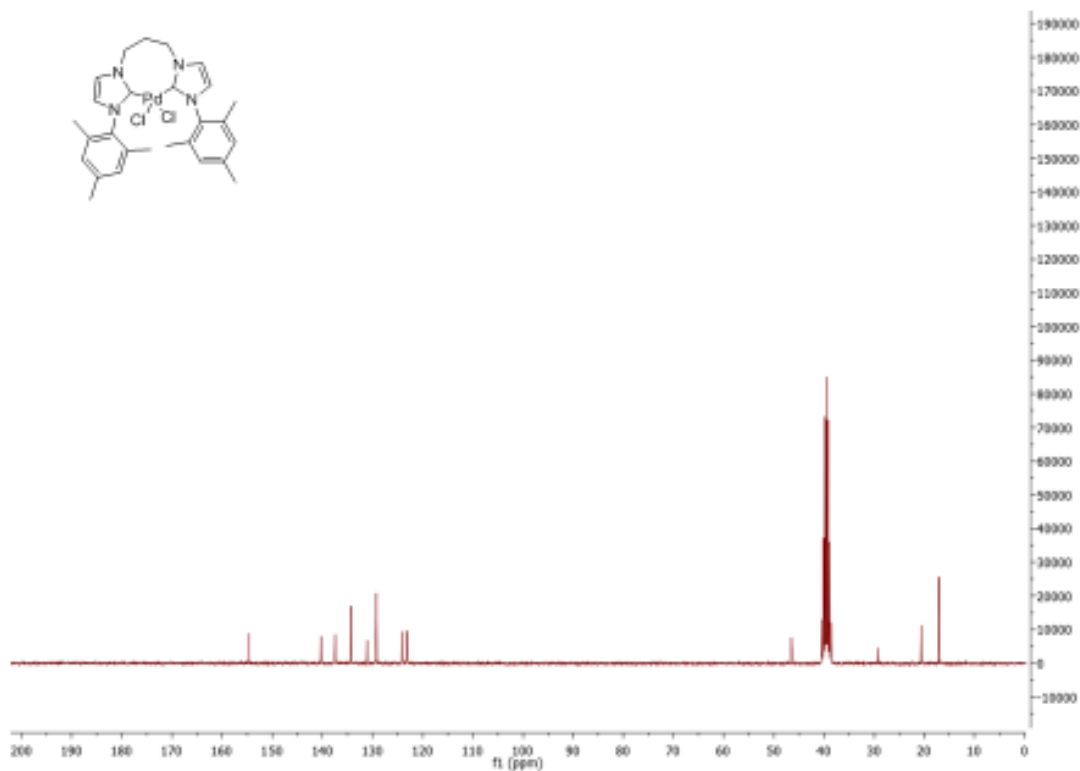
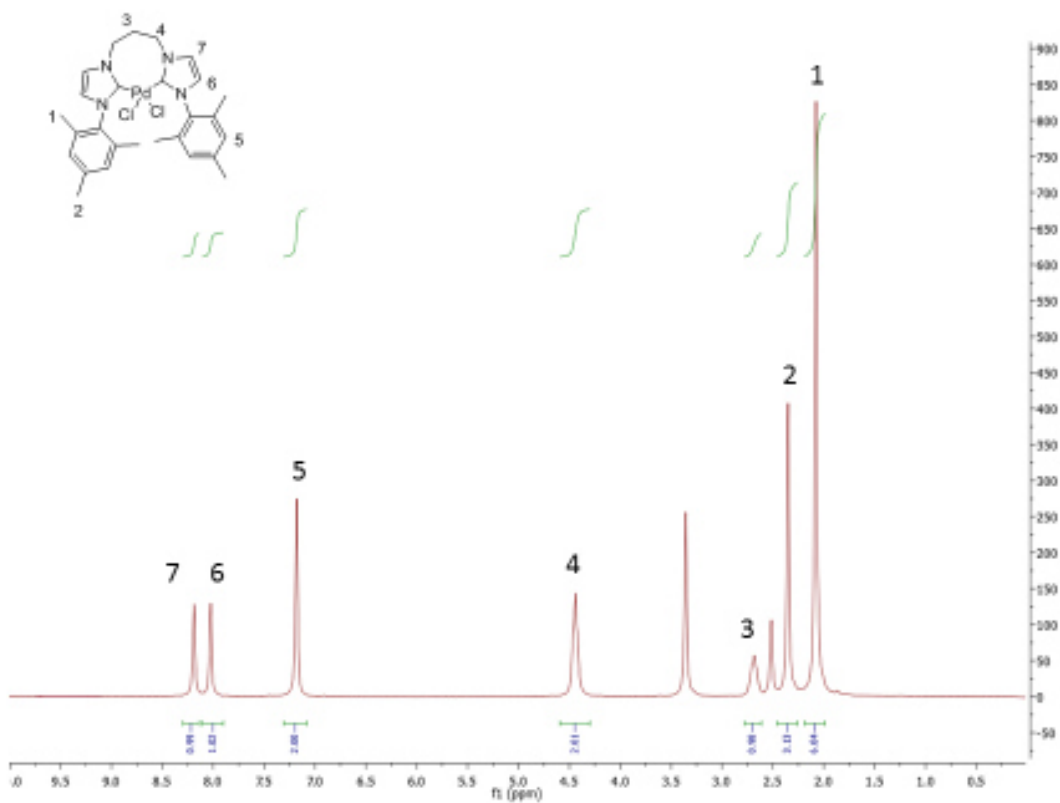
Synthèse du complexe de palladium 7^{PdCl}

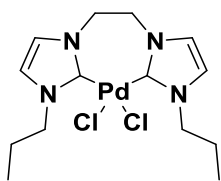
Le complexe d'argent 7^{Ag} (100 mg, 0.11 mmol) et le $Pd(COD)Cl_2$ (31 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe 7^{PdCl} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (46 mg, 71 %).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.19 (s, 1H, 1mH), 8.13 (s, 1H, 1mH), 7.19 (s, 2H, aromatique mésityle), 4.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-N$), 2.71 (m, 1H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-N$), 2.37 (m, 3H, CH_3 -para), 2.03 (m, 6H, CH_3 -ortho);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 155.53, 140.01, 138.03, 137.46, 131.1, 129.88, 124.85, 124.36, 46.32, 29.14, 21.12, 17.03;

HRMS m/z (ESI+) : 555.1502 ($C_{27}H_{34}N_4PdCl$), calculé : 555.1507;





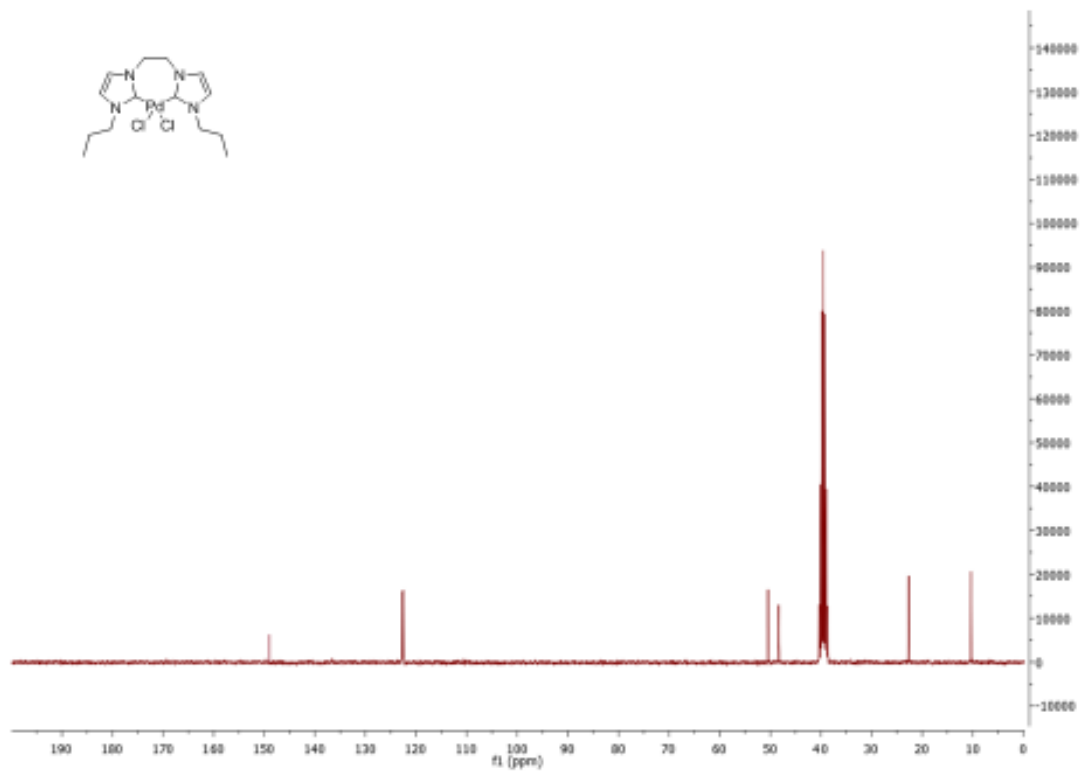
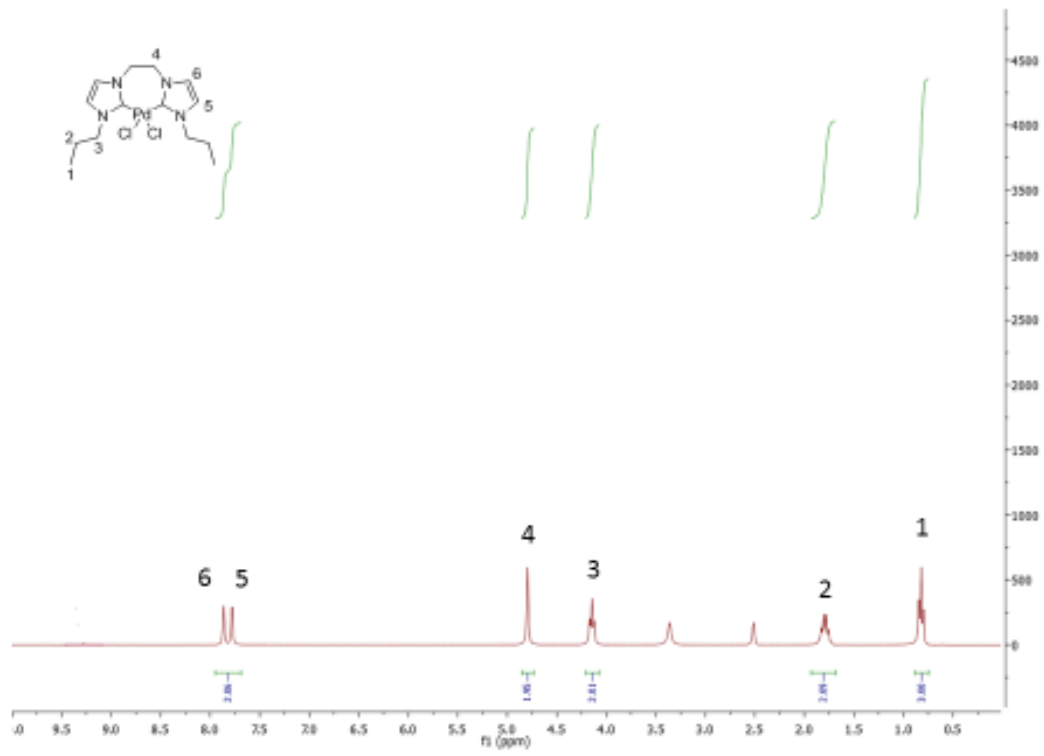
Synthèse du complexe de palladium **9**^{PdCl}

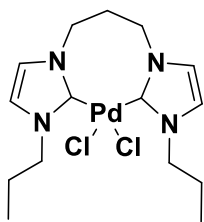
Le complexe d'argent **9**^{Ag} (100 mg, 0.13 mmol) et le Pd(COD)Cl₂ (37 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe **9**^{PdCl} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (43 mg, 78 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.82 (s, 1H, ImH), 7.75 (s, 1H, ImH), 7.11 (s, 2H, aromatique mésityle), 4.78 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-N), 4.19 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.77 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 0.78 (m, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₃);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 149.74, 122.97, 122.31, 50.84, 49.06, 41.89, 10.22;

HRMS m/z (ESI+) : 389.0711 (C₁₄H₂₄N₄PdCl), calculé : 389.0724;





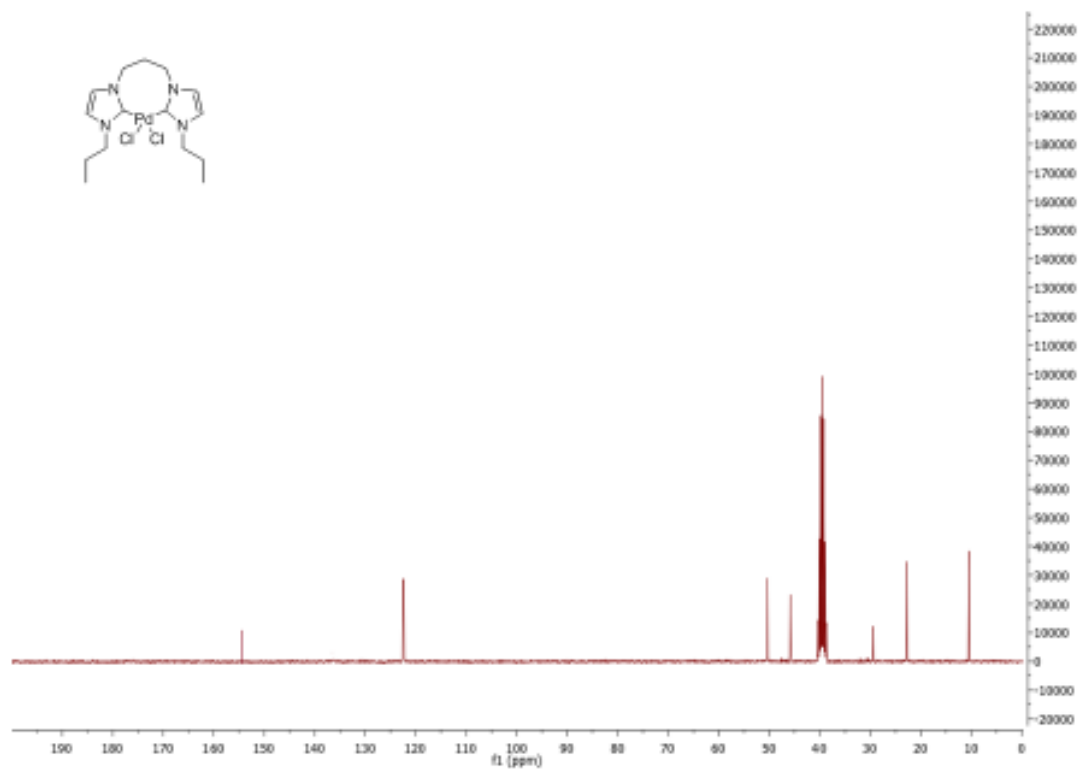
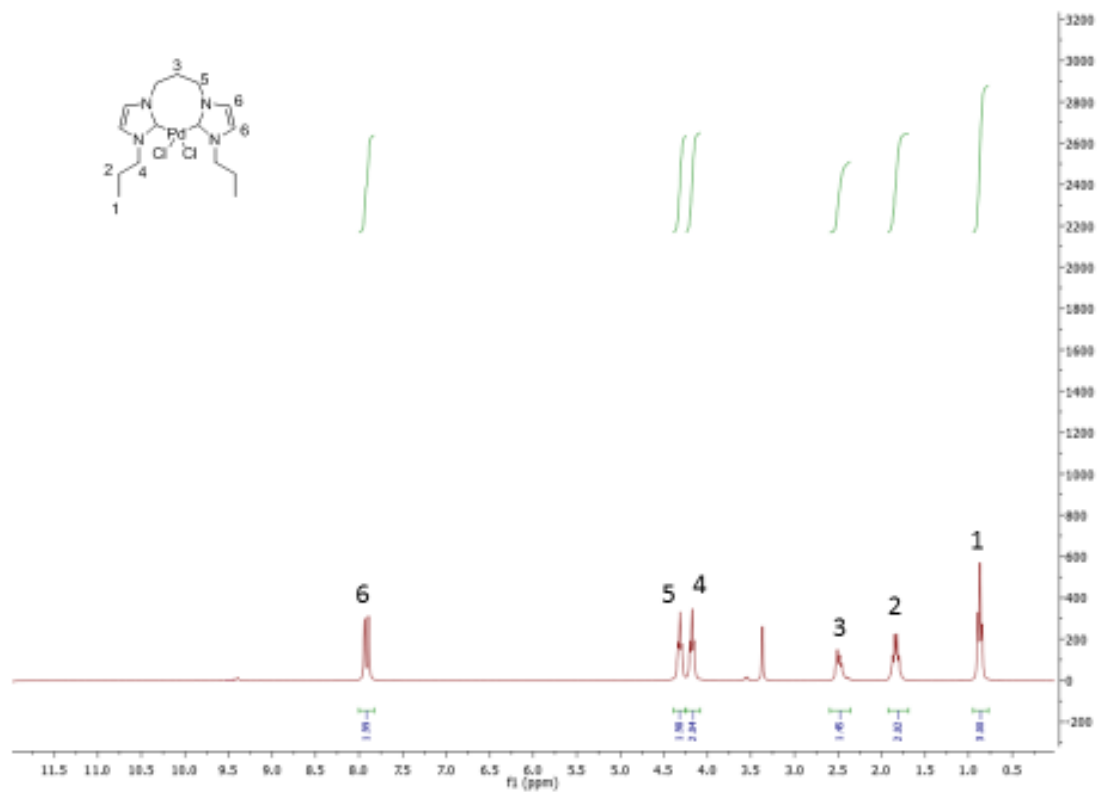
Synthèse du complexe de palladium **10^{PdCl}**

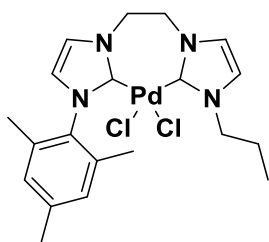
Le complexe d'argent **10^{Ag}** (100 mg, 0.14 mmol) et le Pd(COD)Cl₂ (40 mg, 0.14 mmol, 1 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe **10^{PdCl}** est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (51 mg, 53 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.97-7.82 (m, 2H, ImH), 4.33 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.18 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 2.53 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.82 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 0.81 (m, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₃);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 154.92, 121.19, 121.11, 51.13, 45.99, 28.87, 23.78, 10.19;

HRMS m/z (ESI⁺) : 403.0873 (C₁₅H₂₆N₄PdCl), calculé : 403.0881;





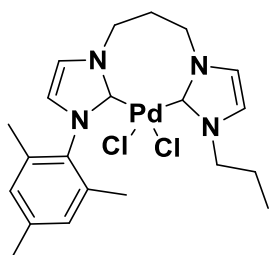
Synthèse du complexe de palladium **16**^{PdCl}

Le complexe d'argent **16**^{Ag} (100 mg, 0.13 mmol) et le Pd(COD)Cl₂ (36 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe **16**^{PdCl} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (53 mg, 82 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.23 (s, 1H, 1mH), 8.09 (s, 1H, 1mH), 7.11 (s, 2H, aromatique mésityle), 4.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.77 – 2.61 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.40 – 2.28 (m, 3H, CH₃-para), 2.14 – 2.03 (m, 6H, CH₃-ortho);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 182.7, 138.8, 135.0, 134.0, 133.8, 129.2, 129.0, 124.6, 122.3, 63.5, 63.1, 20.7, 16.7, 16.4;

HRMS m/z (ESI⁺) : 465.1032 (C₂₀H₂₈N₄PdCl), calculé : 465.1037;



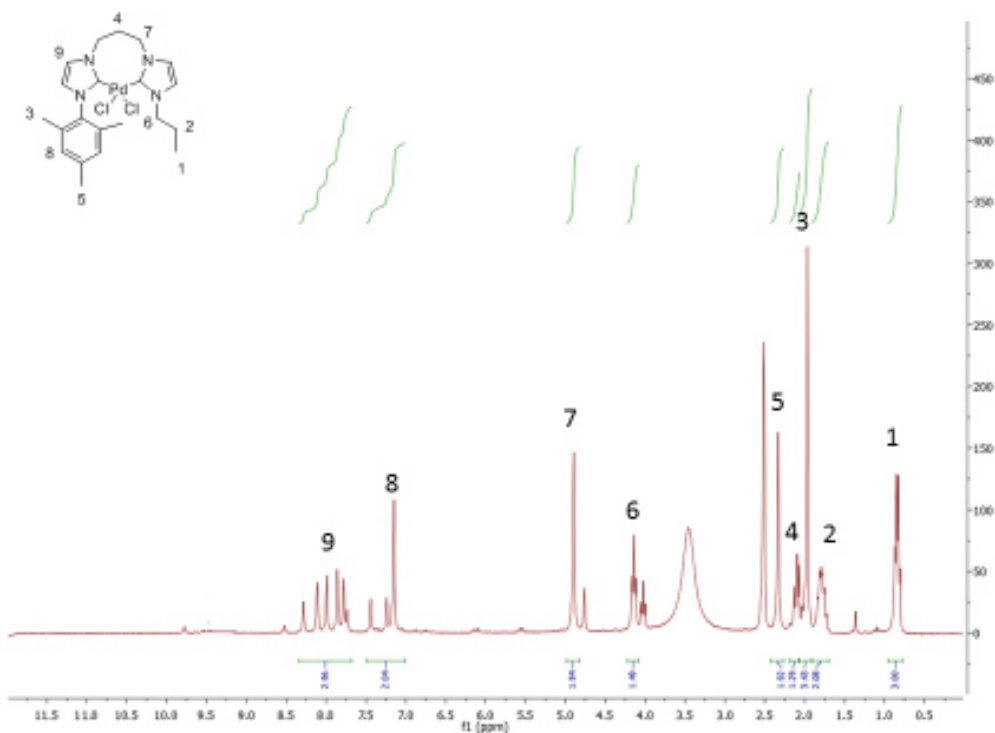
Synthèse du complexe de palladium **18**^{PdCl}

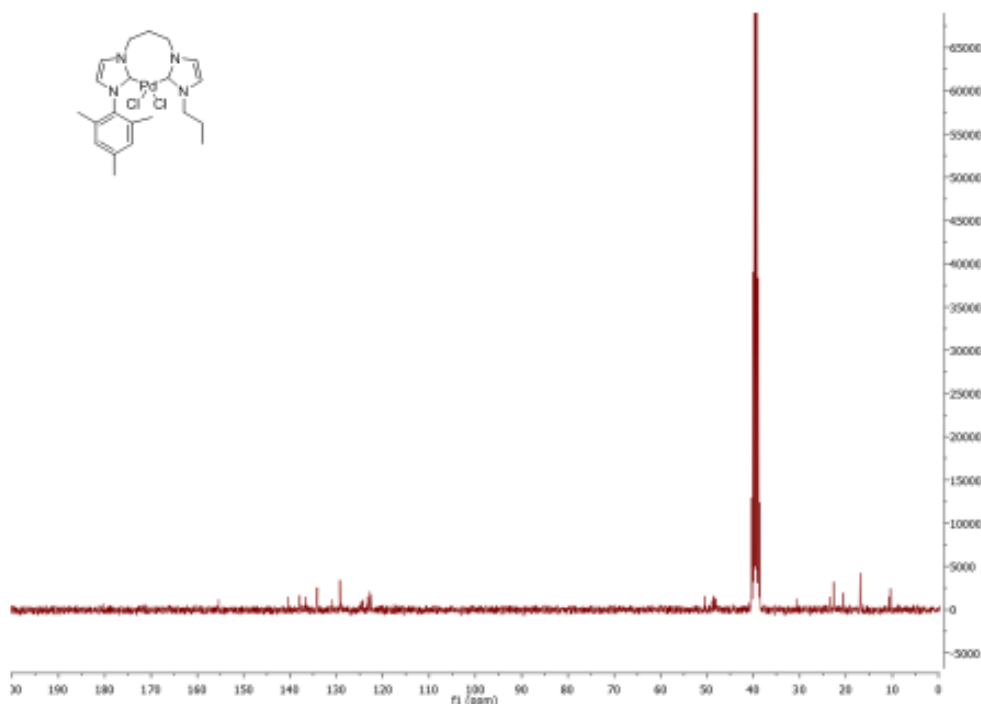
Le complexe d'argent **18**^{Ag} (100 mg, 0.12 mmol) et le Pd(COD)Cl₂ (35 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe **18**^{PdCl} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (39 mg, 63 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.25-7.75 (m, 4H, ImH), 7.23 (s, 2H, aromatique mésityle), 4.82 (s, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.20 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.31 (s, 1H, p- CH_3), 2.17 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.09 (s, 6H, o- CH_3), 1.81 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.84 (m, 3H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 156.12, 139.93, 138.23, 137.95, 134.63, 128.99, 124.11, 123.87, 50.06, 20.01, 12.05;

HRMS m/z (ESI+) : 479.1187 ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{PdCl}$), calculé : 479.1194;

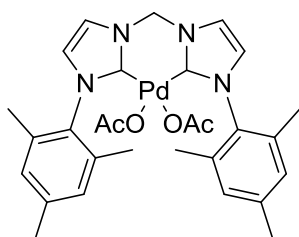




Procédure générale pour l'échange de contre ion avec AgX (X = OAc, PF₆⁻, TFA).

Dans un tube de Schlenk en boîte à gant sont chargés le complexe de palladium (II) (1 eq.) et l'AgX (2 eq.) puis isolés de la lumière. Les solides sont ensuite dissous dans de l'acétonitrile anhydre et agités 16 h à 60 °C. Lors de la réaction il y a précipitation d'AgY (Y = Br ou I) qui est filtré puis le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc qui est lavé avec de l'éther diéthylique.

La procédure décrite ci-dessus est utilisée pour les échanges avec Ag(OAc), Ag(PF₆) et Ag(TFA).



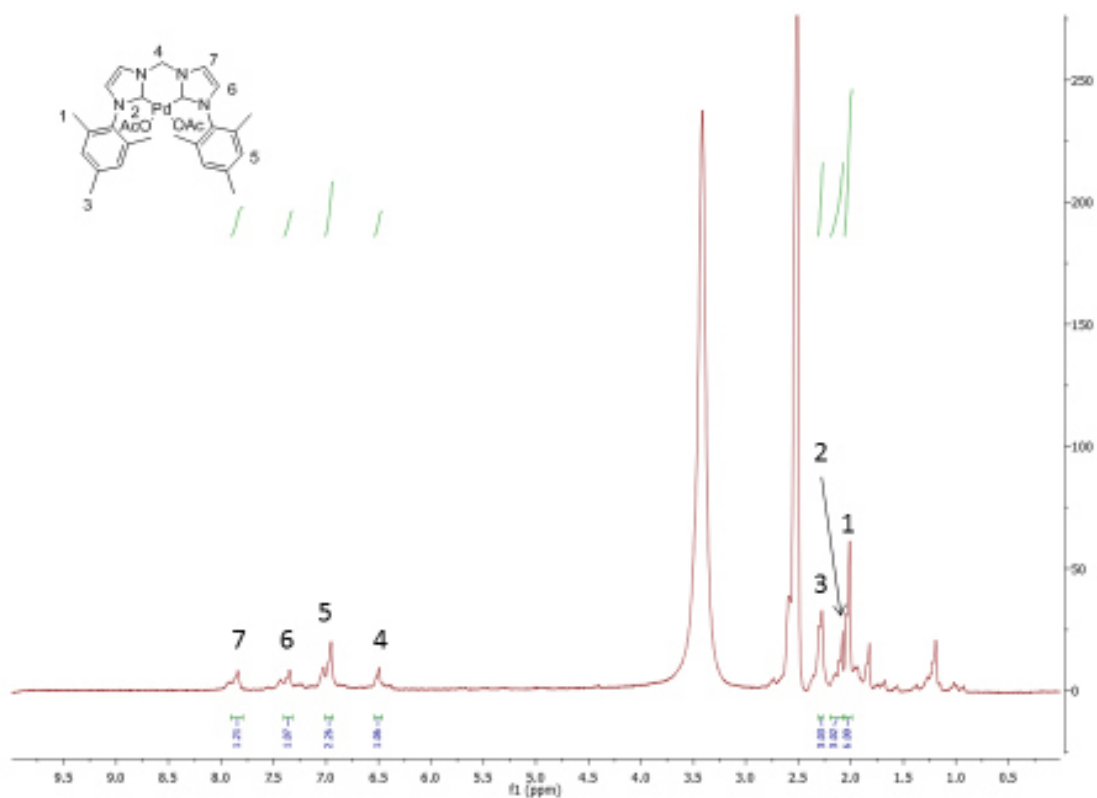
Synthèse du complexe de palladium **5**PdOAc

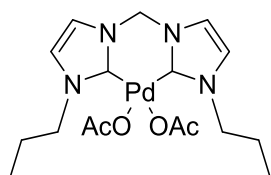
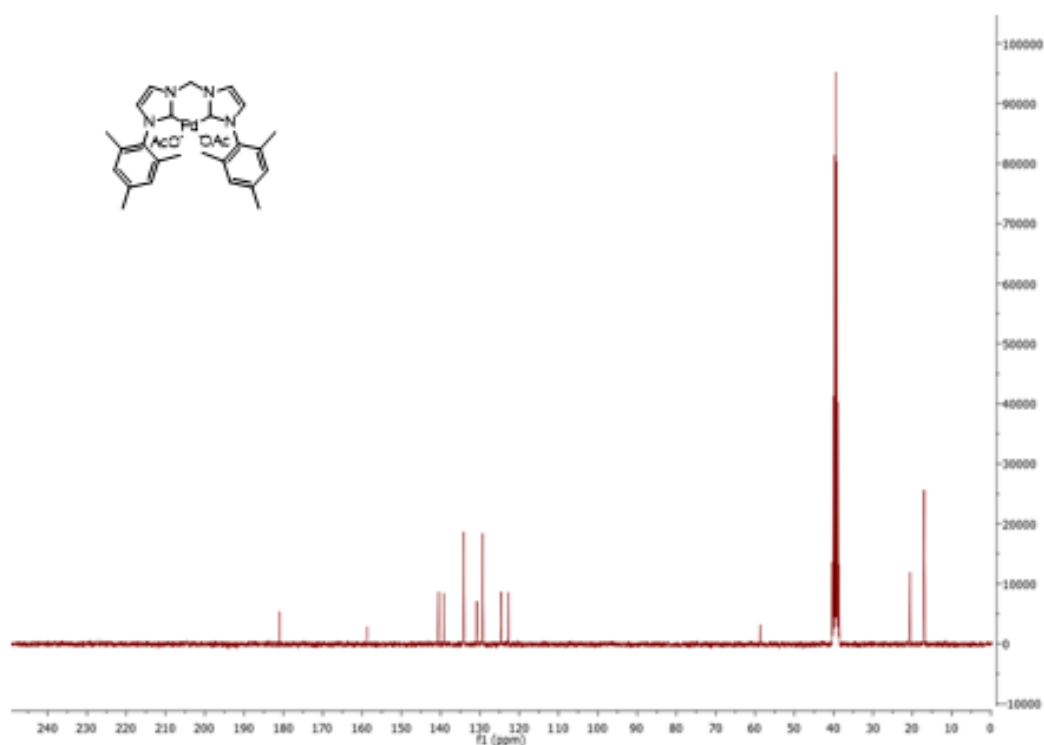
Le complexe 5^{PdI} (100mg, 0.13 mmol) et Ag(OAc) (43 mg, 0.26 mmol, 2 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Le complexe 5^{PdOAc} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (79 mg, quantitatif).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.83 (m, 1H, ImH), 7.33 (m, 1H, ImH), 6.97 (m, 2H, arom mésityle), 6.52 (m, 1H, N-CH $_2$ -N), 2.31 (s, 3H, p-CH $_3$), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 6H, o-CH $_3$);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 181.99, 159.07, 140.11, 139.89, 134.7, 131.11, 130.23, 124.34, 122.68, 57.55, 20.05, 18.36;

HRMS m/z (ESI $^+$) : 551.1645 (C $_{27}$ H $_{33}$ N $_4$ O $_2$ Pd), calculé : 551.1638;





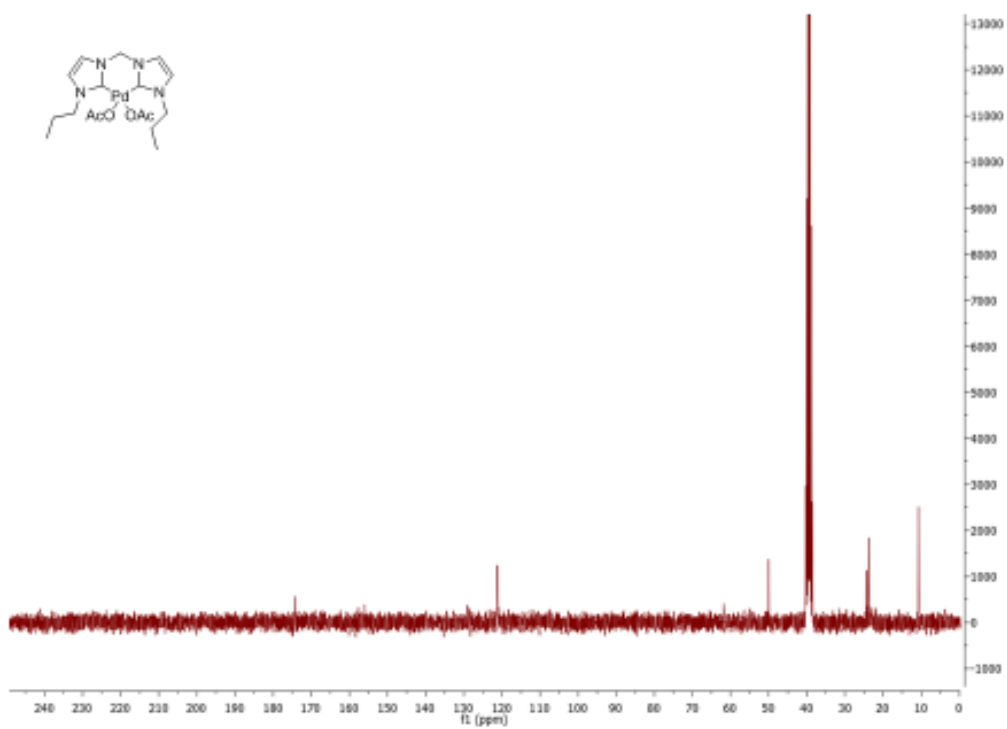
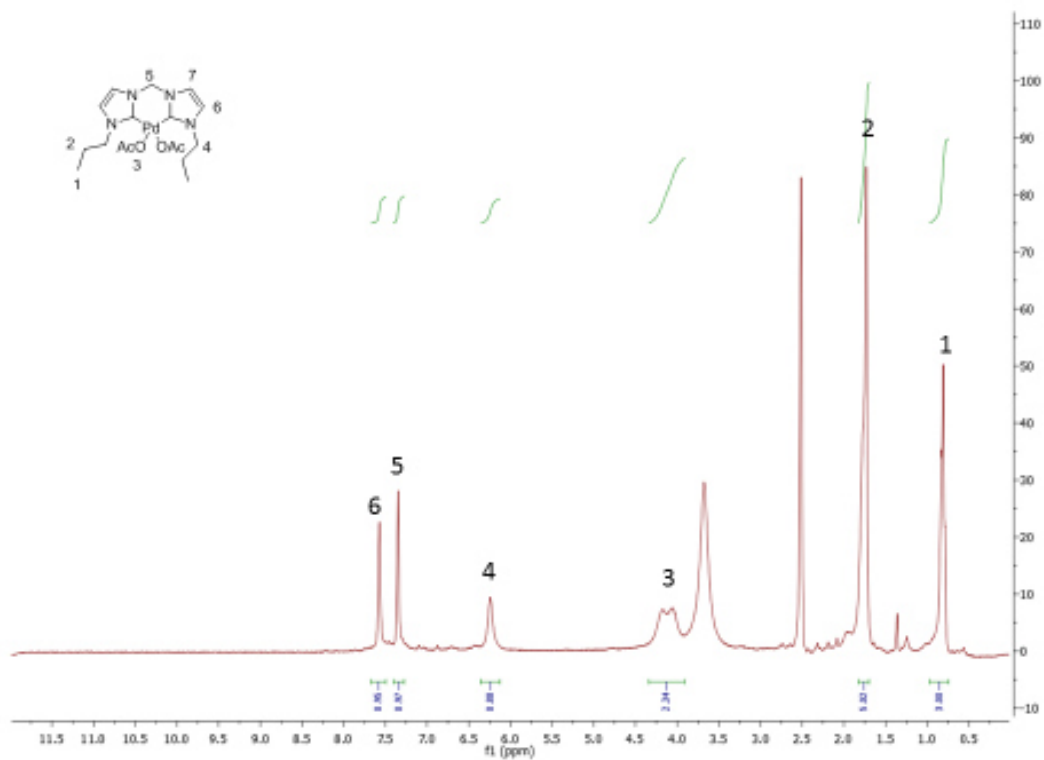
Synthèse du complexe de palladium $\mathbf{8^{PdOAc}}$

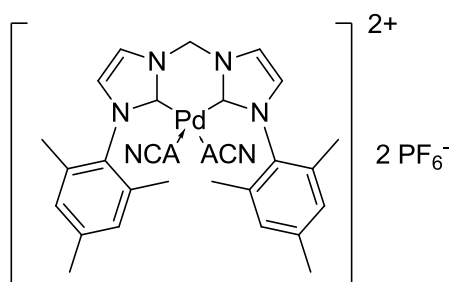
Le complexe $\mathbf{8^{Pd}}$ (100mg, 0.17 mmol) et $\text{Ag}(\text{OAc})$ (57 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Le complexe $\mathbf{8^{PdOAc}}$ est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (78 mg, quantitatif).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 7.57 (m, 1H, ImH), 7.32 (m, 1H, ImH), 6.23 (s, 1H, N- CH_2 -N), 4.17 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_3), 1.77 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_3), 0.82 (m, 3H, N- CH_2 - CH_2 - CH_3);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 175.02, 120.88, 50.09, 24.87, 24.11, 10.26;

HRMS m/z (ESI+) : 399.1010 (C₁₅H₂₅N₄O₂Pd), calculé : 399.1012;





Synthèse du complexe de palladium **5^{Pd}PF₆**

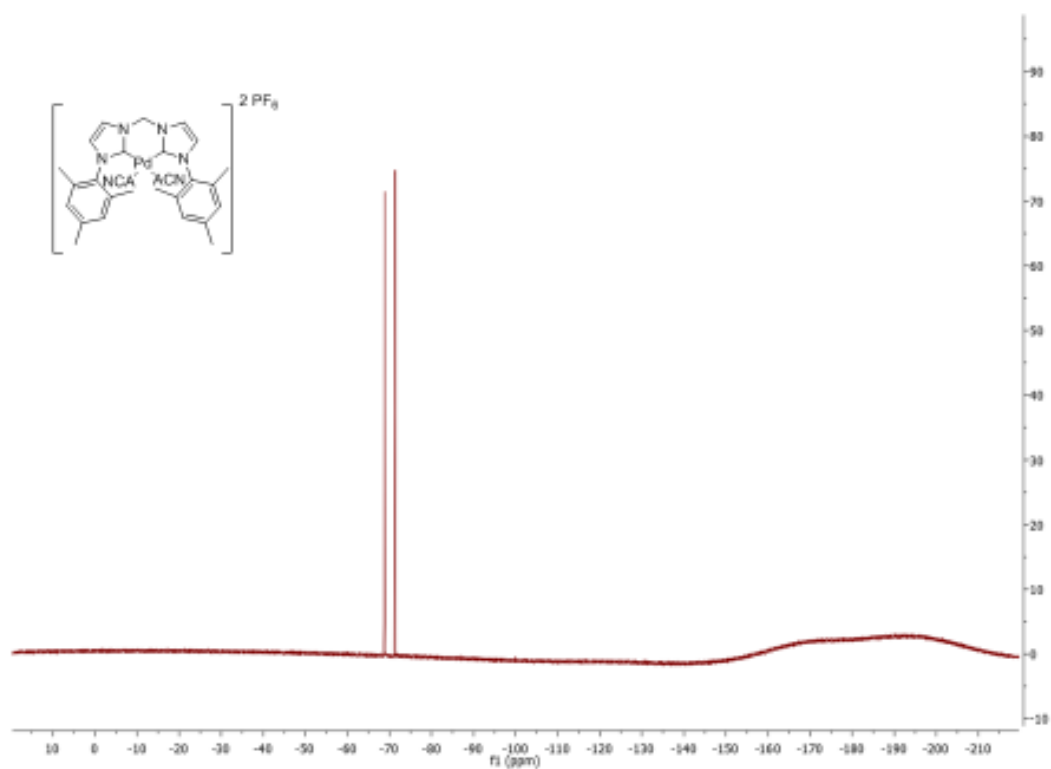
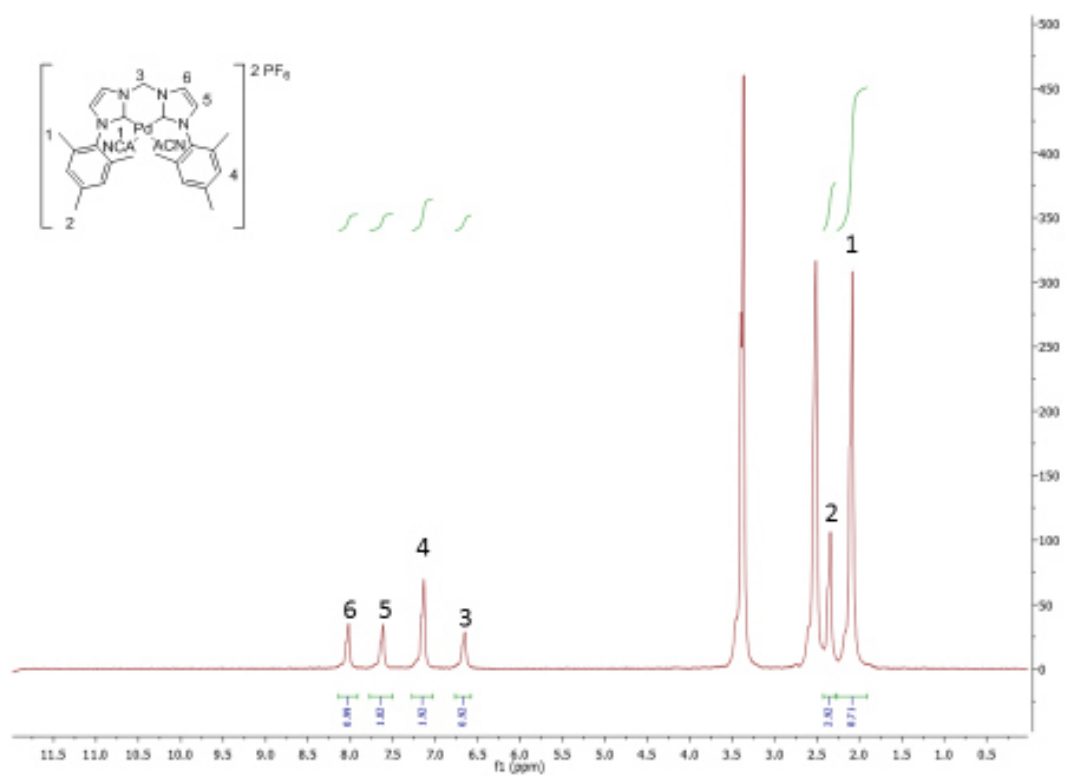
Le complexe **5^{PdI}** (100mg, 0.13 mmol) et Ag(PF₆) (51 mg, 0.26 mmol, 2 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Le complexe **5^{PdPF₆}** est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (97 mg, quantitatif).

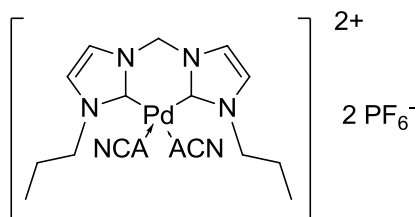
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.00 (m, 1H, ImH), 7.62 (m, 1H, ImH), 7.31 (s, 2H, arom mésityle), 6.63 (m, 1H, N-CH₂-N), 2.39 (s, 3H, p-CH₃), 2.15 (s, 9H, o-CH₃ + MeCN);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 157.3, 145.5, 139.7, 135.0, 134.7, 129.6, 126.1, 123.4, 118.6, 62.8, 21.0, 18.7;

RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -70 ;

HRMS m/z (ESI+) : 533,1742 (C₂₇H₃₃N₅Pd⁺), calculé : 533,1771;





Synthèse du complexe de palladium 8^{PdPF_6}

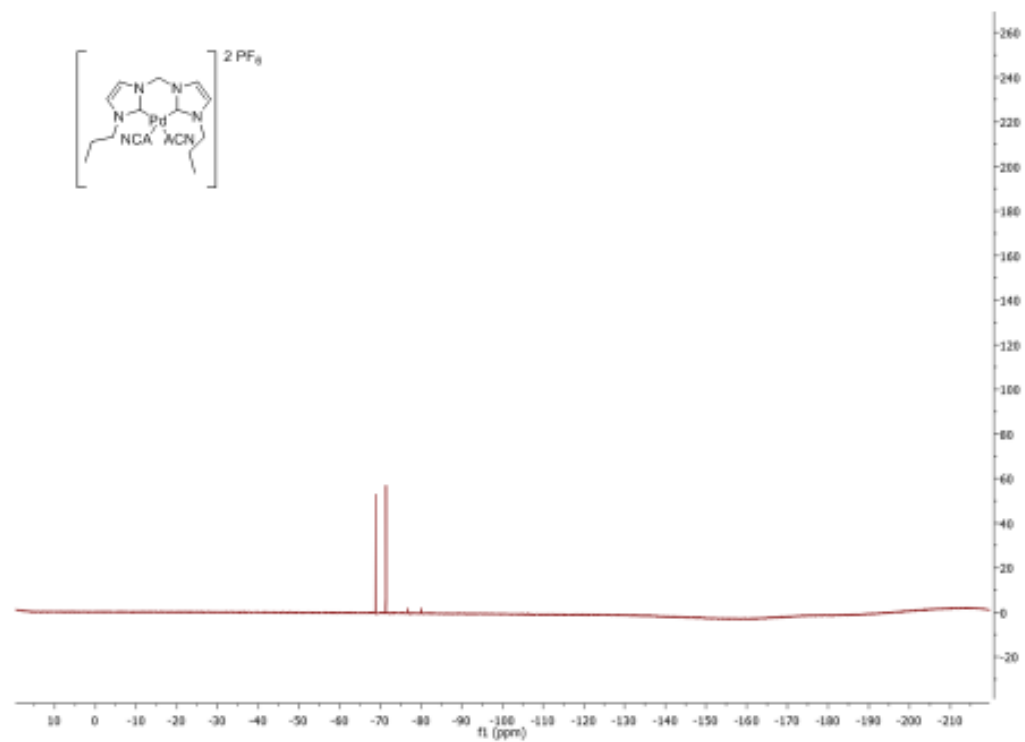
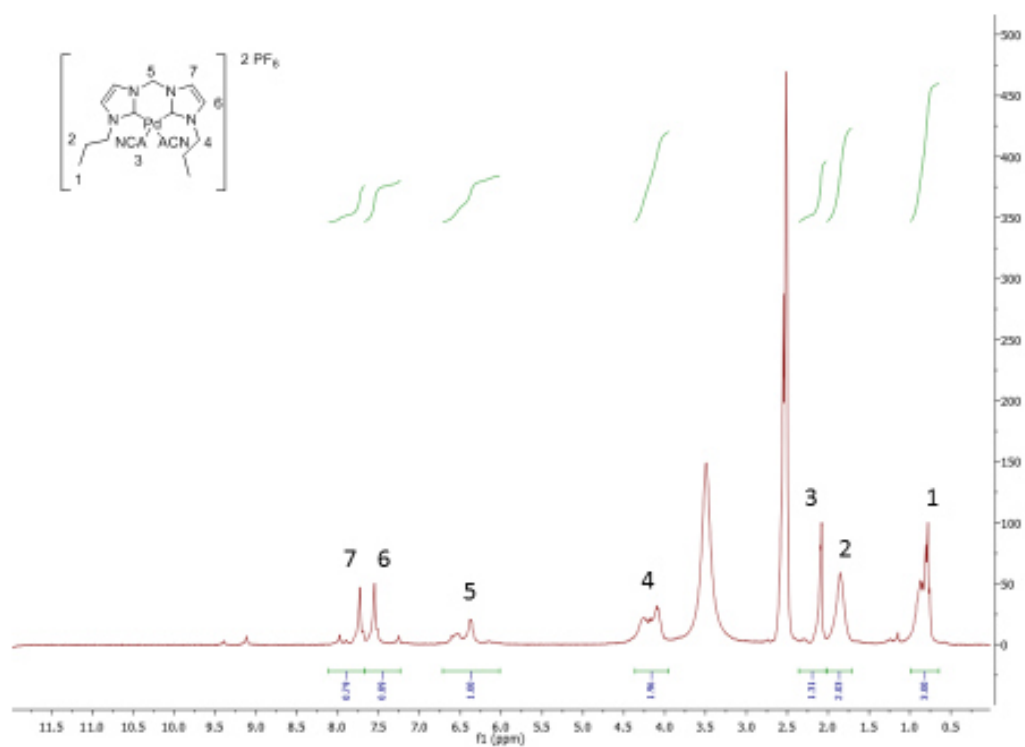
Le complexe 8^{PdI} (100mg, 0.17 mmol) et $Ag(PF_6)$ (66 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Le complexe 8^{PdPF_6} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (99 mg, quantitatif).

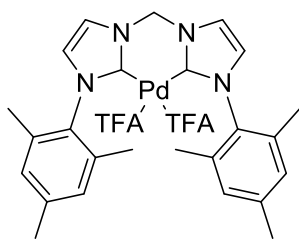
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.75 (m, 1H, ImH), 7.62 (m, 1H, ImH), 6.31 (m, 1H, N- CH_2 -N), 4.17 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_3), 2.04 (s, 3H, MeCN), 1.83 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_3), 0.77 (m, 3H, N- CH_2 - CH_2 - CH_3) ;

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 154.31, 124.40, 122.99, 118.64, 62.51, 38.54, 22.65, 11.65, 1.61 ;

RMN ^{19}F (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -70 ;

HRMS m/z (ESI+) : 381.1121 ($C_{15}H_{25}N_5Pd^+$), calculé : 381.1145;





Synthèse du complexe de palladium **5^{Pd}TFA**

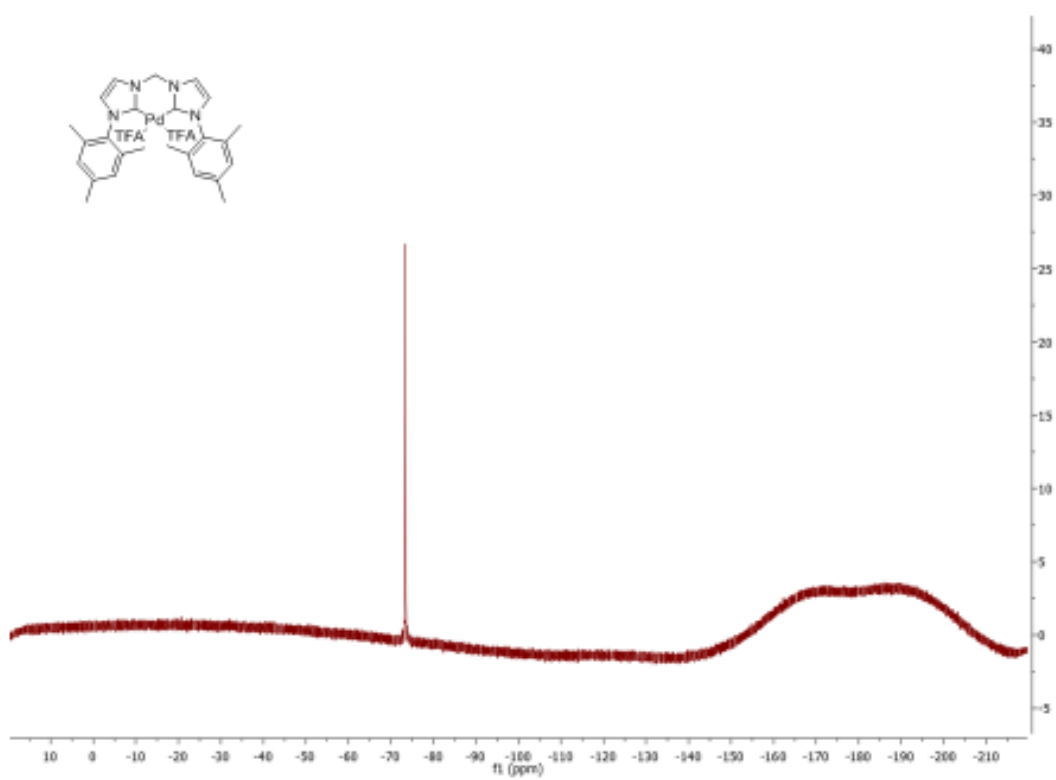
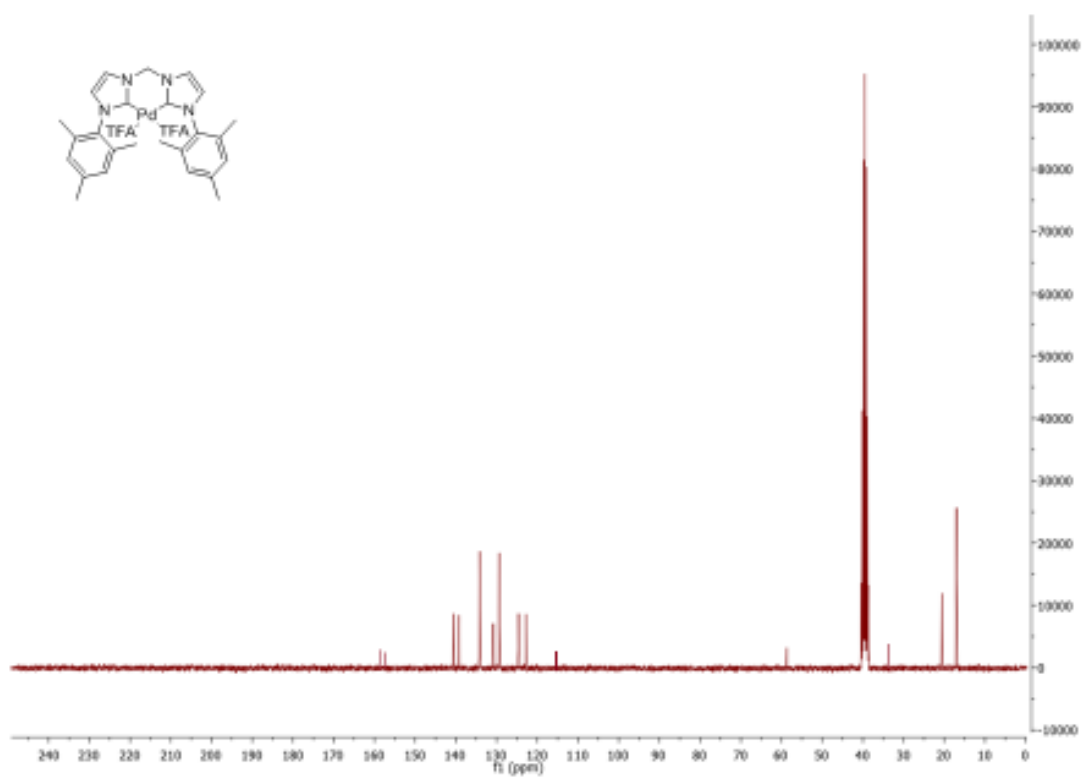
Le complexe **5^{PdI}** (100mg, 0.13 mmol) et Ag(TFA) (57 mg, 0.26 mmol, 2 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Le complexe **5^{PdTFA}** est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (89 mg, quantitatif).

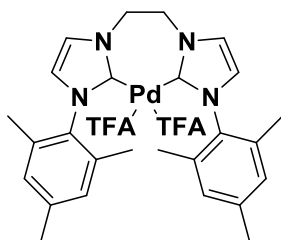
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.92 (s, 1H, ImH), 7.84 (s, 1H, ImH), 6.97 (s, 2H, aromatique mésityle), 6.23 (m, 1H, N-CH₂-N), 2.24 (s, 3H, CH₃-para), 2.03 (m, 6H, CH₃-ortho);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 159.94 (COO), 158.83 (carbène), 140.02, 139.36, 133.32, 131.12, 127.65, 116.32, 58.62, 21.56, 17.96 ;

RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -74.1;

HRMS m/z (ESI⁺) : 589.1415 (C₂₇H₃₀F₃N₄OPd⁺), calculé : 589.1407;





Synthèse du complexe de palladium 6^{PdTFA}

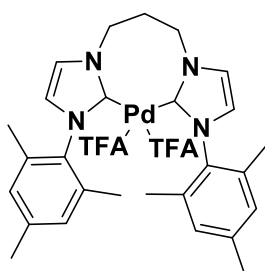
Le complexe d'argent 6^{PdCl} (100 mg, 0.17 mmol) et $Ag(TFA)$ (75 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe 6^{PdTFA} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (119 mg, quantitatif).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.01 (s, 1H, ImH), 7.83 (s, 1H, ImH), 7.02 (s, 2H, aromatique mésityle), 5.62 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 -N), 2.11 (m, 3H, CH_3 -para), 1.95 (m, 6H, CH_3 -ortho);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 159.31 (COO), 154.83 (carbène), 140.31, 139.00, 133.21, 131.34, 127.67, 116.87 (CF_3), 58.11, 21.56, 18.12 ;

RMN ^{19}F (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -73.9

HRMS m/z (ESI+) : 603.1552 ($C_{28}H_{32}F_3N_4OPd^+$), calculé : 603.1563;



Synthèse du complexe de palladium 7^{PdTFA}

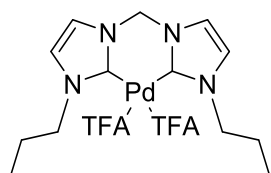
Le complexe d'argent 7^{PdCl} (100 mg, 0.17 mmol) et $Ag(TFA)$ (75 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe 7^{PdTFA} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (119 mg, quantitatif).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.52 (s, 1H, ImH), 7.34 (s, 1H, ImH), 6.99 (s, 2H, aromatique mésityle), 4.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.74 (m, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.31 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-para}$), 2.01 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{-ortho}$);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 160.11 (COO), 158.81 (carbène), 140.31, 139.00, 133.21, 131.34, 127.67, 116.43 (CF_3), 57.53, 28.78, 21.56, 18.12;

RMN ^{19}F (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ

HRMS m/z (ESI+) : 617.1701 ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{OPd}^+$), calculé : 617.1720;



Synthèse du complexe de palladium $\mathbf{8}^{\text{PdTFA}}$

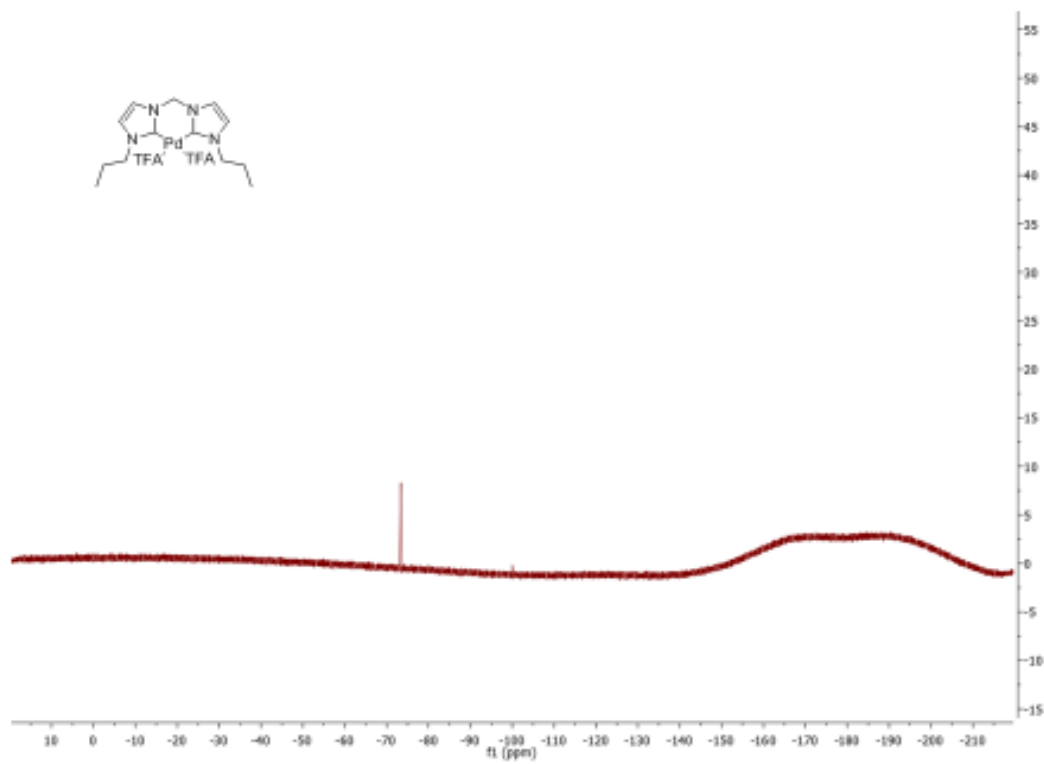
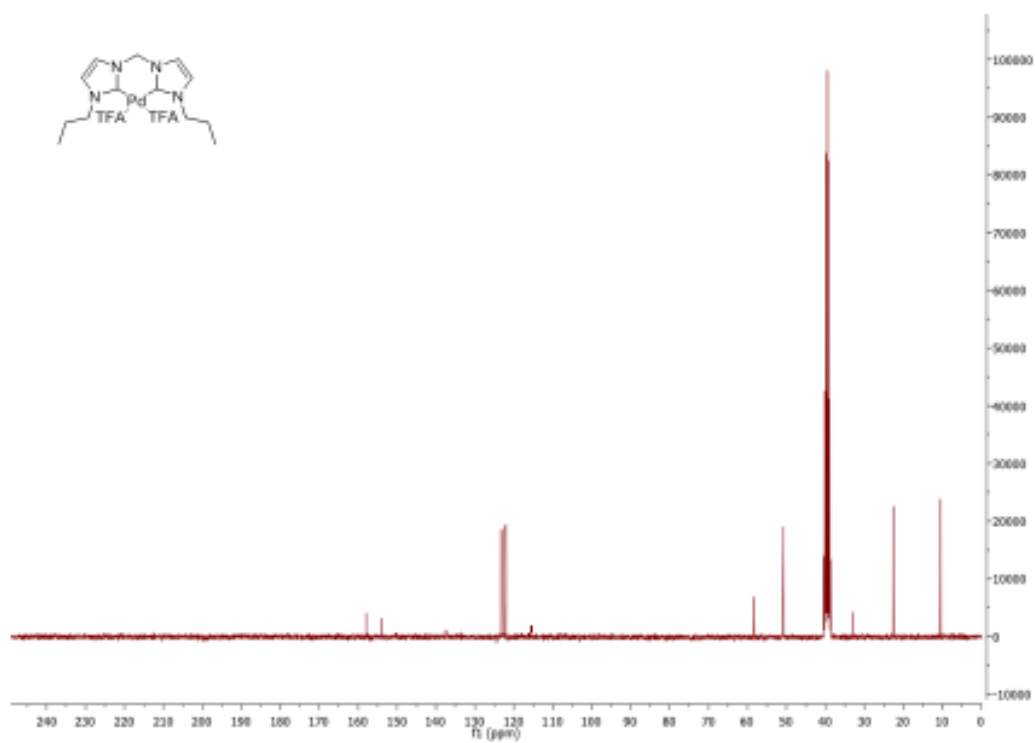
Le complexe $\mathbf{8}^{\text{PdI}}$ (100mg, 0.17 mmol) et $\text{Ag}(\text{TFA})$ (75 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Le complexe $\mathbf{8}^{\text{PdTFA}}$ est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (91 mg, quantitatif).

