

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SETIF-1**

**FACULTÉ DE TECHNOLOGIE**

## **THÈSE**

**Présentée au Département de Génie des Procédés**

**Pour l'obtention du diplôme de**

**DOCTORAT**

**Domaine : Sciences et Technologie**

**Option : Électrochimie des Matériaux**

**Par**

**KAYA Zeyneb**

## **THÈME**

**Nouveaux ligands confinants dérivés de cyclodextrines. Applications en cycloisomérisation d'1,6-énynes catalysée a l'or**

**Soutenue le 17/11/2019 devant le Jury:**

**Pr. M. BOUTAHALA  
Pr. E. BENTOUHAMI  
Pr. D. ARMSPACH  
Pr. F. DJERBOUA  
Dr. B. BENMERAD  
Dr. D. MATT**

**Professeur Univ. Ferhat Abbas-Sétif 1  
Professeur Univ. Ferhat Abbas-Sétif 1  
Professeur Univ. Strasbourg  
Professeur Univ. Ferhat Abbas-Sétif 1  
MCA Univ. A. Mira Béjaïa  
D. R. CNRS Univ. Strasbourg**

**Président  
Directeur de thèse  
Co-Directeur de thèse  
Examinateur  
Examinateur  
Invité**

*Dédicaces*

*À mes parents*

*À ma grande mère et mes cousines*

*À mes frères et mes sœurs*

***Zeyneb***

## REMERCIEMENTS

---

C'est avec un grand bonheur, et une immense gratitude, que j'écris ces quelques lignes de remerciements pour rendre hommage à toutes les personnes qui m'ont accompagné dans cette merveilleuse aventure que représente la réalisation d'une thèse dans la vie d'un chercheur.

Je remercie chaleureusement Monsieur le Professeur **Embarek BENTOUHAMI**, directeur du Laboratoire de Chimie Inorganique Moléculaire et Nanostructures de l'Université de Sétif, pour l'honneur qu'il m'a fait en m'acceptant dans son équipe et pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail.

Au cours de ma thèse, j'ai eu la grande chance de pouvoir continuer et approfondir mes recherches à Strasbourg grâce à une collaboration entre notre laboratoire à l'Université de Sétif en Algérie (LCIMN) et l'Équipe Confinement Moléculaire et Catalyse de l'Université de Strasbourg. Je remercie Monsieur le Professeur **Dominique ARMSPACH**, professeur à l'Université de Strasbourg, pour l'accueil qu'il m'a réservé, pour sa bienveillance et sa gentillesse, pour le suivi au quotidien de mes travaux, ainsi que pour sa disponibilité et les bons conseils qu'il m'a prodigués. Mon séjour dans son laboratoire aura été une expérience très enrichissante, tant humainement que scientifiquement. Elle aura été l'occasion de m'initier à plusieurs domaines fascinants de la chimie contemporaine : ceux des cavitands et de leurs applications en catalyse homogène.

Je remercie également le Gouvernement Algérien qui m'a accordé une bourse à Strasbourg pour financer ma thèse.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur le Docteur **Dominique MATT**, directeur de recherche au CNRS, pour m'avoir accueillie dans son équipe durant trois mois. Je le remercie pour sa gentillesse, sa bienveillance et son aide, Je remercie également Messieurs les Docteurs **Eric BRENNER** et **David SEMERIL** pour leurs conseils avisés, ainsi que Monsieur le Docteur **Fatihi ELAIEB** pour sa bienveillance et son soutien ainsi que tous les autres membres du LCIMC.

Je remercie vivement Monsieur le Docteur **Pierre BRAUNSTEIN**, directeur de recherche émérite au CNRS, pour ses conseils et encouragements ainsi que tous les membres de son équipe pour m'avoir régulièrement dépannée en réactifs et solvants. J'adresse aussi mes plus sincères remerciements à Monsieur le Professeur **Andreas A. DONOPOULOS** et Monsieur le Docteur **Marcel WESOLEK**, chargé de recherche au CNRS, pour leurs conseils avisés et leurs encouragements constants.

## REMERCIEMENTS

---

Je remercie Monsieur le Docteur **Jean-Pierre DJUKIC**, directeur de recherche au CNRS et responsable du Laboratoire de Chimie et Systématique Organométalliques, d'avoir réalisé l'ensemble des études théoriques en collaboration avec notre Laboratoire.

J'exprime ma profonde reconnaissance aux membres de mon jury de thèse, notamment le président de jury le professeur **M. BOUTAHALA** et les professeurs **F. DJERBOUA** et Docteur **B. BENMERAD** pour m'avoir fait l'honneur de lire et juger ce travail.

Je ne saurais oublier les différents thésards et stagiaires, que j'ai eu le plaisir de côtoyer au laboratoire : **Tuan-Anh PHAN**, **Yang LI** et le Docteur **Fengkai HE**.

Ma gratitude va également à Madame **Elizabeth VACCARO** pour son aide administrative, sa patience et son sourire. Je souhaite également rendre hommage à Mesdames le Docteur **Lydia KARMAZIN** et **Corinne BAILLY**, les deux cristallographes de l'Institut de Chimie de Strasbourg (UMR 7177), qui m'ont fait partager leur enthousiasme. Enfin, je remercie le personnel des services communs, en particulier, Messieurs **Maurice COPPE**, **Vincent BRUNO** et **Lionel ALLOUCHE**, ainsi que Mesdames **Martine HEINRICH**, **Hélène NIERENGARTEN**, **Noémie BOURGEOIS** et **Stéphanie KOUAHO**. J'ai ressenti beaucoup de sympathie et d'affection chez ces personnes qui se sont toujours montrées disponibles et bienveillantes à mon égard.

Je remercie enfin mes collègues du Laboratoire de Chimie Inorganique Moléculaire et Nanostructures de Sétif.

À vous tous, merci.

## Abbreviations

---

**$[\alpha]^{temp}_D$**  : pouvoir rotatoire

**°C** : degré Celsius

**$\delta$** : déplacement chimique

**AcOEt** : acétate d'éthyle (ethyl acetate)

**AgNTf<sub>2</sub>** : bis-triflimidate d'argent (silver bis(trifluoromethanesulfonyl)imide)

**BINOL** : 1,1'-bi-2-naphtol (1,1'-bi-2-naphthol)

**Calcd** : calculated

**CD/CDs** : cyclodextrine (cyclodextrin)

**COSY** : COrrrelation SpectroscopY

**DCE** : 1,2-dichloroéthane (1,2-dichloroethane)

**DMF** : *N,N*-diméthylformamide (*N,N*-dimethylformamide)

**DMSO** : diméthylsulfoxyde (dimethyl sulfoxide)

***ee*** : excès énantiomérique (enantiomeric excess)

**éq./equiv.** : équivalent

**ESI-TOF** : Electrospray Ionisation with Time of Flight detector

**Et<sub>2</sub>O** : diethylether (éther diéthylique)

**h** : heure

**HPLC** : High Performance Liquid Chromatography (CLHP : Chromatographie en phase Liquide à Haute performance)

**HSQC** : Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy

**Hz** : hertz

**IR** : infrarouge

***J*** : constante de couplage (coupling constant)

**mg** : milligramme (milligram)

**min** : minute

**mL** : millilitre

**MW** : molecular weight (masse molaire), g.mol<sup>-1</sup>

**mmol** : millimole

***R<sub>f</sub>*** : rapport frontal (retention factor)

**RMN/NMR** : Résonance Magnétique Nucléaire (Nuclear Magnetic Resonance )

**ROESY** : Rotating-frame nuclear Overhauser Effect Correlation SpectroscopY

## Abbreviations

---

**TOCSY** : TOtal Correlated SpectroscopY

**Rdt** : rendement

**rt** : room temperature

**RX** : rayons X

**DMAP** : 4-diméthylaminopyridine (4-dimethylaminopyridine)

**MeCN** : acétonitrile (acetonitrile)

**ppm** : parties par million (parts per million)

---

## Liste des figures

---

<b>I-1.</b> Formule générale des calix[n]arènes.	9
<b>I- 2.</b> Complexes de diphosphinocalix[4]arène intrinsèquement chiraux servant de catalyseurs d'hydrogénation asymétriques.	11
<b>I-3.</b> Catalyseurs chiraux dérivés de Al(III)-calix[4]arènes développés par Katz et <i>coll.</i> pour la réduction asymétrique de cétones prochirales.	12
<b>I-4.</b> Ligands phosphinoférocène chiraux à base de calixarène utilisés en a) couplage croisé de Suzuki-Miyaura, b) alkylation allylique de Tsuji-Trost.	13
<b>I-5.</b> Calix[4]arènes comportant une unité Salen-Mn(III) pontante ( <b>R,R</b> )- <b>10</b> et no pontante ( <b>11</b> et <b>12</b> ).	14
<b>I-6.</b> Hydroformylation asymétrique du styrène dans une cage supramoléculaire encapsulant un complexe de rhodium(I) dérivé de phosphoramidite.	15
<b>I-7.</b> Synthèse d'alcools $\beta$ -nitro à l'aide du catalyseur polyazamacrocyclique le plus performant. Autres polyazamacrocycles chiraux . utilisés dans des réactions de condensation métallo-catalysées.	16
<b>I-8.</b> Synthèse des complexes MOF-BINAP de Ru(II) et de Rh(0).	18
<b>I-9.</b> Deux représentations différentes de CD.	
<b>I-10.</b> Structures et dimensions des CD les plus courantes.	19
<b>I-11.</b> Ligands chiraux $\beta$ -CD présentent un bras diamine ( <b>30</b> et <b>33</b> ), diaminophénol ( <b>32</b> ) ou encore iminoaminophénol ( <b>31</b> ).	21
<b>I-12.</b> Porphyrines de fer(III) ( <b>33</b> ) et de manganèse(III) ( <b>34</b> ) mono-liées à la face secondaire d'une $\beta$ -CD 2,6-perméthylée et leur utilisation en photooxydation de l' $\alpha$ -pinène.	22
<b>I-13.</b> Mécanisme proposé pour l'oxydation asymétrique du thioanisole.	23
<b>I-14.</b> Ligands chiraux $\beta$ -CD présentent un 2,3-dihydroxybenzoyle ( <b>45a</b> ) à un ligand 3,4-dihydroxybenzoyle ( <b>45b</b> ).	24
<b>I-15.</b> Synthèse de complexes de Ru (II) des $\beta$ -CD.	25
<b>I-16.</b> Mécanisme postulé du transfert d'hydrogène de l'intermédiaire Ru-hydrure vers la fonction cétone du géranyle encapsulé dans une $\beta$ -CD modifiée.	
<b>I-17.</b> Cycle catalytique proposé pour l'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone par le complexe de Ru(II) ( <b>49</b> ).	26
<b>I-18.</b> Synthèse du complexe de rhodium avec la 6 <sup>A</sup> -6 <sup>B</sup> -bis (diphénylphosphino) -6 <sup>A</sup> , 6 <sup>B</sup> -didésoxy-perméthylée- $\beta$ -cyclodextrine.	27
<b>I-19.</b> Synthèse de complexes de ruthénium dérivés d $\alpha$ -cyclodextrines (CD).	28
<b>I-20.</b> Réaction de Tsuji-Trost (L <sub>1</sub> ( <b>57a</b> ) et L <sub>2</sub> ( <b>57b</b> ) induisent des énantiosélectivités opposées).	29
<b>I-21.</b> Hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales catalysée par le rhodium avec des ligands hétérobidentes phosphine-phosphite.	30

<b>I-22.</b> Cycle catalytique de l'hydroformylation asymétrique du styrène en présence de complexes de rhodium(I) monophosphine dérivés de cyclodextrines.	31
<b>I-23.</b> Synthèse des complexes de Pd(II) allyle monophosphine <b>61</b> et <b>62</b> , dérivés de ligands HUGPHOS.	32
<b>I-24.</b> Synthèse des complexes NHC-AuCl CD pour la catalyse à l'or.	33
<b>I-25.</b> Cycloisomérisation énantiosélective d'1,6-énynes catalysés par des complexes d'or.	33
<b>II-1.</b> Spectre IR du dialdéhyde <b>13a</b> .	48
<b>II-2.</b> Spectre <sup>1</sup> H RMN de <b>19a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300.1 MHz).	48
<b>II-3.</b> Spectres <sup>1</sup> H RMN des diamines <b>1</b> et <b>16</b> (CDCl <sub>3</sub> à 300.1 MHz).	50
<b>II-4.</b> Spectres <sup>1</sup> H RMN des chlorures de benzimidazolium <b>17</b> et <b>18</b> enregistrés dans CDCl <sub>3</sub> à 300.1 MHz (+ : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> résiduel).	52
<b>II-5.</b> Spectres <sup>1</sup> H RMN des chlorures de sels de benzimidazolium <b>17</b> et <b>18</b> et leurs homologues tétraphénylborates <b>19</b> et <b>20</b> enregistrés dans CDCl <sub>3</sub> à 300.1 MHz.	54
<b>II-6.</b> Structure moléculaire du sel benzimidazolium <b>18</b> (Seul un des deux emplacements du chlorure est représenté ; la molécule d'eau et le chlorure sont représentés en CPK).	55
<b>II-7.</b> Structure RX de <b>21</b> .	55
<b>II-8.</b> Spectre <sup>1</sup> H/ <sup>19</sup> F HOESY du tétrafluoroborate benzimidazolium <b>21</b> .	56
<b>II-9.</b> Structure moléculaire du benzimidazolium <b>21</b> montrant l'encapsulation de l'anion hexafluorophosphate (Celui-ci est représenté en CPK).	57
<b>II-10.</b> Structure RX de <b>18</b> qui montre l'angle d'inclinaison de l'unité benzimidazolium (tilt)	57
<b>II-11.</b> Spectre <sup>1</sup> H/ <sup>19</sup> F HOESY du tétrafluoroborate benzimidazolium <b>22</b> .	58
<b>III-1.</b> Structure du complexe trans-[RhH(CO) <sub>3</sub> (Hugphos-2)] à l'origine de l'hydroformylation du styrène.	82
<b>III-2.</b> Spectre <sup>1</sup> H RMN du complexe d'argent <b>24</b> .	85
<b>III-3.</b> Structure moléculaire du complexe d'argent <b>24</b> .	85
<b>III-4.</b> Spectre IR de la benzimidazol-2-one <b>26</b> .	87
<b>III-5.</b> Spectre <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} de la benzimidazol-2-one <b>26</b> .	87
<b>III-6.</b> Structure moléculaire du complexe benzimidazol-2-one <b>26</b> .	89
<b>III-7.</b> Structures moléculaires des complexes <b>25</b> et <b>27</b> (deux vues) du NHC (I) montrant l'inclinaison de l'unité benzimidazolidène par rapport à la cavité CD (vue de gauche) et le sillon traversant la face secondaire (vue de droite).	91
<b>III-8.</b> Carte topographique stérique du ligand NHC du complexe <b>25</b> .	92

<b>III-9.</b> Carte topographique stérique du ligand NHC du complexe <b>27</b> .	93
<b>IV-1.</b> Phosphoramidites utilisés par Feringa en hydrogénation asymétrique.	112
<b>IV-2.</b> Partie du spectre ROESY du complexe <b>37</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500.1 MHz). Chaque flèche de couleur sur la structure correspond à un pic de corrélation entre un proton de la plateforme CD et un proton du fragment binaphtyle. Les conformères représentés sont ceux qui correspondent le mieux aux pics de corrélation ROESY. Les doubles flèches pleines et en pointillés représentent respectivement des corrélations fortes et faibles.	115
<b>IV-3.</b> Partie du spectre ROESY du complexe <b>38</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500.1 MHz). Chaque flèche de couleur sur la structure correspond à un pic de corrélation entre un proton de la plateforme CD et un proton du fragment binaphtyle. Les conformères représentés sont ceux qui correspondent le mieux aux pics de corrélation ROESY. Les doubles flèches pleines et en pointillés représentent respectivement des corrélations fortes et faibles.	116
<b>IV-4.</b> Spectres RMN <sup>1</sup> H (400.1 MHz) de <b>37</b> enregistré dans CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> dans l'intervalle -90°C à 25°C.	117
<b>IV-5.</b> Spectres RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 400,1 MHz) de <b>38</b> dans l'intervalle -80°C à 25°C.	117
<b>IV-6.</b> Structures RX du complexe monophosphine ( <b>50b</b> ) et du complexe di-aurique ( <b>51</b> ).	122
<b>V-1.</b> Complexes d'or(I) dépourvus de CD ( <b>52</b> et <b>53</b> ) utilisés dans l'étude comme catalyseurs de référence.	144
<b>V-2.</b> a) Géométries correspondant aux quatre minima d'énergie conformationnelle de <b>CD-PPh</b> dans le toluène calculées au niveau GFN-XTB2 à 298,15 K. Seule la surface de Connolly du ligand CD est représentée tandis que les modèles CPK et « boules-bâtonnets » ont été respectivement utilisés pour représenter le centre métallique et l'ényne <b>55</b> . b) Distances P-Au et C-Au et tracés des densités de déformation pour les analyses ETS-NOCV effectuées au niveau « TZP tout électron /ZORA-BLYP-D3 (BJ) » (isosurface tracée à 0,05 e / bohr <sup>3</sup> ). A noter que le squelette des ligands CD a été estompée et dessinée dans le style filaire pour plus de clarté.	145
<b>V-3.</b> Structure moléculaire du 1,6-ényne <b>55</b> obtenue par DRX.	148

---

## Liste des schémas

---

<b>II-1.</b> Structure des CDs natives et numérotation des atomes dans une unité glucose.	41
<b>II-2.</b> Synthèse des diols <b>5</b> , <b>6</b> et des dimésylates AD <b>7a</b> , <b>7b</b> .	44
<b>II-3.</b> Pontage direct d' $\alpha$ - et de $\beta$ -CD méthylées par l'imidazole et le benzimidazole.	45
<b>II-4.</b> Tentative de pontage des positions A et D de <b>7a</b> par l' <i>o</i> -phénylènediamine <b>8</b> .	45
<b>II-5.</b> Produits obtenus par la réaction entre l' <i>o</i> -phénylènediamine et le dimésylate.	46
<b>II-6.</b> Produit d'élimination <b>12</b> .	46
<b>II-7.</b> Synthèse des dialdéhydes <b>13a</b> , <b>13b</b> et <b>14a</b> , <b>14b</b> .	47
<b>II-8.</b> Synthèse des diamines macrocycliques ( <b>15a</b> , <b>15b</b> ) et ( <b>16a</b> , <b>16b</b> ).	49
<b>II-9.</b> Synthèse de chlorures benzimidazolium <b>17</b> et <b>18</b> .	51
<b>II-10.</b> Synthèse des sels de benzimidazolium <b>19</b> , <b>20</b> , <b>21</b> et <b>22</b> à partir de <b>17</b> et <b>18</b> . a) NaPh <sub>4</sub> aqueux ; b) KPF <sub>6</sub> aqueux.	53
<b>III-1.</b> Synthèse des complexes d'argent <b>23</b> et <b>24</b> .	84
<b>III-2.</b> Synthèse du complexe d'or.	86
<b>III-3.</b> Synthèse des complexes d'or <b>25</b> , <b>27</b> et du produit oxydé <b>26</b> .	88
<b>III-4.</b> Mécanisme possible de l'oxydation du sel de benzimidazolium <b>24</b> en urée <b>32</b> .	89
<b>IV-1.</b> Synthèse des amines secondaires <b>30a</b> et <b>30b</b> .	113
<b>IV-2.</b> Synthèse de ligands phosphoramidites <b>35</b> et <b>36</b> de cyclodextrines méthylées.	114
<b>IV-3.</b> Synthèse des complexes d'or(I) <b>37</b> et <b>38</b> .	114
<b>IV-4.</b> Synthèse des dimésylates <b>28a/28b</b> et tétramésylates <b>45</b> .	119
<b>IV-5.</b> Synthèse des monophosphine <b>48a</b> et <b>48b</b> et du diphosphine <b>49</b> .	120
<b>IV-6.</b> Synthèse des complexes d'or <b>50a</b> , <b>50b</b> .	121
<b>IV-7.</b> Synthèse du complexe d'or <b>51</b> .	121

---

## Liste des tableaux

---

<b>I-1.</b> Evaluation du ligand pour l'hydroformylation de <i>trans</i> - et <i>cis</i> -2-octènes.	17
<b>V-1.</b> Régiosélectivités et rendements obtenus lors de la cycloisomérisation de l'ényne <b>54</b> .	142
<b>V-2.</b> Cycloisomérisation énantiosélective d'1,6-éynes N-substitués.	144
<b>V-3.</b> Analyses EDA et ETS-NOCV.	146

# Table des matières

<b>Introduction générale et objectifs.....</b>	<b>1</b>
<b>Références.....</b>	<b>3</b>

---

## **Chapitre I : Etude bibliographique sur l'utilisation de ligands cavitaires en catalyse asymétrique métallique**

---

<b>I.1 Utilisation de ligands cavitaires en catalyse asymétrique métallique.....</b>	<b>6</b>
<b>I.1.1 Les calixarènes .....</b>	<b>8</b>
<b>I.1.2 Les cyclodextrines .....</b>	<b>18</b>
➤ I.1.2.1. Catalyse métallique asymétrique en milieu aqueux.....	19
➤ I.1.2.2. Catalyse métallique asymétrique en milieu organique	25
<b>I.3.Conclusion .....</b>	<b>34</b>
<b>I.4. References.....</b>	<b>35</b>

---

## **Chapitre II : Synthèse et caractérisation de nouveaux sels de benzimidazolium dérivés de cyclodextrines méthylées; étude de leurs propriétés réceptrices vis-à-vis d'anions de taille moyenne.**

---

<b>Résumé .....</b>	<b>40</b>
<b>II.1. Introduction .....</b>	<b>41</b>
<b>II.2. Résultats et discussions .....</b>	<b>43</b>
II.2.1. Pontage direct des cyclodextrines méthylées par une unité benzimidazolium .....	43
II.2.2. Pontage indirect de cyclodextrines méthylées par une unité benzimidazolium .....	45
➤ II.2.2.1. Synthèse des dialdéhydes de cyclodextrines méthylées.....	47
➤ Réaction d'oxydation de Swern.....	47

➤ II.2.2.2. Synthèse de cyclodextrines pontées par une unité 1,2 - phénylènediamine.....	49
➤ Amination réductrice.....	49
➤ II.2.2.3.a. Synthèse des chlorures de benzimidazolium (cyclisation).....	50
➤ II.2.2.3.b. Synthèse des tétraphénylborates de benzimidazolium 19 et 20.....	52
➤ II.2.2.3.c. Synthèse des hexafluorophosphates de benzimidazolium 21 et 22.....	53
<b>II.3 Conclusion.....</b>	<b>59</b>
<b>II.4 .Experimental part .....</b>	<b>59</b>
II.4.1. General methods .....	59
II.4.2. General procedure for determining the glucose units linked by a given capping unit <sup>[10]</sup> .....	60
II.4.3. Synthesis and characterization .....	61
II.4.4 .X-ray crystallographic data of 18 .....	72
II.4.5. X-ray crystallographic data of 21 .....	74
II.5. Références.....	76

---

### **Chapitre III : Synthèse et caractérisation de complexes NHC linéaires de métaux d<sup>10</sup> fortement confinés**

---

<b>III.1. Introduction.....</b>	<b>82</b>
<b>III.2. Résultats et discussion.....</b>	<b>83</b>
<b>III.2.1. Synthèse et caractérisation de complexes NHC-Au(I) (voie indirecte) .....</b>	<b>83</b>
➤ III.2.1.a. Synthèse et caractérisation de complexes NHC-Ag(I).....	83
➤ III.2.1.b. Synthèse de complexes NHC-Au(I) à partir de complexes NHC-Ag(I) par transmétallation.....	86
➤ III.2.2. Synthèse de complexes NHC-Au(I) (voie directe).....	86
<b>III.2.3. Calcul des pourcentages de « buried volume » - Vues topographiques des complexes NHC-Au(I) .....</b>	<b>91</b>
<b>III.3. Conclusion .....</b>	<b>93</b>
<b>III.4. Experimental part.....</b>	<b>94</b>
III.4.1. Synthesis and characterization of compounds 23, 25, 26, 27 .....	93

III.3.2. X-ray crystallographic data of 24.....	100
III.3.3 X-ray crystallographic data of 25.....	101
III.3.4. X-ray crystallographic data of 26.....	103
III.3.5. X-ray crystallographic data of 27.....	18
<b>III.4. Références.....</b>	<b>108</b>

---

**Chapitre IV : Synthèse et caractérisation de nouveaux ligands phosphoramidite et phosphin dérivés de cyclodextrines méthylées – Evaluation de leur capacité à confiner un centre Au(I) par complexation métallique**

---

Résumé-Chapitre IV.....	110
IV.1. Introduction.....	111
IV.2. Résultats et discussions.....	113
IV.2.1. Synthèse et caractérisation de ligands P(III) monodentes à base de CD et de leurs complexes d'or(I).....	113
IV.2.1.a. Synthèse de complexes d'or dérivés de BINOL.....	113
IV.2.1.b. Synthèse et caractérisation de complexes phosphine d'or(I).....	118
IV.3. Conclusion.....	123
IV.4. Experimental part.....	123
➤ IV.4.1. General methods.....	123
➤ IV.4.2. Synthesis and characterization of compounds 35,35,37,38,50a.....	124
➤ IV.4.3. X-ray crystallographic data of 50b.....	132
IV.5. References.....	135

---

**Chapitre V : Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique d'1,6-énynes**

---

<i>Résumé</i> .....	138
V.1. Introduction.....	Erreur ! Signet non défini.
V.2. Résultats et discussion.....	159
V.2.1. Cycloisomérisation de 1,6-énynes catalysée par des complexes d'Au(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées.....	159

<b>V. 2. 2. Etude théorique sur les complexes NHC et phosphine d'or(I) 27 et 50b.....</b>	<b>164</b>
<b>V.3. Conclusion.....</b>	<b>148</b>
<b>V. 4. Experimental Part.....</b>	<b>149</b>
V. 4.1. General procedures.....	168
V.4.2. Synthesis and characterisation .....	168
➤ Preparation of 2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl) malonate (54).....	168
➤ Preparation of 1,6-enyne (55).....	169
➤ Preparation of 1,6-enyne (56).....	170
V. 4. 3. Procedure for Au(I)-catalyzed.....	170
cycloisomerization of 1,6-enynes 54, 55 and 56:.....	170
V. 4. 4. HPLC DATA.....	171
V. 4. 5. X-ray crystallographic data of 55.....	174
<b>V. 5. Computational methods and technical details.....</b>	<b>157</b>
➤ Figure SI-1. ADFview2013 NCI plot (CDAD-adduct2)	162
➤ Figure SI-2. Analysis of the interaction of 1,6-enyne 20 with (CD)NHC-Au+ fragment .....	1
63	
<b>V. 6. Theoretical Investigations on phosphine Au(I) complexes.....</b>	<b>164</b>
<b>V. 7. References.....</b>	<b>165</b>
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>170</b>

---

## Introduction générale et objectifs

---

# Introduction générale et objectifs

---

La catalyse joue un rôle prépondérant dans le développement d'une chimie plus respectueuse de l'environnement,<sup>[1]</sup> car elle permet de limiter la production de produits secondaires indésirables et d'accélérer les réactions ciblées tout en les rendant plus sélectives dans des conditions réactionnelles plus douces. Une telle démarche est particulièrement recherchée par l'industrie pharmaceutique car elle permet la synthèse de nouvelles molécules actives complexes avec une pureté difficilement atteignable par des méthodes classiques reposant sur l'utilisation de réactifs stœchiométriques. Par ailleurs, la synthèse de molécules énantiopures est une préoccupation majeure en chimie médicinale car deux énantiomères d'une même molécule peuvent avoir des propriétés biologiques complètement différentes. En effet, l'un des énantiomères peut avoir des effets thérapeutiques bénéfiques tandis que l'autre peut présenter des effets délétères sur la santé, comme dans le cas tragique de la Thalidomide dans les années soixante.<sup>[2]</sup> Pour relever ce défi, il est donc nécessaire de développer des synthèses énantiosélectives, voire énantiospécifiques. Pour les raisons invoquées précédemment, la catalyse asymétrique<sup>[3]</sup> occupe une place de choix dans l'obtention de composés énantiopurs. L'utilisation d'un catalyseur asymétrique est donc à même d'orienter spécifiquement la réaction vers l'un des énantiomères. De manière générale, si ces catalyseurs asymétriques sont des molécules purement organiques, on parle de catalyse organique. Au contraire, s'ils constituent des complexes métalliques, on parle de catalyse organométallique ou métallique. A ce jour, de nombreux ligands chiraux susceptibles de complexer des métaux d'intérêt catalytique ont été rapportés dans la littérature. Parmi les plus utilisés figurent les phosphines et leurs analogues P(III)<sup>[4]</sup> car ces derniers sont particulièrement adaptés à la complexation de métaux de transition des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> rangées du tableau périodique, très utilisées en catalyse asymétrique. Depuis une vingtaine d'années une nouvelle classe de ligands à même de concurrencer l'hégémonie des ligands phosphorés est apparue : les carbènes N-hétérocycliques.<sup>[5]</sup> Ces derniers, abrégés NHC, ont des propriétés coordinantes différentes de celles des ligands P(III), notamment les phosphines, en ce sens que ce sont des ligands généralement plus sigma donneurs et moins  $\pi$  accepteurs. Comme ils sont susceptibles de coordiner le même type de métaux que les ligands P(III), leurs performances en catalyse asymétrique peuvent égaler voire dépasser celles de leurs homologues phosphorés. Parmi les ligands asymétriques les plus prometteurs en catalyse asymétrique figurent les ligands cavitaires chiraux car ils permettent de créer un environnement asymétrique tout autour du centre métallique contrairement aux ligands chiraux plus classiques.

# Introduction générale et objectifs

---

De tels ligands, qu'ils soient de type NHC ou P(III), sont particulièrement adaptés à la catalyse asymétrique de l'or(I) qui nécessite un environnement chiral à l'arrière du centre métallique contrairement à d'autres métaux de transition en raison du caractère linéaire de l'entité L-Au-Substrat. Constituées de 6 à 8 unités glucose reliés entre elles par des ponts  $\alpha$ -glycosidiques,<sup>[6]</sup> les cyclodextrines sont des molécules cycliques énantiopures particulièrement intéressantes pour ce type d'applications<sup>[7]</sup> lorsqu'elles sont fonctionnalisées par des atomes donneurs de type NHC ou P(III) à condition que ces derniers soient insérés de manière rigide au sein de la matrice macrocyclique et orientés vers l'intérieur de la cavité de façon à maximiser les interactions cavité-métal-substrat.<sup>[8]</sup> Il est à noter que les cyclodextrines méthylées présentent des avantages certains par rapport aux cyclodextrines natives et à des dérivés stériquement plus encombrés comme les dérivés benzylés<sup>[9]</sup> dans le cadre d'applications catalytiques car contrairement aux cyclodextrines natives, elles ont une bonne solubilité dans les solvants organiques généralement utilisés en catalyse de l'or et présentent un encombrement stérique modeste laissant envisager des activités raisonnables.

L'objectif principal de ce travail de thèse est donc d'évaluer la capacité de plateformes cyclodextrines méthylées à agir en tant qu'inducteurs chiraux en catalyse de l'or(I). Pour ce faire, nous avons synthétisé trois types de ligands confinants dérivés de cyclodextrines méthylées (NHC, phosphine et phosphoramidite) qui sont capables de positionner le centre métallique dans des environnements chiraux différents.

Le manuscrit de thèse est divisé en 5 chapitres :

- Le premier chapitre est une étude bibliographique sur l'utilisation de ligands cavitaires en catalyse asymétrique métallique.
- Le deuxième chapitre porte sur la synthèse et la caractérisation de deux nouveaux sels de benzimidazolium dérivés de cyclodextrines méthylées puis sur l'étude de leurs propriétés réceptrices vis-à-vis d'anions de taille moyenne.
- Le troisième chapitre a trait à la synthèse de complexes NHC de l'or(I) et de l'argent(I) à partir des sels de benzimidazolium décrits dans le chapitre 2.

-Le quatrième chapitre décrit la synthèse de nouveaux ligands phosphoramidite et monophosphine dérivés de cyclodextrines méthylées ainsi que leur capacité à orienter un centre Au(I) vers l'intérieur de la cavité cyclodextrine après complexation métallique.

-Le cinquième chapitre est une étude visant à comparer les propriétés catalytiques, notamment en termes d'induction chirale, des différents complexes d'or synthétisés en cycloisomérisation de 1,6-énynes.

## References

- [1] P. T. Anastas, J. Warner, *Frontiers*, **1998**.
- [2] V. Monaco in thalidomide : histoire et actualité, Vol. UHP-Université, Henri Poincaré, **2000**.
- [3] T. Dang, H. Kagan, *J. Chem. Soc. D*. **1971**, 481-481.
- [4] Y. Amrani, D. Lafont, D. Sinou, *J. Mol. Catal. Chem.* **1985**, 32, 333-341.
- [5] a) A. A. Danopoulos, T. Simler, P. Braunstein, *Chem. Rev.* **2019**;  
b) H. Braband, T. I. Kückmann, U. Abram, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5421-5429.
- [6] a) K. Gessler, I. Usón, T. Takaha, N. Krauss, S. M. Smith, S. Okada, G. M. Sheldrick, W. Saenger, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 4246-4251; b) W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1787-1802; c) K. Harata, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1803-1828.
- [7] F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier, *C. R. Chim.* **2011**, 14, 149-166.
- [8] a) J. Szejtli, *Chem. Rev.* 1998, 98, 1743-1754; b) A. R. Hedges, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2035-2044.
- [9] M. Sollogoub, *Synlett* **2013**, 24, 2629-2640.

---

## Chapitre I :

Étude bibliographique sur l'utilisation de ligands  
cavitaires en catalyse asymétrique métallique

---

## Chapitre I

### Utilisation de ligands cavitaires en catalyse asymétrique métallique

<b>I.1. Utilisation de ligands cavitaires en catalyse asymétrique métallique.....</b>	<b>6</b>
<b>I.1.1. Les calixarènes .....</b>	<b>8</b>
<b>I.1.2. Les cyclodextrines .....</b>	<b>18</b>
➤ I.1.2.1. Catalyse métallique asymétrique en milieu aqueux.....	19
➤ I.1.2.2. Catalyse métallique asymétrique en milieu organique.....	25
<b>I.3. Conclusion .....</b>	<b>5</b>
<b>I.4. References.....</b>	<b>6</b>

### I.1. Utilisation de ligands cavitaires en catalyse asymétrique métallique

Les réactions asymétriques métallo-catalysées requièrent l'utilisation de ligands optiquement actifs souvent rigides et chélatants capables de complexer un centre métallique catalytique de manière à contrôler l'accès du substrat au métal.<sup>[1]</sup> L'énantiodiscrimination repose donc essentiellement sur l'existence d'interactions stériques entre le substrat et le(s) ligand(s) permettant de privilégier la formation d'un énantiomère à partir d'une espèce prochirale. Historiquement, les premiers travaux dans ce domaine ont porté sur l'hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales à l'aide de métaux nobles tels que le rhodium, en utilisant une monophosphine optiquement active.<sup>[1]</sup> Knowles<sup>[2]</sup> a été le premier à montrer qu'une telle réaction asymétrique était possible, cependant avec des excès énantiomériques très modestes. Ce n'est qu'avec la mise au point de diphosphines optiquement actives de symétrie  $C_2$  par Kagan,<sup>[1]</sup> notamment (R, R)-DIOP<sup>[3]</sup> que des énantiosélectivités élevées ont pu être obtenues. Durant un quart de siècle, l'utilisation de tels ligands bidentés de symétrie  $C_2$  a été privilégiée car ces derniers ont longtemps été considérés comme ayant un pouvoir énantiodiscriminant supérieur aux monophosphines. Ce n'est qu'en l'an 2000 que Feringa a montré que les ligands chiraux monodentés de type phosphoramidite pouvaient être utilisés pour réaliser des réactions asymétriques hautement sélectives.<sup>[4]</sup> A ce jour, la plupart des ligands utilisés en catalyse asymétrique, qu'ils soient monodentés ou bidentés, ne possèdent pas de cavité chirale susceptible d'héberger le centre métallique. De tels ligands présentent pourtant des avantages certains par rapport à leurs analogues acycliques.<sup>[5]</sup> En effet, l'utilisation de ligands cavitaires permet dans certains cas de mimer les propriétés des enzymes. Ces récepteurs moléculaires permettent d'envisager une réactivité inédite grâce au confinement. Dans le cas spécifique des cavitands hydrosolubles comme les cyclodextrines, le solvant joue un rôle prépondérant car les effets supramoléculaires sont uniquement présents en milieu aqueux ou en milieu fortement polaire. A l'instar des enzymes dans l'eau, certains catalyseurs supramoléculaires vont avoir une affinité plus forte avec le substrat qu'avec le produit issu de la catalyse, assurant ainsi une activité importante et empêchant son empoisonnement. Par ailleurs, lorsqu'il sont chiraux, ces systèmes cavitaires vont souvent favoriser un conformère spécifique, en particulier au niveau des états de transition, ce qui ne se traduit pas une sélectivité élevée en faveur d'un diastéréoisomère hôte/invité donné et donc une énantiosélectivité après expulsion du produit. Ces propriétés ont rendu populaire l'usage de ce type de catalyseurs supramoléculaires dans les réactions organométalliques asymétriques, d'autant plus que l'environnement chiral est

susceptible d'englober la totalité de la sphère de coordination du métal contrairement à leurs analogues non cyclique.

