

**Introduction à la  
électrophile par les métaux de la colonne 11 –  
Propriétés particulières de l'or**

## 1.1 Introduction

Ce chapitre est une introduction bibliographique au travail de thèse présenté par la suite. Il vise à introduire le concept de catalyse électrophile par les métaux du groupe 11. La réactivité du cuivre, de l'argent et de l'or en tant que  $\pi$ -acide de Lewis sera mise en évidence. Cette réactivité sera illustrée d'exemples caractéristiques récents. Ils permettront de mettre en évidence les comportements singuliers de chacun de ces métaux. La réactivité de l'argent et du cuivre sera abordée rapidement. Nous centrerons notre étude sur la catalyse homogène à l'or car le travail réalisé au cours de cette thèse porte essentiellement sur la réactivité de complexes d'or.

En effet, l'or possède des propriétés électroniques particulières qui en font un  $\pi$ -acide de Lewis d'exception pour la catalyse électrophile. Ses propriétés et leurs origines seront discutées en détails. Nous décrirons ensuite les différents complexes d'or fréquemment utilisés en catalyse. Nous discuterons de la nature des intermédiaires impliqués dans les réactions. Des exemples de chaque type de réactivité de l'or seront développés.

## 1.2 Propriétés des métaux de la colonne 11

### 1.2.1 Cuivre, argent et or, de bons acides de Lewis

Le cuivre, l'argent et l'or sont les trois métaux de transition de la onzième colonne de la classification périodique. Ils ont pour configurations électroniques respectives  $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^1$ ,  $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^1$  et  $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^1$ .

Ils présentent tous trois une configuration électronique analogue : leur couche d de valence contient 10 électrons et est donc entièrement remplie. Les couches s de valence contiennent toutes un seul électron. Le degré d'oxydation +1 de ces métaux est donc facilement accessible.

Lorsque ces trois métaux sont au degré d'oxydation +1, l'orbitale s de valence est entièrement vide. C'est également le cas de l'or au degré d'oxydation +3. Ces états d'oxydation du cuivre, de l'argent et de l'or présentent une acidité de Lewis exceptionnelle.

Le cuivre(I) et l'argent(I) se coordinent plus facilement aux atomes d'oxygène qu'aux insaturations carbonées. Ils forment avec ces systèmes des liaisons covalentes et démontrent un caractère  $\sigma$ -acide de Lewis important. L'or(I) et (III) se complexent de manière comparable aux systèmes  $\pi$  carbonés et aux aldéhydes (Figure 1-1).<sup>11</sup> Les complexes d'or présentent donc un caractère  $\pi$ -acide de Lewis prononcé. Dans une moindre mesure, le

---

<sup>11</sup> Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7817.

cuivre et l'argent peuvent également activer les systèmes  $\pi$  d'insaturations carbonées. Leur affinité pour les liaisons multiples carbonées n'est pas négligeable et permet de développer une réactivité particulière à ces trois métaux.

Les imines, fortes bases de Lewis, sont, de très loin, les meilleurs ligands pour chacun de ces complexes métalliques. Les liaisons de ces derniers aux atomes d'azote peuvent parfois inhiber les réactions.

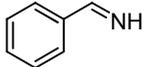
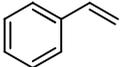
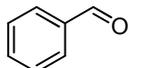
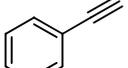
	CuCl	AgCl	AuCl	AuCl <sub>3</sub>		CuCl	AgCl	AuCl	AuCl <sub>3</sub>
	51.8	39.6	53.6	60.3		33.6	26.0	32.7	35.1
	37.4	26.4	33.1	35.9		33.1	22.6	34.7	32.5

Figure 1-1 : Energies de complexation calculées de différents complexes métalliques électrophiles (en kcal.mol<sup>-1</sup>)

Lorsque des complexes métalliques de cuivre(I), d'argent(I) ou d'or(I) ou (III) se coordinent au système  $\pi$  d'une insaturation carbonée, ils en diminuent la densité électronique. Cela contribue à augmenter le caractère électrophile de l'insaturation. Les systèmes ainsi activés deviennent plus sensibles à l'addition d'un nucléophile : l'énergie d'activation de cette transformation est diminuée. C'est cette réactivité que nous allons étudier dans la suite de ce manuscrit. Elle peut être résumée dans un mécanisme général que suivent de nombreuses réactions catalysées par le cuivre(I), l'argent(I) ou l'or(I) et (III) en tant qu'acides de Lewis (Figure 1-2).

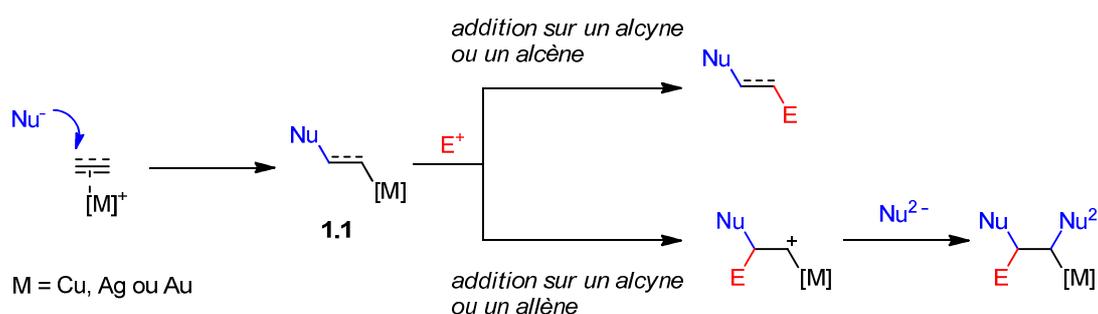


Figure 1-2 : Réactivité générale des métaux de la colonne 11 en tant qu'acides de Lewis

En premier lieu, le complexe métallique se coordine à l'insaturation carbonée. La nature de cette liaison a notamment été étudiée par Koch *et coll.*<sup>12</sup> D'après leur étude théorique de la complexation de C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>M<sup>+</sup> (M = Cu, Ag, Au) à une molécule d'éthylène, la liaison entre le centre métallique et le système  $\pi$  de l'insaturation est pour moitié covalente et pour moitié de nature électrostatique. De plus, la rétro-donation  $\sigma$  permet une bonne stabilisation de ces intermédiaires puisqu'elle contribue à hauteur d'un tiers de la densité électronique pour

<sup>12</sup> Hetwig, R. H.; Koch, W.; Schröder D.; Schwarz, H. J. *Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253.

le cuivre et d'un cinquième pour l'argent et l'or. Dans le cas de l'or, les effets relativistes apportent des propriétés particulières que nous développerons dans le paragraphe 1.3.2. Le type de coordination à une insaturation carbonée est donc relativement semblable pour ces trois métaux. Elle diminue de manière similaire la densité électronique du système  $\pi$ .

Cette activation de l'insaturation carbonée permet l'addition d'un nucléophile en position *trans* du complexe métallique. L'intermédiaire vinyl métal **1.1** ainsi généré peut ensuite être piégé par un électrophile.

Communément, cet électrophile est un proton. Cette étape de protodémétallation est privilégiée dans la plupart des réactions catalysées par le cuivre(I) et l'argent(I). D'autres électrophiles comme, par exemple, des halogéniums, peuvent piéger directement l'espèce métallique intermédiaire et permettre la régénération du catalyseur.

Dans la suite de cette partie, nous donnerons des exemples de l'utilisation de cette réactivité du cuivre(I) et de l'argent(I). Nous mettrons en évidence les limitations apportées par ces métaux et l'intérêt particulier du développement de la catalyse homogène électrophile à l'or.

### **1.2.2 Réactivité du cuivre en catalyse électrophile**

La  $\pi$ -acidité de Lewis du cuivre ne constitue pas la caractéristique principale du cuivre(I). Elle est en compétition avec de nombreuses autres propriétés du cuivre et notamment sa capacité à subir des additions oxydantes. Toutefois, le caractère électrophile du catalyseur de cuivre peut être impliqué dans l'activation d'insaturations carbonées. Quelques exemples intéressants de formation d'hétérocycles par catalyse électrophile au cuivre ont été rapportés.

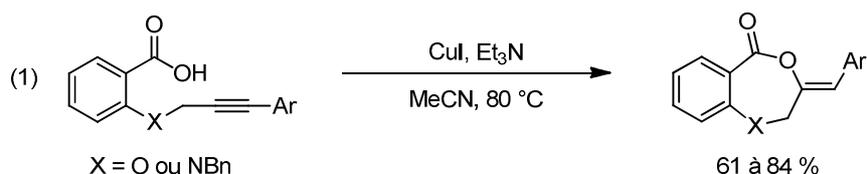
Nous présenterons dans ce paragraphe quelques exemples d'hétérocyclisation d'alcynes catalysées par des sels de cuivre(I).

L'addition intramoléculaire d'un acide carboxylique sur un alcyne peut être catalysée par de l'iodure de cuivre (Figure 1-3).<sup>13</sup> Dans cet exemple, une cyclisation de type *7-exo-dig* initiée par l'activation de la triple liaison par le sel de cuivre permet la formation de dérivés de benzodioxépinones et benzoxazépinones avec de bons rendements. Cette réaction nécessite toutefois que le milieu réactionnel soit chauffé à 80 °C. Une réaction très similaire catalysée par un complexe d'or a été développée par la suite.<sup>14</sup> Elle permet de réaliser la même cyclisation dans des conditions plus douces. En effet, le sel de cuivre(I) active dans une moindre mesure l'alcyne que ne le fait un complexe d'or(I).

---

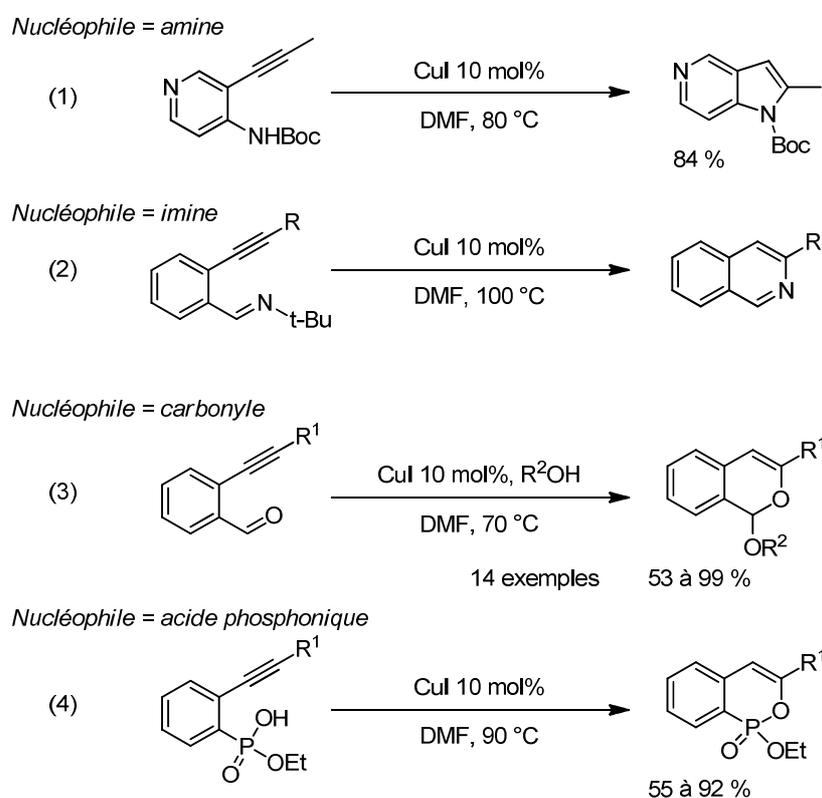
<sup>13</sup> Chaudhuri, G.; Kundu, N. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 775.

<sup>14</sup> Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genet, J.-P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112



**Figure 1-3 : Hétérocyclisation sur un alcyne catalysée par le cuivre(I)**

Les exemples les plus nombreux d'activation d'alcynes par le cuivre comme  $\pi$ -acide de Lewis correspondent à la cyclisation d'hétéroatomes sur des alcynylbenzènes. Le noyau aromatique porte le groupement nucléophile en position *ortho* de la triple liaison. Ce dernier peut être un groupement azoté comme une amine<sup>15</sup> (entrée 1) ou une imine<sup>16</sup> (entrée 2) ou un groupement oxygéné comme un aldéhyde<sup>17</sup> (entrée 3) ou un acide phosphonique<sup>18</sup> (entrée 4). Toutes ces réactions nécessitent des conditions drastiques de chauffage et ne tolèrent que peu de groupements fonctionnels.



**Figure 1-4 : Activation d'éthynylbenzènes par catalyse électrophile au cuivre(I)**

Les auteurs proposent rarement un mécanisme pour ces transformations. Il est probable que celui-ci soit plus complexe qu'une simple  $\pi$  activation de l'alcyne suivie de l'addition du

<sup>15</sup> Xu, L.; Lewis, I. R.; Davidsen, S. K.; Summers, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5159.

<sup>16</sup> a) Zhang, H.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1359 ; b) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7048; c) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **1999**, 1, 553 ; d) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 86.

<sup>17</sup> Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5139.

<sup>18</sup> Peng, A.-Y.; Ding, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15006.



### 1.2.3 Les réactions d'hétérocyclisation – catalyse électrophile à l'argent(I)

L'acidité de Lewis de l'argent lui permet également d'activer les systèmes  $\pi$  des insaturations carbonées en vue d'une addition nucléophile.

L'utilisation de sels d'argent comme catalyseurs est privilégiée, notamment en raison de leur disponibilité, de leur stabilité et de leur faible coût. Toutefois, seules les additions nucléophiles hétéroatomiques et intramoléculaires peuvent être catalysées efficacement par de tels complexes. De nombreux exemples de cyclisation de groupements azotés et oxygénés sur des alcynes, des allènes ou des alcènes catalysés à l'argent(I) ont été rapportés.<sup>23</sup> Ces réactions intramoléculaires permettent la formation d'hétérocycles d'un grand intérêt synthétique (Figure 1-7).

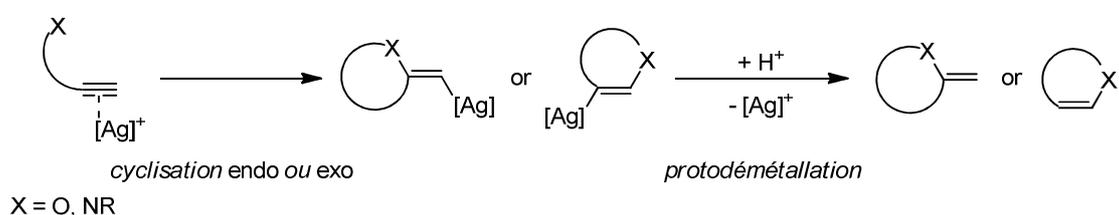


Figure 1-7 : Hétérocyclisations catalysées à l'argent – exemple des alcynes

Les groupements oxygénés, comme les alcools, les acides carboxyliques et les cétones, sont des nucléophiles particulièrement adaptés à ce type d'additions.

Le premier exemple d'hétérocyclisation catalysée par l'argent a été mis en évidence quasi simultanément par les groupes de Claesson et Goré.<sup>24</sup> En présence d'une quantité stœchiométrique de nitrate d'argent, un  $\gamma$ -allénol cyclise pour former un noyau tétrahydrofurane qui porte un groupement vinyle en position 2 (Figure 1-8, entrée 1). Cette réaction procède vraisemblablement *via* la coordination du système  $\pi$  de la double liaison de l'allène la plus proche du groupement alcool suivie de l'addition nucléophile de ce dernier sur l'insaturation activée. Seule la cyclisation de type 5-*exo-dig* qui permet la formation du plus petit cycle stable est observée. La cyclisation suit les règles de Baldwin.<sup>25</sup>

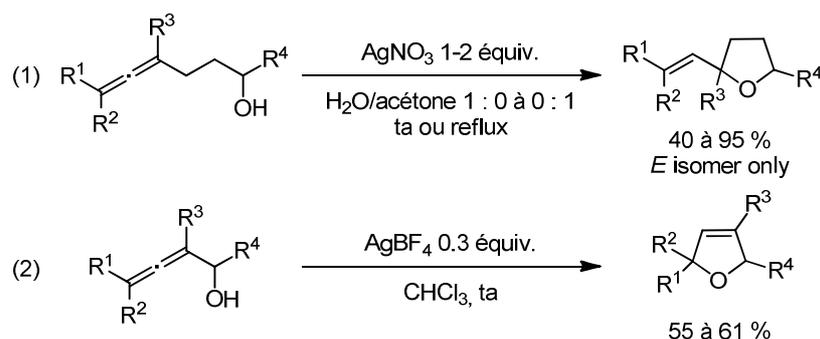
Le même principe régit la cyclisation catalysée par l'argent d' $\alpha$ -alcools alléniques.<sup>26</sup> Des noyaux dihydrofuranes sont ainsi obtenus (entrée 2).

<sup>23</sup> Pour des revues sur les formations d'hétérocycles catalysées par l'argent, voir: a) Alvarez-Corral, M. ; Munoz-Dorado, M. ; Rodriguez-Garcia, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174 ; b) Weibel, J.-M. ; Blanc, A. ; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149.

<sup>24</sup> a) Claesson, A.; Sahlberg, C.; Luthma, K. *Acta Chem. Scand.* **1979**, *B-33*, 309; b) Audin, P.; Doutheau, A.; Ruest, L.; Goré, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1981**, II-313; c) Balme, G. Ph.D. Thesis, University Claude Bernard, Lyon, **1979**.

<sup>25</sup> Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

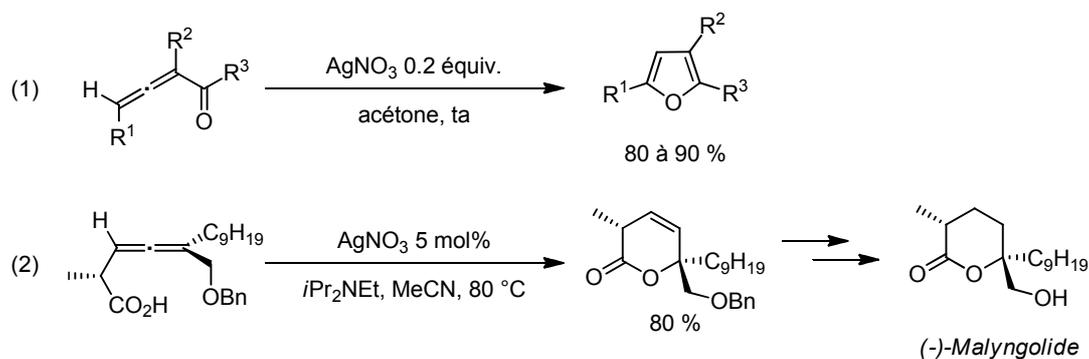
<sup>26</sup> Olsson, L. I.; Claesson, A. *Synthesis* **1979**, 743.



**Figure 1-8 : Addition intramoléculaire d'alcools sur des allènes catalysée à l'argent**

La cyclisation d'allénones permet l'obtention de noyaux furaniques avec de bons rendements (Figure 1-9, entrée 1).<sup>27</sup>

Dans la synthèse du (-)-Malyngolide réalisée par Nelson, le motif lactone est créé par la cyclisation stéréosélective d'un  $\beta$ -acide allénique en présence d'une quantité catalytique de nitrate d'argent (entrée 2).<sup>28</sup>



**Figure 1-9 : Cyclisations intramoléculaires de groupements oxygénés sur des allènes catalysées par l'argent(I)**

Alcyne et alcènes peuvent aussi être activés par l'argent vis-à-vis de l'addition d'un atome d'oxygène (Figure 1-10). Toutefois, les exemples d'hétérocyclisations d'alcyne catalysées par des sels d'argent(I) sont moins nombreux. La cyclisation de  $\gamma$ -alcynols permet la formation d'*exo*-méthylène tétrahydrofuranes (entrée 1).<sup>29</sup> Contrairement aux réactions de cyclisation d'alcools sur des allènes que nous avons présentés plus haut, seuls les sels d'argent dont le contre-ion est basique catalysent cette réaction. L'utilisation de ces sels d'argent est également nécessaire pour promouvoir la transformation de  $\gamma$ -acides acétyléniques en lactones correspondantes (entrée 2).<sup>30</sup> L'intermédiaire de type vinyl argent de cette réaction peut être piégé par un halogène électrophile au lieu de subir une protodémétallation (entrée 3).

<sup>27</sup> Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7169.

<sup>28</sup> Wan, Z.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10470.