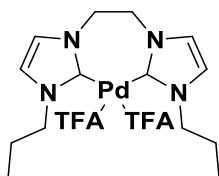
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.87 (m, 1H, ImH), 7.52 (m, 1H, ImH), 6.17 (s, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.64 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.93 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.03 (m, 3H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 158.33 (COO), 154.66 (carbène), 123.88, 122.76, 116.51 (CF_3), 58.00, 50.89, 22.78, 10.53;

RMN ^{19}F (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) $\delta - 72.89$;

HRMS m/z (ESI+) : 437.0772 ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{OPd}^+$), calculé : 437.0781;





Synthèse du complexe de palladium **9**^{Pd}TFA

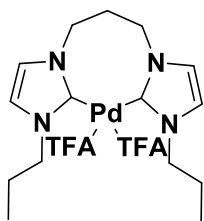
Le complexe d'argent **9**^{PdCl} (100 mg, 0.23 mmol) et Ag(TFA) (102 mg, 0.46 mmol, 2 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe **9**^{Pd}TFA est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (126 mg, quantitatif).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.88 (m, 1H, ImH), 7.51 (m, 1H, ImH), 4.31 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-N), 4.05 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.71 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.77 (m, 3H, CH₂-CH₂-CH₃) ;

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 156.99 (COO), 153.33 (carbène), 137.02, 122.32, 122.00, 116.66 (CF₃), 51.88, 45.23, 28.78, 22.73, 11.32, 10.19.;

RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ – 74.15

HRMS *m/z* (ESI+) : 451.0925 (C₁₆H₂₄F₃N₄OPd⁺), calculé : 451.0937;



Synthèse du complexe de palladium **10**^{Pd}TFA

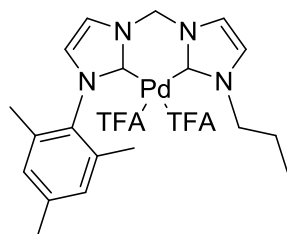
Le complexe d'argent **10**^{PdCl} (100 mg, 0.23 mmol) et Ag(TFA) (102 mg, 0.46 mmol, 2 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe **10**^{Pd}TFA est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (126 mg, quantitatif).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.99 (m, 1H, ImH), 7.72 (m, 1H, ImH), 5.23 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.03 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.33 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.63 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.77 (td, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ;

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 159.33 (COO), 156.21 (carbène), 135.97, 122.23, 121.98, 115.78 (CF_3), 50.35, 45.83, 29.41, 22.73, 10.47, 10.42.;

RMN ^{19}F (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -75.07 ;

HRMS m/z (ESI+) : 465.1081 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{OPd}^+$), calculé : 465.1094;



Synthèse du complexe de palladium 14^{PdTFA}

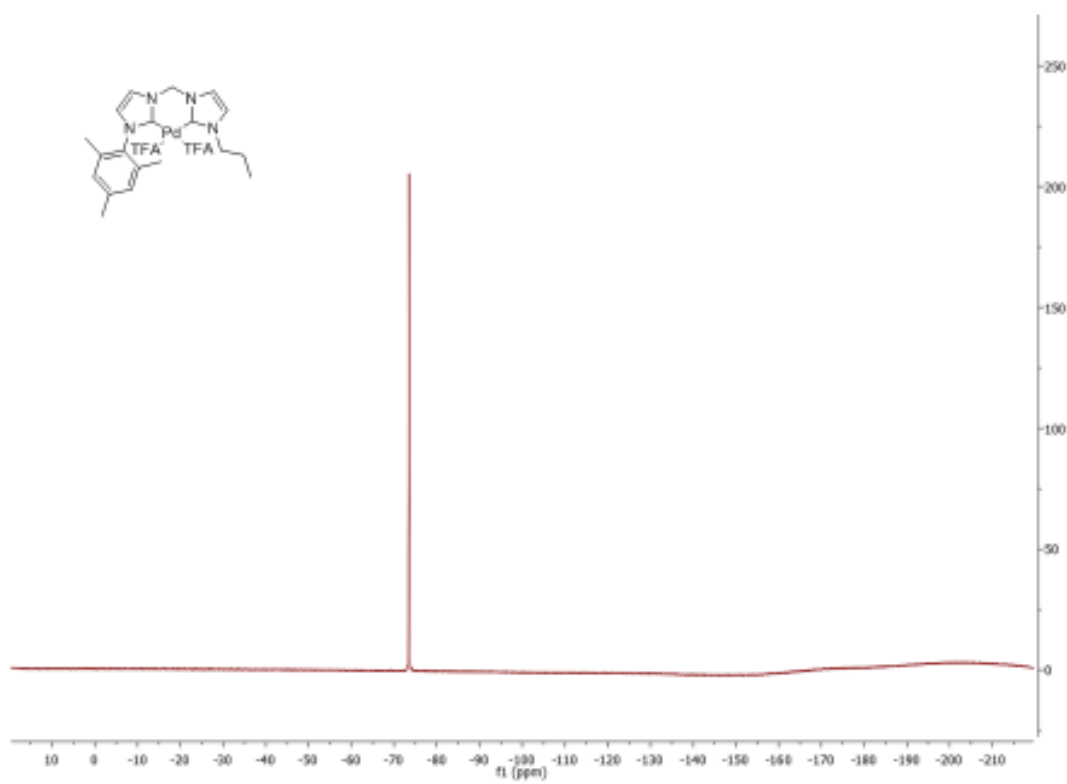
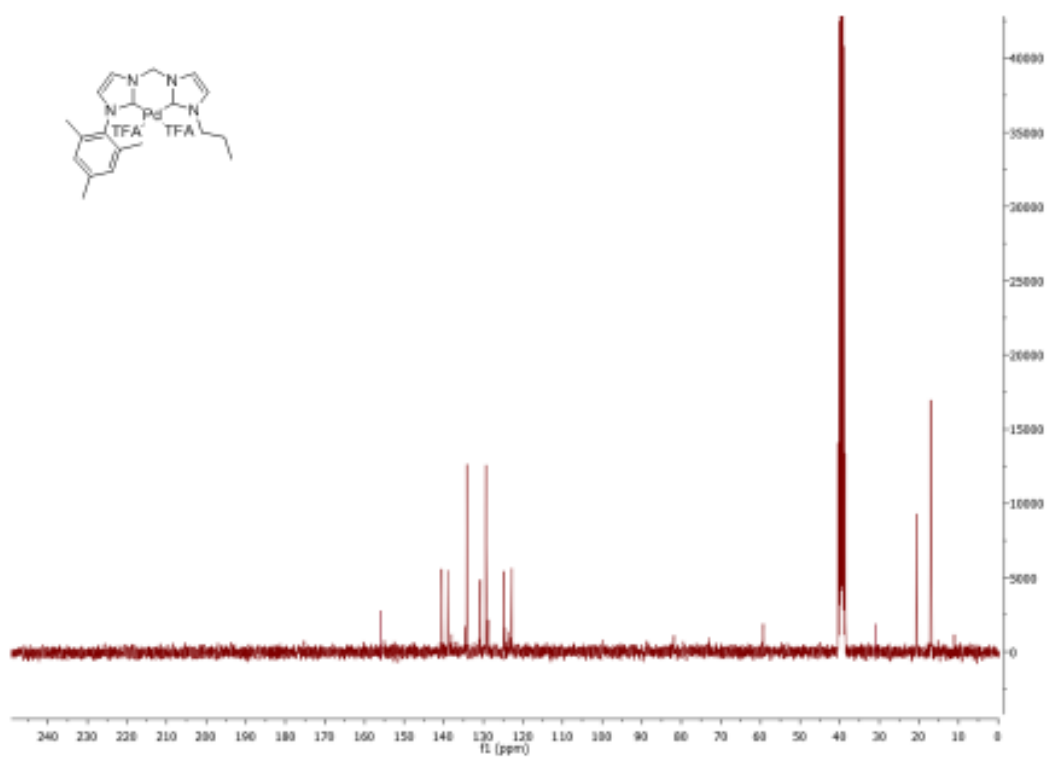
Le complexe 14^{PdI} (100mg, 0.15 mmol) et $\text{Ag}(\text{TFA})$ (66 mg, 0.3 mmol, 2 eq.) dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Le complexe 14^{PdTFA} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin orange (92 mg, quantitatif).

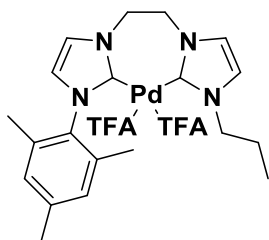
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (m, 1H, ImH), 7.93 (m, 2H, ImH), 7.75 (m, ImH), 7.22 (s, 2H, aromatique mésityl), 6.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.21 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.31 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-para}$), 2.11 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-ortho}$), 1.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.93 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ;

RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 75 MHz) δ 156.56 (COO), 140.17, 138.27, 137.04, 132.59, 128.54, 127.99, 123.44, 123.04, 122.84, 121.97, 115.86, 53.90, 35.39, 22.97, 15.94;

RMN ^{19}F (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ - 73.11

HRMS m/z (ESI+) : 513.1097 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{OPd}^+$), calculé : 513.1094;





Synthèse du complexe de palladium **16**^{PdTFA}

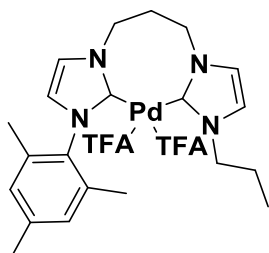
Le complexe d'argent **16**^{PdCl} (100 mg, 0.2 mmol) et Ag(TFA) (102 mg, 0.4 mmol, 2 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe **16**^{PdTFA} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (125 mg, quantitatif).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (m, 1H, ImH), 8.12 (m, 1.6 Hz, 2H, ImH), 8.01 (m, 1H, ImH), 7.44 (s, 2H, aromatique mésityle), 5.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-N), 4.07 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃-para), 2.28 (s, 6H, CH₃-ortho), 1.96 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.03 (m, 3H, CH₂-CH₂-CH₃) ;

RMN ¹³C (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ 159.33 (COO), 153.98 (carbène), 140.64, 137.90, 134.21, 130.86, 129.78, 124.34, 123.88, 50.78, 32.63, 32.22, 20.14, 16.44;

RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ – 74.11 ;

HRMS *m/z* (ESI⁺) : 527.1232 (C₂₂H₂₈F₃N₄OPd⁺), calculé : 527.1250;



Synthèse du complexe de palladium **18**^{PdTFA}

Le complexe d'argent **18**^{PdCl} (100 mg, 0.19 mmol) et Ag(TFA) (86 mg, 0.39 mmol, 2 eq.) réagissent dans 10 mL d'acétonitrile. Le complexe **18**^{PdTFA} est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin jaune pâle (124 mg, quantitatif).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (m, 1H, ImH), 7.85 (m, 2H, ImH), 7.63 (m, 1H, ImH), 7.00 (s, 2H, arom mésityle), 4.86 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.23 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 2.35 (s, 3H, p-CH₃), 2.03 (s, 6H, o-CH₃), 1.86 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.23 (m, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 0.90 (m, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₃);

RMN ¹³C (DMSO d₆, 75 MHz) δ 158.11 (COO), 153.22 (carbène), 140.34, 137.92, 136.64, 134.13, 130.87, 129.23, 124.26, 123.13, 122.79, 116.32 (CF₃), 50.52, 48.85, 30.68, 23.44, 22.66, 20.55, 16.89, 10.63, 10.40;

RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -74.85 ;

HRMS m/z (ESI+) : 541.1397 (C₂₃H₃₀F₃N₄OPd⁺), calculé : 541.1407;

Procédure générale pour les tests catalytiques avec K₂CO₃ comme base.

Dans un tube de Schlenk équipé avec un barreau aimanté sont introduit l'indole (0.5 mmol, 59 mg), le K₂CO₃ (2.5 equiv., 172 mg) and le complexe (0.005 mmol, 1 mol-%) en boîte à gants. Le tube a été fermé avec septum en silicone et transféré en dehors de la boîte à gants. 4 mL de toluène sec sont introduits via le septum et le mélange est agité pendant 2 minutes. L'iodobenzène (0.6 mmol, 69 µL, 1.2 equiv.) et le dodécane (quantité connue, standard interne) sont ensuite injectés à travers le septum. La réaction a été agitée et chauffée à 120 °C. Après 48 h, le mélange réactionnel est traité avec 2 mL d'eau déminéralisée et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 4 mL d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont ensuite combinées et lavées avec 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur MgSO₄. Les rendements ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse (GC-FID) en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Procédure générale pour les tests catalytiques avec LiHMDS comme base.

Pour les tests catalytiques avec le LiHMDS, une solution mère de complexe 14^{PdTFA} est préparée par solubilisation du complexe dans l'acétonitrile (ca. 10 mg de complexe dans 20 mL d'acétonitrile anhydre).

Dans un tube de schlenk est introduit μL de la solution mère, puis le solvant est évaporé sous vide. Le schlenck est ensuite entré en boîte à gant puis sont introduits l'indole (0.5 mmol, 59 mg) et le LiHMDS (1.2 mmol, 2.1 eq., 184 mg). Le tube a été fermé avec septum en silicone et transféré en dehors de la boîte à gants. 4 mL de toluène sec sont introduits via le septum et le mélange est agité pendant 2 minutes. L'iodobenzène (0.6 mmol, 69 μL , 1.2 equiv.) et le dodécane (quantité connue, standard interne) sont ensuite injectés à travers le septum. La réaction a été agitée et chauffée à 120 °C. Après 16 h, le mélange réactionnel est traité avec 2 mL d'eau déminéralisée et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 4 mL d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont ensuite combinées et lavées avec 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur MgSO_4 . Les rendements ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse (GC-FID) en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Chromatogrammes représentatifs

Tous les chromatogrammes présentés ci-dessous ont été enregistrés en utilisant le même programme de température (température initiale = 55 °C maintenu 1 min ; rampe de température = 15 °C/min jusqu'à 250 °C ; température finale = 250 °C maintenue pendant 20 min).

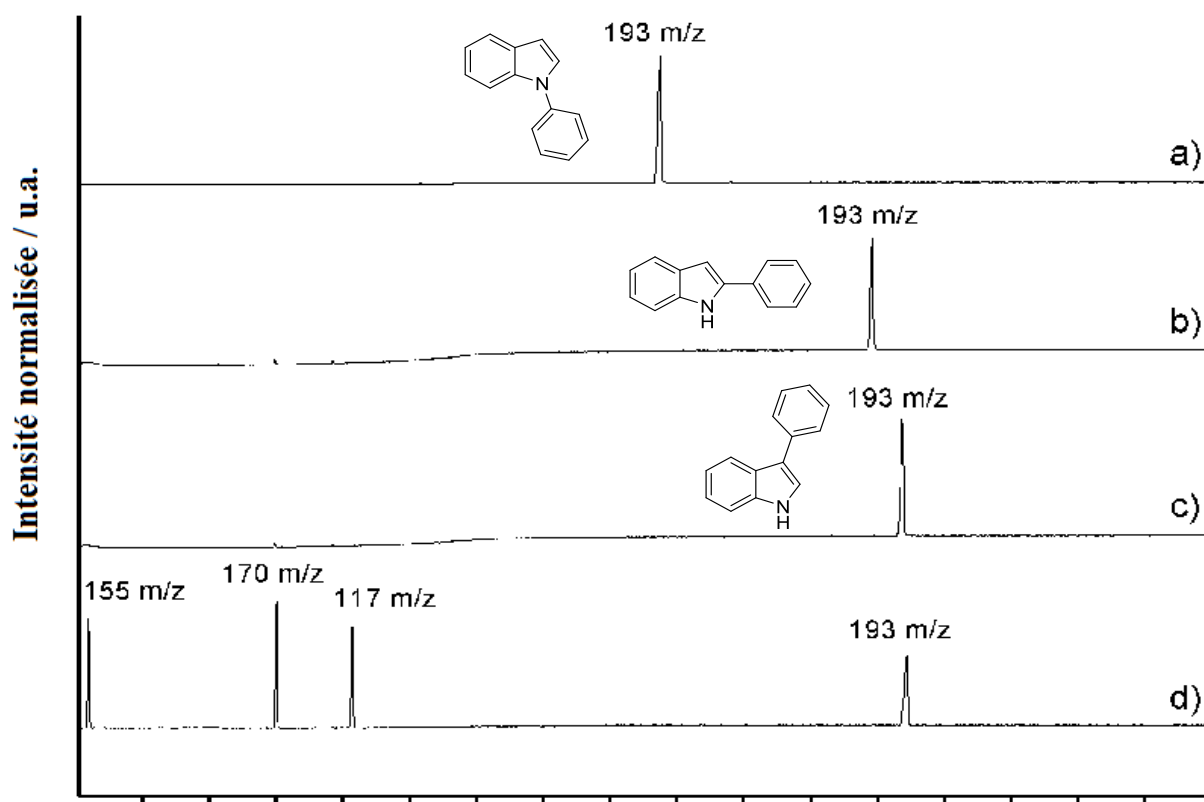


Figure 132 : a) Trace GC-MS du chromatogramme du N-phénylindole pur ($m/z = 193$, $tR = 16.1$ min), b) trace GC-MS du 2-phényl indole pur ($m/z = 193$, $tR = 19.1$ min), c) trace GC-MS du 3-phényl indole pur ($m/z = 193$, $tR = 19.9$ min) et d) trace GC-MS d'un test catalytique : $tR = 8.2$ min (155 m/z , bromobenzene), $tR = 11.0$ min (170 m/z , dodecane), $tR = 12.1$ min (117 m/z , indole), $tR = 20.4$ min (193 m/z , 3-phenyl-1H-indole)

3.7 Bibliographie

- Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T. and Hirotsu, K. Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II): an effective catalyst for cross-coupling of secondary and primary alkyl Grignard and alkylzinc reagents with organic halides. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 158–163 (1984).
- Dolle, R. E.; Schmidt, S. J. and Kruse, L. I. Palladium catalysed alkoxy carbonylation of phenols to benzoate esters. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 904 (1987).

3. Cabri, W.; Candiani, I.; DeBemardinis, S.; Francalanci, F. and Penco S. Heck reaction on anthraquinone derivatives: ligand, solvent and salt effects. *J. Org. Chem.*, **56**, 5796–5800 (1991).
4. Pisano, C.; Mezzetti, A. and Consiglio, G. Selectivity of the carbonylation of styrene by cationic palladium complexes. *Organometallics*, **11**, 20–22 (1992).
5. Wolf, J.; Labande, A.; Natella, M.; Daran, J.-C. and Poli, R. Aryl Grignard cross-coupling of aryl chlorides catalysed by new, highly active phosphine/imidazolium nickel(II) complexes. *J. Mol. Catal. Chem.*, **259**, 205–212 (2006).
6. Gardiner, M. G.; Herrmann, W. A.; Reisinger, C.-P.; Schwarz, J. and Spiegler, M. Dicationic chelating N-heterocyclic carbene complexes of palladium: new catalysts for the copolymerisation of C₂H₄ and CO. *J. Organomet. Chem.*, **572**, 239–247 (1999).
7. Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X. and Buchwald, S. L. A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides and the *N*-Arylation of Nitrogen Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7727–7729 (2001).
8. Arduengo, III, A. J. and Iconaru, L. I. Fused polycyclic nucleophilic carbenes – synthesis, structure, and function. *Dalton Trans.*, 6903-6914 (2009).
9. Huynh, H. V. and Jothibas, R. Syntheses and catalytic activities of Pd(II) dicarbene and hetero-dicarbene complexes. *J. Organomet. Chem.*, **696**, 3369–3375 (2011).
10. Yuan, D. and Huynh, H. V. Hetero-dicarbene Complexes of Palladium(II): Syntheses and Catalytic Activities. *Organometallics*, **33**, 6033–6043 (2014).
11. Munz, D. and Strassner, T. Propane Activation by Palladium Complexes with Chelating Bis(NHC) Ligands and Aerobic Cooxidation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 2485–2488 (2014).

12. Li, Y.; Tang, J.; Gu, J.; Wang, O.; Sun, P. and Zhang, D. Chiral 1,2-Cyclohexane-Bridged Bis-NHC Palladium Catalysts for Asymmetric Suzuki–Miyaura Coupling: Synthesis, Characterization, and Steric Effects on Enantiocontrol. *Organometallics*, **33**, 876–884 (2014).
13. Ahrens, S.; Zeller, A.; Taige, M. and Strassner, T. Extension of the Alkane Bridge in BisNHC–Palladium–Chloride Complexes. Synthesis, Structure, and Catalytic Activity. *Organometallics*, **25**, 5409–5415 (2006).
14. Lee, H. M.; Lu, C. Y.; Chen, C. Y.; Chen, W. L.; Lin, H. C.; Chiu, P. L. and Cheng, P. Y. Palladium complexes with ethylene-bridged bis(N-heterocyclic carbene) for C–C coupling reactions. *Tetrahedron*, **60**, 5807–5825 (2004).
15. Berding, J.; Lutz, M.; Spek, A. L. and Bouwman, E. Synthesis of Novel Chelating Benzimidazole-Based Carbenes and Their Nickel(II) Complexes: Activity in the Kumada Coupling Reaction. *Organometallics*, **28**, 1845–1854 (2009).
16. Biffis, A.; Tubaro, C.; Buscemi, G. and Basato, M. Highly Efficient Alkyne Hydroarylation with Chelating Dicarbene Palladium(II) and Platinum(II) Complexes. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 189–196 (2008).
17. Biffis, A.; Gazzola, L.; Tubaro, C. and Basato, M. Alkyne Hydroarylations with Chelating Dicarbene Palladium(II) Complex Catalysts: Improved and Unexpected Reactivity Patterns Disclosed Upon Additive Screening. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3189–3198 (2009).
18. Biffis, A.; Gazzola, L.; Tubaro, C. and Basato, M. Alkyne Hydroarylation in Ionic Liquids Catalyzed by Palladium(II) Complexes. *ChemSusChem*, **3**, 834–839 (2010).
19. Nirmala, M.; Saranya, G.; Viswanathamurthi, P.; Bertani, R.; Sgarbossa, P. and Malecki, J. G. Organonickel complexes encumbering bis-imidazolylidene carbene ligands:

- Synthesis, X-ray structure and catalytic insights on Buchwald-Hartwig amination reactions. *J. Organomet. Chem.*, **831**, 1–10 (2017).
20. Kreisel, K. A.; Yap, G. P. A. and Theopold, K. H. A Chelating N-Heterocyclic Carbene Ligand in Organochromium Chemistry. *Organometallics*, **25**, 4670–4679 (2006).
21. Subramaniam, S. S. and Slaughter, L. M. Direct observation of a carbonylation reaction relevant to CO/alkene copolymerization in a methylpalladium carbonyl complex containing a bis(N-heterocyclic carbene) ligand. *Dalton Trans.*, 6930-6933 (2009).
22. Horn, S.; Gandolfi, C. and Albrecht, M. Transfer Hydrogenation of Ketones and Activated Olefins Using Chelating NHC Ruthenium Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 2863–2868 (2011).
23. Thoi, V. S.; Kornienko, N.; Margarit, C. G.; Yang, P. and Chang, C. J. Visible-Light Photoredox Catalysis: Selective Reduction of Carbon Dioxide to Carbon Monoxide by a Nickel N -Heterocyclic Carbene–Isoquinoline Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 14413–14424 (2013).
24. Gardiner, M. G.; Ho, C. C.; Mackay, F. M.; McGuinness, D. S. and Tucker, M. Selective and adaptable access to N,N'-asymmetrically substituted imidazol-2-ylidene bis-NHC ligands: Pd(ii) complexes featuring wide variation in N-alkyl and aryl steric bulk. *Dalton Trans.*, **42**, 7447 (2013).
25. Yagyu, T.; Tsubouchi, A. and Nishimura, Y. Syntheses and characterization of palladium(II) complexes with a bidentate bis-NHC ligand having methyl and aryl substituents on terminal nitrogen atoms. *J. Organomet. Chem.*, **767**, 1–5 (2014).
26. Mata, J. A.; Poyatos, M. and Peris, E. Structural and catalytic properties of chelating bis- and tris-N-heterocyclic carbenes. *Coord. Chem. Rev.*, **251**, 841–859 (2007).

27. Huynh, H. V. and Jothibasu, R. Syntheses and catalytic activities of Pd(II) dicarbene and hetero-dicarbene complexes. *J. Organomet. Chem.*, **696**, 3369–3375 (2011).
28. Ahrens, S. and Strassner, T. Detour-free synthesis of platinum-bis-NHC chloride complexes, their structure and catalytic activity in the CH activation of methane. *Inorganica Chim. Acta*, **359**, 4789–4796 (2006).
29. Brendel, M.; Wenz, J.; Shishkov, I. V.; Rominger, F. and Hofmann, P. Lithium Complexes of Neutral Bis-NHC Ligands. *Organometallics*, **34**, 669–672 (2015).
30. Leadbeater, N. E. and Torenius, H. M. A Study of the Ionic Liquid Mediated Microwave Heating of Organic Solvents. *J. Org. Chem.*, **67**, 3145–3148 (2002).
31. Paulose, T. A. P.; Olson, J. A.; Wilson Quail, J. and Foley, S. R. Non-symmetrically substituted di-N-heterocyclic carbene palladium(II) complexes: Synthesis, structure and catalytic activity. *J. Organomet. Chem.*, **693**, 3405–3410 (2008).
32. Bonnet, L. G.; Douthwaite, R. E. and Hodgson, R. Synthesis of Constrained-Geometry Chiral Di-N-Heterocyclic Carbene Ligands and Their Silver(I) and Palladium(II) Complexes. *Organometallics*, **22**, 4384–4386 (2003).
33. Munz, D. and Strassner, T. Propane Activation by Palladium Complexes with Chelating Bis(NHC) Ligands and Aerobic Cooxidation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 2485–2488 (2014).
34. Yang, C.; Lee, H. M. and Nolan, S. P. Highly Efficient Heck Reactions of Aryl Bromides with *n*-Butyl Acrylate Mediated by a Palladium/Phosphine–Imidazolium Salt System. *Org. Lett.*, **3**, 1511–1514 (2001).
35. Nagai, Y.; Kochi, T. and Nozaki, K. Synthesis of N-Heterocyclic Carbene-Sulfonate Palladium Complexes. *Organometallics*, **28**, 6131–6134 (2009).

36. El Sayed, K. and Khanfar, M. Lactrunculin-Based Macrolides And Their Uses. US Patent US20110136880A1 (2011).
37. Brome, Fiche toxicologique n° 27. *INRS*
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_27.
38. Yeung, A. D.; Ng, P. S. and Huynh, H. V. Co-ligand effects in the catalytic activity of Pd(II)–NHC complexes. *J. Organomet. Chem.*, **696**, 112–117 (2011).
39. Wang, H. M. J. and Lin, I. J. B. Facile Synthesis of Silver(I)–Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallics*, **17**, 972–975 (1998).
40. Cao, C.; Zhuang, Y.; Zhao, J.; Peng, Y.; Li, X.; Shi, Z.; Pang, G. and Shi, Y. Binuclear palladium complexes bridged by dicarbene with different lengths and their application in Mizoroki–Heck reaction. *Inorganica Chim. Acta*, **363**, 3914–3918 (2010).
41. Guisado-Barrios, G.; Bouffard, J.; Donnadiou, B. and Bertrand, G. Bis(1,2,3-triazol-5-ylidenes) (i-bitz) as Stable 1,4-Bidentate Ligands Based on Mesoionic Carbenes (MICs). *Organometallics*, **30**, 6017–6021 (2011).
42. Kühnel, E.; Shishkov, I. V.; Rominger, F.; Oeser, T. and Hofmann, P. Synthesis and Structures of Copper(I) Complexes with Phosphino-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes (NHCP) and Bis-N-Heterocyclic Carbenes (Bis-NHC). *Organometallics*, **31**, 8000–8011 (2012).
43. Hahn, F. E. and Foth, M. Palladium complexes with bridged and unbridged benzimidazolin-2-ylidene ligands. *J. Organomet. Chem.*, **585**, 241–245 (1999).
44. Herrmann, W. A.; Schwarz, J. and Gardiner, M. G. High-Yield Syntheses of Sterically Demanding Bis(N-heterocyclic carbene) Complexes of Palladium. *Organometallics*, **18**, 4082–4089 (1999).

45. Gardiner, M. G.; Herrmann, W. A.; Reisinger, C.-P.; Schwarz, J. and Spiegler, M. Dicationic chelating N-heterocyclic carbene complexes of palladium: new catalysts for the copolymerisation of C₂H₄ and CO. *J. Organomet. Chem.*, **572**, 239–247 (1999).
46. Micksch, M.; Herdtweck, E. and Strassner, T. Synthesis and Structure of a Trinuclear Pd-Ag-Pd Carbene Acetato Complex. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.*, **639**, 1237–1241 (2013).
47. Wierenga, T. S.; Vanston, C. R.; Ariafard, A.; Gardiner, M. G. and Ho, C. C. Accessing Chelating Extended Linker Bis(NHC) Palladium(II) Complexes: Sterically Triggered Divergent Reaction Pathways. *Organometallics*, **38**, 3032–3038 (2019).
48. Sluijter, S. N.; Warsink, S.; Lutz, M. and Elsevier, C. J. Synthesis of palladium(0) and - (ii) complexes with chelating bis(N-heterocyclic carbene) ligands and their application in semihydrogenation. *Dalton Trans.*, **42**, 7365 (2013).
49. Bellina, F.; Benelli, F. and Rossi, R. Direct Palladium-Catalyzed C-3 Arylation of Free (NH)-Indoles with Aryl Bromides under Ligandless Conditions. *J. Org. Chem.*, **73**, 5529–5535 (2008).
50. Mohr, Y. Renom-Carrasco, M.; Demarcy, C.; Quadrelli, E. A.; Camp, C.; Wisser, F. M.; Clot, E.; Thieuleux, C. and Canivet, J. Regiospecificity in Ligand-Free Pd-Catalyzed C–H Arylation of Indoles: LiHMDS as Base and Transient Directing Group. *ACS Catal.*, **10**, 2713–2719 (2020).

Chapitre 4 : Développement d'un complexe homogène supporté de type Pd-BisNHC - application à l'arylation régiosélective de l'indole en position C-3

Table des matières

4.1 Introduction	298
4.2 Preuve de concept : synthèse du complexe 3 ^{Pd} supporté	301
4.2.1. Synthèse du matériau par synthèse directe en milieu tensioactif structurant.....	301
4.2.1.1. Synthèse et caractérisation du matériau	301
4.2.1.2. Étude concernant la physisorption du palladium sur le matériau.....	308
4.2.2 Immobilisation d'un complexe de palladium.....	313
4.2.2.1. Synthèse du complexe 4 ^{Pd}	313
4.2.2.2. Immobilisation du complexe 4 ^{Pd} sur le matériau par Sol-Gel.....	316
4.2.2.3. Immobilisation du complexe 4 ^{Pd} sur le matériau par greffage.....	317
4.2.3. Tests catalytiques	320
4.3. Immobilisation du complexe 19 ^{PdTFA}	321
4.3.1. Synthèse du complexe 19 ^{Pd}	321
4.3.1.1. Synthèse du ligand fonctionnalisé 19.....	321
4.3.1.2. Synthèse du complexe 19 ^{PdTFA}	322
4.3.2. Immobilisation du complexe par co-gelification en procédé Sol-Gel.....	324
4.3.2.1. Étude de la stabilité du complexe 19 ^{PdTFA}	324
4.3.2.2. Synthèse du matériau	325
4.3.3. Immobilisation du complexe par greffage	329
4.4. Tests catalytiques	333
4.4.1. C3 arylation de l'indole.....	333
4.4.2. Tests de résistance à la lixiviation.....	335

4.4.2.1. Filtration à chaud.....	336
4.4.2.2. Filtration à froid	338
4.4.3. Recyclage du catalyseur	341
4.5. Conclusion.....	342
4.6 Partie expérimentale.....	343
4.7 Bibliographie.....	357

4.1 Introduction

Dans le Chapitre 3 de ce manuscrit nous avons présenté la synthèse de 26 complexes BisNHC-Pd(II) en modifiant les substituants (propyle/propyle, mésityle/mésityle ou mésityle/propyle), le nombre de carbones connectant les deux unités NHC (1, 2 ou 3) et les contre ions sur le palladium (Br, I BF₄, OAc et TFA). Le complexe **14^{PdTFA}** (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) est celui qui a donné les meilleures performances catalytiques. Ce complexe a montré des conversions et des sélectivités bien supérieures à ce qui a pu être reporté par le passé (TON de 7500 vs 4500 et une régiosélectivité de 100 % vers la position C-3 pour cette réaction spécifique et c'est celui qui a été choisi pour être immobilisé sur silice.

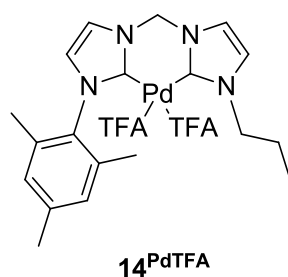


Figure 133 : Complexe homogène 14^{PdTFA} que nous désirons supporter sur silice

Le challenge auquel nous nous efforcerons de répondre dans ce chapitre est l'immobilisation et la caractérisation du complexe **14^{PdTFA}** sur une surface de silice. Pour répondre à ce challenge, nous avons développé une méthodologie de synthèse en utilisant dans un premier temps le complexe monoNHC de palladium **3^{Pd}** qui est moins coûteux et plus facilement accessible. Puis nous appliquerons la stratégie développée avec le complexe **3^{Pd}** au complexe **14^{PdTFA}**. Enfin, le complexe supporté en main, nous testerons ses performances et sa robustesse en réalisant des tests catalytiques, des tests permettant de quantifier sa lixiviation et des tests de recyclabilité.

Comme nous l'avons présenté dans le Chapitre 1, les silices mésoporeuses peuvent être fonctionnalisées de deux manières, soit par greffage post-synthétique, soit directement lors de

la synthèse du matériau silicique par « synthèse directe en milieu tensioactif structurant ».¹ Comme cela a été montré par des travaux précédents, le greffage ne permet pas de contrôler de manière sûre la distribution des espèces sur la surface et cela peut conduire à des domaines avec une forte concentration en ligands de surface ou en complexes. Cela peut induire des réactions non sélectives (plusieurs ligands pouvant être coordonnés à un seul centre métallique par exemple) ou à des processus de désactivation pluri-moléculaire en cours de catalyse car les complexes sont trop proche. En outre, ce type de méthodologie peut aussi conduire au blocage des pores si trop de fragments organiques sont greffés à l'entrée de ceux-ci. Au contraire la synthèse directe par co-hydrolyse et co-condensation de deux précurseurs alcoxysilanes (un tétraalcoxysilane et un organotrialkoxysilane) en présence d'un tensioactif structurant, permet, quant à elle, d'obtenir un espacement régulier des parties organiques sur l'ensemble de la surface du matériau final, assurant ainsi un isolement des complexes supportés (Figure 134).

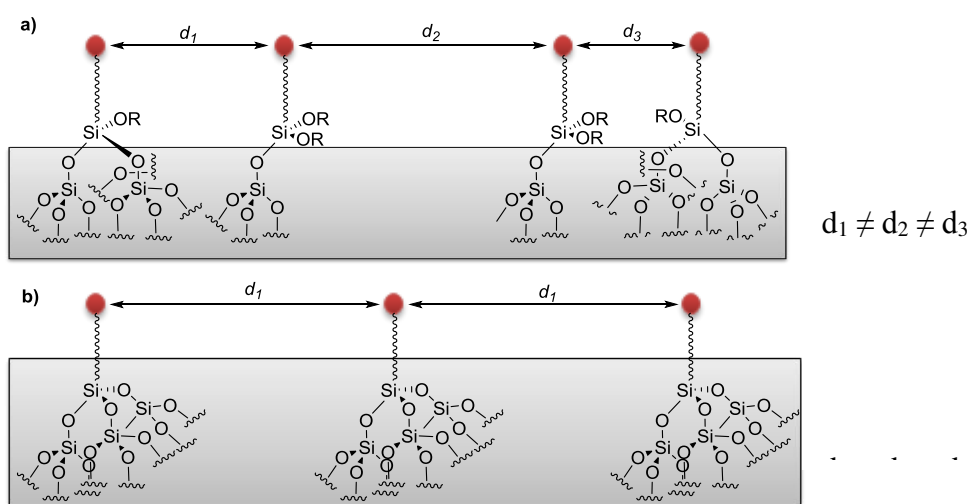


Figure 134 : Distribution des fragments organiques sur un matériau, a) après greffage et b) par « synthèse directe en milieu tensioactif structurant »

C'est cette stratégie qui a été adoptée au sein du laboratoire par le passé pour synthétiser des complexes supportés de ruthénium,^{2, 3, 4} d'iridium⁵ ou encore de palladium⁶ pour des réactions d'hydrogénation du CO₂, de métathèse d'alcènes ou encore de semi-hydrogénation d'alcynes.

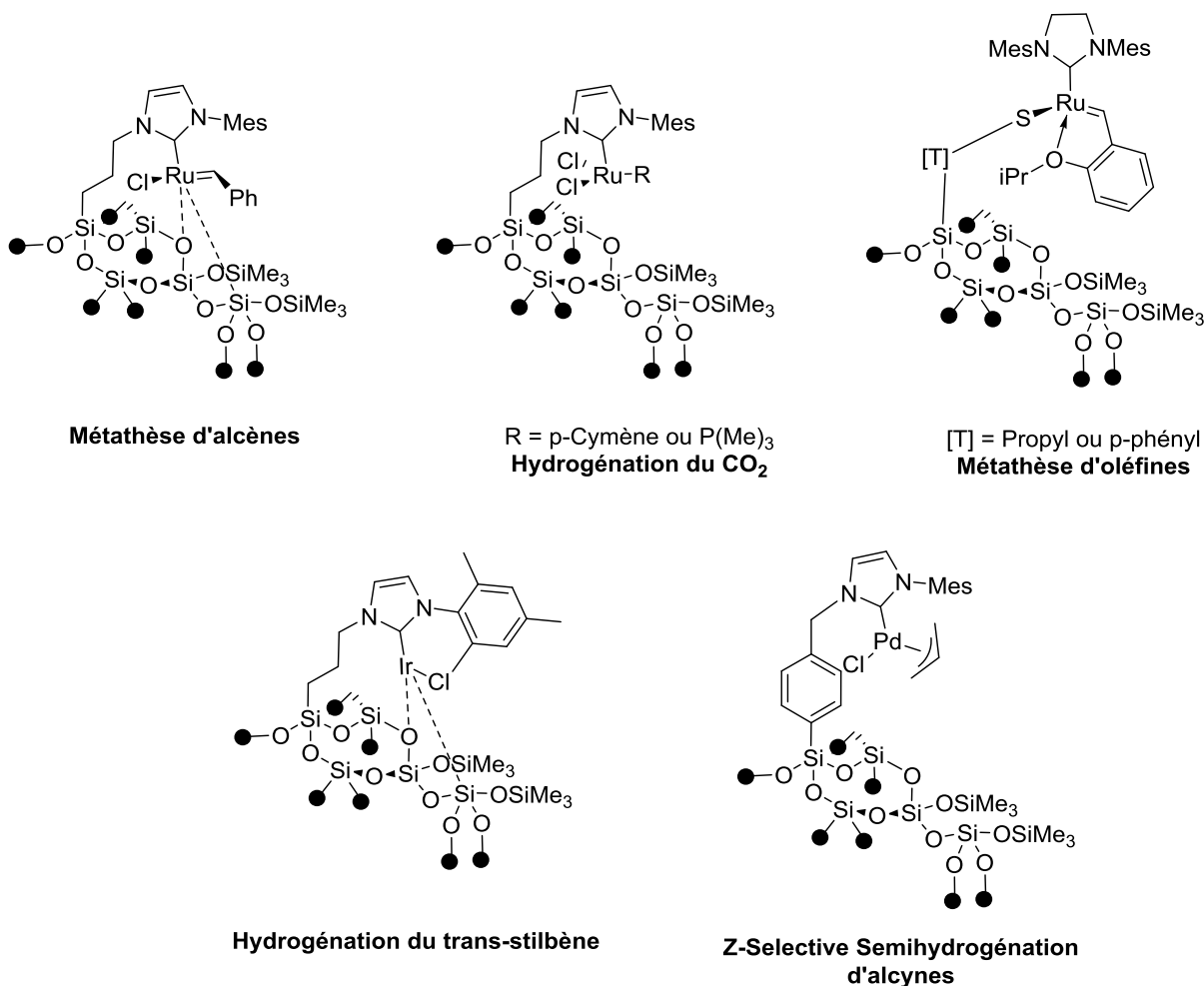


Figure 135 : Exemples de complexes supportés synthétisés au sein du laboratoire via la stratégie de co-condensation puis fonctionnalisation

C'est cette même stratégie que nous avons aussi choisie pour réaliser la preuve de concept en immobilisant dans un premier temps le complexe **3^{Pd}** mais suite à des problèmes de physisorption du précurseur de palladium sur le matériau (vide infra) nous nous sommes tournés vers le greffage direct d'un complexe de palladium silylé sur silice. Suite à ces divers essais, nous avons appliqué la meilleure stratégie de synthèse pour l'immobilisation du complexe **14^{PdTFA}**.

4.2 Preuve de concept : synthèse du complexe 3^{Pd} supporté

4.2.1. Synthèse du matériau par synthèse directe en milieu tensioactif structurant

4.2.1.1. Synthèse et caractérisation du matériau

La stratégie de synthèse est présentée dans la Figure 136. La première étape est la synthèse du matériau **IPr@Silica** contenant des fragments organiques iodopropyles. Il est synthétisé selon les procédures publiées précédemment.⁷ Le matériau **IPr@Silica** a été préparé par co-hydrolyse et co-condensation d'un équivalent d'iodopropyltriéthoxysilane et 30 équivalents de tétraéthoxysilane (ou Tétrahéthylorthosilicate, TEOS) en présence de Pluronic P123, comme agent structurant dans des conditions aqueuses acides pH = 1.5 puis ajout de NaF à 45°C. Après 48 h de réaction, le solide est collecté filtration, l'excédent de surfactant est éliminé par une extraction au Soxhlet en utilisant l'éthanol chaud. Cette synthèse est aisée et peut être réalisée sur une échelle allant jusqu'à 20 g pour un ballon de 2L.

Les groupements imidazoliums du matériau **NHC@Silica** sont ensuite introduits par traitement du matériau contenant des bras iodopropyl **IPr@Silica** avec un large excès de mésitylimidazole (30 équivalents) dans le toluène à reflux pendant 48 h. Le mésitylimidazole est synthétisé par une réaction de type Arduengo sur une échelle de 20 g comme cela a été décrit dans le chapitre 2. Le matériau est filtré et séché puis il a ensuite été caractérisé par RMN de l'état solide ¹H et ¹³C puis adsorption/désorption d'azote. La fonctionnalisation du matériau est aisée et peut être réalisée sur une échelle allant jusqu'à 20 g sans problème.

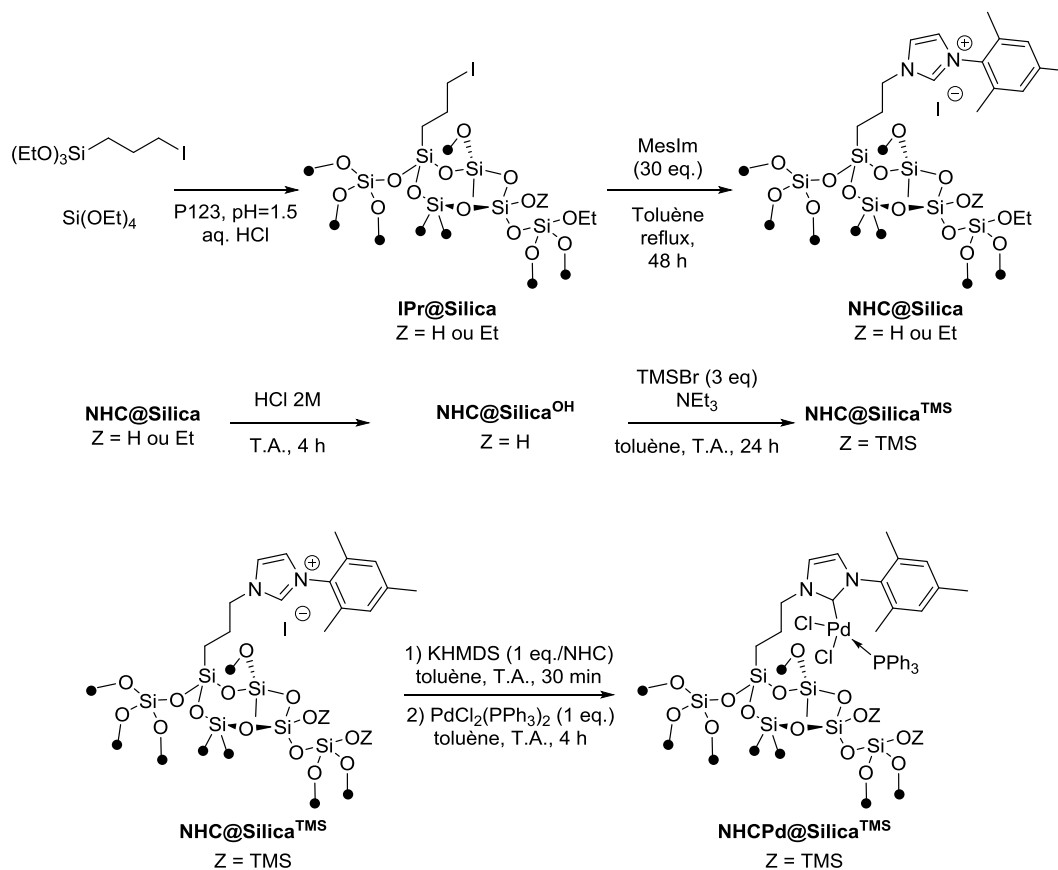


Figure 136 : Stratégie adoptée pour la synthèse du matériau **NHCPd@Silica^{TMS}**

Afin d'éviter toute réaction secondaire entre les silanols ou les alcoxysilanes de surface et le précurseur de palladium, les silanols de surface ont été transformés de manière quantitative en groupements triméthylsilyles (groupements TMS) en deux étapes afin d'obtenir le matériau **NHC@Silica^{TMS}**. Premièrement le matériau **NHC@Silica^{OH}** a été préparé par hydrolyse des alcoxysilanes de surface en silanols par action de l'acide chlorhydrique. Pour cela, le matériau est suspendu dans une solution d'HCl 2M puis agité à température ambiante pendant 4 h. Puis le matériau est filtré et lavé abondamment avec de l'eau, de l'acétone et de l'éther diéthylique. Le solide est ensuite séché sous pression réduite pendant une nuit avant d'être stocké en boîte à gant.

Puis les silanols (Si-OH) de surface sont transformés en Si-OTMS en utilisant 3 équivalents de Me_3SiBr dans le toluène en présence de triéthylamine à température ambiante. Pour cela, le matériau est suspendu dans du toluène anhydre puis la triéthylamine (1 eq.) est ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 minutes puis 3 équivalents de TMSBr sont ajoutés au goutte à goutte au moyen d'un pousse seringue sur une période de 30 minutes.

Après l'addition, le mélange est agité 24 h à température ambiante puis le solide est filtré sous atmosphère inerte et lavé abondamment avec du toluène anhydre puis la triéthylamine est neutralisée par l'ajout de méthanol anhydre. Enfin le solide a été lavé avec de l'éther diéthylique anhydre avant d'être séché sous vide pendant une nuit avant d'être transféré en boîte à gant pour être séché. Le matériau obtenu, **NHC@Silica^{TMS}**, a été caractérisé par adsorption/désorption de l'azote et RMN de l'état solide ¹H, ¹³C. L'hydrolyse étant réalisée sous air, elle peut être réalisée sur une très grande quantité sans problème (10 g) mais la passivation est quant à elle réalisée sous atmosphère inerte avec des solvants anhydre, l'échelle de la réaction est donc restreinte à 2 g.

La coordination du palladium a ensuite été réalisée sur le matériau **NHC@Silica^{TMS}**, donnant le matériau final **NHCPd@Silica^{TMS}**. Cependant, il est à noter que les conditions de coordination du palladium employé dans conditions homogène pour générer le complexe **3^{Pd}** ne sont pas directement applicables en conditions hétérogènes car la formation du dimère de palladium est impossible sur le matériau. La synthèse a donc été réalisée en deux étapes successives : (i) déprotonation de l'imidazolium par action d'un équivalent molaire de KHMDS par rapport à l'imidazolium puis (ii) addition d'une solution du précurseur de palladium.

En pratique, le matériau est suspendu dans du toluène puis une solution de KHMDS dans le toluène est ajoutée via un pousse seringue au goutte à goutte sur une période de 30 minutes. À la fin de l'addition, le mélange réactionnel est agité 30 minutes de plus à température ambiante puis une solution du précurseur de palladium PdCl₂(PPh₃)₂ (1.2 équivalents/NHC) est ajoutée au mélange. La réaction est agitée 4 h puis le solide est filtré sous atmosphère inerte et lavé abondamment avec du toluène anhydre puis de l'éther diéthylique et enfin séché sous pression réduite pendant une nuit avant d'être transféré en boîte à gant pour être stocké. Une poudre légèrement jaune est alors obtenue puis caractérisée par analyse élémentaire (Si, N, H, Pd), adsorption/désorption d'azote à 77 K et RMN de l'état solide ¹H, ¹³C, ²⁹Si.

Dans un premier temps, nous avons analysé la texture du matériau par adsorption/désorption de l'azote. Nous avons obtenu une surface spécifique de 665 m²/g (donnée par l'équation BET) et un diamètre de pores de 6 nm (calculé par la méthode BJH d'adsorption) qui sont acceptables après fonctionnalisation. L'isotherme obtenu pour le matériau

NHCPd@Silica^{TMS} est du type IV, qui est caractéristique des matériaux mésoporeux et la distribution poreuse obtenue est étroite (Figure 137).

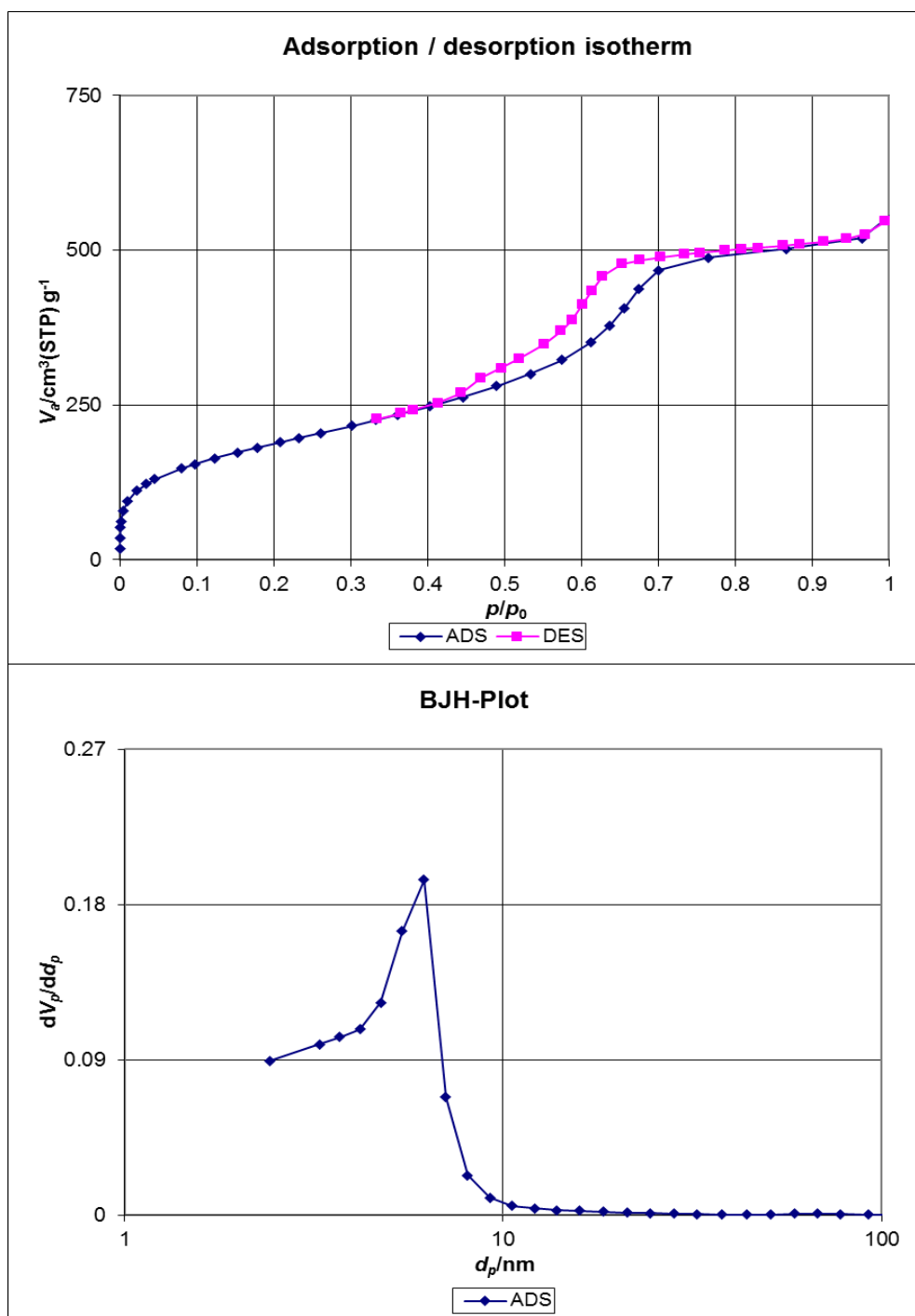


Figure 137 : Analyses de texture du matériau NHCPd@SilicaTMS : Isotherme d'adsorption désorption de l'azote (en haut) et distribution des pores du matériau (en bas).

Nous avons ensuite réalisé les analyses RMN de l'état solide, du fait de la largeur importante des signaux en RMN de l'état solide, l'expérience ^1H n'est pas la plus informative (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Cependant, on peut tirer les informations suivantes : i) la présence du pic intense à 0 ppm correspond aux groupements SiMe_3 confirmant la passivation du matériau. ii) les pics de faible intensité à 3 ppm et 7 ppm attestent de la présence des pics de la chaîne alkyle (3 ppm) et des protons aromatiques (7 ppm).

Le spectre donnant le plus d'informations est celui du CP MAS ^{13}C (Figure 138), les signaux correspondant au fragment imidazolidène, au fragment mésityle et au fragment propyle sont observés : les carbones aromatiques (122-136 ppm, imidazolidène + mésityle), les CH_2 en position α du silicium (9 ppm), les CH_2 en position α de l'azote du cycle imidazolidène (51 ppm), quant à ceux, se superposent avec les groupements résiduels Si-OMe et enfin les substituants méthyles du mésityle et les CH_2 en position β du silicium (17 à 25 ppm). Du fait de l'environnement pauvre en hydrogène autour du carbone, celui-ci n'est pas observable par une analyse de RMN de l'état solide CPMAS ^{13}C de routine. Pour l'observer, il faudrait recourir à un enrichissement au carbone 13 de l'atome de carbone du carbone comme cela a été réalisé par le passé pour des catalyseurs NHC-Ag et NHC-Ir au sein de l'équipe. Ces synthèses étant longues et fastidieuses, nous avons préféré nous contenter de l'analyse élémentaire pour quantifier la teneur en palladium du matériau **NHCPd@Silica^{TMS}**.

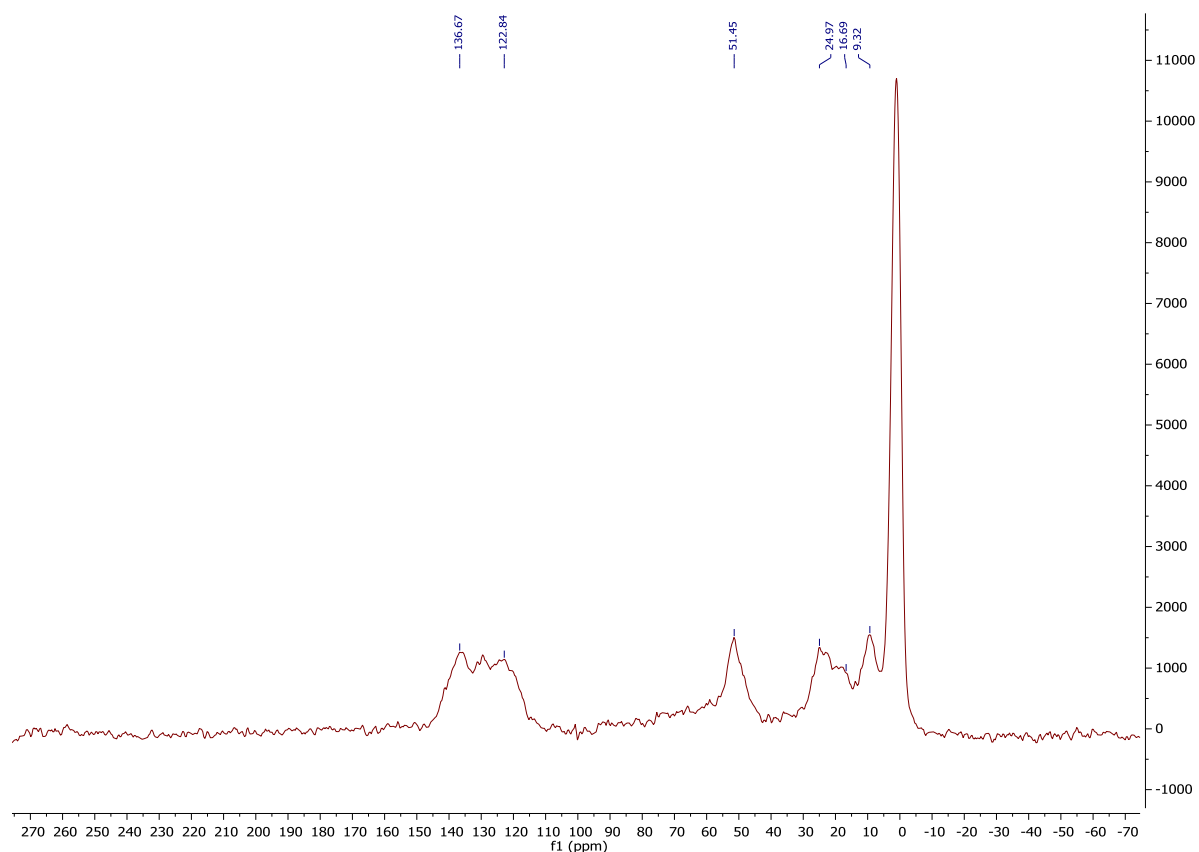


Figure 138 : RMN du solide ^{13}C CPMAS de NHCPd@SilicaTMS (30k scans avec un délai de recyclage de 5 secondes).