Parmi les composés macrocycliques les plus étudiés à ce jour, on peut citer les calixarènes qui sont des molécules synthétiques obtenus par condensation d'un aldéhyde et d'un phénol.[4] Leur structure cavitaire pouvant être dotée de multiples sites d'interactions, ils ont été très utilisés en chimie supramoléculaire, notamment en reconnaissance moléculaire (« host-guest chemistry » en anglais). Selon leur taille et la nature des groupements fonctionnels présents sur leurs deux couronnes, les calixarènes sont en effet capables de stocker et/ou de véhiculer des ions de différentes tailles. De nombreux travaux ont notamment porté sur l'utilisation de calixarènes comme sondes fluorescentes<sup>[6]</sup> en vue de détecter des ions ou d'autres molécules d'intérêt.<sup>[7]</sup>

Les cyclodextrines (CD) sont une autre classe de composés cavitaires présentant un grand intérêt en reconnaissance moléculaire.<sup>[5b]</sup> S'agissant d'oligosaccharides cycliques d'origine naturelle, elles sont peu coûteuses et disponibles commercialement en grande quantité dans leur état natif. Elles ont la capacité de discriminer des composés structurellement proches tels que des isomères, notamment des énantiomères en raison de leur nature chirale. C'est la raison pour laquelle les CD sont couramment utilisées en chimie analytique dans diverses méthodes séparatives telles que la chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie liquide haute pression<sup>[8]</sup> ou encore l'électrophorèse capillaire.<sup>[3,9]</sup> Afin de modifier leurs propriétés physicochimiques ou celles des complexes formés, les CDs peuvent être modifiées par substitution des nombreux groupement hydroxyles présents sur la molécule. De nombreux dérivés ont ainsi été synthétisés pour différentes applications. Toutefois, la réaction de substitution étant difficilement sélective, ces CDs modifiées se présentent le plus souvent sous la forme de mélanges de plusieurs dérivés ayant des degrés de substitution variables, chacun ayant en plus de nombreux régioisomères. La composition de ces mélanges à une grande influence sur la capacité de complexation ainsi que sur les propriétés de reconnaissance chirale. C'est la raison pour laquelle il est important de caractériser ces mélanges et d'en déterminer la composition le plus finement possible.

Si les cyclodextrines sont les cavités moléculaires les plus étudiées, l'intérêt croissant pour le confinement de sites actifs, notamment catalytiques, a donné lieu au développement d'autres molécules concaves chirales. Initialement conçus pour la reconnaissance

énantiosélective et la résolution de mélanges racémiques par complexation intracavitaire<sup>[10]</sup>, ces composés macrocycliques rigides font actuellement l'objet d'un grand intérêt en catalyse asymétrique, notamment métallique.

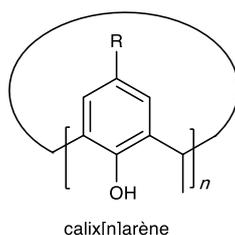
A ce jour, les plateformes cavitaires les plus fréquemment utilisées en catalyse asymétrique métallique sont les calixarènes et les cyclodextrines, mais d'autres systèmes cavitaires plus originaux comme les métallocages supramoléculaires chirales de Reek<sup>[11]</sup> font également l'objet d'un vif intérêt .

### I.1.1. Les calixarènes

Les calixarènes, composés polyphénoliques devenus aisément accessibles à la fin des années 1970, sont probablement les composés macrocycliques les plus étudiés par les chimistes. Un examen attentif de la littérature réalisé en mars 2016 montre que près de 14 000 publications leur ont été consacrées au cours des 35 dernières années. Ce succès est principalement dû à deux atouts majeurs: 1) leur caractère multifunctionnalisable, qui a permis l'élaboration de molécules très sophistiquées, notamment chirales, ayant donné lieu à des applications relevant de domaines aussi variés que la métallurgie extractive, les sciences séparatives, la chimie analytique, la chromatographie, la détection ionique, les catalyses homogène et supportée, la chimie des polymères, la catalyse par transfert de phase, etc.; 2) la présence d'une cavité moléculaire qui en fait des récepteurs potentiels et permet d'envisager leur utilisation en chimie supramoléculaire.

Vers la fin des années 1970, le chimiste américain David Gutsche publia plusieurs articles dans lesquels il présenta une préparation simple d'une classe de composés macrocycliques auxquels il attribua le nom de calixarènes (du latin calix, du grec  $\chiυλιξ$  :  $\chiαλιχε, \chiουπε$ ).<sup>[12]</sup>

Ces publications sont à l'origine du nombre impressionnant de travaux consacrés depuis lors à ces molécules aux propriétés multiples et considérées comme supramolécules de troisième génération (après les cyclodextrines et les éther-couronnes).<sup>[13]</sup> D'une manière générale, un calixarène peut être obtenu par condensation d'un phénol avec un aldéhyde. Bien que cette nomenclature soit formellement applicable aux calixarènes obtenus à partir de phénol, résorcinol et pyrogallol (ou de leurs dérivés), elle est, dans les faits, généralement réservée aux dérivés phénoliques.<sup>[14]</sup> (Figure 1).



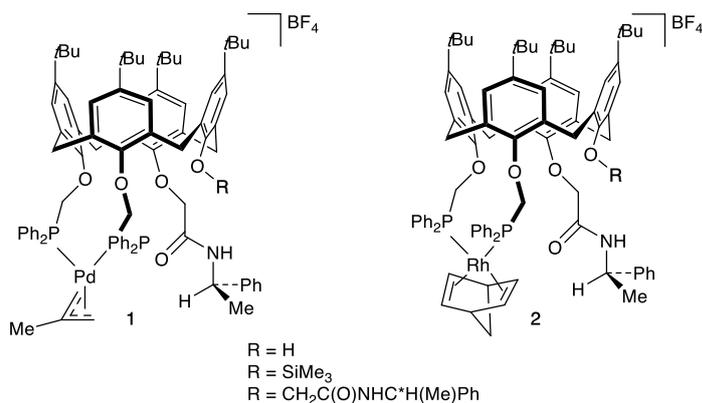
**Figure 1.** Formule générale des calix[n]arènes

L'introduction de la chiralité dans un calixarène en vue d'une utilisation en catalyse asymétrique peut être envisagée de deux manières différentes. En introduisant des unités phénoliques différentes dans un calixarène de manière à dissymétriser la structure macrocyclique, il est possible de rendre la cavité chirale sans avoir recours à l'introduction de fragments chiraux. On parle alors de chiralité inhérente du calixarène. De manière plus classique, la chiralité peut être introduite en greffant des fragments chiraux, qu'ils comportent des centres stéréogéniques ou non, sur la plateforme macrocyclique. A ce jour, la deuxième stratégie est de loin la plus répandue. Seuls les travaux de Pappalardo,<sup>[15]</sup> Chen et Huang,<sup>[16]</sup> etc.; ont montré que des calixarènes à chiralité inhérente pouvaient servir d'inducteurs chiraux en catalyse asymétrique.

La deuxième stratégie a été mise en œuvre par plusieurs équipes comme celles de Matt, Katz, etc. et a permis de synthétiser de nombreux catalyseurs métalliques. La plupart des travaux ont porté sur le calix[4]arène car sa fonctionnalisation régiosélective est plus aisée que celle des calixarènes de plus grande taille comme le calix[6]arène. La capacité des calix[4]arènes à servir de récepteurs moléculaires est très limitée car seules des molécules de petite taille peuvent s'y insérer (par exemple, le groupement méthyle d'une molécule de toluène). De ce fait, ils servent avant tout de plateforme de pré-organisation. Comme les fragments chiraux greffés sur le macrocycle sont en général relativement flexibles, la capacité de ce type de molécules à engendrer de fortes inductions asymétriques est peu probable. Cela explique sans doute les faibles excès obtenus à ce jour en reconnaissance chirale et en organocatalyse asymétrique avec ce type de molécules. Les calix[6]arènes possèdent une cavité bien plus large, d'un diamètre d'environ 10Å, qui peut aisément héberger une molécule organique (noyau aromatique de type phényle ou chaîne aliphatique). Un calix[6]arène dont la cavité est rendue asymétrique devrait être capable d'héberger un substrat organique prochiral et d'engendrer des inductions asymétriques notables. Cependant, les exemples de

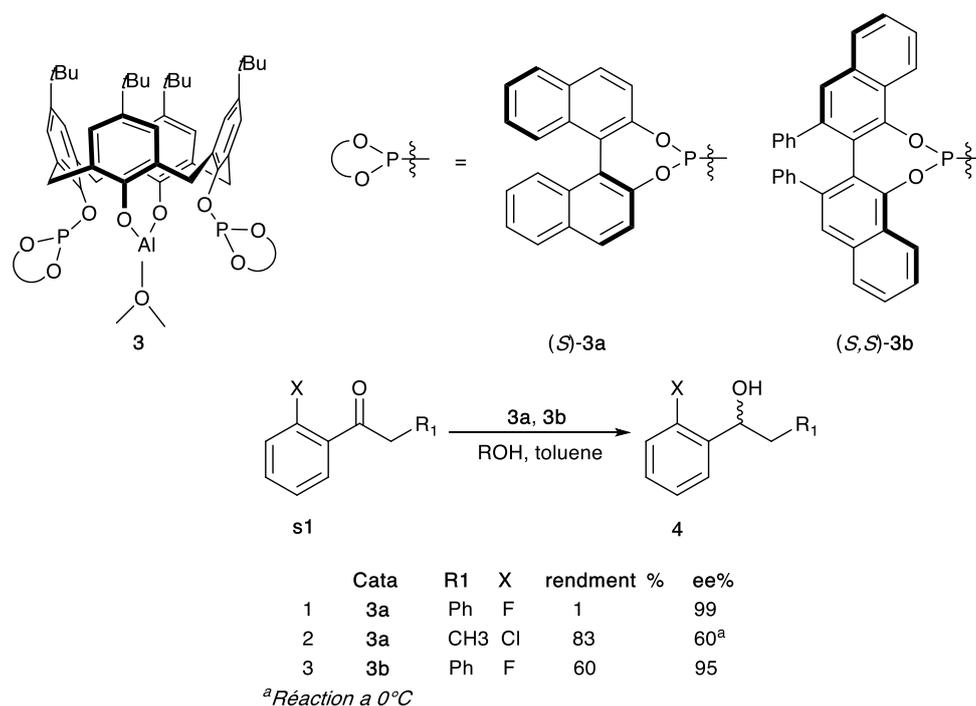
calix[6]arènes chiraux, notamment à chiralité inhérente, sont très rares dans la littérature, car leur fonctionnalisation régiosélective est très difficile. De surcroît, les rares calix[6]arènes décrits dans la littérature présentant une chiralité inhérente n'ont pas été conçus pour servir de récepteur moléculaire et aucun exemple d'inclusion de molécule chirale n'a été reporté à ce jour.

En 2001, Matt et *coll.*<sup>[17]</sup> ont été les premiers à synthétiser des ligands chiraux sur plateforme calix[4]arène. Ces derniers comprennent deux unités phosphine en positions proximales et un fragment amide énantiopur (Figure 2). En raison de la chiralité inhérente du macrocycle, deux diastéréoisomères peuvent se former lors du greffage de l'unité chirale sur le dioxyde de phosphine 1. Ces derniers peuvent être aisément séparés par chromatographie sur colonne. Après réduction des unités oxyde de phosphine à l'aide de silane, on obtient deux ligands énantiopurs qui présentent à la fois une chiralité classique provenant du centre asymétrique et inhérente créée par le macrocycle dissymétrique. En faisant varier la nature du groupement présent sur la 4ème unité phénolique, plusieurs disphosphines de ce type ont été obtenues. Les complexes cationiques du palladium correspondants (1, 2) ont été engagés dans des réactions d'alkylation allylique palladocatalysées et d'hydrogénation asymétrique catalysées par le rhodium. Des énantiosélectivités faibles à modérées ( $ee = 0-67\%$ ) ont été mesurées avec de tels complexes. Bien que le bord inférieur du calixarène soit substitué par un groupement énantiopur, l'énantiosélectivité varie fortement en fonction de la nature et surtout de la taille du 4ème substituant, ce qui prouve que l'induction chirale est principalement due à la chiralité inhérente du macrocycle, les catalyseurs ne présentant pas de 4ème substituant où un 4ème substituant de petite taille étant les plus performants. A noter que les complexes présentant deux substituants identiques au niveau de la plateforme calixarénique, qu'ils soient en positions distales ou proximales, conduisent à des énantiosélectivités nulles malgré la présence de deux centres asymétriques ce qui montre bien que la présence de fragments chiraux sur le macrocycle n'a aucun impact sur l'induction asymétrique.



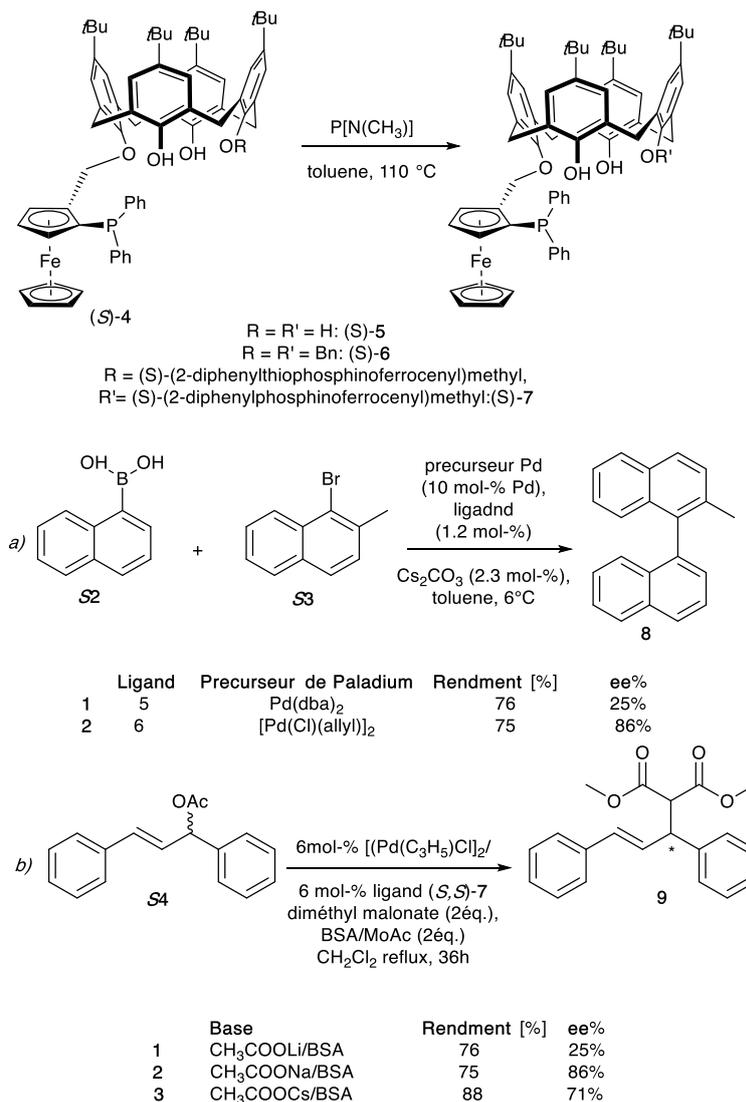
**Figure 2.** Complexes de diphosphinocalix[4]arène intrinsèquement chiraux servant de catalyseurs d'hydrogénation asymétriques.

Katz et *coll.*<sup>[18]</sup> ont utilisé deux groupes hydroxyle diamétralement opposés du bord inférieur du calix[4]arène pour introduire deux unités phosphites chirales stériquement encombrées. Il est alors possible de chélater un cation Al(III) par les deux fonctions phénate résiduelles. La structure rigide du calixarène et les groupes latéraux volumineux ainsi introduits empêchent l'agrégation du complexe, formant ainsi une poche chirale autour de l'acide de Lewis chélaté Al(III). Les atomes de phosphore ne formant pas de liaisons avec le cation Al(III), le système se comporte comme une paire de Lewis frustré qui facilite le transfert d'hydrure sur la cétone prochirale (Figure 3) dans la réduction de Meerwein-Ponndorf-Verlay (MPV). Le système catalytique présente une excellente induction chirale, des énantiométries de 99% étant atteintes. Il est à noter que les phosphites chiraux dans cette réaction ne sont pas utilisés pour coordonner un métal, mais uniquement pour construire une poche chirale autour de celui-ci et comme bases de Lewis de façon à augmenter l'activité catalytique de la réaction et l'énantiométrie.



**Figure 3.** Catalyseurs chiraux dérivés de Al(III)-calix[4]arènes développés par Katz et *coll.* Pour la réduction asymétrique de cétones prochirales.

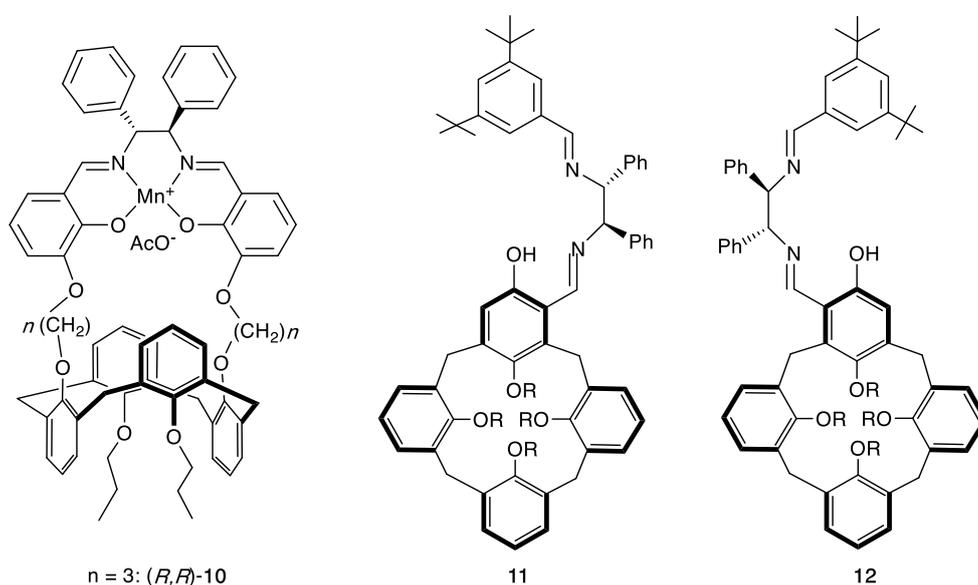
Récemment, Voitenko et *coll.*<sup>[19]</sup> ont introduit un ligand phosphinoferrocène énantiopur sur le bord inférieur d'un calix[4]arène (Figure 4) pour réaliser un couplage croisé asymétrique au palladium de deux substrats naphthaléniques selon Suzuki-Miyaura. Malgré une bonne activité catalytique, les atropoisomères formés présentent un faible excès énantiomérique. Deux unités du même type ont également été greffés sur le bord inférieur de la plateforme calixarène pour former une diphosphine qui a ensuite été engagée dans une réaction d'alkylation allylique asymétrique de Tsuji-Trost pallado-catalysée. De manière surprenante, il a été montré que la nature du cation alcalin de l'acétate avait une grande influence sur l'énantiosélectivité de la réaction, l'acétate de potassium combinée à la probase BSA (N,O-bis(triméthylsilyl) acetamide) présentant la meilleure énantiosélectivité (86 % ee). Il semble que les deux fonctions hydroxyle dirigent l'attaque nucléophile du diméthylmalonate sur l'un des atomes de carbone de l'intermédiaire  $\Pi$ -allyle et sont donc en grande partie responsable de l'énantiosélectivité observée.



**Figure 4.** Ligands phosphinoferrocène chiraux à base de calixarène utilisés en a) couplage croisé de Suzuki-Miyaura, b) alkylation allylique de Tsuji-Trost.

Des ligands chiraux de type Salen ont également été utilisés pour créer un environnement chiral au-dessus d'une cavité calix[4]arène. Une première série de ligands dans lesquels le ligand Salen a été introduit sous forme de fragment chiral pendant sur une seule unité phénolique d'un calix[4]arène de conformation cône a ainsi été préparée. En raison de la chiralité inhérente des calix[4]arènes ainsi formés, la formation de couples de diastéréoisomères séparables par chromatographie sur colonne a été observée. Les complexes de manganèse(III) de ces ligands constituent des catalyseurs d'époxydation asymétrique d'alcènes. Les énantiosélectivités observées ne semblent pas être liées à la présence d'une plateforme calix[4]arène à chiralité inhérente, mais uniquement dues au fragment Salen chiral. Afin

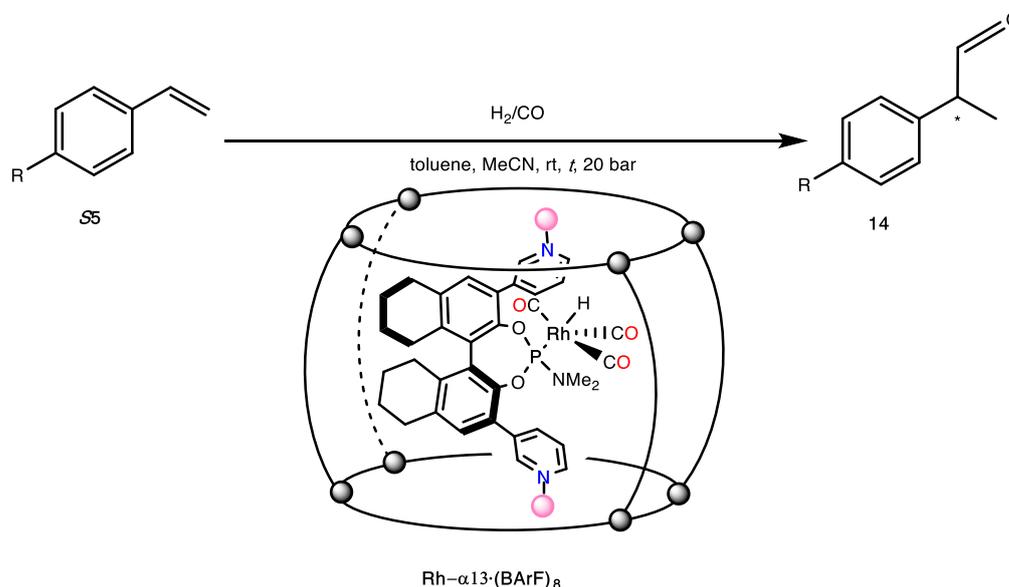
d'augmenter l'induction chirale de ces catalyseurs d'époxydation, Sciotto et coll.<sup>[20]</sup> ont ponté deux unités phénoliques diamétralement opposées d'un calix[4]arène 1,3-alterné par un fragment Salen chiral. Comme dans les systèmes catalytiques précédents, NaClO est utilisé comme agent oxydant et le 4-PPNO (4-phénylpyridine N-oxide) comme ligand auxiliaire, la réaction se déroulant en milieu biphasique CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O. En raison de la plus grande rigidité du site catalytique et de la chiralité axiale du système C<sub>2</sub> pseudo-symétrique, des ee atteignant 93% ont été mesurés. Parmi l'ensemble des catalyseurs testés, le catalyseur (R,R)-6 représenté dans la Figure 5 donne les sélectivités les plus élevées.<sup>[21]</sup>



**Figure 5.** Calix[4]arènes comportant une unité Salen-Mn(III) pontante (R,R)-10 et non pontante (11 et 12).

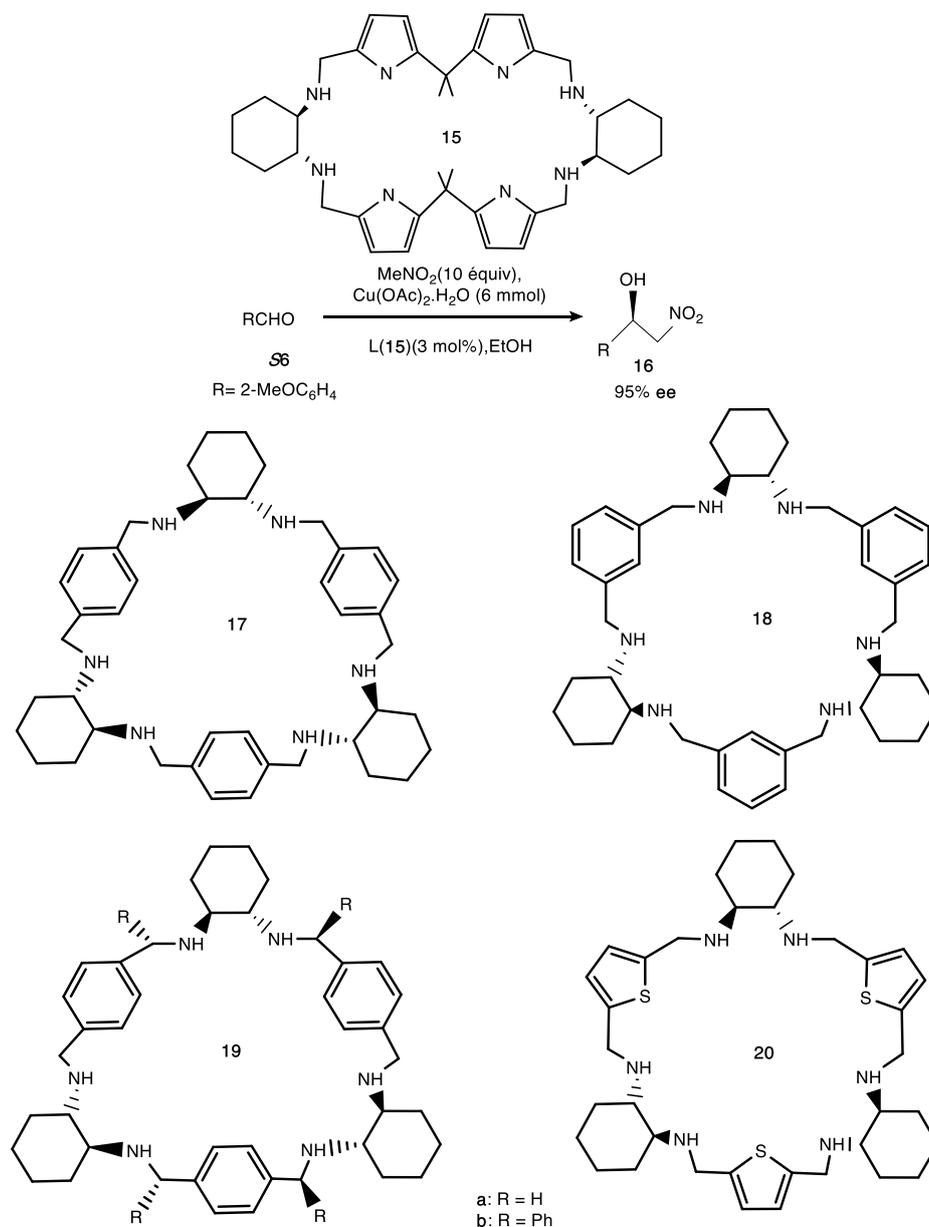
Reek et coll.<sup>[11a]</sup> a récemment décrit l'utilisation en catalyse d'hydroformylation d'un métalloatropoisomère énantiopur encapsulé dans une cage supramoléculaire auto-assemblée à base de porphyrine de zinc. Le catalyseur Rh- $\alpha$ C13·(BArF)<sub>8</sub> présente à la fois une très grande régiosélectivité et une énantiosélectivité significative en hydroformylation asymétrique de styrènes substitués. L'encapsulation du site catalytique permet d'augmenter sensiblement l'induction chirale, les valeurs de ee passant typiquement de moins de 5 % à plus de 70 % en passant de la version non encapsulée au complexe confiné. Par conséquent, la cage peut être considérée comme une seconde sphère de coordination qui rappelle les sites enzymatiques. En changeant la nature des ligands pyridine qui décorent le site catalytique et qui coordinent les

atomes de zinc des unités métalloporphyriniques, il devrait être possible de modifier la taille et la forme de la cage et donc de modifier ses ouvertures de façon à moduler ses propriétés catalytiques et notamment l'énantiosélectivité.



**Figure 6.** Hydroformylation asymétrique du styrène dans une cage supramoléculaire encapsulant un complexe de rhodium(I) dérivé de phosphoramidite.

De nombreux macrocycles  $C_2$ -symétriques ou  $C_3$ -symétriques contenant deux ou trois fragments (R,R)-diaminocyclohexane ainsi que plusieurs noyaux aromatiques (benzéniques<sup>[20]</sup>, thiophéniques<sup>[21]</sup> ou pyrroliques<sup>[22]</sup>) ont été synthétisés par plusieurs groupes de manière très efficace à l'aide de séquences ne dépassant pas 3 étapes. Ces composés présentent une très grande utilité dans les réactions de Henry énantiosélectives catalysées par le cuivre(II) ou le zinc(II), notamment les réactions entre le nitrométhane et des aldéhydes aromatiques et aliphatiques ou dans des réactions de condensation aldolique. Jusqu'à 95% d'ee ont ainsi pu être atteints avec les dérivés pyrroliques qui se sont avérés les plus performants. Une baisse significative de l'énantiosélectivité avec des analogues acycliques dérivés du 1,2-diaminocyclohexane a été constatée prouvant l'apport bénéfique de la structure macrocyclique dans l'énantioinduction. Cependant, lorsqu'on remplace le nitrométhane par du nitroéthane, les diastéreo- et énantiosélectivités observées sont décevantes (mélange équimolaire dediaastéroisomères syn et anti ainsi que 68% de ee au maximum) Des études complémentaires sont donc nécessaires pour comprendre le mécanisme exact de la réaction et en particulier le rôle déterminant des noyaux pyrroliques sur l'énantiosélectivité.

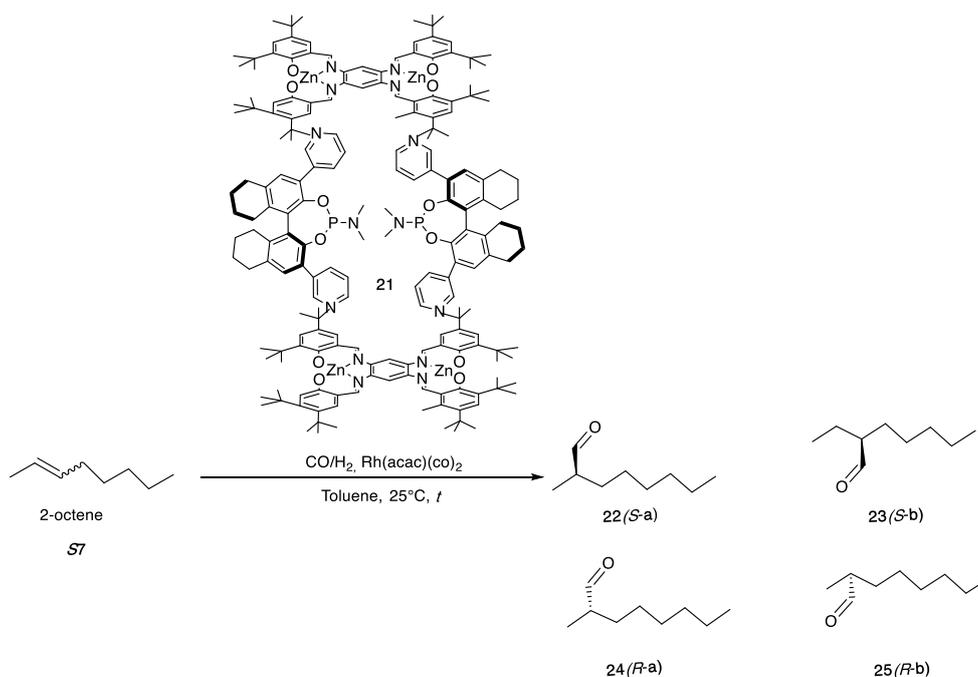


**Figure 7.** Synthèse d'alcools  $\beta$ -nitro à l'aide du catalyseur polyazamacrocyclique le plus performant. Autres polyazamacrocycles chiraux, utilisés dans des réactions de condensation métallo-catalysées.

Reek et *coll.*<sup>[12b]</sup> a synthétisé un ligand supramoléculaire chiral (Tableau 1) qui a été assemblé et appliqué à l'hydroformylation asymétrique catalysée par le rhodium d'alcène interne non fonctionnalisé. Le confinement spatial du centre métallique dans une poche chirale entraîne une régiosélectivité inversée et des énantiosélectivités remarquables. Le ligand chiral synthétisé de manière supramoléculaire a fourni des énantiosélectivités extraordinaires (80% à

86%) pour ces substrats difficiles, en particulier pour les *cis*-2- oléfines. De plus, la stratégie de conception prévoyant de multiples points de fixation pour chacun des composants structurels a abouti à une architecture robuste, permettant une sélectivité continue à des températures élevées.

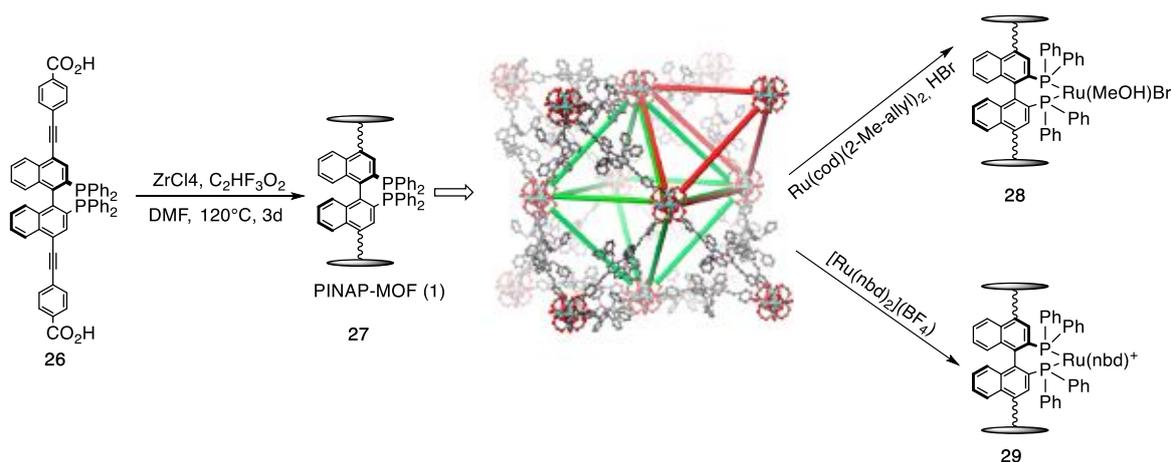
**Tableau 1.** Evaluation du ligand pour l'hydroformylation de *trans*- et *cis*-2-octènes



Entry	L	% conv <sup>b</sup>	rr (a: b)	er <sup>b</sup> (R S)	% R-b
<i>trans</i> -2-octene					
1	1	10	40:60	86:14	52
2	1 <sup>c</sup>	36	43:57	79:21	45
<i>cis</i> -2-octene					
3	1	20	30:70	93:7	65
<sup>c</sup> A 40°C pendant 5 jours					
<i>Autres substrats</i>					
Entry	substrats	L	% conv <sup>b</sup>	% inner	er <sup>c</sup>
4	Cis-2-nonene	1	26	39 :61	90 :10
5	Cis-2-octene	1	20	30 :70	93 :7
6	Cis-2-heptane	1	24	33 :67	91 :9

Tous les réactions à 25 °C, toluene, avec 20 bar 1 :1 CO/H<sub>2</sub>, 0.5 mol% Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, 2.5 mol% L et 84h le temps de réaction, <sup>b</sup>GC conversion sont données ( à partir de dodecane standard), <sup>c</sup>les valeurs er sont déterminer par GC chiral seulement pour plus profonde aldéhyde.

Lin et *coll.*<sup>[23]</sup> ont rapporté la synthèse du premier exemple de réseaux métallo-organiques chiraux de type MOF (Metal Organic Framework) à base de zirconium (structure de type UiO-66[24]) dans lesquels l'entretoise est constitué d'un dianion dicarboxylate dérivé du BINAP (BINAP-MOF). La métallation postsynthétique par des complexes de Ru(II) et de Rh(0) fournit respectivement des catalyseurs de couplage carbone/carbone et d'hydrogénation d'alcènes très actifs et hautement énantiosélectifs. Ainsi, le catalyseur 28 est 3 fois plus actif que le témoin homogène et fournit des produits d'addition d'acides arylboroniques sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées présentant un ee > 99%. Les études XAFS ont démontré que le sphère de coordination du ruthénium était identique dans 29 et dans l'analogue moléculaire. Les BINAP-MOF métallés post-synthétiquement constituent ainsi une famille polyvalente de catalyseurs solides à site unique, potentiellement recyclables et utilisables pour un large éventail de transformations organiques asymétriques, et peuvent le cas échéant trouver des applications en chimie fine.