<sup>29</sup> a) Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *281*, 6447; b) Pale, P.; Chucho, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019.

<sup>30</sup> Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, 803.

Le choix du sel d'argent influe sur la réaction. Par exemple, la cyclisation d'*ortho*-alcynyl formylquinolines suit exclusivement un mode 5-*exo-dig* en présence de triflate d'argent et un mode 6-*endo-dig* en présence d'oxyde d'argent (entrée 4).<sup>31</sup> Dans ces deux réactions, l'addition du carbonyle fournit un cation benzopyrylium intermédiaire qui est neutralisé par le solvant de la réaction.

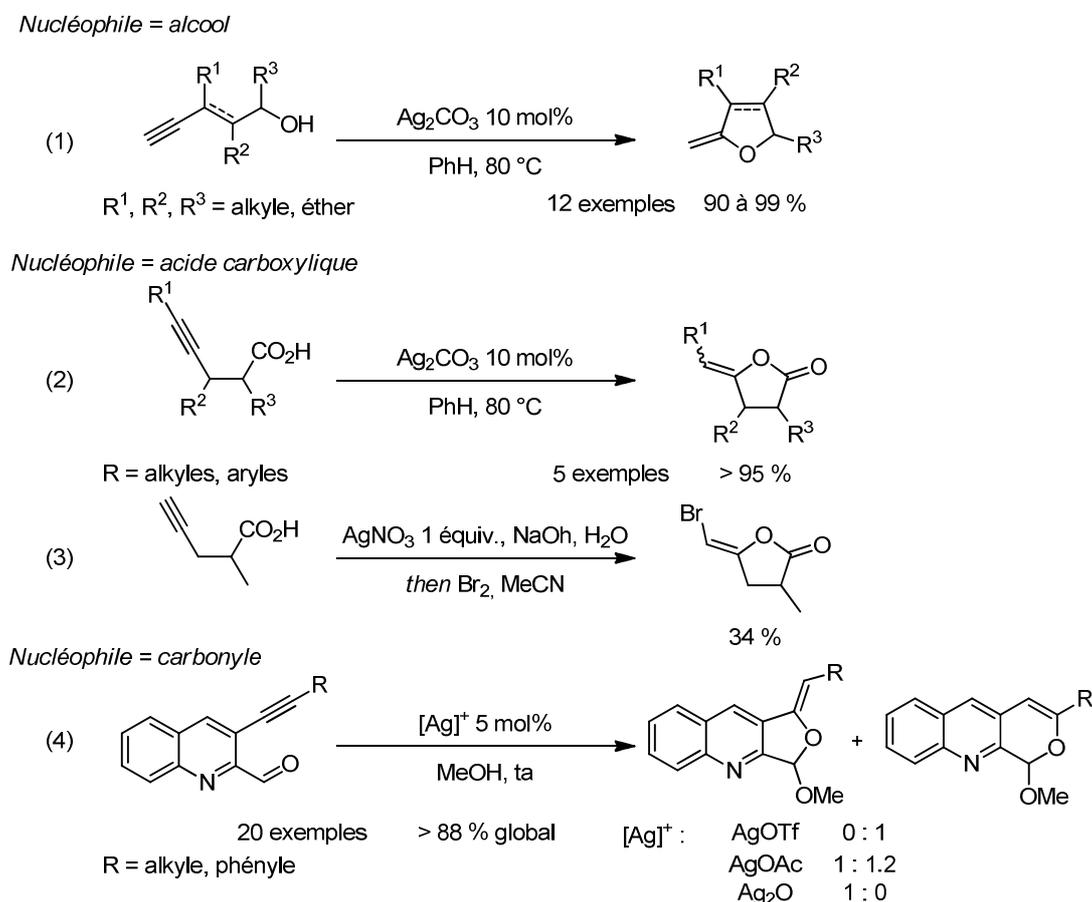
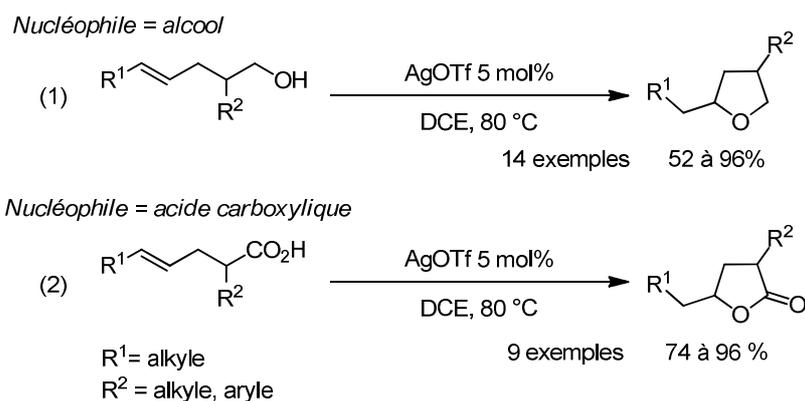


Figure 1-10 : Formation de cycles oxygénés par activation d'alcynes à l'argent(I)

La formation de tétrahydrofuranes ou de lactones par cyclisation de type 5-*exo-dig* d'un alcool ou d'un acide carboxylique sur un alcène peut être catalysée par des sels d'argent(I) (Figure 1-11).<sup>32</sup> Cette réaction est l'un des rares exemples d'addition d'un nucléophile oxygéné sur un alcène activé à l'argent(I).

<sup>31</sup> Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632

<sup>32</sup> Yang, C.-G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4553.

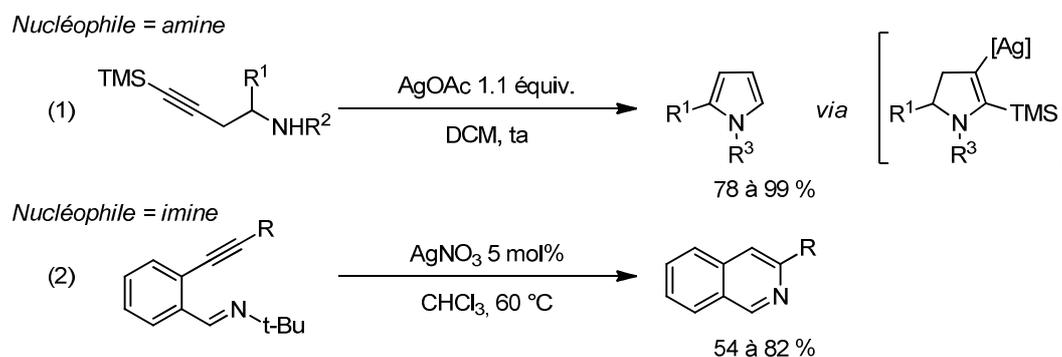


**Figure 1-11 : Formation de cycles oxygénés par activation d'alcènes à l'argent(I)**

Les groupements azotés s'additionnent également de manière privilégiée sur une liaison multiple activée par l'argent. Comme dans le cas du cuivre, la grande affinité de l'argent pour les atomes d'azote soulève des doutes quant aux mécanismes des additions. L'espèce activée n'est pas clairement définie. L'affinité de l'argent pour l'azote est bien supérieure à celle pour les insaturations carbonées. Nous présenterons uniquement quelques exemples d'additions sur des alcynes (Figure 1-12).

L'activation d'amines homopropargyliques par de l'acétate d'argent permet d'obtenir des dérivés de pyrroles (entrée 1).<sup>33</sup> Le dihydropyrrole qui résulte de la cyclisation en mode 5-*endo-dig* est probablement oxydé par l'excès d'argent pour permettre d'aromatiser le système. Un groupement imine peut jouer le rôle de nucléophile.

La cyclisation d'*ortho*-alcynylbenzylimines catalysée à l'aide de nitrate d'argent est une méthode efficace de formation d'isoquinoléines (entrée 2).<sup>34</sup>



**Figure 1-12 : Formation de cycles azotés par activation d'alcynes à l'argent(I)**

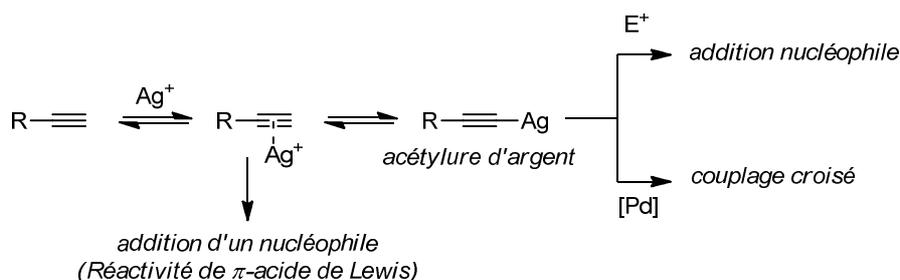
Des cascades de réactions catalysées par l'argent qui font intervenir les réactions que nous avons présentées peuvent également être développées.<sup>35</sup>

<sup>33</sup> Aggarwal, S.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3060

<sup>34</sup> Barange, D. K.; Nishad, T. C.; Swamy, N. K.; Bandameedi, V.; Kumar, D.; Sreekanth, B. R.; Vyas, K.; Pal, M. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 8547

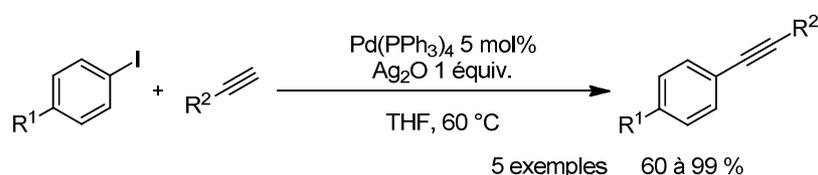
<sup>35</sup> Verma, A. K.; Choudhary, D.; Saunthwal, R. K.; Rustagi, V.; Patel, M.; K. Tiwari; R. K. *J. Org. Chem.* **2013**, DOI: 10.1021/jo4009639.

Les réactions dans lesquelles des sels d'argent(I) sont utilisés comme  $\pi$ -acides de Lewis restent donc limitées aux cyclisations d'hétéroatomes sur des insaturations carbonées. De plus, le développement de telles méthodologies est limité par la réactivité complexe de l'argent. En effet, les sels d'argent peuvent, par exemple, être impliqués dans des réactions de couplage croisé qui entrent en compétition avec leurs propriétés électrophiles. Les sels d'argent(I) ne réagissent pas nécessairement comme  $\pi$ -acides de Lewis. C'est notamment le cas lorsqu'ils sont mis en présence d'un alcyne terminal (Figure 1-13).



**Figure 1-13 : Réactivités d'un alcyne terminal en présence d'un sel d'argent(I)**

L'activation de la triple liaison peut être suivie de la formation d'un acétylure d'argent par abstraction du proton acétylénique, par une base par exemple. Cet acétylure présente un fort caractère nucléophile. Il peut être piégé par de nombreux électrophiles comme des halogènes ou des groupements silylés.<sup>36</sup> Il peut également être engagé dans des réactions de couplage croisé par transmétallation avec d'autres métaux.<sup>37</sup> La réaction entre un aryl iodé et un alcyne terminal en présence d'oxyde d'argent et d'une quantité catalytique de palladium(0) permet d'obtenir le produit de couplage avec de très bons rendements. D'un point de vue mécanistique, le palladium subit, tout d'abord, une addition oxydante de l'aryl iodé. L'acétylure d'argent(I) formé subit une transmétallation avec le catalyseur de palladium. Une élimination réductrice permet d'obtenir le produit de couplage et de régénérer le catalyseur. Ce type de réactions est largement favorisée par l'utilisation de l'argent. En effet, la formation de sels d'halogénures d'argent, fortement insolubles, permet de déplacer l'équilibre et la cinétique de la réaction. Dans cet exemple, un équivalent d'iodure d'argent précipite.



**Figure 1-14 : Couplage croisé à l'argent et au palladium d'un alcyne terminal**

<sup>36</sup> Pour une revue sur la réactivité des acétylures d'or : Halbes-Letinois, U.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 759.

<sup>37</sup> a) Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishibara, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2935; b) Ahmed, M. S. M.; Sekiguchi, A.; Shimada, T.; Kawashima, J.; Mori, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 327.

L'argent est un bon  $\pi$ -acide de Lewis. Cette réactivité peut être exploitée pour réaliser des réactions intramoléculaires d'hétérocyclisations sur des insaturations carbonées, par exemple. Toutefois, son utilisation est assez limitée. Les complexes d'argent  $\pi$ -acides de Lewis catalysent difficilement les réactions intermoléculaires.

L'utilisation d'un meilleur  $\pi$ -acide de Lewis est donc nécessaire pour activer une insaturation carbonée en vue de l'addition intermoléculaire d'un nucléophile.

La partie suivante s'attachera à montrer que les propriétés de l'or lui confèrent toutes les qualités d'un excellent  $\pi$ -acide de Lewis carbophile. Sa réactivité sera également discutée.

## 1.3 Propriétés particulières de l'or

### 1.3.1 Généralités sur l'or

L'utilisation de l'or en chimie organique est relativement récente. Revenons rapidement sur les raisons de cette attirance tardive des chimistes pour l'or. De numéro atomique 79, l'or a longtemps été considéré comme étant inerte chimiquement. Sous sa forme métal, au potentiel d'oxydation 0, l'or est très stable. Il possède un potentiel d'oxydation de +1.41V, ce qui le rend très difficile à oxyder. En présence d'une solution de cyanures, d'eau régale ou d'ions triiodures très corrosifs, il est cependant possible d'oxyder l'or(0) en or(III). Il possède de nombreux degrés d'oxydation compris entre (-1) ( $\text{CsAu}$ ) et (+5) ( $\text{AuF}_6^-$  par exemple). Les plus courants et ceux utilisés en catalyse homogène sont (+1) et (+3).

Durant la première moitié du XXe siècle, quelques études des composés organo-or ont été menées. Le coût de ce métal et sa rareté ont empêché le développement de processus catalytiques à cette époque. Durant plusieurs décennies, la chimie de nombreux métaux de transition comme le palladium, le ruthénium, le rhodium, l'iridium ou le platine s'est développée. Ces métaux, dont plusieurs sont plus rares et plus chers que l'or, sont plus facilement oxydables.

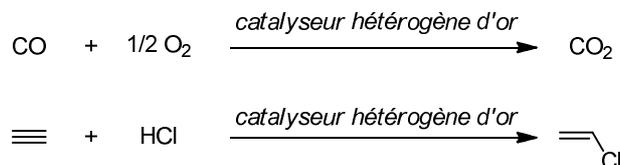
Il a fallu attendre les années 1970 pour que les chimistes portent à nouveau de l'intérêt à l'or. Plusieurs procédés de catalyse hétérogène utilisant l'or ont alors été développés (Figure 1-15).<sup>38</sup> C'est notamment le cas d'une méthode d'oxydation du monoxyde de carbone en dioxyde de carbone. Le chlorure de vinyle, monomère du fort célèbre PVC, peut également être formé à partir d'acétylène et d'acide chlorhydrique par une méthode de catalyse hétérogène à l'or.

Grâce à ces deux méthodes d'utilisation industrielle, l'or a prouvé son potentiel catalytique. La catalyse hétérogène à l'or est encore largement d'actualité. En effet, de très nombreux

---

<sup>38</sup> Revue sur l'utilisation de l'or en catalyse hétérogène : Hutchings, G.J. *Chem Commun.* **2008**, 1148.

travaux qui portent sur l'utilisation de nanoparticules d'or en catalyse sont publiés chaque année.<sup>39</sup>



**Figure 1-15 : Procédés qui utilisent la catalyse hétérogène à l'or**

Au tout début des années 2000, un nouveau champ d'action de l'or s'est développé : la catalyse homogène. Des complexes d'or aux états d'oxydation (+I) et (+III) solubles peuvent catalyser des réactions chimiques. La catalyse homogène présente de nombreux avantages par rapport à la catalyse hétérogène. La reproductibilité des réactions est plus facile. En effet, les réactions de catalyse hétérogène dépendent grandement des propriétés de surface des catalyseurs (taille des particules, surface de contact, par exemple). De plus, les conditions de réaction sont souvent plus douces. Les réactions développées offrent généralement de meilleures sélectivités et une meilleure tolérance aux groupements fonctionnels.

Ces avantages de la catalyse homogène expliquent en partie l'engouement observé depuis une quinzaine d'année pour ce domaine. Les propriétés particulières des complexes d'or et leur grand potentiel catalytique sont également la source de cet enthousiasme. En effet, comme nous l'avons montré dans la partie précédente, l'or est un acide de Lewis carbophile. Nous montrerons dans la prochaine partie à quel point ses propriétés en font un élément de choix dans la classification périodique.

### **1.3.2 Propriétés électroniques particulières de l'or**

L'élément or, de configuration électronique [Xe] 4f<sup>14</sup> 5d<sup>10</sup> 6s<sup>1</sup>, présente des caractéristiques très particulières dues à l'organisation de son nuage électronique. Des effets relativistes forts confèrent à cet élément des propriétés inattendues.

Malgré le fait qu'un atome d'or comporte trente deux électrons de plus qu'un atome d'argent, son rayon est légèrement inférieur pour une masse presque doublée. Son premier potentiel d'oxydation est particulièrement élevé, tout comme son électronégativité (2.54 V),

<sup>39</sup> Pour une revue récente de l'utilisation des nanoparticules d'or en catalyse, voir : Mikami, Y. ; Dhakshinamoorthy, A. ; Alvaro M. ; Garcia, H. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 58. Pour un article très récent, voir : Shiraishi, Y. ; Tanaka, K. ; Shirakawa, E. ; Sugano, Y. ; Ichikawa, S. ; Tanaka, S. ; Hirai, T *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, DOI : 10.1002/anie.201302430.

la plus élevée dans l'échelle de Pauli. Ces caractéristiques peuvent être expliquées par les effets relativistes présents dans les atomes d'or.<sup>40</sup>

- Effets relativistes et acidité de Lewis

Dans les modèles de mécanique classique, la vitesse des électrons est considérée comme négligeable devant celle de la lumière.

Les effets relativistes apparaissent lorsque la vitesse des électrons du nuage électronique d'un atome devient proche de la vitesse de la lumière. Dès lors que l'on considère que cette célérité n'est plus infinie, on peut corréler la vitesse des électrons de la couche 1s d'un atome avec son numéro atomique. Si l'on considère l'or, de numéro atomique 79, la vitesse  $v$  des électrons de sa couche 1s est de  $0.79 \times c$  avec  $c$  la célérité de la lumière.

Selon ce modèle de la relativité de Dirac, la masse d'un électron est liée à sa vitesse  $v$  par la relation suivante :

$$m = m_0 / (1-(v/c)^2)^{1/2}$$

avec  $m_0$ , la masse non relativiste de l'électron. Lorsque le rapport  $v/c$  n'est plus négligeable, la masse de l'électron augmente. Comme le rayon de Bohr d'un électron est inversement proportionnel à sa masse ( $a_0 = h^2 \epsilon_0 / \pi m q^2$ ), ce dernier diminue lorsque la masse augmente. Pour cette raison, les électrons de la couche 1s de l'or se rapprochent du noyau et la couche 1s est contractée. L'énergie de cette orbitale est sensiblement diminuée.

Le même phénomène a lieu dans l'ensemble des orbitales s et p de l'atome. Elle est moins sensible dans les orbitales d et f, plus diffuses (Figure 1-16).

Les orbitales de valence 6s et 6p sont également fortement contractées. Ce phénomène a été mis en évidence par Toste et Pyykkö.<sup>41</sup>

La contraction des orbitales de valence 6s et 6p permet donc de diminuer l'énergie de ces orbitales. L'orbitale basse vacante des complexes d'or(I) et (III) est composée de fractions des orbitales 6s et 6p. L'abaissement de cette orbitale permet d'augmenter sa réactivité vis-à-vis de nucléophiles et explique donc la bonne acidité de Lewis de l'or(I) et de l'or(III).

---

<sup>40</sup> Pour des revues sur les effets relativistes, voir: a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395 ; b) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412. article original: Pyykkö, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276.

<sup>41</sup> a) Pyykkö, P. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 563; b) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3573; c) Schwarz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4442

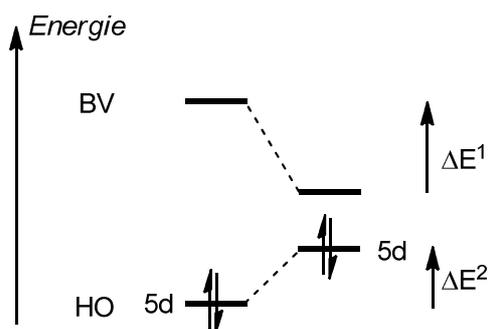


Figure 1-16 : Effets relativistes sur les orbitales frontières des atomes d'or(I) ou (III)

- Effets relativistes et rétro-donation

Le second effet relativiste provient directement de la contraction des orbitales de cœur s et p de l'atome d'or. La concentration des électrons de ces orbitales autour du noyau forme un écran pour les électrons des couches externes, notamment les couches 4f et 5d.