La RMN CPMAS ^{29}Si du matériau **NHCPd@SilicaTMS** indique la présence des 4 pics attendus : 13 (M), -67 (T_3), - 101 (Q_3) et -110 (Q_4) (Figure 139). Le premier pic correspond aux groupements de surface SiMe_3 et montre que la passivation a eu lieu avec succès. De plus, la présence du pic correspondant aux T_3 montre que les fragments organosilanes sont totalement condensés avec le réseau silicique donnant des sites de surface tripodaux ($\text{R-Si}(\text{OSi}\equiv)_3$). Les sites Q_4 correspondent aux atomes de silicium « de cœur » ($\text{Si}(\text{OSi}\equiv)_4$) complètement condensés dans le réseau de silice alors que les sites Q_3 peuvent être attribués aux atomes de silicium de surface avec un groupement silanol ou OMe résiduel ($(\equiv\text{SiO})_3\text{Si-OR}$, $\text{R} = \text{H}$ ou Me) qui sont inaccessibles (bloqués dans les micropores de la silice). La méthode de polarisation croisée (Cross Polarisation, CP) permet le transfert de la polarisation depuis les atomes abondants (^1H) à un atome moins abondant tel que le ^{29}Si dans notre cas. Les bénéfices de cette méthode sont l'augmentation de l'intensité des signaux du silicium et une réduction du délai de recyclage entre les expériences puisque la relaxation déterminante est maintenant celle du proton. En se basant sur cela, les intensités des différents atomes de

silicium dépendent du nombre de protons qui les entourent. Cette méthode augmente donc favorablement le signal correspondant aux sites Q₃ comparé aux Q₄ car ceux-ci sont porteurs de groupements hydroxyles ou alcoxy-. Cela a pour conséquence la surestimation sous-structures Q₃ comparées aux sous-structures Q₄.⁸

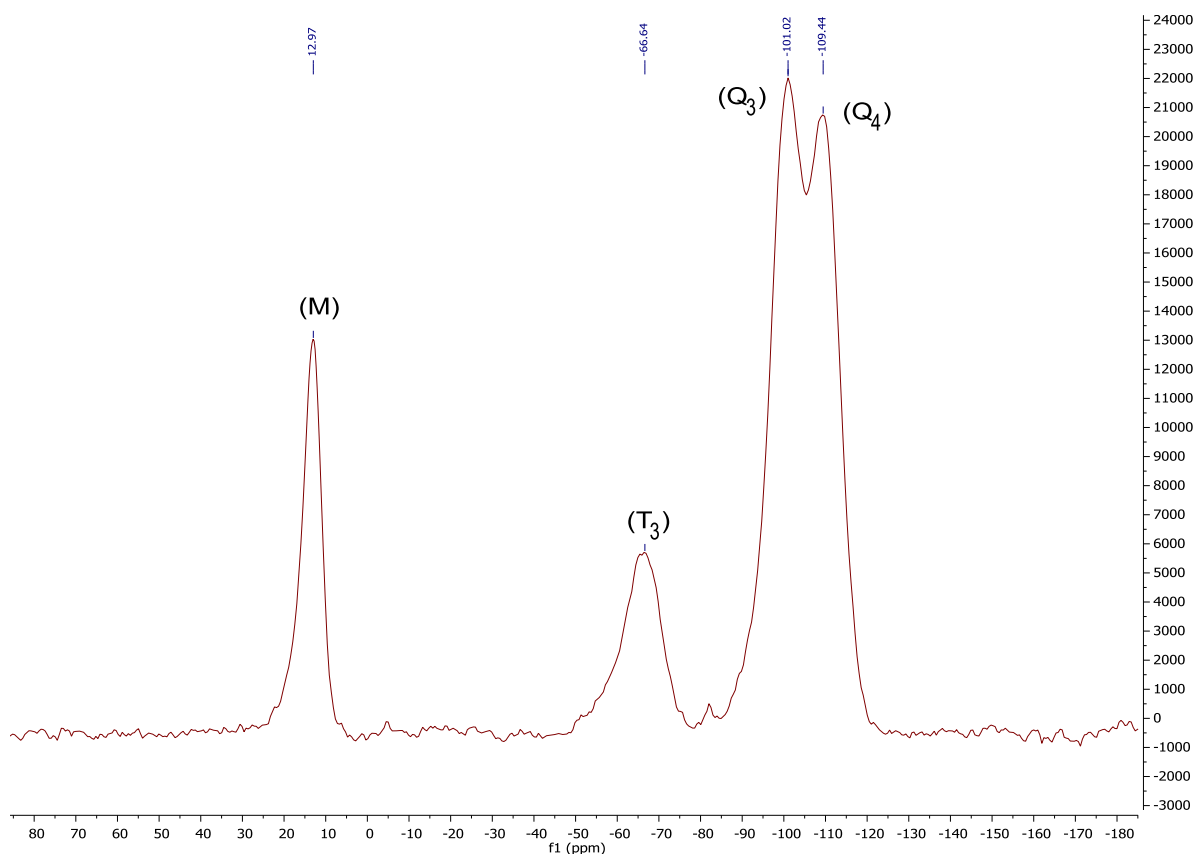


Figure 139 : RMN de l'état solide ²⁹Si CPMAS de NHCPd@Silica^{TMS} (30k scans avec un délai de recyclage de 5 secondes).

Enfin la RMN CPMAS ³¹P nous donne l'information plusieurs informations, dans un premier temps si la phosphine est coordonnée au palladium puis dans un second temps sur l'état d'oxydation de la phosphine sur le palladium (Figure 140.a). Le spectre comporte 5 pics mais un seul correspond au signal du ligand phosphine étudié et celui-ci situe vers 20 ppm, les autres signaux étant des bandes de rotation liées à l'expérience. Pour s'en assurer nous avons réalisé une seconde expérience en faisant varier la vitesse de rotation du rotor et nous avons vu les bandes de rotation se déplacer. Le déplacement chimique de la triphénylphosphine correspond à celui observé dans le complexe homogène qui a un déplacement chimique à 15 ppm. Cette espèce est bien la triphénylphosphine et non l'oxyde de triphénylphosphine qui a

un déplacement chimique à 30 ppm. Cela a été mis en évidence en laissant le matériau exposé à l'air pendant 1 semaine, un second pic apparaît alors à 28 ppm correspondant à l'oxyde de triphénylphosphine (Figure 140.a).

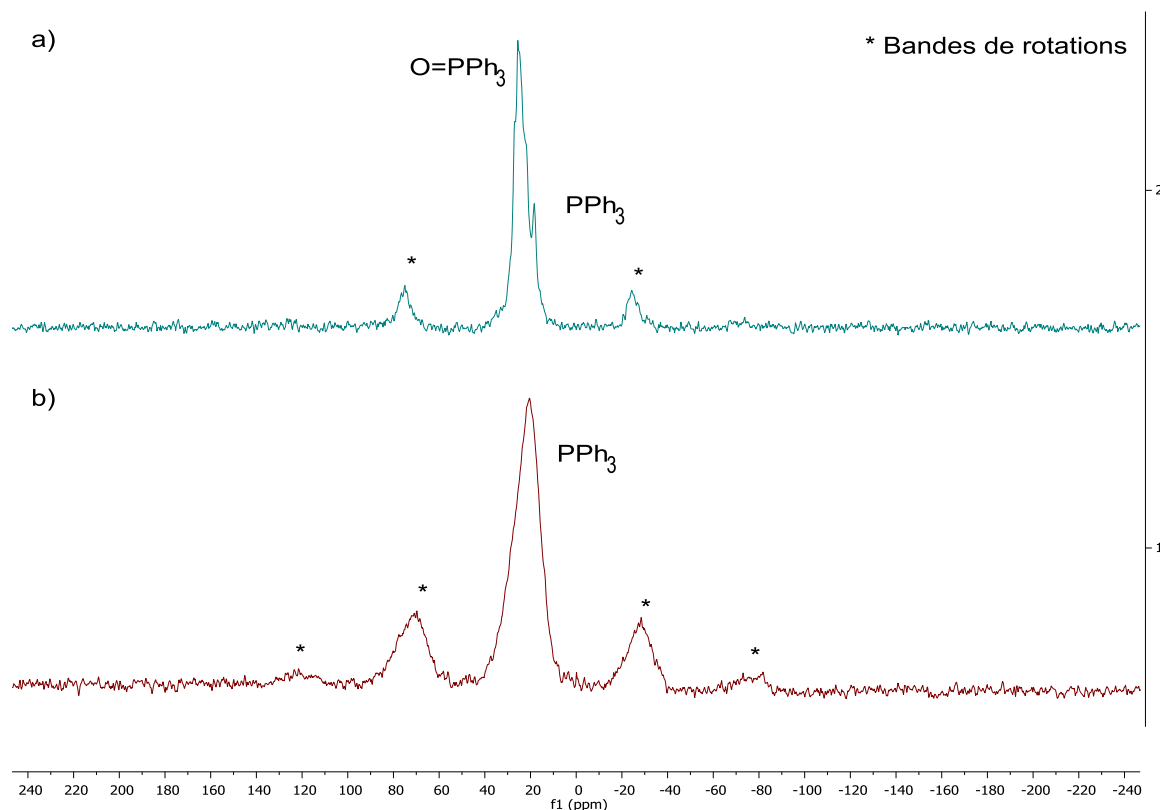


Figure 140 : RMN du solide ^{31}P de $\text{NHCPd@Silica}^{\text{TMS}}$, a) matériau exposé une semaine à l'air, b) matériau stocké en boîte à gant.

Les résultats de l'analyse élémentaire montrent des taux massiques de silicium, d'azote et de palladium de 32.8 %, 0.8 % et 1.8 % respectivement. Ces données correspondent à 0.14 mmol de N soit 0.07 mmol de NHC et 0.84 mmol de Pd par gramme de matériau. Ceci correspond alors à une métallation de 120 % même après plusieurs lavages du matériau avec du toluène en fin de réaction. La problématique de la physisorption du précurseur de palladium sur la surface de silice est alors soulevée.

4.2.1.2. Étude concernant la physisorption du palladium sur le matériau.

Nous avons étudié la physisorption du précurseur de palladium en préparant un nouveau matériau de même texture que le matériau préparé ci-dessus mais ne contenant que de la silice. Il s'agit donc d'une silice de type SBA calcinée à 500 °C et passivée comme décrit précédemment. Une fois le matériau passivé et séché, nous l'avons mis en suspension dans du toluène anhydre puis une solution du précurseur de palladium ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 1 %poids) dans du toluène anhydre a été ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 h puis filtré sous atmosphère inerte et lavé abondamment avec du toluène et de l'éther diéthylique puis séché sous pression réduite. Les résultats obtenus à partir des tests catalytiques sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Étude de la physisorption du précurseur sur une silice 100 % inorganique

#	Matériau	Base	Conv.	Sélectivité C3:N
1	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	K_2CO_3	20 %	1:3
2	$[\text{SBA-15}^{\text{TMS}}]^{\text{Pd}}$	K_2CO_3	5 %	1:2.5
3	3^{Pd}	K_2CO_3	45 %	1:0
4	$\text{NHCPd@Silica}^{\text{TMS}}$	K_2CO_3	42 %	3.5:1

^a Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de K_2CO_3 , 5 mol% de catalyseur dans 4 mL de toluène. Reflux pendant 48h.

Dans un premier temps, pour avoir un point de comparaison, nous avons regardé l'activité du précurseur de palladium que l'on utilise lors de la métallation. On a vu que le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ est actif en catalyse donc sa physisorption sur le matériau représente un problème mais nous avons remarqué que sa sélectivité est vers la position N plutôt que C-3 avec un ratio 3:1 (entrée 1).

Puis lorsque le même test a été conduit avec le matériau physisorbé cette fois, nous avons observé une conversion de l'indole inférieure avec 5 % contre 20 % mais un ratio identique au niveau de la régiosélectivité est obtenu (entrée 2). Ces résultats nous laissent penser que le

précurseur s'est physisorbé sans être modifié et pourrait être lavé aisément en trouvant les conditions appropriées. Nous avons alors recherché une manière simple d'éliminer le palladium de la surface de la silice.

Si on regarde maintenant le complexe homogène à base de NHC **3^{Pd}** (entrée 3), on voit que si on substitue un ligand triphénylphosphine par un NHC l'activité est multipliée par 2 avec 45 % de conversion. De plus la sélectivité de la réaction est inversée pour obtenir uniquement le produit d'arylation en position 3.

Et enfin nous avons évalué le matériau fraîchement synthétisé **NHCPd@Silica^{TMS}** (entrée 4), nous avons obtenu une conversion de 42 % ce qui est proche du complexe homogène, cependant si on regarde de plus près la sélectivité de la réaction, nous pouvons constater que nous avons une régiosélectivité préférentielle pour la position 3 ce qui nous indique que la coordination du palladium au NHC est bien effective. De plus nous pouvons observer une quantité non négligeable de produit issu de la N-arylation ce qui nous indique qu'une partie du palladium est physisorbé à la surface du matériau.

Nous avons alors envisagé de métaler le matériau en sous stœchiométrie avec 0.75, 0.5 ou 0.25 équivalents de palladium / au NHC mais avant tout nous avons dû nous assurer que la physisorption ne serait pas un problème. Afin de mimer notre matériau final, les tests ont été réalisés non plus sur une silice SBA-15 classique mais sur le matériau **NHC@Silica^{TMS}** car si tous les NHC ne sont pas coordonnés au palladium il pourrait y avoir la formation de complexes « ate » avec le palladium en plus de la simple physisorption du précurseur de palladium sur la silice (Figure 141.b).

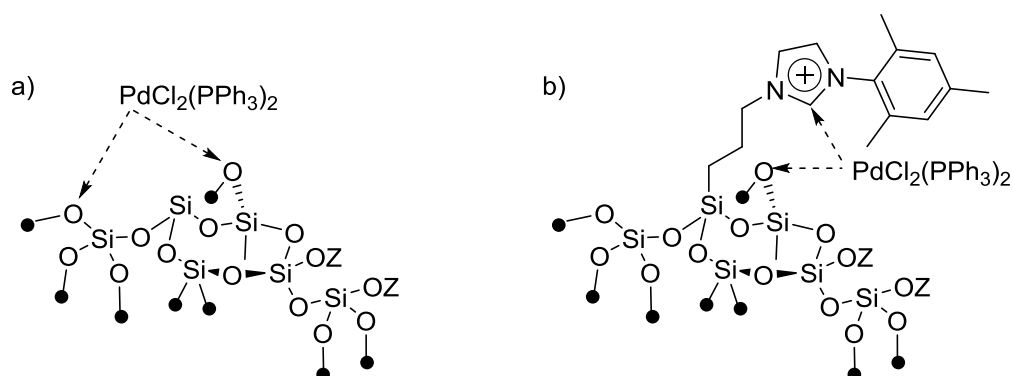


Figure 141 : Possibles coordination du précurseur de palladium sur la surface du matériau ; a) coordination aux oxydes de surface sur une SBA-15 classique, b)

coordination sur les oxydes de surface plus au NHC via des complexes « ate » sur le matériau NHC@Silica^{TMS}

Dans un premier temps, nous avons préparé le matériau qui servira à notre étude. Pour cela, le matériau passivé NHC@Silica^{TMS} a été mis en suspension dans du toluène anhydre sous argon puis une solution contenant le précurseur de palladium (PdCl₂(PPh₃)₂, 1 %poids) a été ajoutée et le tout a été agité à température ambiante pendant 4h. Le matériau a ensuite été filtré sous atmosphère inerte, et lavé avec du toluène anhydre puis séché sous pression réduite pour donner le matériau [NHC@Silica^{TMS}]^{Pd}. Différentes expériences ont ensuite été réalisées : (i) des lavages intensifs avec des solvants très polaires tels que l'acétone, le DCM ou encore le DMSO, (ii) une extraction par Soxhlet dans le chloroforme chaud et enfin (iii) un « lavage réactif » avec du LiHMDS à chaud dans le toluène. L'activité des matériaux lavés a été mesurée en les mettant en réaction selon les conditions d'un test catalytique normal. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16: Résultat en catalyse des matériaux avant et après lavages.

#	Matériau	Work up	Base	Conv.	Sélectivité C3:N
1^b	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	K ₂ CO ₃	5 %	1:3
2^b	3 ^{Pd}	-	K ₂ CO ₃	45 %	1:0
3^b	[SBA-15 ^{TMS}] ^{Pd}	-	K ₂ CO ₃	5 %	1:2.5
4^b	[NHC@Silica ^{TMS}] ^{Pd}	-	K ₂ CO ₃	15 %	2:1
5	[SBA-15 ^{TMS}] ^{Pd}	-	LiHMDS	12 %	1:0
6	[NHC@Silica ^{TMS}] ^{Pd}	-	LiHMDS	15 %	1:0
7	[NHC@Silica ^{TMS}] ^{Pd}	Lavages	LiHMDS	15 %	1:0
8	[NHC@Silica ^{TMS}] ^{Pd}	Soxhlet	LiHMDS	10 %	1:0
9	[NHC@Silica ^{TMS}] ^{Pd}	Lavage LiHMDS	LiHMDS	11 %	1:0

^a Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de LiHMDS, 0.05 mol% de catalyseur dans 4 mL de toluène. Reflux pendant 16 h. ^b Les conditions de la réaction sont les suivantes : 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de K₂CO₃, 5 mol% de catalyseur dans 4 mL de toluène. Reflux pendant 48h.

Dans un premier temps, pour avoir un point de comparaison, nous avons regardé l'activité du précurseur de palladium que l'on utilise lors de la métallation. Nous avons vu que le complexe est actif en catalyse donc sa physisorption sur le matériau représente un problème mais nous avons remarqué que celui-ci a une sélectivité différente conduisant à d'avantage de produit de N arylation (C3/N = 1 :3) (entrée 1). En comparant ce résultat à celui du complexe homogène **3^{Pd}** on voit que l'utilisation d'un ligand NHC permet d'inverser la sélectivité de la réaction pour obtenir 100 % de produit d'arylation en position C3 (entrée 2).

Nous avons ensuite regardé le matériau **[NHC@Silica^{TMS}]^{Pd}** en catalyse, celui-ci a montré une sélectivité intermédiaire un ratio C3:N = 2 :1 (entrée 4). Ce résultat montre qu'une partie du précurseur est probablement en interaction avec le fragment imidazolium de surface, conduisant à ce changement de sélectivité du catalyseur par rapport au matériau strictement inorganique qui a maintenu une régiosélectivité préférentielle envers la position N (entrée 3).

Pour la suite des tests catalytiques, nous avons privilégié la base LiHMDS car, dans ces conditions, le système catalytique est beaucoup plus actif et nous pouvons travailler avec une charge beaucoup plus faible en palladium (0,05 mol% au lieu de 5 mol% avec l'emploi de K₂CO₃). Le matériau **[NHC@Silica^{TMS}]^{Pd}** frais a alors permis d'atteindre une conversion non négligeable de 15 % avec une sélectivité complète vers la position 3 (entrée 6). Nous pouvons nous demander si l'utilisation d'une base forte ne pourrait pas déprotoner l'imidazolium et coordonner le palladium pour former un complexe NHC-Pd. Nous avons donc évalué le matériau 100 % silice **[SBA-15^{TMS}]^{Pd}** et nous avons vu qu'en changeant la base nous avons inversé la sélectivité de la réaction en ayant exclusivement le produit de position 3 (entrée 5). La sélectivité est donc bien due au changement de la base et non au NHC.

Afin d'éliminer le palladium du matériau, nous avons premièrement changé le solvant utilisé pour les lavages en optant pour des solvants polaires comme l'acétone, le DMSO cependant nous observons la même conversion que précédemment (entrée 7). Étant donné que nous réalisons la filtration sur un fritté sous atmosphère inerte, nous ne sommes pas en mesure de

repulper le matériau comme nous le ferions avec une filtration classique. L'efficacité des lavages peut alors être mise en cause et nous nous sommes donc tournés vers des lavages dans un appareillage Soxhlet. Le matériau est lavé pendant 24 h dans du chloroforme à chaud puis après séchage le matériau est évalué en catalyse mais il est toujours actif et donne une conversion de 10 % (entrée 8). Face à ce résultat, nous avons fait réagir le matériau avec du LiHMDS au reflux du toluène pendant 24 h. La solide est ensuite filtré, lavé avec précaution et séché. À noter que lors du lavage, le matériau passe d'une coloration légèrement jaune à marron intense signe qu'il y a eu une réaction. Cependant les résultats de catalyse du matériau ont montré que le palladium est toujours présent à la surface du matériau puisqu'une conversion de 11 % est obtenue (entrée 9).

En conclusion, la physisorption/chimisorption non sélective du précurseur est donc une réalité bien que l'on ait pris soin de passiver les silanols de surface. Nous pensons que le palladium pourrait former des complexes « ate » assez stables sur le matériau. Cette stratégie de synthèse ne peut donc pas être envisagée pour l'hétérogénéisation de notre complexe. Nous nous sommes alors tournés vers l'immobilisation directe du complexe et non l'immobilisation du ligand et la coordination du palladium.

4.2.2 Immobilisation d'un complexe de palladium.

4.2.2.1. Synthèse du complexe 4^{Pd}

La physisorption pouvant donner lieu à des pertes de sélectivité mais également à de la lixiviation du palladium en cours de réaction, une autre voie de synthèse a dû être adoptée. Afin d'éviter un maximum cette physisorption/chimisorption non sélective, nous avons développé la synthèse du complexe de NHCPd fonctionnalisé avec un substituant triéthoxysilane, noté 4^{Pd} (Figure 142), puis son immobilisation sur silice a été réalisée. La présence de ce groupement sur la chaîne propyle du NHC lui confère ses propriétés de greffage sur la silice. De nombreux précédents existent dans la littérature, notamment des travaux avec le ligand que nous avons choisi comme plateforme pour supporter une large variété de métaux de transitions tels que Au,⁹ Ag,¹⁰ Cu,¹¹ Pd.¹² Ces publications nous ont permis d'avoir une ligne directrice claire nous permettant d'accéder au complexe 4^{Pd} (Figure 142).

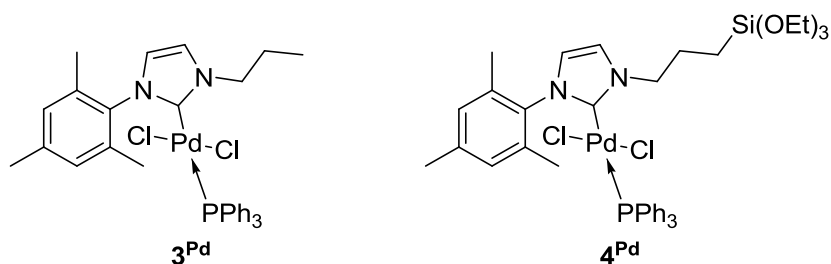
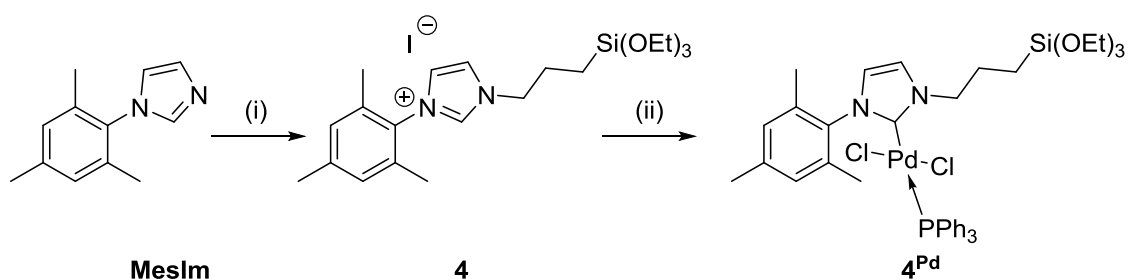


Figure 142 : Complexe MonoNHC-Pd(II) 3^{Pd} et le complexe MonoNHC-Pd(II) homogène fonctionnalisé 4^{Pd}

La stratégie de synthèse du complexe 4^{Pd} est présentée dans la figure ci-dessous (Figure 143). Parmi les travaux précédemment reportés sur ce ligand, certains groupes optent pour un bras avec un silicium substitué par des groupements méthoxy-,^{10, 11} or ils auront tendances à s'hydrolyser plus rapidement que les groupements éthoxy- ou isopropoxy- et requièrent des conditions de synthèse strictement anhydres. Afin de simplifier nos travaux nous avons choisi d'utiliser les éthoxy- comme cela a été reporté par les travaux de ~~Erreur ! Signet non défini.~~ Trilla.^{13, 14}



(i) Chloropropyltriéthoxysilane (1.2 équivalent), iodure de sodium (1.2 équivalent, MeCN, 100 °C, 16 h ; (ii) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1 équivalent), K_2CO_3 (30 équivalents), MeCN, 60 °C, 16 h.

Figure 143 Synthèse du complexe MonoNHCPd fonctionnalisé

La synthèse utilisée s'appuie sur les travaux de Corma et al.,¹⁵ le mésitylimidazole précédemment synthétisé réagit avec le iodopropyltriéthoxysilane généré in situ à partir du précurseur chloropropyltriéthoxysilane en présence d'iodure de sodium (vide infra) au reflux de l'acétonitrile. L'iodopropyltriéthoxysilane n'étant pas disponible commercialement et le chloropropyltriéthoxysilane étant peu réactif contrairement à ce qui a été reporté par Borja et al.,¹² 1.2 équivalents d'iodure de sodium sont ajoutés à la réaction pour permettre de réaliser

l'échange entre le chlore et l'iode. Cet échange est possible grâce à la précipitation du sel de chlorure de sodium dans l'acétonitrile, permettant de déplacer l'équilibre de la réaction. À noter que la préparation du iodopropyltriéthoxysilane peut être réalisée en amont en chauffant à reflux le chloropropyltriéthoxysilane dans l'acétonitrile en présence de NaI ou par échange méthoxy-/éthoxy- en introduisant l'iodopropyltriméthoxysilane dans l'éthanol absolu et en le chauffant à reflux. L'iodopropyltriéthoxysilane réagit ensuite avec le mésitylimidazole pour donner le ligand **4** avec un excellent rendement de 98 %. Le produit est précipité après ajout d'éther diéthylique anhydre et sonication puis il est filtré sous atmosphère inerte et lavé abondamment avec de l'éther diéthylique puis séché sous pression réduite avant d'être transféré en boîte à gant pour être stocké. Nous avons pu réaliser cette synthèse sur une échelle de 2 g sans perte de rendement. Les analyses RMN de l'état liquide ^1H et ^{13}C sont en accord avec ce qui a été reporté dans la littérature. En RMN ^1H nous pouvons noter les pics caractéristiques tels que l'imidazolium à 9.81 ppm ainsi que les pics des alcoxy-silanes $\text{Si}(\text{OEt})_3$ avec un pic à 3.76 ppm intégrant pour 6H ainsi qu'un pic à 0.87 ppm intégrant pour 9H. En RMN ^{13}C nous pouvons noter le pic caractéristique à 141.9 ppm correspondant à l'imidazolium.

La seconde étape est la réaction formation du complexe. Le ligand **4**, 1 équivalent de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et un large excès de K_2CO_3 (30 équivalents) sont introduits dans un tube de Schlenk puis de l'acétonitrile est ajouté. Le mélange est agité à 60 °C pendant 16 h puis le K_2CO_3 est filtré sous atmosphère inerte et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le minimum d'acétonitrile anhydre puis de l'éther diéthylique est ajouté au goutte à goutte pour précipiter le complexe. Le solide est ensuite filtré sous atmosphère inerte, lavé abondamment puis séché sous pression réduite avant d'être transféré en boîte à gant pour donner le complexe de palladium **4^{Pd}** avec un rendement correct de 73 %. Après un premier essai sur une échelle de 100 mg, nous avons été en mesure d'augmenter l'échelle jusqu'à 1 g sans perte de rendement.

Le complexe a été caractérisé par RMN de l'état liquide ^1H , ^{13}C et ^{31}P et HRMS et les résultats obtenus sont en accord avec ce qui est attendu. En RMN ^1H , on observe la disparition du proton de l'imidazolium à 9.8 ppm qui suggère la formation du carbène de palladium. Ceci est confirmé par RMN ^{13}C où l'on voit l'apparition d'un pic à 180 ppm

correspondant à la liaison NHC-Pd et finalement l'analyse RMN ^{31}P montre un seul pic à 15.33 ppm, ce qui est cohérent avec le spectre obtenu pour le complexe homologue 3^{Pd} .

Nous avons ensuite réalisé l'immobilisation du complexe 4^{Pd} par deux voies différentes : i) le greffage de 4^{Pd} directement sur un support silicique comme cela a été reporté par de nombreux groupes pour des complexes de Cu,¹¹ d' Au,⁹ ou encore de Pd^{9, 10} et ii) par procédé Sol-Gel en milieu aqueux.

4.2.2.2. Immobilisation du complexe 4^{Pd} sur le matériau par Sol-Gel.

Nous avons exploré le procédé Sol-Gel en utilisant des conditions déjà décrites précédemment pour la synthèse du matériau **NHC@Silica** c'est-à-dire en conditions aqueuses acides à pH = 1.5 et ajout de NaF. Avant toute chose nous avons vérifié que le complexe est compatible avec ces conditions de réaction en le dissolvant dans le minimum de DMF puis en l'agitant à température ambiante dans une solution aqueuse d'HCl (pH = 1.5). Après une heure de réaction, la couleur change de jaune pâle à noir et un miroir de palladium se forme sur les parois du tube de Schlenk nous laissant penser que le complexe se décompose dans ces conditions.

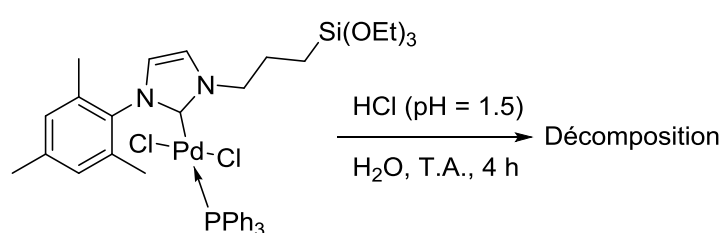


Figure 144 : Test de résistance du complexe 4^{Pd} aux conditions acides a) conditions utilisées et b) photos du schlenk après 1 h de réaction.

Les conditions de Sol-Gel classiques en milieu HCl aqueux ne sont pas compatibles avec les complexes de palladium 4^{Pd} puisque celui-ci se dégrade rapidement. Comme alternative nous avons envisagé le greffage du complexe sur une silice commerciale.

4.2.2.3. Immobilisation du complexe 4^{Pd} sur le matériau par greffage.

La silice choisie est la silice AEROSIL 200 de chez Evonik qui a une surface spécifique de $200 \text{ m}^2/\text{g}$. Avant de commencer les expériences de greffage, la silice, très pulvérulente, a dû être traitée : la poudre a été mouillée avec de l'eau afin de former un gel qui a été séché à l'étuve à $120 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 3 jours. Le solide obtenu a ensuite été broyé puis tamisé à travers un tamis de $200 \text{ }\mu\text{m}$ afin d'obtenir une poudre fine de la granulométrie contrôlée. La poudre a ensuite été séchée à $135 \text{ }^\circ\text{C}$ sous pression réduite pendant une nuit. La silice n'a pas été déshydroxylée afin de garder le maximum de silanols de surface pour un greffage plus efficace. Si l'on se base sur les travaux publiés par Zhuravlev et al.¹⁶ on peut s'attendre à avoir environ 2 Si-OH de surface par nm^2 ce qui assure une quantité suffisante de silanols pour un greffage du complexe.

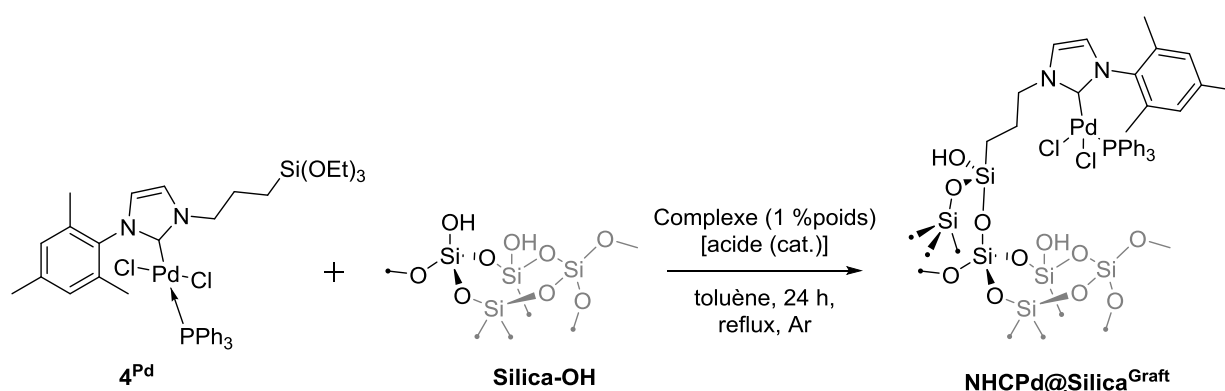


Figure 145: Stratégie de greffage du complexe MonoNHCPdCl₂(PPh₃)

Si l'on se base sur les travaux précédemment cités, l'immobilisation est réalisée par simple réaction à reflux entre une suspension du matériau et le précurseur silylé. Cependant il est connu que le greffage peut être catalysé par une petite quantité d'acide (notamment l'acide para-toluène sulfonique).

Dans notre cas, nous avons étudié l'efficacité du greffage avec ou sans acide. Le complexe est dissout dans le minimum de toluène puis ajouté à une suspension du matériau dans le toluène suite à quoi sont ajoutés ou non quelques milligrammes d'acide para-toluène sulfonique. La suspension est ensuite chauffée au reflux du toluène sous atmosphère inerte pendant 24 h avant d'être refroidie puis filtrée toujours sous atmosphère inerte (Figure 145). Le solide est lavé abondamment avec du toluène pour enlever les traces d'acide ainsi que le complexe qui n'aurait pas réagi puis le solide est lavé avec de l'éther diéthylique et enfin il a été séché une nuit sous pression réduite avant d'être transféré en boîte à gant pour stockage.

Les solides ont été caractérisés par spectroscopie DRIFT. Pour cela, 100 mg de chaque matériau sont placés dans une cellule avec des fenêtres KCl dans la boîte à gants. La cellule est ensuite sortie de la boîte à gant pour être analysée. Les spectres obtenus pour chacun des matériaux sont présentés dans la Figure 146.

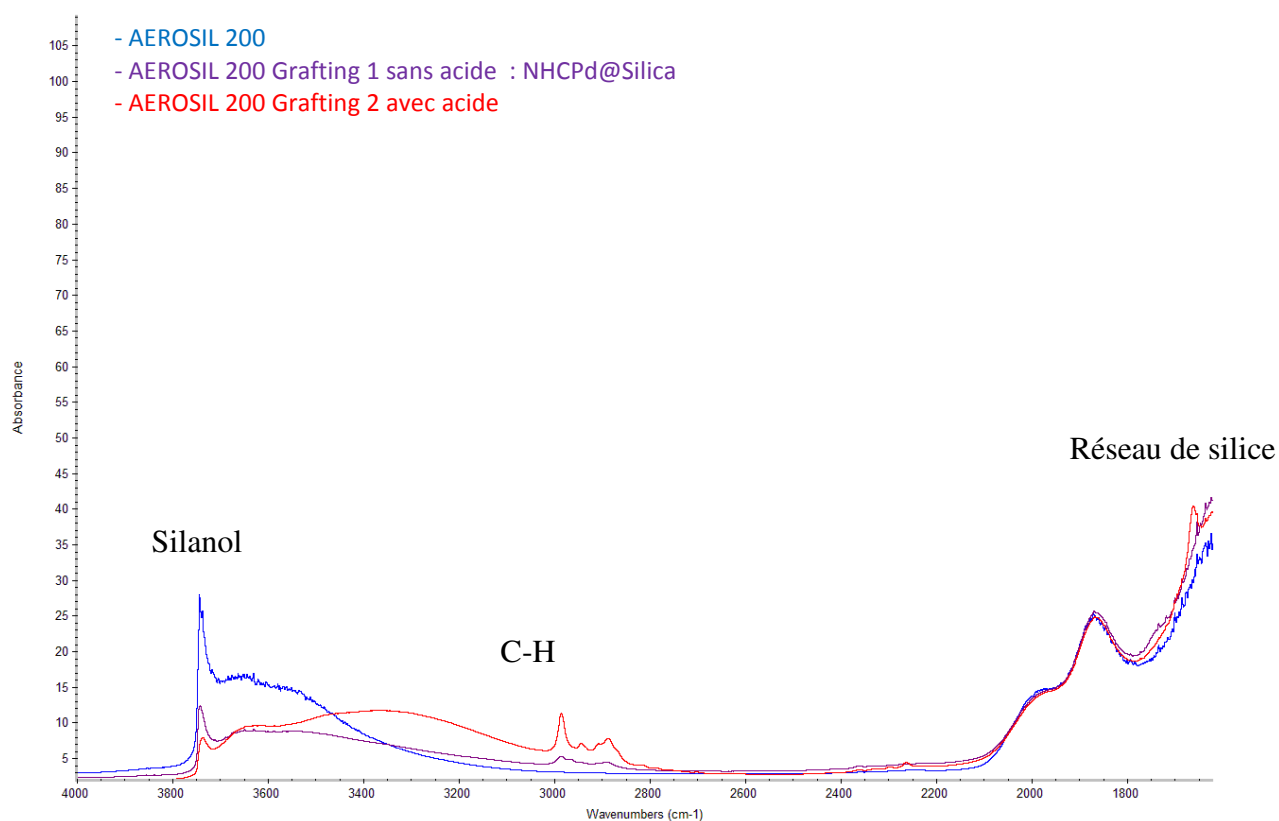


Figure 146 : Spectres DRIFT des divers matériaux. En bleu : la silice avant greffage; en violet : le matériau après greffage sans acide; en rouge : le matériau après greffage avec acide.

Sur les spectres obtenus, 3 zones sont importantes : i) la première est le réseau de silice allant de 800 à 2200 cm^{-1} qui permet de caler les spectres pour pouvoir les comparer entre eux. ii) la zone allant de 2600 à 2900 cm^{-1} est, quant à elle, caractéristique des aux bandes de vibration des liaisons C-H et enfin, la zone allant de 3200 à 3700 cm^{-1} correspond aux bandes de vibration des liaisons O-H.

Si l'on regarde le spectre de la silice avant greffage (bleu), on voit l'absence de bandes dans le domaine des vibrations C-H et une bande très intense correspondant aux silanols de surface entre 3200 à 3700 cm^{-1} comme cela est attendu. La bande à 3750 cm^{-1} correspond aux silanols isolés tandis que la bande très large allant de 3000 à 3700 cm^{-1} correspond aux groupements hydroxyles connectés par liaisons hydrogènes.

En comparant les trois spectres, on note l'apparition de bandes entre 2600 et 2900 cm^{-1} et la baisse en intensité de la bande correspondant aux SiO-H entre 3200 à 3700 cm^{-1} . Nous pouvons alors déduire que nous avons bien greffé une espèce à la surface de la silice.

En nous concentrant maintenant sur le spectre du matériau **NHCPd@Silica^{G1}** en rouge et celui du matériau **NHCPd@Silica^{G2}** en violet, on voit une claire différence en intensité entre les pics avec une plus grande intensité de bandes correspondant aux vibrations C-H pour le catalyseur greffé en présence d'acide. La même tendance est observée dans la zone des silanols de surface où l'intensité du signal est plus faible lorsque pour le greffage avec acide, confirmant la consommation d'une plus grande quantité de silanols. Par conséquent, le greffage est efficace avec l'emploi d'une quantité catalytique d'acide. Cependant, nous n'obtenons ici qu'une information qualitative et non quantitative sur le greffage.

Pour confirmer nos observations, les solides ont été envoyés en analyse élémentaire afin de déterminer la quantité exacte de palladium greffé (Tableau 17).

Tableau 17 Résultats du taux de greffage en Pd des matériaux

Echantillon	Conditions	Pd (poids/poids) attendu	Pd (poids/poids) expérimental ^a
NHCPd@Silica ^{G1}	Sans acide	1.0 %	0.34 %
NHCPd@Silica ^{G2}	Avec acide	1.0 %	0.92 %

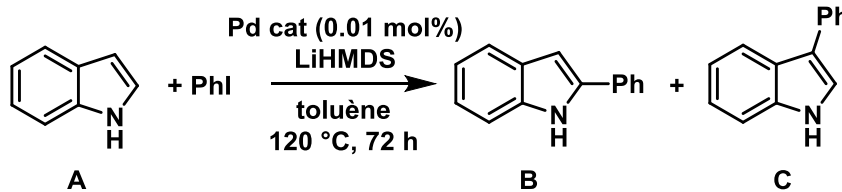
^a Résultats basés sur les résultats d'analyse élémentaire

Les résultats d'analyse élémentaire confirment nos observations c'est-à-dire que l'addition d'une quantité catalytique d'acide permet d'avoir une quasi-complète incorporation du complexe sur le matériau avec 0.92 % poids de palladium greffé tandis que les conditions sans acide ne permettent d'obtenir que 0.34 % poids de palladium.

4.2.3. Tests catalytiques

Lorsque l'on supporte un catalyseur sur silice différents phénomènes peuvent affecter leur activité telle que la diffusion des réactifs au sein des pores, la réactivité des centres métalliques... Les nouveaux matériaux ont donc été testés dans la réaction d'arylation en position C-3 d'indole et leurs performances ont été comparées à celles du complexe moléculaire analogue en solution. Les tests catalytiques ont été conduits avec la LiHMDS comme base pendant 72 h afin de pouvoir mieux discriminer les résultats obtenus (Tableau 18).

Tableau 18 : Résultats obtenus pour la C-3 arylation d'indole pour les matériaux NHCPd@Silica^X.



#	Matériau	Charge catalytique	Conversion	TON vers 3	Sélectivité vers 3
1	3 ^{Pd}	0.01 mol%	25 %	2500	100 %
2	NHCPd@Silica ^{TMS}	0.01 mol%	23 %	2300	100 %
3	NHCPd@Silica ^{G2}	0.01 mol%	25 %	2500	100 %

^a Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de LiHMDS, 0.05 mol% de catalyseur dans 4 mL de toluène. Reflux pendant 16 h.

Tout d'abord nous avons comparé les deux matériaux synthétisés avec d'un côté le matériau **NHCPd@Silica^{TMS}** qui est le matériau présentant de la physisorption (entrée 2) et le matériau **NHCPd@Silica^{G2}** obtenu par greffage (entrée 3). Des résultats similaires sont obtenus avec

environ 25 % de conversion et une sélectivité de 100 % vers la position 3 ce qui montre que les deux stratégies choisies sont adaptées pour l'immobilisation du complexe **3^{Pd}**.

Puis si l'on compare les résultats des matériaux à ceux du complexe homogène **3^{Pd}** (entrée 1), on voit que les mêmes activités (conversion et sélectivité) sont obtenues. On peut alors conclure que : i) la surface du matériau n'a pas permis d'améliorer ses performances catalytique du complexe en évitant la décoordination du palladium et celui-ci se désactive au cours du temps comme en conditions homogènes avec la formation de particules de palladium métallique en fin de réaction et ii) l'immobilisation a été réalisée avec succès permettant l'incorporation du complexe sans dégradation de celui-ci.

En conclusion nous pouvons dire que l'hétérogénéisation du complexe **3^{Pd}** n'a pas permis de résoudre les problèmes de stabilité du complexe cependant nous avons montré dans le chapitre 3 que le complexe BisNHC **14^{PdTFA}** est plus stable que le complexe monoNHC il peut donc être envisagé de le supporter sur silice. Grace aux expériences réalisées avec le ligand monoNHC nous pouvons nous concentrer directement sur la synthèse du complexe fonctionnalisé et son immobilisation par greffage ou par procédé sol-gel afin d'éviter tout problème de physisorption.

4.3. Immobilisation du complexe **19^{PdTFA}**

4.3.1. Synthèse du complexe **19^{Pd}**.

4.3.1.1. Synthèse du ligand fonctionnalisé **19**.

Le proligand fonctionnalisé **19** est obtenu en 4 étapes à partir du mésitylimidazole avec un excellent rendement global de 80 % (Figure 147). Le mésitylimidazole est substitué avec le CH₂Cl pour donner l'intermédiaire **11** avec un excellent rendement de 95 % sur une échelle pouvant aller jusqu'à 10 g. **11** réagit ensuite avec l'imidazole en présence de NaI et de K₂CO₃ pour donner l'imidazolium/imidazole **13** avec un très bon rendement de 88 % sur une échelle allant de 100 mg à 5g. Et enfin l'imidazolium/imidazole **13** précédemment synthétisé réagit avec l'iodopropyltriéthoxysilane obtenu par addition du chloropropyltriéthoxysilane dans l'acétonitrile anhydre en présence d'iodure de sodium. Le proligand **19** est obtenu sous forme

d'une poudre blanche après précipitation par l'ajout d'éther diéthylique et sonication puis filtration sous atmosphère inerte. Un rendement de 96 % est obtenu sur des échelles pouvant aller jusqu'à 5 g, le solide est ensuite stocké en boîte à gant du fait de sa sensibilité à l'air et à l'eau.

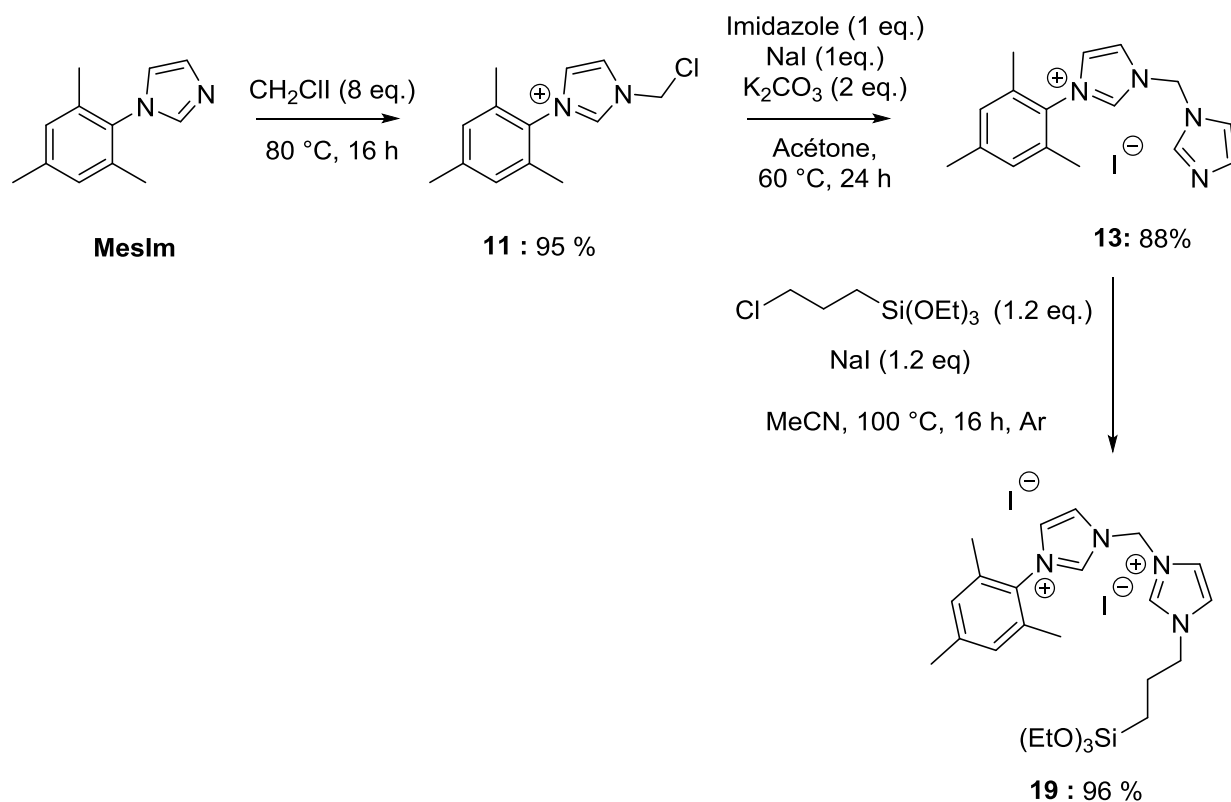


Figure 147 : Synthèse du proligand fonctionnalisé 19

Le proligand a été caractérisé en RMN de l'état liquide ^1H , ^{13}C et HRMS et les données obtenues sont en accord avec ce qui est attendu avec le « shift » caractéristique du signal du proton correspondant au $\text{N}=\text{CH}-\text{N}$ de l'imidazole à 8.1 ppm vers 9.8 ppm après la quaternisation et la formation de l'imidazolium. La RMN du proton nous renseigne aussi sur le fait que la fonction $\text{Si}(\text{OEt})_3$ reste intacte avec le signal à 3.81 ppm comptant pour 6H et le signal à 1.27 ppm intégrant pour 9H respectivement.

4.3.1.2. Synthèse du complexe 19^{PdTFA}

Le complexe a été synthétisé dans les mêmes conditions que pour le complexe BisNHC 14^{PdI} , c'est-à-dire par déprotonation/métallation « in situ » en utilisant l'acétate de palladium. Du fait de la sensibilité du ligand, le DMSO utilisé pour la réaction a été séché par chauffage à reflux avec du BaO fraîchement activé puis filtré et distillé sous CaH_2 sous pression réduite puis stocké sur tamis moléculaire 4A. Le mélange réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 3 h sous atmosphère inerte pour réaliser la première déprotonation, puis le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 2 h pour réaliser la seconde déprotonation et ainsi former le complexe 19^{PdI} .

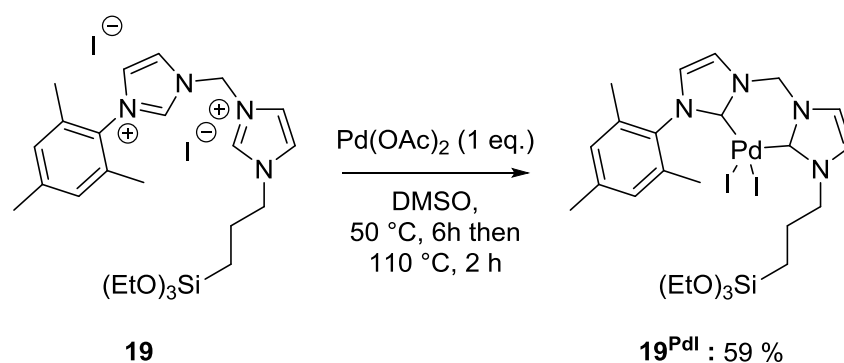


Figure 148: Synthèse du complexe 19^{PdI}

Le complexe a été obtenu avec un rendement acceptable de 59 % sur une échelle de 100 mg (Figure 148). Du fait des conditions très diluées utilisées (20 mL de DMSO anhydre pour 100 mg de ligand) nous n'avons pas réalisé de montée en échelle pour cette réaction. Le complexe 19^{PdI} a été caractérisé par RMN 1H et ^{13}C et HRMS. Les données RMN confirme la formation du complexe désiré avec la disparition des protons acides des groupements imidazolium à 9.72 et 9.51 ppm en RMN 1H et l'apparition du signal correspondant carbène de palladium à 152.7 ppm en RMN ^{13}C . La RMN du proton nous renseigne aussi sur le fait que la fonction $Si(OEt)_3$ reste intacte avec le signal à 3.89 ppm intégrant pour 6H et le signal à 1.34 ppm intégrant pour 9H.

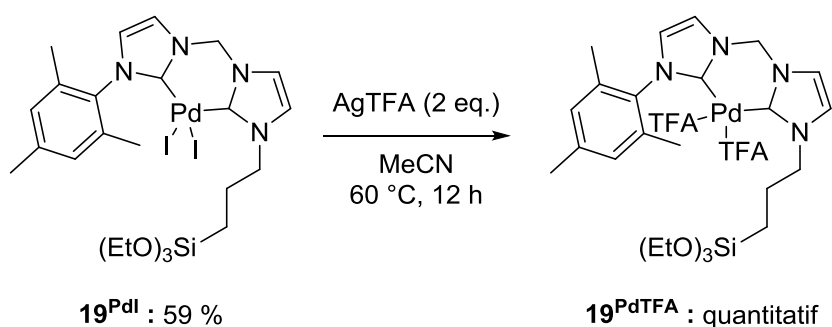


Figure 149 : Synthèse du complexe 19^{PdTFA}

Les contre ions iodures sur le palladium sont ensuite substitués par des ions TFA^- en utilisant 2 équivalents d' AgTFA dans l'acétonitrile à l'abri de la lumière. Le complexe 19^{PdTFA} est obtenu avec un rendement quantitatif si l'on travaille à une échelle de 100 mg (Figure 149). Si on réalise une montée en échelle, le rendement chute rapidement à 80 %.

Le complexe a été caractérisé par RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F et HRMS. La RMN ^1H ne permet pas d'attester de l'échange, cela a été confirmé par RMN ^{13}C avec l'apparition des pics à 159.8 ppm et 116.7 ppm correspondant au TFA^- et surtout par RMN ^{19}F où l'on observe l'apparition d'un pic à -74 ppm correspondant au TFA^- .

En conclusion nous avons synthétisé avec succès le complexe 19^{PdTFA} avec un rendement acceptable, le complexe a été caractérisé et il peut donc être hétérogénéisé. Pour cela, nous allons développer 2 stratégies : i) une immobilisation par co gélification en procédé sol-gel bien que cette méthode n'ait pas été un succès pour immobiliser le complexe 3^{Pd} , le complexe 14^{PdTFA} est plus stable et pourrait être immobilisé par cette stratégie. ii) une immobilisation par greffage.

4.3.2. Immobilisation du complexe par co-gélification en procédé Sol-Gel.

4.3.2.1. Étude de la stabilité du complexe 19^{PdTFA}

Nous avons vu dans le cas du complexe monoNHC 4^{Pd} (Section 4.2.2.2.) que lorsque l'on a essayé de synthétiser le complexe supporté via un procédé Sol-Gel en suivant les conditions

classiques HCl aqueux à 50 °C le complexe s'est décomposé. Cependant, du fait de sa plus grande stabilité, le complexe bisNHC **19**^{PdTFA} pourrait être compatible avec ces conditions.

Avant d'engager le complexe **19**^{PdTFA} dans la réaction, nous avons voulu vérifier que le complexe était compatible avec les conditions. Pour cela nous avons utilisé son homologue **14**^{PdTFA}.

Le complexe est introduit dans une solution de HCl aqueux (pH = 1.5) et agité 4 h à 50 °C puis il est ensuite filtré, lavé et séché et enfin caractérisé par RMN. Il est important de noter que le milieu réactionnel ne devient pas au noir au cours du temps, ce qui laisse penser que le complexe ne se dégrade pas. La RMN ¹H montre que le complexe reste intact car les deux spectres sont identiques. Cependant, étant donné les conditions réactionnelles qui présentent une quantité importante d'ions chlorures, un échange peut aisément avoir lieu entre ces ions et l'ion TFA⁻. L'analyse RMN ¹⁹F confirme notre hypothèse avec la disparition du pic correspondant au TFA⁻ à -70 ppm. Cette observation a été confirmée par HRMS où la masse exacte du complexe passe de m/z = 772.1707 à m/z = 648.1282, la différence correspondant bien à la substitution de deux TFA⁻ par deux Cl⁻.

4.3.2.2. Synthèse du matériau

Grâce aux résultats de l'expérience précédente, nous pouvons réaliser la synthèse du matériau **BisNHCPd@Silica**^{Sol-Gel}. Pour cela, le complexe **19**^{PdTFA} (1 équivalent) est dissout dans le minimum de DMF puis ajouté à une solution de TEOS (30 équivalents) dans une solution d'HCl aqueux (pH = 1,5). À noter que dans ce cas, aucun agent structurant n'est ajouté car il faudrait purifier le matériau avec une extraction en continu de type Soxhlet ou un traitement à base de pyridine.HCl pour enlever le surfactant. Ceci pourrait conduire à une modification/dégradation de notre complexe mais il est également important de noter que ce type de protocole est difficilement utilisable pour une montée en échelle au kilogramme tel qu'envisagé sur la plateforme Axel'one (partenaire du présent projet européen HCCAT). En effet, il ne faut pas oublier que ce projet vise au développement d'un catalyseur synthétisable à grande échelle, pouvant être mis en formes (extrudés...) et pouvant être utilisé sur une unité pilote au sein du partenaire industriel J&J.

Le mélange réactionnel contenant le précurseur silylé (1 equiv.) et le TEOS (30 equiv.) est agité à température ambiante pendant 3 h pour pré-hydrolyser les fonctions alcoxysilanes en silanols puis le mélange est chauffé à 45 °C, lorsque la température de 45 °C est atteinte une quantité catalytique de NaF est ajoutée pour induire la condensation (Figure 150). Instantanément, un solide beige est obtenu, la suspension est chauffée pendant 3 jours puis le solide est collecté par filtration et lavé avec de l'eau, de l'acétone et de l'éther diéthylique puis séché sous pression réduite avant d'être transféré en boîte à gant. Lors de la synthèse du matériau nous sommes en présence d'un large excès de chlorures conduisant à l'échange des ions TFA⁻ par des ions chlorures sur le palladium comme montré en conditions homogènes. À ce stade, le matériau obtenu diffère de ce que nous visons puisque nous avons démontré que les contre-ions TFA⁻ étaient importants pour l'activité des catalyseurs mais nous avons choisi de ne pas réaliser l'échange inverse car cela requiert l'utilisation d'un sel d'argent (AgTFA) qui pourrait se physisorber sur la surface. De plus, Le matériau étant déjà métallé il n'a pas été nécessaire de passiver la surface.

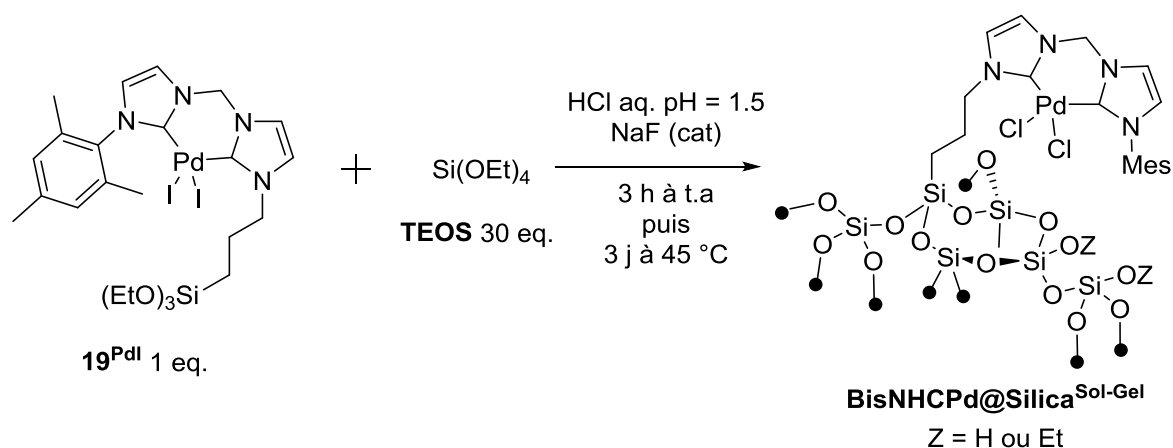


Figure 150 : Immobilisation du complexe 19^{Pd}TFA via Sol-Gel

La synthèse a permis d'obtenir 2 g de matériau après filtration, lavages et séchage sous pression réduite. Le solide a ensuite été caractérisé par adsorption/désorption d'azote à 77K et RMN de l'état solide ¹H, ¹³C et ²⁹Si.

Par adsorption/désorption d'azote, on obtient une surface spécifique de 405 m²/g et un diamètre de pore de 9.6 nm. La surface spécifique obtenue est très correcte et ce même en n'utilisant pas d'agent structurant et se situe dans les standards des SBA-15 après fonctionnalisation. L'isotherme obtenu est de type IV ce qui correspond bien à un matériau

mésoporeux, comme espéré. Pour ce qui est du diamètre de pores, nous nous situons aussi dans les standards de la littérature, cependant la distribution est un peu large dans notre cas comparé à une silice SBA-15 synthétisée en présence d'un surfactant comme on peut le voir si on compare à la distribution étroite obtenue pour le matériau **NHCPd@Silica^{TMS}** (Figure 137). Ceci est attendu car ce matériau ne présente pas de structuration spatiale du réseau poreux.

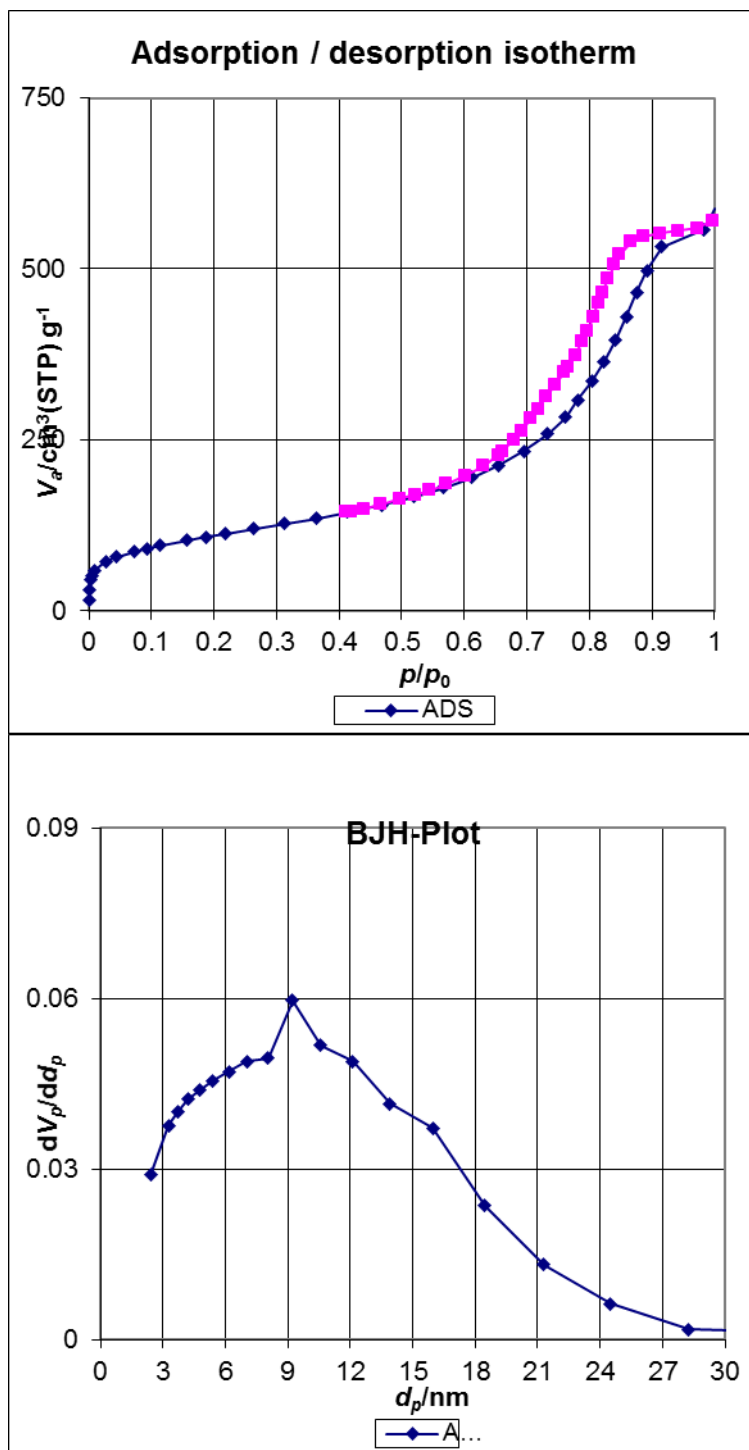


Figure 151 : Analyses de texture du matériau BisNHCPd@Silica^{SolGel} : Isotherme d'adsorption désorption de l'azote (en haut) et distribution des pores du matériau (en bas).