**Figure 8.** Synthèse des complexes MOF-BINAP de Ru(II) et de Rh(0).

### I.1.2. Les cyclodextrines

Très utilisées en chimie supramoléculaire en tant que récepteurs moléculaires, les cyclodextrines (CDs) (Figure 9), sont des oligosaccharides cycliques constitués de 6, 7 ou 8 unités glucose liées entre elles par des liaisons  $\alpha$ -(1,4)-glucosidiques pour les plus courantes d'entre elles<sup>[25]</sup> (Figure 10). Ce sont des produits naturels peu coûteux, hydrosolubles, non toxiques, facilement fonctionnalisables et commercialement disponibles. Elles ont été fréquemment utilisées en tant qu'enzymes artificielles, séparateurs chiraux, capteurs chimiques et excipients médicamenteux en raison de leur capacité à former des complexes d'inclusion

avec une grande variété de molécules hydrophobes en milieu aqueux, notamment en milieu physiologique.<sup>[26]</sup>

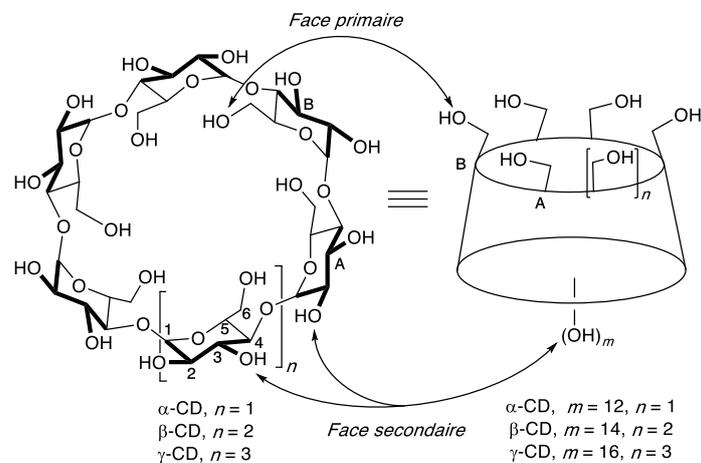


Figure 9. Deux représentations différentes de CD.

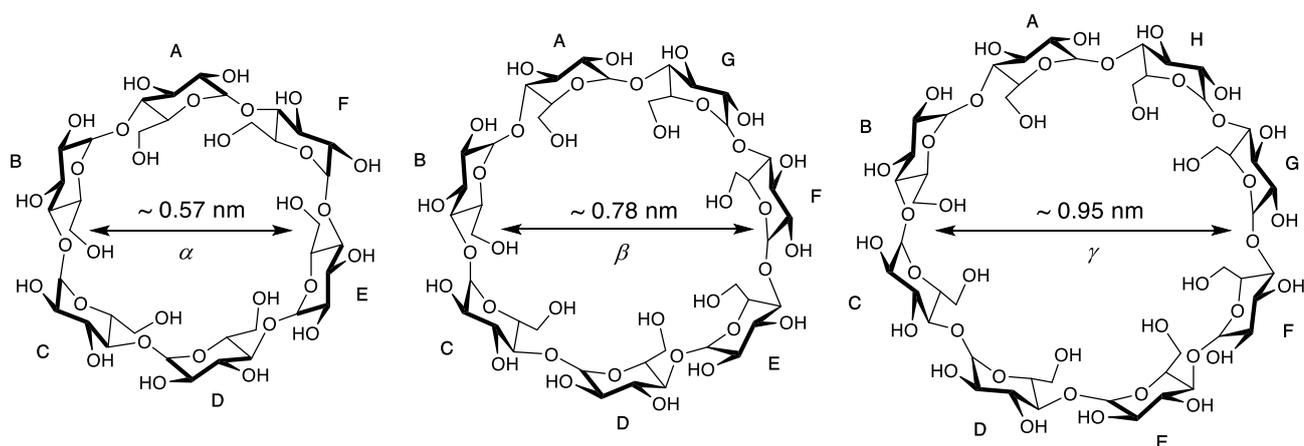


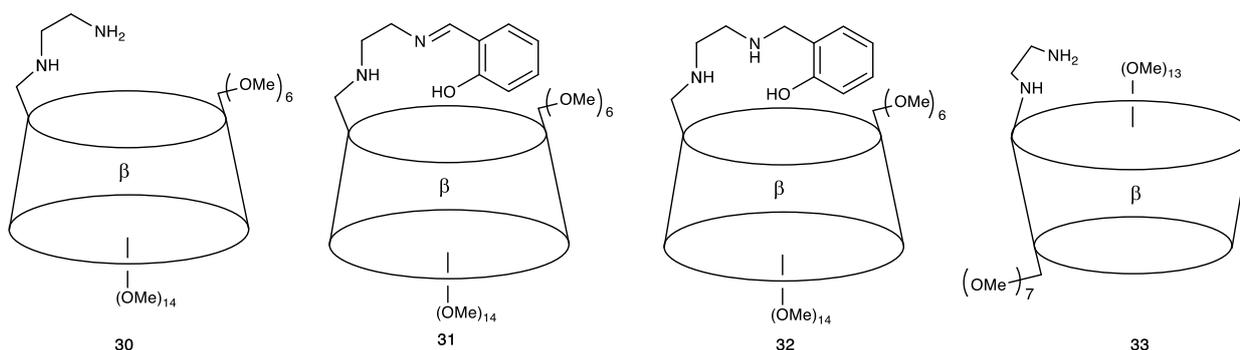
Figure 10. Structures et dimensions des CD les plus courantes.

### I.1.2.1 Catalyse métallique asymétrique en milieu aqueux

Les propriétés réceptrices exceptionnelles des CD ont été fréquemment utilisées pour réaliser des réactions métallocatalytiques sélectives, notamment énantiosélectives, dans l'eau.<sup>[27]</sup> Dans ce milieu, le substrat hydrophobe est piégé dans la cavité CD et il n'est pas nécessaire d'avoir des atomes donneurs et donc un centre catalytique orientés vers l'intérieur de la cavité avant coordination du substrat. Bien que pouvant dans certains cas être utilisées à

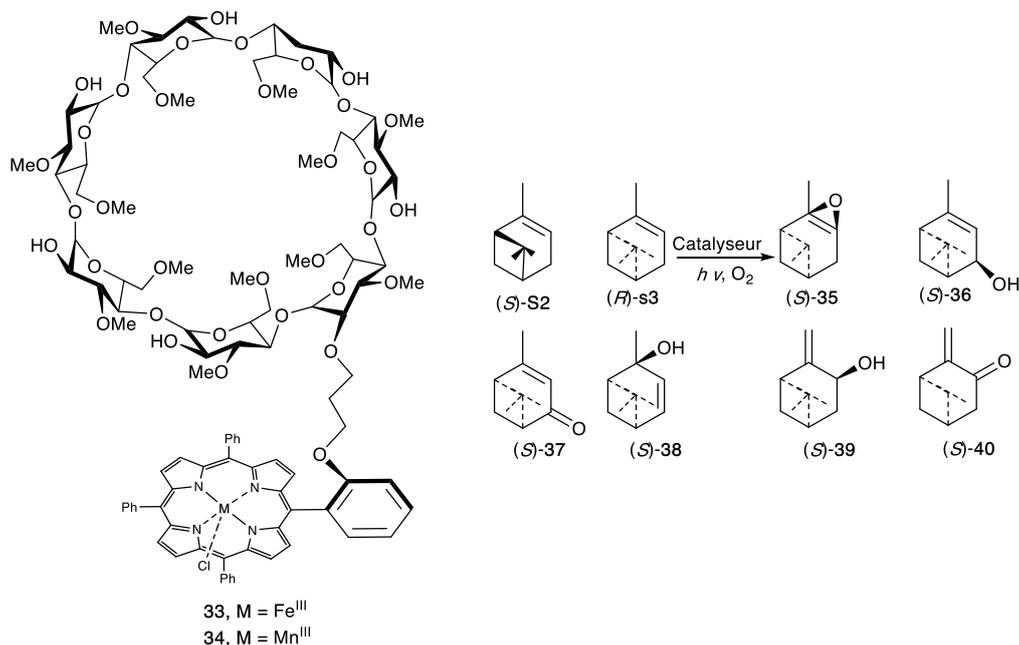
l'état natif ou persubstituées par des groupements non coordinants, la plupart des systèmes catalytiques existants comprennent des CD modifiées, dans lesquelles un ou plusieurs sites catalytiques a (ont) été greffés sur la plateforme macrocyclique. De nombreux chimistes ont fait le choix d'utiliser des CD mono- et disubstituées hydrosolubles afin de préserver leurs propriétés réceptrices dans l'eau. Parmi les chimistes les plus actifs dans ce domaine, on peut citer Breslow<sup>[28]</sup>, Bols<sup>[29]</sup>, Woggon<sup>[30]</sup>. L'introduction d'atomes donneurs de différente nature sur des positions bien définies de la plateforme macrocyclique permet de complexer un grand nombre de métaux de manière plus ou moins rigide en fonction de la nature chélatante ou non des ligands synthétisés. Contrairement aux CD natives, de nombreuses CD modifiées peuvent le cas échéant être mises en oeuvre en milieu organique car en général plus lipophiles que leurs homologues naturels, mais dans ce cas, il est préférable d'orienter l'(es) atome(s) donneur(s) orienté(s) vers l'intérieur de la cavité afin de placer le substrat coordonné au métal au centre de la cavité et ce afin d'obtenir des sélectivités intéressantes. Dans cette revue de la littérature, nous nous limiterons aux ligands cavitaires à visée catalytique, c'est-à-dire à des CD comprenant un ou plusieurs atomes donneurs capables de coordonner un centre catalytique.

Dès 1995, des cyclodextrines modifiées ont été utilisées en tant que ligands chiraux pour l'oxydation asymétrique supramoléculaire de thioéthers<sup>[31]</sup> par l'eau oxygénée catalysée par le molybdène. Ces systèmes présentent un bras diamine (**30** et **31**), diaminophénol (**32**) ou encore iminoaminophénol (**33**) susceptibles de coordonner le molybdène en solution aqueuse. Une fois complexé, ces fragments d'une grande mobilité ne permettent pas de positionner de manière rigide le substrat thioéther par rapport au centre catalytique, ce qui limite considérablement leur portée en catalyse asymétrique, des excès énantiomériques modérés (jusqu'à 60 % ee) ayant été observées quelles que soient les conditions catalytiques utilisées (milieu homogène : H<sub>2</sub>O/MeOH ou hétérogène : H<sub>2</sub>O pur).



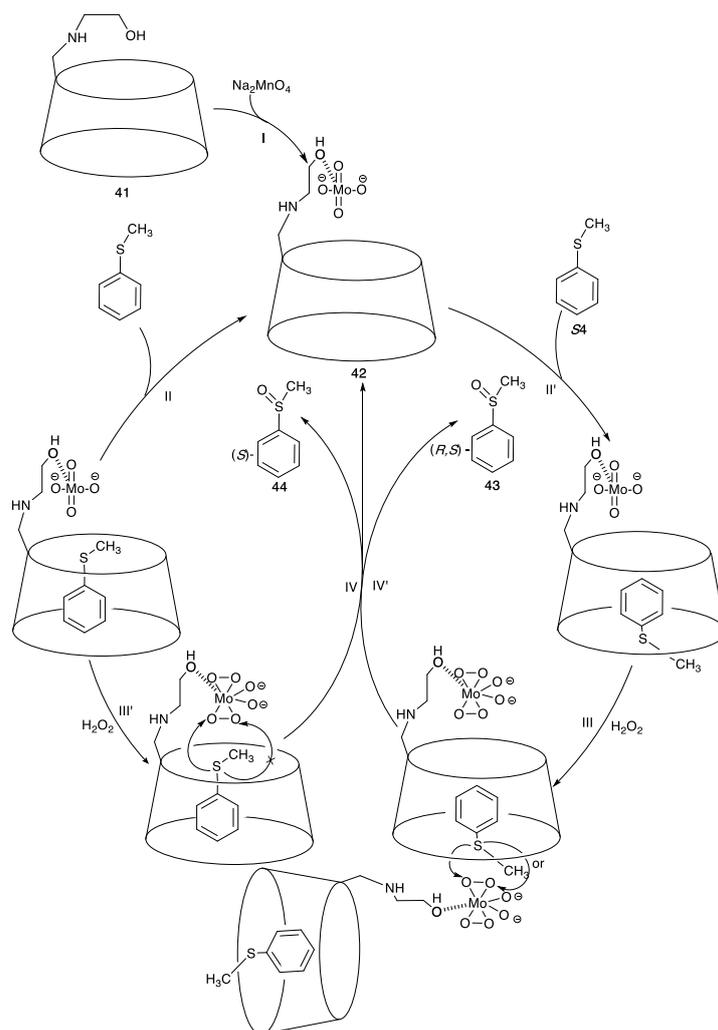
**Figure 11.** Ligands chiraux  $\beta$ -CD présentent un bras diamine (**30** et **33**), diaminophénol (**32**) ou encore iminoaminophénol (**31**).

Weber et *coll.*<sup>[32]</sup> ont synthétisé deux porphyrines de fer(III) (**33**) et de manganèse(III) (**34**) mono-liées de manière covalente à la face secondaire d'une  $\beta$ -CD 2,6-perméthylée. Ces deux complexes se comportent comme des catalyseurs de photooxydation de l' $\alpha$ -pinène par l'oxygène moléculaire et peuvent être considérés comme des analogues d'enzymes de type cytochrome P-450. Toutefois, comme les réactions ont été réalisées en milieu organique, parfois dans des solvants très peu polaires comme le benzène, il est peu probable que la réaction catalytique implique la présence d'un complexes d'inclusion entre le substrat et la molécule hôte. Plusieurs produits d'oxydation (Figure 12) ont été isolés présentant des ee variables, car ceux présentant les ee les plus faibles ne proviennent pas de l'oxydation photocatalysée mais d'une autoxydation. Un ee maximum de 67% a été atteint pour l'oxyde d' $\alpha$ -pinène (époxyde) avec le photocatalyseur 33 sous irradiation lumineuse ( $h\nu > 350$  nm) en présence de 2-méthypyridine comme ligand auxiliaire. Lorsque la métalloporphyrine n'est pas liée à la cyclodextrine de manière covalente, les ee des produits sont beaucoup plus faibles, ce qui démontre que les deux fragments agissent de manière concertée dans le système hybride.



**Figure 12.** Porphyrines de fer(III) (33) et de manganèse(III) (34) mono-liées à la face secondaire d'une  $\beta$ -CD 2,6-perméthylée et leur utilisation en photooxydation de l' $\alpha$ -pinène.

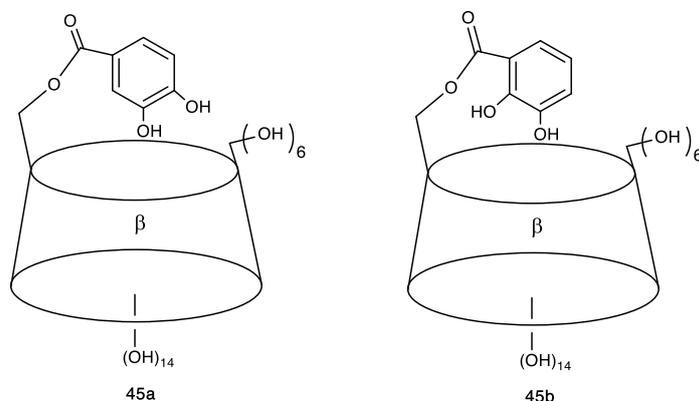
Plus récemment, Ji et *coll.*<sup>[33]</sup> ont synthétisé des ligands similaires caractérisés par la présence de bras aminoalcools de différentes longueurs et nature sur une plateforme  $\beta$ -CD polyhydroxylée. Ils ont également été utilisés pour réaliser l'oxydation asymétrique de composés soufrés dans l'eau. L'oxydation asymétrique du thioanisole a été retenue comme réaction modèle. Des ee modérés (jusqu'à 65 % ee) ont été atteints, ce qui pourraient être attribués aux deux modes de coordination différents de la  $\beta$ -cyclodextrine modifiée. La catalyse intramoléculaire est très énantiosélective et fournit majoritairement le (S)-méthylphényl sulfoxyde, tandis que le mode de coordination intermoléculaire est peu énantiosélectif et favorise le mélange racémique (R,S)-méthylphényl sulfoxyde. La coopération délicate entre les substituants et la cavité  $\beta$ -CD, joue un rôle important dans l'induction chirale des  $\beta$ -CD modifiées (Figure 13). En outre, l'énantiodiscrimination dans l'oxydation asymétrique du thioanisole catalysée par des  $\beta$ -CD modifiées a été étudiée par des calculs quantiques, qui ont fourni une explication rationnelle quant à l'origine de l'énantiosélectivité dans la réaction asymétrique.



**Figure 13.** Mécanisme proposé pour l'oxydation asymétrique du thioanisole.

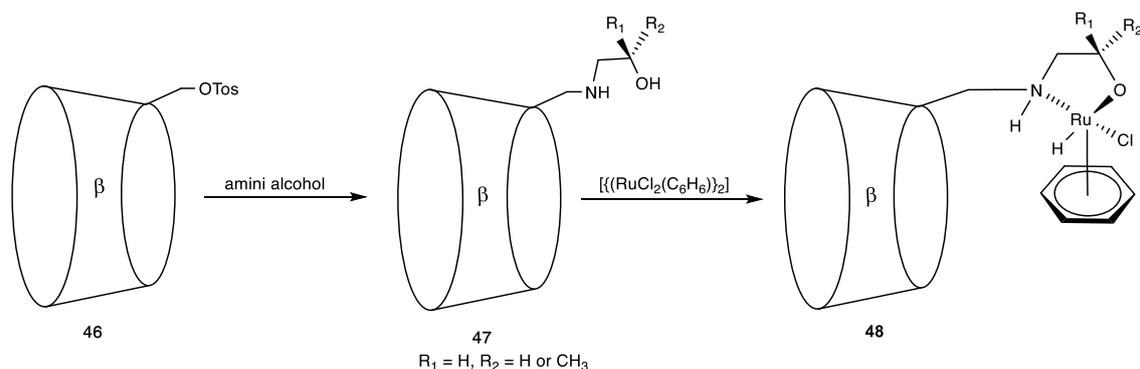
Dans un autre exemple de catalyse asymétrique d'oxydation de thioéthers aromatiques dans l'eau (pH 6) par des complexes de Mo(V) et de Cu(II) en présence d'eau oxygénée, Sakuraba et coll.<sup>[34]</sup> ont proposé l'utilisation de dérivés de  $\beta$ -CD présentant un fragment de type catéchol (groupements 2,3- ou 3,4-dihydroxy sur le cycle benzoate). De manière surprenante, les complexes de Mo(V) et Cu(II) fournissent des sulfoxydes (26 % - 65% ee) de configuration opposée. L'énantiosélectivité la plus élevée (65%) a été observée lors de l'oxydation du sulfure de butyle et de phényle par le complexe de Mo(V) dérivé de mono-6-*O*-(3,4-dihydroxybenzoyle)- $\beta$ -CD. La réaction fournit principalement le (*S*)-sulfoxyde avec un rendement chimique de 95%. Les auteurs ont également observé qu'en passant d'un ligand 2,3-dihydroxybenzoyle à un ligand 3,4-dihydroxybenzoyle, on assiste à une inversion de configuration dans les sulfoxydes formés et ce quel que soit le métal utilisé (Cu(II) ou Mo(V))

ce qui implique des processus d'énantiodiscrimination radicalement différents pour les deux types de ligands.



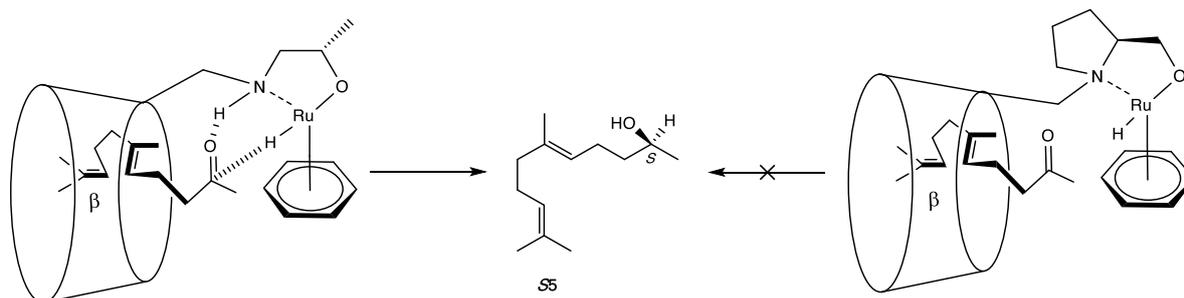
**Figure 14.** Ligands chiraux  $\beta$ -CD présentent un 2,3-dihydroxybenzoyle (**45a**) à un ligand 3,4-dihydroxybenzoyle (**45b**).

Woggon et coll.<sup>[30]</sup> ont également tiré profit des propriétés réceptrices des mêmes ligands aminoalcools pour synthétiser des complexes de ruthénium hydrosolubles. Ces derniers agissent comme des catalyseurs supramoléculaires de réduction énantiosélective de cétones aromatiques et aliphatiques. La synthèse des complexes de Ru(II) utilisés est illustrée dans la Figure 15.



**Figure 15.** Synthèse de complexes de Ru (II) des  $\beta$ -cyclodextrines (CD).

Dans ces réactions, les excès énantiomériques atteignent 97% avec des rendements acceptables compris entre 51 % et 90 %. Il convient de noter, que l'utilisation du complexe cyclodextrine-prolinol-Ru en tant que catalyseur potentiel a échoué, montrant l'importance du groupement NH dans le transfert d'hydrogène vers le carbonyle. Le mécanisme de la réaction d'hydrogénation est présenté ci-dessous (Figure 16).

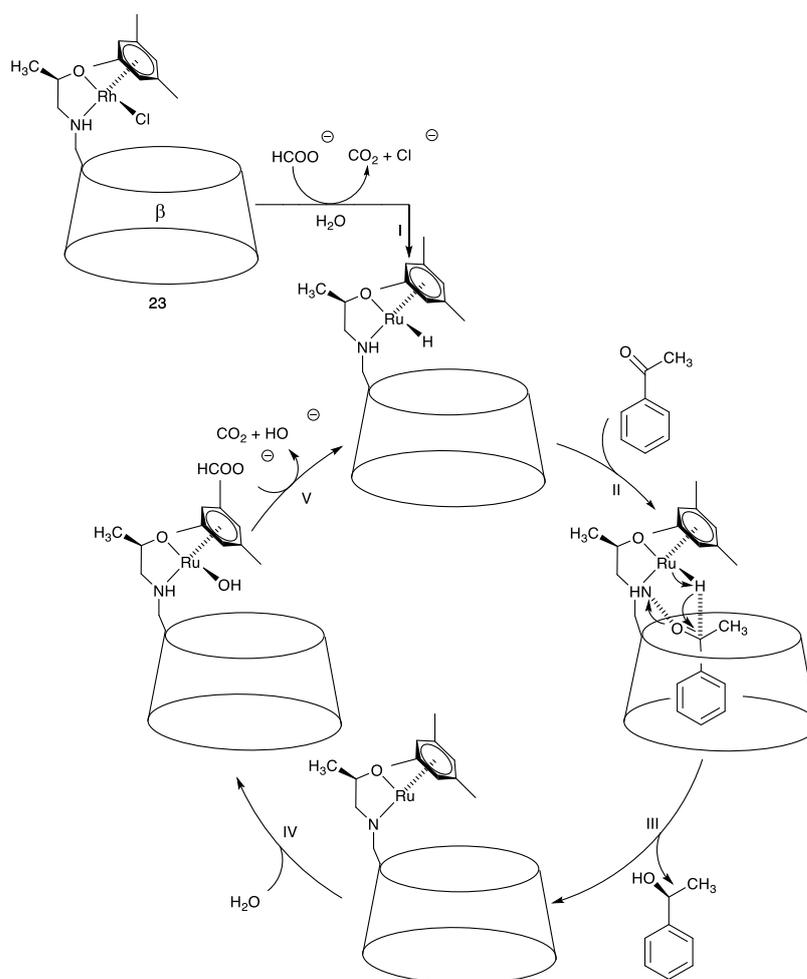


**Figure 16.** Mécanisme postulé du transfert d'hydrogène de l'intermédiaire Ru-hydrure vers la fonction cétone du géranyle encapsulé dans une  $\beta$ -CD modifiée.

### I.1.2.2. Catalyse métallique asymétrique en milieu organique

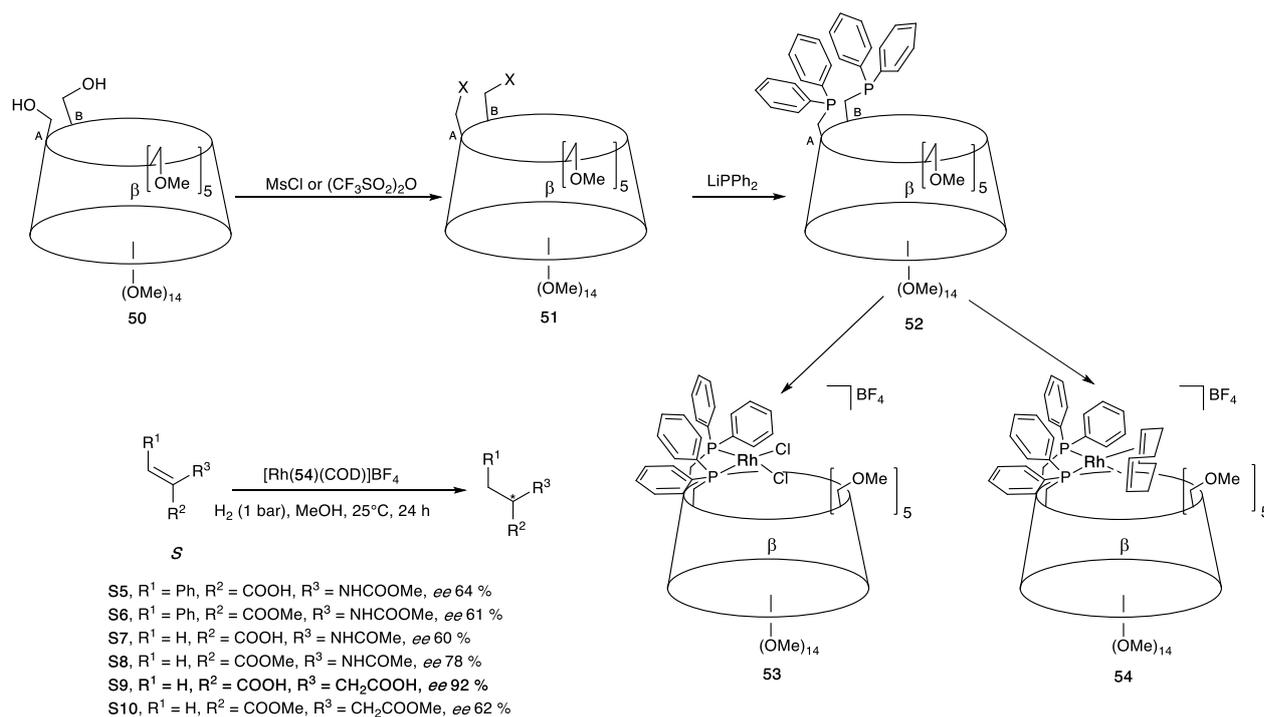
De nombreuses CD modifiées ont également été utilisées en milieu organique. Dans ce cas, le confinement du métal est assuré par un ou plusieurs atomes donneurs pointant vers l'intérieur de la cavité.

Ji et coll.<sup>[35]</sup> ont proposé une série de catalyseurs obtenus à partir de  $[\text{RuCl}_2(\text{benzène})]_2$  et  $[\text{RuCl}_2(\text{mésitylène})]_2$  et de huit ligands aminoalcools dérivés de  $\beta$ -CD, précédemment utilisés pour l'oxydation de thioéthers<sup>[34]</sup>, pour réduire de manière énantiosélective des cétones aromatiques. Les auteurs ont mis en évidence l'importance du volume des ligands arène sur l'énantiosélectivité dans l'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone. L'énantiosélectivité augmente lorsque le ligand arène passe du benzène au mésitylène qui présente un plus grand volume. Cette observation s'explique par l'augmentation de l'encombrement stérique autour de l'ion métallique qui inhibe l'hydrogénation catalytique intermoléculaire peu énantiosélective au profit de l'hydrogénation intramoléculaire décrite dans la figure 17. Dans le cas de la métallo CD obtenue à partir de  $[\text{RuCl}_2(\text{mésitylène})]_2$ , des ee de l'ordre de 76% ee élevés ont pu être atteints pour la réduction de l'acétophénone et jusqu'à 80 % pour la réduction du 2-acétylnaphtalène.



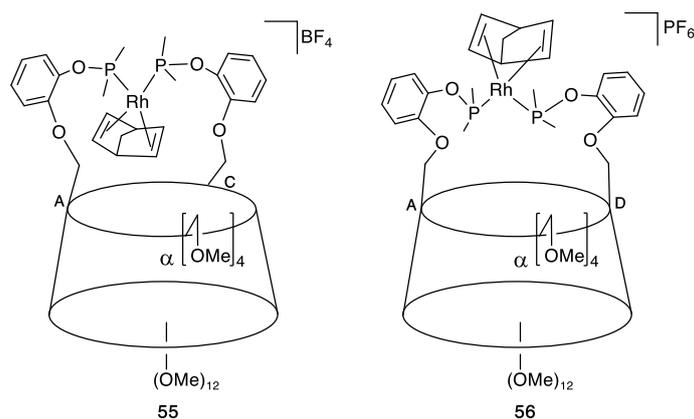
**Figure 17.** Cycle catalytique proposé pour l'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone par le complexe de Ru(II) (49).

Jia et coll.<sup>[36]</sup> ont synthétisé deux complexes de rhodium (53 et 54) et à partir de 6<sup>A</sup>,6<sup>B</sup>-bis(diphénylphosphino)-6<sup>A</sup>,6<sup>B</sup>-dideoxy-β-CD perméthylées (Figure 18). Le complexe [Rh(COD)52] (54) s'est révélé actif en catalyse d'hydrogénation d'acides carboxyliques insaturés (acides α-acétamidocinnamique, α-acétamidoacrylique et itaconique) ainsi que leurs esters méthyliques avec des rendements optiques atteignant 92% de ee. L'origine de l'énantiodiscrimination n'a pas pu être clairement établie dans ces systèmes qui sont les premiers catalyseurs asymétriques impliquant des phosphinoCD. En particulier, la position du centre métallique par rapport à la cavité n'a pas été identifiée. Compte tenu des ee élevés observés, il est probable que la réaction catalytique se produise à l'intérieur de la cyclodextrine où les interactions stériques entre substrat et cavité sont importantes.



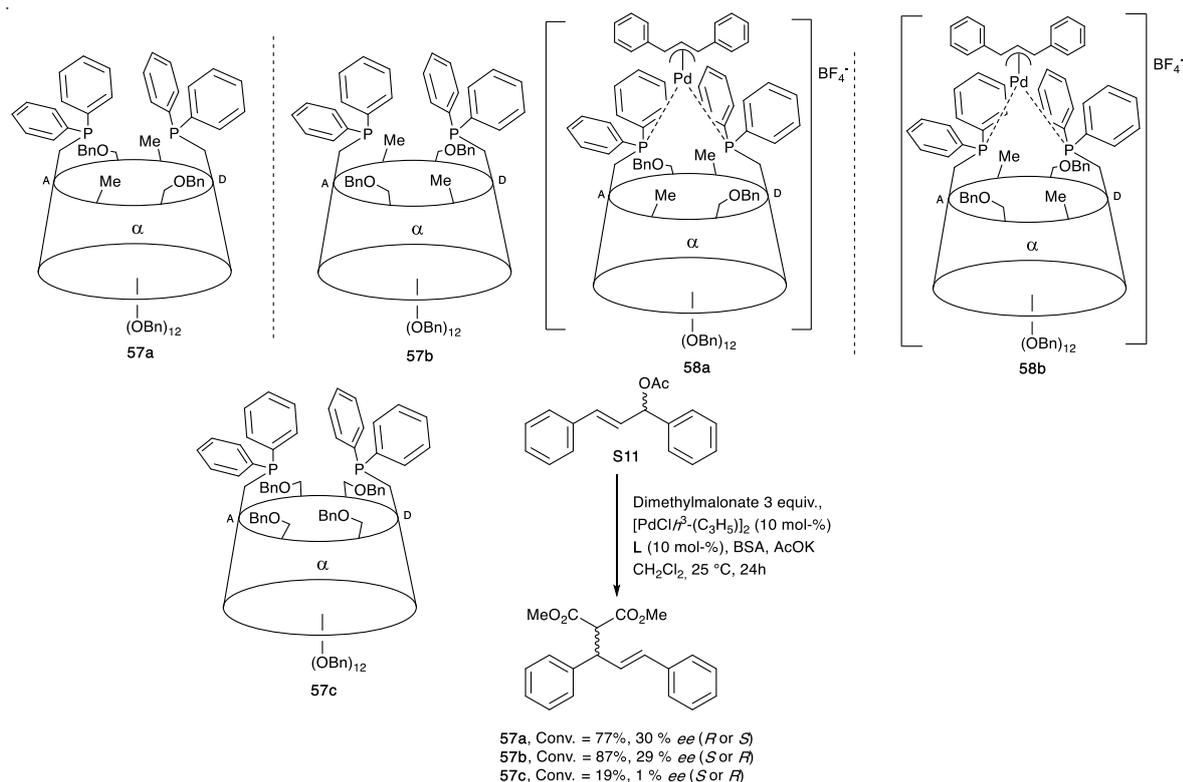
**Figure 18.** Synthèse du complexe de rhodium avec la 6<sup>A</sup>-6<sup>B</sup>-bis (diphénylphosphino) -6<sup>A</sup>, 6<sup>B</sup>-didésoxy-perméthylée-β-cyclodextrine.

Armspach et Matt<sup>[37]</sup> ont synthétisé des analogues diphosphite des complexes derhodium précédents et ce en séries AC et AD et en version α-CD. De tels complexes ont été **utilisés** pour catalyser l'hydroformylation de l'oct-1-ène et l'hydrogénation de l'itaconate de diméthyle. Les excès énantiomériques ont été uniquement mesurés pour la 2<sup>ème</sup> réaction (Figure 19). Il s'avère que le complexe AD **56** est beaucoup moins actif en hydrogénation d'oléfines que son régioisomère AC **55** et que l'analogue AB β-CD **54** décrit par Jia, probablement en raison d'un encombrement stérique très important empêchant le substrat d'accéder au centre catalytique. Par ailleurs, le complexe **55** fournit des *ee* significativement supérieurs au complexe **54** lors de l'hydrogénation de l'itaconate de diméthyle (84 % (*R*) vs 62 % (*S*)) qui plus est avec une inversion de sélectivité. Les auteurs ont prouvé que la présence de complexes chélates est indispensable à l'énantiodiscrimination car seuls les complexes chélates préalablement isolés ont fourni des résultats satisfaisants et non les complexes formés « in situ » par ajout de précurseur métallique au ligand avant la mise en œuvre de la réaction catalytique.



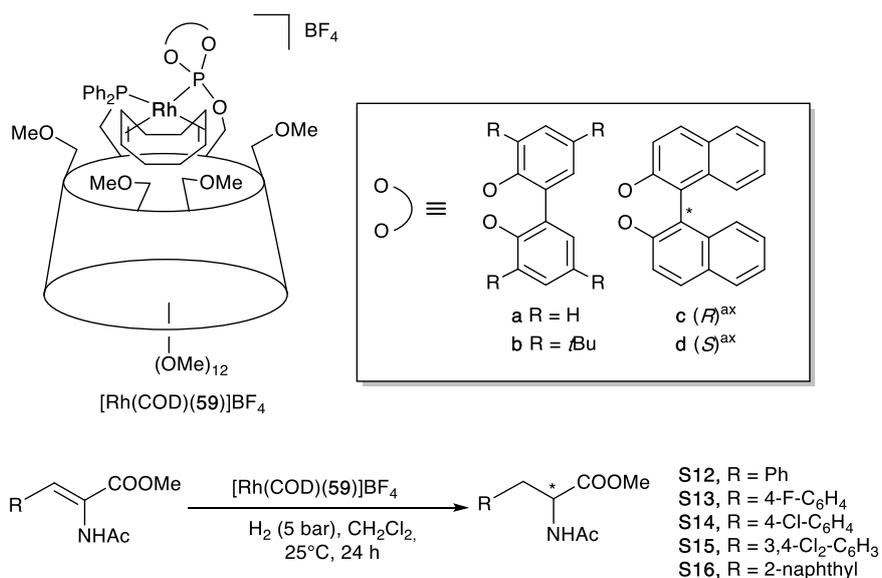
**Figure 19.** Synthèse de complexes de Ru des  $\alpha$ -cyclodextrines (CD).

Sollogoub et *coll.*<sup>[38]</sup> ont synthétisé deux ligands diphosphines régioisomériques **57a** et **57b** à partir de plateformes CD hétéro-trifonctionnalisées. En raison de la chiralité inhérente imposée par la disposition particulière des différents substituants sur le macrocycle, ces composés se comportent comme des énantiomères en accord avec les spectres de dichroïsme circulaire de leurs complexes respectifs de palladium (**57a** et **57b**) qui présentent des effets Cotton opposés dans la région au-delà de 350 nm, celle qui correspond aux transitions d-d du métal. Cette caractéristique a amené les auteurs à qualifier les deux composés de pseudo-énantiomères. Sans surprise, ils conduisent à des énantiosélectivités opposées, mais qui restent cependant faibles (30% ee) dans une réaction de Tsuji-Trost impliquant l'acétate de 1,3-diphényle et l'anion diméthylmalonate. Ces résultats montrent qu'une double déprotection régiosélective de CD donne accès à des pseudo-énantiomères à partir du seul énantiomère naturel de la CD.