Les électrons de ces couches de valence sont donc moins attirés par la charge cationique du noyau. La couche 5d de l'atome d'or est donc plus diffuse qu'en l'absence d'effets relativistes et, par conséquent, plus haute en énergie (Figure 1-16).

L'orbitale 5d est l'orbitale de valence la plus haute occupée. L'augmentation de son énergie la rend plus réactive vis-à-vis d'électrophiles. Les complexes d'or(I) et (III) sont donc susceptibles de partager de la densité électronique provenant de cette orbitale, ils présentent un caractère  $\sigma$ -donneur non négligeable. Certains complexes sont notamment capables de stabiliser des intermédiaires carbocationiques, voire de former des carbènes, par rétro-donation d'électron depuis l'or vers le ligand.

La première évidence d'une telle réactivité de l'or est apparue dans une étude intrigante réalisée par Irikura et Goddard.<sup>42</sup> D'après leurs travaux, le fragment  $\text{Au-CH}_2^+$  devrait présenter un caractère prononcé de liaison multiple grâce à la rétro-donation  $\sigma$  de l'atome d'or.

Cette observation était d'autant plus étonnante que les études théoriques menées sur les complexes or(I)-éthylène et or(I)-acétylène montrent que l'énergie de liaison comporte une fraction provenant de la rétro-donation de l'atome d'or moins significative que celle des complexes de cuivre correspondants.

Les électrons de la couche 5d ont une énergie trop faible pour être engagés dans de la rétro-donation dans des liaisons de type  $\sigma^*$  antiliantes avec des groupements alkyles (Figure 1-17). Par contre, ils peuvent être facilement délocalisés dans des orbitales non liantes, par exemples, les orbitales basses vacantes de type  $\pi$  de cations organiques liés de manière covalente à l'or. Cela permet notamment de stabiliser des carbocations au pied de l'atome d'or.

<sup>42</sup> Irikura, K. K.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8733.

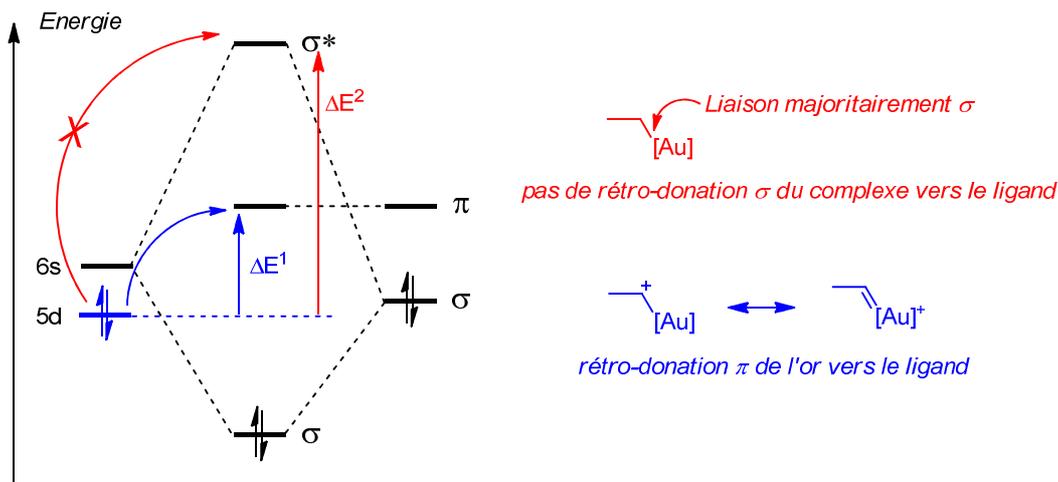


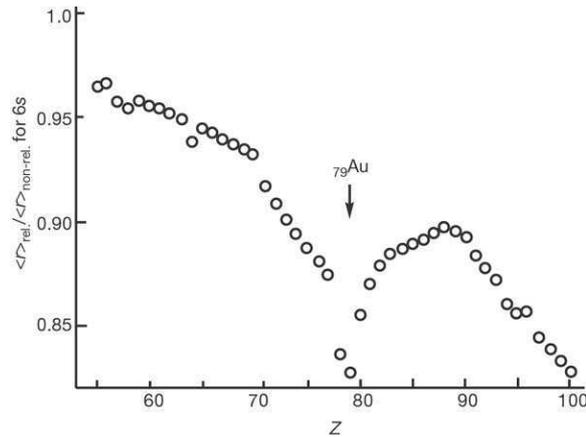
Figure 1-17 : Rétro-donation des électrons 5d de l'or

- L'or relativement aux autres éléments

D'après les travaux effectués par Pyykkö, l'or est l'élément de la classification périodique qui présente les effets relativistes les plus marqués. L'or est le métal le plus électrophile. Or, nous avons vu que ces propriétés étaient directement corrélées aux effets relativistes des électrons.

Son étude montre aussi que les éléments de la classification périodique dont la couche f de valence est entièrement remplie maximisent les conséquences des effets relativistes.

Comme la vitesse des électrons augmente théoriquement avec le numéro atomique, les électrons d'éléments de numéro atomique supérieur à 79 devraient avoir des vitesses de rotation encore supérieures à ceux de l'or. Les effets relativistes de ces éléments devraient être plus importants. Or, pour ces atomes, il est nécessaire de commencer à remplir de nouvelles orbitales moins contractées (6p) voire plus étendues (5f et 6d), cela diminue l'impact des effets relativistes sur les propriétés. Les effets relativistes redeviennent très importants dans atomes de numéro atomique supérieur à 100. Toutefois, ces éléments sont hautement instables à cause du trop grand nombre de protons et de neutrons que comportent leurs noyaux.



**Figure 1-18 : Rayon des éléments de transition en fonction de leur numéro atomique**

Prenons l'exemple du Roentgenium, Rg qui porte le numéro atomique 111. Cet élément, de configuration électronique  $[Rn] 5f^{14} 6d^{10} 7s^1$ , est situé sous l'or dans la classification périodique. Il a été détecté dans un accélérateur de particules et s'est avéré particulièrement instable : le temps de demi-vie de son isotope le plus stable connu à ce jour  $^{281}\text{Rg}$  a été évalué à 26 secondes.<sup>43</sup> Les calculs qui ont été menés sur cet élément montrent que son rayon atomique devrait être comparable à celui de l'atome de cuivre tant ses orbitales sont contractées par effets relativistes (1,21 Å contre 1,17 Å).

- Considérations artistiques

La preuve la plus flagrante des effets relativistes dans l'atome d'or est sa couleur. Qui ne s'est jamais demandé pourquoi l'or est jaune quand la plupart des métaux sont gris ? Cette couleur qui fait le succès de l'or en bijouterie depuis des siècles peuvent être expliqués par cette théorie.

La couleur dorée est due à l'absorption d'énergie nécessaire à l'excitation d'un électron de la couche 5d de l'atome d'or au niveau de Fermi (Figure 1-19). Cette excitation correspond au passage de la configuration fondamentale  $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^1$  au premier état excité de configuration  $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^9 6s^2$ . Elle nécessite une énergie de 2,38 eV. Cette énergie est relativement faible grâce au rapprochement des orbitales frontières 5d et 6s. Elle correspond à l'énergie de la lumière bleue que reçoit l'atome d'or ( $\lambda = 420 - 488 \text{ nm}$ ). Atteindre le premier niveau d'excitation de l'or suppose donc l'absorption de la composante bleue de la lumière naturelle. L'aspect de l'or correspond donc à la couleur complémentaire du bleu : le jaune.

<sup>43</sup> a) Hofmann, S.; Ninov, V.; Heßberger, F. P.; Armbruster, P.; Folger, H.; Münzenberg, G.; Schött, H. J.; Popeko, A. G.; Yeremin, A. V.; Andreyev, A. N.; Saro, S.; Janik, R.; Leino, M. *Zeitschrift für Physik* **1995**, **350**, 281; b) Karol, P.J.; Nakahara, H.; Petley, B.W.; Vogt, E. *Pure Appl. Chem.* **2003**, **75**, 1601.

Par comparaison, l'énergie nécessaire à l'accès au premier état d'excitation de l'argent est bien plus importante. Cette transition n'absorbe pas dans le visible mais dans l'UV, d'où le gris de l'argent.

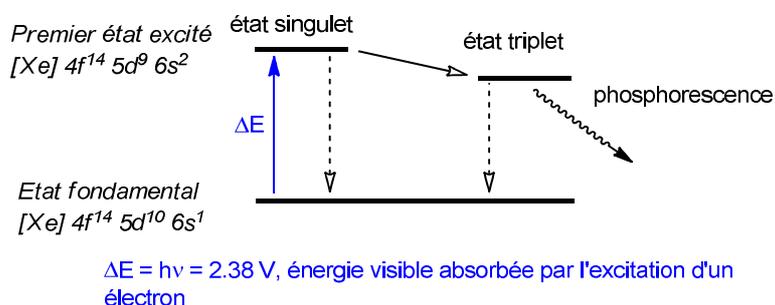


Figure 1-19 : Des raisons de la couleur de l'or

## 1.4 Réactivités de l'or(I)

### 1.4.1 L'or, un $\pi$ -acide de Lewis carbophile

Le caractère acide de Lewis des complexes d'or(I) et (III) est plus prononcé que celui des complexes d'argent(I) ou de cuivre à cause des effets relativistes qui déterminent l'énergie de ses orbitales de valence.

Comme nous l'avons décrit au paragraphe 1.2.1, les sels d'or(I) et (III) se coordinent de manière comparable aux aldéhydes et aux insaturations carbonées. De plus, ils présentent une très forte affinité pour les fonctions azotées et notamment les imines (Figure 1-1).

Lorsque l'atome d'or est coordonné à un ligand de type phosphine, ses propriétés de coordination changent notablement. Le complexe devient notablement moins électrophile. La coordination de PPh<sub>3</sub>AuCl sur une insaturation carbonée est même endothermique. Il est nécessaire d'activer ce complexe afin de favoriser la coordination. Un contre-ion moins coordinant permet de rendre la complexation légèrement exothermique.

	AuCl	AuCl <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub> AuCl	PPh <sub>3</sub> AuOTf
	32.7	35.1	- 5.5	3.3
	34.7	32.5	- 4.9	0.5

Figure 1-20 : Energies de complexation de complexes d'or (en kcal.mol<sup>-1</sup>)

L'activation d'un système  $\pi$  carboné plutôt que d'un hétéroatome par le complexe d'or peut être expliquée par la géométrie linéaire du complexe qui favorise la liaison avec le système  $\pi$

de l'insaturation. Une liaison avec un hétéroatome, bien qu'exothermique, nécessite la formation d'une liaison de type hydrogène ou  $\sigma$  avec un doublet non liant de cet hétéroatome. Cette liaison est rendue difficile par les contraintes stériques engendrées par le ligand du complexe.

De plus, l'orbitale 6s, basse vacante de l'or, est très diffuse. Cela favorise les interactions orbitales entre un ligand potentiel et le centre métallique. Les complexes d'or sont donc considérés comme des nucléophiles « mous » qui se complexent facilement aux systèmes  $\pi$ , ligands « mous ». Les complexes d'or peuvent donc être caractérisés comme  $\pi$ -acides de Lewis.

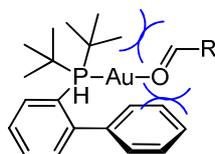


Figure 1-21 : Exemple de contraintes stériques apportées par la géométrie du ligand

Les énergies de complexation de la Figure 1-20 montrent que les complexes d'or ont une affinité plus prononcée pour les alcènes ( $3.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour  $\text{PPh}_3\text{AuOTf}$ ) que pour les alcynes ( $0.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour  $\text{PPh}_3\text{AuOTf}$ ). Des études de la coordination du cation  $\text{Au}^+$  à l'éthylène et à l'acétylène montrent une stabilisation supérieure d'environ  $10 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en faveur de l'alcène.<sup>44</sup>

Pourtant, l'activation des triples liaisons par les complexes d'or vis-à-vis des additions de nucléophiles est plus importante que celle des alcènes. En effet, l'orbitale basse vacante résultant de l'activation de l'alcyne par le complexe d'or est plus basse en énergie que celle de l'alcène activé (Figure 1-22). L'addition d'un nucléophile sur un alcyne est favorisée cinétiquement. L'énergie qu'elle nécessite est plus faible. La réactivité des allènes est intermédiaire. Ces considérations permettent de développer des réactions catalysées par l'or hautement chémo-sélectives comme nous le verrons notamment dans le paragraphe 1.6.2.2).

<sup>44</sup> Hertwig, R. H. *et al. J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253.

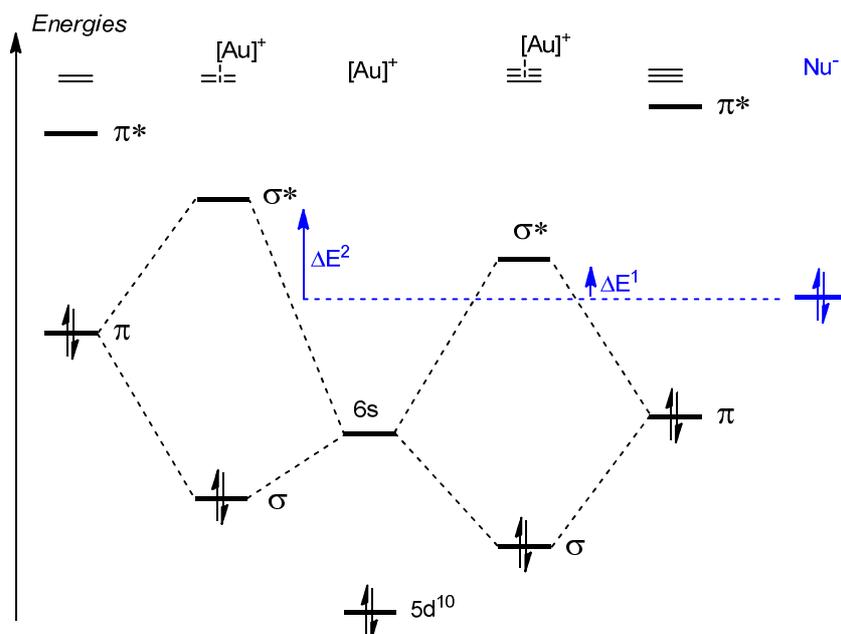


Figure 1-22 : Principe de l'activation des insaturations carbonées par l'or(I)

L'utilisation de l'or comme catalyseur électrophile acide de Lewis est plus aisée que celle de l'argent ou du cuivre.

Le cuivre(I) est prompt à subir des additions oxydantes. En effet, les électrons de sa couche externe ne sont pas très stabilisés. Au contraire, les électrons de l'orbitale d de valence de l'or sont plus stables car leur énergie de liaison est plus importante. Les complexes d'or ne subissent donc pas d'addition oxydante.<sup>45</sup>

Pour les mêmes raisons, l'or ne peut pas subir d'étape de  $\beta$ -élimination mais privilégie la protodéauration des intermédiaires alkyl ou vinyl or.<sup>46</sup> Cette étape est très rapide, comme pour le cuivre et l'argent. Elle est notamment beaucoup plus facile que pour le mercure par exemple. La protodémétallation des alkyl mercure nécessitent l'utilisation de réducteurs puissants alors que celle des alkyls or s'effectue directement dans le milieu réactionnel, par exemple par abstraction d'un proton du solvant.

### 1.4.2 Types de réactivité de l'or

Revenons rapidement sur la réactivité générale des  $\pi$ -acides de Lewis carbophiles, cuivre, argent et or.

Lorsqu'une insaturation carbonée est activée par un tel complexe métallique, elle devient plus sensible aux attaques de nucléophiles. L'intermédiaire de type alkyl ou vinyl métal **1.1** généré par l'addition électrophile sur l'insaturation peut ensuite être piégé par un

<sup>45</sup> Nakanishi, W.; Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446.

<sup>46</sup> R. T. Baker, P. Nguyen, T. B. Marder, S. A. Westcott, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1336.

électrophile selon deux chemins réactionnels distincts : la substitution directe du complexe métallique par l'électrophile (voie A) ou l'addition de cet électrophile en position  $\beta$ , lorsque l'insaturation est un allène ou un alcyne. L'intermédiaire **1.2** ainsi formé peut subir une nouvelle attaque d'un nucléophile qui fournit l'espèce finale.

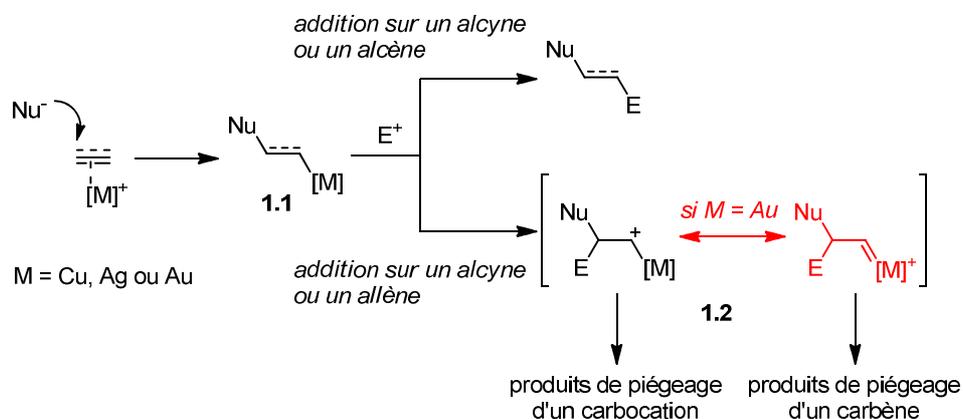


Figure 1-23 : Principe de la réactivité de l'or

La réactivité de l'or diffère de celle du cuivre et de l'argent sur plusieurs points :

- Comme l'or est un meilleur  $\pi$ -acide de Lewis, il active de manière plus prononcée l'insaturation carbonée. L'addition du nucléophile est donc encore plus facilitée qu'avec le cuivre ou l'argent. Ces deux métaux permettent majoritairement l'attaque de nucléophiles intramoléculaires sur la liaison activée. Avec les complexes d'or, des nucléophiles intermoléculaires s'additionnent également sur l'insaturation carbonée.
- Dans la plupart des réactions qui utilisent la  $\pi$ -acidité de Lewis du cuivre et de l'argent, l'électrophile qui piège l'intermédiaire alkyl ou vinyl métal **1.1** est un proton. Quelques exemples d'additions d'halogènes existent également. L'étape de protodémétallation de l'or est également très rapide et souvent favorisée. Toutefois, la démétallation par d'autres électrophiles est plus courante. Des exemples d'oxydation d'alkyls or sont même envisageables (voir paragraphe 1.6.4).
- L'intermédiaire **1.2** est largement plus présent sous la forme carbocationique en catalyse au cuivre ou à l'argent, principalement parce que la démétallation rapide par un proton électrophile ne la permet pas. Lorsque le métal est l'or, cette espèce, beaucoup plus courante peut être représentée par deux formes limites : une forme carbocationique stabilisée par le complexe d'or et une forme carbénique d'or. La nature de cet intermédiaire a été vivement discutée dans la littérature et dépend notablement du catalyseur employé. Un ligand faiblement  $\pi$ -accepteur et fortement  $\sigma$ -donneur porté par l'atome d'or favorisera une réactivité de type carbène d'or. Au contraire, un ligand à fort caractère  $\pi$ -accepteur stabilisera la charge carbocationique de l'intermédiaire.

Cet intermédiaire peut donc présenter deux réactivités différentes. Il peut évoluer vers les produits de piégeage de carbocations ou réagir comme un carbène métallique.

L'une des caractéristiques principales de l'addition du nucléophile sur la liaison réside dans le fait qu'elle s'effectue en *anti* du complexe métallique. Lorsque le substrat est un alcyne ou un alcène, l'intermédiaire **1.1** formé est alors *trans*.

Dans quasiment toutes les additions de nucléophiles sur des alcyne catalysées par l'or, le produit obtenu est *trans*. Il n'est cependant pas possible d'exclure dans tous les cas un mécanisme qui procéderait *via* une addition *syn* suivie par une isomérisation de l'alcène obtenu.