Le matériau a été caractérisé par RMN 1H , ^{13}C , ^{29}Si de l'état solide et les résultats obtenus sont cohérents avec ce qui est attendu.

En RMN ^1H , nous pouvons voir 4 pics correspondants au complexe avec des pics à 1.3, 1.9 et 4.17 ppm correspondant aux protons du bras alkyle et on peut distinguer un épaulement à 7 ppm correspondant aux protons aromatiques.

En RMN CP MAS du ^{13}C , nous observons dans un premier temps les carbones aromatiques de 122 à 136 ppm correspondant au mésityle et à l'imidazolidène. Puis nous pouvons voir les signaux correspondant aux CH_2 en position α du silicium (9 ppm), les CH_2 en position α de l'azote du cycle imidazolidène (51 ppm), quant à ceux, se superposent avec les groupements résiduels Si-OEt et enfin les substituants méthyles du mésityl et les CH_2 en position β du silicium (17 à 25 ppm). Du fait de l'environnement pauvre en hydrogène autour du carbène, celui-ci n'est pas observable par une analyse de RMN de l'état solide CPMAS ^{13}C de routine.

4.3.3. Immobilisation du complexe par greffage

Afin de greffer notre complexe, nous avons utilisé l'AEROSIL 200 d'Evonik comme support. La silice a été préparée comme présenté précédemment (paragraphe 4.2.2.3.). Une quantité choisie complexe est ajouté à une suspension du matériau dans le toluène puis chauffé à 120 °C pendant 48 h afin d'obtenir une charge en palladium de 1 % en poids. Nous avons de nouveau étudié l'effet de l'ajout d'une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique (APTS) sur l'efficacité du greffage. Les matériaux obtenus seront notés **BisNHCPd@Silica^{G1}** (pas d'acide) et **BisNHCPd@Silica^{G2}** (avec acide) par analogie avec les matériaux précédents (Figure 152).

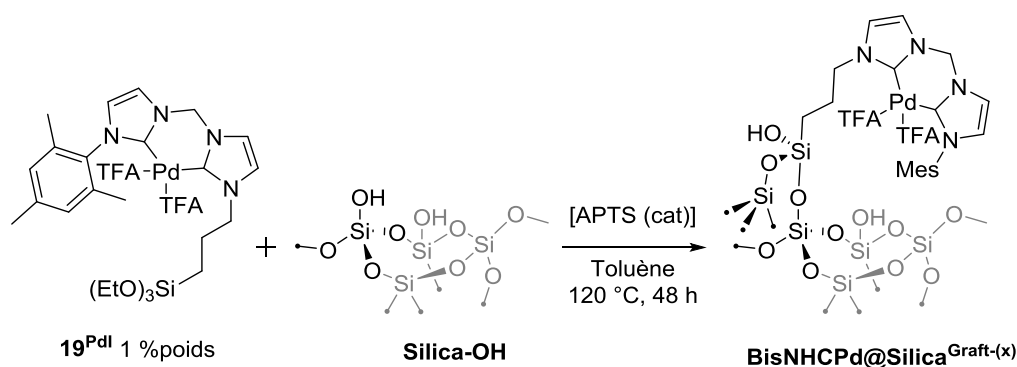


Figure 152 : Stratégie de greffage du complexe 19^{Pd} sur silice

Après filtration sous atmosphère inerte, lavages au toluène et à l'éther diéthylique, le matériau a été séché sous pression réduite à 120 °C pendant une nuit avant d'être transféré en boîte à

gant pour stockage. Les deux matériaux ont été caractérisés par spectroscopie Infra-Rouge (DRIFT) puis par analyse élémentaire et enfin par RMN de l'état solide ^1H , ^{13}C et ^{29}Si .

Les spectres obtenus pour chacun des matériaux sont présentés en Figure 153.

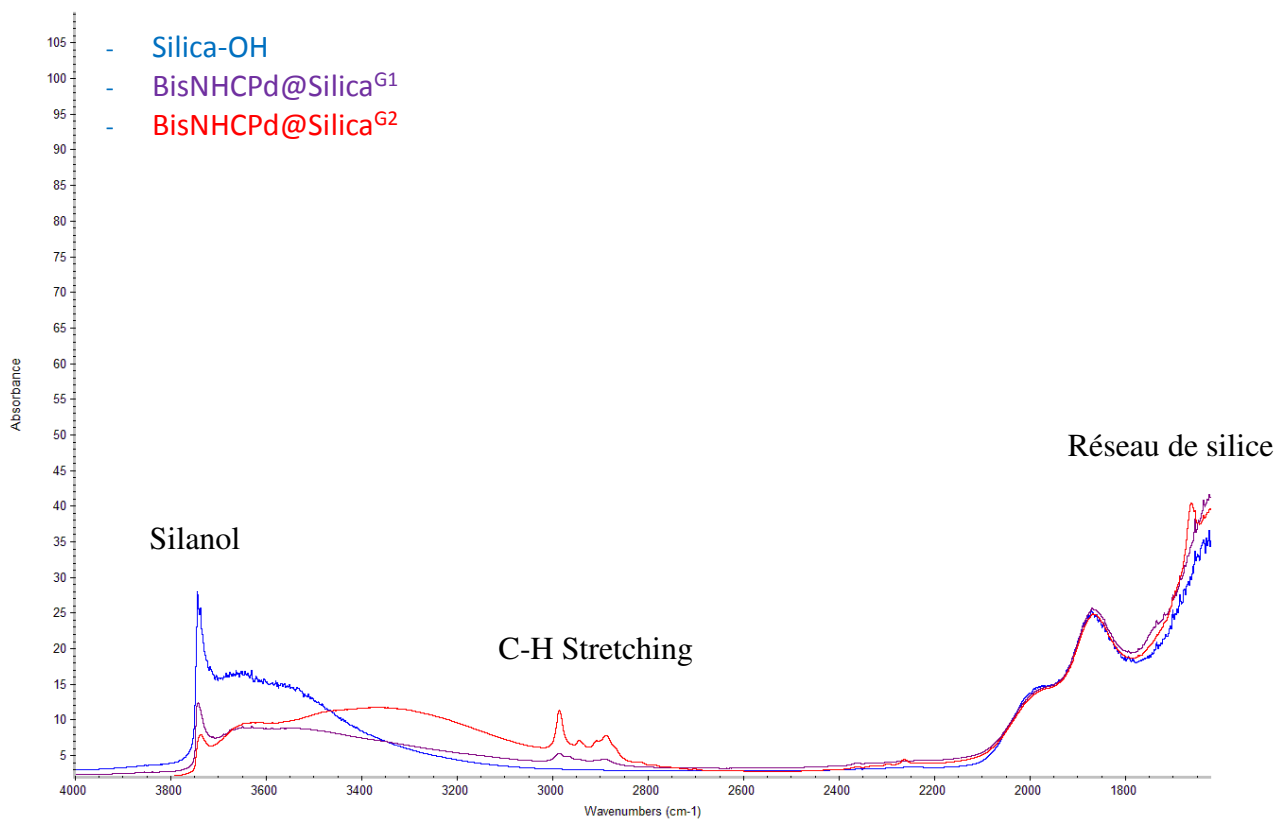


Figure 153 : Spectre DRIFT des différents matériaux. en bleu : le matériau avant greffage; en violet : le matériau après greffage sans acide; en rouge : le matériau après greffage avec acide.

En comparant les trois spectres, on voit l'apparition de bandes entre 2600 et 2900 cm^{-1} et la baisse en intensité de la bande correspondant aux Si-OH vers 3200 - 3500 cm^{-1} . Nous pouvons alors conclure que le greffage a été effectif.

Dans les spectres violet (**BisNHCPd@Silica^{G1}**) et rouge (**BisNHCPd@Silica^{G2}**), nous pouvons remarquer que la bande correspondant aux Si-OH est présente mais avec une intensité diminuée par rapport à la courbe bleu ce qui signe que les silanols ont été consommés lors de la réaction de greffage ce qui nous indique de manière qualitative que le complexe a été greffé. Cette supposition est confirmée par l'apparition de bandes entre 2800 et 3000 cm^{-1} correspondantes au C-H stretching du ligand. Lorsque l'on compare les deux

spectres après greffage, on voit comme pour le cas du complexe monoNHC on a plus forte intensité de bandes entre 2800 et 3000 cm^{-1} lorsqu'une quantité catalytique d'acide est utilisée. Cela nous donne l'information qualitative qu'une plus grande quantité de complexe semble avoir été greffée en présence d'acide.

Pour confirmer nos observations et avoir une analyse quantitative sur le pourcentage de complexe greffé, les solides ont été envoyés en analyse élémentaire. Les résultats obtenus sont exprimés dans le Tableau 19.

Tableau 19 Résultats d'analyse élémentaire des matériaux greffés.

Echantillon	Conditions	Pd (poids/poids) attendu	Pd (poids/poids) expérimental ^a
BisNHCPd@Silica ^{G1}	Sans acide	1.0 %	0.52 %
BisNHCPd@Silica ^{G2}	Avec acide	1.0 %	1.23 %

^a Résultats basés sur les résultats d'analyse élémentaire

Les résultats d'analyse élémentaire confirment nos observations c'est-à-dire que l'addition d'une quantité catalytique d'acide permet d'avoir une complète incorporation du complexe sur le matériau avec 1.23 % massique de palladium obtenue vs 0.52 % massique lorsque l'on n'utilise pas d'acide.

En complément des analyses DRIFT et des analyses élémentaires, la RMN du ^{13}C a été réalisée afin de confirmer l'immobilisation du complexe désiré. Le spectre RMN CP MAS ^{13}C (Figure 154) atteste de cette formation car les signaux correspondant au fragment imidazolidène, au fragment mésityle et au fragment propyle sont observés : les carbones aromatiques (122-136 ppm, imidazolidène + mésityle), les CH_2 en position α du silicium (1.5 ppm), les CH_2 en position α de l'azote du cycle imidazolidène (62 ppm) et le CH_2 connectant les deux unités NHC (63 ppm), quant à eux, se superposent avec les groupements résiduels Si-OEt et enfin les substituants méthyles du mésityle et les CH_2 en position β du silicium (17 à 25 ppm). Du fait de l'environnement pauvre en hydrogène autour du carbène, celui-ci n'est pas observable par une analyse de RMN de l'état solide CPMAS ^{13}C de routine.

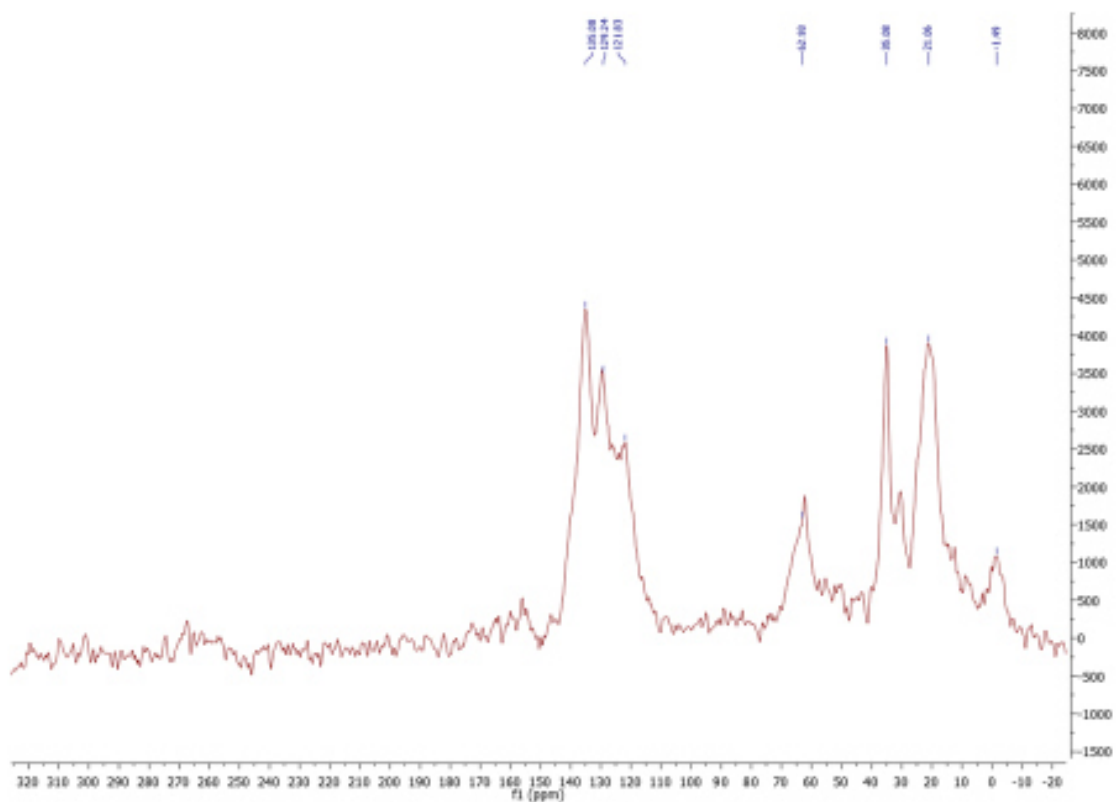


Figure 154 : RMN CP MAS ^{13}C du catalyseur BisNHCPd@Silica^{G2}

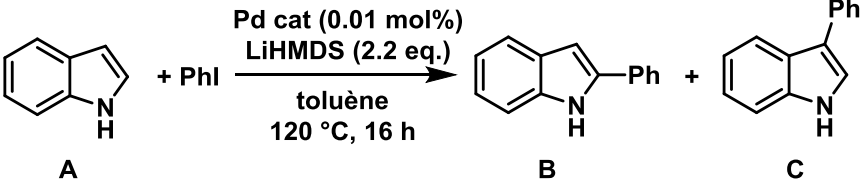
Suite aux différentes caractérisations, nous avons retenu le matériau **BisNHCPd@Silica^{G2}** pour l'évaluation catalytique, car il présente le taux de greffage le plus proche de ce qui a été recherché, à savoir 1 % massique.

4.4. Tests catalytiques

4.4.1. C3 arylation de l'indole

L'activité catalytique des matériaux a été évaluée en réaction de C3-arylation de l'indole selon les conditions que nous avons développées.¹⁷ Les conditions de réaction sont les suivantes : l'indole (0.5 mmol) réagit avec l'iodobenzène (0.6 mmol) en présence de LiHMDS comme base (2.2 eq.) et de dodécane (standard interne) au reflux du toluène en présence de 0,01 mol% de Pd. Les résultats obtenus à 16 h sont comparés à ceux obtenus pour le complexe moléculaire **14**^{PdTFA} en conditions homogènes et sont présentés dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Tests catalytiques à 16 h



Reaction scheme: Indole (A) + PhI $\xrightarrow[\text{120 } ^\circ\text{C, 16 h}]{\text{Pd cat (0.01 mol\%), LiHMDS (2.2 eq.)}}$ 3-phenylindole (B) + 2-phenylindole (C)

#	Catalyseur	Charge catalytique	Conversion	TON vers C	Selectivity vers C
1	Pd(OAc) ₂	0.01 mol%	45 %	4500	100 %
2	14 ^{PdTFA}	0.01 mol%	19 %	1900	100 %
3	NHCPd@Silica ^{G2}	0.01 mol%	18 %	1800	100 %
4	BisNHCPd@Silica ^{Sol-gel}	0.01 mol%	8 %	800	100 %
5	BisNHCPd@Silica ^{G2}	0.01 mol%	20 %	2000	100 %

^a Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de LiHMDS, 0.01 mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène. A reflux pendant 16 h.

Les tests catalytiques réalisés avec les deux matériaux permettent de discriminer assez facilement la meilleure stratégie d'immobilisation du complexe. En effet, en comparant les entrées 4 et 5, on voit que la stratégie Sol-Gel donne une conversion très inférieure au catalyseur obtenu par greffage (8 % contre 20 %). Cette faible activité peut être due au fait qu'une partie du palladium est coincée dans les murs de la silice et par conséquent non accessible tandis que le greffage permet d'avoir la totalité du palladium accessible pour la catalyse car en surface du matériau support.

Si l'on compare maintenant le matériau **BisNHCPd@Silica^{G2}** avec le complexe **14^{PdTFA}** (entrées 2 et 5), on voit que la même activité est obtenue avec 20 % de conversion et 100 % de régiosélectivité, ce qui montre que la stratégie d'hétérogénéisation est appropriée.

De plus, le test après 16 h de réaction ne permet pas de mettre en évidence un gain de performances dû à l'hétérogénéisation du complexe puisqu'une activité équivalente à celle du matériau **NHCPd@Silica^{G2}** est obtenue (entrées 3 vs 5).

Enfin, si l'on compare le matériau **BisNHCPd@Silica^{G2}** et les conditions sans ligands que nous avons décrites, on voit que la conversion est bien inférieure à 16 h de réaction avec 45 % pour le palladium acétate contre 20 % pour le matériau. Ce résultat montre que le complexe supporté est plus lent que le l'acétate de palladium mais cela ne préjuge en rien des résultats concernant la productivité de ces deux complexes à plus long temps de réaction.

Pour mettre en évidence l'intérêt de supporter sur silice un complexe BisNHC nous avons réalisé des tests catalytiques à 72 h. En effet, nous avons vu dans la section 4.2.3. de ce chapitre que le complexe monoNHC se désactive juste après 16 h et que le Pd(OAc)₂ a déjà atteint un plateau de conversion au bout de 16h. Les résultats des tests catalytiques sont présentés dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Tests catalytiques à 72 h

Reaction scheme: Indole (A) + PhI $\xrightarrow[\text{toluène, 120 °C, 72 h}]{\text{Pd cat (0.01 mol\%), LiHMDS (2.2 eq.)}}$ 2-Phenylindole (B) + 3-Phenylindole (C)

#	Catalyseur	Charge catalytique	Conv. à 16 h	Conv. à 72 h	TON vers C	Sélectivité vers C
1	Pd(OAc) ₂	0.01 mol%	45 %	45 %	4500	100 %
2	14 ^{PdTFA}	0.01 mol%	19 %	75 %	7500	100 %
3	NHCPd@Silica ^{G2}	0.01 mol%	18 %	25 %	2500	100 %
4	BisNHCPd@Silica ^{Sol-Gel}	0.01 mol%	8 %	20 %	2000	100 %
5	BisNHCPd@Silica ^{G2}	0.01 mol%	20 %	72 %	7200	100 %

^a Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de LiHMDS, 0.01 mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène. A reflux pendant 72 h.

Dans un premier temps si on regarde l'entrée 4, on voit que le catalyseur est toujours légèrement actif après 16 h, la faible activité de **BisNHCPd@Silica^{Sol-Gel}** n'est pas forcément due à la désactivation du complexe mais à l'accès restreint au palladium qui est coincé dans la charpente silicique. On peut donc noter que la stratégie Sol-Gel n'est pas une méthode efficace pour immobiliser notre catalyseur car on obtient une conversion inférieure de plus de 50 % comparé au catalyseur obtenu par greffage (entrée 5).

Si on compare maintenant les entrées 3 et 4, on voit que le catalyseur obtenu par Sol-Gel est moins actif que le catalyseur MonoNHC **NHCPd@Silica^{G2}** car on obtient une conversion de 20 % comparé aux 25 %. Cependant on peut noter que le matériau **BisNHCPd@Silica^{SolGel}** atteint une conversion de 56 % après 7 jours de réaction ce qui montre que le complexe est plus stable dans le temps.

Les résultats obtenus après 72 h de réaction montrent que le matériau **BisNHCPd@Silica^{G2}** a le même comportement que le complexe homogène **14^{PdTFA}** puisque il y a une évolution de la conversion après 16 h de réaction et on obtient des conversions supérieures aux conditions sans ligands (entrées 5 vs 1). De plus, le matériau **BisNHCPd@Silica^{G2}** a permis d'obtenir des conversions équivalentes (72 % vs 75 %) à celles du complexe homogène tout en gardant une sélectivité complète vers la C-3 (entrée 5 vs 2). De nouveau, on voit que l'immobilisation n'a pas permis d'augmenter l'activité du catalyseur cependant le catalyseur est très actif.

En conclusion, la stratégie d'immobilisation du catalyseur par greffage est très prometteuse car elle permet d'accéder à un matériau plus actif que les conditions sans ligand développées et plus stable que le complexe supporté **NHCPd@Silica^{G2}**. Néanmoins, des expériences complémentaires sont requises pour s'assurer que le catalyseur résiste à la lixiviation du palladium et les expériences doivent être réalisées en suivant les bonnes pratiques décrites par Scott que nous avons énoncées dans la section 1.3.1.¹⁸

4.4.2. Tests de résistance à la lixiviation

Pour réaliser les tests de résistance à la lixiviation nous avons réalisé deux expériences différentes : i) la première est le test de filtration à chaud appelé aussi « split test » (ou « hot filtration test ») et ii) le test de filtration à froid.

4.4.2.1. Filtration à chaud

Le test de filtration à chaud est une expérience qui consiste à filtrer le catalyseur après un temps donné puis poursuivre la réaction avec le filtrat.

Dans les faits, trois choses peuvent arriver. Après filtration on peut observer une conversion du filtrat ce qui signifie que du palladium a lixivié en solution et a catalysé la réaction donc des espèces solubles catalytiquement actives sont présentes lors de la réaction de catalyse. Dans le second cas on n'observe pas de conversion mais cependant cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de palladium relargué en solution. En effet, il peut arriver que le palladium soit présent mais sous une forme non active et donc non détectable par un simple test catalytique. Et enfin, le dernier cas, qui est le cas idéal où le catalyseur synthétisé est parfaitement hétérogène et donc le palladium ne va pas en solution ce qui est mis en évidence à l'aide d'un test catalytique et d'une titration ICP du palladium.

Afin de pouvoir évaluer nos catalyseurs nous avons réalisé l'expérience suivante, un test catalytique est lancé puis, au bout de 30 minutes à compter de la complète solubilisation des réactifs, le catalyseur est filtré sous atmosphère inerte et le filtrat est de nouveau chauffé à 120 °C pendant 16 h. Nous avons choisi de réaliser la filtration à un court temps de réaction (30 min) afin d'être dans des conditions où la conversion est encore faible ($\approx 10\%$). En fin de réaction, la conversion est évaluée et un échantillon du milieu réactionnel est envoyé pour titration du palladium via ICP (Figure 155).

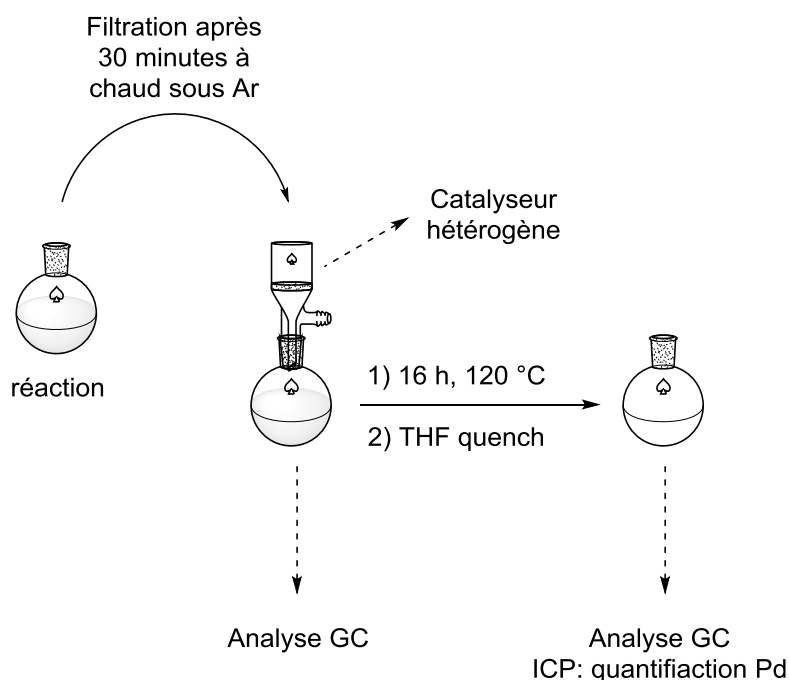


Figure 155 : Expérience de filtration à chaud

Les conditions de la réaction ont été légèrement modifiées en comparaison des tests précédents, une charge catalytique supérieure a été utilisée afin d'obtenir des conversions supérieures et discriminer les matériaux. La conversion exprimée à $t = 0$ correspond à la conversion juste après filtration et celle à $t = 16$ h correspond à la durée d'un test catalytique classique. Les résultats sont présentés dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Résultats en catalyse des matériaux pour les tests de filtration à chaud.

#	Catalyseur	Charge catalytique	Conv. à $t = 0$	Conv. à $t = 16$ h	Traces de Pd (ppm)
1	BisNHCPd@Silica ^{Sol-Gel}	0.05 mol%	1 %	2 %	/
2	BisNHCPd@Silica ^{G2}	0.05 mol%	9 %	11 %	/
3	BisNHCPd@Silica ^{G2}	0.05 mol%	8 %	10 %	/

4	BisNHCPd@Silica ^{G2}	0.05 mol%	9 %	10 %	8
---	-------------------------------	-----------	-----	------	---

^a Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de LiHMDS, 0.05 mol% de catalyseur de Pd dans 4 mL de toluène.

Nous avons réalisé les tests de filtration à chaud pour les deux matériaux synthétisés, nous avons vu qu'après la filtration des catalyseurs la conversion n'évolue que très peu (entrées 1 et 2). Ce résultat nous permet de dire que le ligand BisNHC semble stabiliser fortement le palladium et assure son maintien sur le matériau. La reproductibilité ce bon résultat avec le catalyseur **BisNHCPd@Silica^{G2}** a été confirmée en réalisant l'expérience deux fois supplémentaires et nous avons mis en évidence qu'une fois le catalyseur filtré la conversion s'arrête (entrées 2 à 4).

Cependant comme nous l'avons énoncé précédemment, une absence de conversion ne signifie pas qu'il n'y a pas de palladium en solution, celui-ci peut être présent sous une forme non active en catalyse et donc indétectable par un simple test catalytique.

Le filtrat d'un des tests catalytiques est envoyé en analyse ICP pour doser les traces de palladium (entrée 4). Les analyses ont révélées la présence de 8 ppm de palladium après filtration ce qui est en dessous de la limite imposée par l'Agence Médicinale Européenne.

En conclusion, nous avons synthétisé un catalyseur très actif et très robuste qui permet d'obtenir des TON de 7500 tout en étant résistant à la lixiviation avec seulement 8 ppm de métal en solution.

Afin de compléter l'étude sur la robustesse du catalyseur nous avons réalisé des tests de filtration à froid.

4.4.2.2. Filtration à froid

Les tests de filtration à froid sont réalisés en parallèle des filtrations à chaud car des travaux précédents ont déjà montré que des systèmes à priori hétérogènes sont en fait soumis à un mécanisme dit de « release and catch ». ¹⁹ De plus, des précédents dans la littérature existent avec des systèmes palladium/NHC pour des réactions de type Heck ^{20, 21} et Suzuki ^{22, 23} qui mettent en évidence ce phénomène. Le mécanisme de release and catch est présenté dans la Figure 156. Ce phénomène consiste en un relargage du palladium lors de la réaction qui se

retrouve en solution et réalise la catalyse ²⁴ puis, en fin de réaction, le palladium est de nouveau capté par le support lors du refroidissement du milieu réactionnel ou lorsqu'il n'y a plus assez de réactifs pouvant maintenir le palladium en solution sous la forme d'un complexe soluble.

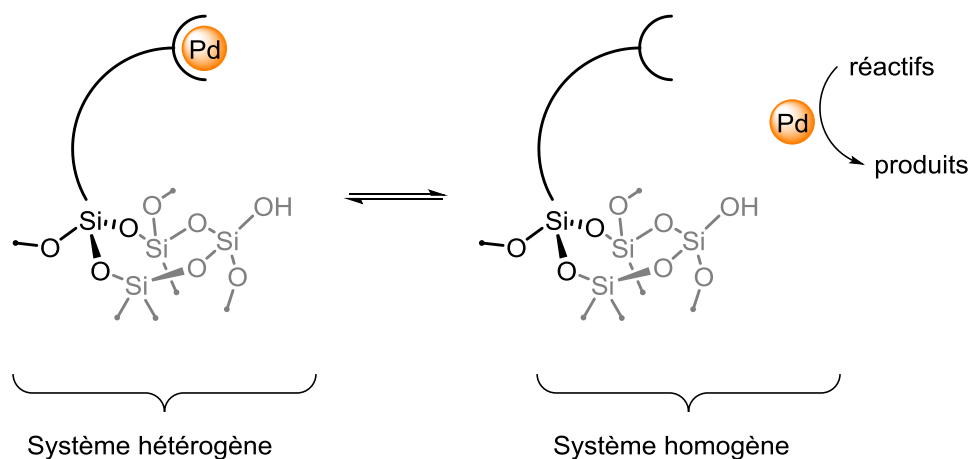


Figure 156 : Mécanisme de release and catch observable en catalyse hétérogène.

Afin d'étudier s'il est possible de réduire la quantité de palladium en solution en fin de réaction, nous avons réalisé l'expérience suivante : un test catalytique est lancé puis, en fin de réaction, le milieu est neutralisé et agité 1 h à froid pour laisser le temps au palladium d'être recapté par le matériau. La conversion obtenue est mesurée par GC-MS et un échantillon de la solution est envoyée en analyse ICP-MS pour quantifier le palladium en solution (Figure 157).

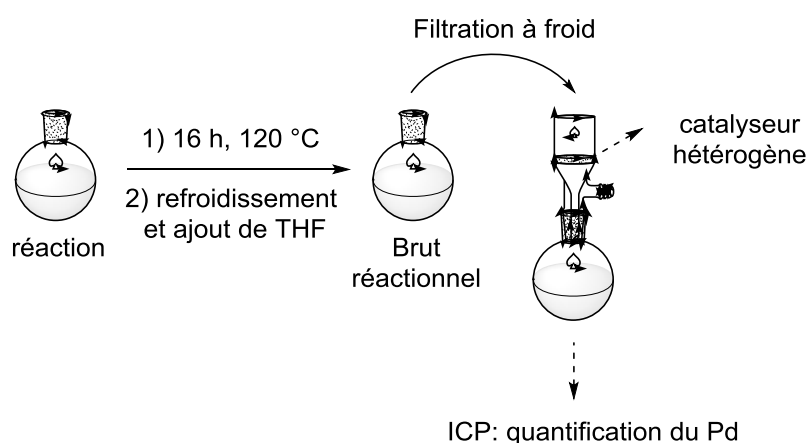


Figure 157 : Expérience de filtration à froid

Nous nous sommes dans un premier temps posé la question sur le traitement à réaliser en fin de réaction, nous formons un sel de lithium du 3-phénylindole qui nécessite l'utilisation d'un solvant protique pour le neutraliser. De plus, la silice est sensible aux conditions basiques et nous sommes en présence d'une base forte (LiHMDS) qui peut altérer le matériau (dissolution de la silice) et engendrer une lixiviation métallique supplémentaire. En effet, lorsque nous avons fait un test de résistance du matériau en suspension dans de l'eau en présence de LiHMDS une perte de masse de 75 % du matériau a été observée. Nous avons alors pensé utiliser des conditions acides pour le traitement de la réaction et nous avons vu que HCl dans le dioxane permet de récupérer 100 % du matériau engagé mais étant donné la dangerosité du HCl nous avons poursuivi nos recherches pour découvrir que le THF permet de solubiliser le produit final tout en permettant une récupération totale du matériau. C'est ce traitement qui a été choisi pour nos tests (Tableau 23).

Tableau 23 : Comparaison des quantités de palladium obtenues en fin de réaction après filtration à chaud et filtration à froid.

#	Catalyseur	Expérience	Traces de Pd (ppm)
1	BisNHCPd@Silica ^{G2}	Filtration à chaud	8
2	BisNHCPd@Silica ^{G2}	Filtration à froid	22

Si l'on compare le résultat obtenu après filtration à froid (entrée 2) et le résultat obtenu après filtration à chaud (entrée 1) on voit qu'une quantité 3 fois supérieure de palladium en solution est obtenue après refroidissement ce qui est l'opposé de ce à quoi nous nous attendions. De plus avec 22 ppm en solution, nous nous trouvons au-dessus de la limite fixée par l'AME qui est de 20 ppm.

En conclusion nous avons mis en évidence qu'il n'y a pas de mécanisme de release and catch avec notre système. Malgré tout, les résultats de filtration à chaud montrent des résultats encourageants.

L'efficacité des catalyseurs hétérogènes est souvent définie par sa capacité à être recyclé en fin de réaction pour être engagé dans une nouvelle réaction. C'est ce qui a été étudié dans le paragraphe qui suit.

4.4.3. Recyclage du catalyseur

Avant de réaliser les différents recyclages du catalyseur, nous avons dû définir des conditions cohérentes. En effet, pour des raisons de praticité de pesée du catalyseur et afin d'être en mesure de filtrer le catalyseur sans tout perdre, nous devons travailler avec une quantité conséquente de matériau. Nous avons donc décidé de fixer une charge de catalyseur à 0.05 mol% or le TON maximum que nous pouvons obtenir avec cette charge est de 2000 or nous avons montré que le catalyseur est capable d'atteindre des TON de 7500. Par conséquent une réaction de 16 h conduirait à une conversion complète. Nous avons donc fixé le temps de réaction à 5 h.

Tableau 24 : Expériences de recyclage du catalyseur BisNHCPd@Silica^{G2}

Reaction scheme: Indole (A) + PhI $\xrightarrow[\text{120 } ^\circ\text{C, 5 h}]{\text{Pd cat (0.05 mol\%), LiHMDS (2.2 eq.)}}$ 2-phenylindole (B) + 3-phenylindole (C)

#	Catalyseur	Cycle	Charge catalytique	Conversion.	TON	Sélectivité vers C
1	BisNHCPd@Silica ^{G2}	1	0.05 mol%	32 %	640	100 %
2	BisNHCPd@Silica ^{G2}	2	0.05 mol%	31 %	620	100 %
3	BisNHCPd@Silica ^{G2}	3	0.05 mol%	24 %	480	100 %

Nous avons dans un premier temps isolé le catalyseur par filtration sous atmosphère inerte, puis il a été lavé et séché sous pression réduite pendant une nuit avant d'être engagé dans le cycle 2. En faisant cela, nous avons vu que la réaction devenait noire après 4 h de réaction lors du cycle 2. Nous avons ensuite réalisé la même séparation mais sans sécher le catalyseur entre 2 cycles mais la même observation a été faite. Enfin nous avons réalisé la séparation par

canule filtrante en faisant en sorte que le catalyseur soit toujours en suspension dans du toluène, le solide est lavé avec du toluène 3 fois puis un nouveau batch est chargé pour réaliser le cycle suivant.

Si on compare les résultats obtenus, on voit que le catalyseur peut être recyclé 1 fois sans perte de conversion (entrées 1 et 2) avec des conversions de 32 % et 31 % après 5 h de réaction. Puis lors du second recyclage on voit une baisse de la conversion de 31 % à 24 % cependant sans perte de sélectivité vers le produit C. De plus, il est important de noter que lorsqu'on prolonge la réaction jusqu'à 16 h, on obtient une conversion de 64 % ce qui montre que le catalyseur n'est pas inactif, il a juste une cinétique de réaction plus lente probablement dû au relargage du palladium en solution.

En conclusion, nous avons montré que le matériau n'est hélas pas réellement recyclable.

4.5. Conclusion

En conclusion pour ce chapitre, nous avons dans un premier temps réalisé la preuve de concept en immobilisant le complexe 3^{Pd} sur une silice poreuse. Nous avons vu grâce aux caractérisations que le catalyseur hétérogène obtenu par synthèse directe en milieu tensioactif structurant puis coordination du Pd avait les caractéristiques attendue et espérée. Cependant nous avons mis en évidence que la physisorption du précurseur de palladium était quelque chose que nous ne pouvions éviter à cause de la potentielle formation de complexe « ate » sur le matériau. Nous avons alors synthétisé un complexe de palladium immobilisable portant une fonction alcoxysilane et avons réalisé le greffage de celui-ci sur une silice commerciale en présence d'acide. Les tests catalytiques ont montrés que l'immobilisation du complexe sur silice n'a pas permis la stabilisation accrue du centre métallique car nous avons obtenu les mêmes performances catalytiques que le complexe moléculaire en solution avec une désactivation complète du catalyseur après 16 h. de réaction. Cependant, la preuve de concept a été démontrée pour l'immobilisation d'un catalyseur NHC-Pd(II) pour l'arylation régiosélective de l'indole.

Pour remédier au problème de stabilité, nous avons ensuite développé et supporté le complexe 14^{PdTFA} qui porte un ligand BisNHC. Grace aux expériences avec le matériau contenant le complexe monoNHCPd, nous nous sommes directement intéressés à la synthèse d'un complexe BisNHC-Pd(II) comportant une fonction alcoxysilane qui permettra son

immobilisation. À partir du complexe **19^{PdTFA}**, nous avons préparé deux matériaux, un premier par co gélification et un second par greffage. Nous avons vu que le matériau obtenu par procédé Sol-Gel avait une activité faible comparé à celui obtenu par greffage. Ceci est probablement dû à l'encapsulation de complexes de palladium dans la charpente silicique qui empêche l'accès des réactifs aux centres métalliques.

Le matériau obtenu par greffage a montré une activité comparable au complexe homologue en conditions homogènes **14^{PdTFA}** avec un TON de 7500 et une sélectivité de 100 % vers la position 3 de l'indole. On peut noter que l'hétérogénéisation n'a pas amoindri les performances du catalyseur sans pour autant les améliorer non plus.

Nous avons alors testé la résistance à la lixiviation du catalyseur solide en réalisant des tests de filtrations à chaud qui ont permis de mettre en évidence que le complexe est résistant à la lixiviation puisque 8 ppm de palladium sont obtenus en solution. Nous avons espéré réduire la quantité de palladium en solution en laissant le temps au matériau de re-capter le métal en refroidissant. Nous avons alors réalisé un test de filtration à froid et nous avons hélas obtenu une quantité de palladium de 22 ppm en solution après filtration du catalyseur. Néanmoins, le très bon résultat de 8 ppm après filtration à chaud du catalyseur permet de se situer en dessous des limites en palladium dans le produit final imposées par l'AME qui est de 20 ppm. Ce résultat fait de ce matériau un catalyseur approprié pour la synthèse de molécules à très hautes valeurs ajoutées comme les API.

Enfin nous avons montré que le catalyseur n'est pas réellement recyclable (1 seule fois).

4.6 Partie expérimentale

Synthèse du matériau **CIPr@Silica**

Dans un ballon de 1 L, sont dissouts 8.04 g de Pluronic P123 dans 320 mL d'une solution aqueuse de HCl à pH = 1.5 et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 2-3 h à température ambiante.

Dans un second ballon sont introduits 18.24 g de TEOS et 0.97 g d'**IPrSi(OEt)₃** suite à quoi est ajoutée la solution de Pluronic précédemment préparée. La solution est agitée 3 h à

température ambiante puis chauffée à 45 °C dès que la température atteint 42 °C, 0.152 g de NaF sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité 2 jours à 45 °C puis le solide blanc formé est filtré. Le solide est lavé avec un grand volume d'eau (500 mL), d'acétone (500 mL) et d'éther diéthylique (500 mL). Le matériau brut est purifié grâce à une extraction en continu Soxhlet dans l'éthanol chaud pendant 2 jours suite à quoi le solide est filtré et lavé à l'éthanol, l'acétone et éther. Le matériau a ensuite été séché à 120 °C sous pression réduite une nuit.

La poudre a été caractérisé par N₂ absorption et RMN ¹H, ¹³C et ²⁹Si. Les données spectrales sont en accord avec ce qui a été décrit. Erreur ! Signet non défini.

Fonctionnalisation du matériau IPr@Silica : **NHC@Silica**

Dans un ballon équipé avec un condenseur sont introduits 2 g de matériau **IPr@Silica** et 2.8 g de mésitylimidazole dans 40 mL de toluène anhydre. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à 120 °C. Après 3 jours, le mélange est refroidi puis le solide filtré et lavé avec du toluène (120 mL), de l'acétone (120 mL) et de l'éther diéthylique (120 mL). Le solide est une nouvelle fois séché à 120 °C sous pression réduite pour donner le matériau **NHC@Silica**.

La poudre a été caractérisé par adsorption /désorption d'azote et RMN ¹H et ¹³C. Les données spectrales sont en accord avec ce qui a été décrit.

Hydrolyse du matériau : **NHC@Silica^{OH}**

Dans un ballon de 500 mL sont suspendus 2 g de matériau **NHC@Silica** dans 190 mL d'une solution aqueuse d'HCl à 2 M. Le mélange est agité à 45 °C pendant 3 h puis refroidi et filtré avant de le laver avec un grand volume d'eau (500 mL) puis avec de l'acétone (100 mL) et avec de l'éther diéthylique (100 mL). Le solide est ensuite séché à 120 °C sous pression réduite une nuit.

La poudre a été engagée dans la réaction suivante sans être caractérisée.

Passivation du matériau **NHC@Silica^{OH}** : **NHC@Silica^{TMS}**

Dans un Schlenk sous argon sont suspendus 2 g de matériau **NHC@Silica^{OH}** dans 60 mL de toluène puis sont ajoutés 27 mL de triéthylamine sec. Le mélange est agité 5 minutes à température ambiante puis 11.9 mL de bromure de triméthylsilane sont ajoutés au goutte à goutte sur une période de 30 minutes. Après 24 h de réaction, le solide est filtré sous argon et

lavé avec du toluène anhydre (50 mL), puis du méthanol anhydre (50 mL) et enfin de l'éther diéthylique anhydre (50 mL). Le solide a été séché à 120 °C sous pression réduite pendant une nuit avant d'être transféré en boîte à gant.

La poudre a été caractérisé par adsorption /désorption d'azote et RMN ^1H et ^{13}C . Les données spectrales sont en accord avec ce qui a été décrit.

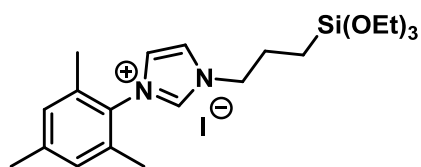
Métalation du matériau NHC@Silica^{TMS} : **NHCPd@Silica^{TMS}**

Dans un tube de Schlenk sont suspendus 200 mg de matériau **NHC@Silica^{TMS}** dans 10 mL de toluène anhydre puis 180 μL d'une solution de KHMDS 0.5 M dans le toluène et agité 30 minutes à température ambiante. Puis une solution de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.2 eq. par rapport au NHC) dans 2 mL de toluène anhydre est ajoutée à la goutte à goutte puis laissé réagir 4 h à température ambiante. Le solide est ensuite filtré sous argon et lavé 4 fois au toluène puis à l'éther diéthylique avant d'être séché sous vide à 120 °C une nuit avant d'être transféré en boîte à gant.

Le matériau a été caractérisé par RMN de l'état solide ^1H , ^{13}C et ^{31}P et analyse élémentaire. Les données spectrales sont en accord avec ce qui a été décrit.

Synthèse de la matrice de silice

15 g de silice fumée hydrophilique de la marque Evonik Aerosil[®] 200 (de surface spécifique 200 m^2/g) ont été suspendus dans le minimum d'eau déionisée pour former un gel. Une fois que le mélange est homogène, le mélange est séché dans une étuve à 100 °C pendant 3 jours puis le solide obtenu a été moulu au moyen d'une machine Krups[®] pour obtenir une poudre qui a été passée au travers d'un tamis de 200 μm pour atteindre la texture attendue. Le matériau a ensuite été séché à 135 °C sous vide pendant 1 nuit puis transféré en boîte à gant.



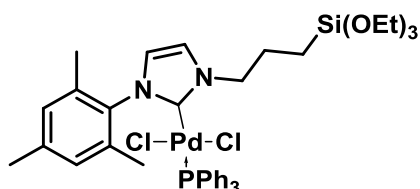
Synthèse du proligand 4

Dans un tube de Schlenk sont dissous 250 mg de mésitylimidazole et 242 mg de NaI dans 10 mL de MeCN anhydre suite à quoi sont ajoutés 388 μ L de chloropropyl triéthoxysilane et le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 16 h. Le solide formé au cours de la réaction est filtré sous atmosphère inerte et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu qui est ensuite repris avec le minimum d'éther anhydre et soniqué pour donner une fine poudre blanche qui est filtrée sous argon et lavé avec de l'éther. Le solide blanc (694 mg, 98 %) est caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C et ESI-HRMS. Le solide étant hygroscopique, il est stocké en boîte à gant.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9.63 (s, 1H, imidazolium), 7.53 (m, 1H, ImH), 7.22 (m, 1H, ImH), 6.99 (s, 2H, arom mésityle), 4.21 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Si), 3.84 (m, 6H, O- CH_2 - CH_3), 2.25 (s, 3H, p- CH_3), 2.08 (m, 8H, o- CH_3 + N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Si), 0.87 (t, 9H, -O- CH_2 - CH_3), 0.43 (t, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Si) ;

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 140.34, 135.96, 133.35, 128.95, 128.24, 123.00, 122.86, 57.73, 51.25, 23.64, 20.23, 17.46, 16.87, 6.00;

HRMS (ES1+): m/z 391.2407, calculé 391.2411.



Synthèse du complexe de palladium (II) 4^{Pd}

Dans un tube de Schlenk en boîte à gant sont introduits le proligand **4** (100 mg, 0.2 mmol), le précurseur de palladium $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (136 mg, 0.2 mmol ; 1 eq.) et le K_2CO_3 (800 mg, 6 mmol, 30 eq.) puis le Schlenk est sorti de la boîte à gant et l'acétonitrile anhydre (20 mL) est ajouté au travers d'un septum puis un condenseur est fixé et le mélange réactionnel est chauffé à 60 °C pendant 16 h. Après refroidissement, la base est filtrée sous argon et lavée avec de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à un tiers puis de l'éther diéthylique est ajouté au goutte à goutte et le complexe précipite sous la forme d'un solide microcristallin jaune très pâle (m = 121 mg, 73 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.55 – 7.27 (m, 15H, PPh_3), 7.13 (s, 1H, ImH), 7.06 (s, 1H, ImH), 6.99 (s, 2H, aromatique mésityl), 4.01 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Si}$), 3.76 (m, 6H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.22 (s, 3H, p- CH_3), 2.03 (m, 8H, o- CH_3 + N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.87 (t, 9H, -O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.43 (t, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Si}$) ;

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 180.3, 139.9, 137.1, 135.9, 134.1, 130.7, 129.9, 128.3, 125.6, 123.5, 57.73, 51.25, 23.64, 20.23, 17.46, 16.87, 6.00 ;

^{31}P NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 15.33 ;

HRMS (ES1+): m/z 794.2043 ($\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{PPdSi}$), calculé 794.2052 ;

Greffage du complexe de palladium (II) 4^{Pd} en présence d'acide : $\text{NHCPd@Silica}^{\text{G2}}$

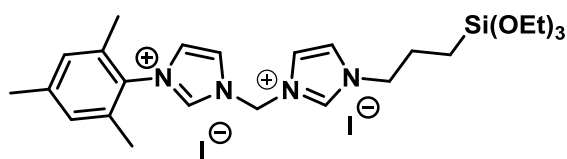
En boîte à gant, 10 mg de complexe 4^{Pd} et 1 g de Silice précédemment préparée sont chargés dans un tube de Schlenk puis le tube est scellé avec un septum puis sorti de la boîte à gant. 20 mL de toluène anhydre sont ajoutés et le mélange est agité 5 minutes. Puis 3 gouttes d'acide para-toluène sulfonique sont ajoutées et le mélange est chauffé à 120 °C pendant 24 h. Le solide est filtré sous argon puis lavé avec un grand volume de toluène anhydre puis avec de l'éther anhydre avant d'être séché sous vide une nuit et transféré en boîte à gant.

Le solide a été caractérisé par DRIFT, RMN de l'état solide ^1H , ^{13}C , ^{31}P et ^{29}Si ainsi que par analyse élémentaire.

Greffage du complexe de palladium (II) 4^{Pd} sans acide : $\text{NHCPd@Silica}^{\text{G1}}$

La même procédure que celle présentée ci-dessus a été utilisée, mais cette fois sans acide.

Le solide a été caractérisé par DRIFT et par analyse élémentaire.



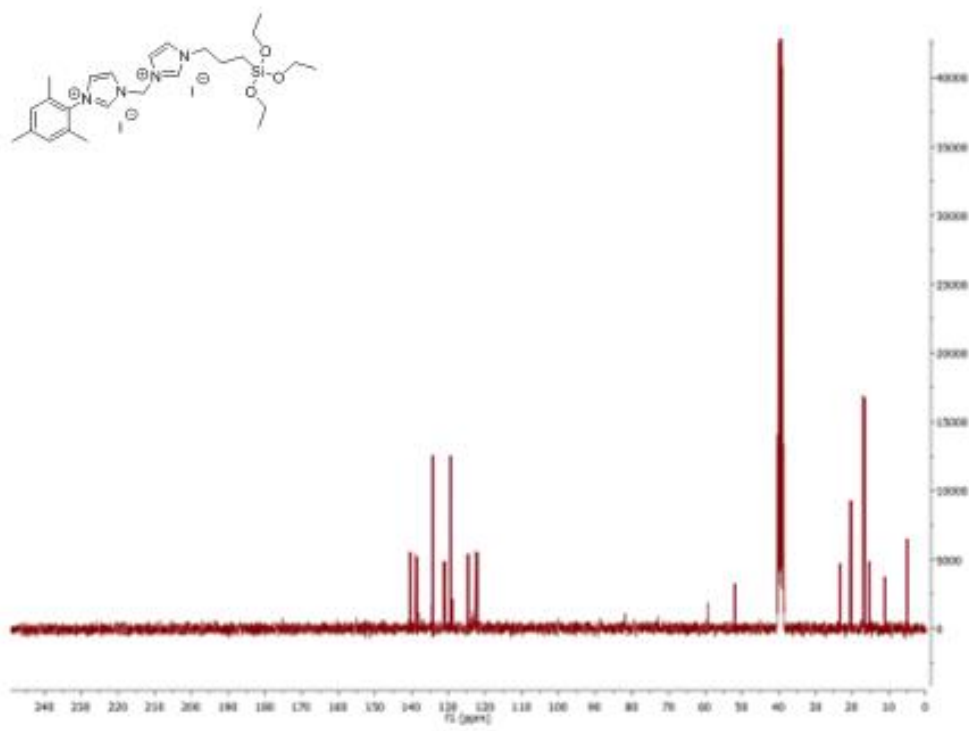
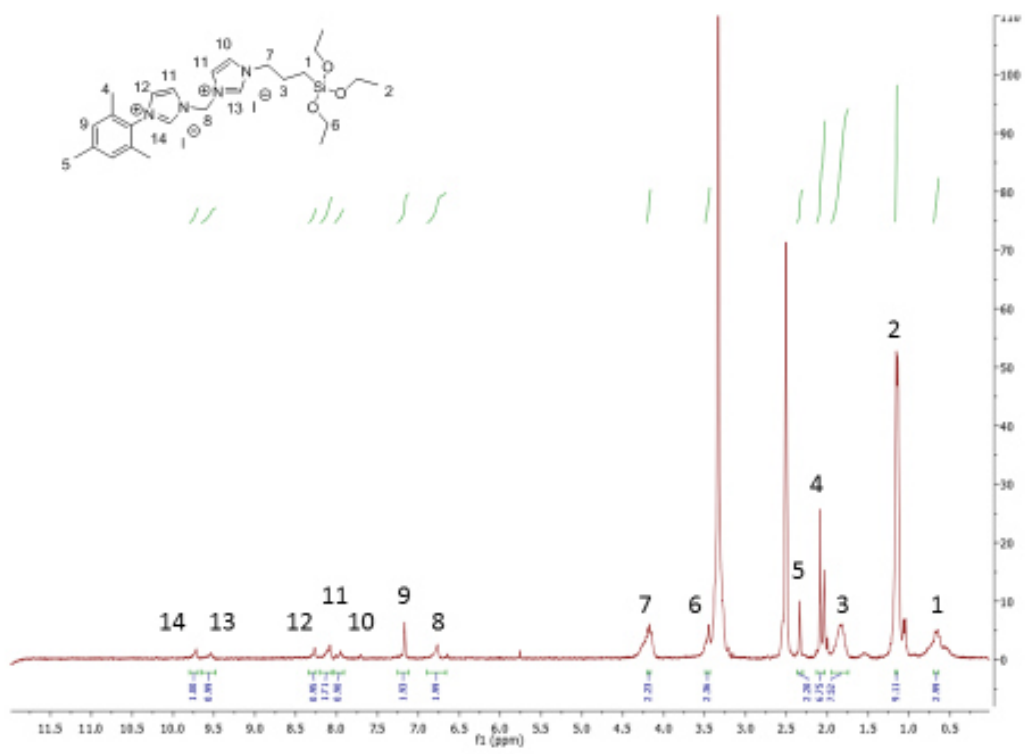
Synthèse du proligand 19.

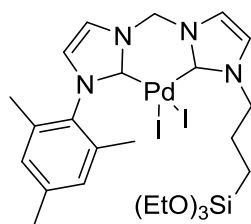
Dans un tube de Schlenk, sont dégazés l'imidazolium/imidazole **13** (250 mg, 0.63 mmol) et le NaI (114 mg, 1.2 eq.) puis le MeCN anhydre (10 mL) et le chloropropyl triéthoxysilane (183 μ L, 1.2 eq.) sont ajoutés au travers d'un septum puis un condenseur est fixé et le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 16 h. Le solide formé au cours de la réaction est filtré sous atmosphère inerte et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu qui est ensuite repris avec le minimum d'éther anhydre et soniqué pour donner une fine poudre blanche qui est filtrée sous argon et lavé avec de l'éther. Le solide blanc (440 mg, 96 %) est caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C et ESI-HRMS. Le solide étant hygroscopique, il est stocké en boîte à gant.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.72 (s, 1H, imidazolium), 9.54 (s, 1H, imidazolium), 8.27 (m, 1H, ImH), 8.10 (m, 2H, ImH), 7.95 (m, 1H, ImH), 7.17 (s, 2H, arom mésityle), 6.77 (s, 2H, N- CH_2 -N), 4.17 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Si), 3.45 (m, 6H, O- CH_2 - CH_3), 2.34 (s, 3H, p- CH_3), 2.06 (m, 8H, o- CH_3), 1.83 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Si), 1.14 (m, 9H, -O- CH_2 - CH_3), 0.66 (t, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Si) ;

^{13}C NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 138.42, 137.78, 137.12, 132.59, 129.11, 127.81, 123.43, 123.01, 123.08, 122.00, 57.31, 51.08, 24.02, 20.61, 17.89, 16.90, 6.57 ;

HRMS (ES1+): m/z 236.1429, calculé 236.1429 ;





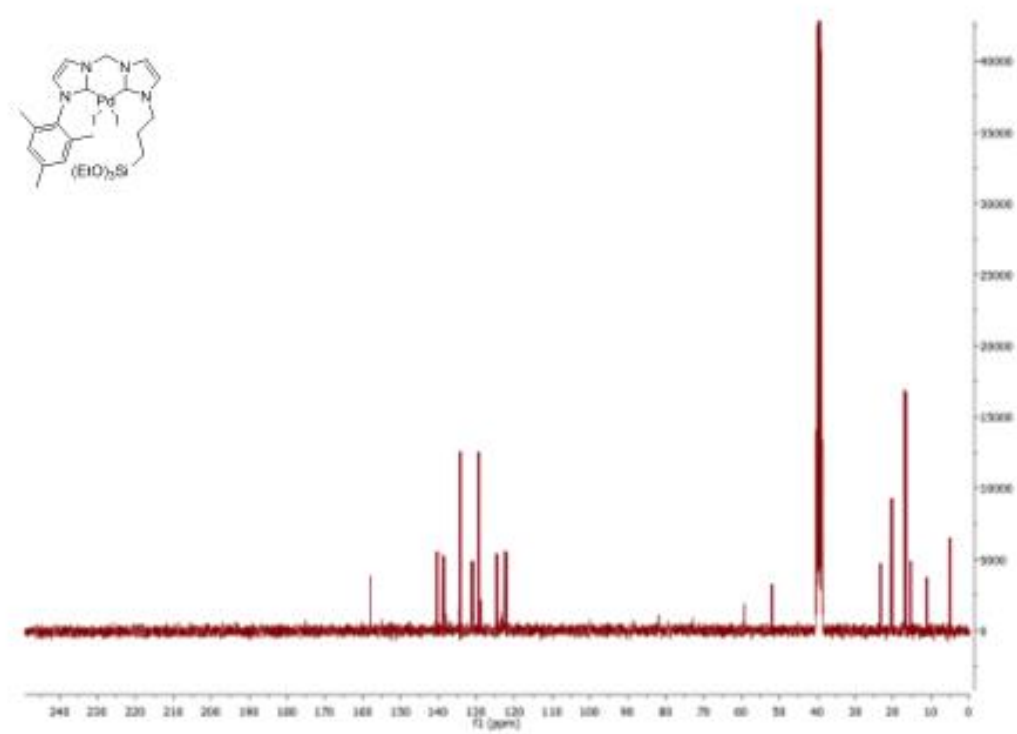
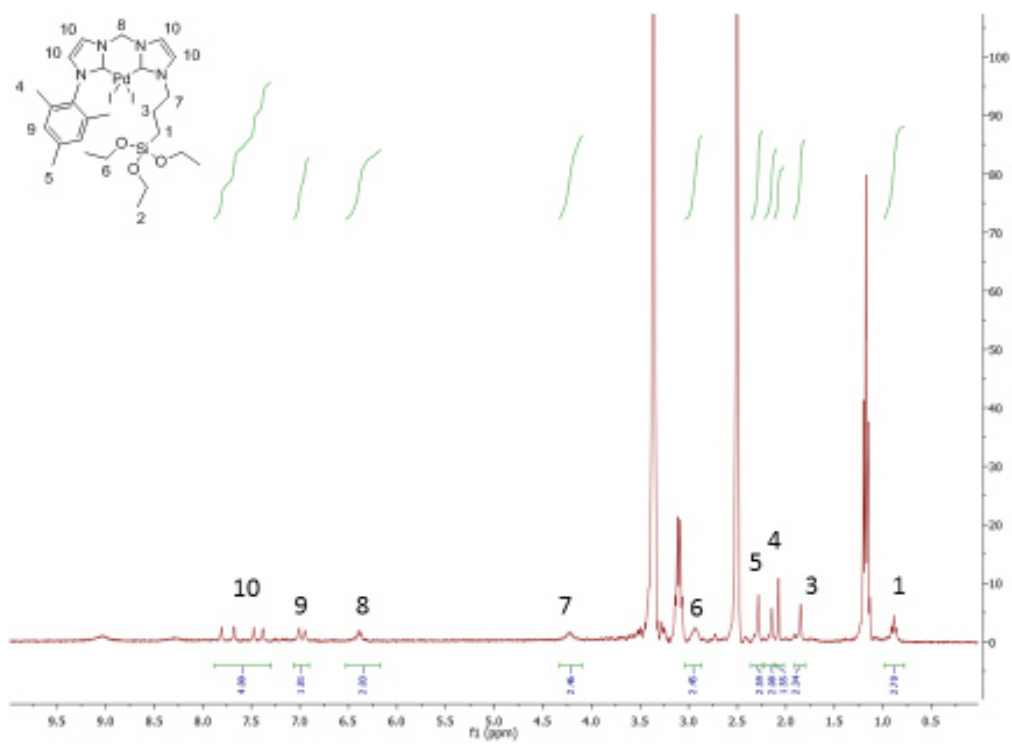
Synthèse du complexe de palladium (II) **19^{PdII}**

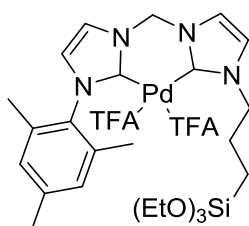
Dans un tube de Schlenk en boîte à gant sont introduits le bis-imidazolium 19 (100 mg, 0.14 mmol) et Pd(OAc)₂ (31 mg, 1 eq.) puis le DMSO anhydre (20 mL) est ajouté au travers d'un septum. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50 °C pendant 3 h jusqu'à observer un changement de couleur du rouge clair au rouge très foncé. Puis le mélange est chauffé à 110 °C pendant 2 h. Le DMSO est ensuite éliminé sous pression réduite en chauffant à 80 °C et le résidu est repris avec le minimum d'éther et filtré sous atmosphère inerte, lavé et séché sous pression réduite avant d'être stocké en boîte à gant et entièrement caractérisé. Le complexe **19^{PdII}** est obtenu sous la forme d'une poudre marron (m = 70 mg, 59 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.81-7.38 (m, 4H, ImH), 7.01 (s, 2H, arom mésityle), 6.40 (s, 2H, N-CH₂-N), 4.22 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.93 (m, 6H, O-CH₂-CH₃), 2.28 (s, 3H, p-CH₃), 2.08 (m, 8H, o-CH₃), 1.85 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.14 (m, 9H, -O-CH₂-CH₃), 0.89 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Si) ;

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 156.89, 138.42, 137.78, 137.12, 132.59, 129.11, 127.81, 123.43, 123.01, 123.08, 122.00, 57.31, 51.08, 24.02, 20.61, 17.89, 16.90, 6.57 ;

HRMS (ES1+): m/z 236.1429, calculé 236.1429 ;





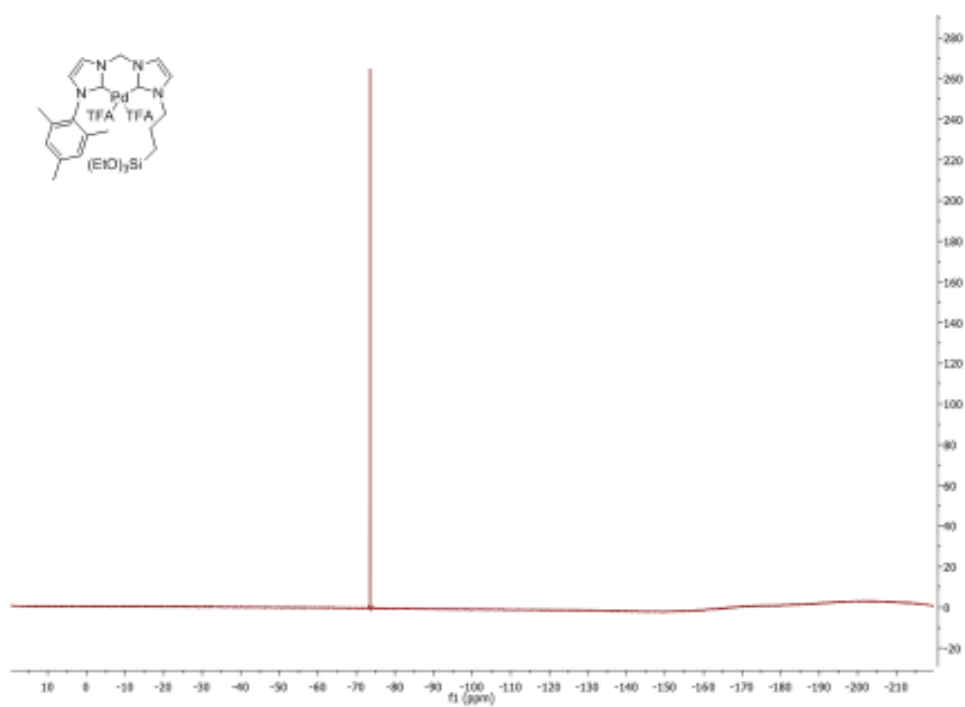
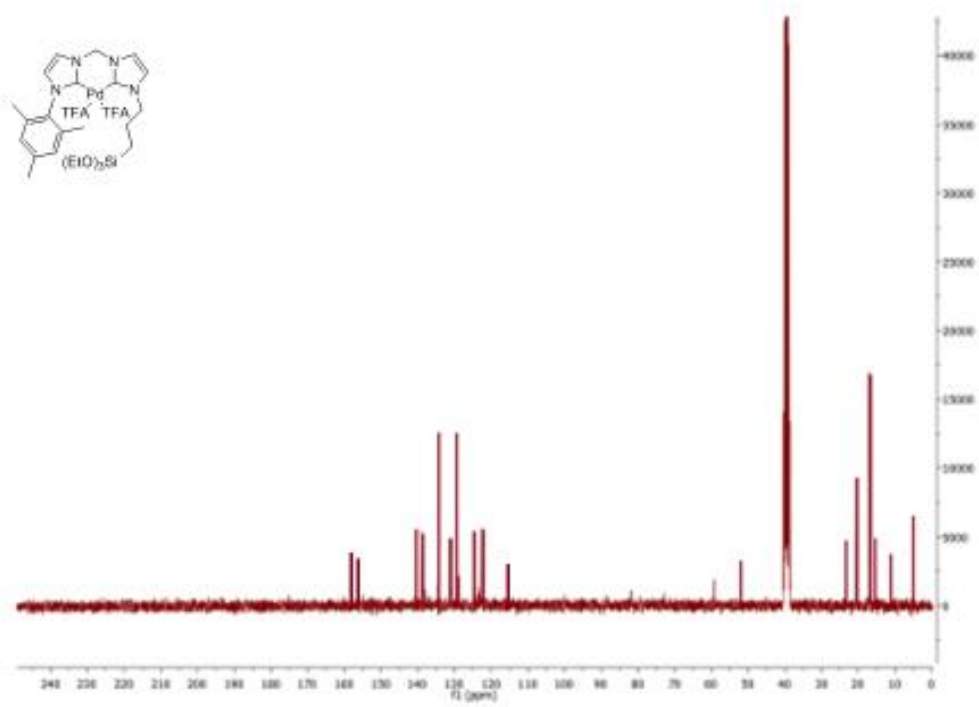
Synthèse du complexe de palladium (II) **19**^{Pd}TFA

Dans un tube de Schlenk en boîte à gant sont introduits le complexe **19**^{Pd} (100 mg, 0.12 mmol) et l'AgTFA (53 mg, 2 eq.) puis l'acétonitrile anhydre (10 mL) est ajouté au travers d'un septum. Le mélange réactionnel est chauffé à 60 °C à l'abri de la lumière pendant 12 h puis le solide formé est filtré sous atmosphère inerte et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec le minimum d'éther diéthylique puis filtré, lavé et séché sous pression réduite avant d'être stockée en boîte à gant. Le solide est obtenu sous la forme d'un solide microcristallin blanc (m = 93 mg, quantitatif).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.81-7.38 (m, 4H, 1mH), 7.01 (s, 2H, arom mésityle), 6.40 (s, 2H, N-CH₂-N), 4.22 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.93 (m, 6H, O-CH₂-CH₃), 2.28 (s, 3H, p-CH₃), 2.08 (m, 8H, o-CH₃), 1.85 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.14 (m, 9H, -O-CH₂-CH₃), 0.89 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Si) ;

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 157.56, 156.33, 139.42, 137.78, 137.12, 132.59, 129.11, 127.81, 123.43, 123.01, 123.08, 122.00, 115.73, 57.31, 51.08, 24.02, 20.61, 17.89, 16.90, 6.57 ;

HRMS (ES1+): m/z 236.1429, calculé 236.1429 ;



Immobilisation du complexe 19^{PdTFA} par Sol-Gel : $BisNHCPd@Silica^{Sol-Gel}$

Dans un ballon est préparée une solution aqueuse de TEOS (30 eq.) dans du HCl (pH = 1.5) puis une solution du complexe 19^{PdTFA} (1 eq.) dans le DMF est ajoutée et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h puis chauffé à 45 °C, température à laquelle est ajoutée le NaF (cat) et le mélange est chauffé à 45 °C pendant 3 jours. Après refroidissement, le solide est filtré puis lavé avec du DMF, de l'eau, de l'acétone et enfin de l'éther diéthylique pour donner un solide brun clair. Le solide est séché sous pression réduite et stocké en boîte à gant puis caractérisé.