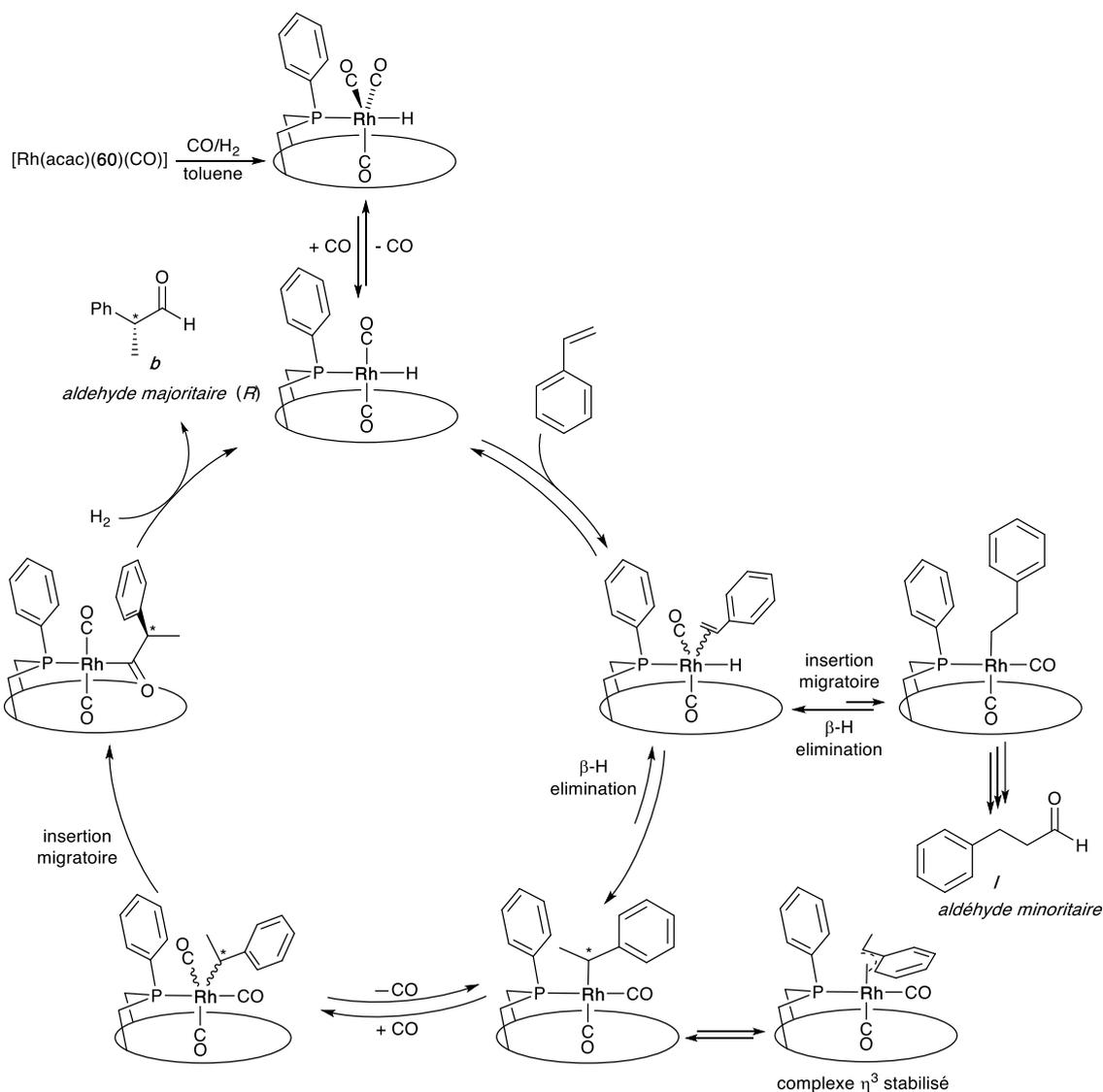
**Figure 20.** Réaction de Tsuji-Trost (L<sub>1</sub>(**57a**) et L<sub>2</sub>(**57b**) CD induisent des énantiosélectivités opposées).

D'autres complexes de ce type ont été synthétisés par Armspach et Matt.<sup>[39]</sup> à partir de quatre ligands hybrides phosphane-phosphite obtenus par fonctionnalisation régiosélective des unités glucoses A et B d'une  $\alpha$ -cyclodextrine perméthylée. Comme dans les composés précédents, la cavité CD possède une chiralité inhérente en plus de celle liée à la présence de carbones asymétriques et du fragment atropoisomérique en raison de la nature différente des deux fragments coordinants. Les complexes de rhodium des CD ont été utilisés en hydrogénation asymétrique d'esters d' $\alpha$ -déhydroaminoacides et en hydroformylation du styrène. Une faible énantiodiscrimination a été observée dans le cas de complexes chélate très mobiles, tandis que les plus rigides d'entre eux fournissent des valeurs de *ee* atteignant 92%. Par ailleurs, le catalyseur d'hydrogénation le plus performant est celui dans lequel les deux composants chiraux, CD et (*S*)-binaphtyle, se comportent de manière synergique. Le catalyseur **59b** qui ne comporte que la CD comme unité chirale engendre des *ee* de l'ordre de 50 % en hydroformylation du styrène, une valeur élevée pour un ligand phosphine-phosphite dérivé d'hydrate de carbone. Avec un rapport l/b de 0.3, les régiosélectivités observées sont typiques de ligands P(III) bidentes.



**Figure 21.** Hydrogénation asymétrique catalysée par le rhodium d'oléfines prochirales avec des ligands hétérobidentes phosphine-phosphite.

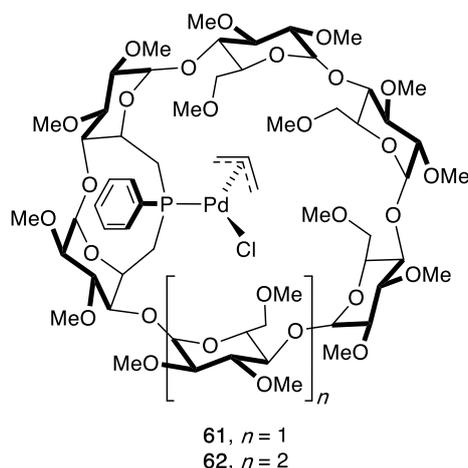
Des catalyseurs bien plus performants en termes de régio- et d'énantiosélectivité ont été décrits par Armspach et Matt.<sup>[37]</sup> Contrairement aux ligands précédents, il s'agit de monophosphines confinantes favorisant la formation de complexes monophosphine avec de nombreux métaux de transition dont le rhodium. Ce mode de coordination inédit est à l'origine de la très haute régiosélectivité en faveur du régioisomère branché lors de l'hydroformylation du styrène ce qui n'est pas le cas en présence de catalyseurs asymétriques plus classiques à base de diphosphines chirales. Par ailleurs, le caractère confinant du ligand chiral est à l'origine d'énantiosélectivités parmi les plus élevées pour un système catalytique reposant sur la CD comme unique source de chiralité (Figure 22). A ce jour, ce système s'avère être le plus performant en termes de régio- et d'énantiosélectivité combinées.



**Figure 22.** Cycle catalytique de l'hydroformylation asymétrique du styrène en présence de complexes de rhodium(I) monophosphine dérivés de cyclodextrines.

Takeuchi et coll.<sup>[1]</sup> ont montré que des complexes de Pd(II) monophosphine cationiques **61** et **62** respectivement dérivés des ligands HUGPHOS 1 et 2 catalysaient la polymérisation du styrène sous atmosphère de monoxyde de carbone. Le polymère formé est optiquement actif car présentant des fragments énanti-résolus dans une chaîne globalement atactique. De manière remarquable, la formation de ce polymère optiquement actif ne nécessite pas l'utilisation d'un comonomère chiral mais résulte d'une homopolymérisation du styrène. A noter que le monoxyde de carbone n'est pas inséré dans la chaîne en croissance même sous forte

pression de CO mais permet d'inhiber la  $\beta$ -élimination, allongeant ainsi la taille des macromolécules. Ces résultats illustrent parfaitement l'impact considérable et inédit du confinement du centre métallique sur la réaction de polymérisation, notamment en matière d'induction asymétrique.



**Figure 23.** Synthèse des complexes de Pd(II) allyl monophosphine **61** et **62**, dérivés de ligands HUGPHOS.

En 2013, Sollogoub et *coll.*<sup>[40]</sup> ont synthétisé une nouvelle famille de CD benzylés comprenant une anse carbène N-hétérocyclique (NHC) ainsi leur complexes de Cu(I), Ag(I) et Au (I), respectivement **63**, **64**, **65**, **66** et **67** avec des rendements allant de 46% à 67%. Ils ont ensuite étudié des réactions de cycloisomérisation asymétrique d'1,6-énynes catalysées par les complexes d'or **66** et **67** (Figure 24) et ont obtenus de bons rendements en produit bicyclique (Figure 25) avec des énantiosélectivités prometteuses (respectivement des ee allant de 43 à 59%). Des travaux complémentaires sur ces systèmes ont été publiés par Sollogoub et *coll.*<sup>[41]</sup> en 2017. En effet plus de 17 complexes métalliques dérivés de ligands NHC confinants dérivés de CD ont ainsi été synthétisés. Les auteurs ont montré que le positionnement précis d'une anse carbénique au-dessus de la CD conduisait à des poches métallisées de formes variées. Les composés ont ensuite été utilisés comme catalyseurs dans des réactions de cycloisomérisation de 1,6-énynes. La taille et la forme de la cavité ont un impact important sur les sélectivités de taille de cycles et d'énantiosélectivités. Une différence spectaculaire de régiosélectivité entre les  $\alpha$ - et les  $\beta$ -CD a ainsi été mise en évidence lors d'une cycloisomérisation de 1,6-énynes conduisant à des cycles à 5 ou 6 chaînons (Figure 25). En termes d'induction asymétrique, il a été possible d'atteindre des ee de 80 % avec un dérivé de  $\beta$ -CD. Ces résultats illustrent le

potentiel en termes d'induction asymétrique que ces pré-catalyseurs chiraux peuvent avoir pour des réactions asymétriques réputées difficiles.

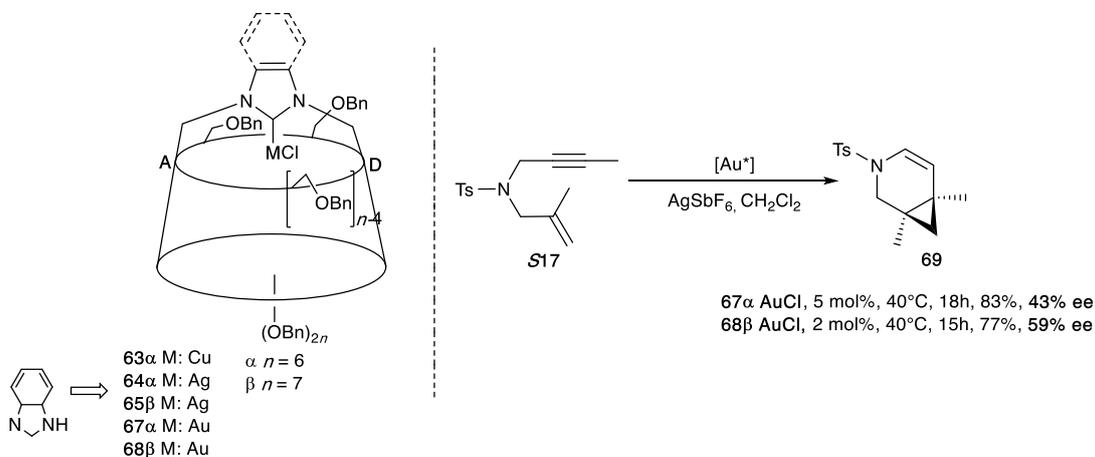


Figure 24. Synthèse des complexes NHC-AuCl CD, réactions catalysées par l'or.

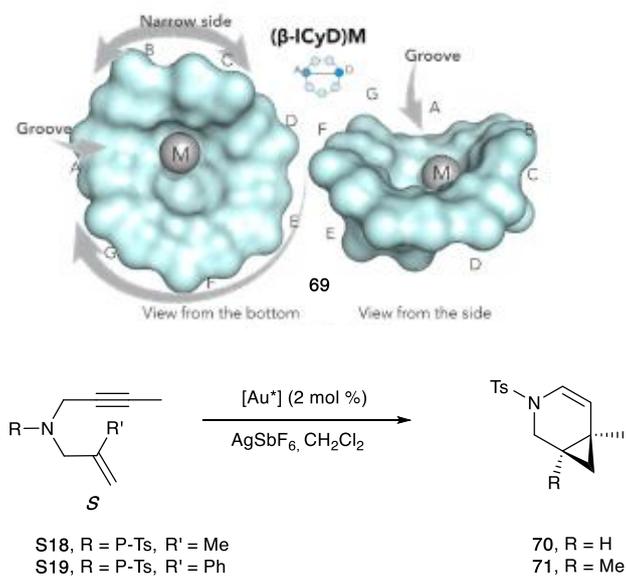


Figure 25. Cycloisomérisation énantiosélective d'1,6- enynes catalysées par l'or.

### I.3. Conclusion

Le positionnement d'un centre métallique dans un environnement fortement confiné permet de contrôler sa première sphère de coordination et donc d'altérer profondément ses propriétés catalytiques. En raison de leur capacité à encapsuler le centre métallique, les ligands macrocycliques confinants sont parmi les ligands les performants pour créer cet environnement contraint comme le montrent les nombreux exemples présentés ci-dessus et que l'on retrouve dans les métalloenzymes. Cette caractéristique est particulièrement importante en catalyse asymétrique où l'énantiodiscrimination repose sur des différences d'énergie très faibles. Les réactions métallocatalysées asymétriques les plus ardues sont celles dans lesquelles ce processus se déroule à l'arrière du centre métallique, c'est à dire à l'opposé de la liaison métal-ligand. On se retrouve dans ce cas de figure en catalyse de l'or(I) dont les variantes asymétriques sont peu nombreuses et relativement récentes. Ce n'est qu'en 2013 que les premiers exemples de cycloisomérisation asymétrique de 1,6-énynes catalysées par un complexe d'or(I) comprenant un ligand cavitaire chiral ont été décrits. Malheureusement, la présence de groupements benzyle sur la structure macrocyclique de type cyclodextrine ralentit considérablement la réaction en raison d'un encombrement stérique important. Afin d'augmenter la portée de ce type de complexes d'or(I), notamment en catalyse asymétrique, nous avons conçu de nouvelles métallocyclodextrines stériquement moins encombrées construites sur une plateforme CD perméthylée. L'ensemble de ces composés ont ensuite fait l'objet d'une étude catalytique systématique portant sur deux réactions de cycloisomérisation de 1,6-énynes, l'une d'entre elles étant asymétrique.

## I.4 References

- [1] M. Jouffroy, D. Armspach, D. Matt, K. Osakada, D. Takeuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8367-8370.
- [2] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.
- [3] T. Dang, H. Kagan, *J. Chem. Soc.* **1971**, 481-481.
- [4] C. Gutsche in Stoddart J F. Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry, Vol. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, **1998**.
- [5] H. Dodziuk, Cyclodextrins and their complexes: chemistry, analytical methods, applications, John Wiley & Sons, 2006.
- [6] K. Kano, M. Kondo, H. Inoue, H. Kitagishi, B. Colasson, O. Reinaud, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6353-6360.
- [7] D. Coquière, J. Marrot, O. Reinaud, *Chem. Commun.* **2006**, 3924-3926.
- [8] S. Li, W. C. Purdy, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1457-1470.
- [9] Z. Juvancz, J. Szejtli, *Trends Anal. Chem.* **2002**, *21*, 379-388.
- [10] a) J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1825-1845; b) E. M. Del Valle, *Process biochemistry* **2004**, *39*, 1033-1046.
- [11] a) C. García-Simón, R. Gramage-Doria, S. Raoufmoghaddam, T. Parella, M. Costas, X. Ribas, J. N. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2680-2687; b) T. Gadzikwa, R. Bellini, H. L. Dekker, J. N. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2860-2863.
- [12] a) C. D. Gutsche, R. Muthukrishnan, K. H. No, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2213-2216; b) R. Muthukrishnan, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3962-3964.
- [13] a) J. Vicens, V. Böhmer, Calixarenes: a versatile class of macrocyclic compounds, Springer Science & Business Media, 2012; b) C. Gutsche, RSC, Cambridge 1998; c) W. Śliwa C. Kozłowski, Synthesis, Properties, Applications 2009.
- [14] A. Zinke, E. Ziegler, *Chem. Ber.* **1944**, *77*, 264-272.
- [15] Pappalardo, S.; Caccamese, S.; Giunta, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7747-7750.
- [16] Luo, J.; Zheng, Q.-Y.; Chen, C.-F.; Huang, Z.-T. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5917-5928.
- [17] C. Dieleman, S. Steyer, C. Jeunesse, D. Matt, *Dalton Trans.* **2001**, 2508-2517.
- [18] P. Nandi, A. Solovyov, A. Okrut, A. Katz, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2492-2495.

- [19] A. Karpus, O. Yesypenko, V. Boiko, R. Poli, J. C. Daran, Z. Voitenko, V. Kalchenko, E. Manoury, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 3386-3394.
- [20] a) D. Savoia, A. Gualandi, H. Stoeckli-Evans, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3992-3996; b) J. Gao, A. E. Martell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2795-2800; c) K. Tanaka, S. Hachiken, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2533-2536.
- [21] J. Gao, A. Martell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2801-2806.
- [22] A. Gualandi, L. Cerisoli, H. Stoeckli-Evans, D. Savoia, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3399-3408.
- [23] J. M. Falkowski, T. Sawano, T. Zhang, G. Tsun, Y. Chen, J. V. Lockard, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5213-5216.
- [24] a) J. H. Cavka, S. Jakobsen, U. Olsbye, N. Guillou, C. Lamberti, S. Bordiga, K. P. Lillerud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13850-13851; b) M. Kandiah, M. H. Nilsen, S. Usseglio, S. Jakobsen, U. Olsbye, M. Tilset, C. Larabi, E. A. Quadrelli, F. Bonino, K. P. Lillerud, *Chem. Mater.* **2010**, 22, 6632-6640.
- [25] K. C. Blanco, F. F. d. Moraes, N. S. Bernardi, B. Vettori, M. H. Palmuti, R. Monti, J. Contiero, *Czech J. Food Sci.*, **2014**, 48-53.
- [26] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045-2076.
- [27] Samadhan A. Jagtapa, E Monflier, Anne Ponchel, Bhalchandra M. Bhanagea, *MOL CATAL* **2017**, 436, 157-163.
- [28] R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997-2012.
- [29] Y. Zhou, E. Lindbäck, L. G. Marinescu, C. M. Pedersen, M. Bols, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 4063-4070.
- [30] A. Schlatter, M. K. Kundu, W. D. Woggon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6731-6734.
- [31] Marcella Bonchio, Tommaso Carofiglio, Fulvio Di Furia, Roberto Fornasier, *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (18), 5986-5988.
- [32] L. Weber, I. Imiolczyk, G. Haufe, D. Rehorek, H. Hennig, *Chem. Commun.* **1992**, 301-303.
- [33] H.-M. Shen, H.-B. Ji, *Carbohydr. Res.* **2012**, 354, 49-58.
- [34] H. Sakuraba, H. Maekawa, *J. Incl Phenom. Macrocycl. Chem.* **2006**, 54, 41-45.
- [35] H.-M. Shen, H.-B. Ji, *Tetrahedron.* **2013**, 69, 8360-8367.
- [36] Y. T. Wong, C. Yang, K.-C. Ying, G. Jia, *Organometallics.* **2002**, 21, 1782-1787.

- [37] a) M. Jouffroy, R. Gramage-Doria, D. Sémeril, D. Armspach, D. Matt, W. Oberhauser, L. Toupet, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2388; b) M. Jouffroy, R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Sémeril, W. Oberhauser, D. Matt, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3937-3940.
- [38] S. Guieu, E. Zaborova, Y. Blériot, G. Poli, A. Jutand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int.* **2010**, *122*, 2364-2368.
- [39] M. Jouffroy, D. Sémeril, D. Armspach, D. Matt, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6069-6077.
- [40] M. Sollogoub, M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouriès-Mansuy, J. P. Goddard and L. Fensterbank, *Angew. Chem. Int.* **2013**, *125*, 7354-7359.
- [41] M. Sollogoub, P. Zhang, C. Tugny, J. M. Suárez, M. Guitet, E. Derat, N. Vanthuyne, Y. Zhang, O. Bistri, V. Mouriès-Mansuy, M. Ménand, *Chem.* **2017**, *3*, 174-191.

---

## Chapitre II :

Synthèse et caractérisation de nouveaux sels de benzimidazolium dérivés de cyclodextrines méthylées; étude de leurs propriétés réceptrices vis-à-vis d'anions de taille moyenne.

---

## Chapitre II

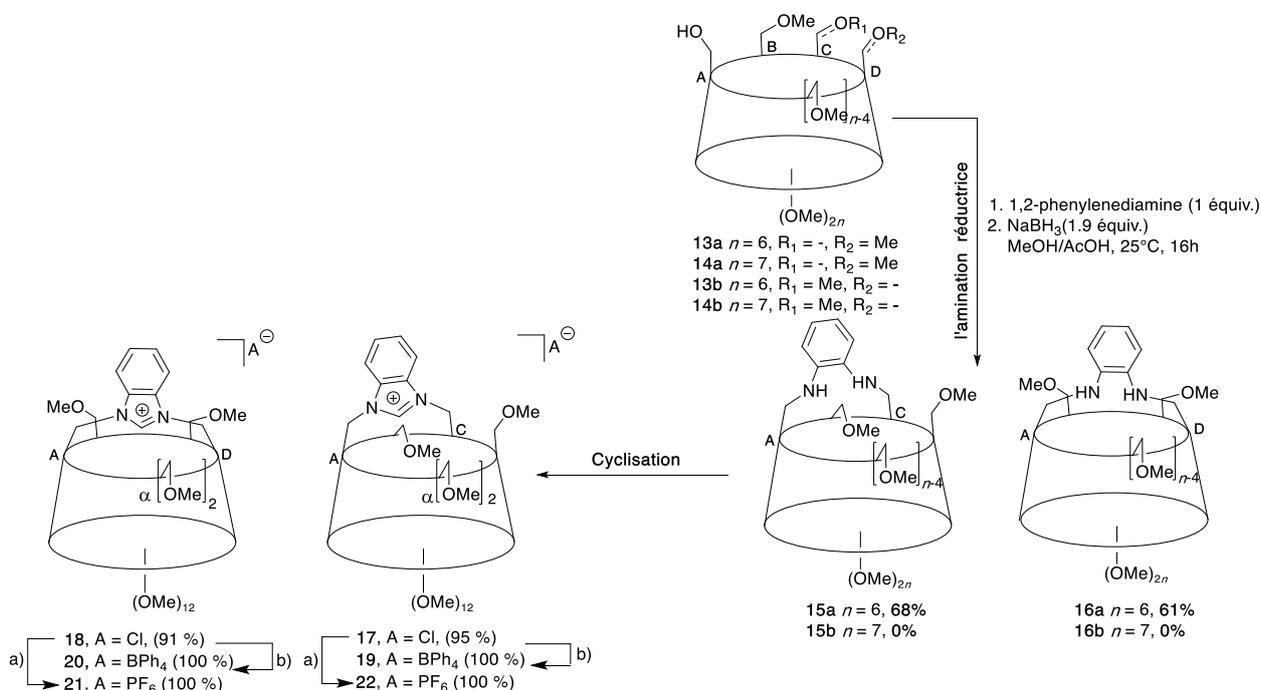
### Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

<b>Sommaire-Chapitre II.....</b>	<b>38</b>
<i>Résumé .....</i>	<b>40</b>
<b>II.1. Introduction .....</b>	<b>41</b>
<b>II.2. Résultats et discussions .....</b>	<b>43</b>
<b>II.2.1 Pontage direct des cyclodextrines méthylées par une unité benzimidazolium.....</b>	<b>43</b>
<b>II.2.2 Pontage indirect de cyclodextrines méthylées par une unité benzimidazolium.....</b>	<b>45</b>
➤ II.2.2.1 Synthèse des dialdéhydes de cyclodextrines méthylées.....	47
➤ □ Réaction d'oxydation de Swern.....	47
➤ II.2.2.2 Synthèse de cyclodextrines pontées par une unité 1,2 - phénylènediamine.....	49
➤ □ Amination réductrice.....	49
➤ II.2.2.3.a Synthèse des chlorures de benzimidazolium (cyclisation).....	50
➤ II.2.2.3.b Synthèse des tétraphénylborates de benzimidazolium 19 et 20.....	52
➤ II.2.2.3.c Synthèse des hexafluorophosphates de benzimidazolium 21 et 22.....	53
<b>II.3 Conclusion.....</b>	<b>59</b>
<b>II.4 Experimental part .....</b>	<b>59</b>
II.4.1 General methods .....	59
II.4.2 General procedure for determining the glucose units linked by a given capping unit <sup>[10]</sup> .....	60
II.4.3 Synthesis and characterization .....	61
II.4.4 X-ray crystallographic data of 18 .....	72
II.4.5 X-ray crystallographic data of 21 .....	74
II.5 Références.....	76

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

### Résumé

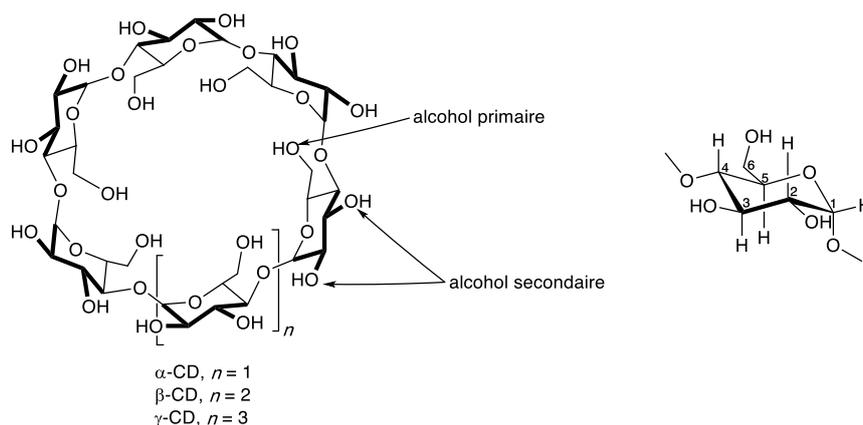
Deux régioisomères d' $\alpha$ -CD perméthylée respectivement difonctionnalisés en AC et en AD ont été pontés par une anse benzimidazolium. La réaction de pontage consiste en une réaction d'amination réductrice impliquant une CD perméthylée disubstituée par des groupements aldéhydes positionnés sur la face primaire et l'*o*-phénylènediamine. Les diamines secondaires de symétrie  $C_1$  (AC) et  $C_2$  (AD) qui en résultent ont été obtenus avec de bons rendements (> 60 %). Ces composés azotés donnent lieu à une réaction de cyclisation quasiment quantitative en présence de l'orthoformiate d'éthyle et de HCl conc. (37%) qui conduit à des CD pontées par une anse benzimidazolium. La méthodologie de pontage détaillée dans ce chapitre fournit de biens meilleurs rendements que le pontage direct entre une CD diméthylée et le benzimidazole (< 30 %). L'échange de l'anion chlorure par d'autres anions tels que  $PF_6^-$  et  $BPh_4^-$  a pu être réalisé par métathèse. Lorsque ces anions sont capables de former des liaisons hydrogène faibles avec des protons intra-cavitaires de la CD comme  $Cl^-$  ou  $PF_6^-$ , ils se retrouvent inclus dans la cavité aussi bien en solution qu'à l'état solide, ce qui n'est pas le cas d'anions plus gros et incapables de former des liaisons hydrogène comme  $BPh_4^-$ .



*Résumé de la représentation générale du protocole de synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium*

## II.1. Introduction

À la fin du XIXe siècle, Villiers signala pour la première fois l'existence d'un nouveau type d'oligosaccharides naturels non réducteurs.<sup>[1]</sup> Environ une décennie après cette première étude, les mêmes composés ont été isolés par Schardinger qui s'est rendu compte que la substance décrite par Villiers était en réalité un mélange de deux composés différents qu'il a appelés  $\alpha$ -dextrine et  $\beta$ -dextrine.<sup>[2]</sup> Trente ans plus tard, Freudenberg a réussi à établir sa structure cyclique  $\alpha$ -(1→4), d'où son nom actuel de cyclodextrine CD.<sup>[2c]</sup> Les recherches sur la production enzymatique de CD pures menées dans les années 50 par French<sup>[3]</sup> et Cramer<sup>[4]</sup> ont ouvert la voie à l'étude de leurs propriétés supramoléculaires remarquables. Même si certaines CDs contiennent plus de huit unités de glucose, les plus courantes et utiles d'entre elles sont celles comprenant une cavité chirale bien définie, à savoir l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -CD (Figure 1).<sup>[5]</sup>



**Schéma 1.** Structure des CD natives et numérotation des atomes dans une unité glucose.

La présence d'un grand nombre de groupes hydroxyle sur leur surface rend les CD solubles dans l'eau. Le caractère hydrophobe de l'intérieur de leur cavité est responsable de l'inclusion d'une grande variété de composés hydrophobes, principalement organiques, en solution aqueuse. Cette propriété supramoléculaire, qui est conservée dans de nombreuses CD modifiées chimiquement, a été largement exploitée en reconnaissance moléculaire,<sup>[6]</sup> en catalyse biphasique,<sup>[7]</sup> en chimie supramoléculaire,<sup>[8]</sup> en vectorisation de médicaments<sup>[9]</sup> et dans de nombreuses autres applications. Plus récemment, la possibilité de greffer des fonctions spécifiques sur des positions données du macrocycle CD, modifiant ainsi ses propriétés d'inclusion, a conduit à des développements prometteurs dans des domaines tels que la chimie

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

de coordination<sup>[10],[11]</sup>, la catalyse organique (mimiques d'enzymes)<sup>[10]</sup> et la catalyse métallique, y compris dans leur version asymétrique.

Trois types de groupes hydroxyle sont présents dans chaque unité glucose CD : un alcool primaire en position 6 et deux secondaires en positions 2 et 3 (Schéma 1). Les alcools secondaires sont tous situés sur le bord le plus large, appelé face secondaire, tandis que les alcools primaires parsèment le bord le plus étroit appelé face primaire. Tous les groupes hydroxyle ne se comportent pas de la même manière, les primaires<sup>[12]</sup> étant plus facilement fonctionnalisables que les secondaires<sup>[13]</sup> en raison de leur plus grande réactivité. Tandis que nombres de méthodes de différenciation des hydroxyles primaires<sup>[14]</sup> ont été mises au point<sup>[15]</sup>, quelques méthodes de différenciation des hydroxyles secondaires ont prouvé leur efficacité, principalement pour la synthèse d'espèces di- et tétrasubstituées.<sup>[16]</sup>

L'incorporation d'atomes de phosphore et de soufre dans une matrice cyclodextrine méthylée a déjà été réalisée au sein de notre laboratoire. Celle-ci a conduit à l'obtention de ligands possédant des propriétés remarquables en catalyse asymétrique, notamment les ligands monophosphines introvertis synthétisés par Armspach et Matt.<sup>[17]</sup> Les équivalents carbène NHC hétérocycliques de ces phosphines permettraient d'obtenir également un confinement du centre métallique et donc de réaliser comme dans les exemples précédents des réactions catalytiques à l'intérieur de la cavité moléculaire.

Le pontage direct de CD benzylées par une anse coordinante de type carbène N-hétérocyclique (NHC) a été décrit en 2013.<sup>[18]</sup> Ce pontage ne semble pas fonctionner en version CD méthylées<sup>[19]</sup> qui sont pourtant des récepteurs bien plus intéressants du fait qu'elles sont solubles à la fois dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques. De plus, contrairement aux méthylées, les CD benzylées présentent un encombrement stérique très important ce qui a pour effet de ralentir considérablement les réactions se déroulant dans l'espace cavitaire, notamment catalytiques.

Le premier objectif de mon travail a donc été de développer une nouvelle voie de synthèse de CD à anse NHC plus performante que le pontage direct et adaptée aux CD

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

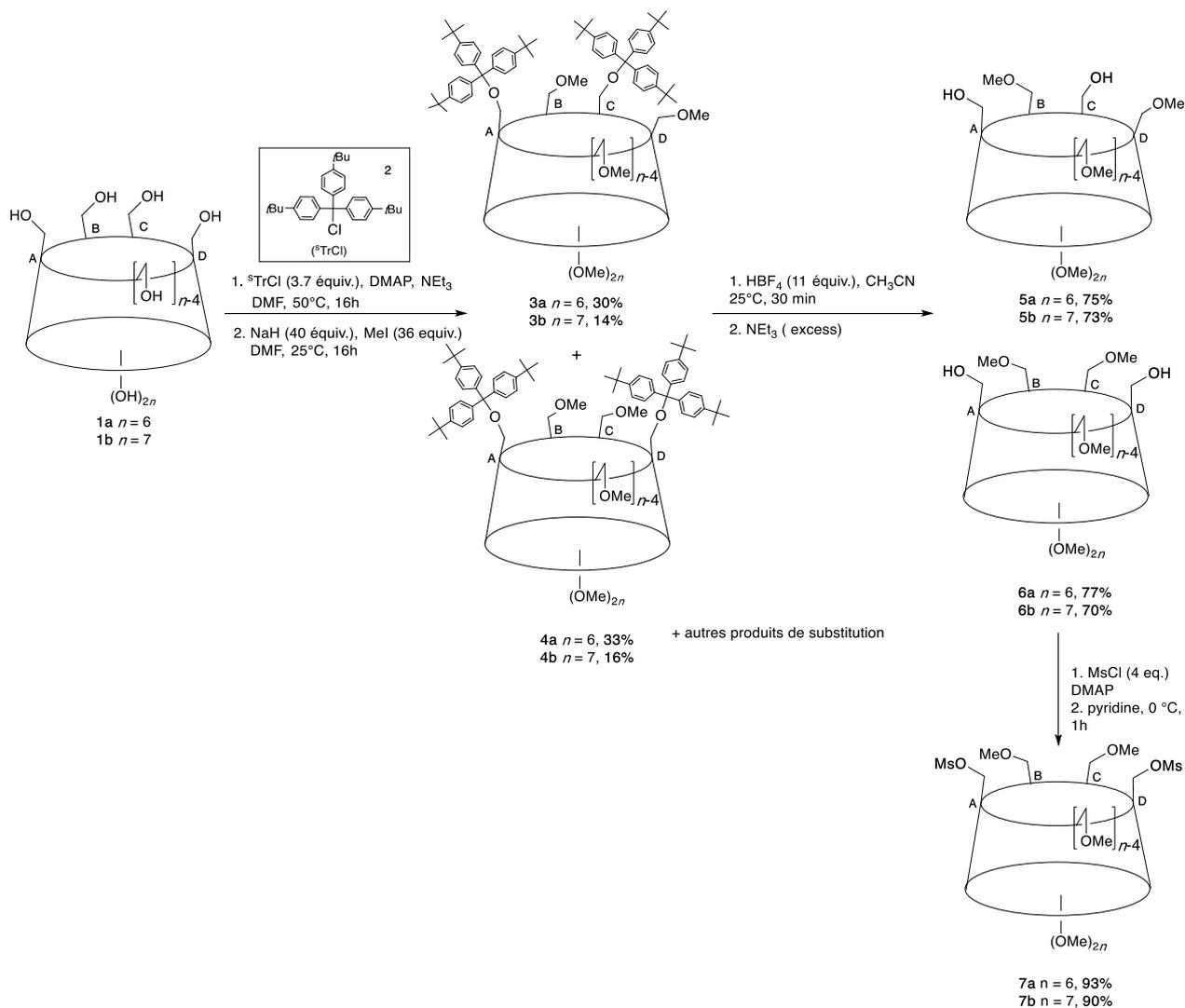
méthylées. A noter que le pontage direct, qui implique la réaction entre un dimésylate et l'imidazole ou le benzimidazole fournit des rendements faibles voire proches de zéro dans le cas du régioisomère AC.<sup>[19]</sup> Dans la suite de ce manuscrit, la lettre **a** représente une  $\alpha$ -CD tandis que la lettre **b** une  $\beta$ -CD.

### II.2. Résultats et discussions

#### II.2.1 Pontage direct des cyclodextrines méthylées par une unité benzimidazolium

S'inspirant directement des travaux de Sollogoub sur les CD NHC benzylées, la première méthode de pontage a été mise en œuvre au sein du LCIMC (Laboratoire de Chimie Inorganique Moléculaire et Catalyse) et a permis d'obtenir des CD pontées par une unité imidazolium et benzimidazolium avec des faibles rendements (< 30 %) et ce uniquement en positions A et D et en série  $\alpha$ -CD. Elle consiste à faire réagir de l'imidazole ou du benzimidazole avec un dimésylate dérivé d' $\alpha$ - ou de  $\beta$ -CD synthétisé selon la voie de synthèse détaillée dans le schéma 2 et mise au point au laboratoire dans les années 1990.