La preuve du passage par une addition en *anti* a été donnée lors d'une réaction d'hydroarylation à l'aide d'un alcyne terminal deutéré (Figure 1-24).<sup>47</sup> Dans ce cas, l'isomérisation de la double liaison après une addition *syn* n'est pas possible : le produit de la réaction reflète donc le mécanisme. On a bien une addition *anti*.

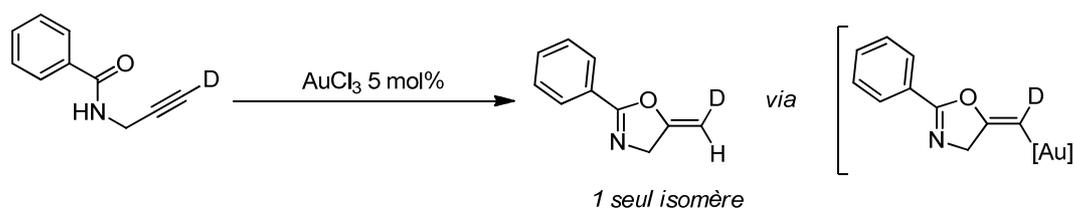


Figure 1-24 : Preuve expérimentale d'une addition en *anti*

### 1.4.3 Mise en évidence des intermédiaires de réaction

Certains intermédiaires de réactions catalysées par l'or(I) ont pu être détectés, directement ou indirectement.<sup>48</sup> Ils permettent d'obtenir des indices sur les mécanismes que suivent les réactions catalysées par l'or.

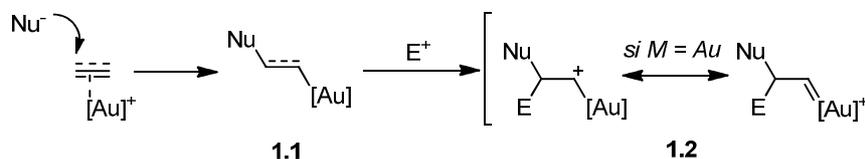


Figure 1-25 : Intermédiaires de catalyse à l'or

<sup>47</sup> a) Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J. P.; Frey, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391.; b) Hashmi, A. S. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

Pour des additions *anti*, voir: Rao Kuram, M.; Bhanuchandra, M.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2247.

<sup>48</sup> Pour une revue récente sur les intermédiaires caractérisés, voir: Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

Les intermédiaires de type vinyl or **1.1** ont été caractérisés grâce à la réaction intramoléculaire d'esters alléniques (Figure 1-26, entrée 1).<sup>49</sup> L'intermédiaire cyclique auré est stable. L'étape de protodéauration n'a pas lieu dans le milieu réactionnel et l'intermédiaire auré peut être cristallisé. Des intermédiaires de type vinyl or d'addition de complexes carbéniques ont également été isolés (entrée 2).<sup>50</sup> Pour cela, il était nécessaire d'inhiber l'étape de protodéauration. L'ajout de triéthylamine permet de neutraliser les protons libérés par l'addition nucléophile.

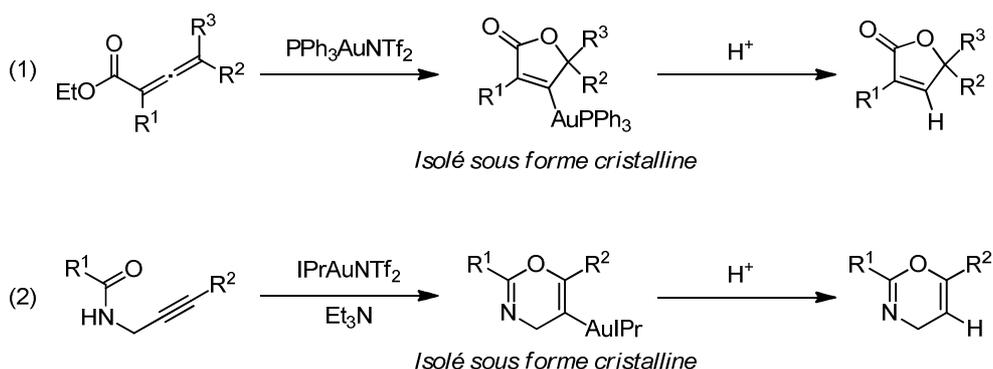


Figure 1-26 : Mise en évidence d'intermédiaires vinyl or

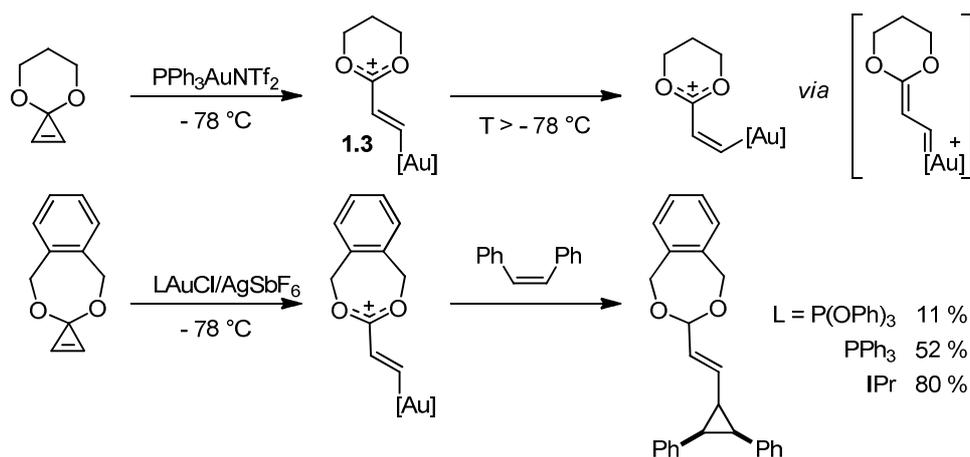
Les formes réactives de l'intermédiaire **1.2** ont été sujets à vives discussion au sein de la communauté scientifique. En effet, en fonction des conditions réactionnelles, les produits de piégeage de l'un ou l'autre de ces intermédiaires sont observés. Des preuves de la nature de l'intermédiaire ont donc été activement recherchées par de nombreuses équipes.

La réactivité de substrats cyclopropéniques permet de montrer que l'intermédiaire **1.2** peut réagir comme un carbocation ou un carbène. Hashmi a montré que l'espèce organométallique **1.3** était stable en solution et pouvait être caractérisée par RMN à basse température. La présence des deux atomes d'oxygène permet de stabiliser le complexe carbocationique mais l'empêche de subir des additions nucléophiles. L'isomérisation de la double liaison *E* en *Z* montre toutefois le caractère carbénique de la liaison.

Si les substituants du ligand sont moins donneurs, le caractère carbénique de l'espèce redevenue active apparaît en présence d'une oléfine. L'addition de cette dernière fournit un motif cyclopropyle caractéristique d'une réactivité de carbène. Cette réaction est d'autant plus efficace que le ligand de l'or est  $\sigma$ -donneur et faiblement  $\pi$ -accepteur ( $\text{IPr} > \text{PPh}_3 > (\text{PhO})_3\text{P}$ ). Cela montre l'influence qu'ont les ligands portés par l'or sur la capacité de rétro-donation du complexe.

<sup>49</sup> Liu, L.-P.; Xu, B.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642.

<sup>50</sup> a) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A.; Rominger, F. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247; for a recent application in the isolation of heteroaryl-gold(I) intermediates, see b) Hashmi, A. S. K.; Dondeti Ramamurthi, T.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 971.



**Figure 1-27 : Mise en évidence d'intermédiaires de type carbène d'or**

Ces quelques exemples de l'existence des intermédiaires réactionnels proposés dans les mécanismes de réactions catalysées par l'or permettent de mieux comprendre ces derniers.

Il est très probable que le carbocation et le carbène soient deux formes limites de l'intermédiaire réel. En fonction de la nature du substrat et des conditions de réaction, l'espèce active ressemble plus à l'une ou l'autre de ces formes limites et en acquiert la réactivité.

Avant de s'intéresser plus en détails à la réactivité des liaisons multiples activées par l'or vis-à-vis de différents nucléophiles et de donner des exemples de réactions caractéristiques, nous allons présenter les espèces métalliques actives dans les réactions de catalyse à l'or(I) et (III).

## 1.5 Complexes d'or communément employés

L'or est utilisé en catalyse homogène sous ses états d'oxydation les plus stables : Au(I) et Au(III). Sous ces deux formes, l'or est un excellent acide de Lewis. Toutefois, les propriétés des catalyseurs d'or(I) et (III) diffèrent quelque peu. Nous illustrerons notamment cela aux chapitres 2 et 4 de ce manuscrit. Dans cette partie, nous présenterons les complexes les plus fréquemment utilisés et leurs caractéristiques principales.

### 1.5.1 Complexes d'or(III)

Les complexes de l'or(III) ont la configuration électronique suivante : [Xe] 4f<sup>14</sup> 5d<sup>8</sup> 6s<sup>0</sup> et adoptent une géométrie plan carré. Dans la majorité des cas, l'atome d'or est tétracoordiné. Plus stables que les sels d'or(I) correspondants, les sels d'or(III) sont souvent utilisés tels quels. Le plus courant est le sel halogéné AuCl<sub>3</sub>. Ce produit commercial est souvent actif en

catalyse sans addition d'un ligand. C'est une espèce dimérique de la forme  $\text{Au}_2\text{Cl}_6$  qui possède deux ligands  $\mu\text{-Cl}$ . D'autres halogénures d'or(III) sont également utilisés.

D'autres sels d'or(III) très courants sont ceux issus directement de l'oxydation de l'or(0) par l'eau régale :  $\text{HAuCl}_4$  et ses dérivés  $\text{NaAuCl}_4$  et  $[\text{nBu}_4\text{N}]\text{AuCl}_4$ . Ils peuvent notamment être réduits en sels d'or(I), précurseurs des catalyseurs que nous présenterons dans le paragraphe suivant.

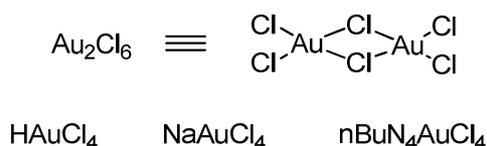


Figure 1-28 : Sels d'or(III) disponibles dans le commerce

La coordination de l'atome d'or(III) à un ligand peut permettre d'en modifier les propriétés.<sup>51</sup> Les dérivés de pyridine sont des ligands privilégiés pour l'or(III) qui a une forte affinité pour l'atome d'azote. Des espèces actives peuvent également être formées en coordonnant l'atome d'or(III) à un ligand de type carbène NHC.

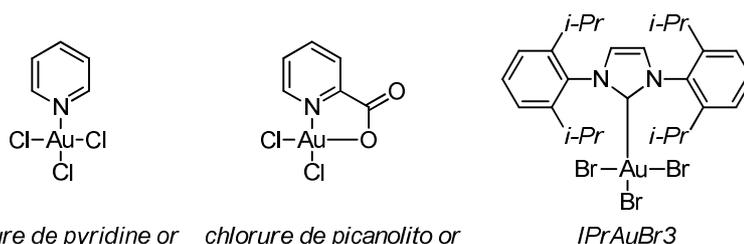


Figure 1-29 : Complexes d'or(III) utilisés en catalyse homogène

De plus, les atomes de chlore ou de brome peuvent théoriquement être remplacés par d'autres anions afin de moduler la réactivité du complexe. Les anions principalement utilisés dérivent d'acides forts :  $\text{TfO}^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$  ou  $\text{NTf}_2^-$ . L'addition du sel d'argent correspondant permet l'abstraction des atomes de chlore et leur remplacement par l'anion désiré. Cependant, l'échange n'est pas forcément aussi facile à réaliser que prévu. Reetz et coll. ont, par exemple, montré que l'espèce générée par l'action de  $\text{AgOTf}$  sur  $\text{AuCl}_3$  n'était pas clairement définie.<sup>52</sup> Le précipité formé par cette réaction n'est pas  $\text{AgCl}$  mais  $\text{Au}_9\text{Ag}_{11}\text{Cl}_{28}$ . L'espèce catalytique active en solution n'est donc pas  $\text{Au}(\text{OTf})_3$  comme attendu. Il est donc difficile de savoir quelle(s) espèce(s) catalyse(nt) effectivement les réactions.

<sup>51</sup> a) Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J.P.; Rudolph, M.; Kurpejovic, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6545; b) Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M.; Bats, J.W.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6672; c) de Fremont, P.; Singh, R.; Stevens, E.D.; Petersen, J.L.; Nolan, S.P. *Organometallics*, **2007**, *26*, 1376

<sup>52</sup> Reetz, M. T.; Sommer, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *18*, 3495.

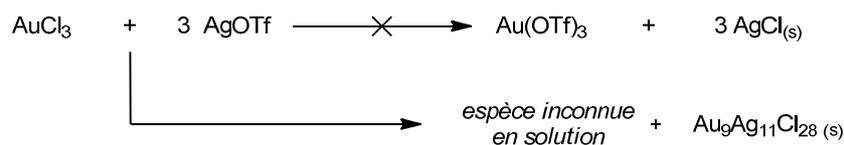


Figure 1-30 : Incertitude sur l'espèce catalytique en solution

Les catalyseurs d'or(III) sont toutefois moins utilisés que les complexes d'or(I). En effet, ils sont en général moins sélectifs et forment de nombreux produits secondaires. Ils peuvent également être engagés dans des processus d'oxydation indésirables, réactivité que l'on ne retrouve pas aussi facilement avec l'or(I).

### 1.5.2 Complexes d'or(I)

Les complexes d'or(I) ont pour configuration électronique  $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^0$ . Ils adoptent en général une géométrie plane et linéaire.<sup>53</sup> Cette linéarité s'explique par la composition de l'orbitale basse vacante. Cette dernière ne contient que des composantes des orbitales 6s et 6p. Elle possède donc un fort caractère  $\sigma$  (environ 50 %) qui favorise la linéarité des complexes par hybridation sp. Dans la plupart des cas, l'atome d'or est dicoordiné et de la forme LAuX.<sup>54</sup> Le ligand L est un ligand fortement coordinant qui permet de stabiliser la charge cationique du centre métallique comme, par exemple, une phosphine ou un carbène NHC. Au contraire, le ligand X est un groupement faiblement coordinant. En effet, l'approche du centre métallique par un substrat n'est possible qu'après la décooordination de l'un des ligands de l'or. Ce ligand est, typiquement, un thioéther, un nitrile ou un anion. Cette labilité du ligand permet d'augmenter la charge cationique du centre métallique et donc son électrophilie.

Sous cette forme, il est possible de synthétiser de nombreux complexes complexes qui sont, pour la plupart, stables à l'air et peu sensibles à l'humidité.

Le sel d'or AuCl est également stable sous forme polymérique dans laquelle les atomes de chlore jouent le rôle de ligands  $\mu$ . Sa stabilité peut être grandement augmentée par la complexation d'un ligand thioéther. C'est sous la forme AuCl.Me<sub>2</sub>S qu'il est d'ailleurs commercialisé.

A partir de ce sel d'or, de nombreux pré-catalyseurs de la forme LAuCl peuvent être synthétisés par simple déplacement du ligand thioéther par un ligand plus coordinant

<sup>53</sup> Les angles calculés pour des complexes de types LAuX sont compris entre 176 et 179° : Thompson, D. *Chemistry of organic derivatives of gold and silver* **2000**.

<sup>54</sup> L'énergie de déformation de la sphère de coordination de l'or pour obtenir un métal tri- ou tétracoordiné est trop importante. Pour une comparaison des coordinations des métaux d<sup>10</sup>, voir : Carvajal, M. A.; Novoa, J. J.; Alvarez, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1465.

comme une phosphine, un phosphite ou phosphoramidite ou un ligand de type carbène d'Arduengo dont nous allons développer les propriétés particulières.

- Les ligands phosphites ou phosphoramidites : ce sont des groupements très fortement  $\pi$ -accepteurs mais dont le caractère  $\sigma$ -donneur est très limité. Ils augmentent fortement l'électrophilie du pré-catalyseur mais ne permettent pas la stabilisation d'un carbocation au pied de l'atome d'or par rétro-donation  $\pi$  et donc pas la formation d'intermédiaires du type carbène d'or.

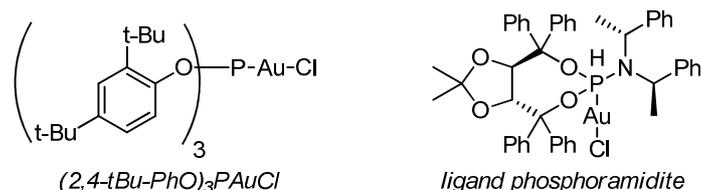


Figure 1-31 : Pré-catalyseurs obtenus avec des ligands phosphite ou phosphoramidite

- Les ligands de type carbène et notamment les carbènes *N*-hétérocycliques d'Arduengo : ce sont des ligands très  $\sigma$ -donneurs qui permettent de stabiliser des carbocations et même la formation d'intermédiaires de type carbènes d'or. Comme ces ligands sont très peu  $\pi$ -accepteurs, les pré-catalyseurs associés sont peu électrophiles.

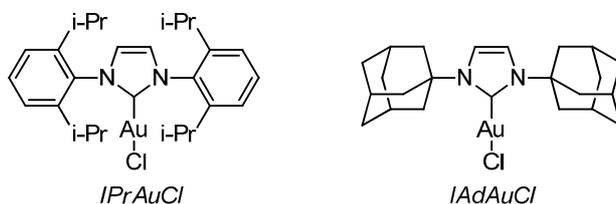
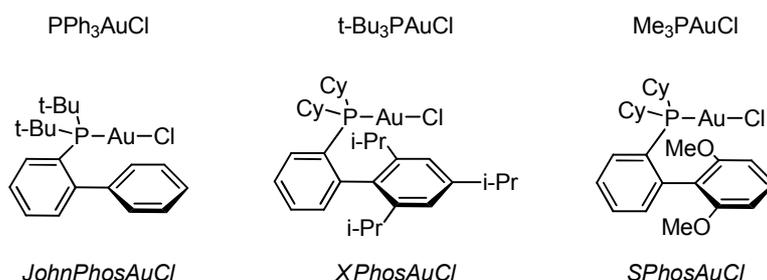


Figure 1-32 : Pré-catalyseurs carbéniques d'or(I)

- Les ligands phosphines : Ce sont des ligands intermédiaires entre les carbènes NHC et les phosphites. Ils sont, à la fois, bons accepteurs  $\pi$  et bons donneurs  $\sigma$ . Ces deux caractères peuvent être modulés par les substituants portés par l'atome de phosphore et ce, par effets électroniques ou stériques. De nombreuses phosphines peuvent être utilisées comme ligands des atomes d'or(I). Les biaryl phosphines de Buchwald sont, par exemple, des ligands populaires.

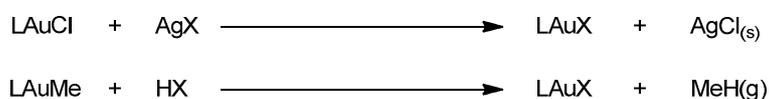


**Figure 1-33 : Exemples de pré-catalyseurs LAuCl avec L = phosphine**

En général, ces pré-catalyseurs de type LAuCl ne sont pas actifs en catalyse. En effet, la coordination du ligand L rend le complexe moins actif. Il est nécessaire d'échanger l'atome de chlore par un ligand X moins coordinant afin de le rendre plus électrophile. Les anions d'acides forts ( $\text{OTf}^-$ ,  $\text{NTf}_2^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ...) permettent d'obtenir des catalyseurs carbocationiques plus actifs.

Afin de générer ces espèces, deux approches sont envisageables (Figure 1-34).

Il est possible de former le catalyseur actif *in situ*. Le mélange d'un pré-catalyseur de type LAuCl et du sel d'argent(I) de l'anion désiré, AgX permet de former le catalyseur LAuX conjointement à la précipitation de chlorure d'argent. L'ajout d'un acide fort sur un pré-catalyseur de type LAuMe permet également la formation de catalyseurs du type LAuX par dégagement de méthane.