Le matériau a été caractérisé par RMN de l'état solide 1H , ^{13}C et ^{29}Si et analyse élémentaire.

Immobilisation du complexe 19^{PdTFA} par greffage sans acide : $BisNHCPd@Silica^{G1}$

En boîte à gant, 10 mg de complexe 19^{PdTFA} et 1 g de Silice précédemment préparée sont chargés dans un tube de Schlenk puis le tube est scellé avec un septum puis sorti de la boîte à gant. 20 mL de toluène anhydre sont ajoutés et le mélange est agité 5 minutes puis le mélange est chauffé à 120 °C pendant 24 h. Le solide est filtré sous argon puis lavé avec un grand volume de toluène anhydre puis avec de l'éther anhydre avant d'être séché sous vide une nuit et transféré en boîte à gant.

Le solide a été caractérisé par DRIFT et analyse élémentaire.

Immobilisation du complexe 19^{PdTFA} par greffage avec acide : $BisNHCPd@Silica^{G2}$

En boîte à gant, 10 mg de complexe 19^{PdTFA} et 1 g de Silice précédemment préparée sont chargés dans un tube de Schlenk puis le tube est scellé avec un septum puis sorti de la boîte à gant. 20 mL de toluène anhydre sont ajoutés et le mélange est agité 5 minutes. Puis quelques milligrammes d'acide para-toluène sulfonique sont ajoutés et le mélange est chauffé à 120 °C pendant 24 h. Le solide est filtré sous argon puis lavé avec un grand volume de toluène anhydre puis avec de l'éther anhydre avant d'être séché sous vide une nuit et transféré en boîte à gant.

Le solide a été caractérisé par DRIFT ainsi que par analyse élémentaire.

Procédure générale pour les tests catalytiques avec K_2CO_3 comme base.

Dans un tube de schlenk équipé avec un barreau aimanté sont introduit indole (0.5 mmol, 59 mg), K_2CO_3 (2.5 equiv., 172 mg) and le complexe (0.025 mmol, 5 mol-%) en boîte à gant. Le tube a été scellé avec septum en silicone et transféré en dehors de la boîte à gant. 4 mL de toluène sec sont introduits via le septum et le mélange est agité pendant 2 minutes. Puis l'iodobenzène (0.6 mmol, 69 μ L, 1.2 equiv.) et le dodécane (quantité connue, standard interne) sont injectés à travers le septum. La réaction a été agitée et chauffée à 120 °C. Après 48 h le mélange réactionnel est quenché avec 2 mL d'eau déminéralisée et la phase aqueuse a été extraite 2 fois avec 4 mL d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont ensuite combinées et lavées avec 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis séché sur $MgSO_4$. Les rendements ont été déterminés en utilisant une GC-FID en utilisant le dodécane comme standard interne.

La même procédure a été utilisée pour le test catalytique à 1 mol% de palladium, seule la quantité de complexe a été adaptée.

Procédure générale pour les tests catalytiques avec LiHMDS comme base.

Les quantités de LiHMDS (2.1 eq., 184 mg) et du complexe (0.01 mol-%, 5 μ mol) sont adaptées, le reste de la procédure reste identique à la procédure décrite ci-dessus.

Procédure générale pour les tests de filtrations à chaud.

Un test catalytique est préparé comme habituellement puis le mélange réactionnel est chauffé à 120 °C, lorsque le mélange réactionnel est complètement limpide, 30 minutes sont comptées. Au bout de 30 minutes, le catalyseur est filtré sous atmosphère inerte et une goutte du filtrat est prélevée et injectée en GC-MS avant que le filtrat soit chauffé à 120 °C pendant 16 h. Après 16 h de réaction la réaction est « quenché » par l'ajout de THF afin de rendre le milieu homogène. La conversion est mesurée par GC-MS et le milieu est concentré sous pression réduite. Une quantité connue du résidu est ensuite envoyée en ICP-MS pour déterminer l'exacte quantité de palladium.

Procédure générale pour les tests de filtration à froid.

Un test catalytique est préparé comme habituellement puis le mélange réactionnel est chauffé à 120 °C pendant 16 h. Après 16 h de réaction la réaction est « quenché » par l'ajout de THF afin de rendre le milieu homogène et agitée à température ambiante pendant 1 h. La

conversion est mesurée par GC-MS et le milieu est concentré sous pression réduite. Une quantité connue du résidu est ensuite envoyée en ICP-MS pour déterminer l'exacte quantité de palladium.

Procédure générale pour les tests de recyclage du catalyseur.

Afin d'être en mesure de recycler le catalyseur il est nécessaire d'avoir assez de matière. Pour cela nous avons réalisé les réactions sur très grande quantité en utilisant 100 mg de catalyseur, les quantités des réactifs ont été adaptées en plus. Une fois préparé comme à l'ordinaire, le mélange réactionnel est chauffé à 120 °C pendant 30 minutes. Au bout de 30 minutes, le milieu réactionnel est refroidi et du THF anhydre est ajouté (20 mL) et le solvant est éliminé par filtration avec une canule filtrante puis le solide est lavé abondamment avec du toluène (60 mL). Puis les réactifs sont introduits une nouvelle fois pour réaliser un nouveau cycle.

Chromatogrammes représentatifs

Tous les chromatogrammes présentés ci-dessous ont été enregistrés en utilisant le même programme de température (température initiale = 55 °C maintenu 1 min ; rampe de température = 15 °C/min jusqu'à 250 °C ; température finale = 250 °C maintenue pendant 20 min).

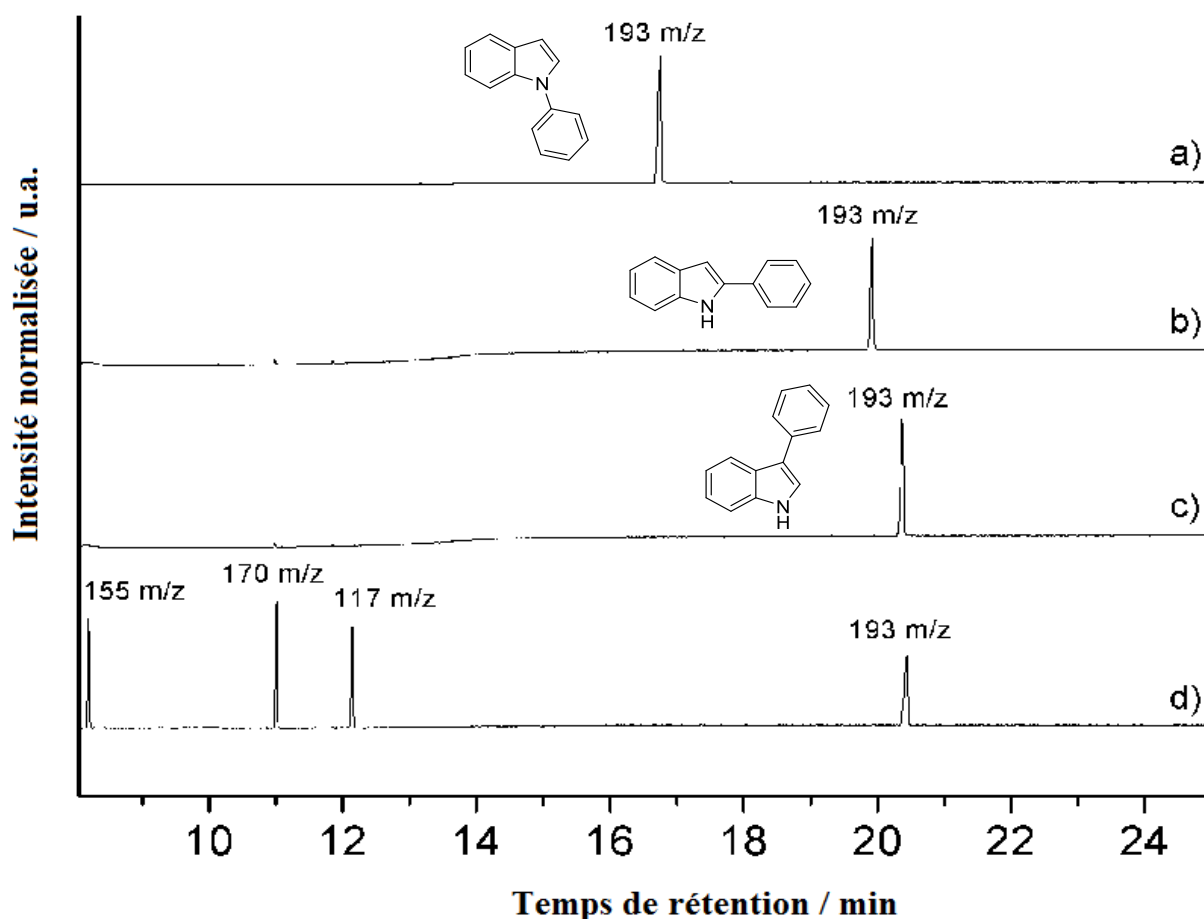


Figure 158 : a) Trace GC-MS du chromatogramme du N-phénylindole pur ($m/z = 193$, $tR = 16.1$ min), b) trace GC-MS du 2-phényl indole pur ($m/z = 193$, $tR = 19.1$ min), c) trace GC-MS du 3-phényl indole pur ($m/z = 193$, $tR = 19.9$ min) et d) trace GC-MS d'un test catalytique : $tR = 8.2$ min (155 m/z , bromobenzène), $tR = 11.0$ min (170 m/z , dodécane), $tR = 12.1$ min (117 m/z , indole), $tR = 20.4$ min (193 m/z , 3-phényl-1H-indole)

4.7 Bibliographie

- Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J. and Fröba, M. Silica-Based Mesoporous Organic–Inorganic Hybrid Materials. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 3216–3251 (2006).
- Baffert, M.; Maishal, T. K.; Mathey, L.; Copéret, C. and Thieuleux, C. Tailored Ruthenium-N-Heterocyclic Carbene Hybrid Catalytic Materials for the Hydrogenation of Carbon Dioxide in the Presence of Amine. *ChemSusChem*, **4**, 1762–1765 (2011).
- Samantaray, M. K.; Alauzun, J.; Gajan, D.; Kavitate, S.; Mehdi, A.; Veyre, L.; Lelli, M.; Lesage, A.; Emsley, L.; Copéret, C. and Thieuleux, C. Evidence for Metal–Surface

- Interactions and Their Role in Stabilizing Well-Defined Immobilized Ru–NHC Alkene Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 3193–3199 (2013).
4. Renom-Carrasco, M.; Mania, P.; Sayah, R.; Veyre, L.; Occhipinti, G.; Gajan, D.; Lesage, A.; Jensen, V. R. and Thieuleux, C. Supported Ru olefin metathesis catalysts via a thiolate tether. *Dalton Trans.*, **48**, 2886–2890 (2019).
 5. Romanenko, I.; Gajan, D.; Sayah, R.; Crozet, D.; Jeanneau, E.; Lucas, C.; Leroux, L.; Veyre, L.; Lesage, A.; Emsley, L.; Lacôte, E. and Thieuleux, C. Iridium(I)/N-Heterocyclic Carbene Hybrid Materials: Surface Stabilization of Low-Valent Iridium Species for High Catalytic Hydrogenation Performance. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 12937–12941 (2015).
 6. Conley, M. P.; Drost, R. M.; Baffert, M.; Gajan, D.; Elsevier, C.; Franks, W. T.; Oschkinat, H.; Veyre, L.; Zagdoun, L.; Rossini, A.; Lelli, M.; Lesage, A.; Casano, G.; Ouari, O.; Tordo, P.; Emsley, L.; Copéret, C. and Thieuleux, C. A Well-Defined Pd Hybrid Material for the Z -Selective Semihydrogenation of Alkynes Characterized at the Molecular Level by DNP SENS. *Chem. - Eur. J.*, **19**, 12234–12238 (2013).
 7. Alauzun, J.; Mehdi, A.; Reye, C. and Corriu, R. Direct synthesis of ordered mesoporous silica containing iodopropyl groups. A useful function for chemical modifications. *New J. Chem.*, **31**, 911 (2007).
 8. Zhao, X. S.; Lu, G. Q.; Whittaker, A. K.; Millar, G. J. and Zhu, H. Y. Comprehensive Study of Surface Chemistry of MCM-41 Using ²⁹Si CP/MAS NMR, FTIR, Pyridine-TPD, and TGA. *J. Phys. Chem. B.*, **101**, 6525–6531 (1997).
 9. Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M., Pérez-Ferreras, S. and Sánchez, F. Heterogenized Gold(I), Gold(III), and Palladium(II) Complexes for C-C Bond Reactions. *Synlett*, 1771–1774 (2007).
 10. Dastgir, S.; Coleman, K. S. and Green, M. L. H. Heterogenised N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, characterisation and application for hydroformylation and C–C bond formation reactions. *Dalton Trans.*, **40**, 661–672 (2011).
 11. Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. and Yus, M. Multicomponent Synthesis of 1,2,3-Triazoles in Water Catalyzed by Copper Nanoparticles on Activated Carbon. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 3208–3214 (2010).

12. Borja, G.; Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Parella, T.; Cattoën, X. and Wong Chi Man, M. Recyclable Hybrid Silica-Based Catalysts Derived from Pd-NHC Complexes for Suzuki, Heck and Sonogashira Reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 3625–3635 (2012).
13. rilla, M.; Borja, G.; Pleixats, R.; Wong Chi Man, M.; Bied, C. and Moreau, J. J. E. Recoverable Palladium Catalysts for Suzuki-Miyaura Cross- Coupling Reactions Based on Organic-Inorganic Hybrid Silica Materials Containing Imidazolium and Dihydroimidazolium Salts. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2566–2574 (2008).
14. Trilla, M.; Pleixats, R.; Man, M. W. C. and Bied, C. Organic–inorganic hybrid silica materials containing imidazolium and dihydroimidazolium salts as recyclable organocatalysts for Knoevenagel condensations. *Green Chem.*, **11**, 1815 (2009).
15. Corma, A.; Gutiérrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, A.; Pérez-Ferreras, S. and Sánchez, F. New Heterogenized Gold(I)-Heterocyclic Carbene Complexes as Reusable Catalysts in Hydrogenation and Cross-Coupling Reactions. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1899–1907 (2006).
16. Zhuravlev, L. T. The surface chemistry of amorphous silica. Zhuravlev model. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.*, **173**, 1–38 (2000).
17. Mohr, Y. Renom-Carrasco, M.; Demarcy, C.; Quadrelli, E. A.; Camp, C.; Wisser, F. M.; Clot, E.; Thieuleux, C. and Canivet, J. Regiospecificity in Ligand-Free Pd-Catalyzed C–H Arylation of Indoles: LiHMDS as Base and Transient Directing Group. *ACS Catal.*, **10**, 2713–2719 (2020).
18. Scott, S. A Matter of Life(time) and Death. *ACS Catal.*, **8**, 8597–8599 (2018).
19. Gruttadauria, M.; Giacalone, F. and Noto, R. “Release and catch” catalytic systems. *Green Chem.*, **15**, 2608 (2013).
20. Pavia, C.; Giacalone, F.; Bivona, L. A.; Salvoa, A. M. P.; Petrucci, C.; Strappaveccia, C.; Vaccaro, L.; Aprile, C. and Gruttadauria, M. Evidences of release and catch mechanism in the Heck reaction catalyzed by palladium immobilized on highly cross-linked-supported imidazolium salts. *J. Mol. Catal. Chem.*, **387**, 57–62 (2014).
21. Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Garcia-Villar, I.; Gelat, F.; Licence, P.; Luis, S. V. and Sans, V. Pd catalysts immobilized onto gel-supported ionic liquid-like phases (g-SILLPs): A remarkable effect of the nature of the support. *J. Catal.*, **269**, 150–160 (2010).
22. Pavia, C.; Ballerini, E.; Bivona, L. A.; Giacalone, F.; Aprile, C.; Vaccaro, L. and Gruttadauria, M. Palladium Supported on Cross-Linked Imidazolium Network on Silica

- as Highly Sustainable Catalysts for the Suzuki Reaction under Flow Conditions. *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 2007–2018 (2013).
23. Gruttadauria, M.; Liotta, L. F.; Salvo, A. M. P.; Giacalone, F.; La Parola, V.; Aprile, C. and Noto, R. Multi-Layered, Covalently Supported Ionic Liquid Phase (mlc-SILP) as Highly Cross-Linked Support for Recyclable Palladium Catalysts for the Suzuki Reaction in Aqueous Medium. *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 2119–2130 (2011).
24. Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M. and Jones, C. W. On the Nature of the Active Species in Palladium Catalyzed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura Couplings – Homogeneous or Heterogeneous Catalysis, A Critical Review. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 609–679 (2006).

Chapitre 5 : Développement d'un complexe homogène de palladium (II) monoNHC tridentate - application à l'arylation régiosélective de l'indole en position C-3

Table des matières

5.1. Introduction	366
5.2. Développement d'un Complexe homogène de palladium (II) contenant un ligand NHC tridentate.....	369
5.2.1. Synthèse du pro-ligand tridentate.....	369
5.2.2. Synthèse du complexe de palladium	375
5.2.3. C-3 arylation d'indole	376
5.2.4. Etude cinétique du catalyseur 21 ^{Pd}	379
5.3. Synthèse d'un ligand tridentate « immobilisable »	380
5.3.1. Stratégie 1 : Ligand fonctionnalisé par une fonction hydroxyle	383
5.3.2. Stratégie 2 : Ligand fonctionnalisé par un groupement amine.....	389
Malheureusement une nouvelle fois, nous n'avons pas été en mesure de transférer la voie de synthèse développée par César et <i>al.</i> à notre composé. Nous avons eu des débuts de résultats intéressants qui demandent des optimisations complémentaires mais nous avons préféré nous tourner vers une autre stratégie consistant à fonctionnaliser le sel d'imidazolium en position 4 avec une fonction acide carboxylique.	395
5.3.3. Stratégie n°3 : Ligand fonctionnalisé par une fonction acide carboxylique et ester.	395
5.3.4. Autres stratégies de fonctionnalisation d'un imidazolium en position 4.	403
5.3.4.1. Fonctionnalisation en position 4 par un silane	403
5.3.4.2. Fonctionnalisation en position 4 par le CO ₂	405
5.4. Optimisation des tests catalytiques.	406

5.4.1. Réduction de la charge catalytique.....	406
5.4.2. Réinterprétation autour de l'hétérogénéité.....	407
5.5. Conclusion.....	408
5.6. Partie expérimentale.....	409
5.7. Bibliographie.....	423

5.1. Introduction

Nous avons montré dans les chapitres 2 et 3 qu'en passant d'un ligand monodentate à un ligand bidentate nous avons multiplié par plus de 3 l'activité du catalyseur avec un TON maximal passant de 2500 à 8700 tout en gardant une sélectivité de 100 % en arylation de l'indole en position C-3. Il a donc été décidé de se tourner vers des ligands tridentates dans l'espoir de stabiliser d'avantage le palladium de manière à le rendre encore plus actif. Une suite logique dans la conception d'un ligand tridente serait d'enrichir le ligand BisNHC en changeant l'espaceur alkyl entre les unités NHC par un espaceur aromatique pour une coordination C[^]C[^]C[^] ^{1, 2, 3} ou portant un groupement fonctionnel tel que l'azote pour former les ligands ayant une coordination C[^]N[^]C[^]. Dans la littérature, de nombreux travaux vont dans ce sens avec des espaceurs pyridines, ^{4, 5, 6} alkylamine ^{7, 8} ou aniline par exemple. ^{9, 10}

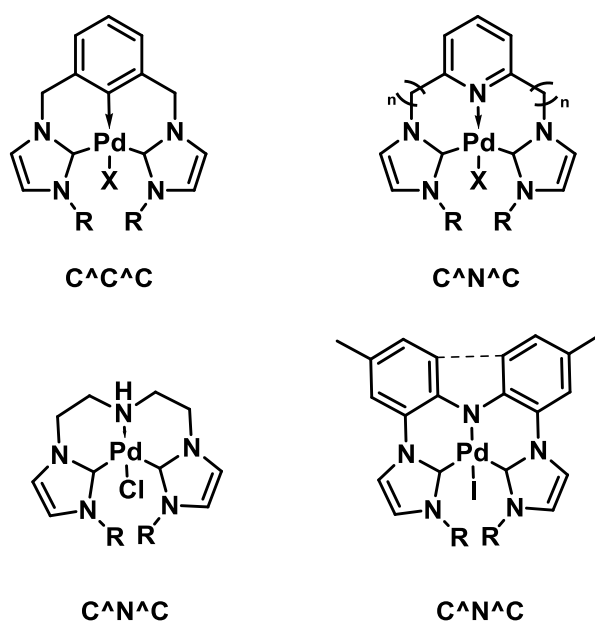


Figure 159 : Exemples tirés de la littérature de complexes de palladium (II) ayant une coordination C[^]C[^]C[^] ou C[^]N[^]C[^].

Cependant, bien que le BisNHC **14**^{PdTFA} ait montré des propriétés catalytiques remarquables, nous avons aussi remarqué que la vitesse de réaction était réduite comparée à celle obtenue avec le Pd(OAc)₂ sans ajout de ligands. Cela peut être dû à l'effet conjugué des deux liaisons Pd-C et de l'effet pince du ligand qui stabilise le complexe de manière trop importante. Nous

nous sommes donc intéressés à des ligands comportant une unité NHC centrale et deux autres fonctions chimiques latérales plus ou moins hémilabiles auxquelles le palladium peut se lier de manière non covalente et donc moins forte.

Dans un premier temps nous avons étudié quel type de coordination nous pouvions envisager pour stabiliser le palladium. Nous avons tiré de la littérature les modes de coordination suivants : O[^]C[^]N et C[^]N[^]O (Figure 160) mais ces ligands sont complexes à synthétiser du fait de leur dissymétrie et peuvent demander de nombreuses étapes de synthèse.^{11, 12, 13} Nous avons par conséquent exclus cette famille de ligands.

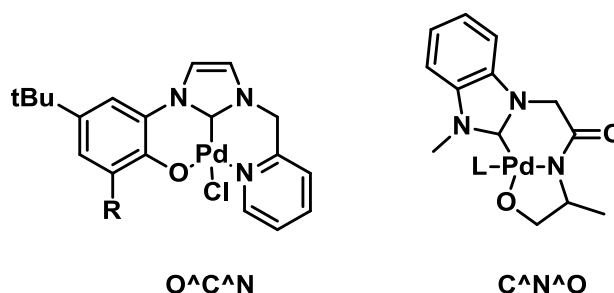


Figure 160 : Exemples tirés de la littérature de ligands tridentates avec une coordination O[^]C[^]N ou C[^]N[^]O

Nous nous sommes alors intéressés aux ligands symétriques comportant des fonctions phosphines,^{14, 15} amides,¹⁶ alcools ou encore acides carboxyliques^{17, 18}. La famille de ligands tridentates la plus représentée dans la littérature est la famille des ligands P[^]C[^]P dérivés des ligands MACHO (Figure 161).¹⁹

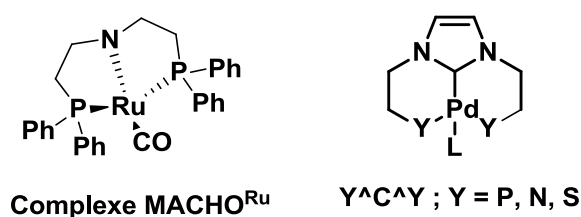


Figure 161: a) Complexe de ruthénium portant un ligand MACHO et b) Complexes de palladium portant un ligand symétrique avec une unité NHC et deux fonctions coordonnantes hémilabiles.

Cependant les fonctions phosphines sont connues pour être oxydables auquel cas la coordination de la phosphine oxydée palladium n'est pas garantie. De plus, les phosphines

sont connues pour leur grande réactivité avec les surfaces telles que les silices et pourrait poser un problème par la suite lors de l'éventuelle hétérogénéisation du complexe, nous avons donc mis de côté cette famille.

Une autre caractéristique que nous avons jugée importante pour la conception de notre ligand a été le choix des fonctions qui serviront à coordiner le palladium. Plutôt qu'une coordination *via* un doublet non liant comme pour les fonctions amines, nous avons préféré nous intéresser sur une liaison plus covalente avec des groupements alcoolates. De plus, la plupart des ligands tridentates symétriques ont des substituants de type alkyle or nous avons montré dans les chapitres précédents que les substituants alkyles ne permettaient pas d'atteindre des sélectivités supérieures à 95 %.

Afin de relever le challenge de la synthèse d'un complexe de palladium (II) avec un ligand tridentate qui permettrait d'atteindre des conversions jusque-là inégalées mais aussi d'augmenter la vitesse de réaction nous nous sommes intéressés au travail de Borré *et al.* (Figure 162.a).²⁰ Dans leurs travaux, le ligand NHC est substitué par deux groupements phénols qui sont des candidats intéressants du fait qu'ils peuvent se coordonner et décoordiner aisément. De plus, les substituants tert-butyl sur les phénols apportent l'encombrement stérique nécessaire pour conserver une sélectivité proche de 100 % pour la réaction d'arylation de l'indole en position C-3. Cependant dans un premier temps, nous avons décidé de simplifier le ligand en utilisant des phénols simples en se basant sur les travaux publiés par Yagyu *et al.* (Figure 162.b et c).¹³

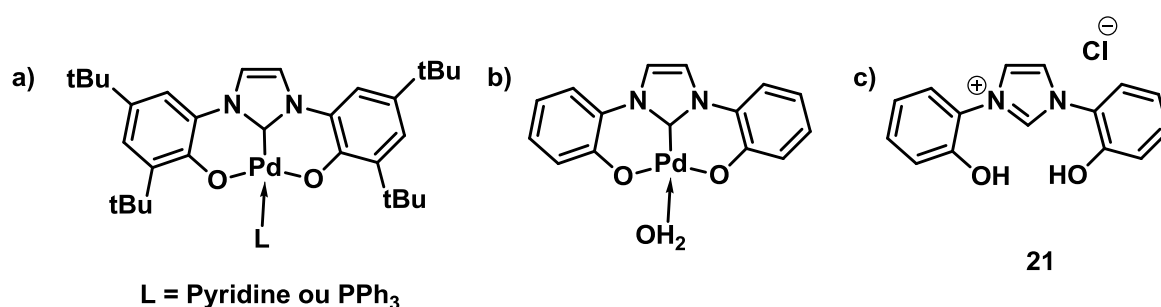


Figure 162 : a) Complexe d'intérêt reporté par Borré et al., b) complexe d'intérêt reporté par Yagyu et al. et c) ligand tridentate monoNHC d'intérêt

5.2. Développement d'un Complexe homogène de palladium (II) contenant un ligand NHC tridentate

5.2.1. Synthèse du pro-ligand tridentate.

Nous avons réalisé dans un premier temps la synthèse du ligand bisphénoxy-imidazolium **21** en deux étapes en partant de l'ortho-aminophénol qui est un produit commercial peu cher (Figure 163).

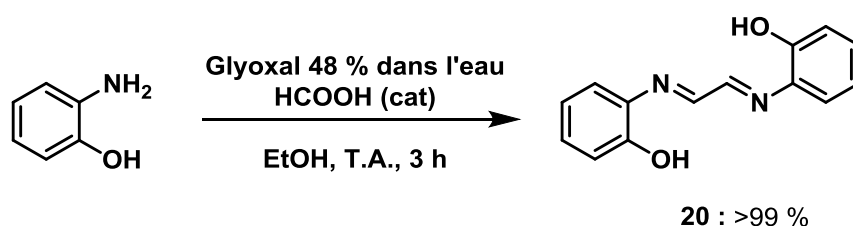


Figure 163 : Synthèse de l'intermédiaire de réaction **20**.

La première étape a été réalisée en utilisant les conditions décrites par Takao *et al.*²¹ Il s'agit d'une double condensation entre l'ortho-aminophénol et le glyoxal en présence d'acide formique afin de catalyser la réaction pour obtenir l'intermédiaire **20**. La réaction est agitée pendant 3h à température ambiante puis le solide formé est filtré. Le filtrat est conservé et concentré de moitié avant d'être placé une nuit au congélateur pour précipiter le reste du produit. Les solides obtenus sont ensuite lavés abondamment avec de l'éthanol et de l'éther diéthylique puis séchés sous air pendant 2 h. La précipitation du produit au cours du temps est la force motrice de la réaction et cela permet d'obtenir un excellent rendement >99 % sur une échelle allant du gramme à la dizaine de grammes. Des travaux réalisés par Murase *et al.*²² ont montré que cette réaction peut conduire à la formation d'un sous-produit qui est issu de la réaction intramoléculaire conduisant au produit **20'** contenant deux hétérocycles (Figure 164).

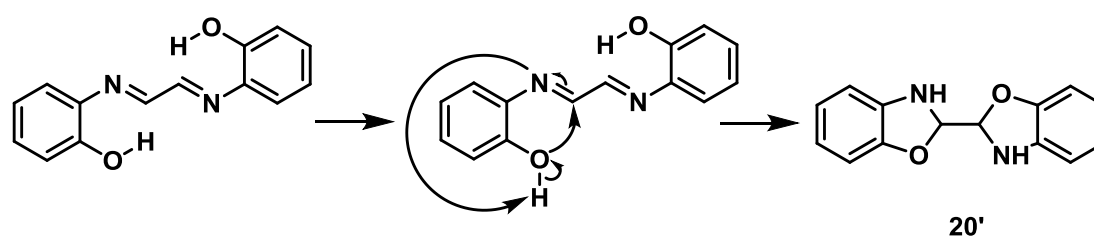


Figure 164 : Réarrangement donnant accès au produit hétérocyclique

Les études par RMN (Figure 165) ont montré la présence d'un pic à 7.32 ppm caractéristique du proton $-N=(C-H)-$ du groupement imine ainsi que la présence d'un signal à 5.27 ppm correspondant au proton du groupement OH de la fonction phénol en position ortho. Ce bon résultat a été confirmé par les études en InfraRouge. En effet, nous avons pu observer la présence d'une bande à 1620 cm^{-1} correspondant à la bande de vibration $C=N$ et une bande large à 3200 cm^{-1} correspondant à la bande de vibration O-H caractéristique de la fonction imine du produit désiré **20** et non du produit de la réaction intramoléculaire **20'**.

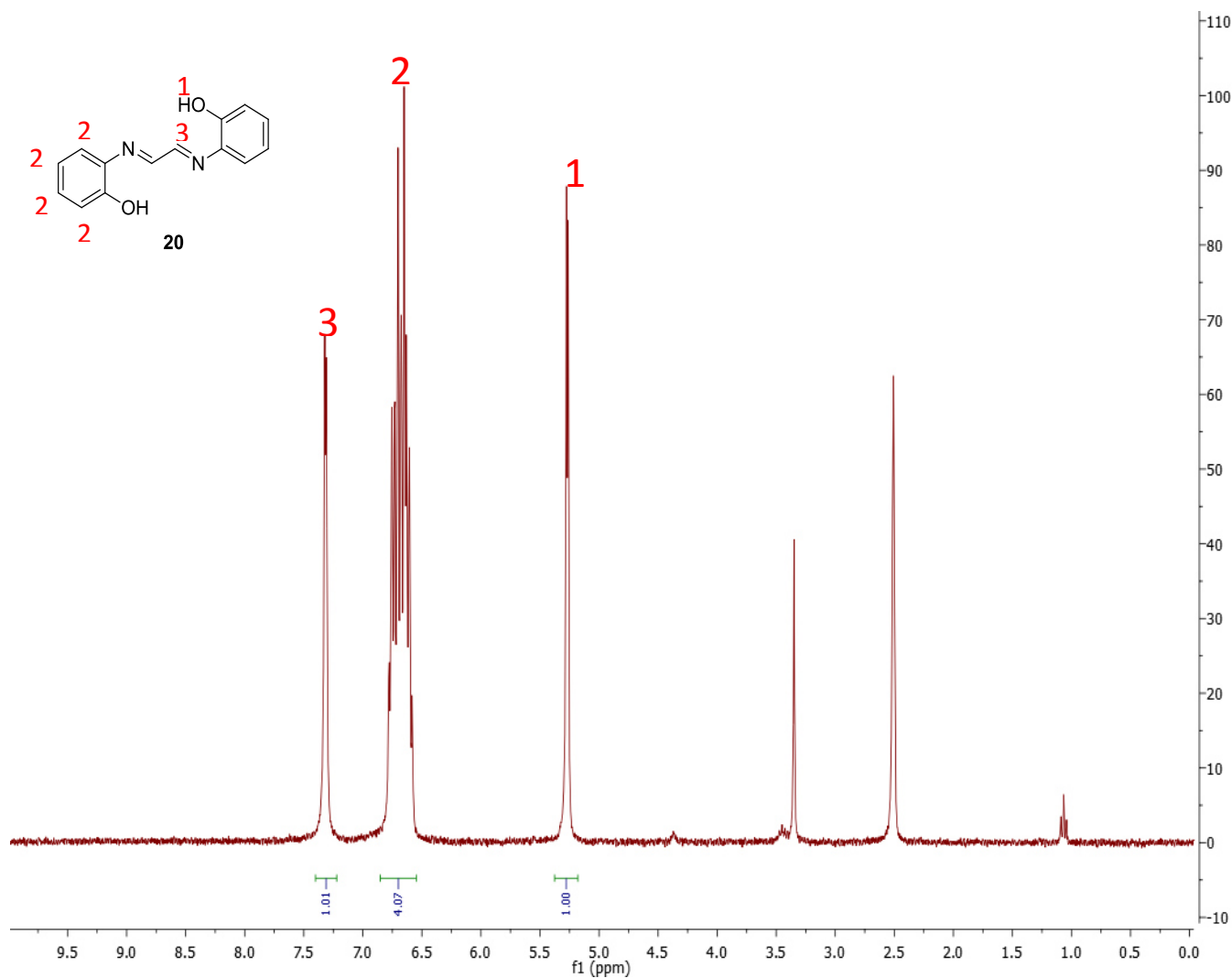


Figure 165 : RMN ^1H de la diimine **20**.

La seconde étape est la réaction de cyclisation pour former l'imidazolium. Les travaux originaux de Nolan *et al.*²³ décrivent l'utilisation du paraformaldéhyde et d'HCl (4 M dans le dioxane) comme réactifs dans le toluène et c'est ces mêmes conditions que nous avons utilisées. La diimine est dissoute dans le toluène puis le paraformaldéhyde est ajouté et le

mélange est agité et chauffé à 100 °C jusqu'à la complète dissolution du paraformaldéhyde puis l'HCl est ajouté au moyen d'une seringue. À la fin de l'addition, le mélange est agité pendant 5 h à 100°C et le sel d'imidazolium précipite en cours de réaction. Le solide est collecté par filtration, lavé abondamment avec du toluène et de l'éther diéthylique puis séché sous air pour donner un solide marron avec un rendement correct de 59 % (Figure 166).

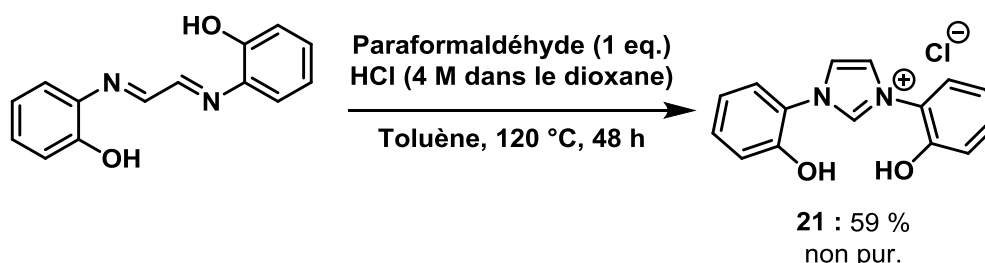


Figure 166 : Synthèse du proligand 21

Le produit a été analysé par RMN liquide ^1H (Figure 167) et a montré que le produit formé est celui attendu avec l'apparition du pic correspondant au proton acide de groupement imidazolium à 9.88 ppm et le déplacement des pics correspondants au proton à la diimine de 7.32 ppm à 8.25 ppm due à la formation de l'hétérocycle. Cependant, nous obtenons un produit marron foncé or les sels d'imidazolium sont dans la majorité des cas des solides blancs et cette couleur peut donc provenir de la formation de sous-produits colorés comme le montrent les différents pics à bas déplacement chimique sur le spectre RMN ^1H . En réalisant une CCM avec un mélange DCM/MeOH (30:1) comme éluant nous avons pu distinguer 3 taches distinctes qui confirment ces hypothèses.

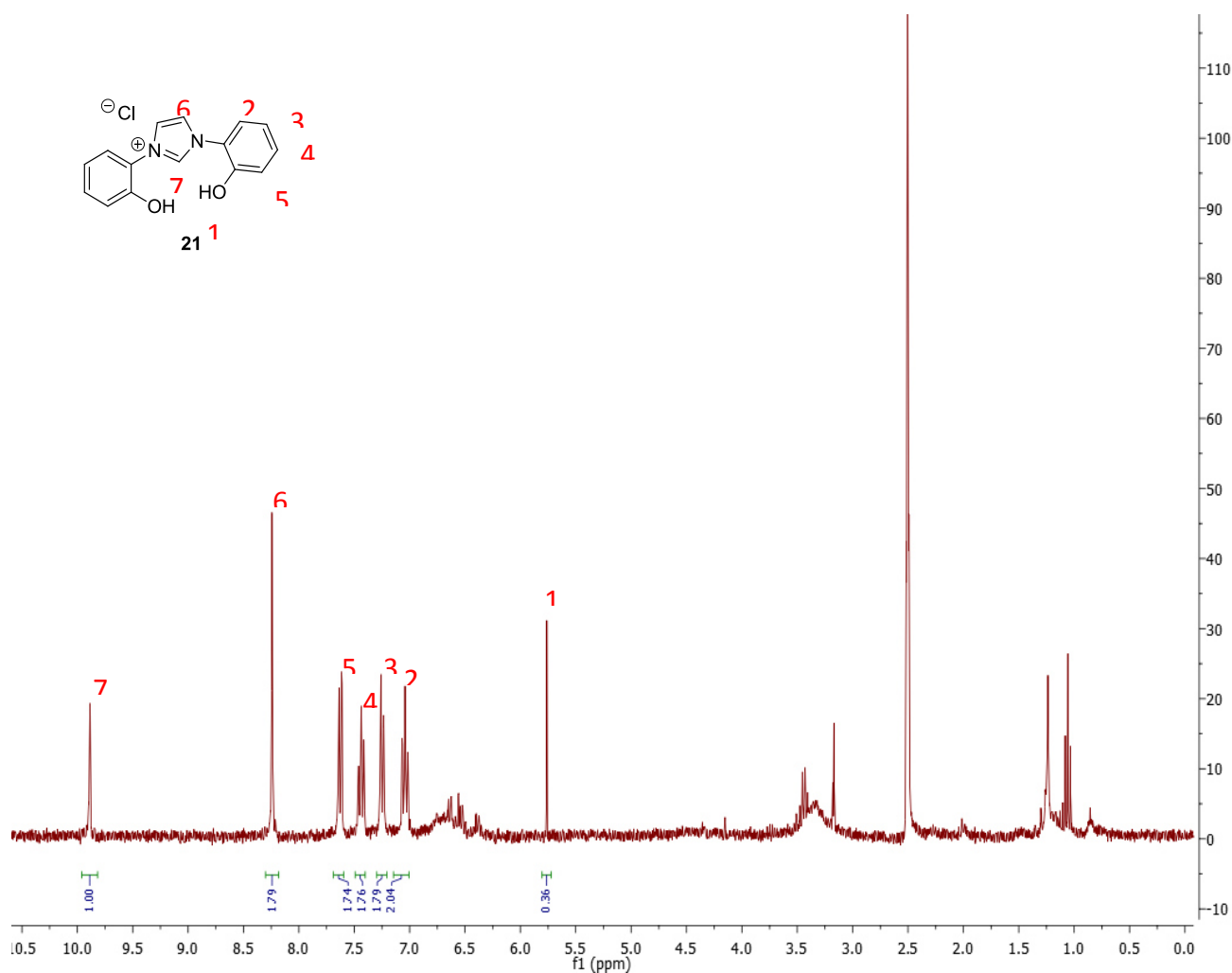
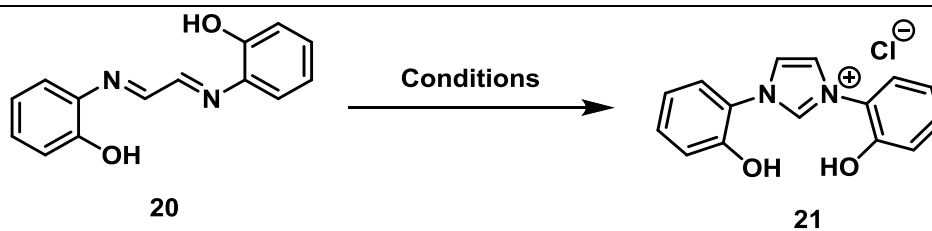


Figure 167 : RMN ¹H du sel d'imidazolium 21

Nous avons alors essayé de purifier le produit par colonne chromatographique de gel de silice, mais l'imidazolium est peu soluble voire même insoluble dans les solvants peu polaires. Nous avons donc dû utiliser des éluants très polaires tels que DCM ou DCM/MeOH (30 :1) comme pour la CCM. Malheureusement la trop grande polarité de l'éluant a eu pour conséquence d'éluer les impuretés en même temps que le produit désiré. N'ayant pas pu purifier le produit, nous avons essayé d'optimiser les conditions de la réaction pour l'obtenir pur. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Optimisation des conditions de réaction pour la cyclisation.



#	Réactif partenaire	Solvant	Tps (h)	Additif	Rdt	Aspect
1	HCl (4M) dans dioxane	Toluène	48	/	59 %	Solide marron
2	TMSCl (2 eq.)	Toluène	4	/	65 %	Solide marron
3	TMSCl (1 eq.)	Toluène	4	/	63 %	Solide marron
4	TMSCl (1 eq.)	Toluène	4	TM 4A	41 %	Solide marron
5	TMSCl (1 eq.)	Toluène	4	Dean Starck	65 %	Solide marron
6	TMSCl (1 eq.)	EtOAc	4	/	80 %	Solide marron
7	ClMeOEt (1 eq.)	EtOAc	4	/	11 %	Solide blanc
8	ClMeOEt (1 eq.)	EtOAc	48	/	25 %	Solide marron

Les conditions typiques de la réaction sont : **20** (2 mmol) est solubilisé dans le solvant adéquat (minimum 10 mL/ mmol de **20**) et mis à réagir avec le réactif (colonne 2) avec ou sans additifs (colonne 5) à 80 °C pour la durée déterminée (colonne 4).

Premièrement nous avons changé le réactif partenaire du produit **20** (tableau - colonne 2). Dans leurs travaux, Hintermann *et al.*²⁴ ont suggéré que l'HCl pourrait être responsable de réactions parasites et ils se sont tournés vers le chlorure de triméthylsilane (TMSCl) comme alternatif. Lorsque l'on échange l'HCl pour le TMSCl (2 équivalents), nous avons pu légèrement améliorer les résultats obtenus (entrée 2) avec un rendement qui passe de 59 à 65 % cependant le produit obtenu est toujours un solide marron.

En utilisant deux équivalents de TMSCl, nous nous sommes rendu compte qu'un excès d'HCl (1 équivalent supplémentaire) est produit au cours de la réaction et il peut être responsable des réactions parasites conduisant à la coloration du produit. Pour éviter cela, nous avons réduit le

nombre d'équivalents de TMSCl à 1 équivalent. En réduisant le nombre d'équivalents de TMSCl nous avons obtenu un rendement équivalent i.e. 63 % (entrée 3 vs 2) mais hélas, le produit reste marron. En nous penchant sur l'équation de la réaction, nous avons vu que nous formions de l'eau qui est elle aussi une source de réactions parasites.

Pour éliminer l'eau durant la réaction nous avons dans un premier temps ajouté du tamis moléculaire 4A pré-activé à la réaction mais cela n'a amélioré ni le rendement qui baisse et passe de 63 % à 41 %, ni la couleur du produit obtenu (entrée 4). La perte de rendement de cette réaction peut être expliquée par le fait que le tamis moléculaire étant une silice, on peut raisonnablement penser que le TMSCl se greffe à sa surface.

Nous avons dès lors utilisé un appareillage Dean Starck pour éliminer l'eau formée durant la réaction (entrée 5). Nous avons obtenu un rendement de 65 % qui est équivalent à ce qui a été obtenu précédemment (entrée 3) mais le couleur reste toujours marron.

N'ayant pas réussi à supprimer l'eau, nous avons décidé de la « solubiliser » de manière homogène dans le milieu comme cela a été fait par Hintermann *et al.*²⁴ pour le chlorure de 2,6-diméthylphénylimidazolium (IXy.HCl) en utilisant l'acétate d'éthyle (AcOEt) où la formation de « poches » sera réduite. Cela a eu pour effet d'augmenter le rendement à 80 % mais n'a pas permis d'obtenir le produit pur.

Finalement, nous avons utilisé un autre réactif, le chlorométhyléthyléther (ClMeOEt), qui ne génère ni eau, ni HCl au cours de la réaction (entrée 7). Mais un rendement très faible de 11 % a été obtenu après 4 h de réaction. Cependant le solide obtenu est blanc. Lorsque l'on laisse réagir le milieu réactionnel pendant 48 h, le rendement augmente à 25 % mais le produit se colore au fil du temps (entrée 8).

À noter que nous avons essayé de réaliser un échange du contre ion Cl⁻ de l'imidazolium avec le PF₆⁻ pour améliorer la solubilité du composé dans des solvants moins polaires. Le composé **21**^{PF₆} a été obtenu avec un rendement quantitatif en dissolvant le produit dans de l'eau avec ajout d'un équivalent de KPF₆. Le produit, qui précipite au cours de la réaction, est collecté puis lavé abondamment avec de l'eau puis séché une nuit. Le solide est toujours légèrement coloré et nous avons essayé de le purifier par colonne chromatographie sur gel de silice sans être en mesure d'obtenir un produit plus pur. Nous en sommes restés là pour les tentatives d'optimisation de la réaction et de la purification du produit.

Suite à ces tests d'optimisation de la réaction nous n'avons pas été en mesure d'obtenir un produit pur cependant nous avons pu montrer qu'en modifiant les conditions de la réaction en utilisant le TMSCl par rapport à ce qui a été reporté par Nolan *et al.* qui utilise le HCl 4M dans le dioxane nous avons été en mesure d'augmenter le rendement de réaction de 59 % à 80 %. Nous avons décidé d'engager ce pro-ligand dans l'étape suivante et de réaliser une purification à cette étape.

5.2.2. Synthèse du complexe de palladium

Le complexe **21^{Pd}** est synthétisé en se basant sur les conditions décrites par Borré *et al.*,²⁰ le pro-ligand **21** réagit avec le Pd(OAc)₂ (1 eq.) en présence de la base K₂CO₃ en large excès (30 équivalents). On utilise la pyridine comme solvant et celle-ci va aussi jouer le rôle de ligand additionnel et va se coordonner au palladium donnant accès au complexe tridentate de type PEPPSI (Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation) (Figure 168). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 24 h à 100 °C et on peut noter le changement de couleur du milieu réactionnel du marron au vert. En fin de réaction, la base qui n'a pas réagi est filtrée puis le filtrat est concentré sous pression réduite pour obtenir un résidu solide qui est purifié par colonne chromatographique de gel de silice en utilisant un mélange DCM/MeOH (1:0 puis 98:2). Le complexe a été obtenu avec un rendement correct de 61% et cela même en partant du proligand **20** non pur.

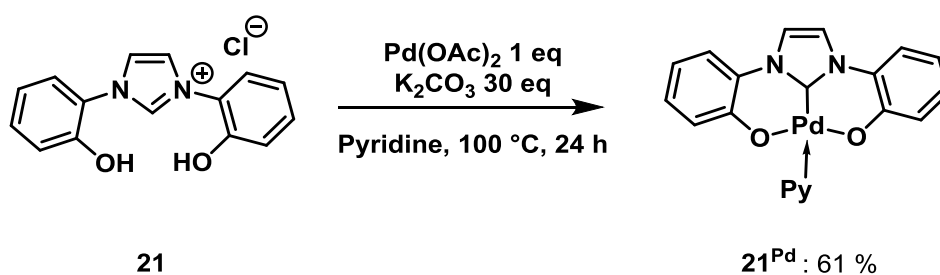


Figure 168: Synthèse du complexe de palladium (II) **21^{Pd}**

La formation du complexe a été confirmée par RMN ¹H, ¹³C et HRMS. La RMN ¹H a confirmé la disparition du proton acide de l'imidazolium à 9.88 ppm ainsi que l'apparition des signaux à 7.4 ppm, 7.8ppm et 9.0 ppm intégrant respectivement pour 2H, 1H et 2H ce qui est caractéristique de la pyridine (Figure 169). La RMN ¹³C confirme la coordination du palladium sur le ligand NHC avec la présence d'un pic à 165 ppm caractéristique de la liaison Pd-Carbène.

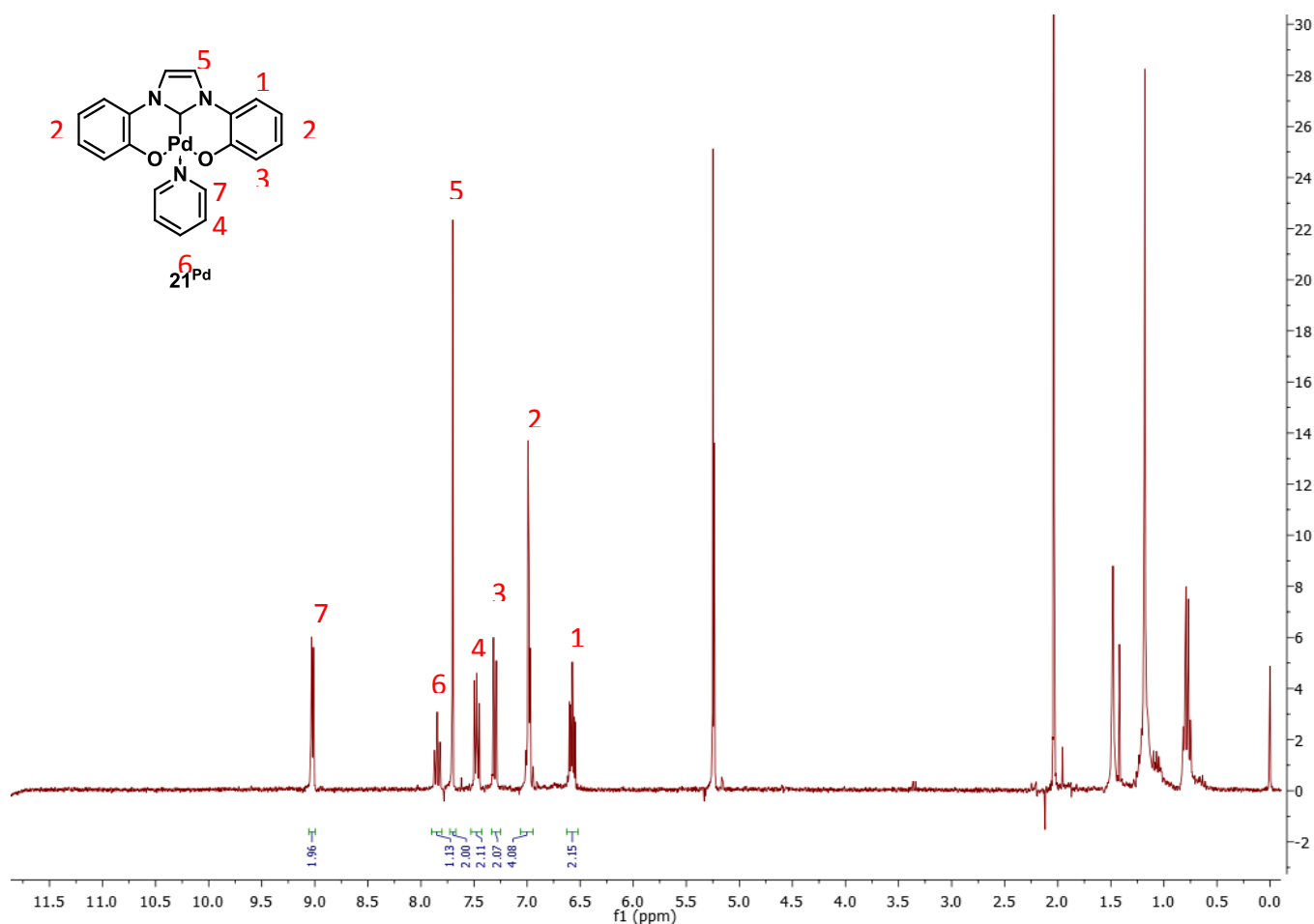
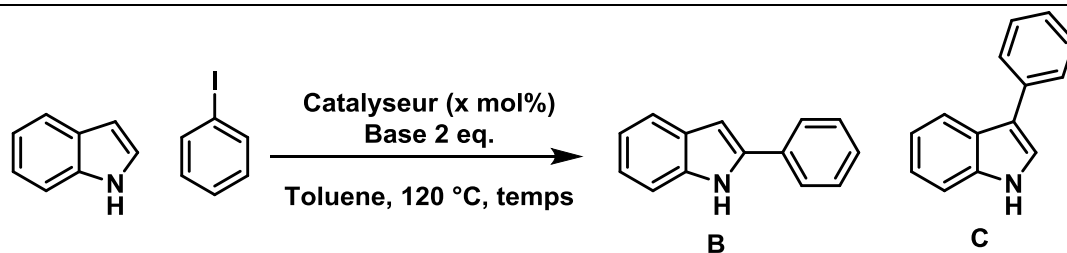


Figure 169 : RMN ^1H du complexe 21^{Pd}

5.2.3. C-3 arylation d'indole

Le complexe 21^{Pd} a été évalué pour la réaction d'arylation de l'indole en position C-3 en utilisant K_2CO_3 et LiHMDS comme bases puis ses performances ont été comparés à celles des complexes précédemment synthétisés 3^{Pd} (MonoNHC-Pd(II)) et 14^{PdTFA} (BisNHC-Pd(II)). Les conditions des tests catalytiques sont les mêmes que celles décrites précédemment et les résultats obtenus sont résumés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Tableau 26 : Résultats des tests catalytiques du catalyseur 21^{Pd} pour la réaction d'arylation de l'indole.



#	Catalyseur	Base	Charge de catalyseur	Temps (h)	Conversion	TON vers C	Sélectivité vers C
1 ^a	21 ^{Pd}	K ₂ CO ₃	1 mol %	48	0	0	0
2 ^b	Pd(OAc) ₂	LiHMDS	0.01 mol %	16	45 %	4500	100 %
3 ^b	3 ^{Pd}	LiHMDS	0.01 mol %	16	18 %	1800	100 %
4 ^b	14 ^{PdTFA}	LiHMDS	0.01 mol %	16	19 %	1900	100 %
5 ^b	21 ^{Pd}	LiHMDS	0.01 mol %	16	44 %	4400	100 %
6 ^b	Pd(OAc) ₂	LiHMDS	0.01 mol %	72	45 %	4500	100 %
7 ^b	3 ^{Pd}	LiHMDS	0.01 mol %	72	25 %	2500	100 %
8 ^b	14 ^{PdTFA}	LiHMDS	0.01 mol %	72	75 %	7500	100 %
9 ^b	21 ^{Pd}	LiHMDS	0.01 mol%	72	95 %	9500	100 %
10 ^c	21 ^{Pd}	LiHMDS	0.005 mol%	72	51 %	10200	100 %

^a Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de K₂CO₃, 5 mol% de catalyseur dans 4 mL de toluène. Reflux pendant 48h. ^b Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de LiHMDS, 0.05 mol% de catalyseur dans 4 mL de toluène. Reflux pendant 16 h ou 72 h. ^c La charge de catalyseur a été abaissée à 0.005 mol% par réalisation d'une solution mère dans le DCM qui a ensuite été diluée.

Dans un premier temps, nous avons utilisé le K_2CO_3 comme base (entrée 1). Malheureusement aucune activité n'a été obtenue. Le catalyseur est trop stable et ne réagit pas dans ces conditions douces. À noter qu'aucune autre réaction parasite n'a été observée.