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium



**Sch\u00e9ma 2.** Synth\u00e8se des diols (**5**, **6**) et des dim\u00e9syles AD (**7a**, **7b**).

Il s'av\u00e8re que cette synth\u00e8se «directe» de rendement modeste (< 30%) n'est pas adapt\u00e9e au r\u00e9gioisom\u00e8re AC. Or, les complexes de carb\u00e8nes N-h\u00e9t\u00e9rocycliques d\u00e9riv\u00e9s de ces derniers pourraient \u00eatre plus int\u00e9ressants que leurs r\u00e9gioisom\u00e8res d'un point de vue catalytique de par leur dissym\u00e9trie plus marqu\u00e9e et de leur encombrement st\u00e9rique moindre, ce qui devrait, \u00e0 priori, conduire \u00e0 des r\u00e9actions \u00e0 la fois plus s\u00e9lectives et plus rapides.

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

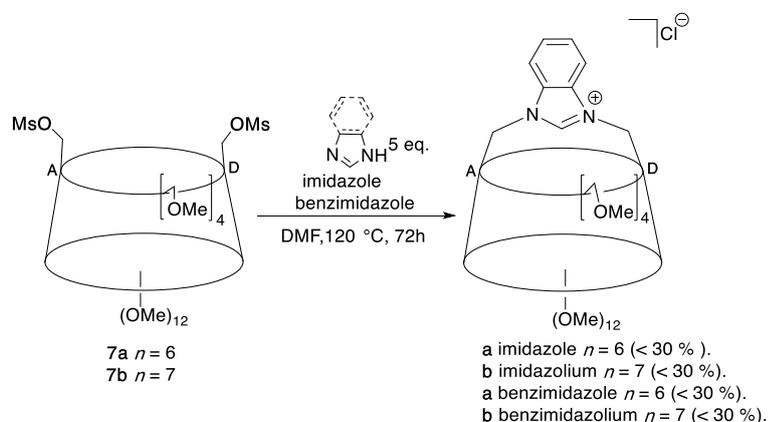


Schéma 3. Pontage direct d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -CD méthylées par l'imidazole et le benzimidazole.

### II.2.2 Pontage indirect de cyclodextrines méthylées par une unité benzimidazolium

Afin d'augmenter le rendement en sel d'imidazolium, nous avons décidé d'explorer des stratégies de pontage indirectes.

Une première voie de synthèse alternative devant permettre l'obtention du sel d'imidazolium a été envisagée et réalisée avant mon arrivée au laboratoire.<sup>[20]</sup> Il s'agissait de faire réagir l'*o*-phénylènediamine **8** avec le dimésylate **7a** obtenu à partir du diol **5** (Schéma 4) suivie d'une cyclisation en présence d'orthoformiate d'éthyle en milieu acide. Malgré les différentes conditions opératoires utilisées (différents solvants, bases, et températures), toutes les tentatives de pontage ont échouées.

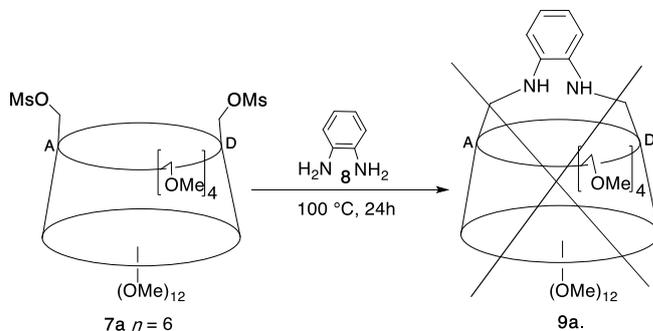
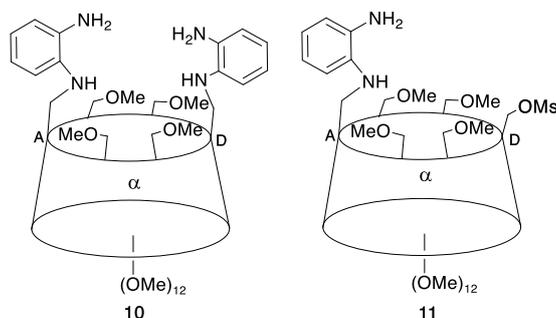


Schéma 4. Tentative de pontage des positions A et D de **7a** par l'*o*-phénylènediamine **8**

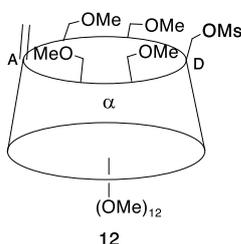
## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

Par ailleurs en l'absence de base et de solvant et dans l'*o*-phénylènediamine **8** pure (103°C), on obtient les deux CD **10** et **11** dans lesquelles un ou les deux mésylates ont été substitués par l'*o*-phénylènediamine.



**Schéma 5.** Produits obtenus par la réaction entre l'*o*-phénylènediamine et le dimésylate (AD)

Malheureusement, l'utilisation de bases fortes comme NaH et *n*-BuLi conduit au produit d'élimination **12**. (schéma 6)



**Schéma 6.** Produit d'élimination **12**

Compte tenu des tentatives de pontage infructueuses, nous avons prospecté une autre voie de synthèse indirecte de sels de benzimidazolium dérivés de cyclodextrines qui repose à nouveau sur l'obtention d'un intermédiaire 1,2-*o*-phénylènediamino et ce aussi bien en version AC que AD et en séries  $\alpha$ - et  $\beta$ -CD. La stratégie que nous avons adoptée repose sur l'oxydation des diols connus **5a**, **5b** et **6a**, **6b** en dialdéhydes (respectivement **13a**, **13b** et **14a**, **14b**) selon la réaction de Swern, suivie de l'amination réductrice de ces derniers en présence de 1,2-*o*-phénylènediamine. Cette étape clé devrait permettre d'obtenir des diamines macrocycliques (**15a**, **15b** et **16a**, **16b**) qui seront ensuite cyclisées en sels de benzimidazolium. Tous ces protocoles de synthèse sont détaillés dans le sous chapitre suivant.

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

### II.2.2.1. Synthèse des dialdéhydes de cyclodextrines méthylées

#### ➤ Réaction d'oxydation de Swern

L'oxydation de Swern est une oxydation douce, qui nous a permis d'oxyder les diols **5a**, **5b**, **6a** et **6b** respectivement en dialdéhydes **13a**, **13b**, **14a** et **14b** (schéma 7). Cette réaction nécessite l'utilisation de chlorure d'oxalyle ((COCl)<sub>2</sub>) afin d'activer le DMSO (diméthylsulfoxyde) à basse température (-78 °C). C'est la première fois que cette réaction a été mise en œuvre sur les diols **5a**, **5b**, **6a** et **6b**. Les résultats de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IR (bande à  $\nu = 1736 \text{ cm}^{-1}$  correspondant au carbonyle), micro-analyse et spectroscopie de masse, confirment que les produits souhaités ont bien été formés. Les rendements obtenus sont respectivement de 80%, 64%, 82% et 75%. A noter que les dialdéhydes n'ont été obtenus qu'après déshydratation des hydrates correspondants par distillation azéotrope d'un mélange toluène/eau à l'aide d'un appareil de Dean-Stark. A noter que les dialdéhydes précédents peuvent également être synthétisés par oxydation de Dess-Martin avec de bons rendements, comme l'a démontré Bols.<sup>[11g]</sup> sur des composés similaires.

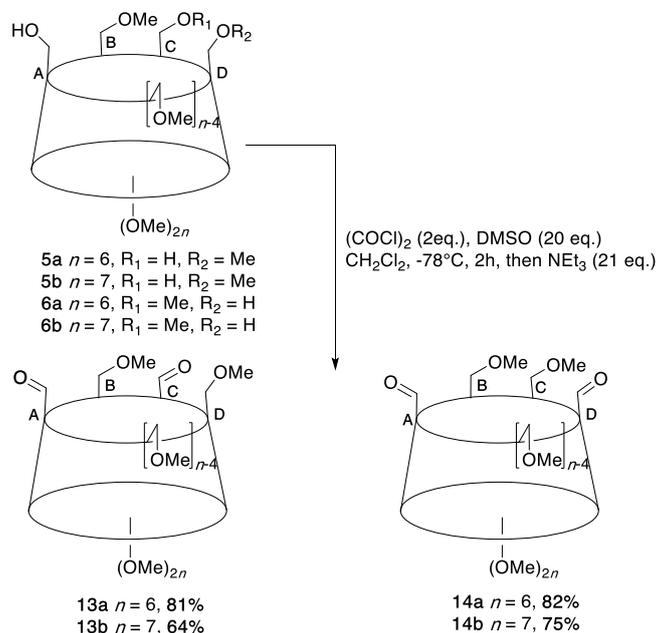


Schéma 7. Synthèse des dialdéhydes **13a**, **13b** et **14a**, **14b**.

A titre d'exemple, les spectres IR (Figure 2) et RMN <sup>1</sup>H (figure 3) du composé **13a** sont représentés ci-dessous.

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

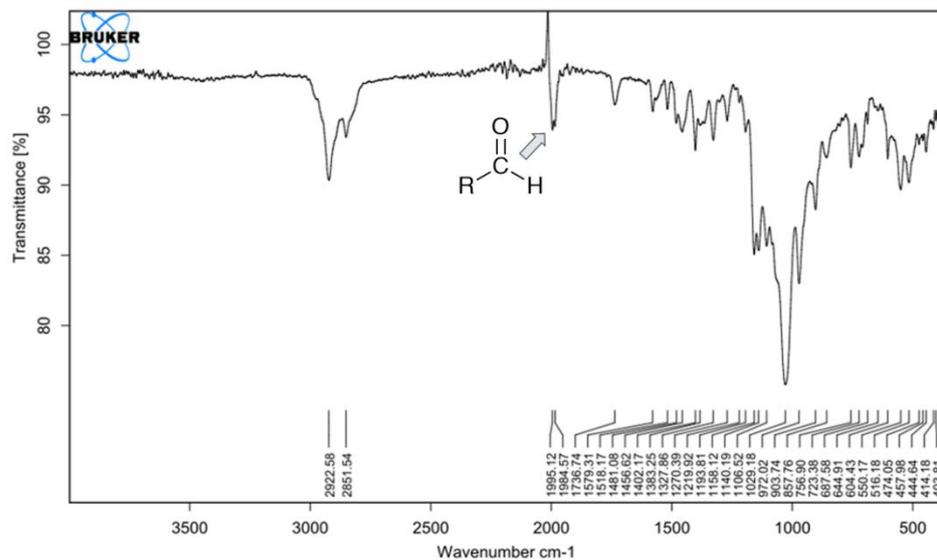


Figure 2. Spectre IR du dialdéhyde 13a

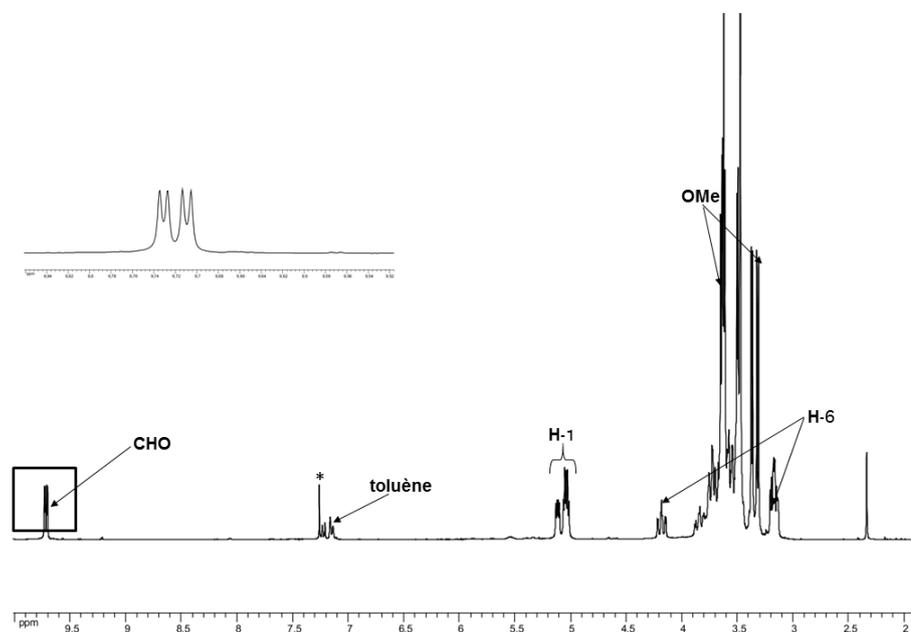


Figure 3. Spectre <sup>1</sup>H RMN de 19a (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz).

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

### II.2.2.2 Synthèse de cyclodextrines pontées par une unité 1,2-phénylènediamine

#### ➤ Amination réductrice

L'objectif ici était de synthétiser des diamines cycliques grâce à une réaction d'amination réductrice en faisant réagir un dialdéhyde dérivé de CD avec la 1,2-phénylènediamine en présence d'un agent réducteur : le cyanoborohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) dans un mélange méthanol-acide acétique ( $\text{MeOH}/\text{AcOH}$ ). Cette voie de synthèse a donc été testée sur les dialdéhydes **13a**, **13b**, **14a** et **14b** (Schéma 8).<sup>[21]</sup>

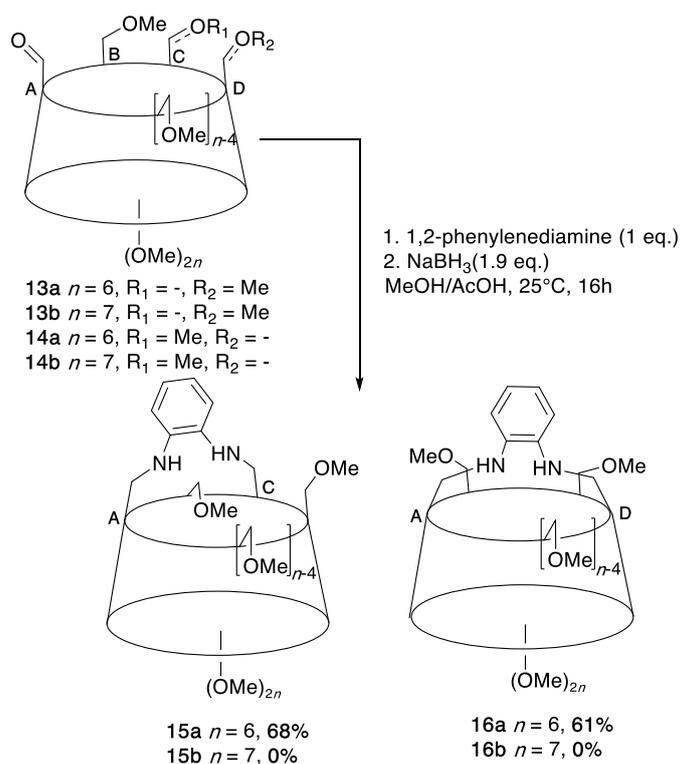
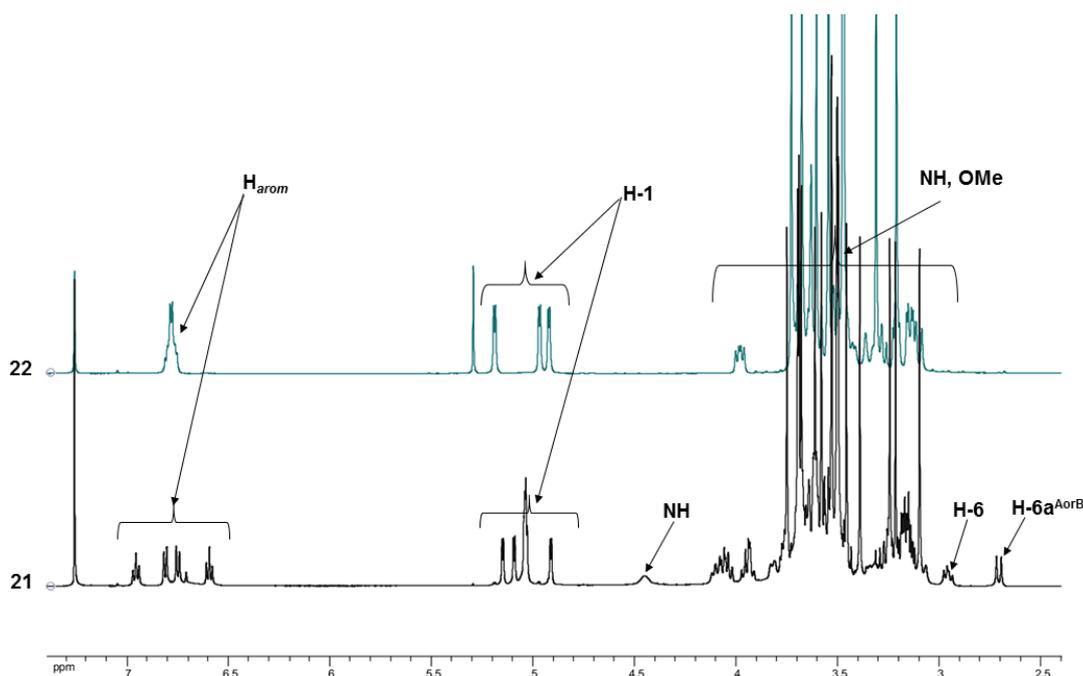


Schéma 8. Synthèse des diamines macrocycliques (**15a**, **15b**) et (**16a**, **16b**).

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

Dans le cas des  $\alpha$ -CD, les diamines pontantes **15a** et **16a** ont bien été obtenues respectivement avec des rendements de 68% et 61%. Cependant cette méthode ne fonctionne pas dans le cas des  $\beta$ -CD qui présentent une flexibilité plus grande et dont le pontage est plus aléatoire. Au contraire en série  $\alpha$ -CD, il semblerait qu'un seul diastéréoisomère se forme, ou alors plusieurs d'entre eux pourraient être en équilibre rapide à l'échelle du temps de la RMN en raison de l'inversion de l'azote.



**Figure 3.** Spectres  $^1\text{H}$  RMN des diamines **15** et **16** ( $\text{CDCl}_3$  à 300.1 MHz).

### II.2.2.3 Synthèse de cyclodextrines méthylées pontées par une unité de benzimidazolium

#### II.2.2.3.a Synthèse des chlorures de benzimidazolium (cyclisation)

La cyclisation des diamines pontées **15a** et **16a** se fait en présence d'orthoformiate d'éthyle ( $\text{HC}(\text{OEt})_3$ ) et d'acide chlorhydrique concentré ( $\text{HCl}$  37%) (Schéma 9) selon un protocole déjà utilisé pour d'autres diamines.<sup>[22]</sup> Ainsi les sels de benzimidazolium **17** et **18** ont obtenus avec des rendements respectifs de 91% et 94%, le contre-ion étant un chlorure. Le pic caractéristique du proton H-2 du cycle benzimidazolium ( $\delta = 9.95$  et  $10.2$  ppm

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

respectivement pour **17** et **18**) ainsi qu'un pic unique à  $m/z = 1279.60$  en ESI-MS correspondant au cation benzimidazolium permettent d'affirmer que ces nouveaux composés ont bien été synthétisés.

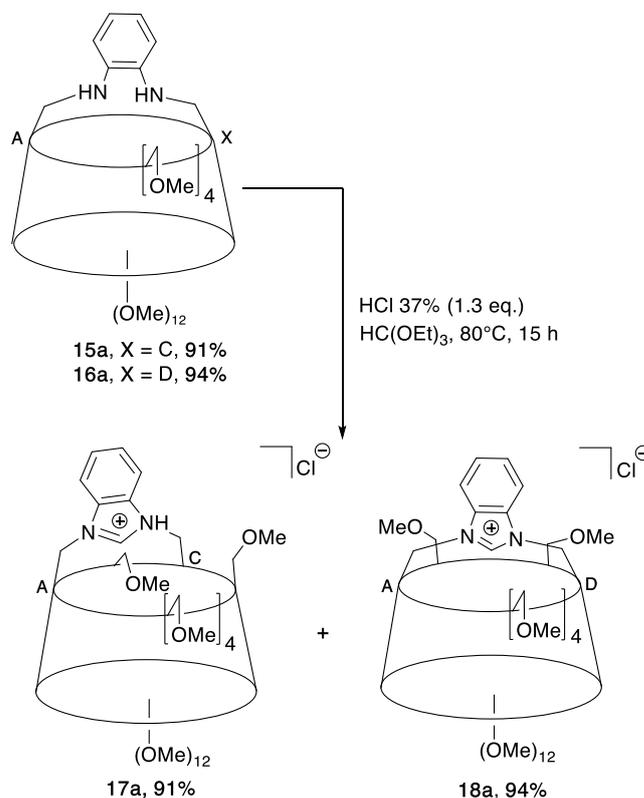
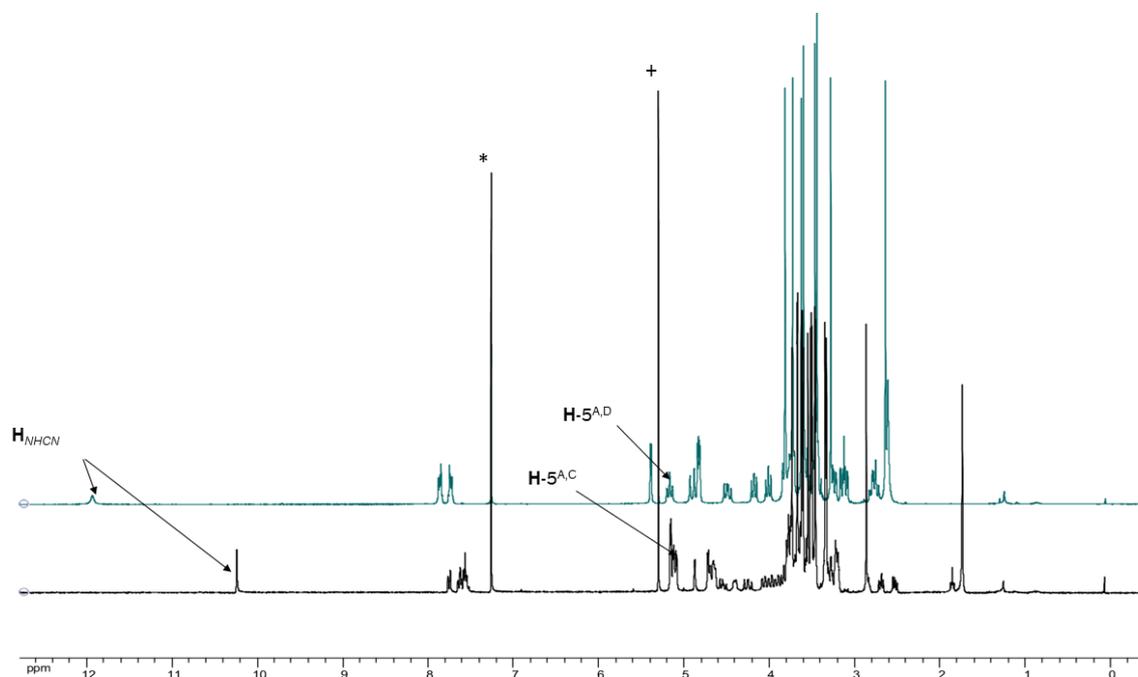


Schéma 9. Synthèse de chlorures benzimidazolium **17** et **18**.

De manière surprenante, les protons N-CH=N de ces chlorures de benzimidazolium résonnent dans CDCl<sub>3</sub> à des déplacements chimiques très différents. Alors que la valeur de déplacement chimique  $\delta$  pour **18** est typique d'une liaison hydrogène CH...Cl ( $\delta = 11,98$  ppm) impliquant le contre-anion chlorure,<sup>[23]</sup> celui de **17** est nettement plus blindé ( $\delta = 9,95$  ppm), probablement en raison de la présence d'une liaison hydrogène plus faible. Cependant, dans les deux sels, les protons intracavitaires H-5 appartenant aux unités de glucoses pontées, respectivement en A et C pour **17** et en A et D pour **18**, sont également déplacés vers les bas champs ( $\delta$  jusqu'à 5,02 ppm et 5,13 ppm respectivement pour **17** et **18**). Ceci est très probablement dû à l'inclusion de l'anion chlorure dans la cavité CD, une caractéristique confirmée par la structure moléculaire de **18** (vide infra). Le fait que le proton N-CH=N du benzimidazolium soit fortement déplacé vers les hauts champs dans **17** par rapport à celui de

**18** est probablement dû à une géométrie de l'unité benzimidazolium défavorable à la présence de liaisons hydrogène CH...Cl dans le régioisomère dissymétrique **18**.



**Figure 4.** Spectres  $^1\text{H}$  RMN des chlorures de benzimidazolium enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  à 300.1 MHz (+ :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  résiduel).

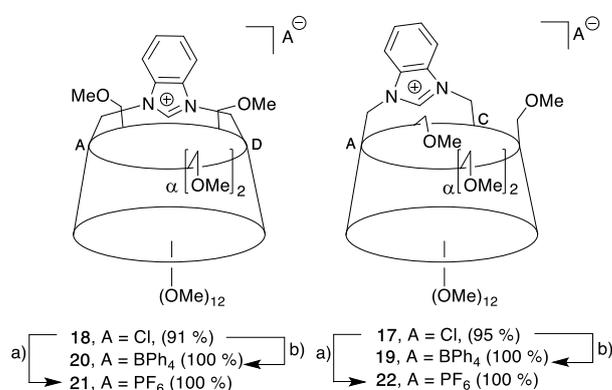
#### II.2.2.3.b Synthèse des tétraphénylborates de benzimidazolium **19** et **20**

Un échange de contre-ion (métathèse d'anions) a été réalisé afin d'obtenir un sel dont le contre-anion tétraphénylborate est trop grand pour être inclus dans la cavité. Le tétraphénylborate étant bien plus lipophile que le chlorure, il suffit de traiter une solution de sel de benzimidazolium **17** ou **18** dans un solvant organique ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaBPh}_4$  pour que seul le tétraphénylborate de benzimidazolium soit présent dans la phase organique. Une simple évaporation de cette dernière permet d'obtenir le sel pur. La présence du contre-ion tétraphénylborate a été confirmée par  $^1\text{H}$  RMN et  $^{13}\text{C}$  RMN (présence de quatre groupements phényle liés au bore).

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

### II.2.2.3.c Synthèse des hexafluorophosphates de benzimidazolium **21** et **22**

Le protocole précédent peut également être utilisé pour remplacer le chlorure par un anion hexafluorophosphate ( $\text{PF}_6^-$ ) car ce dernier est également bien plus lipophile que le chlorure. Une purification par chromatographie sur colonne de silice a cependant été nécessaire pour obtenir le sel pur. La présence d'un contre-ion  $\text{PF}_6^-$  a été confirmée par RMN  $^{31}\text{P}$  dans **21** et **22** dont le spectre  $^{31}\text{P}$  consiste en un heptuplet à respectivement  $\delta = 144.6$  et  $143.1$  ppm. Les synthèses des sels de benzimidazolium **17-22** sont illustrées dans le schéma 10.

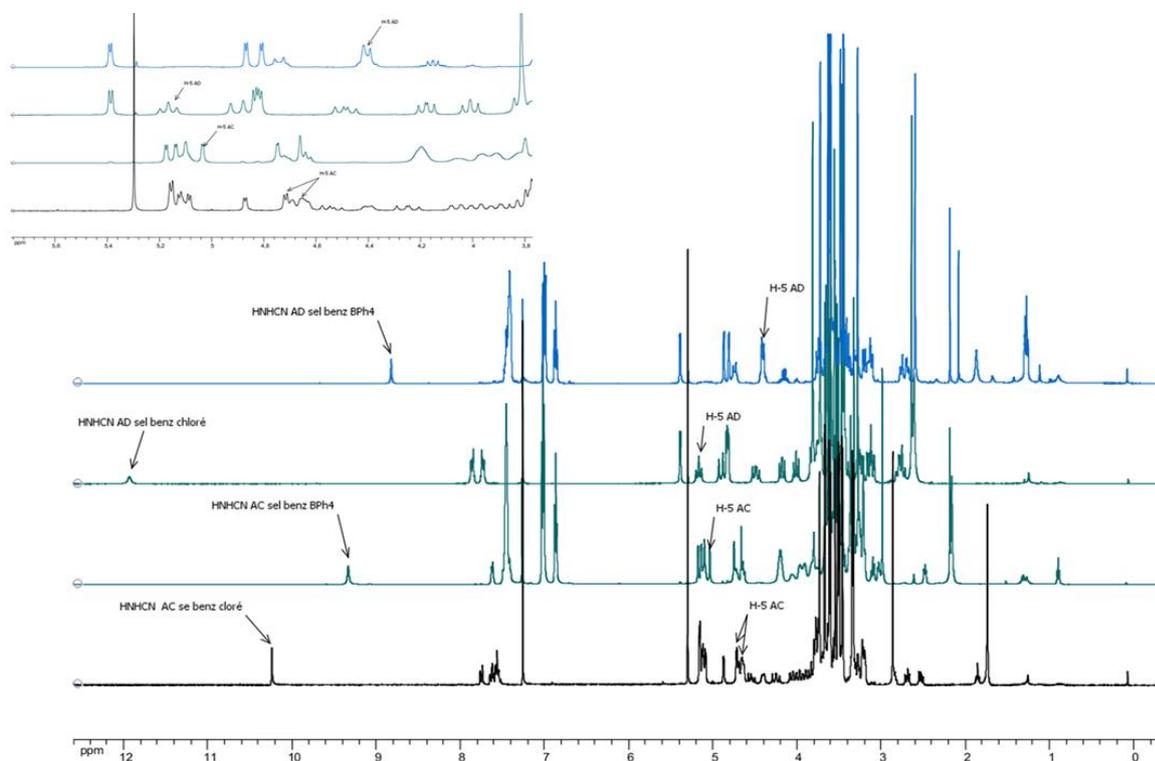


**Schéma 10.** Synthèse des sels de benzimidazolium **19**, **20**, **21** et **22** à partir de **17** et **18**.

a)  $\text{KPF}_6$  aqueux ; b)  $\text{NaPh}_4$  aqueux.

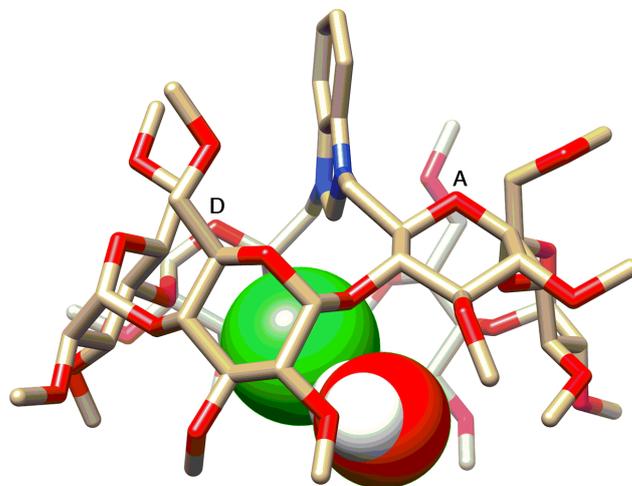
Lorsque le chlorure est remplacé par un anion trop volumineux pour pénétrer dans la cavité CD, tel que le tétraphénylborate, comme dans le cas des sels de benzimidazolium **19** et **20**, les valeurs faibles de déplacements chimiques du proton H-2 de l'unité benzimidazolium ( $\delta = 9,32$  et  $8,89$  ppm respectivement) montrent que l'anion se trouve à l'extérieur de la cavité et n'est pas en interaction avec ce proton. Par ailleurs, les protons intra-cavitaires H-5 présentent des valeurs de déplacement chimiques peu élevées traduisant l'absence de liaisons faibles ce qui confirme la présence du contre-ion à l'extérieur de la cavité ( $\delta \text{H-5}^{\text{A,C}} = 4,63$  et  $4,71$  ppm pour **19** et  $\delta \text{H-5}^{\text{A,D}} = 4,41$  ppm pour **26**) (Figure 5).

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium



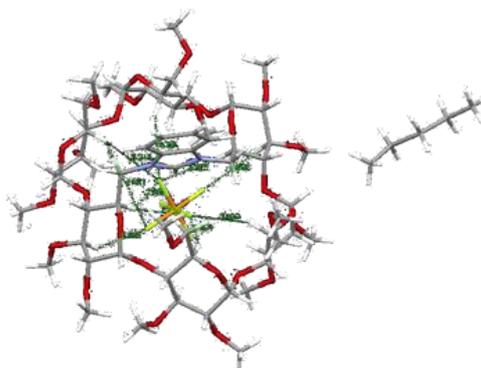
**Figure 5.** Spectres  $^1\text{H}$  RMN des chlorures de sels de benzimidazolium **17** AC et **18** AD et leurs homologues de tétraphénylborates **19** et **20** enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  à 300.1 MHz.

La structure moléculaire de **18** (Figure 6), montre l'inclusion du contre-anion chlorure dans la cavité avec une unité benzimidazolium presque parfaitement parallèle à l'axe de la CD.<sup>[24]</sup> De manière surprenante, l'anion chlorure est situé sur le côté et est désordonné sur deux positions, de sorte que la structure n'est pas  $C_2$ -symétrique. Ceci contraste avec la symétrie  $C_2$  apparente du composé en solution déduite des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Les distances  $\text{CH}\cdots\text{Cl}$  les plus courtes sont celles impliquant le proton benzimidazolium H-2 (2,32Å) et le proton H-5 de l'unité A de la CD (2,76Å). Ces valeurs sont conformes à celles habituellement observées pour des liaisons hydrogènes  $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ . De plus, l'anion chlorure forme également une liaison hydrogène avec une molécule d'eau située au niveau de la face secondaire. Nous pensons que l'orientation de l'anse par rapport à la plateforme CD dépend fortement de ces interactions faibles, car l'unité pontée se retrouve toujours inclinée dans toutes les structures analogues (vide infra).



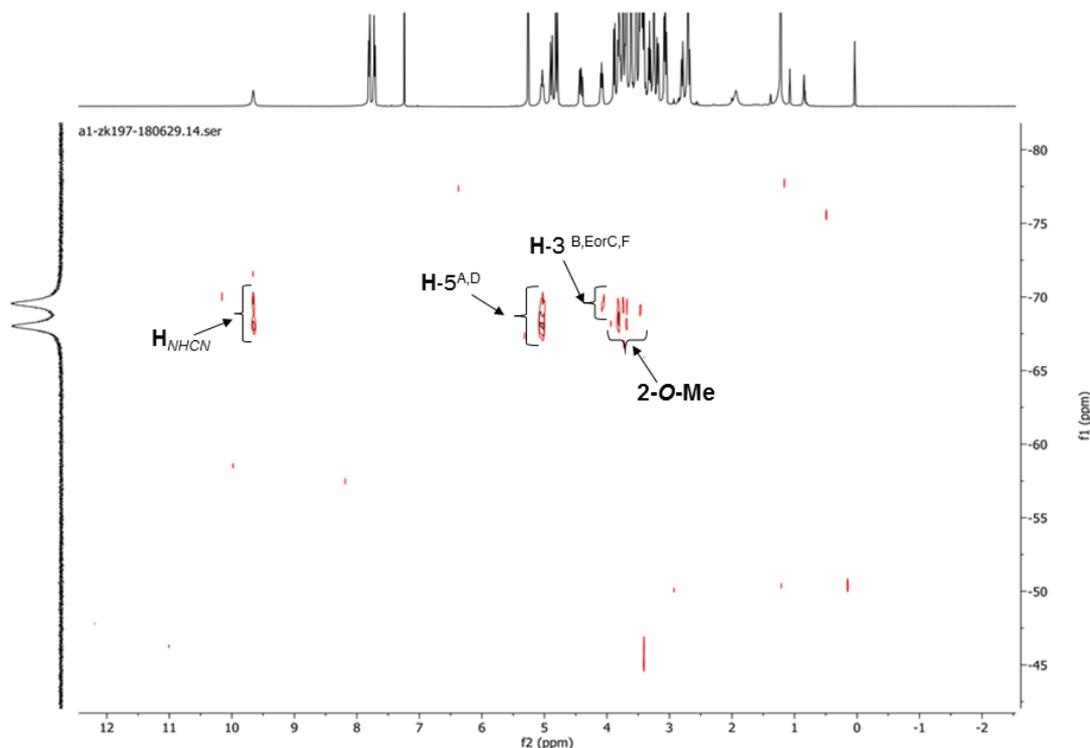
**Figure 6.** Structure moléculaire du sel benzimidazolium **18** (Seul un des deux emplacements du chlorure est représenté ; la molécule d'eau et le chlorure sont représentés en CPK).