**Figure 1-34 : Préparation des catalyseurs d'or(I)**

Cette méthode de synthèse du substrat est toutefois sujette à débats. En effet, l'espèce active en solution est souvent incertaine. De plus, la présence de sels d'argent ou d'acide de Brønsted dans la solution peut modifier l'activité des catalyseurs. Les groupes de Gagné, Hashmi et Shi ont notamment mis en évidence des différences de réactivité dues à la présence de sels d'argent.<sup>55</sup>

De nombreux complexes actifs peuvent être préparés séparément, isolés et conservés sous forme cristalline. La synthèse préalable des catalyseurs d'or est très avantageuse dans la mesure où elle permet de maîtriser la nature et la quantité de complexe métallique introduite dans le milieu réactionnel. En effet, comme les sels d'argent sont très hygroscopiques, la préparation *in situ* de l'espèce active requiert un excès de ces derniers. La plupart des complexes actifs d'or(I) cristallins qui sont stables à l'air ont comme contre-ion le

<sup>55</sup> a) Weber, D.; Gagné, M.R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4962; b) Hashmi, A.S.K.; Blanco, M.C.; Fisher, D.; Bats, J.W. *J. Org. Chem.* **2006**, *1387*; c) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thumanapelli, S.K.; Akhemedov, N.G.; Zhang, H.; Liu, X.; Peterson, J.L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012.

bis(trifluorométhylsulfonyl)imidate,  $\text{NTf}_2^-$ <sup>56</sup> ou l'hexafluoroantimonate  $\text{SbF}_6^-$ .<sup>57</sup> Ce dernier est un contre-ion très faiblement coordonnant, très éloigné du centre métallique. La complexation d'un deuxième ligand faiblement coordonnant, typiquement un nitrile est nécessaire pour obtenir des complexes stables à l'air et à l'humidité.

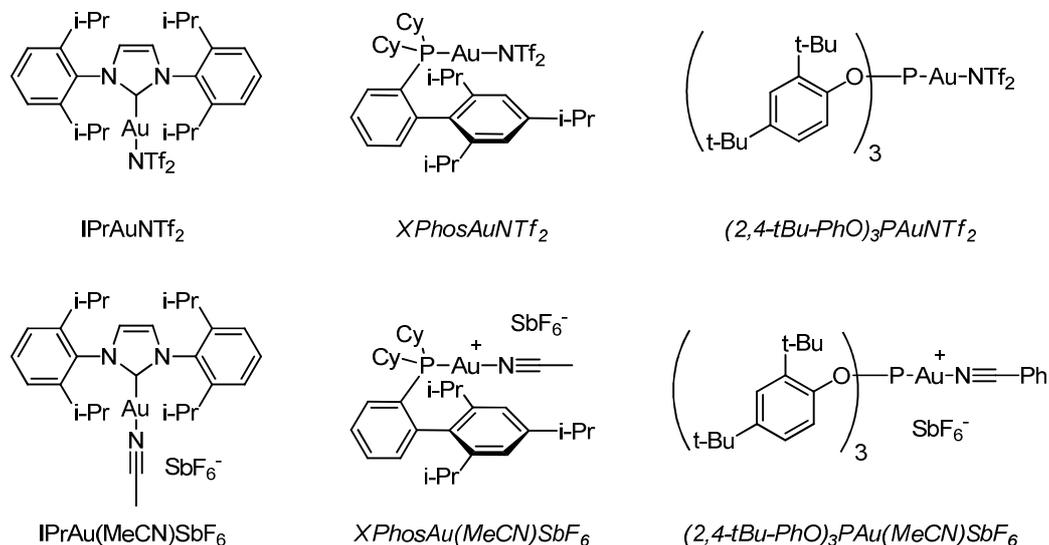


Figure 1-35 : Catalyseurs d'or(I) de type  $\text{LAuNTf}_2$  et  $\text{LAu(NCR)SbF}_6$

La géométrie linéaire des complexes d'or(I) rend difficile l'induction de chiralité par le ligand. En effet, une source de chiralité portée par le ligand se trouve nécessairement éloignée du centre réactionnel. Afin de développer des réactions catalysées par l'or énantiosélectives, Toste *et coll.* ont suggéré d'introduire la chiralité grâce au contre-ion du catalyseur qui est plus proche du centre réactionnel. Pour cela, ils ont développé des complexes dont le contre-ion est, lui-même, chiral ou très encombrant. Hashmi *et coll.* ont développé des complexes bimétalliques à partir de ligands diphosphines chirales qui définissent la structure globale du catalyseur.<sup>58</sup>

<sup>56</sup> a) Mezailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133; b) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704.

<sup>57</sup> a) de Fremont, P.; Stevens, E.D.; Fructos, M.R.; Diaz-Requejo, M.M.; Perez, P.J.; Nolan, S.P. *Chem. Commun.* **2006**, 2045; b) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Muñoz, M.P.; Cárdenas, D.J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146; c) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Jimenez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916; d) Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Benet-Bucholz, J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455; e) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; López, S.; Jiménez-Nuñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677.

<sup>58</sup> a) Hashmi, A.S.K. *Nature* **2007**, *449*, 292; b) Gorin, D.J.; Davis, N.R.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260; c) Chao, C.-M.; Genin, E.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 538.

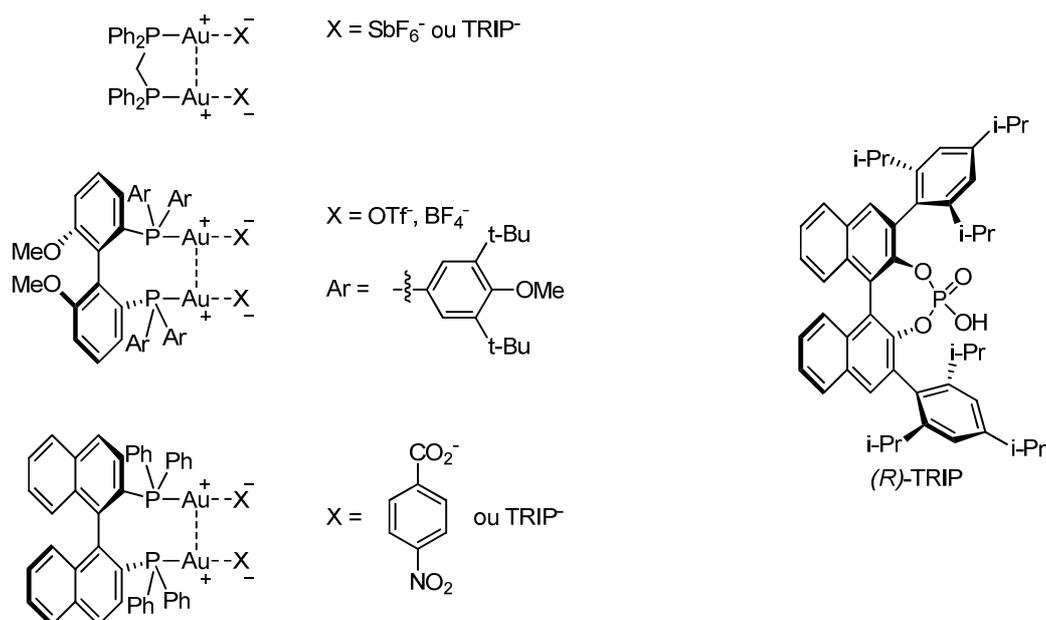


Figure 1-36 : Exemples de catalyseurs bimétalliques chiraux

Le développement de catalyseurs très réactifs est également un challenge que relèvent de nombreuses équipes. En effet, l'utilisation de catalyseurs d'or à échelle industrielle nécessite des TON importants. Or, les complexes que nous avons présentés jusqu'à présent restent en général limités à une utilisation en laboratoire, à cause de leur faible réactivité. Les taux de catalyseur couramment utilisés varient autour de 1 mol%, soit des TON de 20 à 50. Des complexes carbéniques d'or très réactifs ont été rapportés récemment par Hashmi et son équipe.<sup>59</sup> Ils présentent des TON allant jusqu'à  $10^6$  pour certaines réactions.

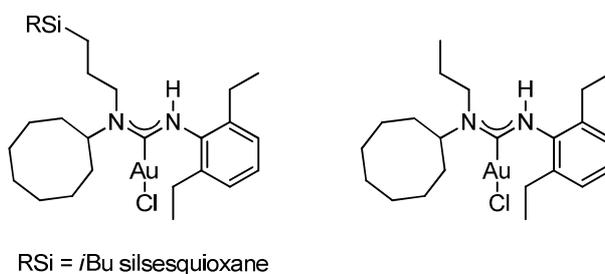


Figure 1-37 : Pré-catalyseurs carbéniques à TON élevé

Grâce à la grande variété de ligands et de contre-ions disponibles pour former des catalyseurs d'or(I), il est possible d'adapter le catalyseur à la réactivité désirée (Figure 1-38). En effet, l'électrophilie, les caractères  $\sigma$ -donneur et  $\pi$ -accepteur et l'encombrement stérique du centre métallique peuvent être finement définis. A partir d'exemples choisis de transformations catalysées à l'or(I), nous développerons la réactivité de ces différents complexes.

<sup>59</sup> Blanco Jaimes, M. C.; Böhlring, C. R. N.; Serrano-Becerra, J. M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, DOI : 10.1002/anie.201210351.

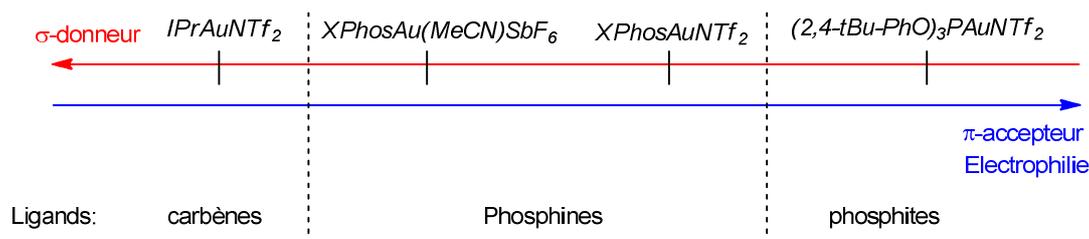


Figure 1-38 : Electrophilies relatives de différents complexes d'or(I)

## 1.6 Fonctionnalisation de liaisons C-C catalysées par l'or

Dans cette partie, nous présenterons, de manière succincte, quelques exemples caractéristiques de réactions catalysées par l'or(I) ou (III). L'ensemble des types de réactivité de l'or sera parcouru à travers une sélection d'études récentes. Cette présentation rapide a pour vocation d'aider à comprendre l'étendue des possibilités offertes par la catalyse à l'or, notamment à travers un aperçu de l'utilisation des réactions de catalyse homogène à l'or en synthèse totale de produits naturels ou biologiquement actifs. Une grande partie des types de réactivités que nous allons exposer ont été utilisés au cours des travaux effectués durant cette thèse. Une étude plus approfondie de chacune des réactivités utilisées par la suite sera menée dans le chapitre concerné.

### 1.6.1 Addition de nucléophiles hétéroatomiques

#### 1.6.1.1 Hétérocyclisations catalysées par l'or

De très nombreuses réactions qui font intervenir l'addition d'un hétéroatome sur une liaison multiple carbone-carbone activée par l'or ont été décrites. La plupart de ces réactions reposent sur le principe de base de la catalyse électrophile : l'addition du nucléophile sur une insaturation activée suivie d'une protodémétallation fournit le produit final de la réaction.

Des amines<sup>60</sup>, protégées ou non (Figure 1-39, entrée 3), des alcools (entrée 1)<sup>61</sup>, des acides carboxyliques (entrée 2)<sup>62</sup> ou des carbonyles<sup>63</sup> peuvent être engagés dans de telles réactions. La synthèse de nombreux hétérocycles est ainsi possible. Contrairement à ce que

<sup>60</sup> a) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9970; b) Han, X.; Widenhoefer, R.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747; c) Lalonde, R.L.; Sherry, B.D.; Kang, E.J.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452; d) Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1799; e) Rudolph, M.; Hashmi, A.S.K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6536.

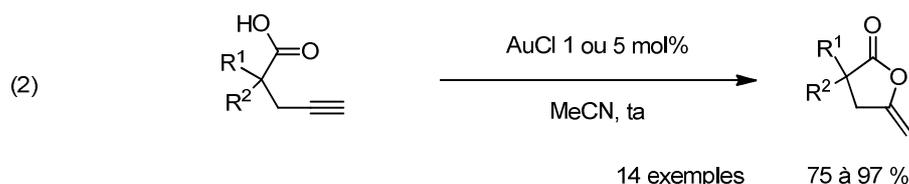
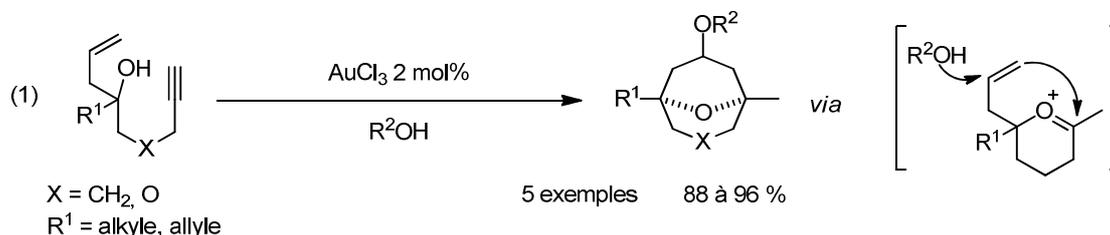
<sup>61</sup> Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernandez, A.; Rodriguez, F.; Fananas, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091.

<sup>62</sup> Genin, E.; Toullec, P.Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112.

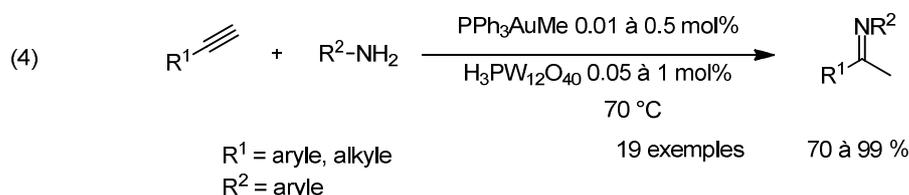
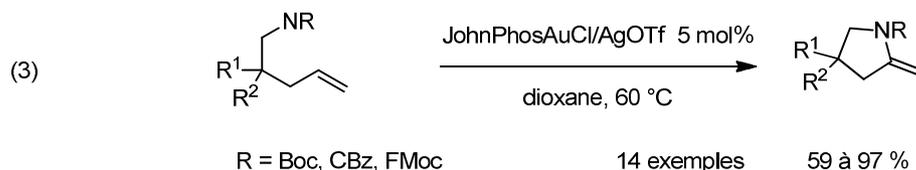
<sup>63</sup> a) Zhou, C.-Y.; Chan, P.W.H.; Che, C.M. *Org. Lett.* **2005**, *8*, 325; b) Hashmi, A.S.K., Weyrauch, J.P.; Frey, W.; Bats, J.W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391.

nous avons présenté pour la catalyse électrophile au cuivre ou à l'argent, les réactions intermoléculaires avec des nucléophiles sont possibles (entrée 4).<sup>64</sup>

*Nucléophile oxygéné :*



*Nucléophile azoté :*



**Figure 1-39 : Addition d'hétéroatomes sur des insaturations activées par un complexe d'or**

Des cascades réactionnelles qui font intervenir plusieurs nucléophiles oxygénés ou carbonés intramoléculaires peuvent également être réalisées (Figure 1-40).<sup>65</sup> Cette formation de dérivés furaniques développée par Hashmi en l'an 2000 est, d'ailleurs, l'un des premiers exemples de catalyse homogène à l'or. La cyclisation d'un carbonyle sur un alcyne activé permet la formation d'un noyau furane après aromatisation. L'autre fonction alcyne de la molécule est, à son tour, activé par le catalyseur et subit une addition du noyau aromatique. La cyclisation de l'alcool sur l'alcène résultant est, elle aussi, catalysée par l'or. Cet exemple illustre la complexité qu'il est possible d'obtenir grâce à l'utilisation de la catalyse homogène à l'or.

<sup>64</sup> Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org Lett.* **2003**, *5*, 3349.

<sup>65</sup> a) Hashmi, A.S.K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.

b) Hashmi, A. S. K.; Grundl, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6231.

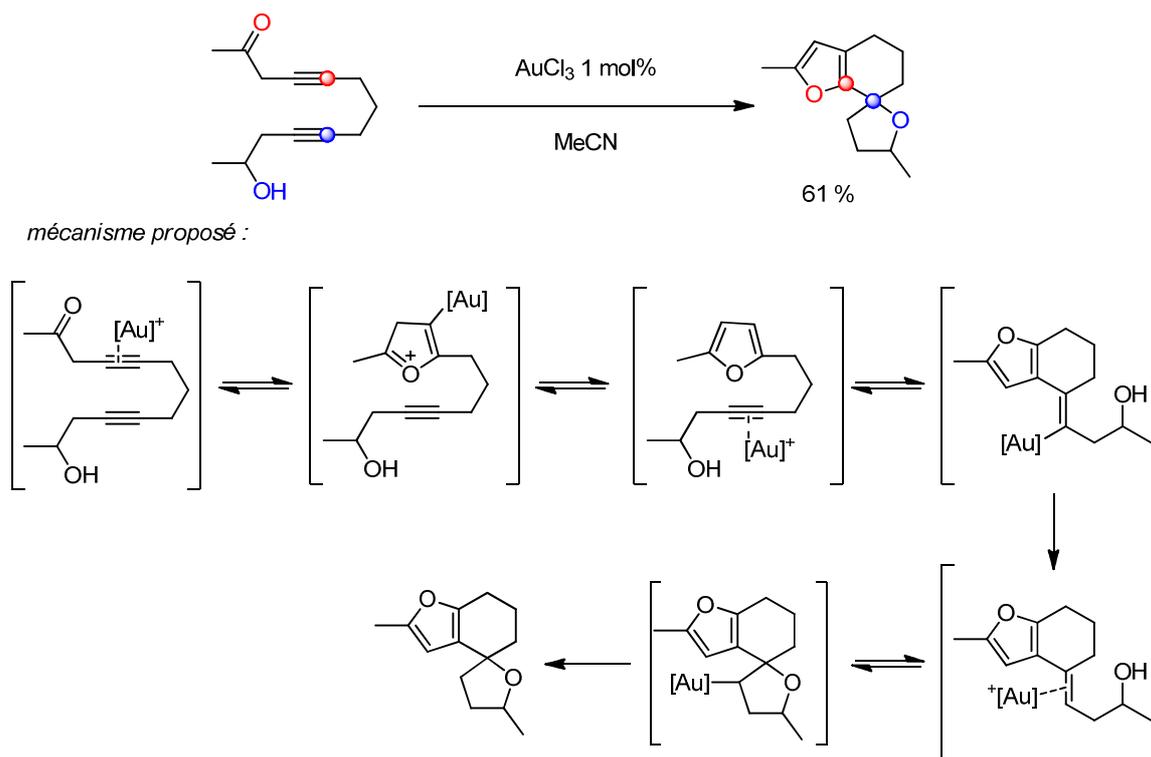


Figure 1-40 : Cyclisations de nucléophiles oxygénés en cascade

L'utilisation d'un thiol en tant que nucléophile intramoléculaire est même envisageable.<sup>66</sup> Malgré l'affinité de l'or pour les thiols comme ligands, la réaction de cyclisation sur l'allène a lieu et permet de former des 2,5-dihydrothiophènes.