Nous avons, dans un second temps, changé la base pour le LiHMDS et nous avons obtenu de très bons résultats. Après 16 h de réaction, nous avons obtenu 44 % de conversion soit un TON de 4400 (entrée 5). Si on compare ce résultat à ceux des complexes monoNHC-Pd **3**^{Pd} (TON de 1800) et bisNHC-Pd **14**^{PdTFA} (TON de 1900), on voit que le ligand tridentate a permis d'augmenter considérablement la conversion qui était limitée à 20 % pour les autres complexes synthétisés. Si l'on compare maintenant les résultats du complexe **21**^{Pd} avec ceux obtenus dans les conditions sans ligand qui jusqu'ici donnait les meilleures conversions à 16h (45 %), on voit qu'avec le ligand tridentate nous avons été en mesure d'atteindre une conversion équivalente (entrée 2) au même temps de réaction. L'utilisation d'un ligand tridentate avec une seule unité NHC semble donc être prometteuse en termes d'activité (vitesse et productivité).

Afin de confirmer que nous n'avons pas une dégradation du complexe qui donnerait une espèce de palladium sans ligands très active, nous avons étendu le temps de réaction à 72 h. Nous avons vu qu'après 3 jours de réaction, nous avons obtenu une conversion quasi-complète de 95 % (TON = 9500) alors que le $Pd(OAc)_2$ n'est plus actif après 16h de réaction. De plus, nous n'avons pas remarqué de changement de couleur au cours de la réaction ce qui laisse penser que le complexe est stable. Nous avons donc bien synthétisé un complexe très actif de palladium qui surpasse les autres complexes de palladium utilisés et notamment le $Pd(OAc)_2$ qui permettait d'atteindre un plateau de conversion de 45 % dès 16 h (entrée 6). Si on compare les performances du catalyseur **21**^{Pd} avec les catalyseurs précédemment synthétisés, on voit que le ligand tridentate permet d'atteindre une conversion de 91 % qui est bien supérieure la conversion de 25 % obtenue avec le complexe ayant un ligand monoNHC (entrée 9 vs 7) et la conversion de 75 % obtenue avec le complexe ayant un ligand bisNHC (entrée 9 vs 8). Avec une charge catalytique de 0.01 mol% en palladium, nous avons atteint une conversion complète et nous avons donc diminué par 2 la charge catalytique pour déterminer la production maximale du catalyseur. Ainsi, en utilisant une charge de 0,005mol% en Pd, nous avons obtenu une conversion très correcte de 51 % après 72 h soit un TON de 10200 et toujours une régiosélectivité de 100 % vers la position C-3.

En conclusion, nous avons synthétisé un complexe de palladium très actif permettant d'atteindre des conversions excellentes et jusqu'ici inégalées pour cette réaction avec l'emploi de KHMDS comme base

5.2.4. Étude cinétique du catalyseur 21^{Pd}

Dans le Chapitre 3, nous avons réalisé une étude cinétique comparant le système tiré de la littérature $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et les complexes synthétisés au sein du laboratoire : 3^{Pd} et 14^{PdTFA} . Nous avons alors mis en évidence que le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et le catalyseur avec un ligand MonoNHC se désactivaient et conduisaient à un plateau de conversion dès seize heures de la réaction. Au contraire, le catalyseur avec un ligand BisNHC semble plus stable et permet d'atteindre une conversion de 75 % après 72 h de réaction et ce, avec un profil cinétique assez linéaire. Nous avons également réalisé un suivi cinétique de la réaction avec ce nouveau complexe ayant un ligand tridentate. L'expérience a été réalisée avec 0.01 mol% de catalyseur et, même si on atteint une conversion complète, cela permet malgré tout de pouvoir conclure sur l'activité du catalyseur (Figure 170).

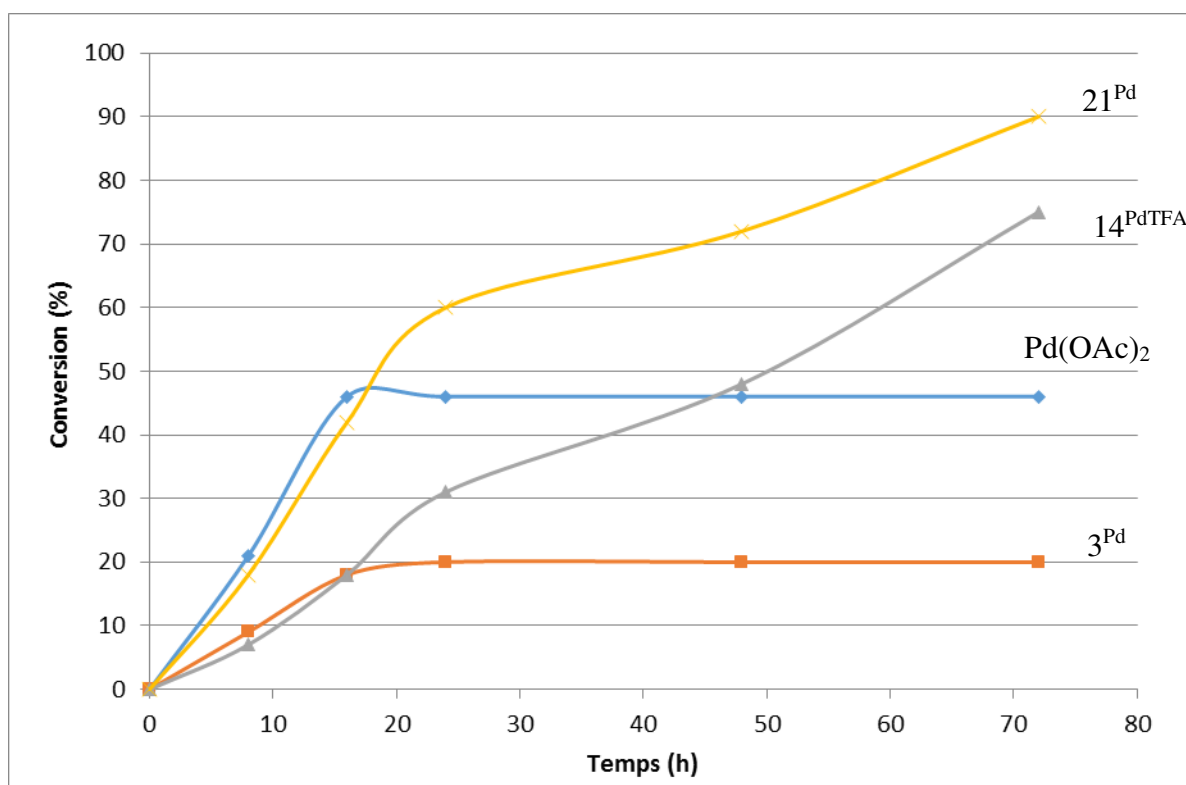


Figure 170 Étude cinétique des complexes de palladium synthétisés.

Si l'on compare dans un premier temps les profils de conversion en fonction du temps de réaction pour le complexe MonoNHC **3^{Pd}** en rouge, le complexe BisNHC **14^{PdTFA}** en gris et le complexe tridentate **21^{Pd}** en violet, on voit que les complexes **3^{Pd}** et **14^{PdTFA}** ont une vitesse de réaction initiale similaire cependant le complexe **3^{Pd}** se désactive rapidement et après 16 h, un plateau de conversion est atteint tandis que le complexe **14^{PdTFA}** a une vitesse constante tout au long de la réaction ce qui suggère que la réaction est d'ordre zéro en indole puisque la diminution de la concentration en réactif ne modifie pas la vitesse de réaction. Le complexe **21^{Pd}** quant à lui une vitesse bien supérieure à celle obtenue pour les complexes **3^{Pd}** et **14^{PdTFA}** et très similaire à celle obtenue pour le Pd(OAc)₂ seul (courbe bleue).

Si l'on compare maintenant le complexe tridentate et le palladium acétate, on voit que ce dernier est désactivé au bout d'environ 16 h tandis que le complexe **21^{Pd}** est toujours actif. Cependant il est important de noter qu'on observe une cassure dans la pente aux environs de 24 h, cette cassure est difficilement interprétable car si la cassure intervenait avec un changement d'espèce active au cours de la réaction, nous aurions un changement au niveau de sélectivité or la sélectivité de la réaction reste inchangée. Il est peut-être possible d'expliquer ce résultat par le fait que le produit précipite au cours de la réaction. Ainsi à une conversion supérieure à 60 %, le transfert de matière est réduit à cause des difficultés d'agitation du milieu. Il en ressort néanmoins, que le catalyseur avec un ligand tridentate est très actif dans la réaction cible, bien plus actif que les autres systèmes étudiés, avec une conversion complète au bout de 72 h.

En conclusion, grâce à cette étude, nous avons pu mettre en évidence que l'utilisation d'un ligand tridentate permet de stabiliser le centre métallique et permet d'éviter sa désactivation rapide. De plus, nous avons montré que le complexe BisNHC-Pd(II) **16^{PdTFA}** était très stable et avait une vitesse de réaction constante mais bien plus lente que le Pd(OAc)₂. Cela n'est plus le cas avec le complexe **21^{Pd}**.

Afin de pouvoir obtenir un catalyseur solide, nous avons décidé d'immobiliser ce complexe sur silice et pour cela nous devons nous interroger sur la meilleure méthode pour le faire.

5.3. Synthèse d'un ligand tridentate « immobilisable »

Comme nous l'avons montré précédemment, le palladium a tendance à se physisorber dans une proportion non négligeable sur la surface de la silice. Il est donc primordial que le

palladium soit déjà fortement coordonné à ses ligands avant d'être introduit sur un matériau support. Le ligand présenté dans la première partie de ce chapitre doit donc être fonctionnalisé puisqu'en tant que tel, ce dernier ne comporte pas de fonction permettant cette hétérogénéisation.

Lorsque l'on regarde la littérature, différentes façons de fonctionnaliser un ligand NHC existent. Il est possible de fonctionnaliser les substituants de l'imidazolium avec des groupements alcoxysilanes, des groupements alcynes ou encore des chlorures d'acyles par exemple puis ces ligands ou complexes peuvent réagir avec une silice fonctionnelle afin d'immobiliser le complexe cible. Une seconde stratégie consiste en la fonctionnalisation de l'imidazolium en position C-4 avec des alcools, des amines ou encore des acides carboxylique (Figure 171).

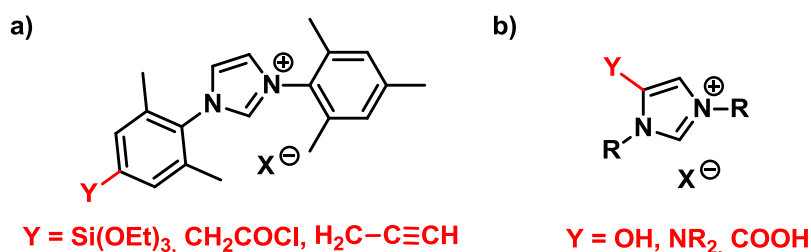


Figure 171 : Mode de fonctionnalisation possible des ligands MonoNHC ; a) fonctionnalisation au niveau des substituants et b) fonctionnalisation en position 4.

La fonctionnalisation des ligands au niveau des substituants semble plus difficile à réaliser car elle fait appel à la synthèse d'un ligand asymétrique qui est souvent complexe. Pour ce qui est des fonctions qui pourraient être retenues, la fonction alcyne peut s'avérer être un frein lors de la complexation du palladium car celle-ci peut interagir avec la triple liaison pour former un intermédiaire avec une coordination de mode η_2 qui peut interférer avec le mode de coordination recherché.

En comparaison, la fonctionnalisation du squelette du NHC est très intéressante car elle permet l'introduction de fonctionnalités compatibles avec le palladium c'est-à-dire qu'il n'y aura pas de compétition entre la formation du complexe désiré et une coordination parasite. Nous avons choisi 4 fonctions différentes qui sont : i) la fonction hydroxyle comme reportée par Benhamou *et al.*,²⁵ ii) la fonction amine (secondaire ou tertiaire) comme reportée par César *et al.*²⁶ et Danopoulos *et al.*²⁷ iii) la fonction acide carboxylique comme décrite par Vogt *et*

*al.*²⁸ et enfin iv) la fonction ester comme reportée par Visbal et al.²⁹ Ces pro-ligands sont présentés dans la Figure 172.

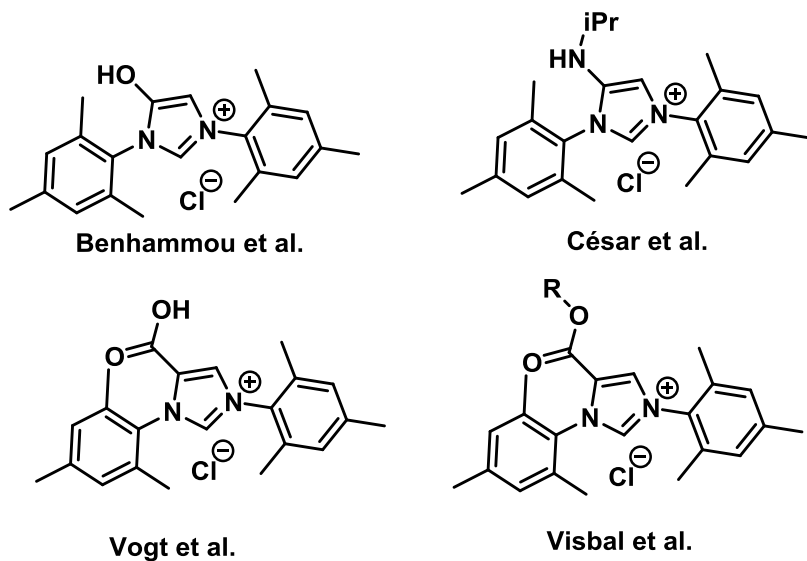


Figure 172 Ligands imidazoliums fonctionnalisés reportés dans la littérature

Cependant, si nous parvenons à fonctionnaliser comme désiré le ligand il faut réfléchir au meilleur moyen d'immobiliser le complexe sur une silice fonctionnelle et des exemples pour chaque fonction sont présentés Figure 173.

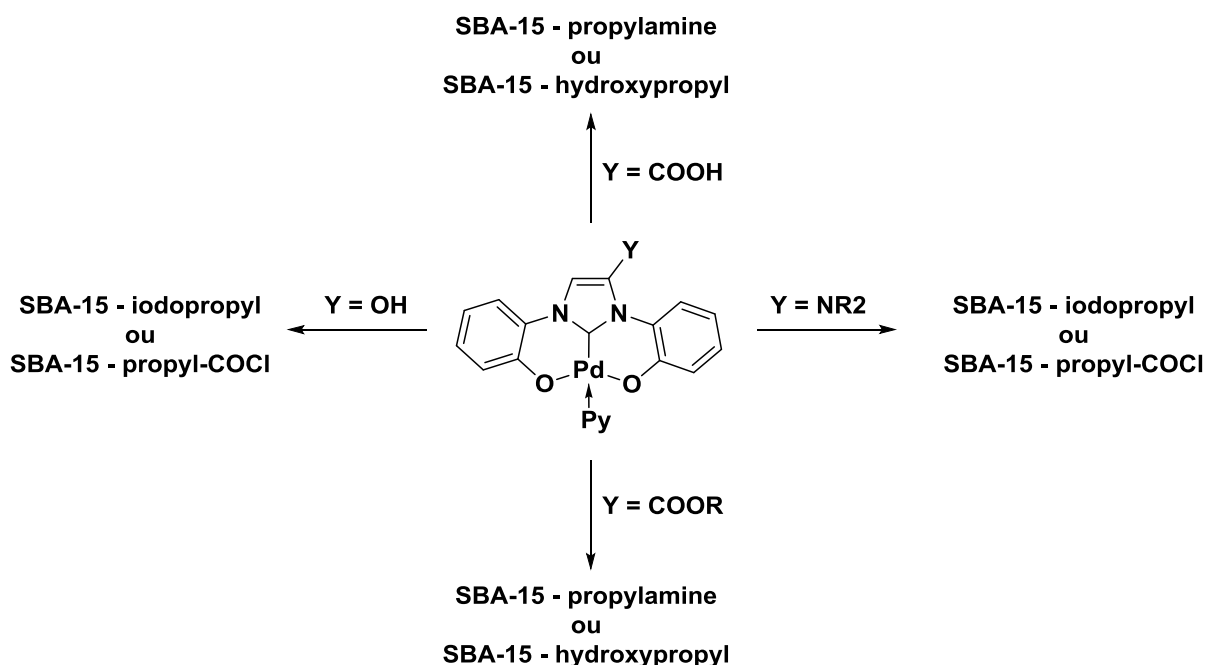


Figure 173 : Stratégies d'immobilisation des complexes tridentate-Pd(II) fonctionnels

Lorsque le ligand est fonctionnalisé par une fonction hydroxyle, il peut être supporté sur un matériau portant un groupement de surface de type iodopropyle par simple réaction de substitution nucléophile pour former une fonction éther connectant les deux fragments. Le ligand peut aussi être introduit dans un matériau comportant des fragments organiques porteurs d'une fonctionnalité chlorure d'acyle *via* une réaction d'estérification pour former une fonction ester.

Lorsque le ligand est fonctionnalisé par une fonction amine secondaire, on peut imaginer le faire réagir avec un support portant un fragment de surface contenant une fonction chlorure d'acyle générant ainsi une fonction amide ou alors transformer l'amine secondaire en amine tertiaire avec un matériau comportant un fragment organique iodopropyle par une réaction de substitution nucléophile. Dans le cas d'une amine tertiaire, la formation d'un ammonium peut être réalisée en faisant réagir le ligand avec un matériau portant un fragment iodopropyle *via* une simple substitution nucléophile.

Lorsque le ligand est fonctionnalisé par une fonction de type acide carboxylique, celui-ci peut être immobilisé par couplage peptidique pour former une fonction amide sur un matériau portant des fragments aminopropyles. Une seconde option peut être une réaction d'estérification avec un matériau portant des groupements hydroxypropyles.

Enfin, si le ligand comporte une fonction ester, il faut dans un premier temps convertir cette fonction en acide carboxylique et encore mieux en chlorure d'acyle et ainsi être en mesure d'envisager les mêmes stratégies d'immobilisation que pour le ligand portant un groupement acide carboxylique.

Diverses stratégies peuvent donc être envisagées pour l'immobilisation d'un complexe et nous nous intéresserons à la synthèse d'un ligand fonctionnalisé dans les paragraphes suivants

5.3.1. Stratégie 1 : Ligand fonctionnalisé par une fonction hydroxyle

La première stratégie que nous avons explorée est la fonctionnalisation du ligand NHC par une fonction hydroxyle. La voie de synthèse développée par le groupe de César *et al.*²⁵ est présentée dans la Figure 174.

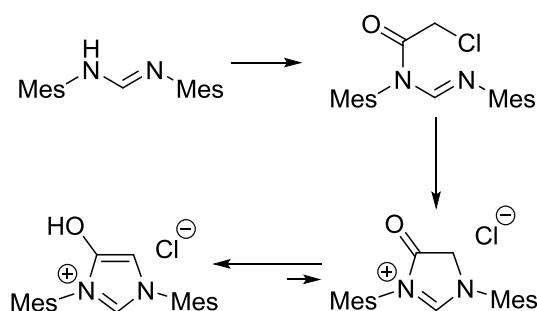


Figure 174 : Stratégie de synthèse de ligand hydroxylé

Les conditions utilisées par Benhammou et *al.* requièrent l'utilisation d'une base qui n'est pas compatible avec l'ortho-aminophénol car la fonction phénol est plus réactive que l'amine. La fonction phénol a donc dû être protégée en une fonction adéquate. Nous avons opté pour deux fonctions : l'éther silylé TBDPS (tert-ButylDiPhénylSilyl ether) et la fonction méthoxy. La fonction silyléther est intéressante car le phénol peut être déprotégé avec un très bon rendement en présence d'ions fluorures. La fonction méthoxy est également une bonne candidate car elle peut être enlevée grâce à l'emploi de BBr_3 à -78°C et l'ortho-méthoxyaniline est disponible commercialement.

Dans un premier temps, la fonction phénol a été protégée en éther silylé en utilisant les conditions décrites par Li *et al.*³⁰ L'ortho-aminophénol réagit avec un équivalent de TBDPSCI en présence de deux équivalents d'imidazole dans le dichlorométhane. Après avoir agité le mélange réactionnel pendant 48 h à température ambiante, il est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange DCM/MeOH (30 :1) comme éluant pour donner le produit **22** avec un bon rendement de 75 % (Figure 175).

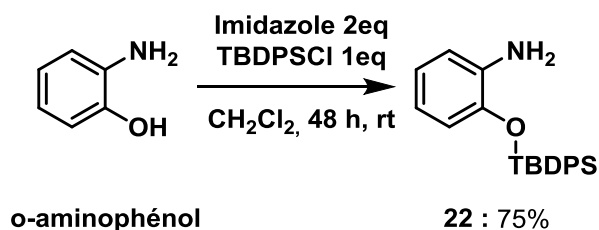


Figure 175 : Protection de l'ortho-aminophénol en éther silylé

Le produit a été caractérisé par RMN ^1H (Figure 176) et nous avons pu mettre en évidence la formation du produit avec la présence des multiplets à 7.33 ppm et 7.65 ppm intégrant pour 10H correspondant aux groupements phényles ainsi que le singulet à 1.00 ppm intégrant pour 9H correspondant au groupement tert-butyle. La réaction a été réalisée sur des échelles allant de 100 mg à 1 g sans perte de rendement.

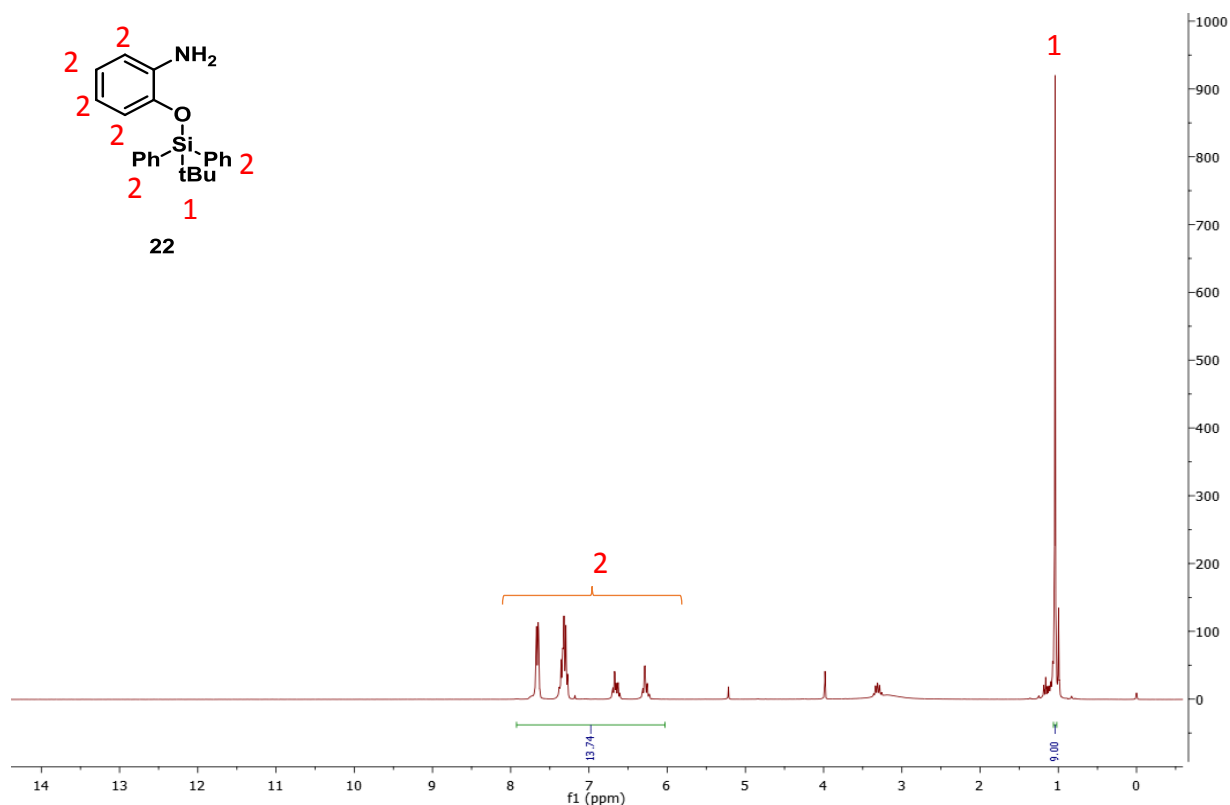


Figure 176 : Spectre RMN ^1H de l'orthoaminophénol protégé par une fonction éther silylé.

La seconde étape est la formation de la formamidine substituée qui est obtenue par réaction entre 2 équivalents d'o-aminophénol protégé et d'un équivalent d' $\text{HC}(\text{OEt})_3$ en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique comme cela a été reporté par Hirano *et al.*³¹ (Figure 177). Le mélange réactionnel, qui est une suspension, est chargé dans un appareil de distillation puis chauffé à 140 °C. À cette température, le mélange réactionnel passe d'une suspension à un mélange homogène. Au cours de la réaction, il y a formation d'éthanol qui est séparé par distillation. En séparant l'éthanol formé du mélange réactionnel, on déplace l'équilibre de la réaction vers la formation de l'intermédiaire **23**. Le produit précipite sous la

forme de longues aiguilles blanches lors du refroidissement lent du milieu réactionnel et celui-ci est collecté par filtration puis lavé de manière abondante avec de l'éther diéthylique avant séchage sous air pendant 2 h.

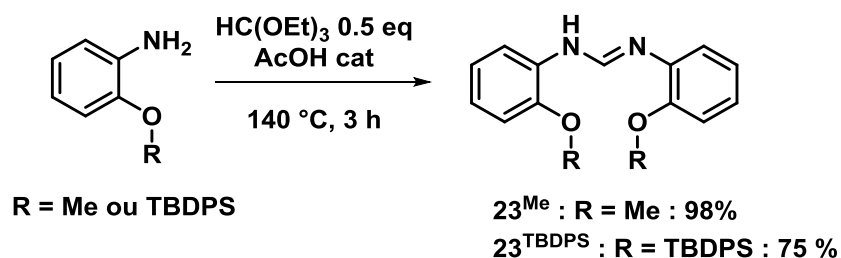


Figure 177 : Synthèse de l'intermédiaire formamidine 23

L'intermédiaire formamidine **23** est obtenu avec un excellent rendement de 98 % quand le phénol est protégé en fonction méthoxy et avec un rendement correct de 75 % quand le phénol est protégé en éther silylé. Les produits **23^X** ont été caractérisés par RMN ¹H, ¹³C et HRMS. La RMN du proton nous confirme la formation du produit avec l'apparition du pic à 8.29 ppm caractéristique de la fonction formamidine et le singulet à 3.89 ppm intégrant pour 6H correspondant aux groupements méthoxy. Les synthèses peuvent être aisément réalisées sur des échelles importantes pouvant aller jusqu'à la dizaine de grammes sans perte de rendement. À titre d'exemple, le spectre RMN ¹H du composé **23^{Me}** est présenté en Figure 178.

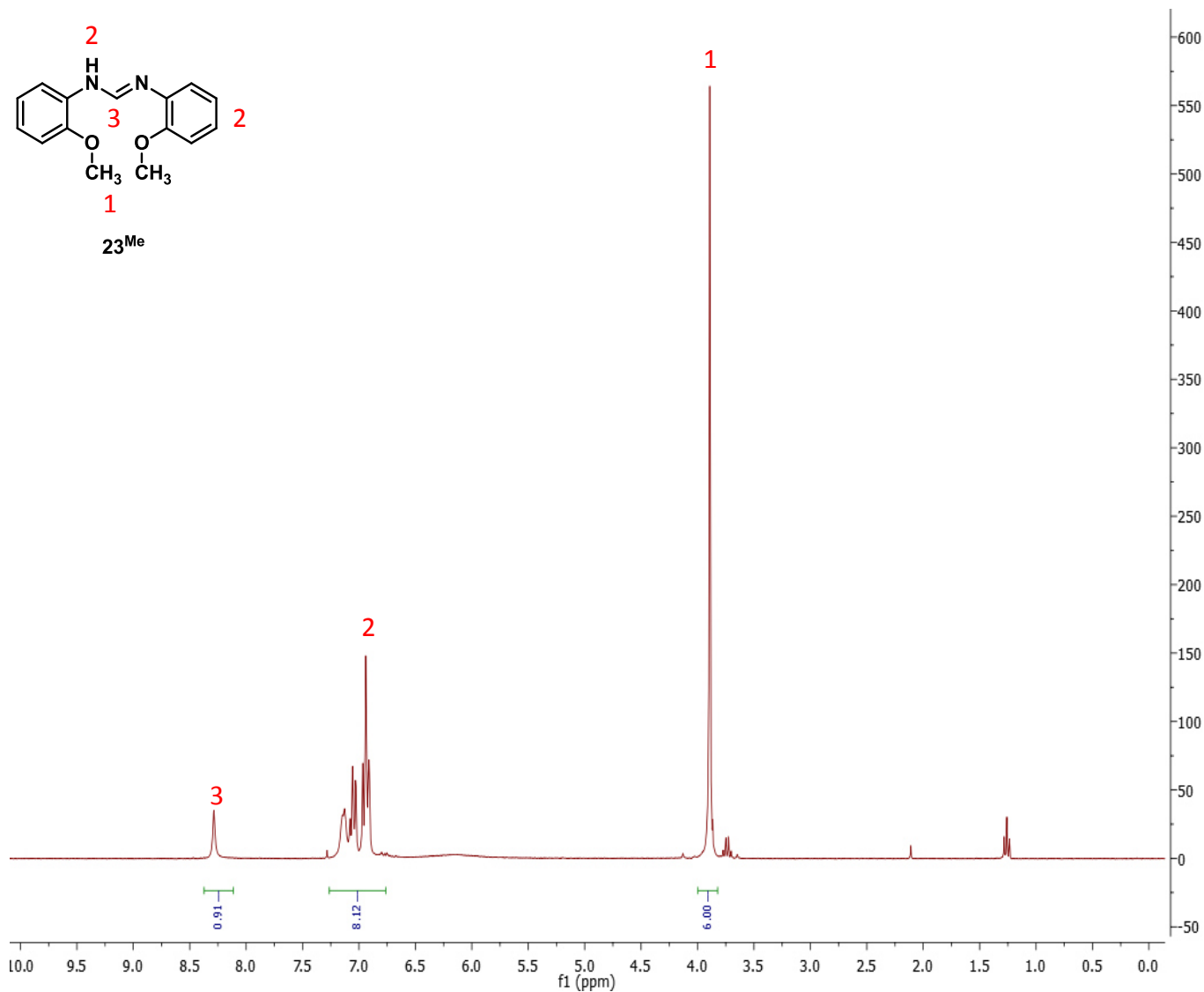


Figure 178 : Spectre RMN ^1H du composé 23^{Me}

L'étape suivante est l'acylation de la formamidine **23** pour donner l'acylformamidine **24** (Figure 179). L'intermédiaire **23** est mis en suspension dans l'acétate d'éthyle puis un équivalent de chloroacétylacyle est ajouté et enfin deux équivalents de triéthylamine sont ajoutés au goutte à goutte à froid. En fin de réaction, le réactif qui n'a pas réagi est éliminé par filtration puis le filtrat est concentré et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice.

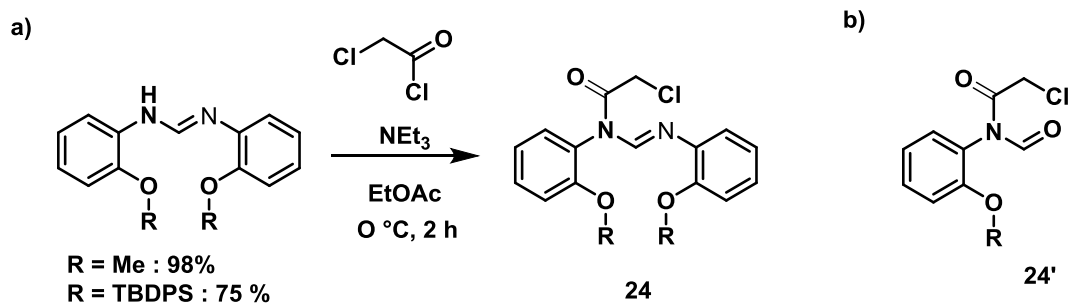


Figure 179 : a) Acylation de l'intermédiaire 23 pour obtenir de l'acylformamidine 24, b) formule proposée pour la molécule formée.

Avant de réaliser la purification du produit nous avons analysé le brut réactionnel par RMN liquide ^1H . En analysant le spectre obtenu, nous avons noté que l'intégration des protons aromatiques était 2 fois inférieure à celle attendue. La même observation a été faite lorsque nous avons intégré le signal correspondant aux protons des groupements méthoxy-. Nous avons ensuite analysé le résidu par ESI-MS et nous avons obtenu un pic majoritaire de $m/z = 227.03$ au lieu d'un pic attendu à 332.09 (Figure 180). Nous avons proposé la formule 24' présentée dans la Figure 179.b. comme possible produit formé bien que nous n'ayons pu élucider le mécanisme de réaction donnant accès à cette molécule.

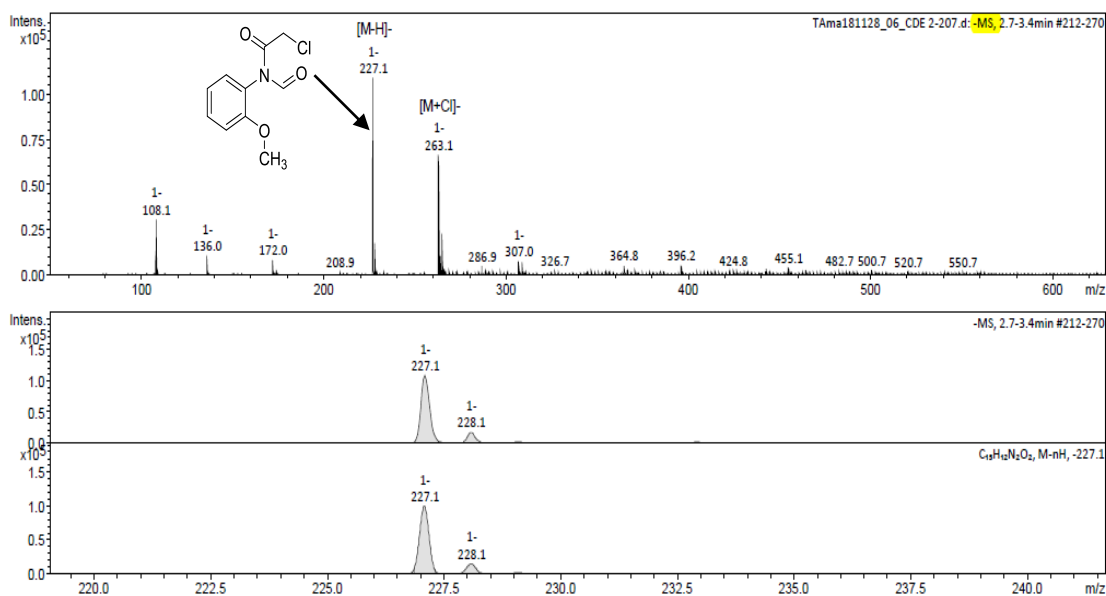


Figure 180 : ESI-MS du brut réactionnel montrant la formation du composé 24'.

Malheureusement nous n'avons pas été en mesure de transférer la voie de synthèse développée par Benhamou *et al.* à notre molécule cible. Nous avons donc décidé de nous

tourner vers une autre stratégie pour fonctionnaliser l'imidazolium en position 4 avec une amine.

5.3.2. Stratégie 2 : Ligand fonctionnalisé par un groupement amine

Cette stratégie a elle aussi été développée par le groupe de César *et al.*²⁶ à Toulouse et ils ont reporté une voie simple pour l'accès à des sels d'imidazolium fonctionnalisés en position 4 par des amines secondaires ou tertiaires (Figure 181).

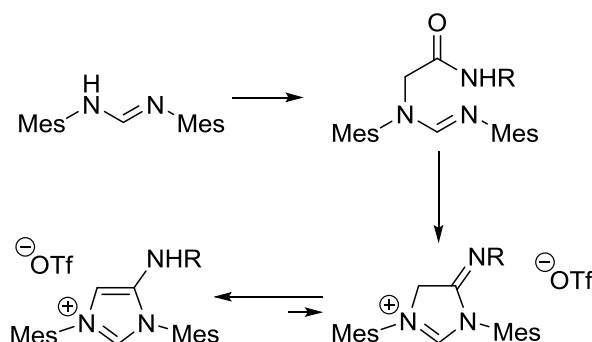


Figure 181 : Stratégie de synthèse du ligand contenant une fonctionnalité amine

Nous avons décidé d'étudier cette voie de synthèse car, contrairement à la voie de synthèse précédente, la fonctionnalisation de la formamidine a lieu *via* une substitution nucléophile et non une acylation et ne devrait pas conduire à un dérivé du composé **24**'.

La première étape est la formation des composés de type formamidine substitués par des groupements phénols protégés **23**^{Me} et **23**^{TBDPS} comme présentés dans la section 5.3.1. puis la formamidine est engagée dans la réaction suivante :

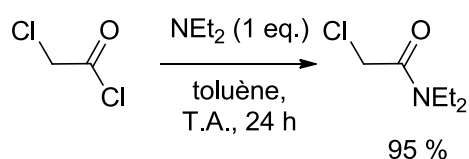


Figure 182 : Synthèse du N,N-diéthyl-2-chloroacétamide

Nous avons au préalable synthétisé le N,N-diéthyl-2-chloroacétamide car il n'est pas disponible commercialement (Figure 182) et nous nous sommes basés sur les travaux de Sivey *et al.*³² Une solution d'un équivalent de diéthylamine dans du toluène est ajoutée au goutte à goutte à un équivalent de chlorure de chloroacétyle. Le mélange est ensuite agité

pendant 24 h puis transféré dans une ampoule à décanter et la phase organique est collectée avant d'être lavée avec des solutions de sulfate de sodium (10 %poids/volume d'eau), de bicarbonate de sodium (5 %poids/volume d'eau) et une solution saturée de chlorure de sodium (10 %poids/volume d'eau). La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée, lavée avec du toluène et concentrée sous pression réduite pour obtenir le produit pur sous la forme d'un liquide jaune clair avec un très bon rendement de 95 %. L'intermédiaire a été caractérisé par RMN ^1H (Figure 183) et on peut observer les pics caractéristiques attendus avec le signal à 3.98 ppm intégrant pour 2H correspondant au CH_2 en position α du chlore et le signal à 3.27 intégrant pour 4H correspondant au groupement CH_2 du fragment éthyle de la fonction amide, et enfin les multiplets à 1.13 ppm et 1.03 ppm intégrant chacun pour 3H et correspondant au groupement CH_3 du fragment éthyle de la fonction amide.

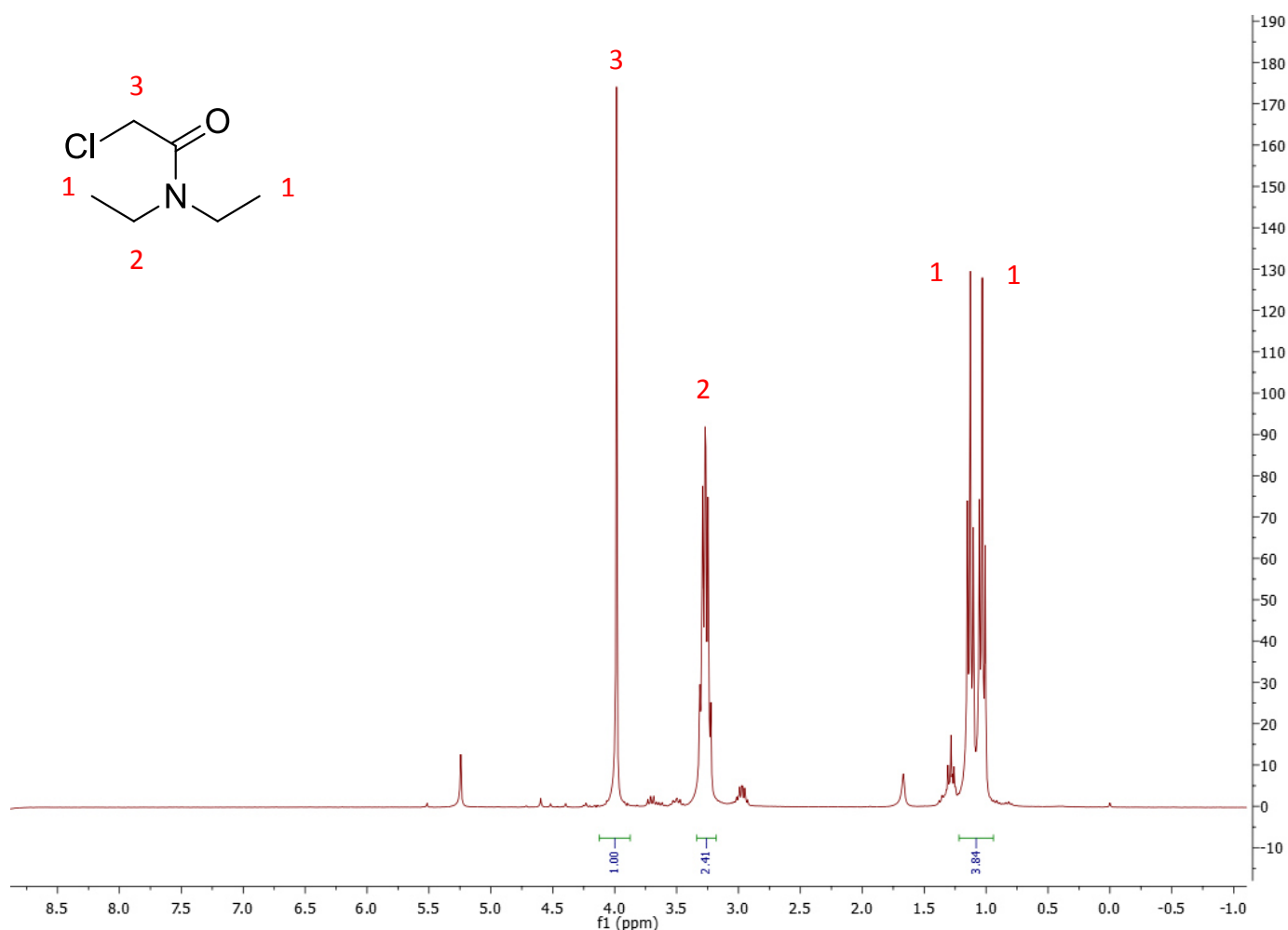


Figure 183 : Spectre RMN ^1H du N,N-diéthyl-2-chloroacétamide

La seconde étape est la substitution nucléophile pour former l'intermédiaire **25** (Figure 184). Le composé **23^X** réagit avec un équivalent de N,N-diéthyl-2-chloroacétamide en présence d'1.1 équivalent de triéthylamine dans le DMF à 100 °C. Après 5 h de réaction, le milieu est dilué avec de l'éther diéthylique puis lavé avec un volume d'eau. La phase aqueuse est ensuite lavée 3 fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchées avec du MgSO₄ et enfin concentrées sous pression réduite pour donner un résidu blanc. Le résidu est ensuite purifié par colonne chromatographique de gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole/AcOEt (2 :1).

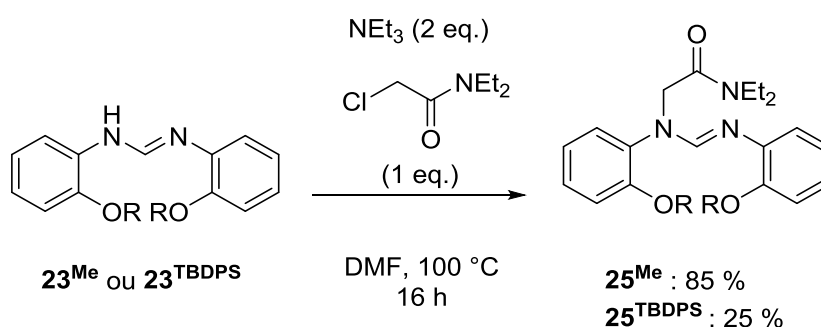


Figure 184 : Formation de l'intermédiaire 25.

Lorsque l'o-aminophénol est protégé par un groupement méthoxy-, nous avons obtenu l'intermédiaire **25^{Me}** avec un très bon rendement de 85 % mais quand l'o-aminophénol est protégé avec une fonction éther silylée un rendement de seulement 25 % est obtenu pour le produit **25^{TBDPS}**. Nous avons alors réalisé la réaction sur une durée de 48 h sans être en mesure d'améliorer le rendement. Nous avons ensuite ajouté du NaI pour substituer l'atome de chlore et améliorer la réactivité du produit obtenu mais aucune augmentation significative du rendement n'a été observée (27% vs 25%). Le produit **25^{Me}** a été caractérisé par RMN ¹H et le spectre en Figure 185 montre la formation du composé **25^{Me}** signifié par le symbole *. Cependant on peut remarquer la présence de sous-produits et ce, même après purification sur colonne de silice. On peut noter la présence des signaux caractéristiques de la fonction N,N-diéthylamide à 0.98, 1.15 et 3.26 ppm. On peut aussi noter le déplacement du pic du CH₂ en position α de la fonction amide de 3.98 ppm à 4.60 ppm. Enfin, les signaux correspondant à l'anisole avec un multiplet de 6.77 à 7.34 ppm intégrant pour 8H et le signal à 3.72 ppm correspondant aux groupements méthoxy- sont observés. Bien que le produit ne soit pas pur,

nous avons décidé de l'engager dans l'étape suivante plutôt que de tenter une purification et risquer une perte importante de rendement.

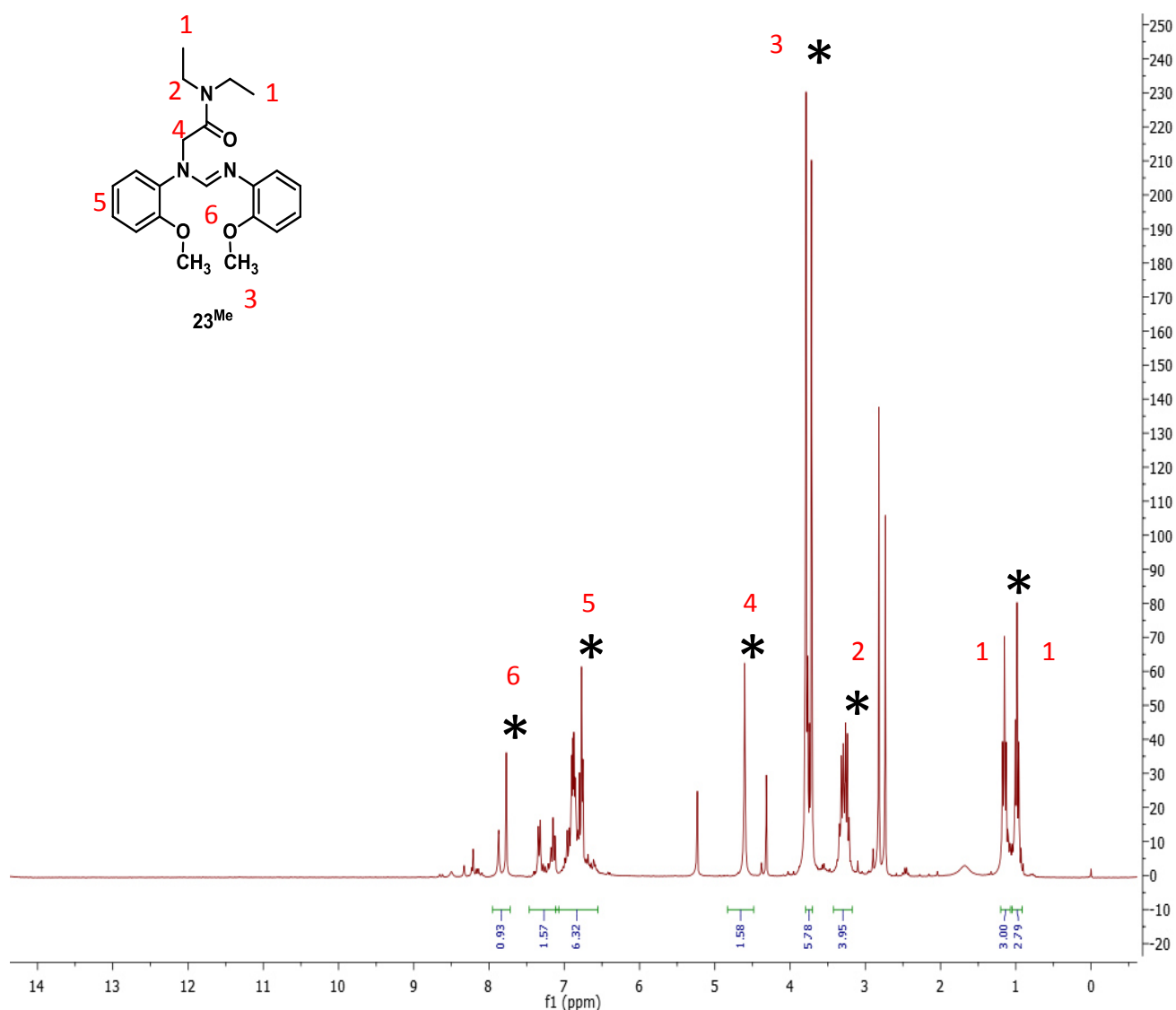


Figure 185 : Spectre RMN ¹H du composé 25^{Me}

L'étape suivante est la cyclisation pour obtenir le sel d'imidazolium. Dans leurs travaux, César *et al.* se sont appuyés sur les travaux de Sforza *et al.*³³ datant de 1998 et les travaux de Charrette *et al.*³⁴ de 2001 dans lesquels ils ont montré qu'il est possible d'activer les amides en présence d'anhydride triflique. Ce mode d'activation n'est pas commun et le mécanisme est détaillé en Figure 186.

Dans un premier temps, l'anhydride triflique est activé par la 2,6-lutidine pour former l'intermédiaire le triflate d'*N*-(trifluorométhylsulfonyl)-2,6-pyridinium **I** qui est un très bon

agent de triflation et qui réagit avec la molécule **25^{Me}** pour former **II**. Il y a ensuite élimination d'acide triflique pour former le nitrilium **III**. Il a été montré qu'en présence d'un excès de base de type pyridine (ici la lutidine), il y a addition sur le nitrilium pour former l'imine **IV**. Il y a ensuite cyclisation intramoléculaire pour former le cycle à 5 atomes **V** via le mouvement du doublet non liant de l'azote avec le départ de la lutidine. On obtient l'imine qui est en équilibre avec la forme NHC insaturée **VI** avec un équilibre largement déplacé vers cette forme.

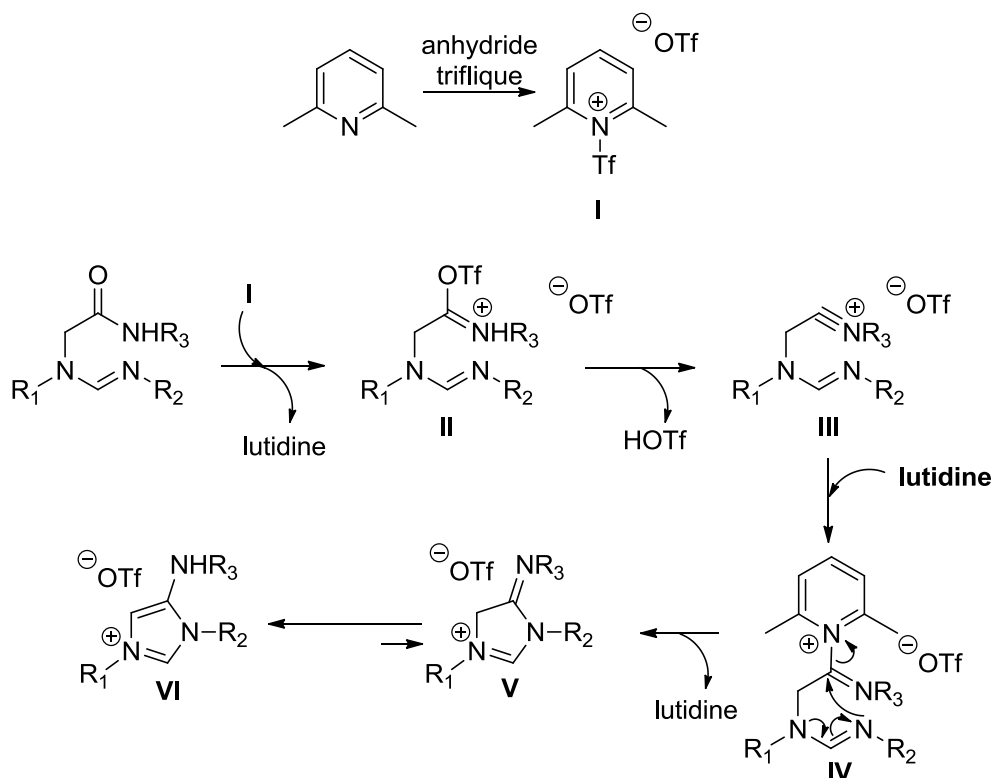


Figure 186 : Mécanisme d'activation du groupement carbonyle pour la formation de l'imidazolium.

Nous avons, dans un premier temps, utilisé les conditions décrites par César *et al.* (Tableau 27, entrée 1) dans lesquelles le substrat et la lutidine sont solubilisés dans du dichlorométhane anhydre puis refroidis à -78 °C avec un bain acétone/azote liquide. L'anhydride triflique est ensuite ajouté au goutte à goutte au mélange réactionnel puis laissé réagir pendant 1,5 h à -78 °C avant d'être autorisé à remonter à température ambiante. Malheureusement, aucune réaction n'est observée et il est important de noter que nous n'avons pas observé de réaction

parasite ou de décomposition. Des essais d'optimisation des conditions réactionnelles ont alors été entrepris et les résultats sont reportés dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Optimisation des conditions de la réaction de cyclisation intramoléculaire.

#	Température	Temps	Conversion
1	-78 °C	1.5 h	0 %
2	-78 °C	24 h	0 %
3	0 °C	24 h	0 %
4	25 °C	1.5 h	Décomposition
5 ^a	25 °C	1.5 h	Décomposition
6 ^b	25 °C	1.5 h	Mélange d'espèces

Les conditions de la réaction sont les suivantes : 100 mg de **25^{Me}** sont agités avec la 2,6-lutine (1.5 eq.) dans le DCM à -78 °C puis l'anhydride triflique (1.1 eq. dilué dans 1mL de DCM) est ajoutée au goutte à goutte. ^a L'acide triflique est ajouté sur une période de 30 minutes par un pousse seringue ^b La 2,6- lutidine et l'anhydride triflique sont pré-mélangés puis ajouté via un pousse seringue sur une durée de 30 minutes.

Dans un premier temps, n'ayant pas observé de réaction après 1.5 h, nous avons allongé le temps de réaction à 24 h (entrée 2) mais nous n'avons pas observé de conversion que ce soit par CCM ou par RMN. Nous avons augmenté la température de réaction à 0°C (entrée 3) mais aucune conversion n'est observée par CCM et RMN.

La réaction ne semble pas s'initier à froid, nous avons donc fait un test à température ambiante. La lutidine et l'intermédiaire **25^{Me}** sont solubilisé dans le dichlorométhane puis l'acide triflique est ajouté au goutte à goutte rapidement. Il a été noté que dès que l'anhydride

triflique est ajouté, il y a un changement de couleur qui laisse penser qu'une réaction se produit mais elle conduit hélas à la décomposition des réactifs de départ sans donner le produit désiré.

Nous avons supposé que l'ajout avait été réalisé trop rapidement et nous avons donc réalisé l'ajout sur une durée de 30 minutes avec un pousse seringue pour avoir un débit constant dans le temps. Cependant les mêmes observations ont été faites : on remarque un changement de couleur dû à une réaction de décomposition.

Notre nouvelle supposition est que l'anhydride triflique réagit avec le composé **25^{Me}** et le décompose et nous avons donc décidé de le faire réagir au préalable avant de l'ajouter au milieu réactionnel. Pour cela, nous avons pré-mélangé la lutidine et l'anhydride triflique séparément de l'intermédiaire **25^{Me}**. En faisant cela, nous allons synthétiser l'intermédiaire **I** (Figure 186) qui peut ensuite être ajouté au goutte à goutte sur une période de 30 minutes par un pousse seringue. En faisant cela, nous avons pu observer la formation du produit désiré avec l'apparition du pic caractéristique de l'imidazolium à 9 ppm qui, après intégration, ne donne que 5 % de conversion vers l'imidazolium **26^{Me}**, le reste étant principalement de la décomposition. Il est important de noter que nous avons réalisé un essai à 0 °C avec les mêmes conditions et nous n'avons pas été en mesure d'obtenir de conversion.

Malheureusement une nouvelle fois, nous n'avons pas été en mesure de transférer la voie de synthèse développée par César *et al.* à notre composé. Nous avons eu des débuts de résultats intéressants qui demandent des optimisations complémentaires mais nous avons préféré nous tourner vers une autre stratégie consistant à fonctionnaliser le sel d'imidazolium en position 4 avec une fonction acide carboxylique.

5.3.3. Stratégie n°3 : Ligand fonctionnalisé par une fonction acide carboxylique et ester.

Dans leurs travaux, Visbal *et al.*²⁹ ont essayé de préparer un complexe dinucléaire d'or (**VII**) avec un ligand de type Janus (**VI**). Leur stratégie était de réaliser le carbène d'argent puis d'accéder au complexe d'or par réaction de transmétallation. Ils n'ont cependant pas obtenu les résultats escomptés mais ont observé la formation de deux équivalents d'un complexe d'or MonoNHC portant un ester en position 4 de l'imidazolium (**VIII**) (Figure 187).

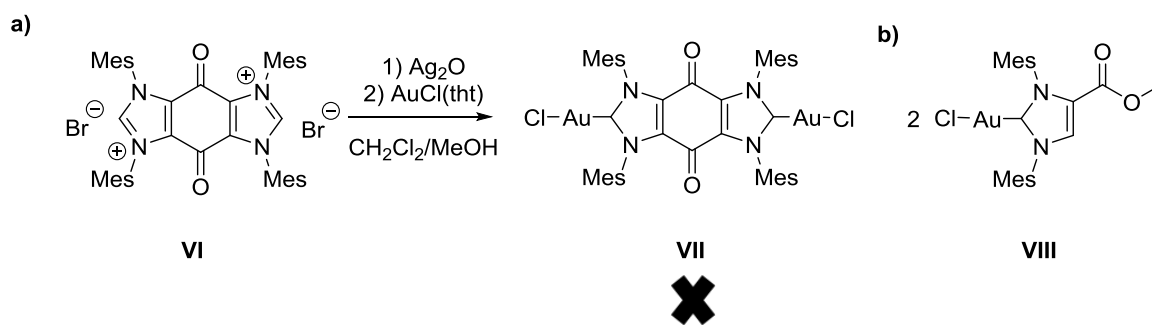


Figure 187 : Synthèse d'un complexe dinucléaire d'or, a) réactivité attendue par Visbal et al.²⁸ et b) produit obtenu.

Ils ont ensuite mis en évidence, qu'en utilisant ces conditions, une réaction de Rétro-Claisen catalysée par l'argent en présence d'alcool avait lieu contrairement à la formation du carbène d'argent espéré. Suite à ces résultats, ils ont développé leur méthode et ont proposé un mécanisme qui explique la formation des unités monoNHC. Le mécanisme est présenté en Figure 188.

La première étape du cycle catalytique est la coordination de l'argent sur le carbonyle pour donner l'intermédiaire (IX) puis il y a une réaction d'attaque nucléophile du doublet non-liant de l'oxygène du méthanol sur le carbone du carbonyle et formation d'une liaison O-Ag pour donner l'intermédiaire (X). La liaison argent-oxygène est ensuite rompue pour reformer le carbonyle qui est suivie par le clivage de la liaison C-C du dérivé de la quinone et capture du proton pour réaliser la réaction de rétro-Claisen et former l'intermédiaire (XI) qui porte une fonction ester. L'argent est une nouvelle fois additionné sur le carbonyle pour convertir la seconde fonction selon la même séquence d'étapes et ainsi donner 2 ligands carbéniques fonctionnalisés (VIII).