D'autres contre-ions de taille moyenne peuvent être inclus dans la cavité, notamment  $\text{PF}_6^-$  comme dans le sel de benzimidazolium **21**. A nouveau, les protons H-5 fortement déblindés ( $\delta \text{H-5}^{\text{A,D}} = 5,06$  ppm pour **21**) ont révélé une encapsulation de l'anion. Dans ce cas, la valeur  $\delta$  du proton N-CH=N ( $\delta = 9,68$  ppm) est comprise entre les déplacements chimiques de **18** et de **20**, ce qui indique la présence d'une liaison hydrogène entre un atome de fluor de l'anion  $\text{PF}_6^-$  et le proton H-2 du benzimidazolium (NCH=N) (Figure 7). Cette interaction a été confirmée en solution ( $\text{CDCl}_3$ ) par la présence de corrélations résultant d'une proximité spatiale entre les atomes de fluor et le proton H-2 de l'entité NHC, observés dans les spectres HOESY  $^1\text{H-}^{19}\text{F}$  de **21** (Figure 8).<sup>[10]</sup>



**Figure 7.** Structure RX de **21**

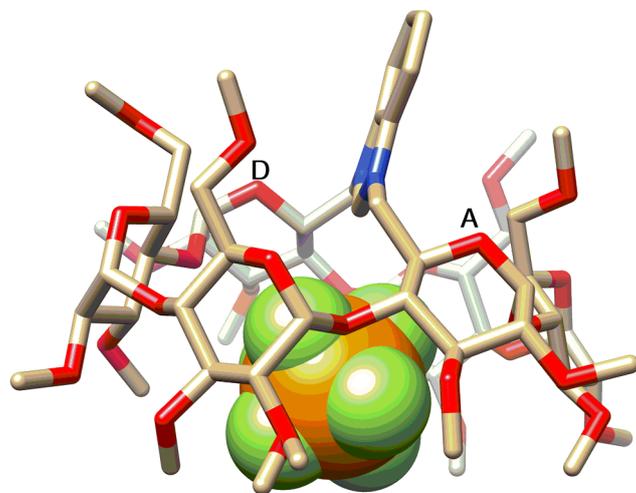
## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium



**Figure 8.** Spectre  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$  HOESY du tétrafluoroborate benzimidazolium **21**.

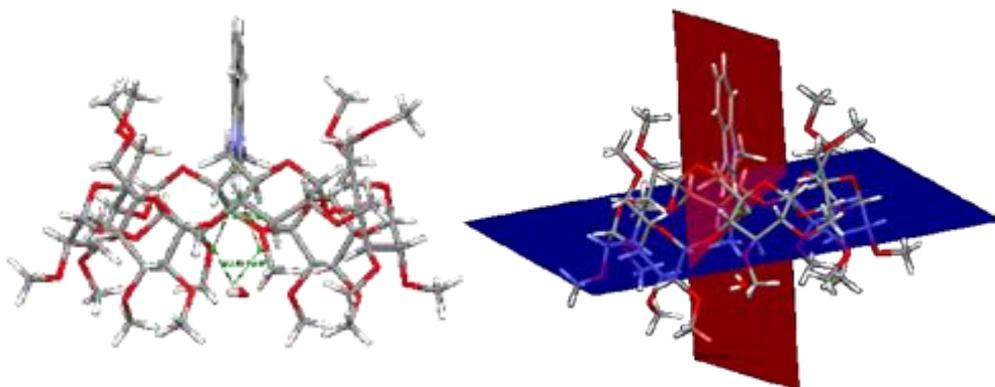
De plus, les seuls autres protons corrélant avec les atomes de fluor  $\text{PF}_6^-$  sont ceux de la paroi interne de l'unité CD (H-3 et H-5). Toutes ces interactions  $\text{CH}\cdots\text{F}$  contribuent à la stabilisation des anions dans la cavité CD, comme cela a déjà été observé avec les métallocyclodextrines.<sup>[25]</sup> L'encapsulation des anions a également lieu à l'état solide, comme le confirme la structure moléculaire de **21** obtenue par diffraction des rayons X (Figure 9), qui montre clairement la proximité spatiale de quatre atomes de fluor de l'anion  $\text{PF}_6^-$  ( $\text{CH}\cdots\text{F} < 3\text{Å}$ ) avec le proton H-2 de l'unité benzimidazolium ( $\text{CH}\cdots\text{F}$ : 2,23 et 2,32 Å), ainsi que certains protons H-3 et H-5 de la CD (5 liaisons  $\text{CH}\cdots\text{F}$  dont la distance varie entre 2,59 Å et 2,95 Å).

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium



**Figure 9.** Structure moléculaire du benzimidazolium **21** montrant l'encapsulation de l'anion hexafluorophosphate (Celui-ci est représenté en CPK).

De plus, l'unité benzimidazolium sur **21** est légèrement penchée contrairement à celle de **18** (angle d'inclinaison d'environ  $6,5^\circ$  par rapport à l'axe *CD*) (Figure 10).



**Figure 10.** Structure RX de **18** qui montre l'angle d'inclinaison de l'unité benzimidazolium (tilt).

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

Enfin, ces observations reflètent une nouvelle fois l'affinité des cyclodextrines méthylées pour les anions.<sup>[25]</sup> La situation est tout à fait différente avec le régioisomère AC **22**, dont la cavité n'est pas adaptée à l'hébergement de l'anion  $\text{PF}_6^-$ . Dans ce cas, le proton N-CH=N résonne à un champ beaucoup plus élevé ( $\delta=9,15\text{ppm}$ ) conformément à une liaison hydrogène  $\text{CH}\cdots\text{F}$  plus faible et les protons de la cavité interne ne sont pas déblindés ( $\delta \text{H-5}^{\text{A,C}} = 4,70$  et  $4,78 \text{ ppm}$ ). Cela a été confirmé par une expérience HOESY  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  (Figure 11), qui montre clairement une faible interaction entre les atomes de fluor et le proton benzimidazolium H-2, mais de fortes corrélations entre les mêmes atomes de fluor et des protons externes de la CD (6-OMe, H-6<sup>A</sup> ou C) ainsi que d'autres protons de l'unité benzimidazolium. Clairement, dans ce cas, l'anion  $\text{PF}_6^-$  est situé à l'extérieur de la cavité, juste au-dessus de la face primaire de la CD. Une tâche de corrélation très faible à  $\delta = 9,66 \text{ ppm}$  correspondant au proton N-CH=N d'un isomère présent en très petite quantité ( $<1\%$ ) dans lequel l'anion  $\text{PF}_6^-$  est probablement encapsulé, a également été détecté dans le spectre HOESY. En effet, on distingue clairement une tâche de corrélation impliquant un proton résonnant à  $5,02 \text{ ppm}$ , très probablement un proton H-5 de la paroi interne de la CD, et les atomes de fluor de l'anion  $\text{PF}_6^-$ .<sup>[26]</sup>

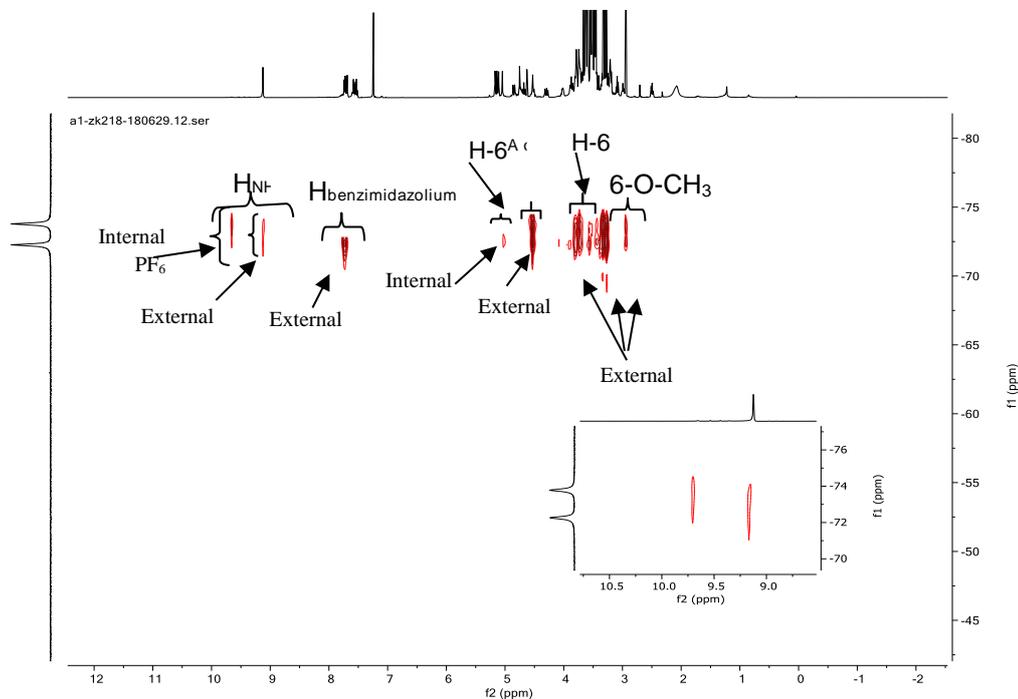


Figure 11. Spectre  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$  HOESY du tétrafluoroborate benzimidazolium **22**.

### **II.3. Conclusion**

En résumé, nous sommes parvenus à développer une nouvelle voie de synthèse originale permettant d'accéder à des sels de benzimidazolium présentant une unité azotée pontante avec des rendements bien supérieurs à ceux obtenus par la voie directe en partant des dimésylates *x* et *y*. Les sels de benzimidazolium ainsi synthétisés pourraient jouer le rôle d'agents de transfert de phase chiraux. Il est également possible que ce type de molécules puisse encapsuler d'autres anions halogénés ou oxygénés de taille moyenne comme le tétrafluoroborate ( $\text{BF}_4^-$ ), l'acétate ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) ou encore le triflate ( $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ). Par ailleurs, la possibilité de convertir ces sels d'imidazolium en carbènes *N*-hétérocycliques hydrosolubles laisse entrevoir des perspectives très intéressantes en catalyse métallique asymétrique biphasique ou aqueuse et ce dans un contexte de chimie verte.

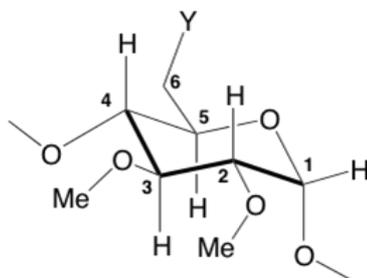
### **II.4 Experimental part**

#### **II.4.1 General methods**

All commercial reagents were used as supplied. All manipulations were performed in Schlenk-type flasks under  $\text{N}_2$  with degassed solvent. Solvents were dried by conventional methods and distilled immediately prior to use. Column chromatography was performed on silica gel 60 (particle size 40-63  $\mu\text{m}$ , 230-240 mesh).  $\text{CDCl}_3$  was passed down a 5-cm-thick alumina column and stored under  $\text{N}_2$  over molecular sieves (3 Å). Routine  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}^{[21]}$  and  $^{13}\text{C}^{[21]}$  NMR spectra were recorded with Bruker FT instruments (AVANCE 300, 400, 500, 600 spectrometers).  $^1\text{H}$  NMR spectral data were referenced to residual protiated solvents ( $\delta = 7.26$  ppm for  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  chemical shifts are reported relative to deuterated solvents ( $\delta = 77.16$  ppm for  $\text{CDCl}_3$ ), whereas  $^{19}\text{F}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR data are given relative to respectively external  $\text{CFCl}_3$  and  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Mass spectra were recorded with a Bruker Micro TOF spectrometer (ESI) using  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeCN or MeOH as solvent. Elemental analyses were performed by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie UMR 7177, Strasbourg. Optical rotations have been determined on a perkin elmer-341 polarimeter with a path length of 1 dm. Data are reported as follows:  $[\alpha]_{\text{temp}}^{\text{D}}$  ( $c$  in g/100 ml, solvent). High-pressure liquid chromatography was performed on a Varian Prostar instrument (Prostar 230 solvent delivery module, Prostar 355 differential refractor and Prostar 335 UV detector, CHIRALPAK® IA chiral column). Data are reported as follows: column type, eluent, flow rate, retention time (tr). Diols **5** and **6**<sup>[15a]</sup> were synthesized according to literature procedures. In this publication, the cyclodextrins are depicted as seen

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

from the secondary face, the glucose units being ranged counter clockwise in the following order: A, B, C, D, E, F. The numbering of the atoms within a glucose unit is as follows.

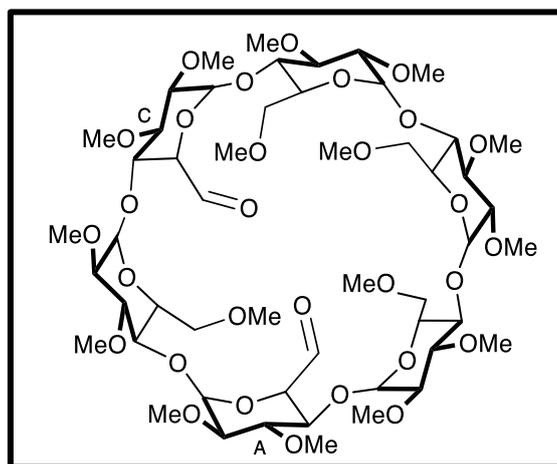


### II.4.2 General procedure for determining the glucose units linked by a given capping unit<sup>[10]</sup>

Our strategy for full structural assignment began with the differentiation between capped and non-capped C-6 carbon atoms by DEPT 135. These appear as two distinct sets of signals. The H-6 protons could then be identified using  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence spectroscopy). By using TOCSY (TOtal Correlation SpectroscopY) and COSY (COrelated SpectroscopY), each H-6 proton was correlated to the set of protons belonging to the same glucose residue. The connectivity between individual glucose units was then established via a ROESY (Rotating frame Overhauser Effect SpectroscopY) experiment showing the proximity between H-4N and H-1N+1 proton (N and N+1 standing for neighbouring glucose moieties labelled in the alphabetical order).

### II.4.3 Synthesis and characterization

#### 6<sup>A</sup>,6<sup>C</sup>-Dideoxy-2<sup>A-F</sup>,3<sup>A-F</sup>,6<sup>B</sup>,6<sup>D</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>-hexadeca-*O*-methyl-6<sup>A</sup>,6<sup>C</sup>-dioxo- $\alpha$ -cyclodextrin **13**

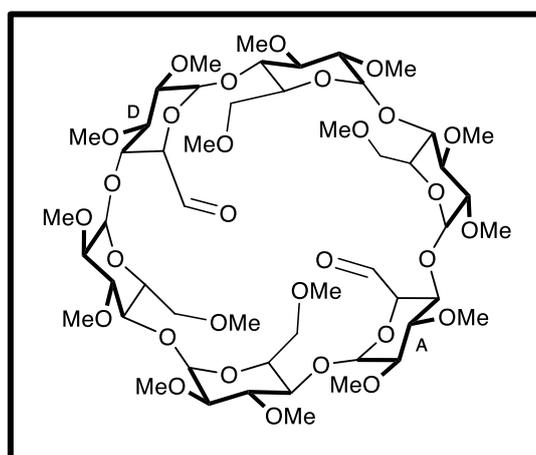


To a solution of oxalyl chloride (1.29 g, 10.20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) was added dropwise at  $-78^\circ\text{C}$  a solution of dry DMSO (1.58 g, 20.30 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL). After 30 min, a solution of diol **5** (1.19 g, 0.99 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) was added dropwise, the resulting reaction mixture was stirred for 2 h before adding  $\text{NEt}_3$  (2.22 mL). After 30 min, the solution was left to reach  $25^\circ\text{C}$  before being quenched by water (20 mL). The reaction mixture was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  mL). The combined organic extracts were subsequently washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and evaporated under vacuum. The resulting residue was subjected to column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, v/v) to give a complex mixture of CD hydrate and free aldehydes. Pure dialdehyde **13** (colorless solid, 0.930 g, 80 %) could be obtained upon removing water by azeotropic distillation of a solution of the CD hydrate and free aldehydes in toluene (200 ml) using a Dean-Stark apparatus.  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 93:7 v/v): 0.29;  $^1\text{H}$  NMR (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 3.10 – 3.20 (6 H, H-2), 3.30 (s, 3 H, OMe), 3.32 (s, 3 H, OMe), 3.36 (s, 3 H, OMe), 3.37 (s, 3 H, OMe), 3.47 (s, 6 H, OMe), 3.48 (s, 6 H, OMe), 3.49 (s, 3 H, OMe), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.60 (s, 3 H, OMe), 3.62 (s, 6 H, OMe), 3.63 (s, 3 H, OMe), 3.64 (s, 3 H, OMe), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.30 – 4.21 (26 H, H-3, H-4, H-5, H-6), 5.01–5.07 (4 H, H-1), 5.10 (d, 1 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.3$  Hz, H-1), 5.13 (d, 1 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.3$  Hz, H-1), 9.71 (d, 1 H,  $^3J_{\text{CHO,H-5}} = 2.4$  Hz, CHO), 9.73 (d, 1 H,  $^3J_{\text{CHO,H-5}} = 2.2$  Hz, CHO) ppm;  $^{13}\text{C}^{[21]}$  NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 57.87, 57.93, 58.03, 58.09, 58.14,

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

58.19, 58.88, 58.99 [ $\times 3$ ], 61.62, 61.67, 61.73, 61.77 [ $\times 2$ ], 61.80 (OMe), 70.49, 70.79, 70.99, 71.13 (C-6), 70.82, 70.99, 71.13, 71.25, 74.50, 74.73, 80.60, 80.62, 80.80, 81.20 [ $\times 3$ ], 81.26, 81.32, 81.34, 81.41 [ $\times 2$ ], 81.49, 81.63, 81.80, 81.95, 82.00, 82.03, 82.14 (C-2, C-3, C-4, C-5), 99.37, 99.54, 99.68, 99.77, 100.05, 100.06 (C-1), 196.64, 196.91 (C-6<sup>A,C</sup>) ppm; IR:  $\nu = 1736$   $\text{cm}^{-1}$  (s, CHO), elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{88}\text{O}_{30} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1193.25 + 84.93 + 36.02): C 48.44, H 7.21, found: C 48.27, H 6.84; MS (ESI-TOF):  $m/z$  (%): 1215.53 (100) [ $M + \text{Na}$ ].

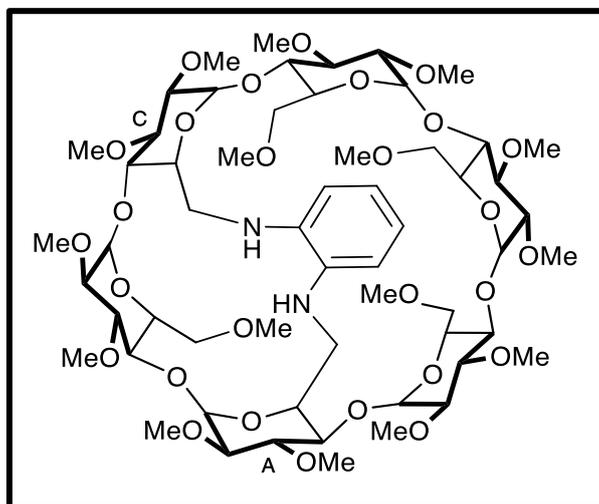
### 6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-2<sup>A-F</sup>,3<sup>A-F</sup>,6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>-hexadeca-*O*-methyl-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-dioxo- $\alpha$ -cyclodextrin 14



Dialdehyde **8** (0.32 g, 82 %) was synthesized according to the above procedure from diol **6** (0.4 g, 0.33 mmol), oxalyl chloride (0.43 g, 3.40 mmol), DMSO (0.52 g, 6.77 mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.82 mL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. This compound was already prepared using a different method.<sup>[27]</sup>

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

### 6<sup>A</sup>,6<sup>C</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>C</sup>-N, N'-(1,2-phenylenediamino)-2<sup>A-F</sup>,3<sup>A-F</sup>,6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>-hexadeca-O-methyl- $\alpha$ -cyclodextrin **15**

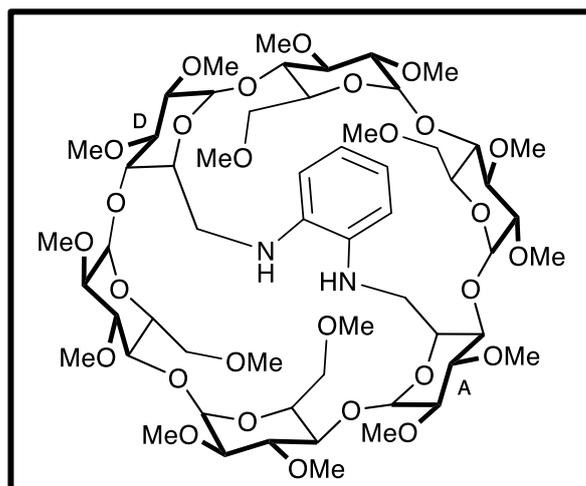


1,2-phenylenediamine (0.050 g, 0.47 mmol) was added to a solution of dialdehyde **13** (0.560 g, 0.47 mmol) in a mixture of methanol and acetic acid (110 mL, MeOH/AcOH 7:4 *v/v*). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 10 min. when eupon NaBH<sub>3</sub>CN (0.056 g, 0.89 mmol) was added.<sup>[4]</sup> The reaction mixture, which turned immediately yellow, was further stirred at 25 °C for 16 h and then evaporated to dryness under vacuum. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The organic solution was washed with a 2 M NaOH aqueous solution (20 mL) and subsequently dried (MgSO<sub>4</sub>) before being evaporated in vacuo. The resulting residue was subjected to column chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3 *v/v*) to afford diamine **9** as a yellow powder (0.403 g, 68 %). *R<sub>f</sub>* (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 93:7 *v/v*): 0.31; <sup>1</sup>H NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  (partial assignment by combined COSY and HSQC) = 2.69 (d, 1 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H-6a,H-6b</sub> = 11.6 Hz, H-6a<sup>A</sup> or <sup>C</sup>), 2.93–2.99 (m, 1 H, H-6), 3.09 (s, 3 H, OMe), 3.22 (s, 3 H, OMe), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.39 (s, 3 H, OMe), 3.46 (s, 3 H, OMe), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.51 (s, 6 H, OMe), 3.53 (s, 6 H, OMe), 3.58 (s, 3 H, OMe), 3.61 (s, 3 H, OMe), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.75 (s, 3 H, OMe), 3.05 – 3.85 (31 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, NH), 3.90 – 3.98 (2 H, H-4, H-5), 4.00 – 4.12 (2 H, H-6), 4.46 (br. s, 1 H, NH), 4.91 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 3.9 Hz, H-1), 5.02 – 5.06 (3 H, H-1), 5.09 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 4.2 Hz, H-1), 5.15 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 3.7 Hz, H-1), 6.60 (t, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H<sub>meta</sub>,H<sub>ortho</sub></sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>H<sub>meta</sub>,H<sub>meta'</sub></sub> = 7.5 Hz, H<sub>meta</sub>), 6.75 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H<sub>ortho'</sub>,H<sub>meta'</sub></sub> = 7.5 Hz, H<sub>ortho'</sub>), 6.82 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H<sub>ortho</sub>,H<sub>meta</sub></sub> = 7.5 Hz, H<sub>ortho</sub>),

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

6.96 (t, 1 H,  $^3J_{H_{\text{meta}},H_{\text{ortho}}} = ^3J_{H_{\text{meta}},H_{\text{meta}}} = 7.5$  Hz,  $H_{\text{meta}}$ ) ppm;  $^{13}\text{C}^{[21]}$  NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (partial assignment by HSQC) = 44.75, 51.79 (C-6<sup>A,C</sup>), 57.75, 57.90, 57.93, 58.16, 58.94 [ $\times 2$ ], 50.03, 59.44 [ $\times 2$ ], 59.74, 61.32, 61.37, 61.54, 61.84, 61.98, 62.26 (OMe), 70.98 (C-5), 71.15 (C-6), 71.31, 71.36 (C-5), 71.42 [ $\times 2$ ], 71.47 (C-6), 71.73, 72.74, 73.20 (C-5), 79.31, 80.50, 81.36, 81.51, 81.61, 81.84, 81.88, 82.01, 82.07, 82.12, 82.17, 82.21, 82.30, 82.34, 82.52, 82.62, 83.04, 83.11 (C-2, C-3, C-4), 94.40, 98.71, 99.50, 99.72, 100.07, 100.22 (C-1), 110.94, 116.89, 121.98, 124.57 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 142.98 [ $\times 2$ ] (C-1,2<sub>arom</sub>) ppm; elemental analysis for (%) calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{97}\text{N}_2\text{O}_{28} \cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1269.39 + 42.46) : C 53.56, H 7.45, N 2.70, found: C 54.55, H 7.49, N 2.36; MS (ESI-TOF):  $m/z$  (%): 1269.62 (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

### 6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-*N,N'*-(1,2-phenylenediamino)-2<sup>A-F</sup>,3<sup>A-F</sup>,6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>-hexadeca-*O*-methyl- $\alpha$ -cyclodextrin 16

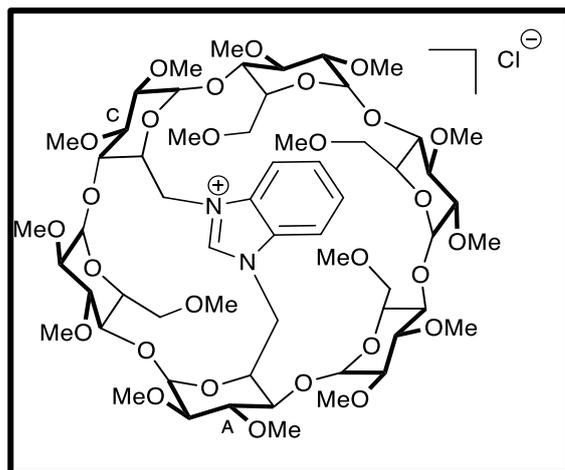


Diamine **16** (yellow Powder, 0.208 g, 61 %) was synthesized according to the above procedure from 1,2-phenylenediamine (0.029 g, 0.27 mmol), dialdehyde **14** (0.320 g, 0.47 mmol) and  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0.031g, 0.51 mmol).<sup>[28]</sup>  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3  $v/v$ ) = 0.24;  $^1\text{H}$  NMR (300.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 3.00 – 4.00 (38 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, NH), 3.20 (s, 6 H, OMe), 3.30 (s, 6 H, OMe), 3.45 (s, 6 H, OMe), 3.46 (s, 6 H, OMe), 3.53 (s, 6 H, OMe), 3.59 (s, 6 H, OMe), 3.67 (s, 6 H, OMe), 3.72 (s, 6 H, OMe), 4.92 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.2$  Hz, H-1), 4.96 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.3$  Hz, H-1), 5.19 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.6$  Hz, H-1), 6.71-6.84 (m, 4 H,  $H_{\text{arom}}$ ) ppm;  $^{13}\text{C}^{[21]}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 46.03 (C-6<sup>A,D</sup>), 57.61, 57.86, 59.09, 59.15, 59.70, 61.19, 61.88, 62.18 (OMe), 70.73, 71.14 (C-6<sup>B,C,E,F</sup>), 71.59, 71.73, 75.24, 80.89 [ $\times 2$ ],

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

81.43, 81.57, 81.79, 81.85, 82.40, 82.63, 82.71 (C-2, C-3, C-4, C-5), 97.42, 98.88, 99.92 (C-1), 112.47, 119.25 ( $CH_{arom}$ ), 137.31 (C-1,2 $_{arom}$ ) ppm; elemental analysis for (%) calcd for  $C_{58}H_{97}N_2O_{28}$ : C 54.88, H 7.6, N 2.21, found: C 54.73, H 7.71, N 2.42; MS (ESI-TOF):  $m/z$  (%): 1269.62 (100)  $[M + H]^+$ .

### Benzimidazolium chloride 17

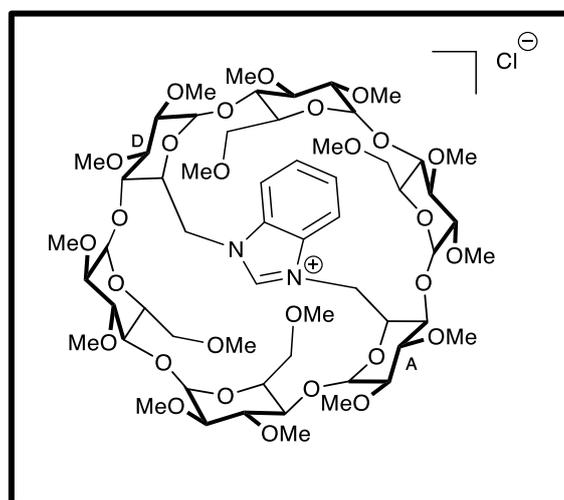


Hydrochloric acid 37 % (31.5  $\mu$ L, 0.377 mmol) was added to a solution of dried diamine **15** (0.368 g, 0.29 mmol) in triethyl orthoformate (2.62 g, 17.70 mmol).<sup>[29]</sup> The reaction mixture was stirred at 80 °C for 15 h before being quenched with water (100 mL) and extracted with  $CHCl_3$  (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then washed with brine, dried ( $MgSO_4$ ), before being evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was subjected to column chromatography ( $SiO_2$ ;  $CH_2Cl_2$  / MeOH, 97/3 v/v) to afford benzimidazolium chloride **17** as a colorless solid (0.348 g, 91%).  $R_f$  ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ /MeOH, 90:10 v/v) = 0.22,  $^1H$  NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C):  $\delta$  (partial assignment by combined COSY, ROESY and HSQC) = 2.5 (dd, 1 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = 9.3$  Hz,  $^3J_{H-6,H-5} = 5.6$  Hz, H-6a<sup>B</sup>), 2.90 (s, 3 H, OMe), 2.85 – 2.92 (2 H, H-5<sup>B</sup>, H-6b<sup>B</sup>), 3.19 – 3.24 (4 H, H-2), 3.33 (s, 3 H, OMe), 3.34 (s, 3 H, OMe), 3.35 (s, 3 H, OMe), 3.39 (s, 3 H, OMe), 3.46 (s, 3 H, OMe), 3.49 (s, 3 H, OMe), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.52 (s, 3 H, OMe), 3.54 (s, 3 H, OMe), 3.58 (s, 3 H, OMe), 3.60 (s, 3 H, OMe), 3.61 (s, 3 H, OMe), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.66 (s, 3 H, OMe), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.25 – 3.80 (17 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.84 (dd, 1 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = 12.1$  Hz,  $^3J_{H-6,H-5} = 3.5$  Hz, H-6<sup>D,E or F</sup>), 3.92 (dd, 1 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = 11.4$  Hz,  $^3J_{H-6,H-5} = 2.7$  Hz, H-6<sup>D,E or F</sup>), 3.99 (dd, 1 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = 11.1$  Hz,  $^3J_{H-6,H-5} = 2.8$  Hz, H-6<sup>D,E or F</sup>), 4.23 – 4.31 (2 H, H-5, H-6a<sup>A or C</sup>), 4.37 (br. d, 1 H,  $^3J_{H-5,H-6} = 7.8$  Hz, H-5<sup>D,E or F</sup>), 4.43 (br. d, 1 H,  $^3J_{H-5,H-6} = 7.5$  Hz, H-5<sup>D,E or F</sup>), 4.56 (dd, 1 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = 13.8$  Hz,  $^3J_{H-6,H-5} = 9.4$  Hz, H-6a<sup>C or A</sup>), 4.66 – 4.73 (2 H, H-5<sup>A or C</sup>, H-6b<sup>C or A</sup>), 4.73 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.3$  Hz, H-1),

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

4.78 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.8$  Hz, H-1), 4.99 – 5.07 (2 H, H-5<sup>C or A</sup>, H-6b<sup>A or C</sup>), 5.08 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.8$  Hz, H-1), 5.13 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.8$  Hz, H-1), 5.14 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.8$  Hz, H-1), 5.18 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.8$  Hz, H-1), 7.51–7.60 (2 H, H<sub>meta</sub>), 7.66 (d, 1 H,  $^3J_{Hmeta,Hortho} = 7.8$  Hz, H<sub>ortho</sub>), 7.79 (d, 1 H,  $^3J_{Hmeta',Hortho'} = 7.8$  Hz, H<sub>ortho'</sub>), 9.95 (s, 1 H, NCHN) ppm;  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) = 48.70, 51.28 (C-6<sup>A,C</sup>), 57.25, 57.37, 58.23, 57.50, 58.69, 58.76, 58.90, 59.12 [ $\times 2$ ], 59.39, 59.53, 60.71, 61.38, 61.52, 61.73, 61.85 (OMe), 66.16 (C-5), 69.85 (C-6), 71.14, 71.34, 71.56 (C-5), 71.83, 71.94, 72.12 (C-6), 72.49, 73.22 (C-5), 76.32, 76.62, 77.36, 81.38, 81.61, 81.79 [ $\times 3$ ], 81.92, 81.97, 82.09, 82.27, 82.35, 82.41, 82.46, 82.74, 82.80, 85.29 (C-2, C-3, C-4), 96.48, 97.22, 98.69, 98.98, 100.21, 101.09 (C-1), 112.59, 113.86, 126.18 [ $\times 2$ ] (CH<sub>arom</sub>), 132.31, 132.42 (C<sub>quat</sub>arom), 143.91 (NCN) ppm; elemental analysis (%) calcd for C<sub>59</sub>H<sub>95</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>28</sub>•3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>•3H<sub>2</sub>O (1314.58 + 254.78 + 54.05): C 45.84, H 6.64, N 1.72, found: C 45.87, H 6.70, N 1.72; HRMS (ESI-TOF): m/z (%) calcd for C<sub>59</sub>H<sub>95</sub>N<sub>2</sub>O<sub>28</sub>: 1279.6066, found 1279.5799 (100) [M - Cl]<sup>+</sup>.

### Benzimidazolium chloride 18

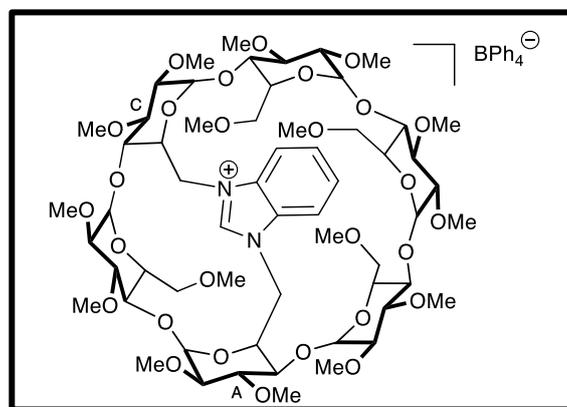


Benzimidazolium chloride **18** (colorless solid, 0.139 g, 94 %) was synthesized according to the above procedure from hydrochloric acid 37 % (12  $\mu$ L, 0.14 mmol), dried diamine **16** (0.128 g, 0.11 mmol) in triethylorthoformate (0.99 g, 6.71 mmol).  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90:10 v/v) = 0.23;  $^1H$  NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 2.63 (s, 6 H, OMe), 2.71-2.82 (4H, H-6a<sup>B,E or C,F</sup>, H-6b<sup>B,E or C,F</sup>), 3.10 (dd, 2H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.5$  Hz,  $^3J_{H-2,H-3} = 9.6$  Hz, H-2), 3.15 (dd, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.5$  Hz,  $^3J_{H-2,H-3} = 10.5$  Hz, H-2), 3.22 (dd, 2H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.0$  Hz,  $^3J_{H-2,H-3} = 9.5$  Hz, H-

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

2), 3.28 (s, 6 H, OMe), 3.45 (s, 6 H, OMe), 3.46 (s, 6 H, OMe), 3.61 (s, 6 H, OMe), 3.63 (s, 6 H, OMe), 3.73 (s, 6 H, OMe), 3.82 (s, 6 H, OMe), 3.24-3.82 (14 H, H-3, H-4, H-5, H-6), 4.02 (dd, 2 H,  $^3J_{H-2,H-3} = ^3J_{H-3,H-4} = 9.0$  Hz, H-3), 4.19 (dd, 2 H,  $^3J_{H-2,H-3} = 10.5$  Hz,  $^3J_{H-3,H-4} = 8.0$  Hz, H-3), 4.44 (dd, 2 H,  $^3J_{H-6a,H-6b} = 14.4$  Hz,  $^3J_{H-6,H-5} = 9.9$  Hz, H-6a<sup>A,D</sup>), 4.80 (d, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.0$  Hz, H-1), 4.83 (d, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.4$  Hz, H-1), 4.88 (d, 2 H,  $^3J_{H-6a,H-6b} = 14.4$  Hz, H-6a<sup>A,D</sup>), 5.13 (dd, 2 H,  $^3J_{H-4,H-5} = ^3J_{H-5,H-6} = 9.8$  Hz, H-5<sup>A,D</sup>), 5.40 (d, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.5$  Hz, H-1), 7.69 – 7.83 (4 H, H<sub>meta</sub>, H<sub>ortho</sub>), 11.98 (s, 1H, NCHN) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) 50.22 (C-6<sup>A,D</sup>), 57.99, 58.10, 58.83, 59.11, 60.27, 61.02, 62.11, 62.55 (OMe), 70.5, 73.09 (C-6<sup>B,C,E,F</sup>), 69.90, 71.16, 73.15, 77.99, 80.53, 80.74, 81.05, 81.52, 81.72, 81.79, 82.50, 82.76 (C-2, C-3, C-4, C-5), 97.21, 97.81, 98.72 (C-1), 113.50, 127.21 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.40 (C<sub>quat</sub><sub>arom</sub>) ppm; elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{59}\text{H}_{95}\text{ClN}_2\text{O}_{28} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1314.58 + 84.93 + 18.02) : C 50.79, H 7.03, N 1.97, found: C 50.79, H 7.36, N 2.24; MS (ESI-TOF):  $m/z$  (%): 1279.60 (100) [ $M - \text{Cl}$ ]<sup>+</sup>.