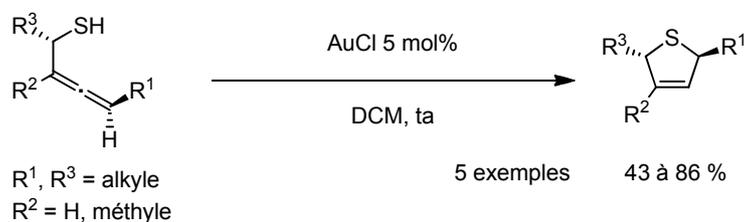


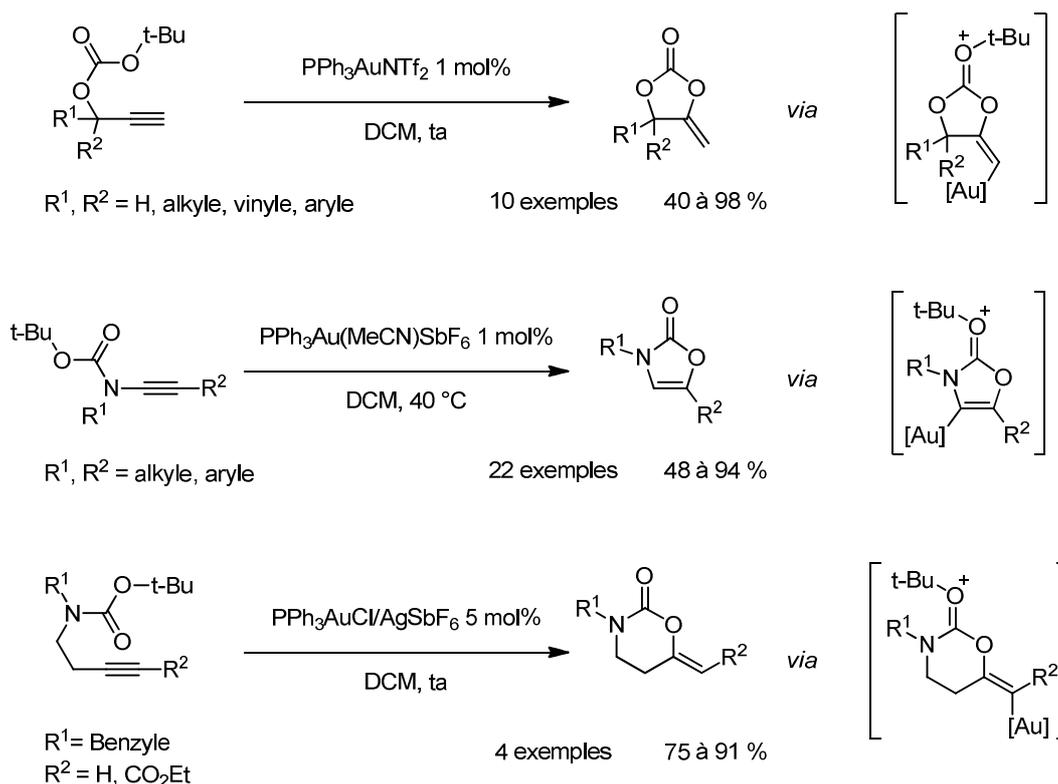
Figure 1-41 : Cyclisation de thiols catalysée par l'or(I)

Notre équipe s'est attachée à développer des réactions qui utilisent les groupements *tert*-butoxycarbonate ou carbamate comme nucléophiles.<sup>67</sup> L'atome d'oxygène du carbonyle s'additionne sur la liaison activée par l'or. L'intermédiaire vinyl or cyclisé obtenu peut alors fragmenter et libérer une molécule d'isobutène. Cette fragmentation est irréversible et mène donc à la formation de carbonates et carbamates cycliques après démétallation du vinyl or par un proton.<sup>68</sup>

<sup>66</sup> Morita, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897.

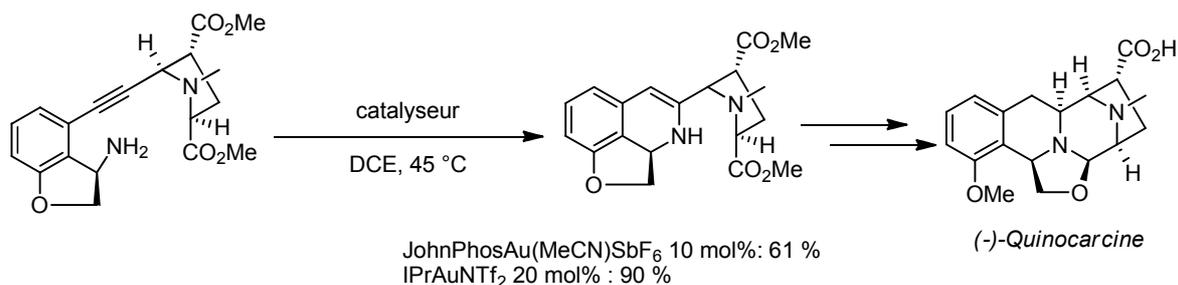
<sup>67</sup> a) Buzas, A.K.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515; b) Buzas, A.K.; Istrate, F.M.; Gagosz, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1889; c) Istrate, F.M; Buzas, A.K.; Jurberg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 925; d) Buzas, A.; Istrate, F.; Le Goff, X.F.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 515.

<sup>68</sup> Robles-Machin, R.; Adrio, J.; Carretero, J.C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023.



**Figure 1-42 : Les tertbutoxycarbonyls comme nucléophiles intramoléculaires**

Ces réactions commencent à être appliquées pour la synthèse totale de molécules naturelles.<sup>69</sup> Récemment, Ohno a publié une voie de synthèse de la Quinocarcine dont l'étape-clé est une réaction d'hydroamination catalysée par l'or.<sup>70</sup> La cyclisation de type 6-*endo-dig* de l'amine primaire est initiée par l'activation de l'alcyne par le catalyseur d'or (Figure 1-43).



**Figure 1-43 : Etape-clé de la synthèse de la (-)-Quinocarcine**

Une synthèse très élégante de l'Acide Okadaïque a été réalisée par l'équipe de Forsyth.<sup>71</sup> Elle repose sur la formation de deux motifs spirocétals par une double cyclisation d'alcools sur un alcyne activé par un complexe d'or (Figure 1-44). Deux des fragments de cette voie de

<sup>69</sup> Panda, B.; Sarkar, T. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2413.

<sup>70</sup> Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169.

<sup>71</sup> Fang, C.; Pang, Y.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4528.

synthèse font intervenir une réaction catalysée par l'or. Ces méthodes permettent, dans les deux cas, d'obtenir uniquement l'isomère *spiro* désiré.

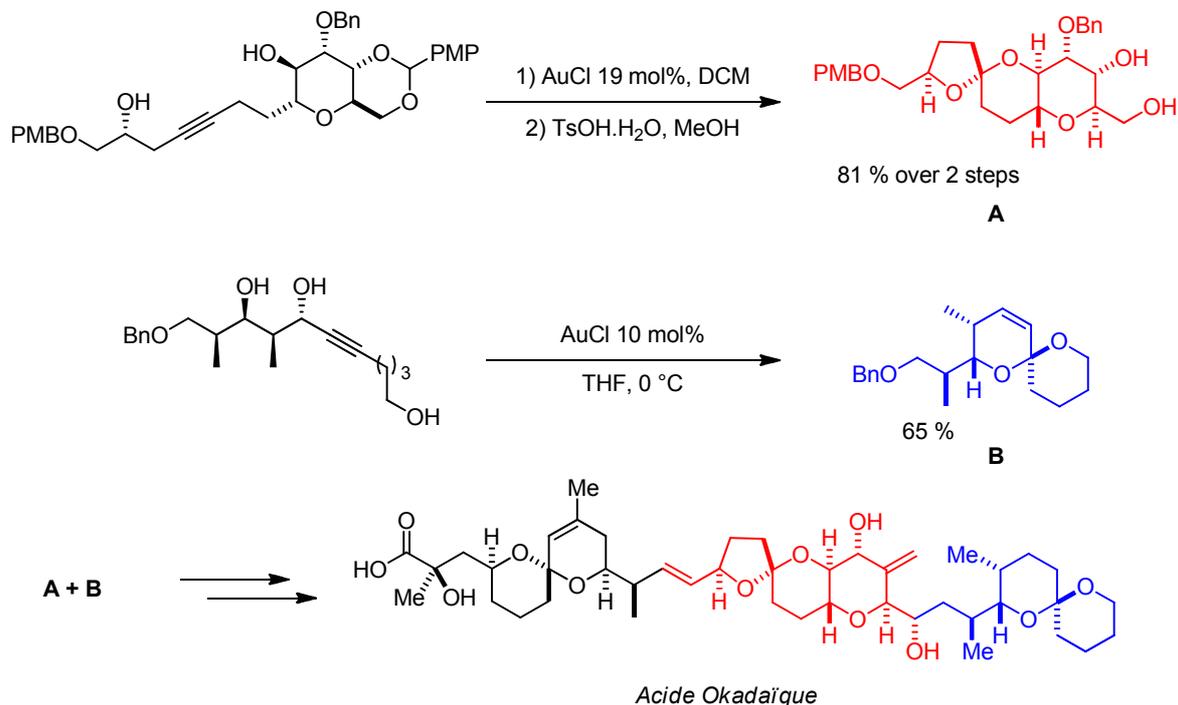


Figure 1-44 : Deux étapes de la synthèse de l'Acide Okadaïque catalysées par l'or(I)

Fürstner et son équipe ont publié récemment une synthèse épatante du Neuryménolide A.<sup>72</sup> L'étape-clé de cette synthèse est la cyclisation d'un  $\beta$ -cétostère sur un alcyne catalysée par l'or(I). Le précurseur de cette cyclisation contient de nombreuses insaturations carbonées. La réaction catalysée par l'or s'est avérée extrêmement sélective puisque l'étape catalysée par l'or fournit le produit désiré avec un bon rendement de 73 %, laissant les autres insaturations intactes.

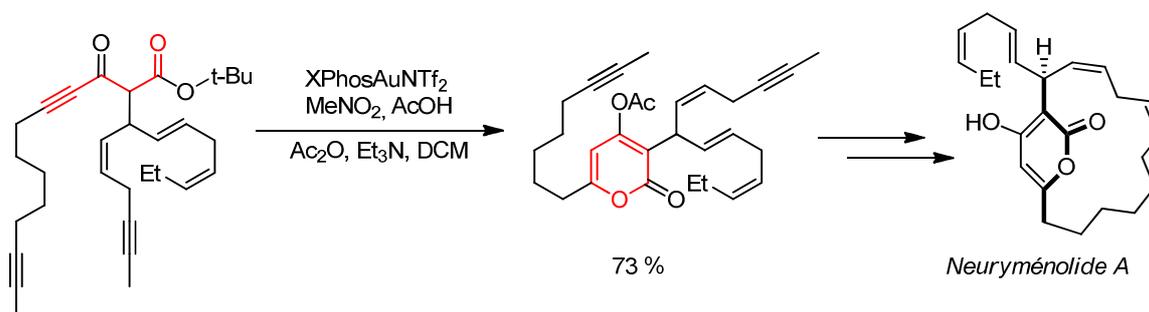


Figure 1-45 : Etape-clé de la synthèse du Neuryménolide A

<sup>72</sup> Chaladaj, W.; Corbet, M.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929.

### 1.6.1.2 Réarrangements d'esters propargyliques

Les catalyseurs d'or peuvent également induire des réarrangements sigmatropiques d'esters propargyliques.<sup>73</sup> Ces migrations sont dues à l'addition de l'ester nucléophile sur l'alcyne activé (Figure 1-46). Selon le mode de cyclisation, deux réarrangements peuvent avoir lieu.

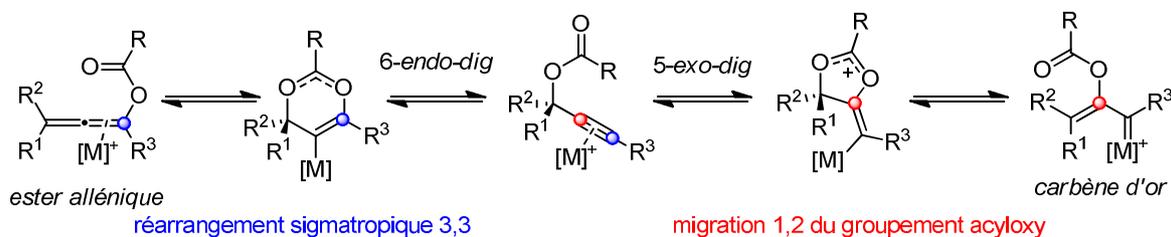


Figure 1-46 : Réarrangements d'esters propargyliques catalysés par l'or

Si le carbonyle de l'ester cyclise en mode 5-*exo-dig*, un intermédiaire de type carbène d'or est généré par rétro-donation de l'or et migration 1,2 du groupement ester. Ce carbène évolue ensuite en fonction des conditions réactionnelles. Par exemple, il peut être directement piégé par une oléfine présente dans le milieu réactionnel (Figure 1-47).<sup>74</sup>

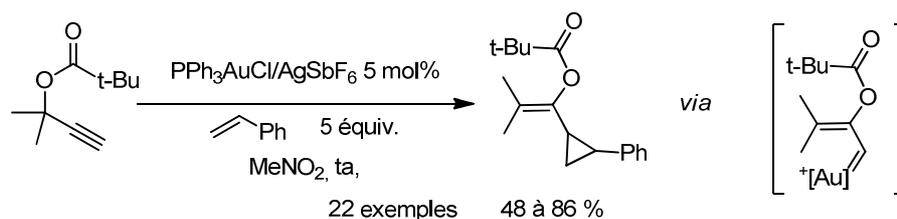


Figure 1-47 : Cyclopropanation d'un carbène d'or

Si la cyclisation a lieu en mode 6-*endo-dig*, le produit du réarrangement est un acétoxyallène, produit de la sigmatropie 3,3. Ce produit stable peut lui-même être activé par l'or vis-à-vis des attaques de nucléophiles. Par exemple, si la molécule contient une fonction alcool, l'atome d'oxygène peut cycliser sur la position la plus électrophile de l'allène afin, par exemple, de former des dérivés de dihydrofuranes de manière stéréosélective (Figure 1-48).<sup>75</sup>

<sup>73</sup> Pour des revues spécifiques des sigmatropies d'acétates propargyliques, voir: a) Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett* **2010**, 692; b) Marion, N.; Nolan, S.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2750.

Pour une étude mécanistique de ces transformations, voir: Correa, L.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S.P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 718.

<sup>74</sup> Johansson, M.J.; Gorin, D.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18002.

<sup>75</sup> Buzas, A.K.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 1957.

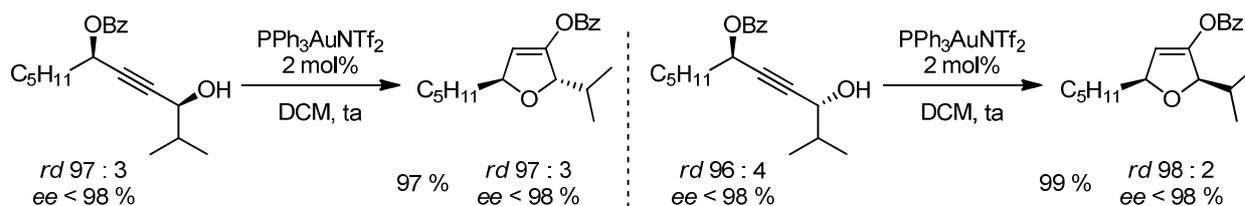


Figure 1-48 : Synthèse stéréosélective de dihydrofuranes

Tous ces réarrangements sont réversibles. L'ensemble des intermédiaires formés sont en équilibre. Sur certains substrats, des sels de cuivre<sup>76</sup> ou d'argent<sup>77</sup> peuvent également catalyser ces réarrangements, notamment la sigmatropie 3,3. Toutefois, les conditions de réaction en présence d'or sont en général plus douces et bien plus générales.

Ces réarrangements seront étudiés en détails dans les chapitres 2 et 4.

La synthèse du Sesquicarène réalisée par Fürstner repose sur une étape de réarrangement d'un acétate propargylique catalysé par l'or(III).<sup>78</sup> La migration 1,2 du groupement ester du précurseur de la catalyse permet de former un intermédiaire de type carbénique (Figure 1-49). Ce dernier est piégé de manière intramoléculaire par l'un des alcènes présents dans la molécule afin de former le bicyclohexène [3.1.0] du squelette du Sesquicarène.

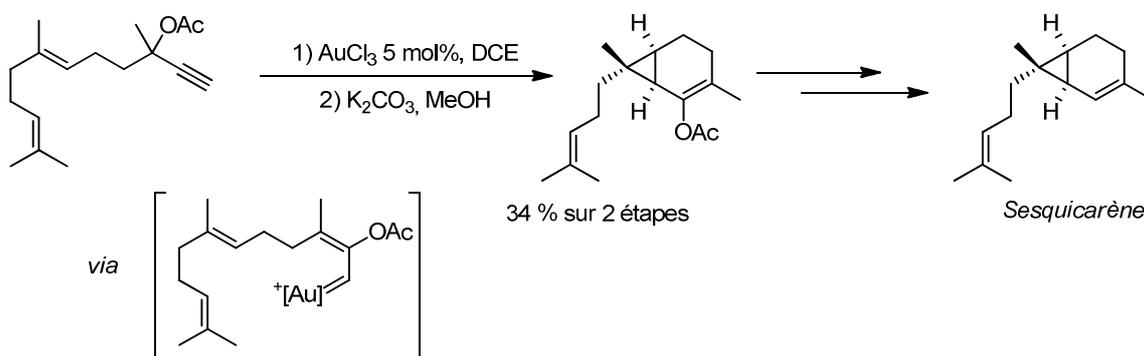


Figure 1-49 : Réarrangement d'ester propargylique dans la synthèse du Sesquicarène

### 1.6.2 Cycloisomérisations catalysées par l'or

Une cycloisomérisation est une transformation intramoléculaire qui suppose l'addition d'un nucléophile carboné sur un site électrophile. En catalyse électrophile à l'or, cela correspond à l'addition d'un noyau aromatique, un énolate ou un alcène sur une insaturation carbonée activée par un complexe d'or.

<sup>76</sup> Hennion, G. F.; Sheehan, J. T.; Maloney, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *74*, 3542.

<sup>77</sup> a) Landor, P. D.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1015; Saucy, G.; Marbet, R.; Lindlar, H.; Isler, O. *Helv. Chim. Acta.* **1959**, *41*, 1945; b) Benn, W. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3113.

<sup>78</sup> Benson, S.; Collin, M.-P.; Arlt, A.; Gabor, B.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8739.

### 1.6.2.1 Nucléophiles carbonés classiques

Les noyaux aromatiques et les éthers d'énols sont des nucléophiles carbonés qui présentent une réactivité très classique en catalyse à l'or.

Les cycles aromatiques, riches de préférence, peuvent réaliser des réactions de type Friedel-Crafts sur des systèmes activés. Du point de vue de l'insaturation carbonée qui est activée par le catalyseur, cette transformation est une hydroarylation.

Ces réactions font partie des premières réactions de catalyse homogène à l'or qui ont été développées, par exemple par l'équipe de Fürstner (Figure 1-50).<sup>79</sup> L'or permet également de nombreuses réactions d'hydroarylations intermoléculaires (entrée 2).<sup>80</sup>

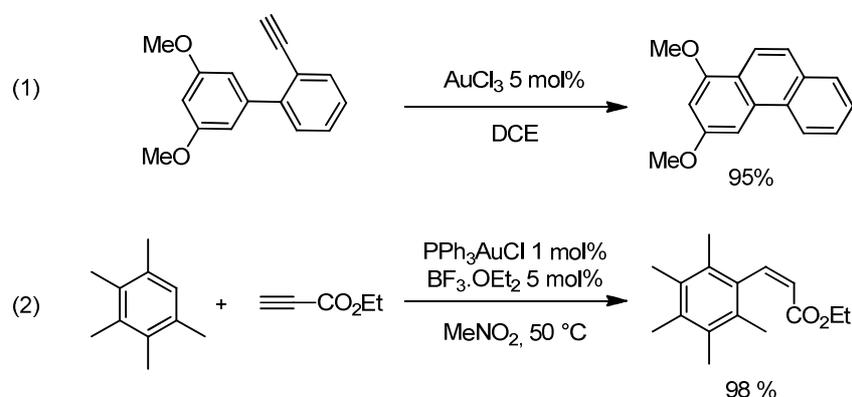


Figure 1-50 : Hydroarylations d'alcynes catalysées par l'or

L'hydroarylation d'un noyau aromatique sur un alcyne activé peut également initier des cascades réactionnelles. Si, par exemple, l'alcyne porte un groupement partant en position propargylique, l'addition du nucléophile forme un allène intermédiaire qui peut, lui-même, être activé par le catalyseur et engagé dans une cyclisation avec un nucléophile hétéroatomique intramoléculaire (Figure 1-51).<sup>81</sup>

Nous étudierons plus en détails ces réactions d'hydroarylations d'alcynes dans le chapitre 5.

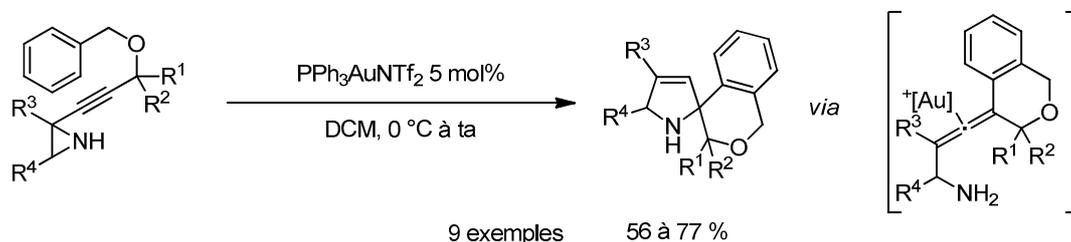


Figure 1-51 : Cascade réactionnelle initiée par une hydroarylation catalysée par l'or(I)

<sup>79</sup> Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

<sup>80</sup> Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 3485.