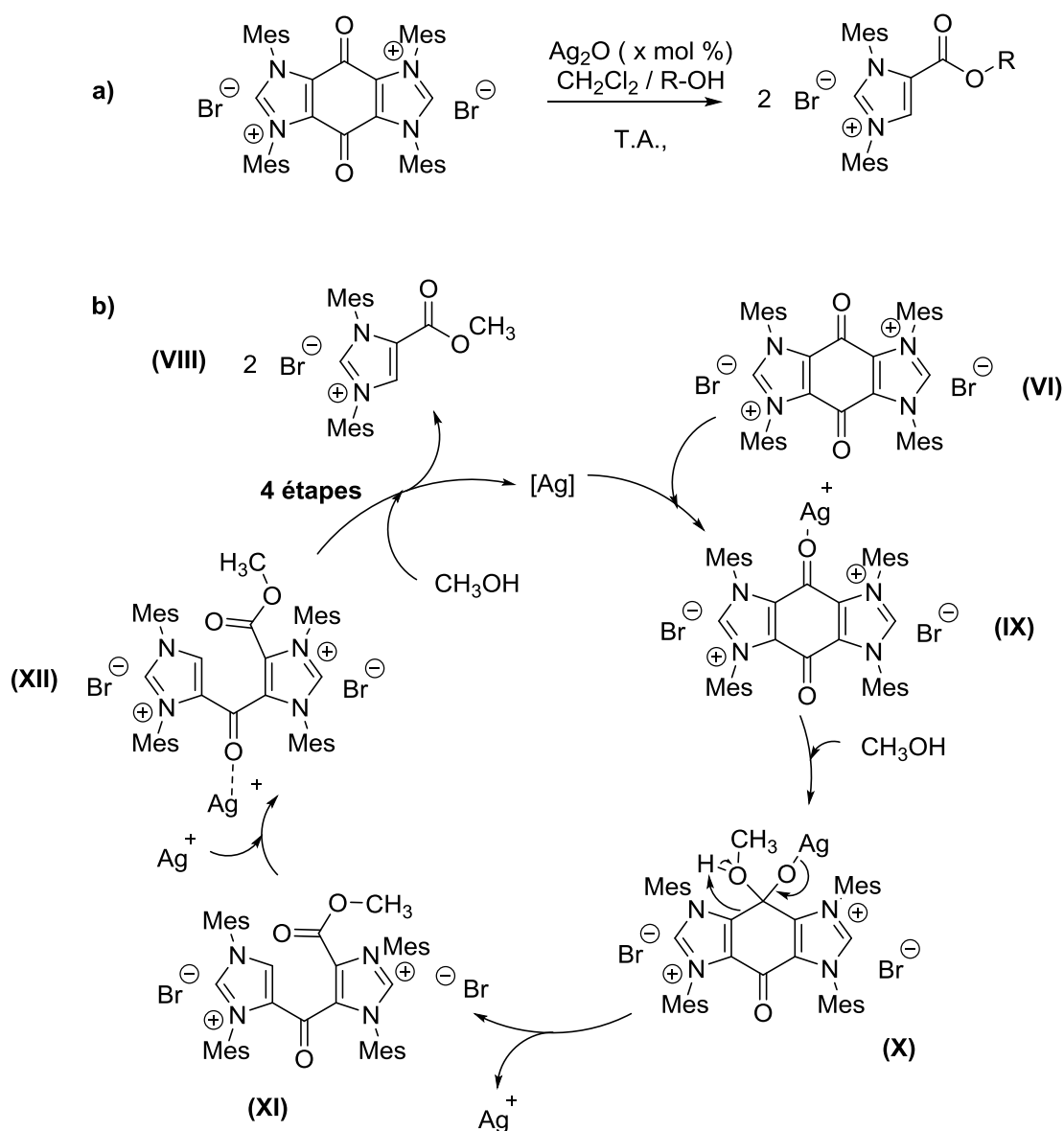


Figure 188 : Synthèse du ligand de type imidazolium fonctionnalisé en position 4 par un ester. a) équation de la réaction, b) mécanisme proposé par Visbal et al. pour la réaction de rétro-Claisen catalysée par l'argent.

Cette même méthode a été appliquée pour la synthèse de notre ligand d'intérêt dont la structure chimique est présentée en Figure 189.

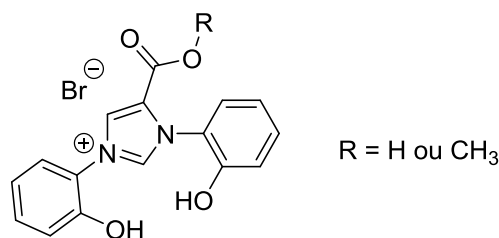


Figure 189 Structure chimique du ligand cible

Dans un premier temps, nous avons synthétisé le dérivé quinolique bis-imidazolium. Cela a été réalisé en se basant sur les travaux de Tennyson et *al.*³⁵ où le bromanil réagit avec le composé **23^{Me}** (ou **23^H**) pour former le dérivé de la quinone **27^{Me}** (ou **27^H**). Lors de la double addition de Michael, il y a production de deux équivalents d'HBr qui doivent être piégés par une base additionnelle. Comme l'ont montré les travaux de Kuhn et *al.*³⁶, un excès de formamidine peut être utilisé comme base sacrificielle pour former l'imidazolium. Cela est préférable à l'utilisation d'une base telle que la pyridine ou la triéthylamine qui sont trop nucléophiles et réagissent avec le réactif bromé tandis que les bases fortes déprotonent le produit final pour donner le carbène libre ce qui est une réaction secondaire que nous voulons éviter.

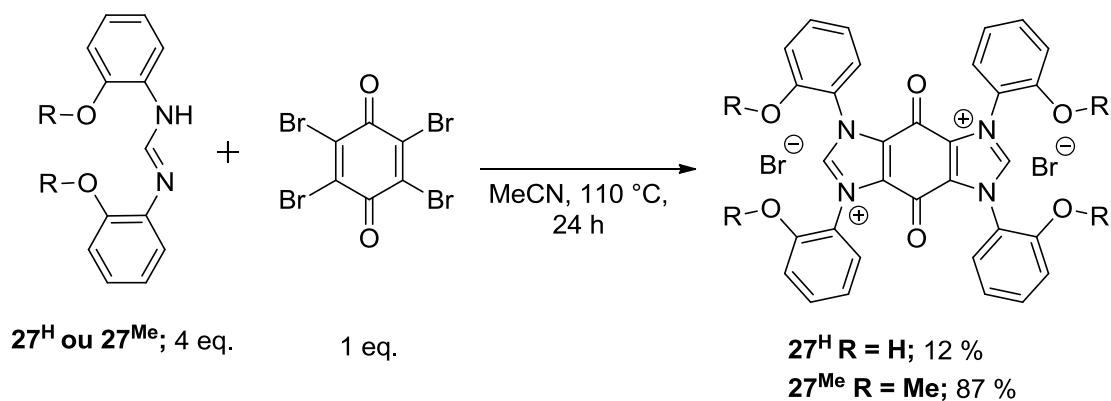


Figure 190 : Synthèse du dérivé quinolique,

Expérimentalement parlant, quatre équivalents de formamidine et un équivalent de bromanil réagissent au reflux de l'acétonitrile pendant 24h et un précipité rouge se forme au cours du temps, le solide est collecté par filtration et lavé plusieurs fois avec de l'acétonitrile et de l'éther diéthylique pour obtenir le disel désiré avec un très bon rendement de 87 % lorsque le phénol est protégé par une fonction méthoxy-. Cependant lorsque le phénol est libre, le rendement baisse drastiquement pour atteindre seulement 12 %.

Ce nouvel intermédiaire a été caractérisé par RMN ^1H , ^{13}C et ESI-HRMS et les résultats obtenus sont en adéquation avec ce qui est attendu comme le montrent l'apparition du pic à 10.45 ppm correspondant à l'imidazolium, les multiplets des protons aromatiques de 7.21 ppm à 7.72 ppm et enfin le pic des groupements méthoxy- à 3.84 ppm (Figure 191). La RMN ^{13}C , quant à elle, nous confirme la formation de l'imidazolium avec la présence du pic à 141 ppm. De plus, il est important de noter que le produit obtenu portant 2 contre ions bromure est insoluble dans la majorité des solvants organiques et très faiblement soluble dans le DMSO.

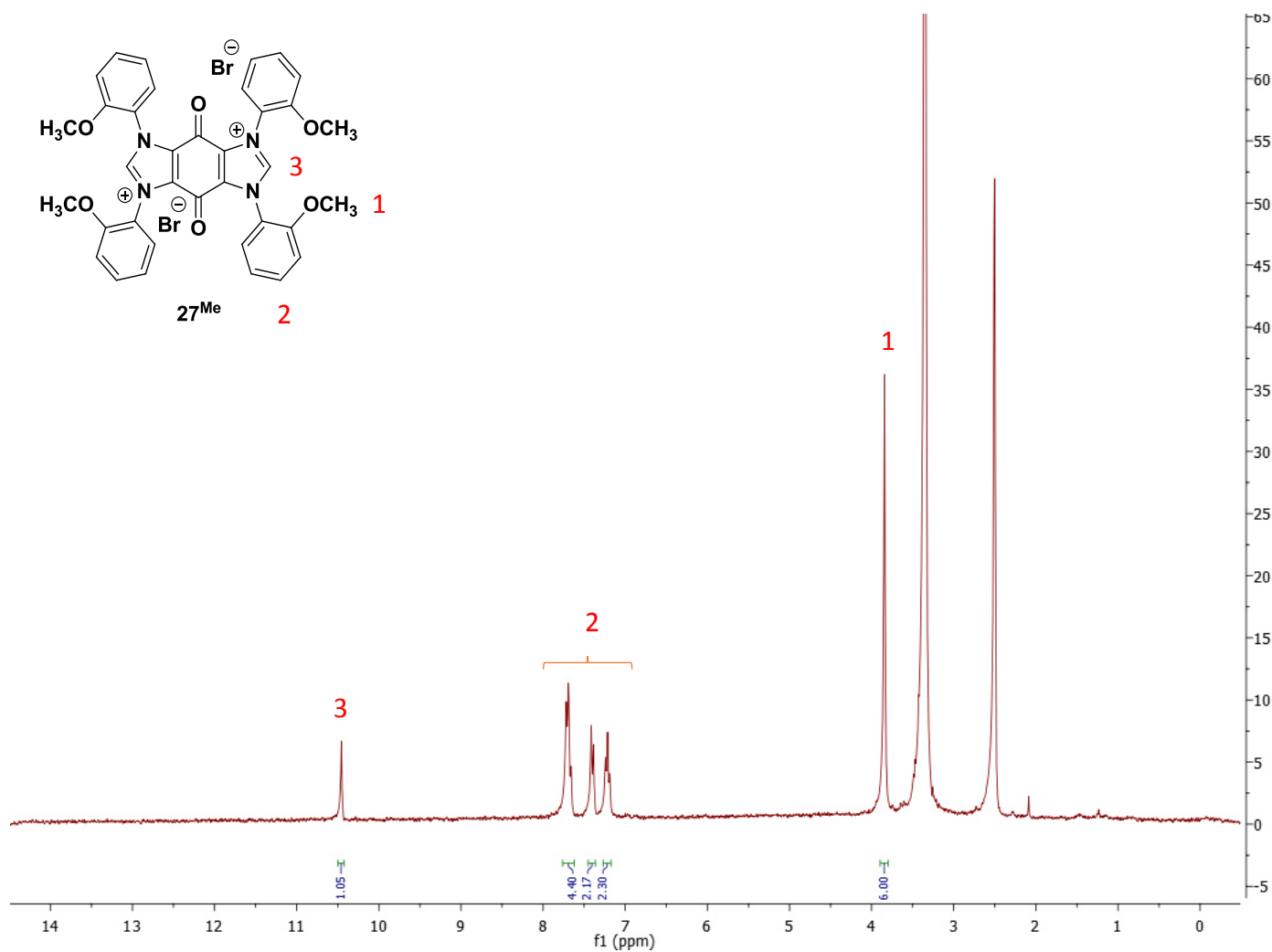
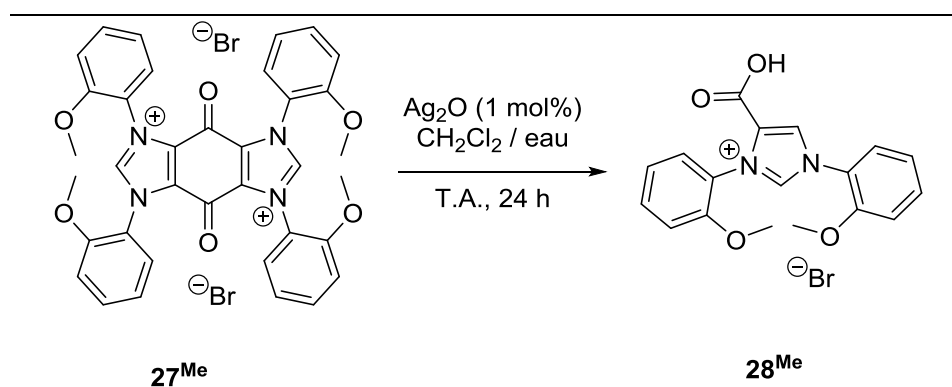


Figure 191 : RMN ^1H de la quinone fonctionnalisée

Du fait du faible rendement obtenu pour l'intermédiaire 27^{H} , nous nous sommes concentrés sur le bisimidazolium 27^{Me} pour la suite des travaux. Dans un premier temps, nous avons essayé d'obtenir le composé cible avec un acide carboxylique en position 4 au lieu d'un ester car cela requiert moins de modifications pour réaliser la réaction d'immobilisation sur un

support. Pour cela, nous avons substitué l'alcool pour l'eau. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Optimisations des conditions de la réaction de rétro-Claisen catalysée à l'argent en présence d'eau.



#	Substrat	Solvant	Conversion	Rendement
1	$27^{\text{Me}} \cdot 2\text{Br}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{eau}$ 2.1 eq	20 %	< 1 %
2	$27^{\text{Me}} \cdot 2\text{Br}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{eau}$ (excès)	42 %	< 1 %
3*	$27^{\text{Me}} \cdot 2\text{PF}_6$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{eau}$ (excès)	56 %	<1 %

Conditions de la réaction : 100 mg de $27^{\text{Me}} \cdot 2\text{Br}$ est suspendu dans le DCM puis une quantité d'eau adéquate est ajoutée et enfin l'oxyde d'argent (1mol%) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h à température ambiante en excluant la lumière.

Nous avons, dans un premier temps, réalisé la réaction dans un mélange dichlorométhane/eau en utilisant seulement un faible excès d'eau (2.1 equiv. par molécule de ligand - entrée 1). Comme nous l'avons souligné précédemment, le ligand est insoluble dans les solvants organiques et la faible quantité d'eau n'a permis de solubiliser qu'une petite quantité de ligand. Nous avons donc deux solides en solution (Ag_2O et $27^{\text{Me}} \cdot 2\text{Br}$). Ceci peut expliquer la faible conversion et le très faible rendement.

Nous avons donc ajouté un large excès d'eau pour solubiliser la totalité du ligand (entrée 2). Nous avons observé une conversion de 42 % par rapport à l'entrée 1 (20 % de conversion) cependant nous avons été surpris de n'obtenir le produit désiré qu'à l'état de traces.

Afin de pallier la faible solubilité du réactif dans les solvants organiques, les contre ions Br^- ont été substitués par des PF_6^- . Ce dernier a ensuite été solubilisé dans un mélange dichlorométhane/eau puis KPF_6 est ajouté et le produit passe de la phase aqueuse à la phase organique, la phase organique est ensuite séparée puis la phase aqueuse est lavée 3 fois avec du dichlorométhane afin de collecter le maximum de produit. Les phases organiques sont combinées et séchées avec du MgSO_4 puis filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner un solide rouge avec un rendement quantitatif. Lorsque l'intermédiaire $27^{\text{Me}} \cdot 2\text{PF}_6$ est utilisé dans la réaction de rétro-Claisen, la conversion est encore améliorée pour atteindre 56 % cependant le produit désiré reste toujours présent à l'état de traces.

Nous nous sommes alors penchés en détails sur les travaux de Visbal et *al.* et nous avons découvert que l'eau étant un moins bon nucléophile que l'alcool, la décarboxylation est favorisée comparée à la formation de l'acide carboxylique (Figure 192). Cependant, si on revient au cycle catalytique proposé pour cette réaction, la première étape est la coordination de l'argent à l'oxygène du carbonyle. Or en modifiant les substituants mésityles en phénols (protégé ou non), nous avons introduit 4 oxygènes supplémentaires qui viennent concurrencer la coordination de l'argent sur le carbonyle. Cela peut être une des raisons expliquant l'obtention du produit désiré à l'état de traces.

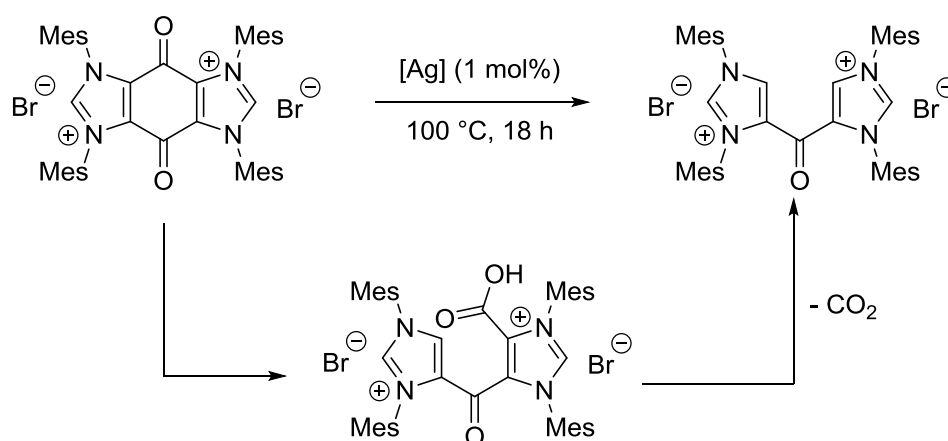


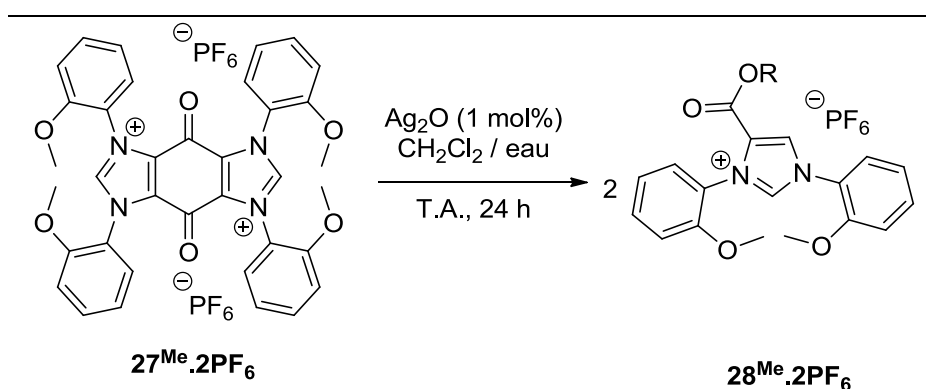
Figure 192 : Mécanisme de décarboxylation en présence d'eau.

Si le faible rendement est dû à la réaction secondaire de décarboxylation, en changeant l'eau pour un alcool nous devrions en théorie obtenir l'imidazolium fonctionnalisé en position 4 par une fonction ester. Si au contraire le faible rendement est dû à la compétition de la

coordination de l'argent sur les groupements carbonyles et les groupements méthoxy, nous ne verrons aucune différence en utilisant un alcool au lieu de l'eau.

Afin discriminer entre les deux hypothèses, nous avons réalisé un test en utilisant les mêmes conditions que précédemment mais en changeant l'eau pour l'éthanol absolu qui a été séché avant réaction afin d'être certain qu'aucune molécule d'eau n'interfère dans la réaction. Le fait de supprimer l'eau de notre milieu réactionnel nous force à utiliser le réactif **27^{Me}.2PF₆** afin de pouvoir le solubiliser dans les solvants organiques. Les résultats de la réaction sont présentés dans le Tableau 29.

Tableau 29 : Optimisations des conditions de la réaction de rétro-Claisen catalysée à l'argent en présence d'alcool.



#	Alcool	Temps	Température	Rendement
1	EtOH absolu	2 h	25 °C	< 1%
2	EtOH absolu	24 h	25 °C	< 1%
3	EtOH absolu	24 h	50 °C	< 1%
4	MeOH sec	24 h	50 °C	< 1%

Conditions de la réaction : 100 mg de **27^{Me}.2PF₆** et Ag₂O (1 mol %) sont évacués sous vide pour éliminer l'eau puis caché de la lumière et un mélange de solvants DCM/alcool (20 :1) est ajouté. La réaction est agitée pendant 24 h à température ambiante.

Nous avons dans un premier temps réalisé la réaction avec de l'éthanol anhydre pendant 2 h à température ambiante, ce qui, selon les résultats rapportés par Visbal et *al.*, permet d'obtenir l'imidazolium substitué avec un rendement supérieur à 98 %. Cependant dans notre cas, nous

n'avons encore une fois observé que des traces du produit attendu (entrée 1). Lorsque nous avons étendu le temps de réaction à 24 h, aucune amélioration n'est observée (entrée 2). Nous avons dans un second temps décidé de chauffer le milieu réactionnel à 50 °C pendant 24 h pour activer la réaction mais là encore aucun produit n'a pu être obtenu (entrée 3).

Après cela, nous avons changé l'éthanol pour le méthanol qui est 4 fois plus réactif que l'éthanol dans cette réaction mais nous n'avons pas été en mesure d'obtenir mieux que des traces du produit visé.

En conclusion, il semblerait à première vue que l'addition des oxygènes sur les substituants des cycles imidazolium a pour effet de supprimer toute réactivité car l'argent se coordonne aux oxygènes des groupements méthoxy- préférentiellement, expliquant ainsi les très faibles rendements obtenus. Afin de forcer la coordination de l'argent sur les groupements carbonyles de la quinone, nous pourrions envisager de protéger les phénols par des groupements à fort encombrement stériques tels que de le TBDPS ou dans le cas où on garderait les groupements méthoxy-, il faudrait utiliser un large excès d'argent (> 8 eq.) ce qui ôte tout son intérêt à la réaction. Nous avons donc décidé d'arrêter les tentatives de fonctionnalisation de l'imidazolium par manque de temps. Cependant nous pouvons encore imaginer d'autres stratégies de synthèse afin d'atteindre notre but.

5.3.4. Autres stratégies de fonctionnalisation d'un imidazolium en position 4.

5.3.4.1. Fonctionnalisation en position 4 par un silane

La première stratégie supplémentaire que nous pouvions envisager était la fonctionnalisation avec un silane comme l'ont montré Wang et *al.*³⁷ (Figure 193).

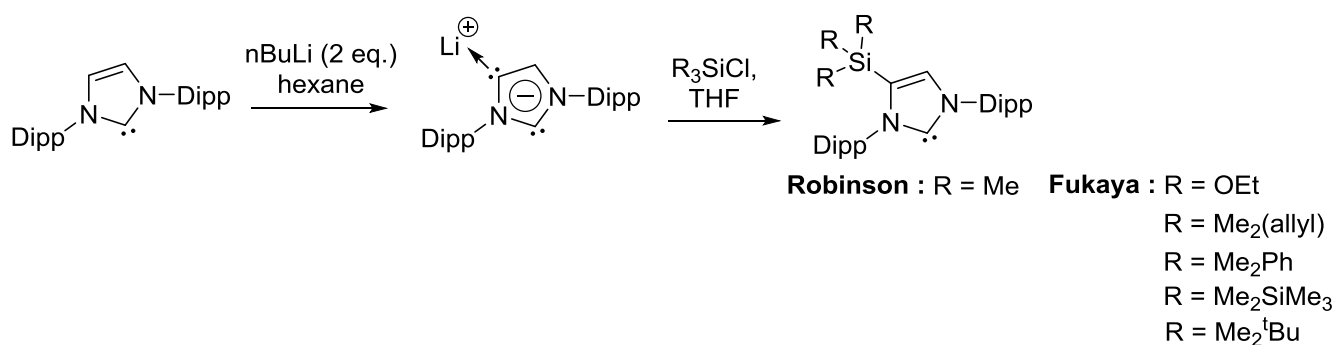


Figure 193 : Stratégie de synthèse développée par Robinson et améliorée par Fukaya et al. pour l'accès à des ligands de type imidazolium fonctionnalisés en position 4 par un silane.

Dans un premier temps, il faut synthétiser le carbène abnormal comme cela a été reporté pour la première fois par Gründermann et *al.*³⁸, c'est-à-dire déprotoner la position 4 par l'action du n-butyle lithium (n-BuLi). Il est nécessaire d'utiliser 2 équivalents de n-BuLi car la déprotonation du carbène normal se fait préférentiellement ce qui génère deux positions possibles pour réagir avec un chlorosilane. Cependant, dans leurs travaux, Wang et *al.* ont prouvé que la position anormale réagit préférentiellement en présence de ClSiMe₃ et à partir de ces travaux pionniers, Fukaya *et al.*³⁹ ont montré que l'imidazolium peut être substitué par une large variété de silanes comme des alkoxy-silanes ou des silanes portant des fonctions alcènes. De plus, il est important de noter que les complexes de palladium associés ont été synthétisés avec des rendements allant de 20 % à 65 %.

Dans notre cas, nous pourrions envisager de réaliser la double déprotonation puis la réaction de la position anormale avec un halogénopropyltriéthoxysilane (Figure 194).

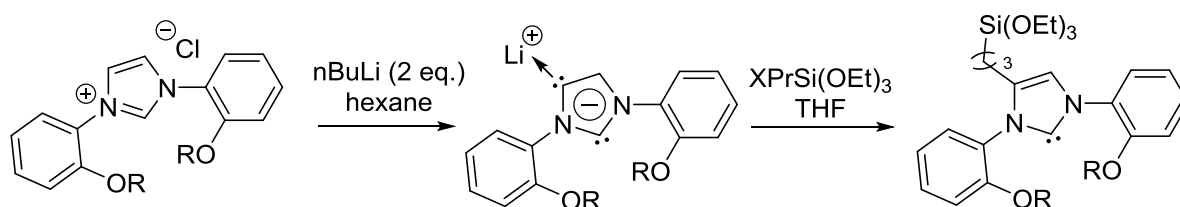


Figure 194 : Stratégie envisagée pour l'obtention du ligand fonctionnel cible.

5.3.4.2. Fonctionnalisation en position 4 par le CO₂

La seconde stratégie que nous pouvions envisagée consistait en une fonctionnalisation en acide carboxylique à partir du CO₂ en s'inspirant des travaux de Vogt *et al.*²⁸ (Figure 195). Dans un premier temps, il faut une nouvelle fois réaliser le carbène abnormal par déprotonation avec le *t*-BuLi puis l'intermédiaire formé doit être exposé à un flux de CO₂ sec pour réaliser l'incorporation du CO₂ sous forme de carboxylate en position 4 préférentiellement avec un rendement quasi quantitatif.

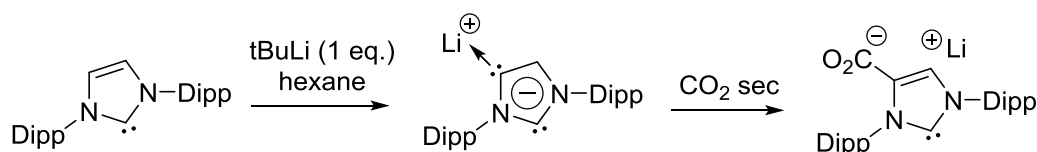


Figure 195 : Stratégie de synthèse développée par Vogt *et al.* pour la formation d'un carboxylate en position 4 de l'imidazolium.

Dans notre cas, nous envisagerions d'utiliser les mêmes conditions de réaction en partant toujours d'un phénol protégé.

En conclusion, de nombreuses autres voies de synthèse, en plus de celles que nous avons testées, sont possibles pour accéder à des sels d'imidazolium fonctionnalisés en position 4 avec une variété de fonctions qui peuvent être intéressantes pour des applications diverses et variées. Il faut néanmoins trouver la plus voie adaptée.

N'ayant pu fonctionnaliser le ligand **21**, nous n'avons pas été en mesure d'hétérogénéiser le complexe sur silice. Cependant, puisque le complexe **21**^{Pd} est très actif, nous avons essayé de contourner ce problème de deux manières différentes : i) Nous avons décidé de réaliser la réaction catalytique en condition homogène avec une charge de catalyseur réduite afin de se situer en dessous des limites imposées par l'EMA et ii) nous avons joué sur le terme « hétérogène » de la réaction, avec un produit de réaction qui précipite au cours du temps alors que le catalyseur reste soluble. On a donc le catalyseur et le produit de réaction dans deux phases différentes.

5.4. Optimisation des tests catalytiques.

5.4.1. Réduction de la charge catalytique

Bien que le ligand tridentate soit très prometteur, il n'a pas été possible de fonctionnaliser le ligand en vue de son hétérogénéisation sur silice. Nous avons donc réalisé la réaction catalytique avec charge en palladium se situant sous la limite en métal (20 ppm) imposée par l'Agence Européenne de la Médecine.

Nous avons donc conduit une série de tests catalytiques avec une charge en catalyseur de 10 ppm soit 2 fois moins que la limite imposée. Cependant il est important de noter qu'à des charges en catalyseur si faibles, il est difficile d'obtenir des résultats corrects en quelques heures et les réactions ont été faites sur des temps allant de 1 à 15 jours. Les résultats sont résumés dans le Tableau 30.

Tableau 30 : Résultats des tests catalytiques du complexe 21^{Pd} à 10 ppm.

#	Base	Charge de catalyseur	Temps (j)	Conversion	TON	Sélectivité
1	LiHMDS	10 ppm	1	4 %	4 000	100 %
2	LiHMDS	10 ppm	6	22 %	22 000	100 %
3	LiHMDS	10 ppm	15	28 %	28 000	62 %

Conditions de la réaction: 0.5 mmol d'indole, 0.6 mmol de PhI, 1.1 mmol de LiHMDS, 10 ppm de palladium dans 4 mL de toluène. Reflux pendant la durée adéquate.

Lorsque l'on réduit la charge catalytique, la conversion diminue avec elle comme l'atteste les 4 % de conversion obtenus après 24 h de réaction (entrée 1). Lorsque la durée de réaction est étendue de 1 jour à 6 jours, la conversion atteint 22 % soit un TON de 22 000 (entrée 2) avec

une sélectivité de 100 %. Cependant, cela reste insuffisant pour des applications à plus grande échelle.

À la vue des résultats obtenus après 6j, nous avons étendu le temps de réaction à 15 jours pour voir si l'on pouvait atteindre une conversion d'au moins 50 %. Hélas, la conversion n'atteint que 28 % soit un TON de 28000 (entrée 3) ce qui reste acceptable mais nous avons pu identifier la formation de nombreux sous-produits tels que : le produit de N-arylation, la formation de sous-produit issu de l'homocouplage de l'iodobenzène ou encore la réaction entre l'iodobenzène et LiHMDS pour former le PhHDMS. La formation d'autant de sous-produits nous laisse penser que le catalyseur s'est dégradé au cours du temps.

En conclusion, nous avons montré que le catalyseur reste très actif à très basse charge en palladium dans le test cependant, dans ces conditions, le catalyseur se désactive après 6 jours de réaction.

Notre dernière tentative a été de jouer sur une particularité de la réaction. En effet, le produit de la réaction précipite au cours du temps ce qui permet en théorie de séparer le produit solide du catalyseur et d'obtenir potentiellement un produit libre de tout palladium.

5.4.2. Réinterprétation autour de l'hétérogénéité.

Afin de vérifier notre hypothèse, nous avons réalisé la réaction avec une charge catalytique de 100 ppm, donc 5 fois plus importante que la limite haute imposée par l'AME. La réaction a été réalisée selon les conditions utilisées pour les autres tests catalytiques à la différence que le réacteur en verre a été remplacé par un tube de schlenk long pour pouvoir y attacher un fritté en fin de réaction.

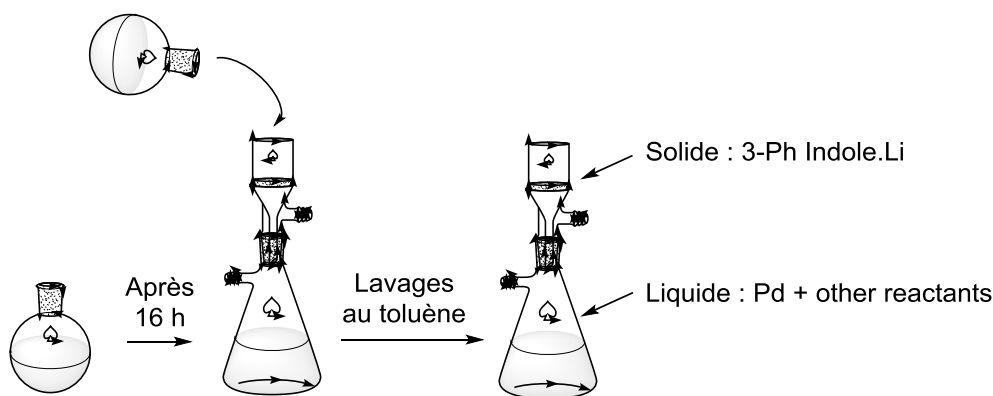


Figure 196 : Schéma descriptif de l'expérience.

Après 16 h de réaction, le solide a été filtré sous atmosphère inerte puis remis en suspension dans du toluène et filtré, cette procédure a été répétée 3 fois (Figure 196). Le solide a ensuite été solubilisé par l'ajout de THF puis le solvant évaporé pour obtenir un solide brut qui a ensuite été envoyé en analyse pour effectuer une titration des traces de palladium par ICP-MS. Les résultats obtenus sont en adéquation avec ceux espérés, c'est-à-dire qu'on peut considérer que le solide est presque exempt de palladium puisqu'une teneur en métal de 2 mg/kg de produit a été obtenue.

En conclusion, bien que nous n'ayons pas réussi à immobiliser le catalyseur sur silice, nous avons été en mesure de contourner ce problème pour obtenir un produit sans métal.

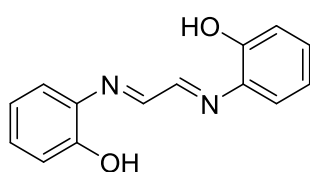
5.5. Conclusion

En conclusion, nous avons synthétisé un nouveau ligand tridentate avec des substituants phénoliques **21**. Bien que nous n'ayons pu obtenir le ligand pur, nous avons réussi à synthétiser le complexe de palladium (II) **21**^{Pd} correspondant avec un rendement correct de 61 % et nous avons réalisé la purification à cette étape. Le complexe a montré d'excellentes performances catalytiques avec un TON de 10200. De plus, en synthétisant un complexe avec des points de coordination hémilabiles, nous avons été en mesure d'augmenter la cinétique de la réaction jusqu'à obtenir une vitesse de réaction proche de celle obtenue avec le du Pd(OAc)₂ mais avec une productivité bien supérieure. Cependant dans notre recherche d'un complexe très actif, nous avons perdu la versatilité qui caractérisait le complexe à base de BisNHC **14**^{PdTFA} puisque le complexe **21**^{Pd} n'est plus actif lorsque l'on utilise le K₂CO₃ comme base.

Lorsque nous avons émis l'idée de supporter le complexe sur silice, nous avons deux options qui s'ouvraient à nous pour la fonctionnalisation du ligand : i) la fonctionnalisation au niveau des substituants de l'imidazolium ou ii) la fonctionnalisation en position 4 de l'imidazolium. Nous avons choisi la seconde option et nous avons essayé d'introduire les fonctions hydroxyle, amine, acide carboxylique et ester mais nos essais sont restés sans succès. Si besoin, nous pourrions tenter de réaliser cette fonctionnalisation en nous basant sur les travaux récemment publiés de Kong *et al.*.⁴⁰

N'ayant pas été en mesure de supporter le complexe sur silice nous avons finalement contourné ce problème de deux manières différentes : premièrement en abaissant la charge catalytique à 10 ppm soit en dessous de la limite en palladium dans le produit final imposée par l'AME. Malheureusement le catalyseur se détériore au cours du temps et donne lieu à des réactions parasites. La deuxième approche a consisté à tirer parti du fait que le produit de réaction précipite au cours du temps lorsque la LiHMDS est utilisée comme base alors que le complexe de palladium est soluble dans le milieu réactionnel. Le catalyseur et le produit sont donc dans deux phases différentes et facilement séparables par simple filtration et lavages. Nous avons ainsi pu obtenir le produit final avec seulement 2 mg de palladium par kg de produit.

5.6. Partie expérimentale



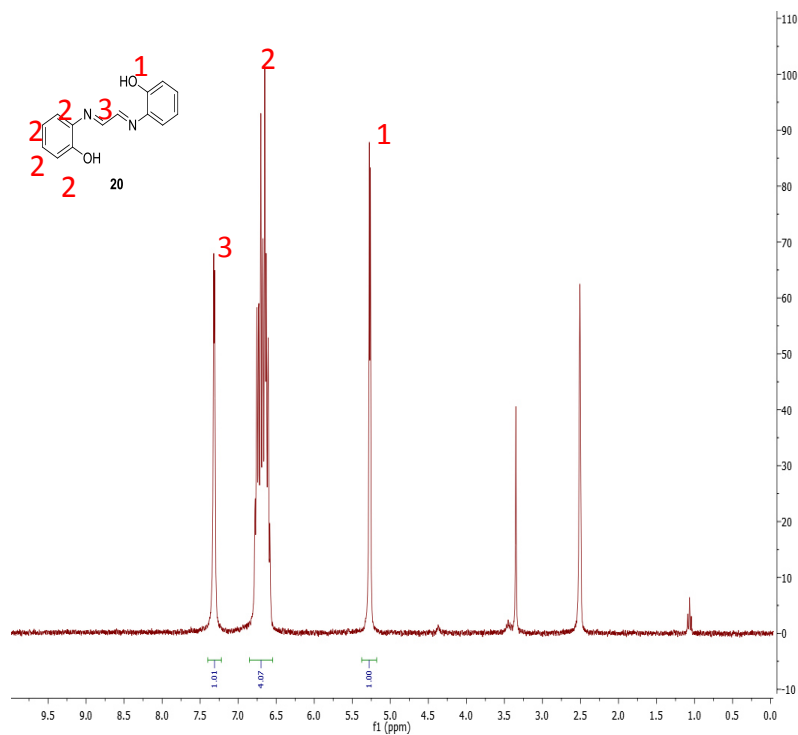
Synthèse du glyoxal bis(2-hydroxyanil) 20

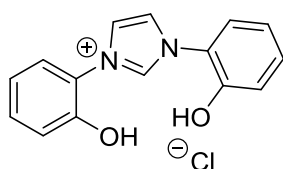
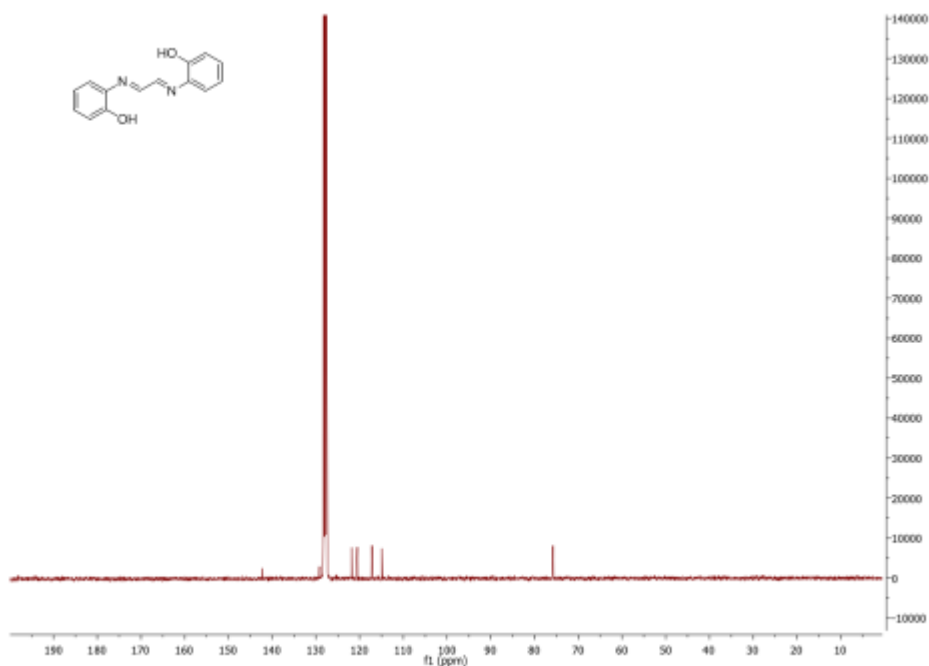
Dans un ballon de 250 mL, sont introduits l'ortho-aminophénol (10 g, 92 mmol) et le glyoxal (40 %poids dans H₂O, 6.7 mL, 0.5 eq) dans 200 mL d'éthanol absolu. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, quelques gouttes d'acide triflique sont ajoutées et le produit commence à précipiter. Le mélange réactionnel est laissé réagir 3 h à température ambiante puis le solide est collecté par filtration et le filtrat est placé au congélateur afin de précipiter le reste du produit. Le solide est ensuite abondamment lavé avec de l'éthanol puis de l'éther diéthylique avant d'être séché pour obtenir un solide blanc (20.9 g, 95 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.3 (br s, 2H, OH), 6.55-6.8 (m, 8H, Haromatique), 5.27 (s, 2H, N=CH);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 142.26, 129.19, 121.83, 120.55, 117.21, 114.94, 75.77 ;

IR cm^{-1} : 1620 (vibration C=N), 3200 (large, vibration O-H) ;





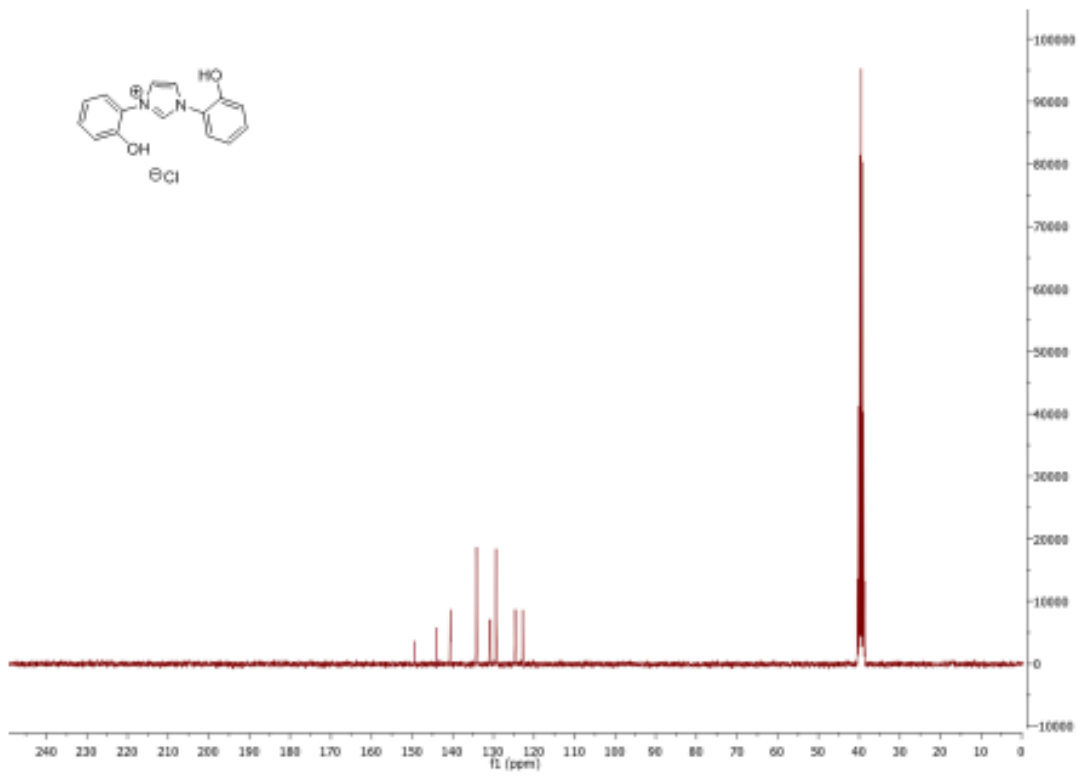
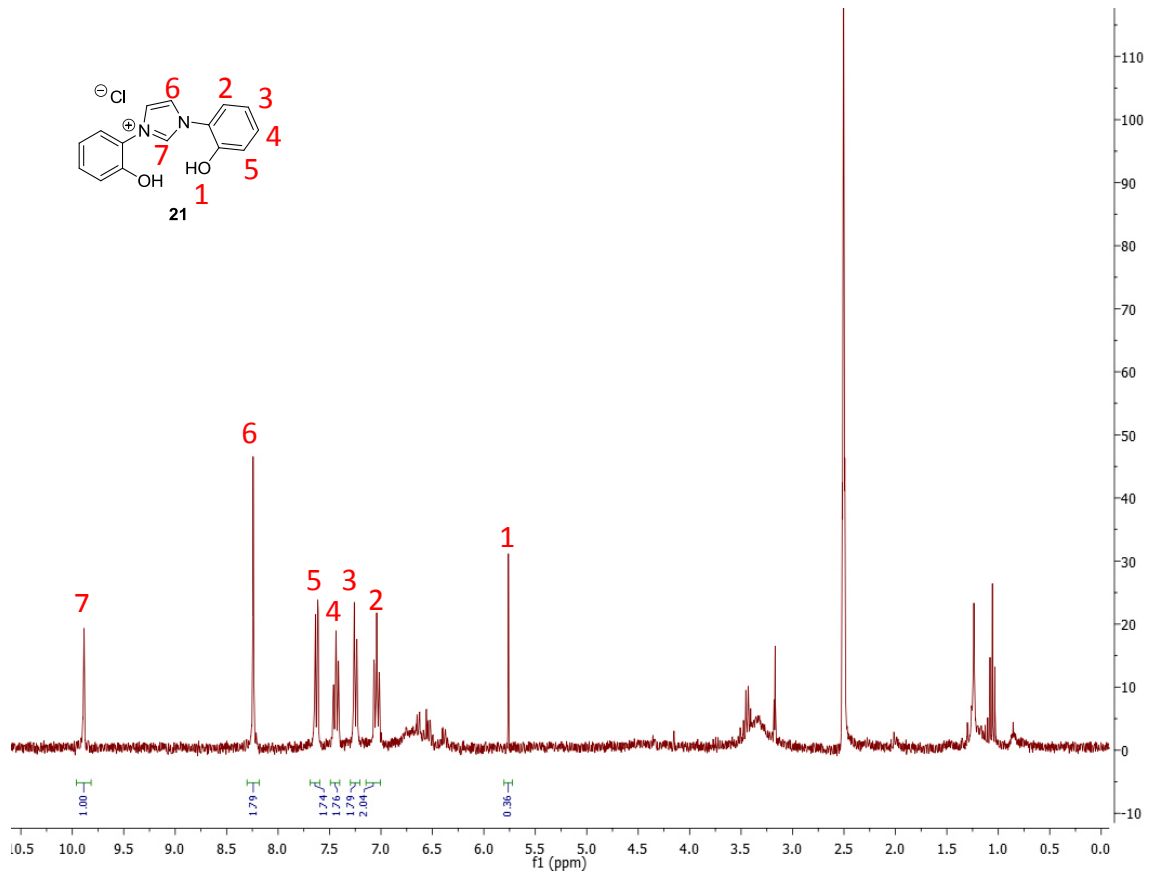
Synthèse du chlorure 1,3-Bis(2-hydroxyphenyl)imidazolium **21**

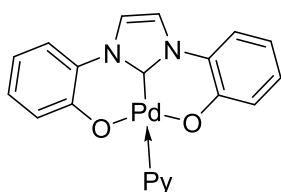
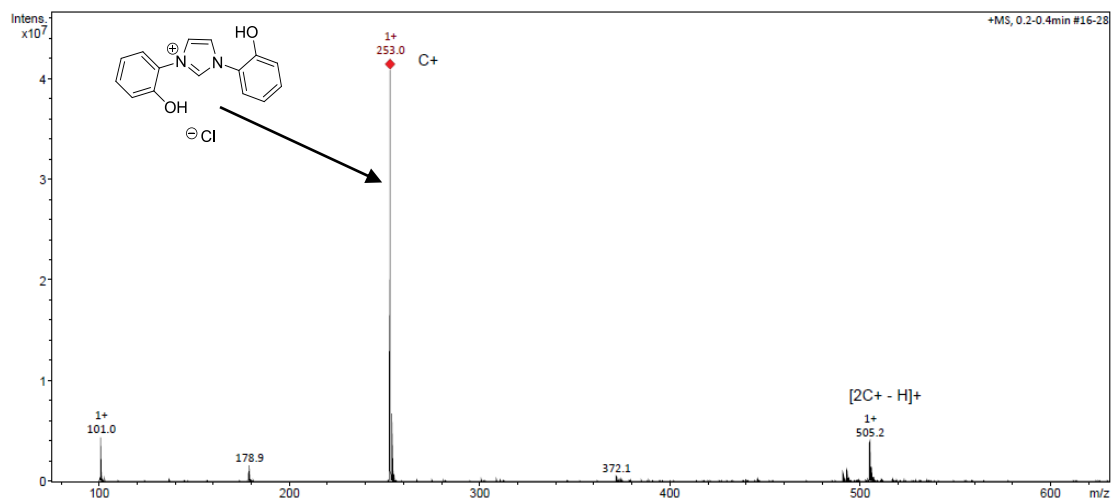
Dans un tube de schlenk sous atmosphère inerte, sont introduits le glyoxal bis(2-hydroxyanil) (240 mg, 1 mmol) et le formaldéhyde (30 mg, 1 mmol, 1 eq.) dans 20 mL d'acétate d'éthyle sec. Après 5 minutes à 70 °C, une solution de ClSiMe_3 (127 μL , 1 mmol, 1 eq.) dans AcOEt (2 mL) est ajoutée sur une période de 30 minutes *via* un pousse-seringue. Un précipité marron se forme dès l'ajout du silane et la suspension est laissée sous agitation pendant 2 h à 70 °C avant d'être refroidie puis filtrée. Le solide est lavé 3 fois avec de l'acétate d'éthyle puis séché pour donner un solide marron (245 mg, 85 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ 9.81 (s, 1H, Himidazolium), 8.22 (s, 2H, NCH=CHN), 7.62 6.88 (m, 8H, H aromatique), 5.75 (s, 2H, OH) ;

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ 148.11, 143.29, 141.06, 134.27, 130.89, 130.22, 124.92, 122.99 ;

MS (ES1+): m/z : 253.0, calculé 253.1 ;





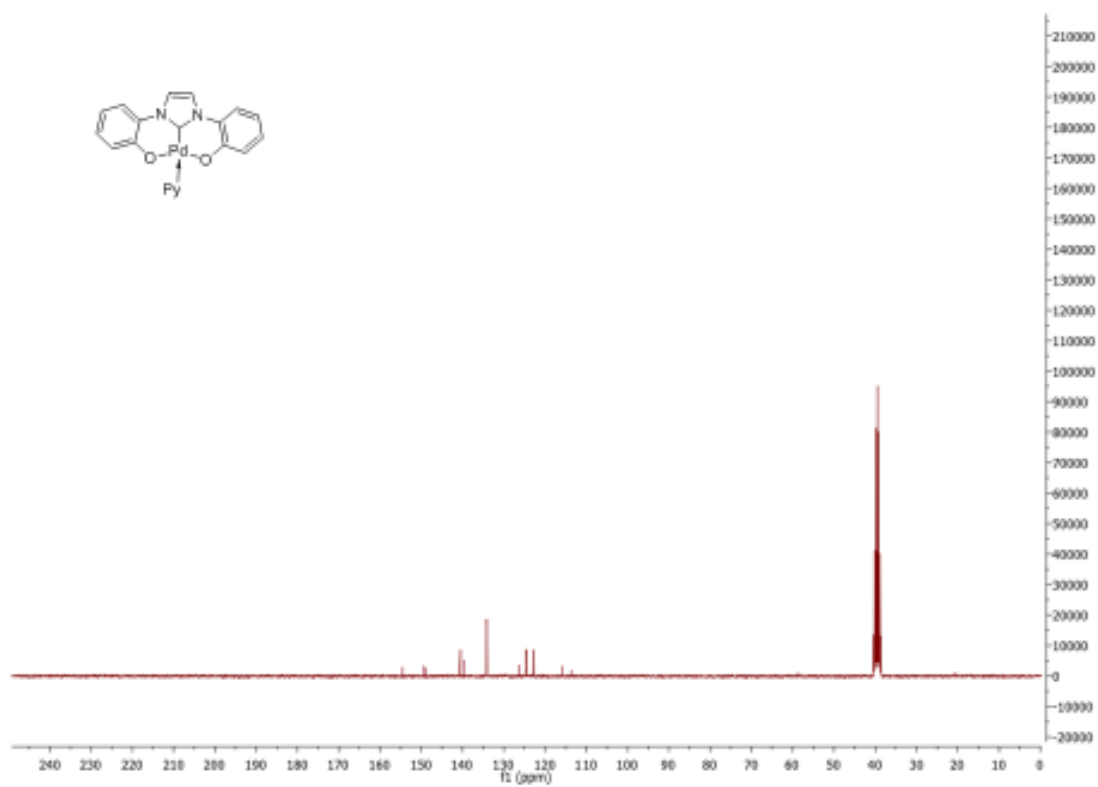
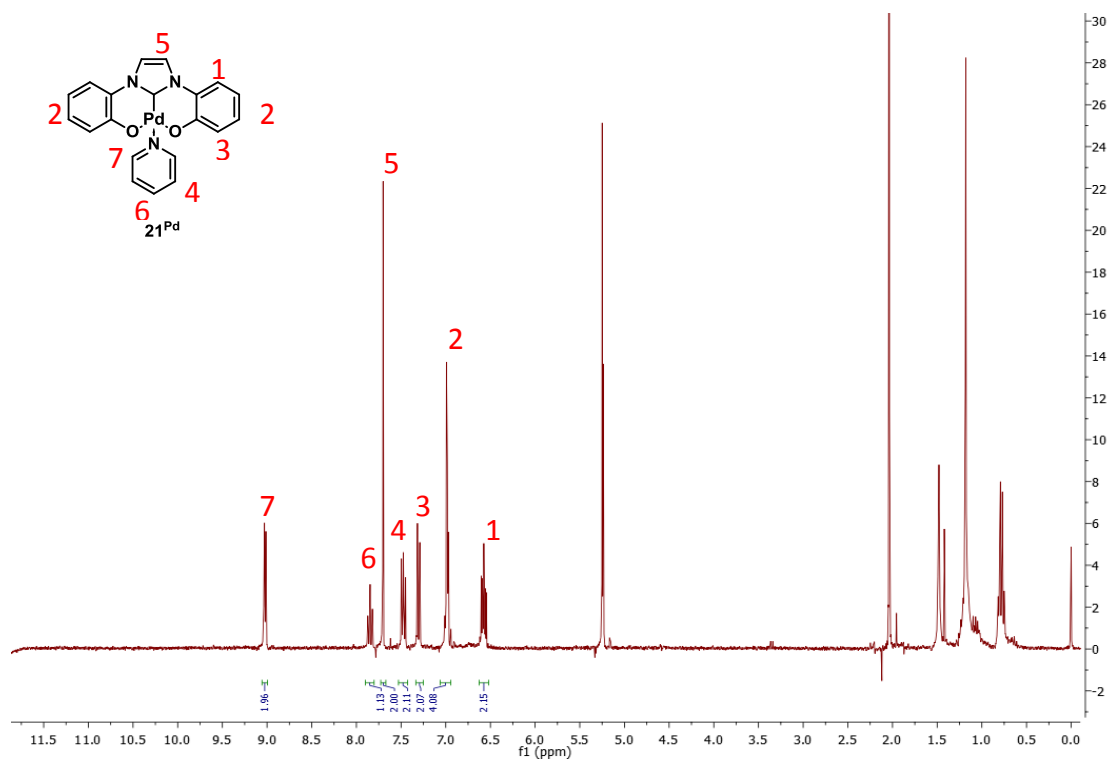
Synthèse du palladium (II) 1,3-Bis(2-hydroxyphenyl)imidazole **21**^{Pd}

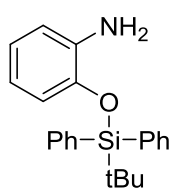
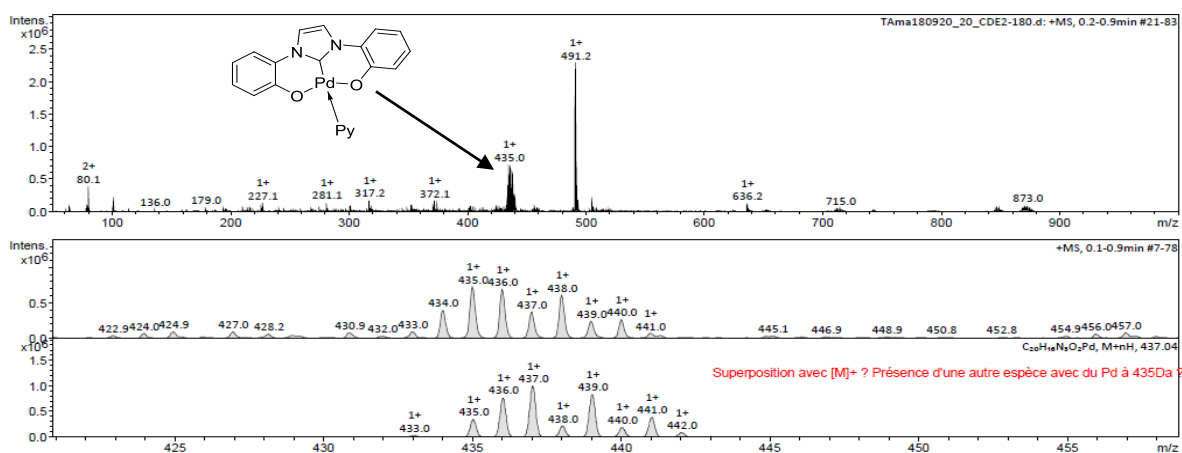
Dans un tube de schlenk sous atmosphère inerte, sont mis en suspension le ligand imidazolium (100 mg, 0.39 mmol), le Pd(OAc)₂ (88 mg, 0.39 mmol, 1 eq.) et le K₂CO₃ (1.63 g, 11.8 mmol, 30 eq.) dans 10 mL de pyridine sèche puis le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 16 h. Les composés volatiles sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le brut réactionnel est alors dissous dans le minimum de dichlorométhane puis filtré sur Célite avant d'être à nouveau concentré sous pression réduite. Le nouveau brut réactionnel est ensuite purifié par une colonne chromatographique sur gel de silice avec un mélange (CH₂Cl₂/éther de pétrole) pour donner un solide vert (105 mg, 61 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.0 (m, 2H, pyridine), 7.83 (m, 1H, pyridine), 7.21 (s, 2H, NCH=CHN), 7.5 (m, 2H, pyridine), 7.25 (m, 2H, Harom), 6.91 (m, 4H, H arom), 6.62 (m, 2H, H arom);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 113.1, 116.9, 121.8, 124.0, 126.3, 134.9, 138.2, 140.3, 149.8, 150.5, 154.3 ;

HRMS (ES1+): m/z : 435.0 (C₂₀H₁₅N₃O₂Pd), calculé 435.1 ;

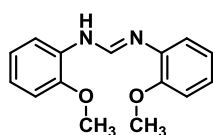
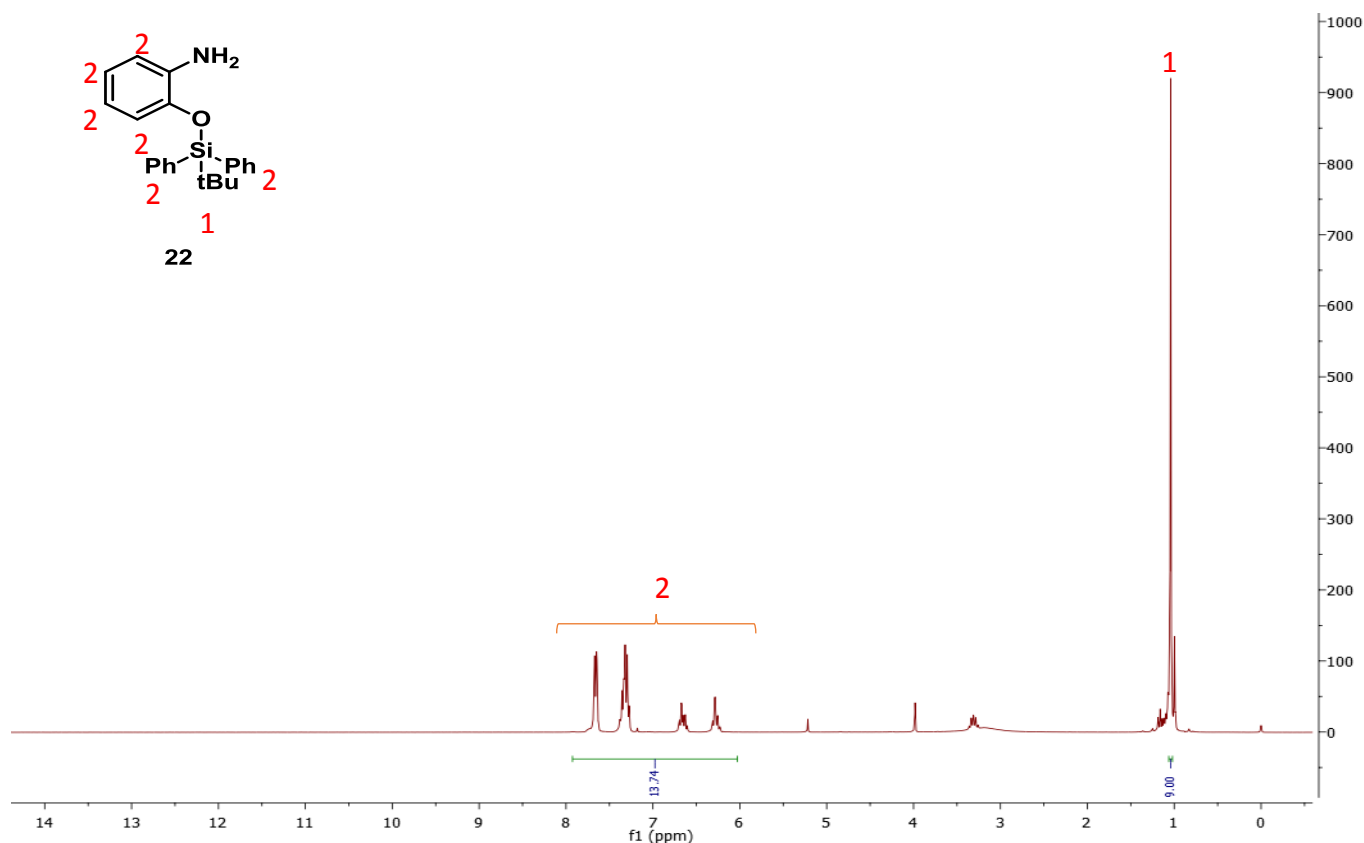




Synthèse de l'ortho-aminophénol protégé par en éther silylé **22**

Dans un tube de Schlenk, sont introduits l'o-aminophénol (500 mg, 4.6 mmol) et l'imidazole (552 mg, 9.2 mmol, 2 eq.) puis le dichlorométhane anhydre (10 mL) est ajouté au travers d'un septum sous un flux d'argon et le mélange est agité pendant 5 minutes avant que le TBDPSCI (1.2 mL, 4.6 mmol, 1 eq.) soit ajouté au goutte à goutte à température ambiante. Une fois l'addition terminée, le mélange est agité à température ambiante pendant 48 h puis le milieu est concentré et le résidu purifié par colonne chromatographique de gel de silice en utilisant un mélange DCM/MeOH (30 :1) comme éluant pour obtenir un solide blanc (1.19 g, 75%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.82 - 6.11 (m, 14H, H aromatique), 1.0 (s, 9H, tBu);

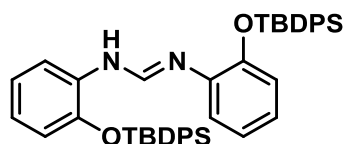
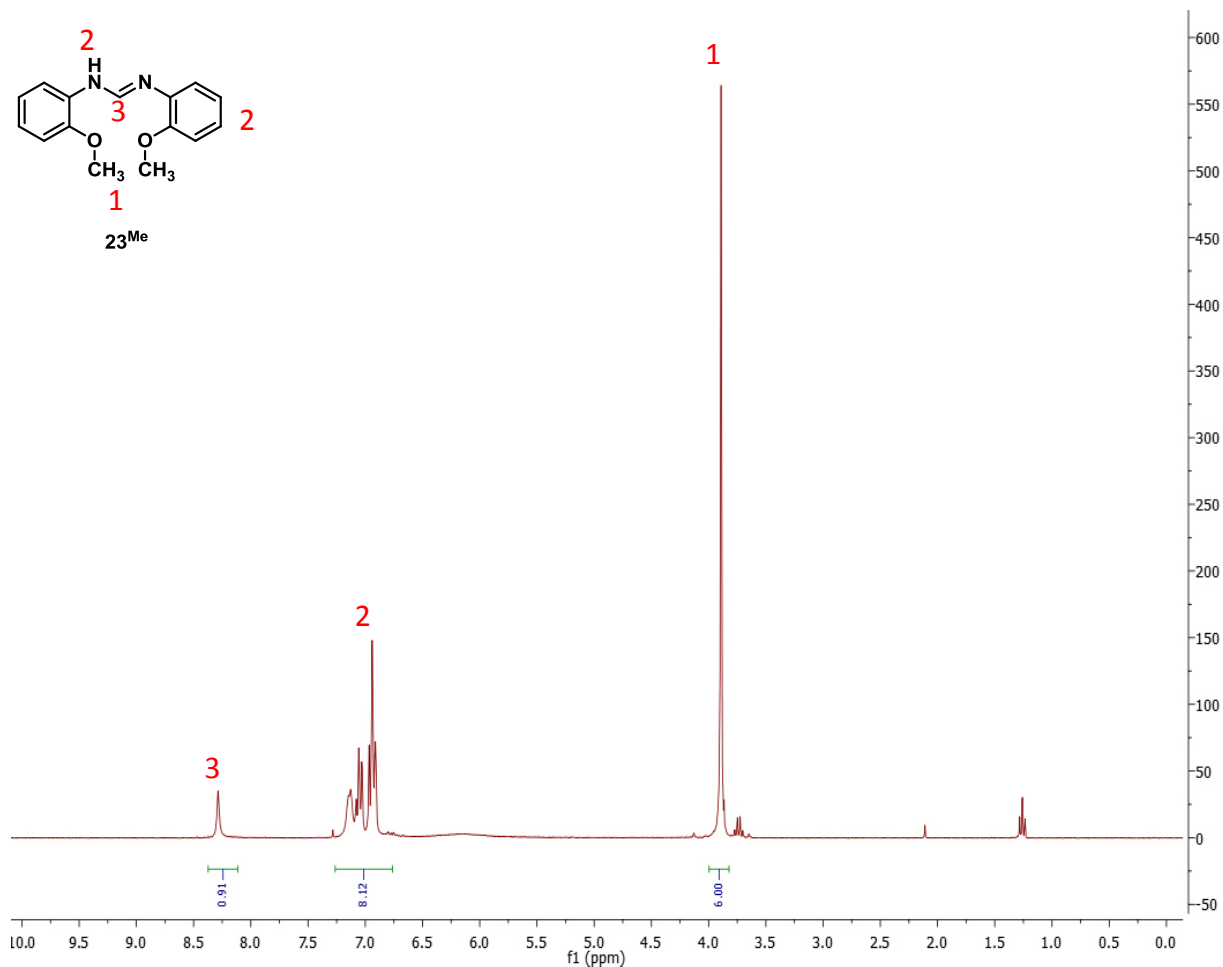


23^{Me}

Synthèse de la formamidine **23^{Me}**

Dans un ballon, sont introduits l'ortho-anisidine (2 g, 16.2 mmol), l' HC(OEt)_3 (1.35 mL, 0.5 eq.) et l'acide acétique (quelques gouttes) puis une colonne de distillation est adaptée et le mélange réactionnel est chauffé à 140 °C et agité jusqu'à ce que l'éthanol formé au cours de la réaction soit distillé. Le mélange est ensuite refroidi lentement et le produit précipite sous la forme de longues aiguilles blanches qui sont collectées par filtration puis lavées avec de l'éther diéthylique et séchées sous air pendant 2 h pour obtenir le produit pur ($m = 4.07$ g, 98 %).