### Benzimidazolium tetraphenylborate 19

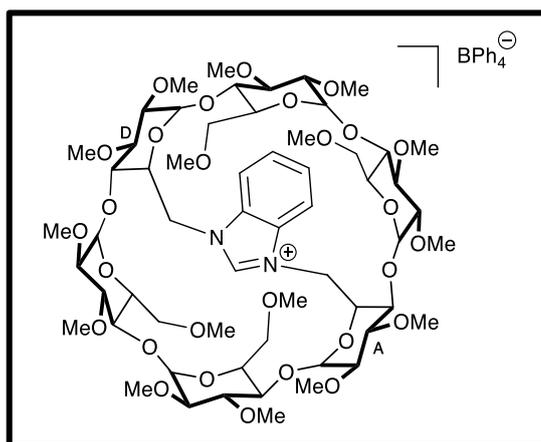


A solution of benzimidazolium chloride **17** (0.04 g, 0.03 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was washed with a saturated aqueous solution of  $\text{NaBPh}_4$  ( $4 \times 15$  mL) before being dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was subjected to column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 98:2 v/v) to afford **19** as a colorless solid (0.049 g, 100%).  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3 v/v) = 0.35;  $^1\text{H}$  NMR (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C): (partial assignment by combined COSY, ROESY and HSQC);  $\delta$  = 2.47 (dd, 1 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = 8.0$  Hz,  $^3J_{H-6,H-5} = 6.0$  Hz, H-6a<sup>B</sup>), 2.97 (s, 3 H, OMe), 2.99-3.05 (m, 1 H, H-5<sup>B</sup>), 3.09 (dd, 1 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = ^3J_{H-6,H-5} = 8.8$  Hz, H-6b<sup>B</sup>), 3.19 – 3.24 (4 H, H-2), 3.20 (s, 3 H, OMe), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.31 (s, 3 H,

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

OMe), 3.35 (s, 3 H, OMe), 3.46 (s, 3 H, OMe), 3.48 (s, 3 H, OMe), 3.49 (s, 3 H, OMe), 3.51 (s, 3 H, OMe), 3.53 (s, 3 H, OMe), 3.54 (s, 3 H, OMe), 3.55 (s, 3 H, OMe), 3.59 (s, 3 H, OMe), 3.61 (s, 3 H, OMe), 3.64 (s, 3 H, OMe), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.72 (s, 3 H, OMe), 2.80 – 3.80 (23 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 4.01-4.10 (br m, 1 H, H-6<sup>A or C</sup>), 4.14-4.23 (br m, 3H, 4.14-4.23, H-5, H-6<sup>A and C</sup>), 4.63 (dd, 1 H,  $^3J_{H-6,H-5} = ^3J_{H-5,H-4} = 9.9$  Hz, H-5<sup>A or C</sup>), 4.65 (br d, 1 H, H-1), 4.71 (dd, 1 H,  $^3J_{H-6,H-5} = ^3J_{H-5,H-4} = 9.2$  Hz, H-5<sup>C or A</sup>), 4.74 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.5$  Hz, H-1), 5.03 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.5$  Hz, H-1), 5.09 (br d, 1 H, H-1), 5.13 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.2$  Hz, H-1), 5.16 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.5$  Hz, H-1), 6.84 - 7.63 (24H, H<sub>arom</sub>), 9.32 (s, 1 H, NCHN) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) = 48.98, 49.85 (C-6<sup>A,C</sup>), 57.29, 57.53, 58.10, 58.27, 58.76, 58.82, 58.88, 59.07, 59.15 [x2], 59.54, 60.86, 60.94, 60.95, 61.64, 61.72 (OMe), 66.02, 71.41, 71.67, 71.91, 72.27, 72.94 (C-5), 69.21, 72.12, 72.43, 73.76 (C-6) 71.55, 75.02, 75.87, 79.76, 80.13, 80.50, 80.68, 81.61, 81.64, 81.70, 81.81, 81.93, 82.30 [x2], 82.67, 82.85, 83.23, 83.63 (C-2, C-3, C-4), 96.31, 95.30, 98.40, 98.60, 99.10, 100.17 (C-1), 112.73, 113.97 ( $\text{CH}_{\text{benzimidazolium}}$ ), 121.67, 125.59 ( $\text{CH}_{\text{BPh}_4}$ ), 126.81, 127.28 ( $\text{CH}_{\text{benzimidazolium}}$ ), 132.03, 132.28 (C<sub>quat</sub><sub>benzimidazolium</sub>), 136.43 ( $\text{CH}_{\text{BPh}_4}$ ), 141.74 (NCN), 164.35 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 48.8$  Hz, C<sub>quat</sub><sub>BPh<sub>4</sub></sub>) ppm; elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{83}\text{H}_{115}\text{BN}_2\text{O}_{28} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (1599.63 + 54.04): C 60.28, H 7.38, N 1.69, found: C 60.41, H 7.17, N 1.70; m/z (%): 1279.60 (100) [ $M - \text{BPh}_4$ ]<sup>+</sup>.

### Benzimidazolium tetraphenylborate 20

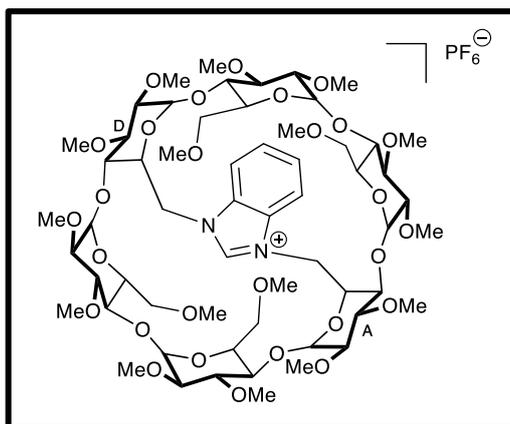


Benzimidazolium chloride **20** (colorless solid, 0.049 g, 100%) was synthesized according to the above procedure from **19** (0.04 g, 0.03 mmol).  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3 v/v) = 0.29;  $^1\text{H}$  NMR (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 2.59 (s, 6 H, OMe), 2.67-2.76 (4H, H-6a<sup>B,E or C,F</sup>, H-6b<sup>B,E or C,F</sup>), 3.10 (dd, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.5$  Hz,  $^3J_{H-2,H-3} = 9.5$  Hz, H-2), 3.13-3.17 (br m, 2 H, H-2), 3.20 (dd, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.4$  Hz,  $^3J_{H-2,H-3} = 9.9$  Hz, H-2), 3.28 (s, 6 H, OMe), 3.45 (s, 6 H, OMe),

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

3.48 (s, 6 H, OMe), 3.60 (s, 6 H, OMe), 3.61 (s, 6 H, OMe), 3.63 (s, 6 H, OMe), 3.72 (s, 6 H, OMe), 3.26-3.80 (14 H, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.76 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 9.2$  Hz, H-6), 4.37-4.45 (4 H, H-5<sup>A,D</sup>, H-6a<sup>A,D</sup>), 4.74 (d, 2H,  $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 13.4$  Hz, H-6b<sup>A,D</sup>), 4.81 (2H, d  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.3$  Hz, H-1), 4.87 (d, 2H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.6$  Hz, H-1), 5.39 (d, 2H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.6$  Hz, H-1), 6.83 - 7.49 (24 H, H<sub>arom</sub>), 8.89 (s, 1 H, NCHN) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) 50.00 (C-6<sup>A,D</sup>), 57.95, 58.27, 59.16, 59.23, 60.19, 61.00, 61.48, 62.05 (OMe), 70.20, 72.64 (C-6<sup>B,C,E,F</sup>), 70.53, 72.03, 73.35, 77.34, 77.97, 80.17, 80.72, 81.15, 81.69 [x3], 82.37, (C-2, C-3, C-4, C-5), 97.43, 99.35, 98.87 (C-1), 113.63 ( $\text{CH}_{\text{benzimidazolium}}$ ), 121.76, 125.60 ( $\text{CH}_{\text{BPh}_4}$ ), 129.06 ( $\text{CH}_{\text{benzimidazolium}}$ ), 131.93 (C<sub>quat</sub><sub>benzimidazolium</sub>), 136.42 ( $\text{CH}_{\text{BPh}_4}$ ), 141.74 (NCN), 164.36 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 48.7$  Hz, C<sub>quat</sub><sub>BPh<sub>4</sub></sub>) ppm; elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{83}\text{H}_{115}\text{BN}_2\text{O}_{28} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1599.63 + 36.03): C 60.95, H 7.33, N 1.71, found: C 60.95, H 7.26, N 1.68; m/z (%): 1279.60 (100) [ $M - \text{BPh}_4$ ]<sup>+</sup>.

### Benzimidazolium hexafluorophosphate 21

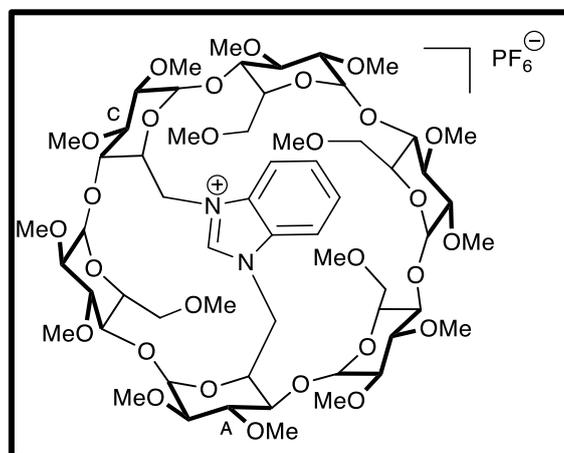


A solution of benzimidazolium chloride **18** (0.05 g, 0.038 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) was washed with a saturated aqueous solution of  $\text{KPF}_6$  ( $4 \times 15$  mL) before being dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was subjected to column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3 v/v) to afford **21** as a colorless solid (0.054 g, 100%).  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97 : 3 v/v) = 0.25;  $^1\text{H}$  NMR (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 2.71 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 10.6$  Hz, H-6a<sup>B,E or C,F</sup>), 2.73 (s, 6 H, OMe), 2.71 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 3.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 10.6$  Hz, H-6b<sup>B,E or C,F</sup>), 3.08 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 7.5$  Hz, H-2), 3.10 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 7.1$  Hz, H-2), 3.21 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 9.8$  Hz, H-2), 3.27 (s, 6 H, OMe), 3.34 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-3,H-4}} = ^3J_{\text{H-2,H-3}} = 7.5$  Hz, H-4<sup>B,E or C,F</sup>), 3.43 (s, 6 H,

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

OMe), 3.47 (s, 6 H, OMe), 3.55 (s, 6 H, OMe), 3.63 (s, 6 H, OMe), 3.71 (s, 6 H, OMe), 3.76 (s, 6 H, OMe), 3.41-3.86 (14 H, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.91 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 10.6$  Hz, H-6a<sup>C,F</sup> or B,E), 4.11 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 10.0$  Hz, H-3<sup>B,E</sup> or C,F), 4.43 (dd, 2 H,  $^2J_{\text{H-6a,H-6b}} = 14.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 10.0$  Hz, H-6a<sup>A,D</sup>), 4.81 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.3$  Hz, H-1), 4.84 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.4$  Hz, H-1), 4.91 (d, 2 H,  $^2J_{\text{H-6a,H-6b}} = 13.9$  Hz, H-6b<sup>A,D</sup>), 5.06 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-4,H-5}} = ^3J_{\text{H-5,H-6}} = 9.3$  Hz, H-5<sup>A,D</sup>), 5.28 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.3$  Hz, H-1), 7.72 – 7.84 (4 H, H<sub>meta</sub>, H<sub>ortho</sub>), 9.68 (s, 1H, NCHN) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) 50.45 (C-6<sup>A,D</sup>), 57.51, 58.33, 58.85, 59.06, 59.60, 61.37, 61.72, 62.54 (OMe), 70.17, 73.66 (C-6<sup>B,C,E,F</sup>), 69.08, 71.28, 73.63, 79.07, 79.90, 80.77, 80.92, 80.90, 81.27, 81.84, 83.12, 83.88 (C-2, C-3, C-4, C-5), 97.58, 97.93, 99.65 (C-1), 113.90, 127.48 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.54 (C<sub>quat</sub><sub>arom</sub>), 142.05 (NCN) ppm;  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 470.6 MHz, 25 °C):  $\delta$  – 68.81 (br d, 6 F,  $^1J_{\text{P,F}} = 724$  Hz,  $\text{PF}_6^-$ );  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  – 143.13 (heptuplet, 1P,  $^1J_{\text{P,F}} = 724$  Hz). Elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{59}\text{H}_{94}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_{28}\text{P}$  (1425.36): C 49.72, H 6.72, N 1.97, found: C 49.46, H 7.01, N 1.67;  $m/z$  (%): 1279.61 (100) [ $M - \text{PF}_6$ ]<sup>+</sup>.

### Benzimidazolium hexafluorophosphate 22



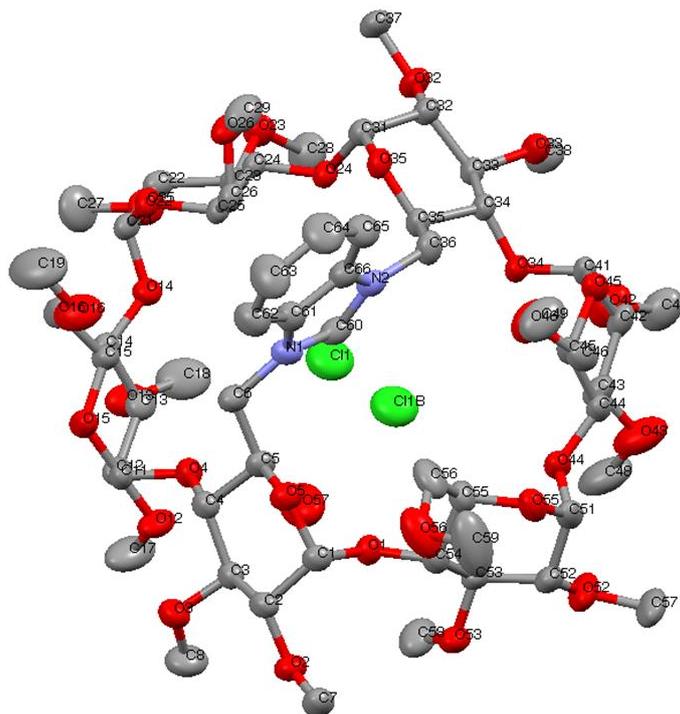
Benzimidazolium chloride **22** (colorless solid, 0.03 g, 100%) was synthesized according to the above procedure from benzimidazolium chloride **17** (0.028 g, 0.021 mmol)  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 93:3,  $v/v$ ) = 0.2;  $^1\text{H}$  NMR (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (partial assignment by combined COSY, ROESY and HSQC) = 2.51 (dd, 1 H,  $^2J_{\text{H-6a,H-6b}} = 9.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 6.3$  Hz, H-6a<sup>B</sup>), 2.96 (s, 3 H, OMe), 3.01 (dd, 1 H,  $^3J_{\text{H-4,H-5}} = ^3J_{\text{H-5,H-6}} = 6.3$  Hz, H-5<sup>B</sup>), 3.11 (dd, 1 H,  $^3J_{\text{H-5,H-6}} = ^2J_{\text{H-6a,H-6b}} = 8.7$  Hz, H-6b<sup>B</sup>), 3.30 (s, 3 H, OMe), 3.31 (s, 3 H, OMe), 3.35 (s, 3 H, OMe), 3.46 (s, 3 H, OMe), 3.47 (s, 3 H, OMe), 3.49 (s, 3 H, OMe), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.52 (s,

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

3 H, OMe), 3.53 (s, 3 H, OMe), 3.54 (s, 3 H, OMe), 3.56 (s, 3 H, OMe), 3.60 (s, 3 H, OMe), 3.61 (s, 3 H, OMe), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.20 – 3.93 (26 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 4.03 (br m, 1 H, H-5<sup>D,E or F</sup>), 4.33 (dd, 1 H,  $^3J_{H-5,H-6} = 11.7$  Hz,  $^3J_{H-6a,H-6b} = 13.7$  Hz, H-6a<sup>A or C</sup>), 4.49-4.63 (2 H, H-6a,b<sup>C or A</sup>), 4.66 (br d, 1 H, H-1), 4.70 (dd, 1 H,  $^3J_{H-6,H-5} = ^3J_{H-5,H-4} = 10.3$  Hz, H-5<sup>A or C</sup>), 4.74-4.81 (1H, H-5<sup>C or A</sup>), 4.77 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.5$  Hz, H-1), 4.86 (d, 1 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = 14.5$  Hz, H-6b<sup>A or C</sup>), 5.08 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.1$  Hz, H-1), 5.14 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.6$  Hz, H-1), 5.16 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.6$  Hz, H-1), 5.20 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.8$  Hz, H-1), 7.53–7.77 (4 H, H<sub>benzimidazolium</sub>), 9.15 (s, 1 H, NCHN) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) = 48.95, 50.05 (C-6<sup>A,C</sup>), 57.25, 57.29, 57.74, 58.19, 58.47, 58.78, 58.99, 59.06, 59.07, 59.37, 59.40, 60.21, 61.15, 61.40 [ $\times 2$ ], 61.76 (OMe), 65.64 (C-5), 69.29, 71.32, 71.50 (C-6), 71.57, 71.70, 71.78 (C-5), 71.86 (C-6), 71.95, 72.88 (C-5), 75.03, 75.65, 77.36, 80.76, 81.00, 81.11, 81.14, 81.27, 81.82, 81.92 [ $\times 2$ ], 81.97, 82.28 [ $\times 2$ ], 82.40, 82.50, 82.57, 84.53 (C-2, C-3, C-4), 94.22, 96.10, 98.60, 98.83, 99.94, 100.38 (C-1), 112.45, 114.33, 126.40, 126.56 (CH<sub>arom</sub>), 132.40, 132.64 (C<sub>quat</sub><sub>arom</sub>), 142.05 (NCN) ppm;  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 470.6 MHz, 25 °C):  $\delta$  – 73.01 (d, 6F,  $^1J_{\text{P,F}} = 711$  Hz, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>);  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  – 144.57 (heptuplet, 1P,  $^1J_{\text{P,F}} = 711$  Hz) ppm; elemental analysis (%) calcd for C<sub>59</sub>H<sub>94</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>28</sub>P (1425.36): C 49.72, H 6.72, N 1.97, found: C 49.89, H 6.78, N 1.97; m/z (%): 1279.60 (100) [M – PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

#### II.4.4 X-ray crystallographic data of **18**

Single crystals of **18** were obtained by slow diffusion of *n*-pentane into a 1,2-dichloroethane solution of the compound. Crystal data for C<sub>59</sub>H<sub>97</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>29</sub> (**18**•H<sub>2</sub>O),  $M_r = 1333.83$ ; monoclinic; space group  $P2_1$ ;  $a = 12.6302(3)$ ,  $b = 21.3614(5)$ ,  $c = 14.1758(4)$  Å;  $V = 3750.39(17)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{calcd}} = 1.181$  Mg.m<sup>-3</sup>;  $\lambda(\text{Cu-K}\alpha) = 1.54178$  Å;  $\mu = 1.108$  mm<sup>-1</sup>;  $F(000) = 1428$ ;  $T = 173(2)$  K. The sample (0.500 × 0.330 × 0.100 mm) was studied with a Bruker APEX-II CCD diffractometer using a mirror-monochromatised CuK $\alpha$  radiation. The structure was solved with SHELXL-2014/5,<sup>[30]</sup> which revealed the non-hydrogen atoms of the molecule. After anisotropic refinement, many hydrogen atoms were found with a Fourier difference analysis. The whole structure was refined with SHELXL-2014/7<sup>[31]</sup> and full-matrix least-square techniques. Use of  $F^2$  magnitude;  $x, y, z, \beta_{ij}$  for Cl, C, N and O atoms,  $x, y, z$ , in riding mode for H atoms, 821 variables and 10859 observations with  $I > 2.0 \sigma(I)$ ;  $\text{calcd } w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0843P)^2 + 1.2955P]$  where  $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$  with the resulting  $R = 0.0542$ ,  $R_w = 0.1535$ , and  $S_w = 1.052$ ;  $\Delta\rho < 0.753$  e.Å<sup>-3</sup>. The asymmetric unit contains a benzimidazolium salt and a water molecule located inside the cavity. The chloride counter-anion is also located in the cavity and disordered over two positions in a 3/1 ratio. Residual electronic density is due to the presence of 1.5 molecules of 1,2-dichloroethane in the unit cell. Its contribution has been taken out by the SQUEEZE procedure<sup>[32]</sup> in the final refinement. CCDC 1863327.

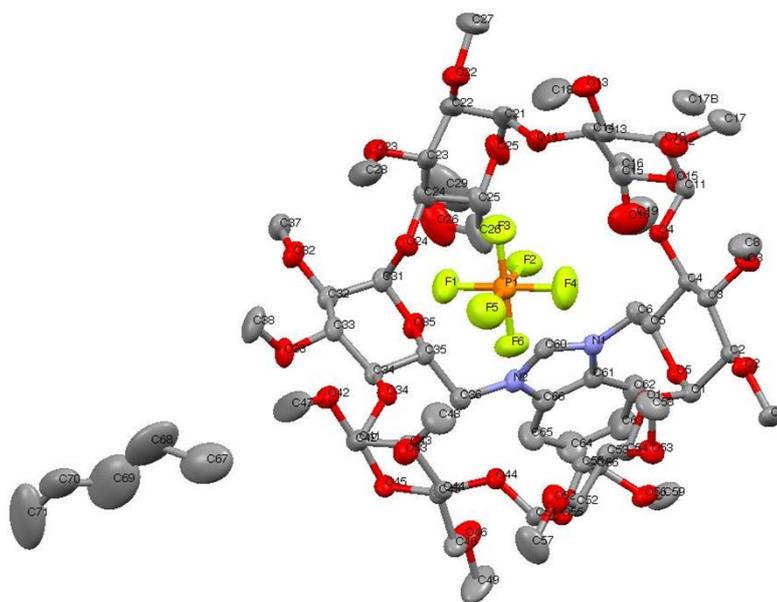


**Table 1.** Crystal data and structure refinement for (**18.H<sub>2</sub>O**).

<b>Crystal Data</b>	
Crystal size	0.500 × 0.330 × 0.100 mm <sup>3</sup>
Empirical formula	C <sub>59</sub> H <sub>99</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>30</sub>
<i>Mr</i>	1333.83
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 21
Temperature	173(2)(k)
Unit cell parameters	
<i>a</i>	12.6302(3)
<i>b</i>	21.3614(5)
<i>c</i>	14.1758(4)
$\alpha$	90°
$\beta$	1010.306(2)°
$\gamma$	90°
<i>V</i>	3750.39(17)
<i>Z</i>	2
<i>D</i> (calculated)	1.181Mg.m <sup>-3</sup>
<i>F</i> (000)	1428
$\mu$	1.108 mm <sup>-1</sup>
<b>Data Processing and Reduction</b>	
$\theta$ range for data collection	3.179 to 66.668°
Index ranges	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 15, -25 ≤ <i>k</i> ≤ 25, -16 ≤ <i>l</i> ≤ 16
Reflections collected	56584
Independent reflections	12937 [R(int) = 0.0567]
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	12937/1/821
Goodness-on-fir on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.052
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1= 0.0542, <i>wR</i> 2= 0.1428
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1= 0.0663, <i>wR</i> 2= 0.1535
Largest diff. peak and hole	0.753 and -0.773 eÅ <sup>-3</sup>

#### II.4.5 X-ray crystallographic data of **21**

Single crystals of **21** were obtained by slow diffusion of *n*-pentane into a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution of the compound. Crystal data for C<sub>64</sub>H<sub>107</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>28</sub>P (**21**•C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>),  $M_r = 1497.48$ ; monoclinic; space group  $P2_1$ ;  $a = 12.2534(2)$ ,  $b = 21.1292(3)$ ,  $c = 14.6331(2)$  Å;  $V = 3703.13(10)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{calcd}} = 1.343$  Mg.m<sup>-3</sup>;  $\lambda(\text{Cu-K}\alpha) = 1.54178$  Å;  $\mu = 1.164$ mm<sup>-1</sup>;  $F(000) = 1596$ ;  $T = 173(2)$  K. The sample ( $0.420 \times 0.250 \times 0.200$  mm) was studied with a Bruker APEX-II CCD diffractometer using a mirror-monochromatised Cu<sub>K</sub>α radiation. The structure was solved with SHELXL-2014/5,<sup>[30a]</sup> which revealed the non-hydrogen atoms of the molecule. After anisotropic refinement, many hydrogen atoms were found with a Fourier difference analysis. The whole structure was refined with SHELXL-2014/7<sup>[31]</sup> and full-matrix least-square techniques. Use of  $F^2$  magnitude;  $x, y, z, \beta_{ij}$  for Au, P, F, C, N, and O atoms,  $x, y, z$ , in riding mode for H atoms, 931 variables and 48319 observations with  $I > 2.0 \sigma(I)$ ;  $\text{calcd } w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1246P)^2 + 1.2955P]$  where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$  with the resulting  $R = 0.0569$ ,  $R_w = 0.1680$ , and  $S_w = 1.019$ ;  $\Delta\rho < 1.234$  e.Å<sup>-3</sup>. The asymmetric unit contains a CD complex and a *n*-pentane molecule located outside the cavity. The C17 methyl group is disordered over two positions in a 3/2 ratio. Residual electronic density is due to the presence of half a molecule of water in the unit cell. Its contribution has been taken out by the SQUEEZE procedure<sup>[32]</sup> in the final refinement. CCDC 1853979.



**Table 2.** Crystal data and structure refinement for (**21**.C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>).

<b>Crystal Data</b>	
Crystal size	0.420 × 0.250 × 0.200 mm <sup>3</sup>
Empirical formula	C <sub>64</sub> H <sub>107</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>30</sub> P
<i>Mr</i>	1497.48
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
Temperature	173(2)(k)
Unit cell parameters	
<i>a</i>	12.2534(2)
<i>b</i>	21.1293(3)
<i>c</i>	14.6331(2)
$\alpha$	90°
$\beta$	102.1920(2)°
$\gamma$	90°
<i>V</i>	3703.13(10)
<i>Z</i>	2
<i>D</i> (calculated)	1.343 Mg.m <sup>-3</sup>
<i>F</i> (000)	1596
$\mu$	1.164 mm <sup>-1</sup>
<b>Data Processing and Reduction</b>	
$\theta$ range for data collection	3.690 to 66.743°
Index ranges	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -22 ≤ <i>k</i> ≤ 22, -17 ≤ <i>l</i> ≤ 17
Reflections collected	48319
Independent reflections	12123 [R(int) = 0.0382]
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	12123/1/931
Goodness-on-fir on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.019
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1= 0.0663, <i>wR</i> 2= 0.1535
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1= 0.0542, <i>wR</i> 2= 0.1428
Largest diff. peak and hole	1.234 and -0.468 eÅ <sup>-3</sup>

## II.5 Références

- [1] A. Villiers, *Compt. rend.* **1891**, *112*, 536-538.
- [2] a) F. Schardinger, *Z. Lebensm., Unters Forsch.* **1903**, *6*, 865-880; b) F. Schardinger, *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, *17*, 207-209; c) L. Falivene, R. Credendino, A. Poater, A. Petta, L. Serra, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo, *Organometallics* **2016**, *35*, 2286-2293.
- [3] D. French in the schardinger dextrans, Vol. 12 Elsevier, 1957, pp. 189-260.
- [4] F. Cramer, *Einschlussverbindungen*, Springer, 1954, p.
- [5] A. Hybl, R. E. Rundle, D. E. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2779-2788; b) W. Saenger, M. Noltemeyer, P. Manor, B. Hingerty, B. Klar, *Bioorganic Chemistry*. **1976**, *5*, 187-195;
- [6] a) M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875-1918; b) S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959-1976; c) D. Wilson, L. Perlson, R. Breslow, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2649-2653.
- [7] a) S. Tilloy, H. Bricout, E. Monflier, *Green Chem.* **2002**, *4*, 188-193; b) H. Bricout, F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier, *Sustainability*. **2009**, *1*, 924-945.
- [8] a) I. Tabushi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 66-72; b) R. Breslow, J. W. Canary, M. Varney, S. T. Waddell, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5212-5219; c) G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 803-822.
- [9] a) A. W. Coleman, C. C. Lin, M. Miocque, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *104*, 1402-1404; b) S. Li, W. C. Purdy, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1457-1470; c) V. J. Stella, V. M. Rao, E. A. Zannou, V. Zia, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, *36*, 3-16; d) F. Hirayama, K. Uekama, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, *36*, 125-141; e) L. Marinescu, M. Bols, *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1380-1398.
- [10] R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997-2012.
- [11] a) K. Takahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013-2034; b) C. Rousseau, B. Christensen, T. E. Petersen, M. Bols, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3476-3482; c) F. Ortega-Caballero, J. Bjerre, L. S. Laustsen, M. Bols, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7217-7226; d) F. Ortega-

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

- Caballero, C. Rousseau, B. Christensen, T. E. Petersen, M. Bols, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3238-3239; e) R. Villalonga, R. Cao, A. Frago, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3088-3116; f) J. Bjerre, C. Rousseau, L. Marinescu, M. Bols, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *81*, 1-11; g) T. Hauch Fenger, J. Bjerre, M. Bols, *ChemBioChem.* **2009**, *10*, 2494-2503; h) T. H. Fenger, L. G. Marinescu, M. Bols, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 933-943; i) T. H. Fenger, M. Bols, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7769-7771; j) T. H. Fenger, M. Bols, *J INCL PHENOM MACRO.* **2011**, *69*, 397-402.
- [12] P. Fügedi, P. Nánási, J. Szejtli, *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 173-181.
- [13] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977-1996.
- [14] S. B. Carneiro, C. Duarte, F. Ílary, L. Heimfarth, S. Quintans, J. de Souza, L. J. Quintans-Júnior, V. F. d. Veiga Júnior, Á. A. Neves de Lima, *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 642.
- [15] a) D. Armspach, D. Matt, *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 129-133; b) E. Zaborova, Y. Blériot, M. Sollogoub, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1254-1256; c) J. Boger, D. G. Brenner, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7630-7631; d) M. Atsumi, M. Izumida, D.-Q. Yuan, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8117-8120.
- [16] S. Xiao, D. Zhou, M. Yang, P. Sinaÿ, M. Sollogoub, Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5273-5276.
- [17] a) E. Engeldinger, L. Poorters, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Commun.* **2004**, 634-635; b) M. Jouffroy, R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Sémeril, W. Oberhauser, D. Matt, L. Toupet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3937-3940.
- [18] M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouriès-Mansuy, J. P. Goddard, L. Fensterbank, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125*, 7354-7359
- [19] C. Egloff, R. Gramage-Doria, M. Jouffroy, D. Armspach, D. Matt and L. Toupet, *Comptes Rendus Chimie* **2013**, *16*, 509-514.

## Chapitre II Synthèse des cyclodextrines méthylées pontées par une unité benzimidazolium

- 20] M. Fauré. Pontagedistal de cyclodextrines méthylées par des unités imidazole et benzimidazole, 2014.
- [21] Q. Lou, X. Meng, Z. Lao, L. Xuan, J. Bai, Q. Hou, G. Hu, R. Luo, L. Tao, Z. Li, *Molecules* **2012**, *17*, 884-896.
- [22] M. Teci, E. Brenner, D. Matt, L. Toupet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 2841-2848.
- [23] a) W. Zuo, P. Braunstein, *Organometallics* **2010**, *29*, 5535-5543; b) P. K. Thallapally, A. Nangia, *Cryst Eng Comm.* **2001**, *3*, 114-119.
- [24] The CD axis corresponds to the straight line perpendicular to the mean plane defined by the six O-4 atoms.
- [25] L. Poorters, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, P. G. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 2717-2719.
- [26] A very small peak at  $\delta = 9.66$  ppm corresponding to the N-CH=N proton of a minor isomer (< 1%) in which the PF<sub>6</sub><sup>-</sup> anion is most likely encapsulated was also detected. In the HOESY spectrum, together with a proton resonating at 5.02 ppm, most probably an inner-cavity CD H-5 proton, it gives rise to strong correlations with the PF<sub>6</sub><sup>-</sup> fluorine atoms.
- [27] T. H. Fenger, J. Bjerre, M. Bols, *ChemBioChem.* **2009**, *10*, 2494-2503.
- [28] Q. H. Lou, X. B. Meng, Z. Q. Lao, L. L. Xuan, J. Y. Bai, Q. Hou, G. Y. Hu, R. N. Luo, L. J. Tao, Z. J. Li, *Molecules.* **2012**, *17*, 884-896.
- [29] M. Teci, E. Brenner, D. Matt, L. Toupet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2841-2848.
- [30] a) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, *A71*, 3-8.
- [31] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, *C71*, 3-8.
- [32] A. L. Spek, *Acta Crystallogr.* **2009**, *D65*, 148-150.

---

## Chapitre III :

Synthèse et caractérisation de complexes NHC  
linéaires de métaux  $d^{10}$  fortement

---

## Chapitre III

Complexes NHC linéaires de métaux  $d^{10}$  fortement confinés

<b>III.1. Introduction.....</b>	<b>82</b>
<b>III.2. Résultats et discussion.....</b>	<b>83</b>
<b>III.2.1 Synthèse et caractérisation de complexes NHC-Au(I) (voie indirecte).....</b>	<b>83</b>
➤ III.2.1.a Synthèse et caractérisation de complexes NHC-Ag(I).....	83
➤ III.2.1.b Synthèse de complexes NHC-Au(I) à partir de complexes NHC-Ag(I) par transmétallation.....	86
<b>III.2.2 Synthèse de complexes NHC-Au(I) (voie directe) .....</b>	<b>86</b>
<b>III.2.3 Calcul des pourcentages de « buried volume » - Vues topographiques des complexes NHC-Au(I) .....</b>	<b>91</b>
<b>III.3. Conclusion .....</b>	<b>93</b>
<b>III.4. Experimental part.....</b>	<b>94</b>
<b>III.4.1 Synthesis and characterization of compounds 23, 25, 26, 27 .....</b>	<b>93</b>
<b>III.3.2 X-ray crystallographic data of 24 .....</b>	<b>100</b>
<b>III.3.3 X-ray crystallographic data of 25 .....</b>	<b>101</b>
<b>III.3.4 X-ray crystallographic data of 26 .....</b>	<b>103</b>
<b>III.3.5 X-ray crystallographic data of 27 .....</b>	<b>106</b>
<b>III.4 Références.....</b>	<b>108</b>

**Résumé**

Plusieurs complexes NHC de l'or(I) dans lesquels le métal est confiné dans une cavité CD ont été obtenus directement à partir des sels de benzimidazolium décrits dans le chapitre précédent. Ces derniers réagissent directement avec  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  en présence de carbonate de potassium pour former les complexes d'or(I) cible **25** et **27** avec des rendements respectifs de 87% et 46%. Contrairement aux analogues perbenzylés, ces complexes d'or(I) ont été obtenus sans passage préalable par des complexes d'argent(I). Dans le cas spécifique de la synthèse du complexe **27**, l'urée **26** provenant formellement de l'oxydation du carbone N-hétérocyclique correspondant a été isolée avec un rendement de 52%. En remplaçant le carbonate de potassium par du carbonate de césium et en sèchant au préalable le sel de benzimidazolium **18** par distillation azéotropique dans le toluène (Dean-Stark), il a été possible d'éviter la formation de l'urée et donc d'augmenter considérablement le rendement de la complexation (80%) dans le cas du complexe fortement confiné **27**.