<sup>81</sup> Kern, N.; Blanc, A.; Weibel J.-M.; Pale, P. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 6665.

Les éthers d'énols silylés, les groupements malonates, les 1,3-dicétones et les 1,3-cétoesters sont également de bons candidats pour une addition sur une triple liaison activée. Les réactions de type Conia-ène ainsi développées permettent d'introduire une grande complexité en une étape.

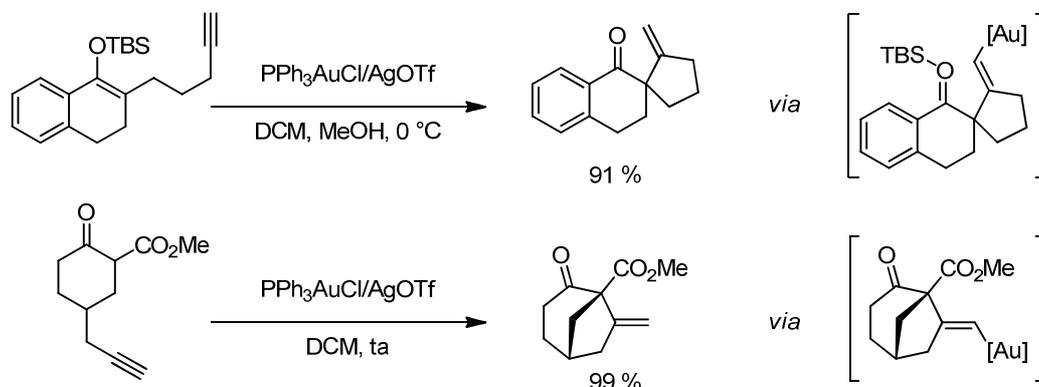


Figure 1-52 : Cyclisation de dérivés d'énolates sur des alcynes activés

La cyclisation d'un éther d'énol silylé sur un alcyne catalysée par l'or a été utilisée dans la synthèse totale de la (+)-Lycopladine par l'équipe de Toste (Figure 1-53).<sup>82</sup>

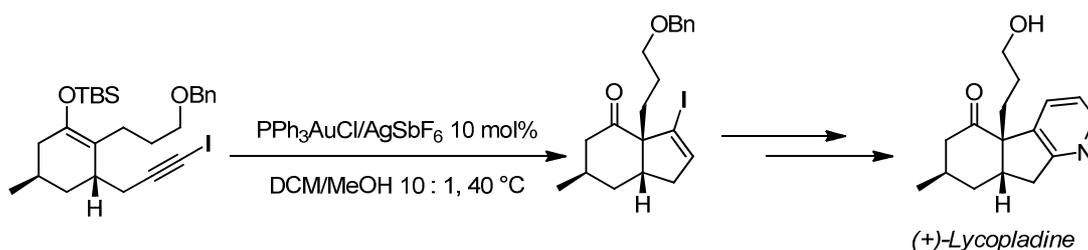


Figure 1-53 : Etape-clé de la synthèse de la (+)-Lycopladine

### 1.6.2.2 Cycloisomérisation d'énynes

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes sont les réactions les plus répandues dans le domaine de la catalyse à l'or. Elles correspondent à l'addition d'un alcène nucléophile sur un alcyne ou un allène activé par l'or.<sup>83</sup>

Dans une molécule qui contient à la fois un alcène et un alcyne, les deux insaturations peuvent être activées par le complexe d'or. Toutefois, comme nous l'avons vu dans le paragraphe 1.4.1, l'énergie d'activation de l'addition de l'alcène sur l'alcyne est plus faible que celle de la transformation inverse. Cette raison cinétique favorise cette première réaction de cycloisomérisation.

<sup>82</sup> Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Huang, D.; Corkey, B. K. LaLonde, R. L.; Toste, F. D. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *46*, 5991.

<sup>83</sup> Pour des revues générales sur les cycloisomérisations d'énynes métallo-catalysées, voir:

a) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884; b) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

L'addition d'un alcène sur un alcyne activé par l'or conduit à la formation d'un carbocation homoallylique qui possède un motif vinyl or **1.4** (Figure 1-54). La rétro-donation  $\pi$  du catalyseur permet de former une nouvelle espèce. Cet intermédiaire peut être envisagé sous trois formes limites : le cyclopropylméthyl carbène d'or **1.5**, un cyclopropylméthyl carbocation **1.6** ou un cyclobutyl carbocation **1.7**. En fonction des conditions réactionnelles, cet intermédiaire se réarrange ou évolue par addition d'un nucléophile.

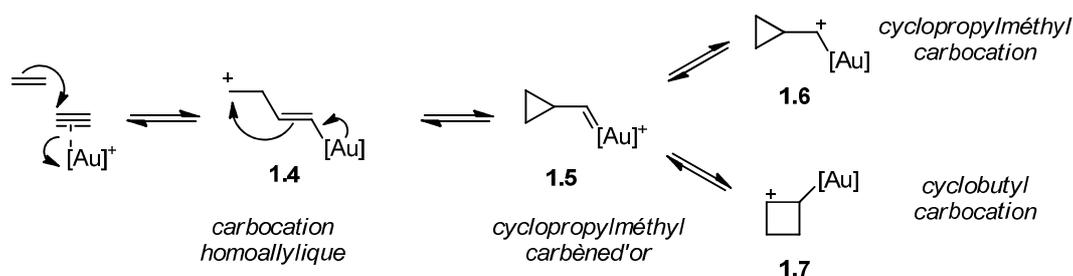


Figure 1-54 : Intermédiaires de cycloisomérisations d'énynes

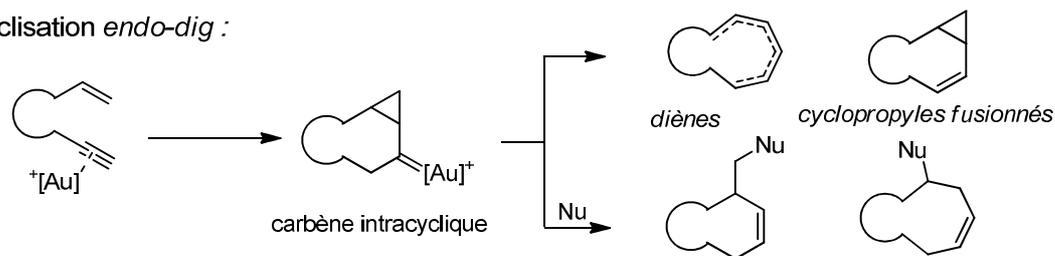
Afin de générer ces intermédiaires, deux modes de cyclisation de l'alcène sur l'alcyne sont possibles : une cyclisation en mode *endo* ou une cyclisation en mode *exo* (Figure 1-55). La cyclisation en mode *endo-dig* génère un intermédiaire intracyclique alors que l'intermédiaire de cyclisation *exo-dig* est un carbène exocyclique.

Ces intermédiaires peuvent ensuite évoluer de diverses façons en fonction de leur configuration spatiale et des conditions réactionnelles. Ils peuvent se réarranger ou subir des attaques nucléophiles. Lorsque cette réaction provoque la formation de nouveaux centres asymétriques, ceux-ci peuvent être contrôlés car la formation de l'intermédiaire cyclopropyl méthyl or est diastéréosélective.

Comme ce type de transformations ne fait pas l'objet des travaux présentés dans ce manuscrit, elles ne seront pas étudiées en détails. Seul un exemple de chaque réactivité sera présenté.<sup>84</sup>

<sup>84</sup> Pour des revues sur les cycloisomérisations d'énynes : a) Jimenez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; b) Gorin, D.J.; Sherry, B.D.; Toste, F.D. *Chem Rev.* **2008**, *108*, 3351; c) Lee, S.I.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2009**, 371; d) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208; e) Nieto-Oberhuber, C.; Perez-Galan, P.; Herrero-Gomez, E.; Lauterbach, T.; Rodriguez, C.; Lopez, S.; Bour, C.; Rosellon, A.; Cardenas, D.J.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269.

Cyclisation *endo-dig* :



Cyclisation *exo-dig* :

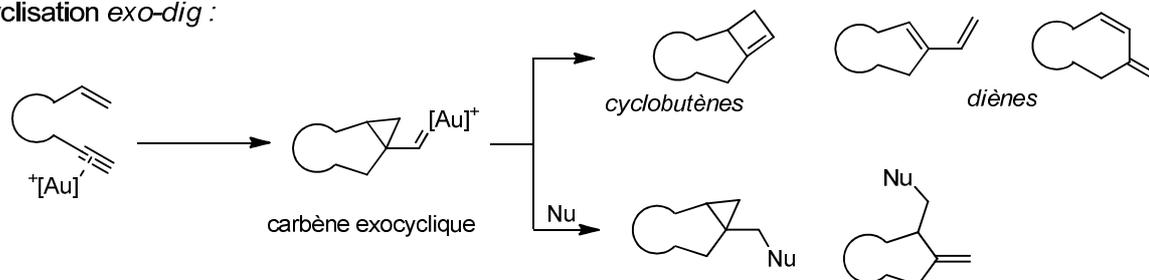


Figure 1-55 : Produits envisageables de la cycloisomérisation d'énynes

▪ Cyclisation *endo-dig* :

Les énynes 1,5 ou 1,9, par exemple, favorisent un mode de cyclisation en 5-*endo-dig* ou 9-*endo-dig*. Un cyclopropylméthyle carbène d'or endocyclique est alors formé (Figure 1-56).

Il peut évoluer par migration 1,2 d'un hydruire afin de former des [3.1.0]-bicyclohexènes (entrée 1).<sup>85</sup> L'ouverture du cyclopropyle initiée par la perte d'un proton fournit un vinyl or qui peut ensuite être protodémétallé. Des diènes non conjugués sont alors obtenus (entrée 2).<sup>86</sup>

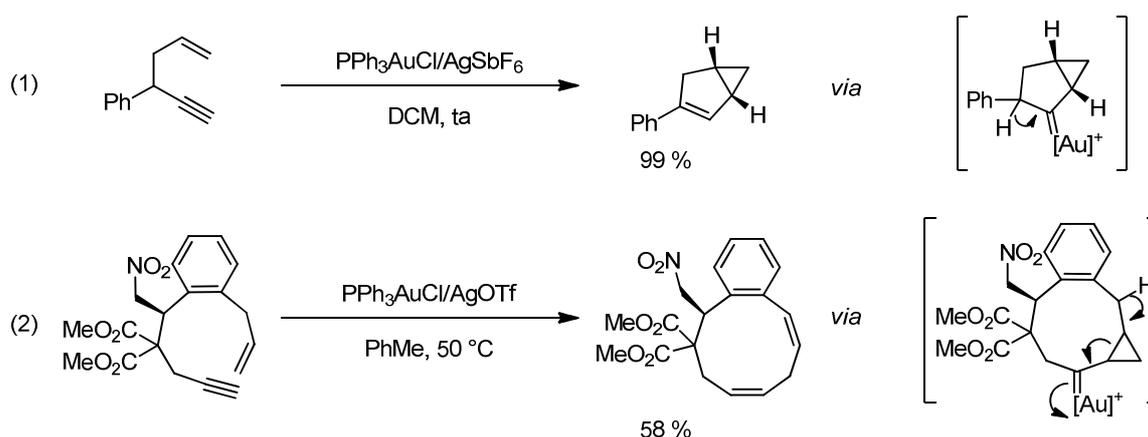


Figure 1-56 : Cycloisomérisation *endo*

Différents nucléophiles présents dans le milieu réactionnel peuvent réagir sur le cyclopropylméthyle carbène d'or endocyclique intermédiaire. Ce nucléophile peut être un

<sup>85</sup> a) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654; b) Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4129; c) Mezailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.

<sup>86</sup> Comer, E.; Rohan, E.; Deng, L.; Porco, J.A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2123.

atome d'oxygène ou d'azote intramolécule. Des produits bicycliques seront alors formés (Figure 1-57, entrée 1). De l'eau contenue dans la solution peut également s'ajouter sur le carbène (entrée 2). Dans la plupart des cas, l'addition du nucléophile provoque l'ouverture du motif cyclopropyle.

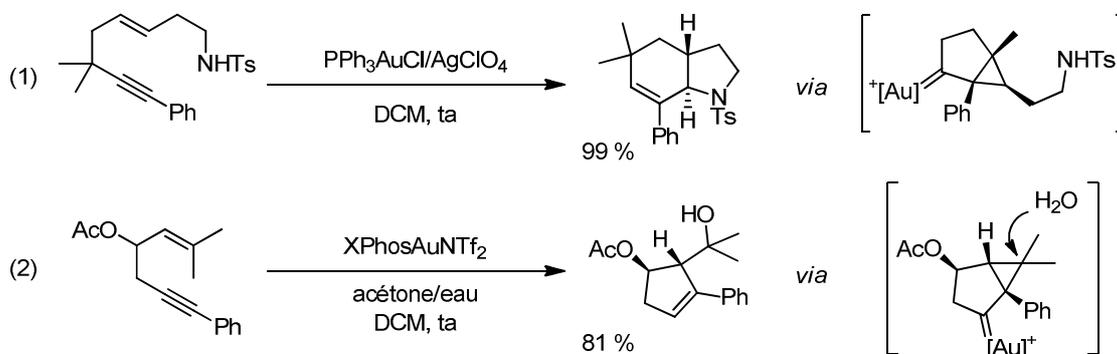


Figure 1-57 : Addition d'eau sur un cyclopropyle carbène d'or intracyclique

▪ Cyclisation *exo-dig* :

Lorsque la cyclisation a lieu en *exo*, un cyclopropyle carbène d'or exocyclique est obtenu. L'ouverture de ce cyclopropyle peut conduire à la formation de deux types de produits (Figure 1-58). La migration 1,2 d'une des liaisons carbone-carbone permet l'agrandissement du cycle et fournit des cyclobutènes (entrée 1).<sup>87</sup> Une double fragmentation peut également avoir lieu. Elle ouvre la voie à la synthèse de diènes (entrée 2).<sup>88</sup>

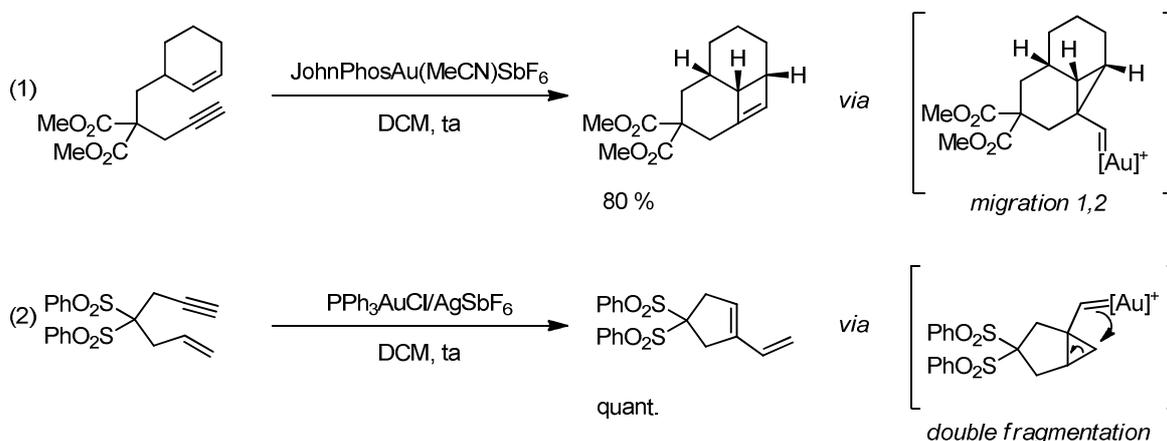


Figure 1-58 : Réarrangements de cyclopropyl carbènes d'or exocycliques

<sup>87</sup> a) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Muñoz, M.P.; Cárdenas, D.J.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146; b) Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 379; c) López-Carillo, V.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292.

<sup>88</sup> a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402; b) Ochida, A.; Ito, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16486; c) Cabello, N.; Jimenez-Nuñez, E.; Bunuel, E.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4217.



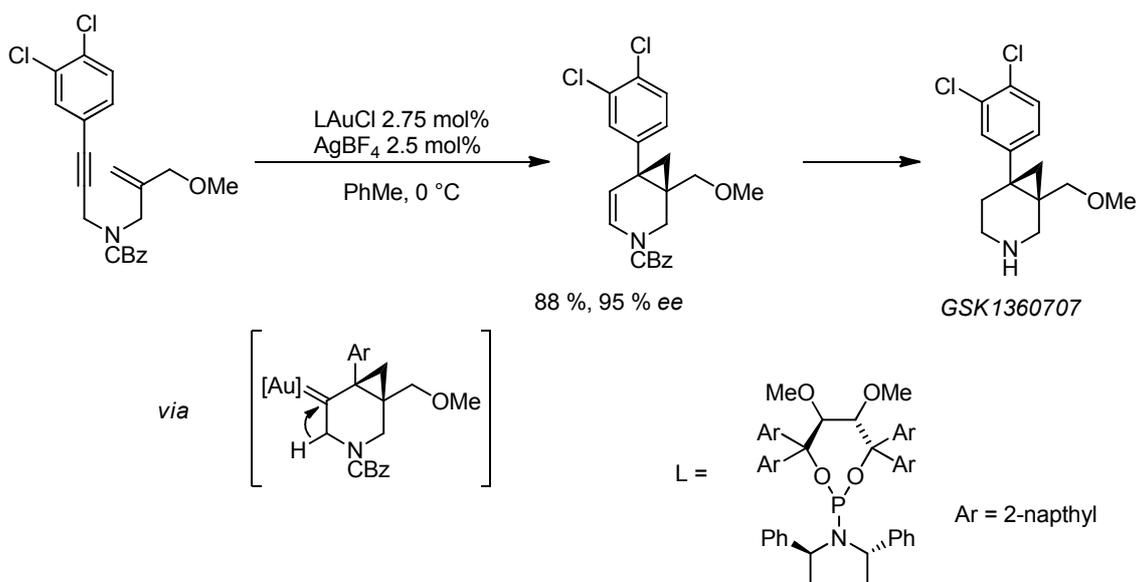


Figure 1-60 : Cycloisomérisation d'énynes pour la synthèse de GSK1360707

### 1.6.3 Nucléophiles ambidents

Lorsque le nucléophile porte un groupement partant, l'intermédiaire de type vinyl or peut évoluer différemment. La rétro-donation de la densité électronique du complexe d'or peut permettre de générer un nouvel intermédiaire de type carbénique par élimination de ce groupe partant (Figure 1-61). Cet intermédiaire peut ensuite se transformer dans le milieu réactionnel, notamment par addition d'un nucléophile intramoléculaire ou en présence d'un agent de piégeage de carbène, comme le sulfoxyde de diphenyle.

Ces nucléophiles ambidents peuvent être oxygénés (entrée 1), azotés (entrée 2) ou carbonés (entrée 3). Les intermédiaires carbéniques formés sont alors respectivement des  $\alpha$ -oxo carbène d'or,  $\alpha$ -imino carbène d'or ou un carbène d'or  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé.

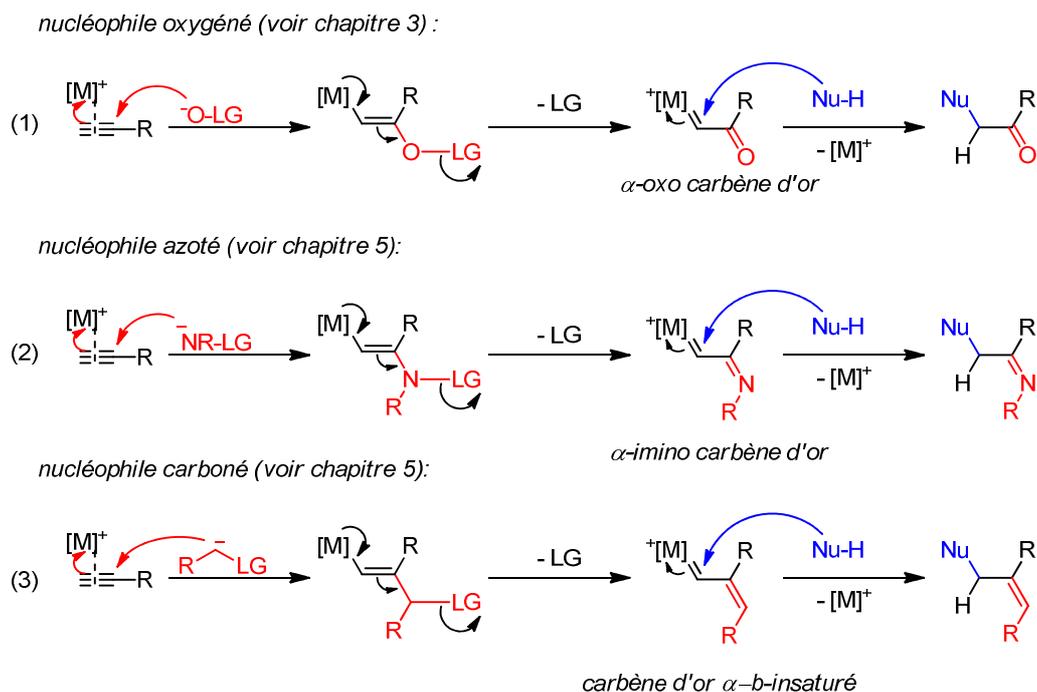


Figure 1-61 : Principe de l'addition oxydante catalysée par l'or

La réactivité d'insaturations carbonées vis-à-vis de tels nucléophiles sera développée de manière plus complète dans les chapitres 3 et 5.