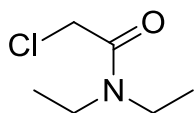
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.25 (s, 1H, *NCHN*), 7.22 – 6.81 (m, 9H, H arom + *NH*), 3.81 (s, 6H, méthoxy);



Synthèse de la formamidine **23**^{TBDPS}

Le produit a été synthétisé en utilisant les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Le composé **22** (500 mg, 1.4 mmol, 1 eq.), l' HC(OEt)_3 (116 μL , 0.7 mmol, 0.5 eq.) et l'acide acétique (100 μL , cat.) réagissent pour donner le produit **23**^{TBDPS} est obtenu sous la forme d'aiguilles blanches après filtration, lavage et séchage avec un rendement de 75 % ($m = 740$ mg).

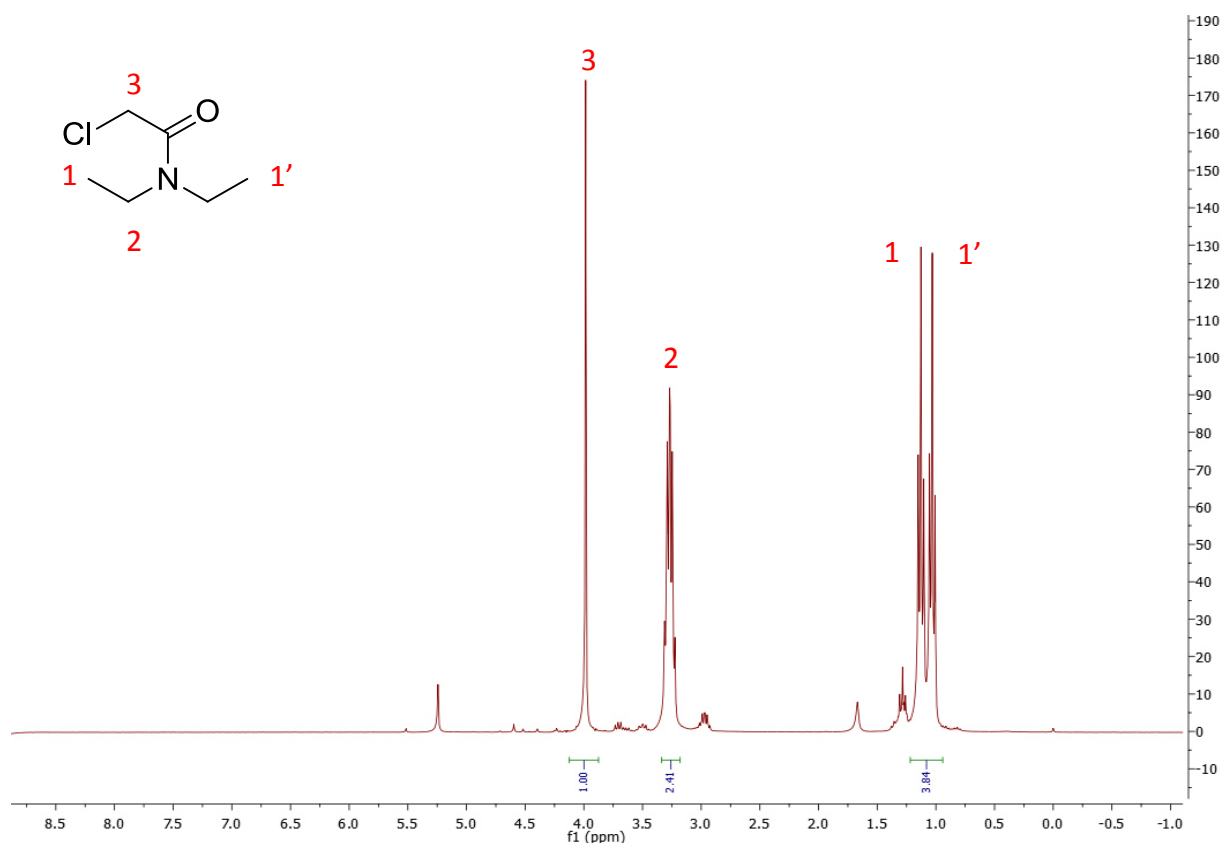
RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ 8.17 (s, 1H, N-CH=N), 7.82 - 6.11 (m, 14H, H aromatique), 1.0 (s, 9H, tBu);

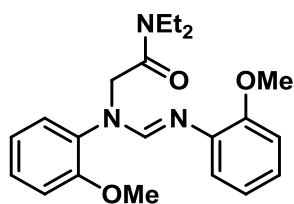


Synthèse de la N,N-diéthyl-2-chloroacétamide

Dans un ballon, est introduit le chlorure de chloroacétyle (1 g, 8.9 mmol) puis une solution de diéthylamine (916 μ L, 8.9 mmol, 1 eq.) dans le toluène (20 mL) est ajoutée au goutte à goutte *via* une ampoule de coulée. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 24 h à température ambiante. En fin de réaction, le mélange est transféré dans une ampoule à décanter et la phase organique est collectée puis lavée avec une solution de sulfate de sodium (20 mL, 10 %poids/volume) puis avec une solution de bicarbonate de sodium (20 mL, 5 %poids/volume) et enfin avec une solution de chlorure de sodium (20 mL, 5 %poids/volume). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide pour donner le produit sous la forme d'une huile légèrement visqueuse (m = 1.26 g, 95 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 4.0 (s, 2H, C(O) CH_2Cl), 3.25 (m, 4H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.21 (m, 3H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.81 (m, 3H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);

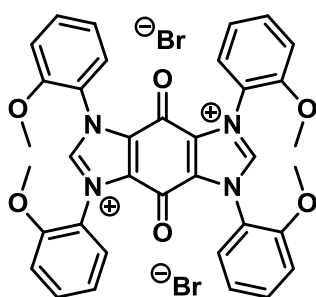
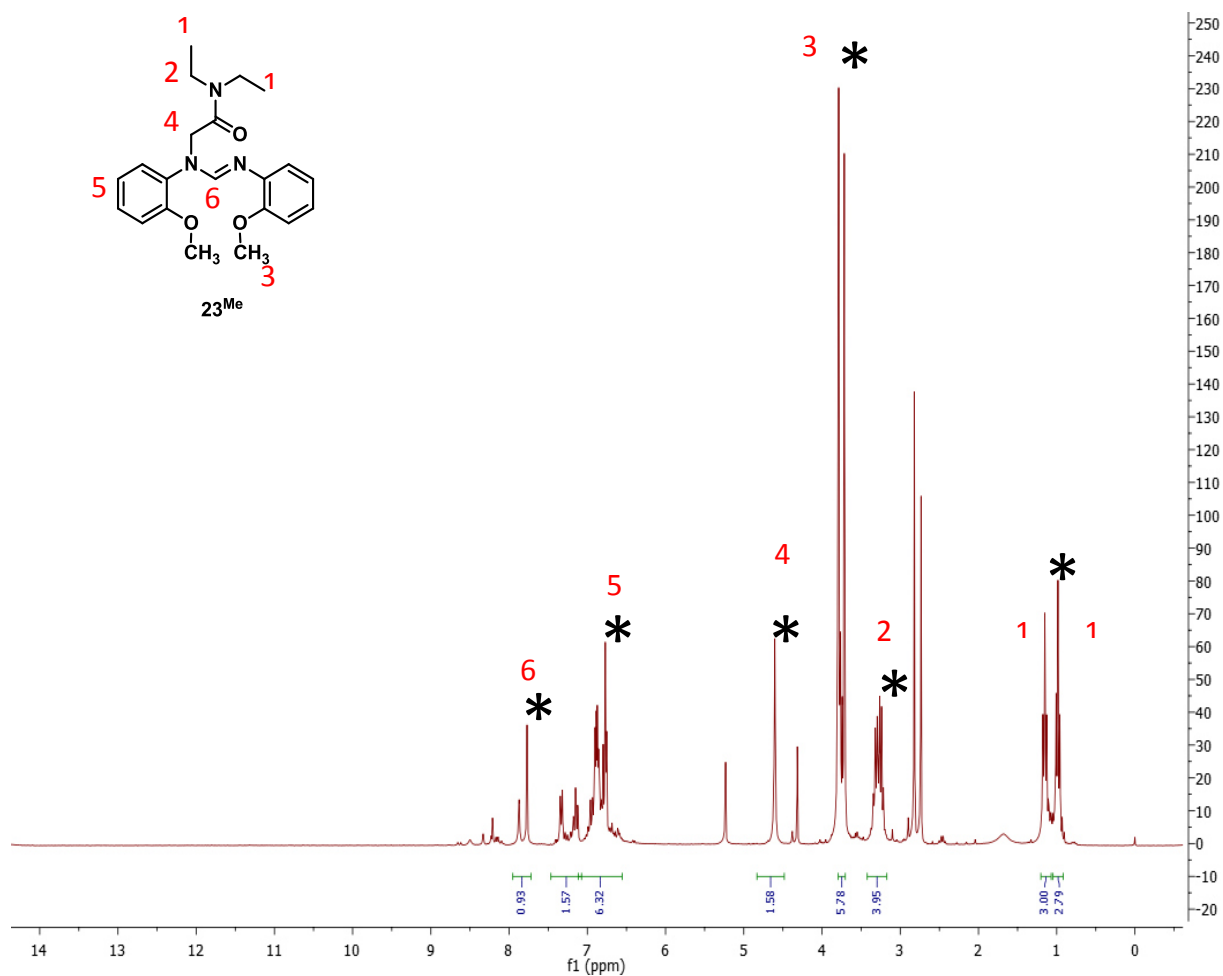




Synthèse du composé **24^{Me}**

Dans un tube de Schlenk est dissous le composé **24^{Me}** (100 mg, 0.4 mmol) dans 10 mL de DMF anhydre. Le N,N-diéthyl-2-chloroacétamide (58 mg, 0.4 mmol, 1 eq.) puis la triéthylamine (112 μ L, 0.8 mmol, 2 eq.) est ajoutée au goutte à goutte au travers d'un septum et le mélange est agité et chauffé à 100 °C. Après 5 h de réaction, le milieu réactionnel est dilué par l'ajout d'éther diéthylique (V = 20 mL) et la phase organique est lavée avec un volume d'eau (20 mL). La phase aqueuse est ensuite lavée 3 fois avec de l'éther diéthylique (3*20 mL) puis les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchées avec du sulfate de magnésium et enfin concentrées sous pression réduite pour donner un résidu qui a été purifié par une colonne chromatographique de gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole / AcOEt (2 :1) comme éluant. Le produit est récupéré sous la forme d'un solide marron non pur (126 mg, 85 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.89-7.78 (m, 1H, N-CH=N), 7.42-6.74 (m, 8H, aromatiques phénols), 4.57 (s, 2H, C(O)CH₂Cl), 3.81 (m, 6H, O-CH₃), 3.28 (m, 4H, N-CH₂-CH₃), 1.17 (m, 3H, N-CH₂-CH₃), 0.931 (m, 3H, N-CH₂-CH₃);

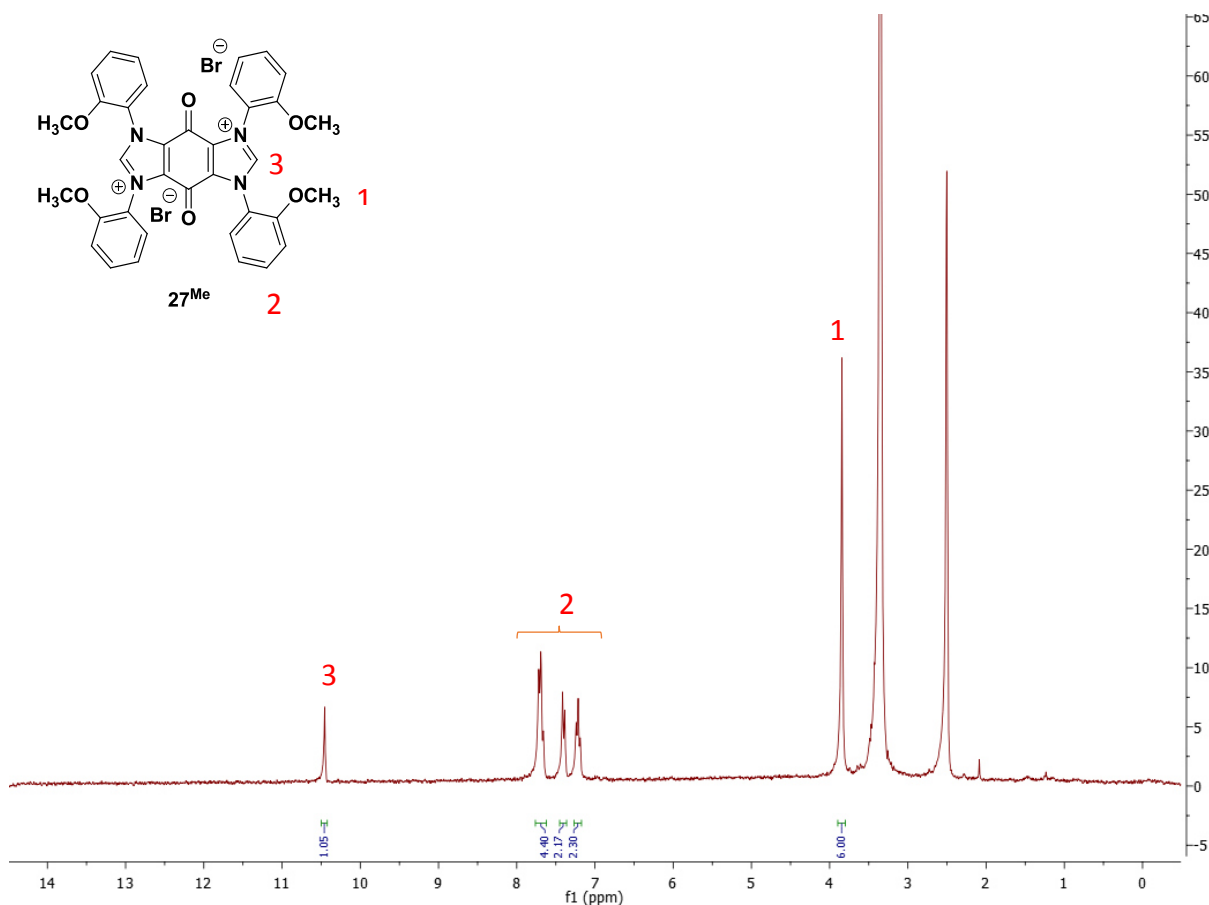


Synthèse de la quinone bis-imidazolium **27^{Me}**

Dans un tube de Schlenk, sont dissous la formamidine **23^{Me}** (1 g, 4 mmol, 4 eq.) et le bromanil (424 mg, 1 mmol, 1 eq.) dans 50 mL d'acétonitrile puis le mélange est chauffé à 100 °C et la formation d'un précipité rouge brique est observée au cours du temps. Après 24 h de réaction, le solide est collecté par filtration puis lavé abondamment avec de l'acétonitrile

(3*20 mL) et de l'éther diéthylique (3*20 mL) avant d'être séché sous air pendant 2 h pour obtenir un solide rouge brique (673 mg, 87 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 10.47 (s, 1H, imidazolium), 7.71-7.18 (m, 4H, aromatique), 3.83 (s, 6H, O-CH₃) ;



Procédure générale pour les tests catalytiques avec K₂CO₃ comme base.

Dans un tube de Schlenk équipé avec un barreau aimanté sont introduit l'indole (0.5 mmol, 59 mg), le K₂CO₃ (2.5 equiv., 172 mg) and le complexe (0.005 mmol, 1 mol-%) en boîte à gants. Le tube a été fermé avec septum en silicone et transféré en dehors de la boîte à gants. 4 mL de toluène sec sont introduits via le septum et le mélange est agité pendant 2 minutes. L'iodobenzène (0.6 mmol, 69 µL, 1.2 equiv.) et le dodecane (quantité connue, standard interne) sont ensuite injectés à travers le septum. La réaction a été agitée et chauffée à 120 °C. Après 48 h, le mélange réactionnel est traité avec 2 mL d'eau déminéralisée et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 4 mL d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont ensuite combinées et lavées avec 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur

MgSO₄. Les rendements ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse (GC-FID) en utilisant le dodécane comme étalon interne.

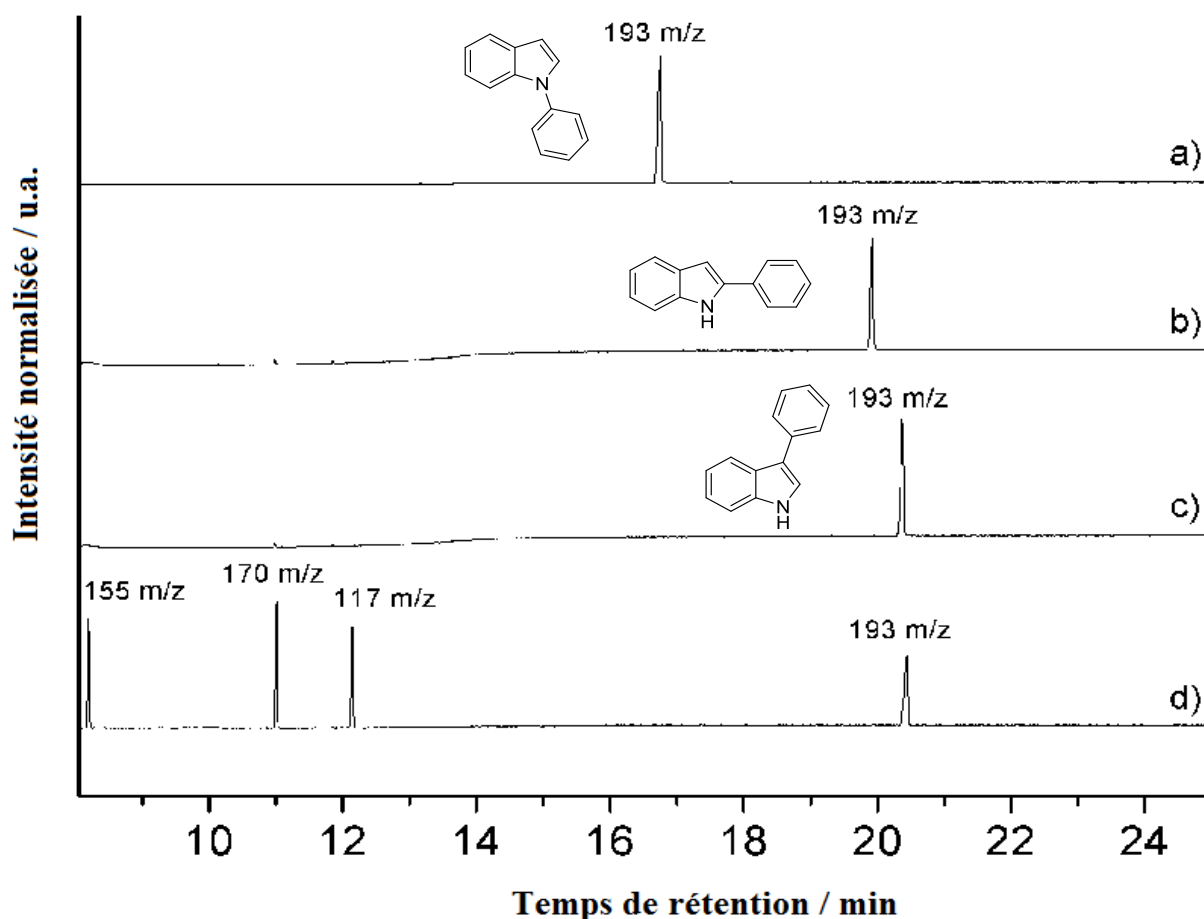
Procédure générale pour les tests catalytiques avec LiHMDS comme base.

Pour les tests catalytiques avec le LiHMDS, une solution mère de complexe 21^{Pd} est préparée par solubilisation du complexe dans l'acétonitrile (ca. 10 mg de complexe dans 20 mL d'acétonitrile anhydre).

Dans un tube de schlenk est introduit le volume de la solution mère adéquat, puis le solvant est évaporé sous vide. Le schlenck est ensuite entré en boîte à gant puis sont introduits l'indole (0.5 mmol, 59 mg) et le LiHMDS (1.2 mmol, 2.1 eq., 184 mg). Le tube a été fermé avec septum en silicone et transféré en dehors de la boîte à gants. 4 mL de toluène sec sont introduits via le septum et le mélange est agité pendant 2 minutes. L'iodobenzène (0.6 mmol, 69 µL, 1.2 equiv.) et le dodécane (quantité connue, standard interne) sont ensuite injectés à travers le septum. La réaction a été agitée et chauffée à 120 °C. Après 16 h, le mélange réactionnel est traité avec 2 mL d'eau déminéralisée et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 4 mL d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont ensuite combinées et lavées avec 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur MgSO₄. Les rendements ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse (GC-FID) en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Chromatogrammes représentatifs

Tous les chromatogrammes présentés ci-dessous ont été enregistrés en utilisant le même programme de température (température initiale = 55 °C maintenu 1 min ; rampe de température = 15 °C/min jusqu'à 250 °C ; température finale = 250 °C maintenue pendant 20 min).



a) Trace GC-MS du chromatogramme du N-phénylindole pur ($m/z = 193$, $t_R = 16.1$ min), b) trace GC-MS du 2-phényl indole pur ($m/z = 193$, $t_R = 19.1$ min), c) trace GC-MS du 3-phényl indole pur ($m/z = 193$, $t_R = 19.9$ min) et d) trace GC-MS d'un test catalytique : $t_R = 8.2$ min (155 m/z, bromobenzene), $t_R = 11.0$ min (170 m/z, dodecane), $t_R = 12.1$ min (117 m/z, indole), $t_R = 20.4$ min (193 m/z, 3-phényl-1H-indole)

5.7. Bibliographie

1. Gründemann, S.; Albrecht, M.; Loch, J. A.; Faller, J. W. and Crabtree, R. H. Tridentate Carbene CCC and CNC Pincer Palladium(II) Complexes: Structure, Fluxionality, and Catalytic Activity. *Organometallics*, **20**, 5485–5488 (2001).
2. Miecznikowski, J. R.; Gründemann, S.; Albrecht, M.; Mégret, C.; Clot, E.; Faller, J. W.; Eisenstein, O. and Crabtree, R. H. Outer sphere anion participation can modify the

mechanism for conformer interconversion in Pd pincer complexes. *Dalton Trans.* 831–838 (2003).

3. Schneider, S. K.; Schwarz, J.; Frey, G. D.; Herdtweck, E. and Herrmann, W. A. Chiral, bridged bis(imidazolin-2-ylidene) complexes of palladium. *J. Organomet. Chem.*, **692**, 4560–4568 (2007).

4. Andrade, G. A.; DiMeglio, J. L.; Guardino, E. T.; Yap, G. P. A. and Rosenthal, J. Synthesis and structure of palladium(II) complexes supported by bis-NHC pincer ligands for the electrochemical activation of CO₂. *Polyhedron*, **135**, 134–143 (2017).

5. Nielsen, D. J.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W. and White, A. H. A pyridine bridged dicarbene ligand and its silver(I) and palladium(II) complexes: synthesis, structures, and catalytic applications. *Inorganica Chim. Acta*, **327**, 116–125 (2002).

6. Nielsen, D. J.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W. and White, A. H. Methyl-palladium(II) complexes of pyridine-bridged bis(nucleophilic heterocyclic carbene) ligands: Substituent effects on structure, stability, and catalytic performance. *Inorganica Chim. Acta*, **359**, 1855–1869 (2006).

7. Douthwaite, R. E.; Houghton, J. and Kariuki, B. M. The synthesis of a di-N-heterocyclic carbene-amido complex of palladium(II). *Chem Commun*, 698–699 (2004).

8. Yang, C.-F.; Lu, T.; Chen, X.-T. and Xue, Z.-L. Unusual rearrangement of an N-heterocyclic carbene *via* a ring-opening and ring-closing process. *Chem. Commun.*, **54**, 7830–7833 (2018).

9. Seyboldt, A.; Wucher, B.; Hohnstein, S.; Eichele, K.; Rominger, F.; Törnroos, K. W. and Kunz, D. Evidence for the Formation of Anionic Zerovalent Group 10 Complexes as Highly Reactive Intermediates. *Organometallics*, **34**, 2717–2725 (2015).

10. Cross, W. B.; Daly, C. G.; Ackerman, R. L.; George, I. R. and Singh, K. N-heterocyclic carbene tethered amido complexes of palladium and platinum. *Dalton Trans*, **40**, 495–505 (2011).

11. Yoo, K. S.; O'Neill, S.; Sakaguchi, S.; Giles, R.; Lee, J. H. and Jung, K. W. Asymmetric Intermolecular Boron Heck-Type Reactions via Oxidative Palladium(II)

Catalysis with Chiral Tridentate NHC-Amidate-Alkoxide Ligands. *J. Org. Chem.*, **75**, 95–101 (2010).

12. Sakaguchi, S.; Kawakami, M.; O'Neill, J.; Yoo, K. S. and Jung, K. W. Tridentate, anionic tethered N-heterocyclic carbene of Pd(II) complexes. *J. Organomet. Chem.*, **695**, 195–200 (2010).

13. Yagyu, T.; Oya, S.; Maeda, M. and Jitsukawa, K. Syntheses and Characterization of Palladium(II) Complexes with Tridentate N-Heterocyclic Carbene Ligands Containing Aryloxy Groups and Their Application to Heck Reaction. *Chem. Lett.*, **35** (2), 154-155 (2006).

14. Steinke, T.; Shaw, B. K.; Jong, H.; Patrick, B. O. and Fryzuk, M. D. Synthesis and Coordination Chemistry of a Tridentate *o*-Phenylene-Bridged Diphosphine–NHC System. *Organometallics*, **28**, 2830–2836 (2009).

15. Gischig, S. and Togni, A. Synthesis and Coordination Chemistry of a New Chiral Tridentate PCP N-Heterocyclic Carbene Ligand Based on a Ferrocene Backbone. *Organometallics*, **23**, 2479–2487 (2004).

16. Liao, C.-Y.; Chan, K. T.; Zeng, J.-Y.; Hu, C.-H.; Tu, C.-Y. and Lee, H. M. Nonchelate and Chelate Complexes of Palladium(II) with N-Heterocyclic Carbene Ligands of Amido Functionality. *Organometallics*, **26**, 1692–1702 (2007).

17. Fei, Z.; Zhao, D.; Geldbach, T. J.; Scopelliti, R. and Dyson, P. J. Brønsted Acidic Ionic Liquids and Their Zwitterions: Synthesis, Characterization and pKa Determination. *Chem. Eur. J.*, **10**, 4886 – 4893 (2004).

18. Esposito, D.; Kirchhecker, S. and Antonietti, M. A Sustainable Route towards Imidazolium Building Blocks Based on Biomass Molecules. *Chem. Eur. J.*, **19**, 15097 – 15100 (2013).

19. Roddick D. M. Tuning of PCP Pincer Ligand Electronic and Steric Properties. In: van Koten G., Milstein D. (eds) *Organometallic Pincer Chemistry. Topics in Organometallic Chemistry*, vol 40. Springer, Berlin, Heidelberg. in (2013).

20. Borré, E.; Dahm, G.; Aliprandi, A.; Mauro, M.; Dagonne, S. and Bellemin-Laponnaz, S. Tridentate Complexes of Group 10 Bearing Bis-Aryloxy N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis, Structural, Spectroscopic, and Computational Characterization. *Organometallics*, **33**, 4374–4384 (2014).
21. Takao, K.; Tsushima, S.; Ogura, T.; Tsubomura, T. and Ikeda, Y. Experimental and Theoretical Approaches to Redox Innocence of Ligands in Uranyl Complexes: What Is Formal Oxidation State of Uranium in Reductant of Uranyl(VI)? *Inorg. Chem.*, **53**, 5772–5780 (2014).
22. Murase, I. On the Structure of Condensation Products of o-Aminophenols with α -Dicarbonyl Compounds. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **33** (1), 59–66 (1960).
23. Jafarpour, L.; Stevens, E. D. and Nolan, S. P. A sterically demanding nucleophilic carbene: 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene). Thermochemistry and catalytic application in olefin metathesis. *J. Organomet. Chem.*, **606**, 49–54 (2000).
24. Hintermann, L. Expedient syntheses of the N-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts IPr·HCl, IMes·HCl and IXy·HCl. *Beilstein J. Org. Chem.*, **3**, (2007).
25. Benhamou, L.; Vujkovic, N. and Lavigne, G. Facile Derivatization of a “Chemo-active” NHC Incorporating an Enolate Backbone and Relevant Tuning of Its Electronic Properties. *Organometallics*, **29** (11), 2616–2630 (2010).
26. César, V.; Tourneux, J.-C.; Vujkovic, N.; Brousses, R.; Lugan, N. and Lavigne, G. Interplay between an elusive 4-(isopropylamino)imidazol-2-ylidene and its isolable mesoionic tautomer, and associated reactivities. *Chem. Commun.*, **48**, 2349 (2012).
27. Danopoulos, A. A. and Braunstein, P. ‘Janus-type’ organopotassium chemistry observed in deprotonation of mesoionic imidazolium aminides and amino N-heterocyclic carbenes: coordination and organometallic polymers. *Chem Commun*, **50**, 3055–3057 (2014).
28. Vogt, M.; Wu, C.; Oliver, A. G.; Meyer, C. J.; Schneider, W. F. and Ashfeld, B. L. Site specific carboxylation of abnormal anionic N-heterocyclic dicarbenes with CO₂. *Chem. Commun.*, **49**, 11527 (2013).

29. Visbal, R.; Laguna, A. and Gimeno, M. C. Highly Efficient Catalysis of Retro-Claisen Reactions: From a Quinone Derivative to Functionalized Imidazolium Salts. *Chem. - Eur. J.*, **22**, 4189–4195 (2016).
30. Li, D.; Zhong, Z.; Zheng, G. and Tian, Z. A naphthalene benzimidazole-based chemosensor for the colorimetric and on-off fluorescent detection of fluoride ion. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, **185**, 173–178 (2017).
31. Hirano, K.; Urban, S.; Wang, C. and Glorius, F. A Modular Synthesis of Highly Substituted Imidazolium Salts. *Org. Lett.*, **11**, 1019–1022 (2009).
32. Sivey, J. D. & Roberts, A. L. Abiotic Reduction Reactions of Dichloroacetamide Safeners: Transformations of “Inert” Agrochemical Constituents. *Environ. Sci. Technol.* **46**, 2187–2195 (2012).
33. Sforza, S.; Dossena, A.; Corradini, R.; Virgili, E. and Marchelli, R. Tf₂O/Amide Adducts: Versatile Reagents for the Synthesis of Imidates and Amidines. *Tetrahedron Letters*, **39**, 711-714 (1998).
34. Charette, A. B. and Grenon, M. Spectroscopic studies of the electrophilic activation of amides with triflic anhydride and pyridine. *Can. J. Chem.*, **79**, 1694–1703 (2001).
35. Tennyson, A. G.; Ono, R. J.; Hudnall, T. W.; Khramov, D. M.; Er, J. A. V.; Kamplain, J. W.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. and Bielawski, C. W. Quinobis(imidazolylidene): Synthesis and Study of an Electron-Configurable Bis(N-Heterocyclic Carbene) and Its Bimetallic Complexes. *Chem. - Eur. J.*, **16**, 304–315 (2010).
36. Kuhn, K. M. and Grubbs, R. H. A Facile Preparation of Imidazolium Chlorides. *Org. Lett.*, **10**, 2075–2077 (2008).
37. Wang, Y.; Xie Y.; Abraham, M. Y.; Wei, P.; Schaefer III, H. F.; Schleyer, P. v. R. and Robinson, G. H. A Viable Anionic N-Heterocyclic Dicarbene. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 14370–14372 (2010).
38. Gründemann, S.; Kovacevic, A.; Albrecht, M.; Faller Robert, J. W. and Crabtree, H. Abnormal binding in a carbene complex formed from an imidazolium salt and a metal hydride complex. *Chem. Commun.*, 2274 (2001).

39. Fukaya, N.; Mizusaki, T.; Hatakeyama, K.; Seo, Y.; Inaba, Y.; Matsumoto, K.; Lee, V. Y.; Takagi, Y.; Kuwabara, J.; Kanbara, T.; Choe, T.-K. and Choi, J.-C. [Pd(4-R₃Si-IPr)(allyl)Cl], a Family of Silyl-Substituted Pd–NHC Complexes: Catalytic Systems for the Buchwald–Hartwig Amination. *Organometallics*, **38**, 375–384 (2019).
40. Kong, L.; Morvan, J.; Pichon, D.; Jean, M.; Albalat, M.; Vives, T.; Colombel-Rouen, S.; Giorgi, M.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Crévisy, C.; Nuel, D.; Nava, P.; Humbel, S.; Vanthuyne, N.; Mauduit, M. and Clavier, H. From Prochiral N-Heterocyclic Carbenes to Optically Pure Metal Complexes: New Opportunities in Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 93–98 (2020).

Chapitre 6 : Conclusion et perspectives

Les recherches entreprises au cours de ce doctorat étaient la préparation de catalyseurs homogènes et homogènes supportés de palladium et le test des dits catalyseurs pour l'arylation spécifique de l'indole en position C-3. Les catalyseurs synthétisés ont permis d'obtenir de très bonnes activités (TON et sélectivité) notamment le complexe **14^{PdTFA}** qui a obtenu un TON de 8700 avec le LiHMDS et un TON de 53 avec le K₂CO₃, le complexe **21^{Pd}** a quant à lui permis d'obtenir un TON de 10200 en utilisant le LiHMDS comme base. Le complexe **14^{PdTFA}** a ensuite été immobilisé avec succès sur une silice et le catalyseur a montré une activité similaire à son homologue homogène.

Initialement, une série de 3 catalyseurs homogènes à base de ligands MonoNHC a été préparée et grâce aux résultats des tests catalytiques en utilisant le K₂CO₃ comme base nous avons pu montrer que le complexe portant un ligand symétrique avec des substituants propyles **1^{Pd}** ne donnait pas une sélectivité complète contrairement aux complexes portant des ligands fonctionnalisés avec des substituants mésityles **2^{Pd}** et mésityle/propyle **3^{Pd}**. Cependant nous avons aussi remarqué que lors de la réaction il y a la formation d'un dépôt de palladium métallique sur les parois du réacteur et les trois catalyseurs ont au final des activités inférieures aux conditions tirées de la littérature décrites par Bellina *et al.* (TON de 9 contre 19). Nous avons malgré tout évalué le catalyseur **3^{Pd}** dans les conditions que nous avons publiées c'est-à-dire en utilisant le LiHMDS comme base et une nouvelle fois le catalyseur monoNHC-Pd(II) a des performances inférieures aux conditions reportées (TON de 2500 contre 4500) (Figure 1).

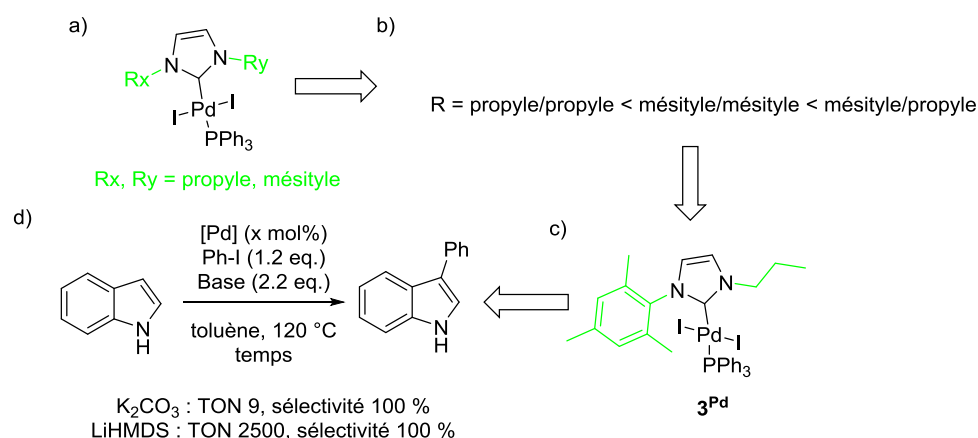


Figure 1 : Complexes de palladium monoNHC développés et étudiés. a) Structure chimique des complexes obtenus, b) hiérarchie établie entre les différents complexes, c) complexe donnant les meilleurs résultats et d) performances obtenues par le meilleur complexe en fonction des bases utilisées.

Dans un second temps, afin de passer outre les problèmes de stabilité que nous avons soulevés, nous avons synthétisé une seconde série de complexes avec des ligands BisNHC cette fois. Les substituants ne sont pas les seuls paramètres qui ont été modifiés, nous avons aussi modifié le nombre de carbones connectant les deux imidazoliums (1, 2 ou 3) et les contre-ions sur le palladium (Br^- , I^- , PF_6^- , OAc^- , TFA^-) (Figure 2). Les 17 complexes différents ont été une nouvelle fois testés en utilisant le K_2CO_3 comme base afin de déterminer si une hiérarchie cohérente existe. Grace aux différents tests catalytiques nous avons une nouvelle fois montré que pour obtenir une sélectivité complète vers la position C-3, le ligand doit comporter des substituants à fort encombrement stérique comme le mésityle. L'étude de l'influence des contre-ions sur le palladium a montré que les halogènes donnent des activités les plus basses que les complexes avec des OAc^- ou PF_6^- et le complexe donnant la meilleur activité porte des TFA^- comme contre ions. Nous avons ensuite étudié l'influence de la longueur du pont connectant les deux imidazoliums et nous avons vu que lorsqu'on augmente la longueur du pont l'activité diminue du fait de la gêne stérique des mésityles jusqu'à atteindre une conversion nulle lorsque 3 carbones connectent les imidazoliums. Nous nous sommes ensuite intéressés aux complexes portant des ligands dissymétriques mésityle/propyle.

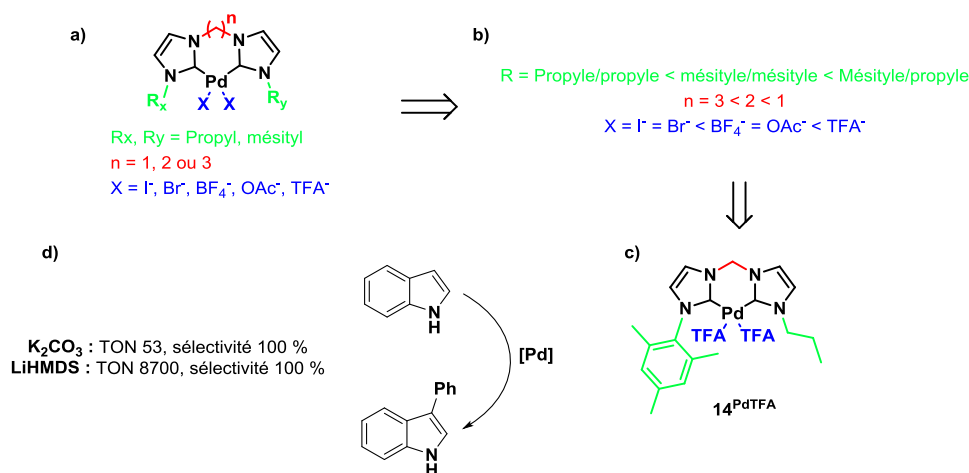


Figure 2 : Complexes de palladium BisNHC préparés et étudiés. a) différents complexes synthétisés, b) hiérarchie établie entre les différents complexes, c) complexe optimal et d) performances obtenues par ce complexe en fonction des bases utilisées.

Une fois que nous avons obtenu un complexe homogène très actif nous nous sommes posé la question de savoir comment est-ce que nous pourrions aller plus loin et améliorer encore les performances catalytiques. Nous avons alors proposé deux stratégies, la première qui était d'immobiliser le complexe moléculaire sur une surface de silice afin d'obtenir un catalyseur homogène supporté. La seconde stratégie était de préparer un nouveau ligand tridentate mais avec une seule unité imidazolium pour améliorer la cinétique de réaction.

Dans un premier temps nous avons entrepris d'immobiliser le complexe **14**^{PdTFA} sur une silice mais au préalable afin nous avons décidé de trouver la meilleure stratégie d'immobilisation en immobilisant le catalyseur **3**^{Pd}. Nous avons montré qu'en utilisant la synthèse directe en milieu tensioactif comme cela se fait au sein du laboratoire des phénomènes de physisorption du précurseur métallique ont été mis en évidence. Malgré nos efforts nous n'avons pas été en mesure de trouver des conditions adéquates de lavage pour obtenir un matériau libre de précurseur (Figure 3).

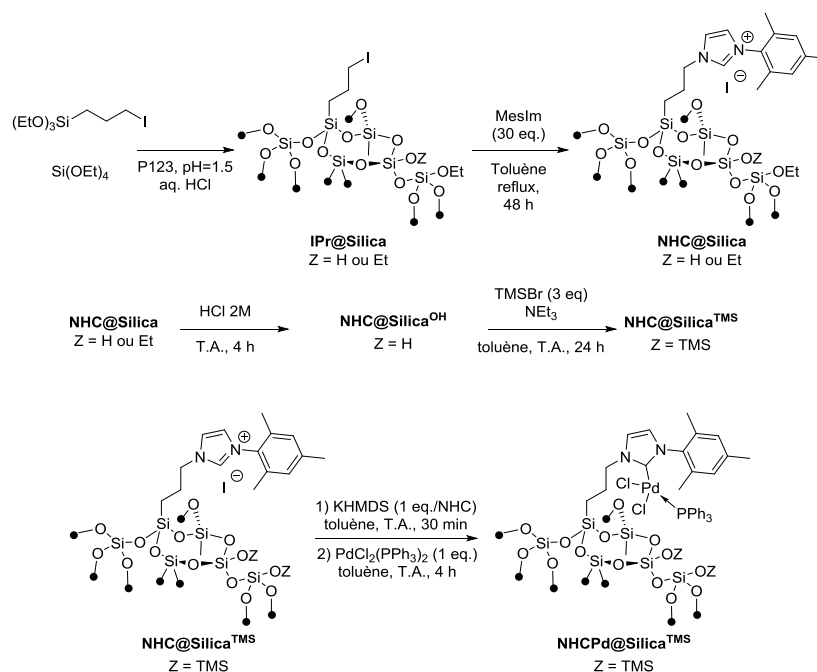


Figure 3 : Synthèse directe en milieu tensioactif utilisée pour immobiliser le complexe 3^{Pd} .

Nous avons alors préparé un complexe comportant une fonction immobilisable 4^{Pd} et nous avons envisagé de l'immobiliser soit par synthèse directe soit par greffage. Le complexe n'a pas résisté aux conditions de synthèse directe (HCl pH = 1.5) nous nous sommes alors portés sur le greffage et nous avons pu montrer que le greffage sur une silice AEROSIL 200 en présence d'acide paratoluène sulfonique une incorporation totale du complexe était obtenue (Figure 4).

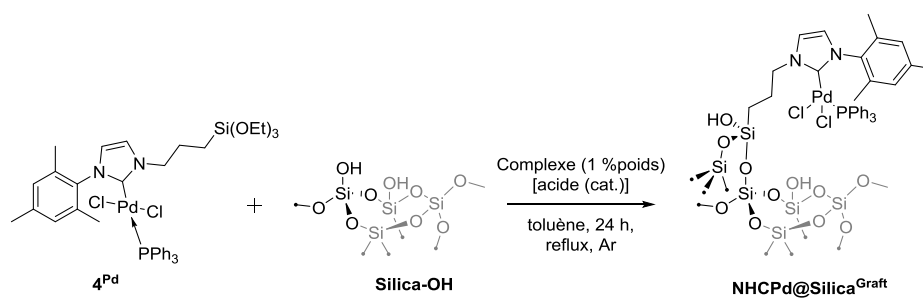


Figure 4 : Immobilisation du complexe 4^{Pd} sur une silice commerciale.

Grace à ces résultats préliminaires, nous avons directement synthétisé un complexe de palladium portant une fonction immobilisable (19^{PdTFA}) puis le complexe a été immobilisé par synthèse directe (**BisNHCPd@Silica^{SolGel}**) et par greffage (**BisNHCPd@Silica^{G2}**). Les deux

matériaux ont été caractérisés et lorsque nous les avons évalués dans la réaction d'arylation de l'indole nous avons pu montrer que le matériau obtenu par synthèse directe était moins actif que celui obtenu par greffage probablement car les espèces actives ne sont pas accessibles. Le matériau **BisNHCPd@Silica^{G2}** a quant à lui obtenu de très bonnes activités (productivité et sélectivité) avec un TON de 7200 et ses performances sont comparables à son homologue homogène qui a obtenu un TON de 7500 à temps de réaction comparable (Figure 5).

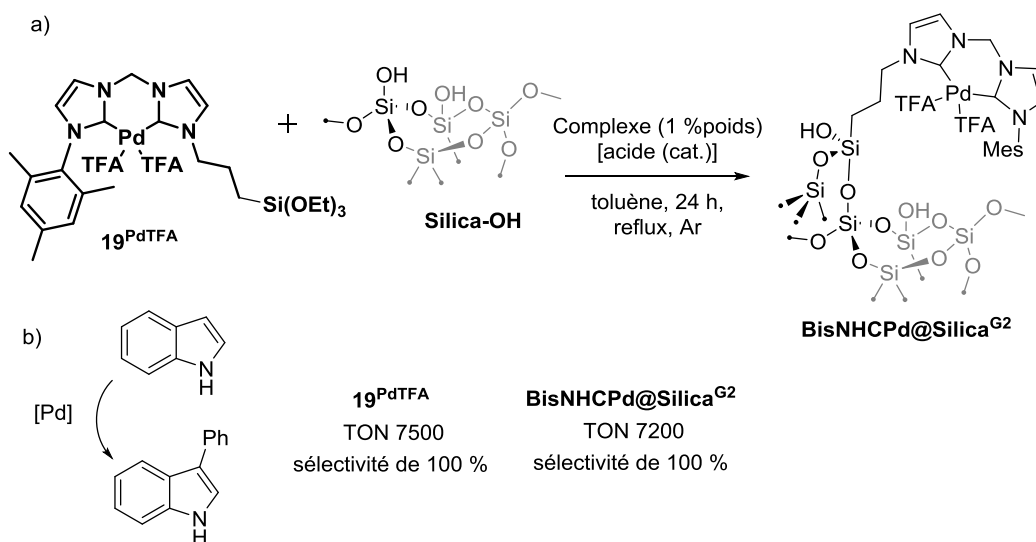


Figure 5 : a) Immobilisation du complexe 19^{Pd}TFA par greffage et b) performances catalytiques obtenues par le catalyseur solide.

La productivité et la sélectivité du catalyseur ne sont pas les seuls paramètres que nous avons investigués, nous avons aussi regardé la lixiviation du métal lors de la réaction. Pour cela un test de filtration à chaud a été réalisé et nous avons montré qu'une fois que nous avons filtré le catalyseur la conversion n'évolue plus et les analyses ICP-MS ont donné un résidu de seulement 8 ppm de palladium dans le filtrat. Afin de réduire la quantité de palladium dans le filtrat nous avons étudié si un phénomène de redéposition du métal pouvait avoir lieu et pour cela nous avons réalisé une filtration à froid du catalyseur malheureusement un résidu plus important de 22 ppm a été obtenu soulignant qu'un mécanisme de « release and catch » n'avait pas lieu. La recyclabilité du catalyseur a aussi été étudiée, mais nous avons montré que le matériau ne peut pas être considéré comme recyclable car l'activité décroît de manière importante dès le 3^{ème} cycle, de plus le recyclage du catalyseur est fastidieux.

La seconde stratégie que nous avons réalisée est la synthèse d'un catalyseur homogène portant un ligand tridentate basé sur une unité NHC. Nous avons sélectionné des substituants phénoxy qui permettent à la fois une coordination hémilabile sur le palladium tout en ayant une gêne stérique importante qui est primordiale pour la sélectivité. Le complexe obtenu (**21^{Pd}**) a été testé dans la réaction d'arylation de l'indole mais lorsque nous utilisons le K_2CO_3 aucune activité n'est obtenue. Cependant lorsque nous utilisons le LiHMDS comme base, on obtient cette fois une très bonne activité avec un TON de 10200 et une sélectivité complète vers la position C-3 (Figure 6).

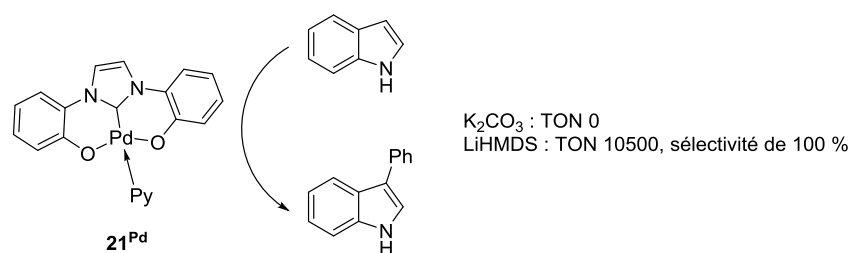


Figure 6 : Complexe tridentate avec un motif monoNHC portant des substituants phénols et son activité pour la réaction d'arylation en position C-3 de l'indole.

En regardant la cinétique de la réaction nous avons pu mettre en évidence que la réaction procède avec une très bonne vitesse qui est comparable à celle des conditions sans ligands que nous avons reportées et une vitesse deux fois plus rapide que le complexe **14^{PdTFA}** (Figure 7).

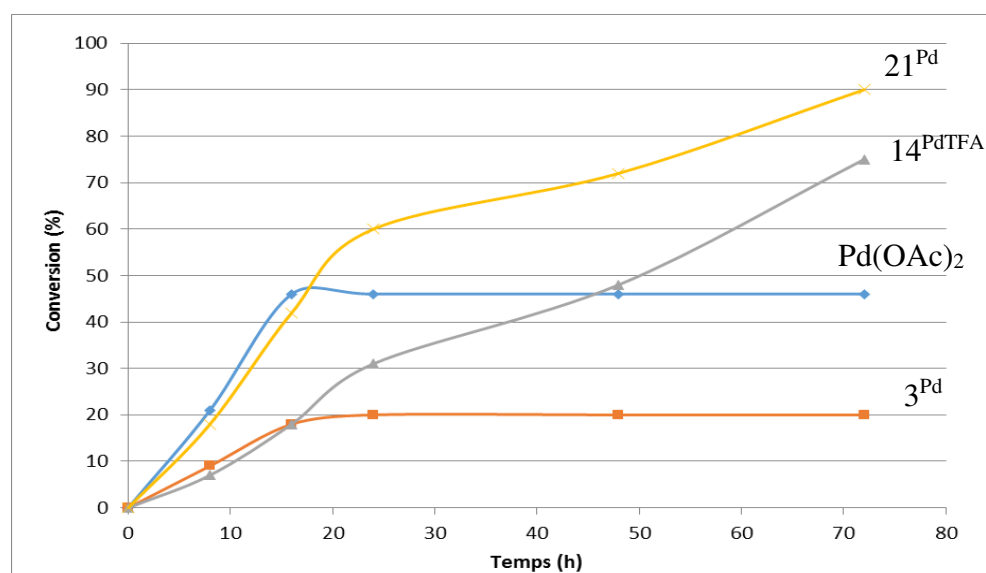


Figure 7 : Étude cinétique avec le système LiHMDS comparant les différents catalyseurs le Pd(OAc)₂ (en bleu), le complexe 3^{Pd} (en rouge), le complexe 19^{PdTFA} (en gris) et le complexe 21^{Pd} (en orange).

Malheureusement, lorsque nous avons tenté de préparer un ligand comportant une fonction immobilisable en vue d'une possible hétérogénéisation nos essais sont restés sans succès (Figure 8). Cependant nous avons montré qu'avec nos conditions il était possible de préparer un produit quasiment libre en métal.

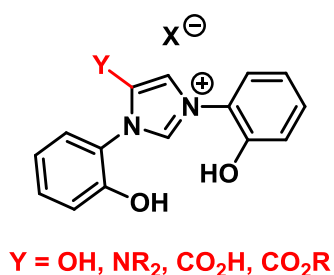


Figure 8 : Ligands portant une fonction immobilisable en position 4 que nous avons entrepris de synthétiser.

En perspectives sur ce projet nous pourrions élargir nos recherches sur différentes axes, dans un premier temps nous pourrions réaliser un scope de substrats dérivés de l'indole et de l'iodobenzène. En effet nous avons montré que le complexe 14^{PdTFA} est à la fois actif avec le K₂CO₃ et le LiHMDS. Nous avons montré dans nos travaux que le LiHMDS qui est une base forte n'est pas compatible avec les substrats présentés en Figure 9.

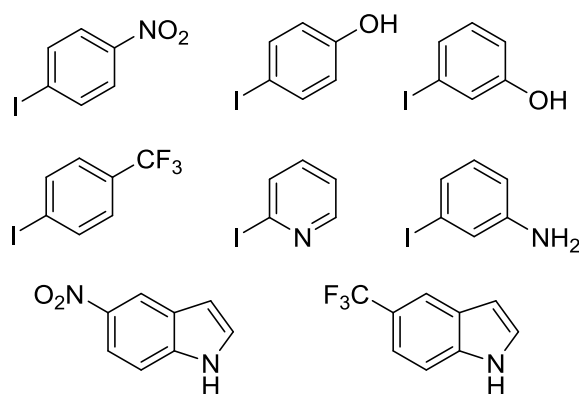


Figure 9 : Liste des substrats qui ne sont pas compatibles avec les conditions LiHMDS.

Grace aux conditions « douces » en utilisant le K_2CO_3 nous pourrions être en mesure faire réagir ces substrats et ainsi enrichir le scope de produits que l'on peut synthétiser.

Nous pourrions ensuite nous intéresser à la fonctionnalisation du 7-azaindole, en effet le but final de ce projet européen H-CCAT est la synthèse du VX-787 (Figure 10).

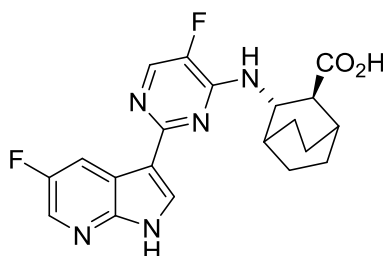


Figure 10 : Molécule cible du projet européen H-CCAT.

Les voies de synthèses pour l'accès à des 7-azaindoles substitués en position 3 sont peu nombreuses et requièrent souvent de nombreuses étapes synthétiques afin de fonctionnaliser les substrats avec les bonnes fonctions organiques comme le montre les travaux de Nazaré *et al.*¹ de plus ils n'ont pas été en mesure d'obtenir un produit avec la position N libre. L'arylation sélective du 7-azaindole représente donc une méthode puissante à développer pour l'accès à de nouvelles molécules d'intérêt biologique.

Pour aller plus loin, nous pouvons transférer notre technologie à d'autres réactions comme l'ont montré nos collègues de l'IRCELYon qui ont reporté l'utilisation du $NiCl_2(bipy)$ associé au LiHMDS pour l'arylation sélective en position 2 du benzothiophène (Figure 11).²

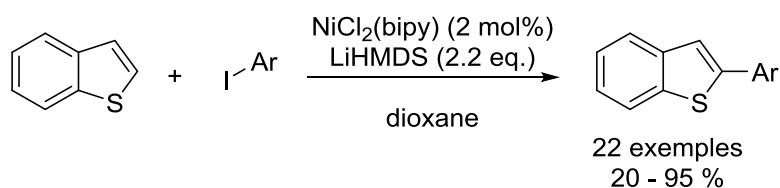


Figure 11 : Système catalytique développé par Mohr *et al.* pour l'arylation en position en position C-2 du benzothiophène.

Nous pouvons envisager aussi de synthétiser un complexe BisNHC-Ni(II) pour améliorer les performances du catalyseur de nickel dans la réaction d'arylation du benzothiophène (Figure 12).

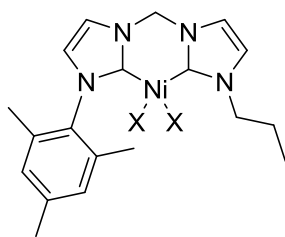


Figure 12 : Système catalytique développé par Mohr et al. pour l'arylation en position C-2 du benzothiophène.

Mais le benzothiophène n'est pas le seul hétérocycle que nous pourrions étudier, comme nous l'avons souligné dans la section 1.1.2.4 la construction de liaisons aryles-aryles par activation des liaisons C-H souffre d'un manque d'application dans l'industrie pharmaceutique du fait de la faible chemo- et régiosélectivité. Nous pouvons alors utiliser notre système BisNHC-Pd(II)/2 LiHMDS pour l'arylation d'autres hétérocycles comme les azoles, les thiophènes, les furanes etc...

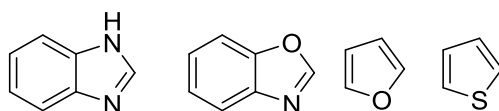


Figure 13 : Exemples d'hétérocycles que nous pouvons étudier avec notre système BisNHC-Pd(II)/2 LiHMDS.

Références :

1. Nazaré, M.; Schneider, C.; Lindenschmidt, A. and Will, D. W. A Flexible, Palladium-Catalyzed Indole and Azaindole Synthesis by Direct Annulation of Chloroanilines and Chloroaminopyridines With Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4526-4528 (2004).
2. Mohr, Y.; Hisler, G.; Grousset, L.; Roux, Y.; Quadrelli, E. A.; Wisser, F. M. and Canivet, J. Nickel-catalyzed and Li-mediated regiospecific C-H arylation of benzothiophenes. *Green Chem.*, **22**, 3155-3161 (2020).