Les exemples présentés ci-après visent uniquement à introduire cette réactivité.

Les liaisons azote-oxygène sont faciles à casser. Les *N*-oxydes peuvent donc présenter une réactivité de nucléophiles ambidents. C'est notamment le cas des *N*-oxydes d'amines. L'atome d'oxygène de ces groupements est nucléophile. La rétro-donation de l'or permet de libérer une molécule d'amine.

Ces nucléophiles ambidents peuvent être générés par oxydation d'amines comme dans cette réaction développée par Zhang (Figure 1-62).<sup>93</sup> L'ajout d'un complexe d'or dans le milieu réactionnel permet de réaliser la cyclisation oxydante sur l'alcyne.

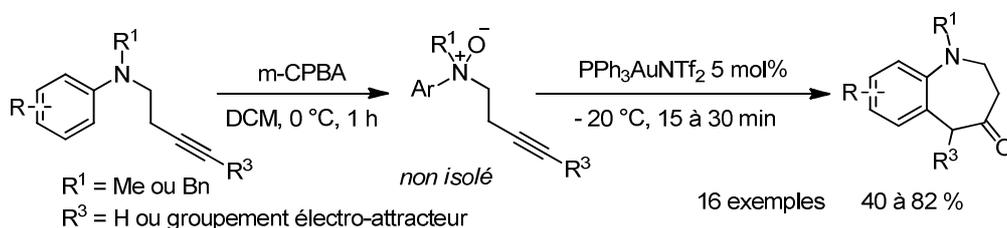


Figure 1-62 : Cyclisation oxydante de *N*-oxyde d'amine sur un alcyne activé

Les *N*-oxydes de pyridine possèdent également un bon groupe partant : une molécule de pyridine. Ces nucléophiles permettent de développer des additions oxydantes intramoléculaires sur des alcynes comme dans la réaction suivante développée par Zhang

<sup>93</sup> Cui, L. ; Zhang, G. ; Peng, Y. ; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1225.

(Figure 3-14).<sup>94</sup> L'activation de l'alcyne permet l'addition de l'atome d'oxygène nucléophile. Les auteurs proposent ensuite la formation de l'intermédiaire carbénique par perte de pyridine. L'alcool peut ensuite cycliser sur le carbène éventuel afin de fournir le produit final.

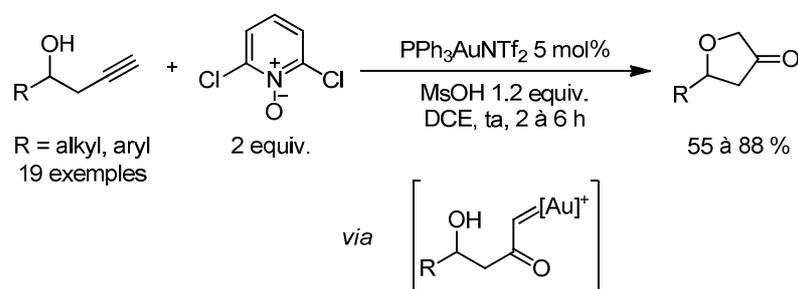


Figure 1-63 : Synthèse de furan-3-one par catalyse oxydante à l'or(I)

Les azotures sont des intermédiaires hautement réactifs : ils peuvent très facilement perdre une molécule de diazote. Pour cette raison, ce sont des candidats idéaux à une addition oxydante sur un alcyne catalysée par l'or. Zhang a notamment développé une cascade réactionnelle qui permet de former des noyaux pyrroles (Figure 4-15).<sup>95</sup> Une triple liaison activée par l'or peut subir une addition intramoléculaire d'un motif azoture. La perte d'une molécule de diazote forme l'intermédiaire-clé, l' $\alpha$ -imino carbène d'or. Ce dernier peut cycliser selon une réaction de type Nazarov qui fournit après protodémétallation, le pyrrole désiré.

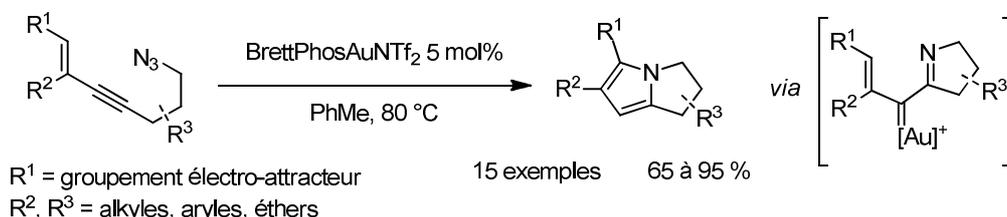


Figure 1-64 : Cyclisation oxydante et réaction de Nazarov catalysée par l'or(I)

Seules deux utilisations de ce principe en synthèse totale de produits naturels ont été rapportées à ce jour : il s'agit des synthèses de la Lentiginosine<sup>96</sup> et de la Cermizine C<sup>97</sup> réalisées par Zhang et son équipe. Elles utilisent la cyclisation oxydante d'un *N*-oxyde d'amine généré *in situ* sur un alcyne. La libération de l'amine qui peut ensuite cycliser de nouveau sur l'intermédiaire carbénique permet la formation du motif pipéridone de ces deux molécules.

<sup>94</sup> Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3258

<sup>95</sup> Yan, Z.-Y.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624.

<sup>96</sup> Cui, L.; Zhang, L. *Sci. China. Chem.* **2010**, *53*, 113.

<sup>97</sup> Cui, L.; Peng, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394.

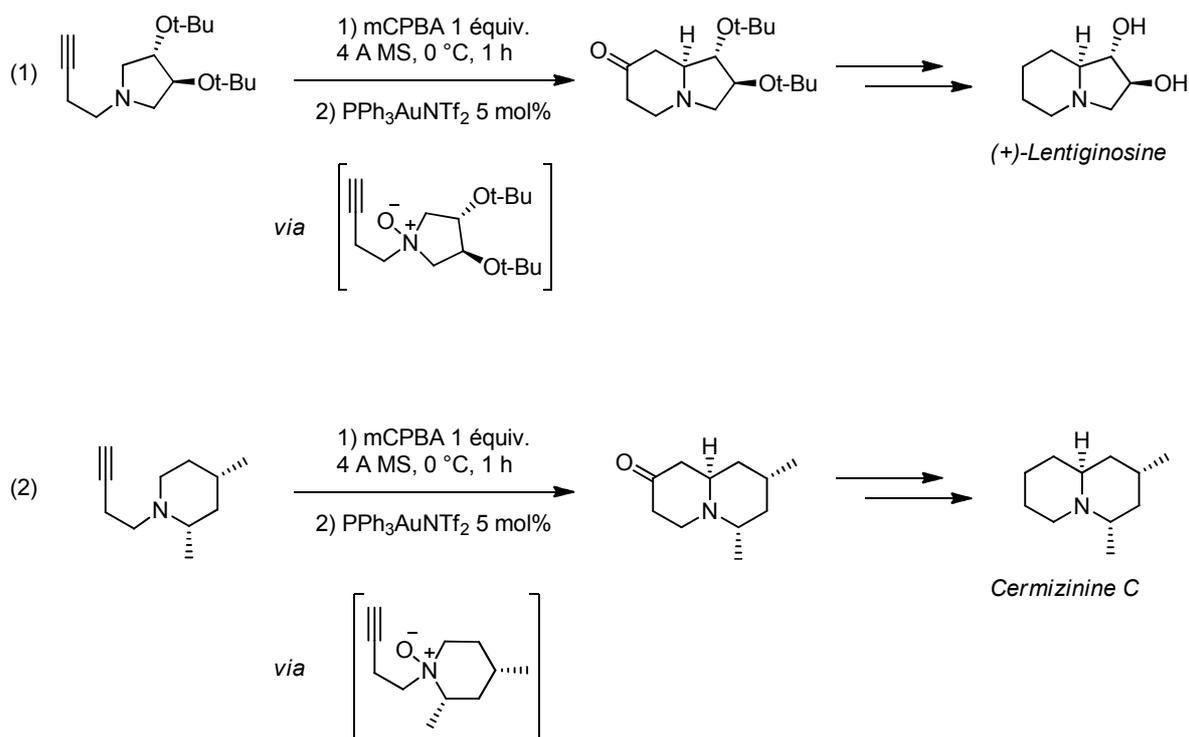


Figure 1-65 : Etape-clé des synthèses de la (+)-Lentiginosine et de la Cermizine C

### 1.6.4 Oxydations de l'or

Nous avons vu qu'il n'était pas facile de réaliser des additions oxydantes sur l'or. En effet, un intermédiaire auré préfère généralement subir une protodémétallation qu'une addition oxydante.

L'utilisation du Selectfluor<sup>®</sup>, source de fluor électrophile puissante, a permis l'essor d'un nouveau type de réactions catalysées à l'or qui font intervenir une étape d'oxydation du métal.<sup>98</sup> Le Selectfluor<sup>®</sup> est un agent oxydant très puissant, donneur de fluor électrophile. Il permet d'oxyder l'or(I) en or(III). L'intermédiaire auré tétracoordiné généré peut évoluer différemment en fonction des conditions réactionnelles.

Il peut, par exemple, subir un couplage croisé avec un acide boronique, une élimination réductrice ou l'addition d'un nucléophile.

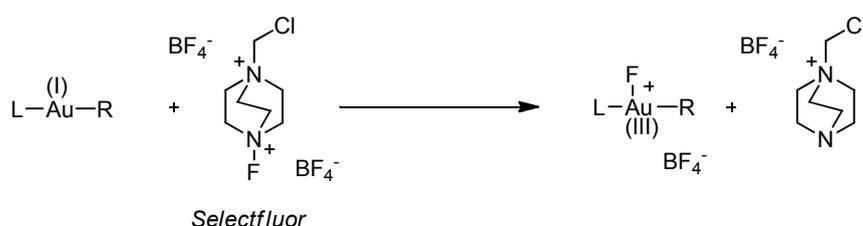


Figure 1-66 : Principe de l'oxydation de l'or au Selectfluor<sup>®</sup>

<sup>98</sup> Description du Selectfluor: Banks, R. E.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. *Chem. Commun.* **1992**, 8, 595.

Cette oxydation n'est possible que dans des conditions particulières. En effet, dans la plupart des cas, l'étape de protodémétallation de l'intermédiaire auré est très rapide.<sup>99</sup> Or, elle est en compétition avec l'addition oxydante. Il est donc nécessaire de ralentir l'échange or-proton afin de promouvoir l'oxydation.

Blum a montré que les alkyls or se démétallent moins vite que les vinyls or. Ce sont donc de meilleurs candidats à une addition oxydante. Lorsqu'un vinyl or est substitué par un groupement électro-attracteur, il est également plus stable. De plus, l'utilisation d'un ligand carbénique a tendance à défavoriser la protodémétallation. Des substrats qui remplissent ces critères peuvent donc envisager de subir une addition oxydante du Selectfluor®.

Cette stratégie a notamment été utilisée dans le cas de réactions d'aminocyclisations sur des alcènes.<sup>100</sup> L'atome d'azote nucléophile cyclise sur l'alcène activé par l'or de manière intra- ou intermoléculaire.<sup>101</sup> L'intermédiaire alkyl or ainsi formé est relativement stable car la protodémétallation est lente. L'addition oxydante de Selectfluor® permet de former un intermédiaire alkyl or(III). Ce dernier ne peut pas subir de β-élimination. Il peut donc être engagé dans une réaction de couplage avec un acide boronique ou un aryl silane.<sup>102</sup> Toste a montré que cette transformation ne suscitait pas de transmétallation mais une élimination réductrice bimétallique directe.<sup>103</sup>

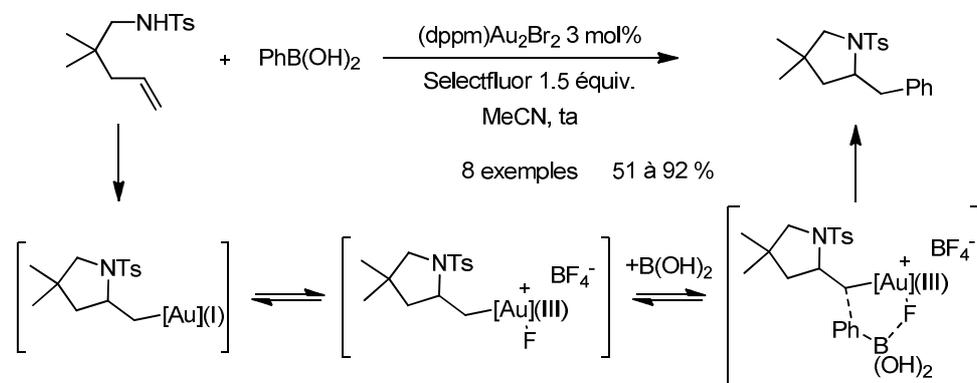


Figure 1-67 : Oxydation au sélectfluor de dérivés azotés.

Des intermédiaires vinyls or qui proviennent de la migration d'un acétate propargylique sont pauvres en électrons et peuvent également subir ce genre de transformations.

<sup>99</sup> Pour une revue concernant la basicité des intermédiaires aurés, et leur vitesse de protodémétallation, voir: Roth, K.; Blum, S.A. *Organometallics* **2010**, *29*, 1712.

<sup>100</sup> a) Zhang, G.; Cui, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1471; b) Brenzovitch, W.E.; Benitez, D.; Lackner, A.D.; Shunatona, H.P.; Tkatchouk, E.; Goddard, W.A.; Toste, F.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519; c) De Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906.

<sup>101</sup> Pour une addition de nucléophile intermoléculaire : Melhado, A.D.; Brenzovitch, W.E.; Lackner, A.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885.

<sup>102</sup> Couplage avec des aryl silanes: Brenzovitch, W.E.; Brazeau, J.F.; Toste, F.D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4728.

<sup>103</sup> Tkatchouk, E.; Mankad, N.P.; Benitez, D.; Goddard, W.A.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14293.

Un acétate propargylique peut subir un réarrangement sigmatropique 3,3 à l'issue duquel un acétate allénique est formé. Ce dernier peut être réactivé et hydrolysé pour former un intermédiaire vinyl or relativement stable.

L'addition oxydante de Selectfluor<sup>®</sup> sur ce dernier permet d'obtenir un intermédiaire vinyl or(III) qui peut évoluer de plusieurs manières.

Lorsque le milieu réactionnel contient un acide boronique, une élimination réductrice bimétallique peut fournir les produits de couplages correspondants (Figure 1-68).<sup>104</sup>

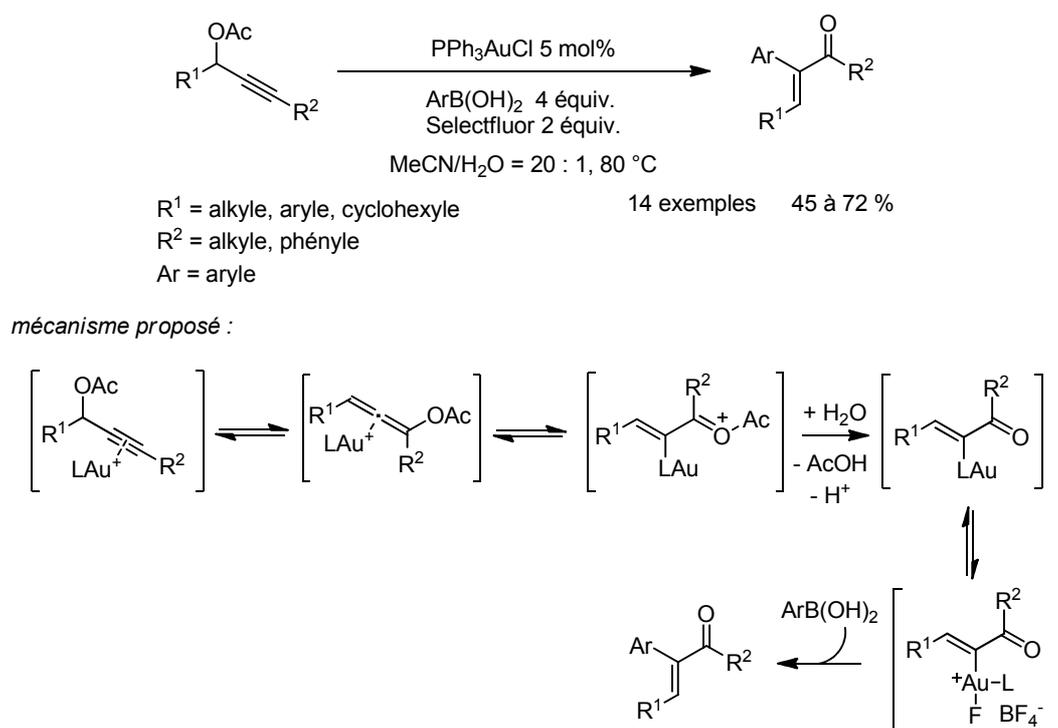


Figure 1-68 : Addition oxydante d'un acide boronique sur un ester propargylique

Sans acide boronique dans le milieu, le groupement ester intramolécule peut jouer le rôle du nucléophile et migrer sur l'atome d'or.<sup>105</sup> Une élimination réductrice génère les dicétones correspondantes (Figure 1-69).

<sup>104</sup> Zhang, G.; Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112.

<sup>105</sup> a) Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062; b) Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3884.



## 1.7 Conclusion

L'électrophilie des métaux de la colonne 11 leur confèrent une  $\pi$ -acidité de Lewis non négligeable. Cette réactivité peut être appliquée à l'activation d'insaturations carbonées vis-à-vis d'additions de nucléophiles.

La réactivité du cuivre et de l'argent comme  $\pi$ -acides de Lewis est assez limitée. Seules des additions d'hétéroatomes sur des systèmes  $\pi$  carbonés sont envisageables. De plus, ces métaux présentent de nombreuses autres réactivités. Il est donc difficile d'obtenir des réactions sélectives qui utilisent de tels complexes comme  $\pi$ -acides de Lewis. Ces limitations peuvent être contournées grâce aux complexes d'or(I) et (III).

Les propriétés particulières de l'or proviennent des effets relativistes importants qui régissent l'organisation de son nuage électronique. Grâce à cela, l'or est un excellent  $\pi$ -acide de Lewis. Les complexes d'or peuvent catalyser de nombreuses transformations de manière très sélective.

De nombreuses méthodes efficaces de formations de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome ont été développées. Nombre de ces transformations ont même été appliquées à la synthèse totale de produits naturels ou biologiquement actifs.

Plusieurs aspects de la catalyse à l'or nécessitent encore quelques éclaircissements. C'est notamment le cas des mécanismes réactionnels et de la nature des intermédiaires réactionnels de certaines transformations catalysées par l'or. De plus, l'induction de chiralité des complexes d'or n'est pas encore très efficace. De nombreuses études tendent à développer des réactions catalysées à l'or stéréosélectives.

Les chapitres suivants présenteront le travail qui a été réalisé au cours de ces travaux de thèse. Les réarrangements d'esters propargyliques (chapitres 2 et 4), les additions oxydantes catalysées à l'or (chapitre 4) ou au cuivre (chapitre 3) et les hydroarylations (chapitre 5) seront notamment étudiés plus précisément et appliqués au développement de nouvelles réactions catalysées par l'or, l'argent ou le cuivre en tant que  $\pi$ -acides de Lewis.