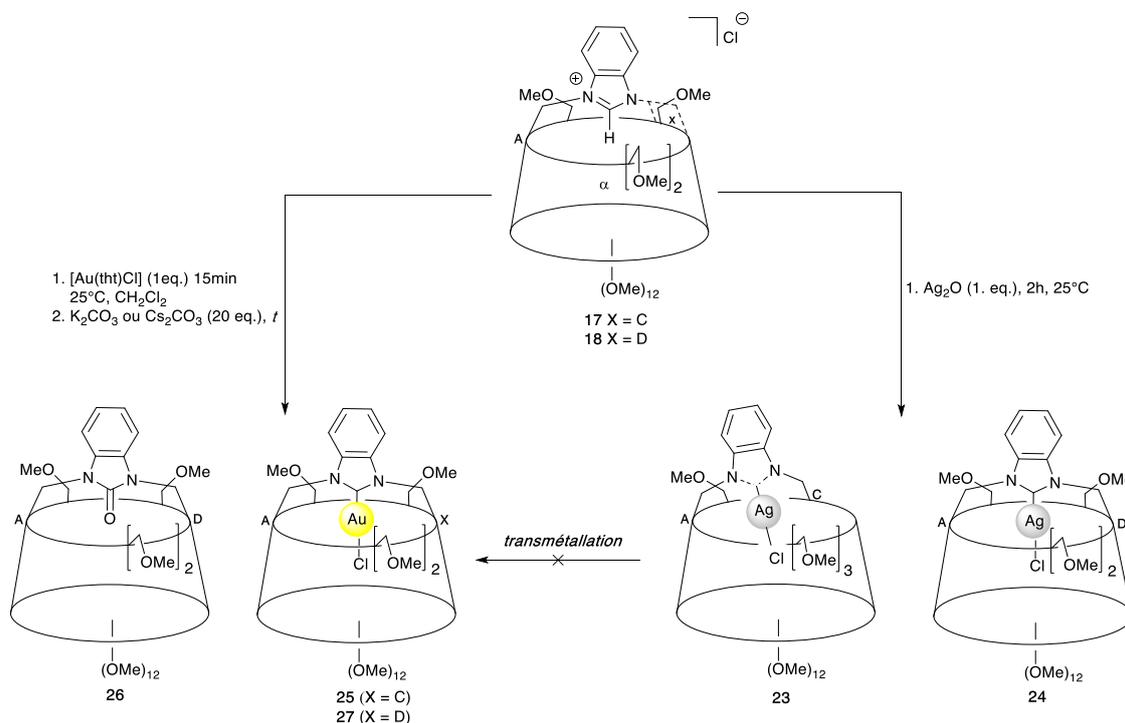
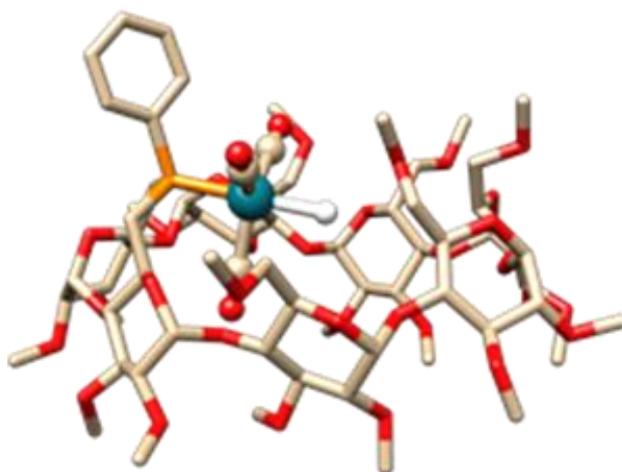


Schéma général de synthèse des complexes 23-27

### III.1. Introduction

L'incorporation de groupements coordinants de différente nature dans la structure macrocyclique des CD a permis d'obtenir des ligands chiraux capables de complexer une grande variété de métaux de transition.<sup>[1]</sup> Ces complexes, qui comportent fréquemment un cation métallique encapsulé, ont d'ores et déjà été utilisés en catalyse asymétrique (voir chapitre I). Par exemple, les phosphines introverties (Hugphos-1 et Hugphos-2) conçues par Armspach et Matt ont fait la preuve de leur efficacité en hydroformylation asymétrique du styrène (Figure 1).<sup>[2]</sup>



**Figure 1.** Structure du complexe  $\text{trans-}[\text{RhH}(\text{CO})_3(\text{Hugphos-2})]$  à l'origine de l'hydroformylation du styrène.

Les analogues carbéniques N-hétérocycliques (NHC) de ces phosphines bâties sur des plateformes CD perméthylées devraient également permettre de confiner un centre métallique et donc de réaliser comme dans le cas des ligands P(III), des réactions catalytiques asymétriques présentant une forte induction asymétrique. Des complexes NHC-Au(I) dérivés de CDs benzylées ont d'ores et déjà été testés en cycloisomérisation de 1,6-énynes par Sollogoub et *al.*<sup>[3]</sup> Stériquement très encombrés, leur synthèse nécessite le passage par des complexes NHC-Ag(I) d'accès plus aisé. Par ailleurs, en dépit d'énantiosélectivités prometteuses, l'activité des catalyseurs reste faible toujours en raison d'un encombrement stérique trop important, ce qui limite également le choix des substrats à des 1,6-énynes peu volumineuses. Notre intérêt s'est donc porté sur des plateformes CD perméthylées, qui restent solubles en milieu organique

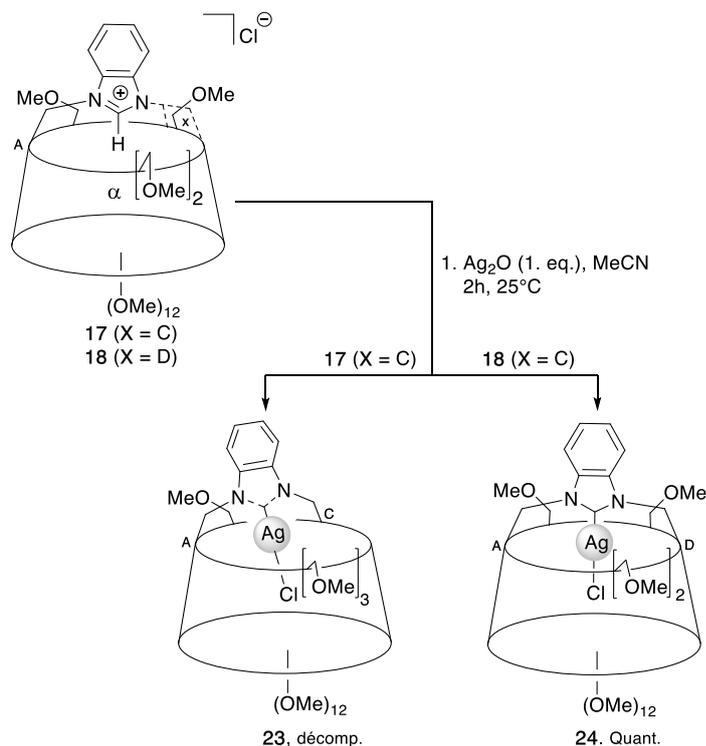
mais moins encombrées en vue de synthétiser des complexes d'or(I) dans lesquels les unités glucose AC ou AD sont pontées par une anse benzimidazolin-2-ylidene métallée.

## III.2. Résultats et discussion

### III.2.1 Synthèse et caractérisation de complexes NHC-Au(I) (voie indirecte)

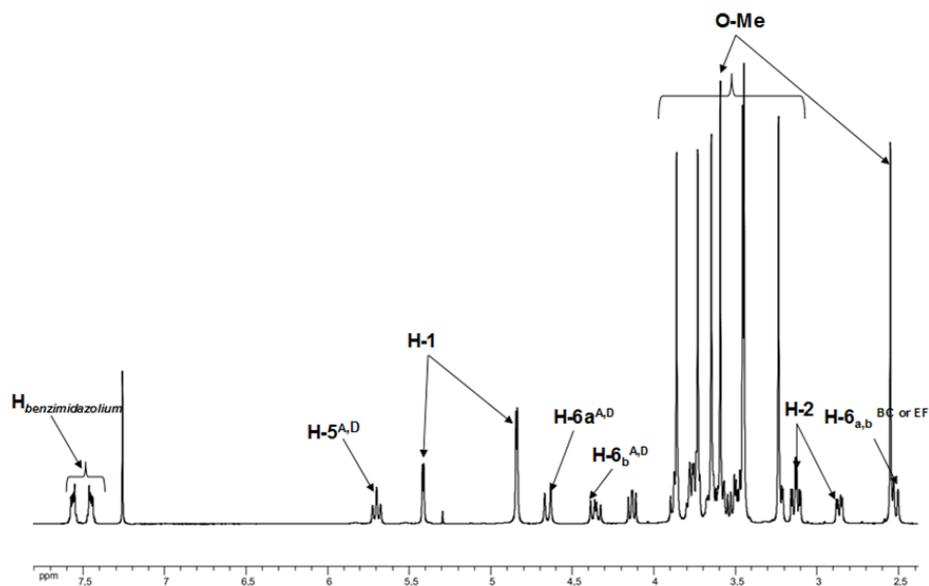
#### III.2.1.a Synthèse et caractérisation de complexes NHC-Ag(I)

En raison de leur encombrement stérique important, la métallation directe de sels de benzimidazolium dérivés de CD benzylées en vue d'obtenir des complexes NHC dans lesquels l'or(I) et fortement confiné, n'est pas possible. Pour ce faire, Sollogoub et *al.*<sup>[4]</sup> a proposé de synthétiser dans un premier temps des complexes NHC d'argent dont l'accès est connu pour être aisé, puis de réaliser une transmétallation pour introduire la cation Au(I) au cœur de la CD. Sans surprise, la synthèse du complexe d'argent s'est faite avec de très bons rendements (80%), Cependant, les rendements de la transmétallation sont faibles (29%) ce qui montre que l'introduction d'un cation Au(I) dans un environnement aussi contraint n'est pas facile. Dans un premier temps, nous avons donc essayé de reproduire cette voie de synthèse en partant des sels de benzimidazolium **17** (pontage AC) et **18** (pontage AD) en les faisant réagir avec une quantité stœchiométrique d'oxyde d'argent (Ag<sub>2</sub>O). Si le complexe NHC-Ag(I) **24** a pu être obtenu quantitativement et isolé, son régioisomère AC **23** est très instable et n'a pu être purifié par chromatographie sur colonne. Le spectre RMN <sup>13</sup>C du produit de décomposition montre qu'il s'agit probablement d'une hydrolyse du cycle imidazolinylidene conduisant à son ouverture. La stabilité accrue du complexe d'argent (AC) **23** est probablement liée à une encapsulation plus prononcée du métal.

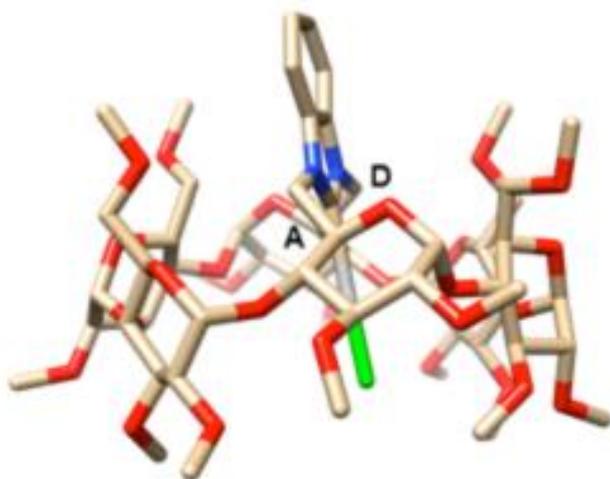


**Schéma 1.** Synthèse des complexes d'argent **23** et **24**.

Le spectre de masse de **24** comprend un pic majoritaire à  $m/z = 1445,5$  correspondant au cation  $[M+ Na]^+$ . Le spectre RMN  $^1H$  de **24** est conforme à la présence d'une espèce de symétrie  $C_2$ . On distingue sur ce dernier un triplet à  $\delta = 5,70$  ppm correspondant aux protons H-5 particulièrement déblindés des unités glucose pontées A et D. Ce déblindage est lié à la présence d'une liaison faible H-5...Ag que l'on retrouve dans les complexes décrits par Sollogoub ( $5,62 \text{ ppm} < \delta \text{ H-5}^{A,D} < 6,02 \text{ ppm}$ ) et qui confirme bien l'encapsulation du métal. La structure moléculaire de ce complexe a finalement été confirmée par DRX (Figure 3). Elle montre que l'unité benzimidazolidène n'est pas parallèle à l'axe de la CD mais présente une inclinaison d'environ  $10,3^\circ$  (Figure 3), valeur supérieure à celle des sels d'imidazolium **18** et **21**<sup>[11]</sup>. La symétrie  $C_2$  apparente de **18** en solution indique que le noyau benzimidazolium doit osciller rapidement au-dessus de la cavité CD autour des liaisons C-6<sup>AD</sup>-N,N'. Les protons de la cavité interne H-5<sup>A,D</sup> sont clairement en contact étroit avec l'atome d'argent, mais avec deux séparations Ag...H différentes (CH...Ag:  $2,37 \text{ \AA}$  pour l'unité A vs  $2,65 \text{ \AA}$  pour l'unité D).



**Figure 2.** Spectre  $^1\text{H}$  RMN du complexe d'argent 24.



**Figure 3.** Structure moléculaire du complexe d'argent 24.

### III.2.1.b Synthèse de complexes NHC-Au(I) à partir de complexes NHC-Ag(I) par transmétallation

Dans une deuxième étape, nous avons tenté la transmétallation du complexe d'argent **24** pour obtenir son analogue Au(I), par l'utilisation d'un équivalent de précurseur d'or ([AuCl(tht)]) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel après 16h de réaction montre que la transmétallation n'a pas eu lieu. Pour se faire, nous avons changé de solvant en remplaçant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> par un solvant plus coordinant, à savoir CH<sub>3</sub>CN, ajouté 3 équivalents de [AuCl(tht)] et chauffé le mélange réactionnel à 65°C pendant 3 jours. Malgré ces conditions plus dures (Schéma 2), seule la présence du complexe d'argent **24** a été détectée. Une autre stratégie a donc été utilisée pour synthétiser les complexes ciblés.

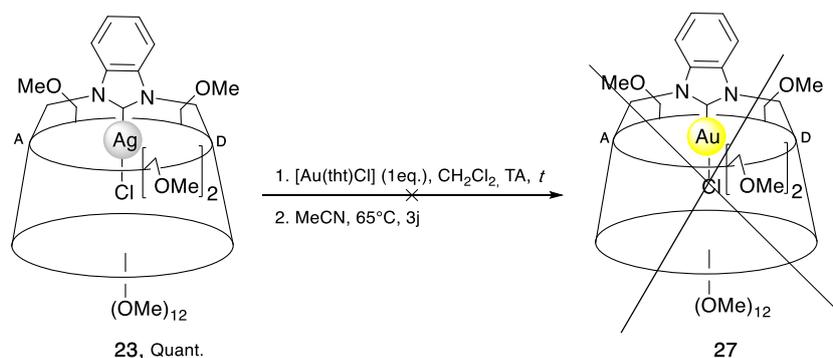


Schéma 2. Synthèse du complexe d'or

### III.2.2 Synthèse de complexes NHC-Au(I) (voie directe)

Une nouvelle voie de synthèse, plus directe que celle proposée par Sollogoub, a été mise au point pour accéder aux complexes ciblés. Elle consiste à faire réagir les sels de benzimidazolium **17** et **18** avec le précurseur [Au(tht)Cl] (tht=tétrahydrothiophène) en présence de carbonate de potassium qui agit comme une base faible et permet de générer le carbène avant sa complexation par l'or<sup>[5]</sup>. Si le complexe d'or **25** a bien été obtenu après 15 h de réaction à température ambiante de manière quasi-quantitative (87%), la formation du complexe **27** (46%) s'accompagne de celle de l'urée **26**. Cette dernière réaction correspond formellement à l'oxydation du ligand imidazolinylidene. A noter que le sel de benzimidazolium AD **18** réagit beaucoup plus lentement que son régioisomère AC **17** probablement en raison d'un encombrement stérique plus prononcé. La présence de l'unité benzimidazol-2-one dans **26** a été

confirmée par spectroscopie IR (présence d'une bande carbonyle à  $\nu_{CO} = 1699 \text{ cm}^{-1}$ ) (Figure 4) et RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\delta = 153,9 \text{ ppm}$ ).<sup>[3][7]</sup> (Figure 5)

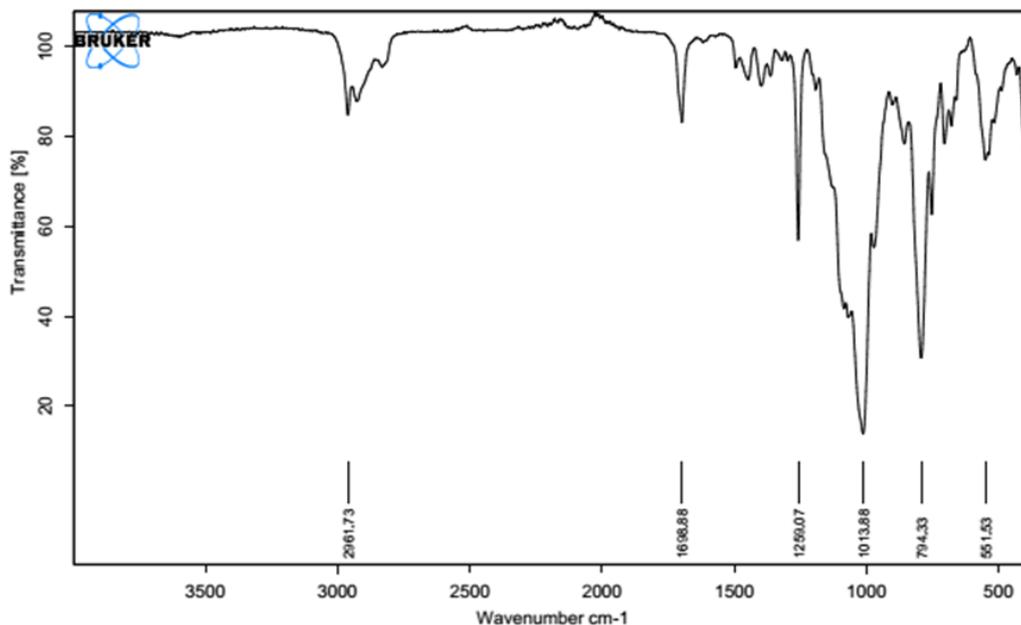


Figure 4. Spectre IR de la benzimidazol-2-one **26**.

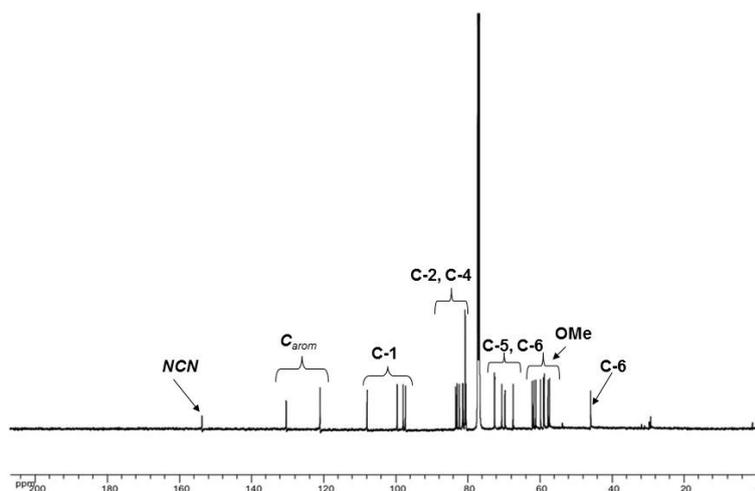
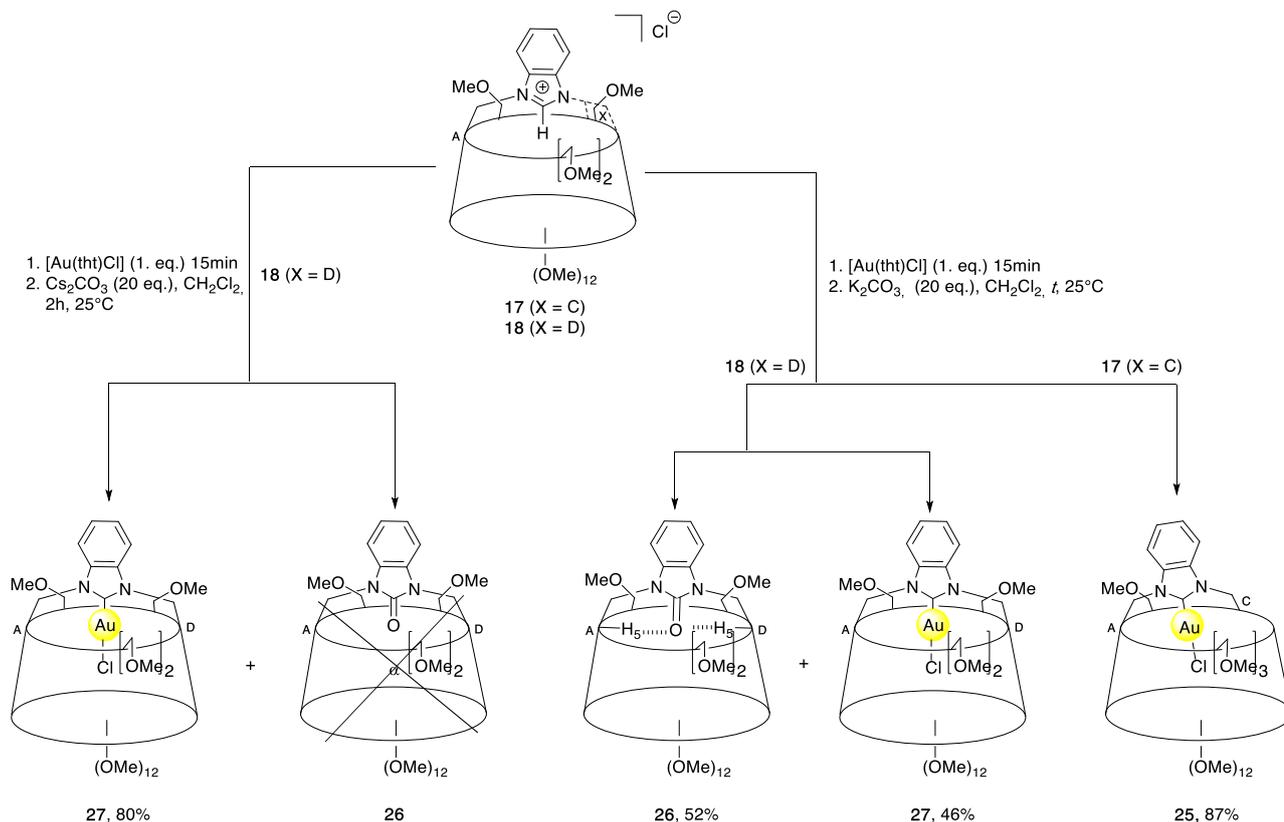


Figure 5. Spectre  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de la benzimidazol-2-one **26**.

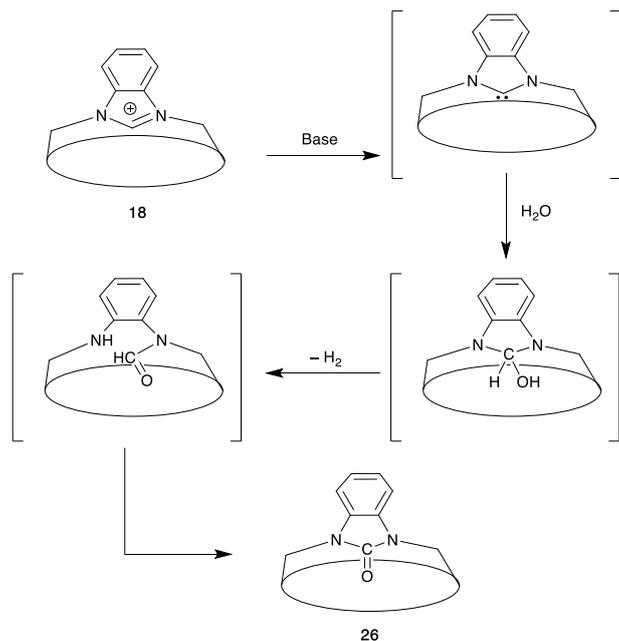
pour améliorer le rendement du complexe d'or **27**, nous avons procédé au remplacement de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  par  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , un carbonate plus soluble en milieu organique et réalisé la réaction dans

des conditions strictement anhydres grâce au séchage préalable du sel de benzimidazolium **18**. Ces modifications ont permis d'augmenter considérablement la vitesse de réaction, puisque la réaction est complète au bout de seulement 2 h et de faire passer le rendement de la métallation de 46% à 80%, la benzimidazol-2-one **26** ne se formant pas dans ces conditions (Schéma 3).



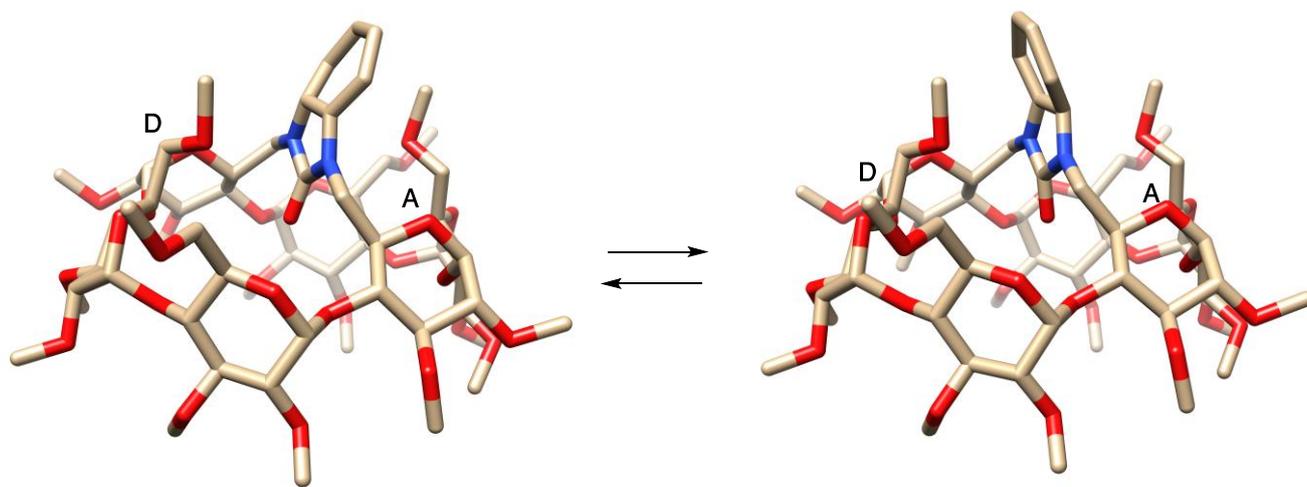
**Schéma 3.** Synthèse des complexes d'or **25**, **27** et du produit oxydé **26**.

A titre d'information, Cazin<sup>[6]</sup> a déjà observé la formation du produit oxydé imidazol-2-one lors du traitement de sels d'alkylimidazolium par  $\text{Cu}_2\text{O}$ . Bien que le mécanisme de formation de **26** reste incertain, il est très probable que le métal soit impliqué dans la réaction qui ne se fait pas en l'absence d'or. En outre, comme la réaction a été réalisée en l'absence d'oxygène et nécessite la présence d'eau, son mécanisme implique probablement une étape d'hydrolyse suivie d'une déshydrogénation<sup>[7]</sup> plutôt qu'une oxydation directe (Schéma 4), d'autant plus que les carbènes sont connus pour ne s'oxyder ni avec l'oxygène, ni avec d'autres agents oxydants.<sup>[8]</sup>



**Schéma 4.** Mécanisme possible de l'oxydation du sel de benzimidazolium **18** en urée **26**.

une structure a été confirmée par DRX imparfait qui montre la présence d'une anse de benzimidazol-2-one (Figure 6).

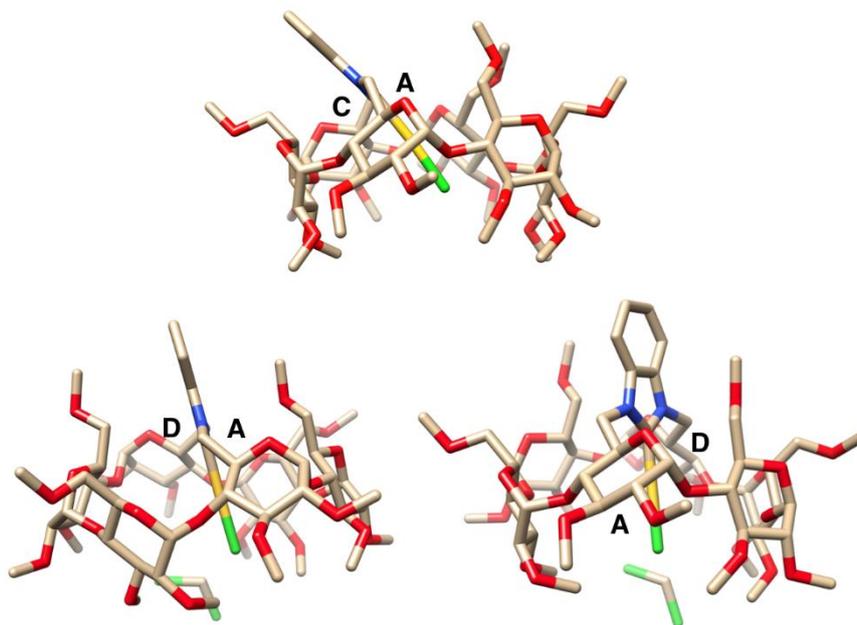


**Figure 6.** Structure moléculaire du complexe benzimidazol-2-one **26**.

Il est donc clair que l'intermédiaire carbène AD fortement encapsulé est moins facilement métallé que son équivalent AC, de sorte que la métallation entre en compétition avec l'oxydation du carbène dans le premier cas. Comme leurs analogues perbenzylées, les deux complexes d'or présentent des protons H-5<sup>AD/AC</sup> et H-3 intra-cavitaires fortement déblindés (H-3<sup>E</sup> = 4,15 ppm et H-3<sup>F</sup> = 4,00 ppm pour **25** et H-3<sup>B, E</sup> = 4,18 ppm pour **27**) en raison de la présence

d'interactions  $\text{CH}\cdots\text{Au}$  de type anagostique et de liaisons  $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ .<sup>[9]</sup> Tandis que le déplacement chimique des protons intra-cavitaires H-5 se situe dans la plage attendue pour **27** qui est  $C_2$  symétrique ( $\delta(\text{H-5}^{\text{A, D}})=6,44$  ppm), ceux des unités pontées **A** et **C** sont fortement différenciés dans **25** qui ne présente pas d'éléments de symétrie, l'un d'eux ( $\text{H-5}^{\text{A}}$ ) ayant un déplacement chimique sans précédent à  $\delta = 7,30$  ppm, ce qui correspond à une différence de 2,63 ppm par rapport au déplacement chimique du même proton dans le sel de benzimidazolium correspondant **17**. Au contraire, le proton  $\text{H-5}^{\text{C}}$  n'est que faiblement perturbé par la complexation ( $\Delta\delta = +0,14$  ppm). Il est clair que le proton  $\text{H-5}^{\text{A}}$  interagit plus fortement avec le centre métallique dans **25** que dans son pendant  $C_2$  symétrique **27**. Le fait que  $\text{H-5}^{\text{A}}$  et  $\text{H-5}^{\text{C}}$  aient des valeurs très différentes semble indiquer une variation importante des séparations  $\text{M}\cdots\text{H-5}$  dans **25**. Deux études radiocristallographiques ont pu être réalisées sur des monocristaux des composés **25** et **27** par diffusion lente de pentane dans une solution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de complexe d'or. La structure moléculaire de **27** (Figure 7), montre que l'unité benzimidazolidène n'est pas parallèle à l'axe du CD mais qu'elle présente une inclinaison d'environ  $10,7^\circ$ , valeur supérieure à celle des sels d'imidazolium **18** et **21**<sup>[11]</sup>. La symétrie  $C_2$  apparente de **18** en solution indique que le noyau benzimidazolium doit osciller rapidement au-dessus de la cavité CD autour des liaisons  $\text{C-6}^{\text{AD}}-\text{N,N}'$ . Les protons de la cavité interne  $\text{H-5}^{\text{A, D}}$  sont clairement en contact étroit avec l'atome d'or, mais avec deux séparations  $\text{Au}\cdots\text{H}$  remarquablement différentes ( $\text{CH}\cdots\text{Au}$ : 2,39 Å pour l'unité A vs 2,79 Å pour l'unité D). Il est clair que l'inclinaison marquée de l'unité benzimidazolidène dans **27** est en partie le résultat d'une interaction anagostique  $\text{CH}\cdots\text{Au}$  unique impliquant le proton H-5 de l'unité glucose A. De plus, le chlorure inclus est faiblement lié à l'un des protons d'une molécule de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  incluse ( $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ : 2,57 Å), et dans une moindre mesure au proton H-3 de la cavité interne de l'unité de glucose E ( $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ : 3,08 Å), ce qui est en accord avec les études RMN en solution (vide infra). Quant à **25**, sa structure moléculaire (Figure 7), montre un fragment NHC-Au-Cl s'écartant légèrement de la linéarité ( $\text{C-Au-Cl}$   $176,4^\circ$ ) et une inclinaison plus prononcée de l'unité benzimidazolidène ( $42,5^\circ$ ), forçant le ligand chloré à être positionné juste au milieu du sillon moléculaire présent au niveau de la face secondaire et résultant probablement de la réaction de pontage. Comme dans **27**, une interaction anagostique unique  $\text{CH}\cdots\text{Au}$  révélée par une distance M-H très courte (2,41 Å) entre le métal et le proton H-5 de l'unité A a été mise en évidence. Par ailleurs, une liaison hydrogène  $\text{CH}\cdots\text{Cl}$  ( $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ : 2,89 Å) impliquant le proton

intra-cavitaire H-3<sup>E</sup> a également été détectée. Contrairement aux observations faites pour **27**, rien n'indique que le produit **25** affiche un comportement dynamique en solution.



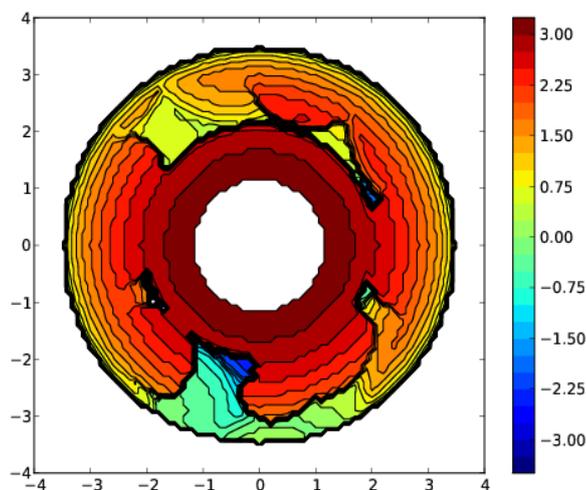
**Figure 7.** Structures moléculaires des complexes **25** et **27** (deux vues) du NHC (I) montrant l'inclinaison de l'unité benzimidazolidène par rapport à la cavité CD (vue de gauche) et le sillon traversant la face secondaire (vue de droite).

### III.2.3. Calcul des pourcentages de « buried volume » - Vues topographiques des complexes NHC-Au(I)

Afin de mieux définir l'encombrement apporté par nos ligands NHC, le calcul du « %Vburied » ( littéralement : « pourcentage de volume enterré ») a été réalisé à l'aide du logiciel gratuit en ligne SambVca 2.0<sup>[11]</sup> à partir des données cristallographiques de **25** et **27**, notamment des distances métal-ligand. La notion de « buried volume » a été introduite par Nolan et coll. pour la première fois en 2010.<sup>[10]</sup> La grandeur « %V buried » représente le volume d'une sphère occupée par le ligand, cette sphère ayant pour centre le métal et un rayon de 3,5 Å. Elle correspond à la sphère potentielle de coordination du métal qui sera occupée par le ligand. Sans surprise, le ligand NHC du complexe **27** présente l'un des « volumes enterrés » les plus élevés signalés à ce jour (% V<sub>Bur</sub> = 81,4) tandis que celui du complexe **25** est nettement moins élevé (% V<sub>Bur</sub> = 70,6) en raison de l'inclinaison plus prononcée de l'anse benzimidazolidène ce qui donne un accès plus aisé au métal par la face primaire. Ces valeurs

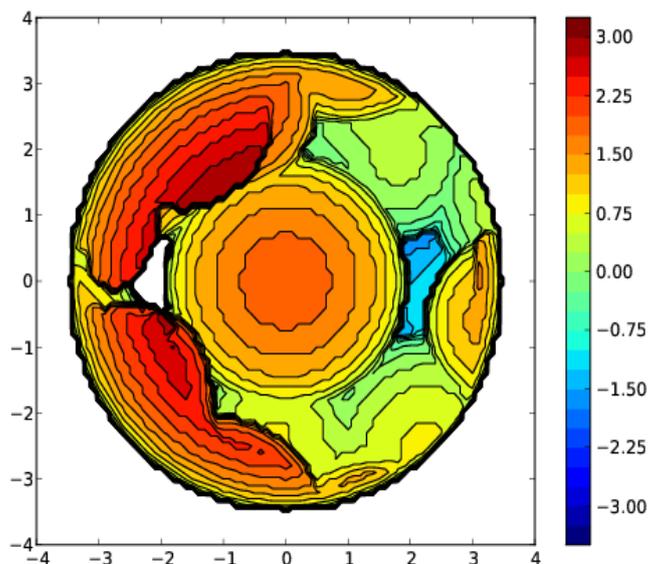
reflètent le fait que le carbène AC est significativement plus réactif que son régioisomère AD dans les réactions de métallation à l'or.

- Vue selon l'axe du carbène pointant vers l'observateur. Volume enterré calculé<sup>[11]</sup> %  $V_{Bur}$ : 70.6 (ce calcul prend en compte les atomes de H;  $R=3,5 \text{ \AA}$ )



**Figure 8.** Carte topographique stérique du ligand carbène du complexe **25**.

- Vue selon l'axe du carbène pointant vers l'observateur. Volume enterré calculé<sup>[11]</sup> %  $V_{Bur}$ : 81.4 (ce calcul prend en compte les atomes de H;  $R = 3,5 \text{ \AA}$ )



**Figure 9.** Carte topographique stérique du ligand carbène du complexe **27**.

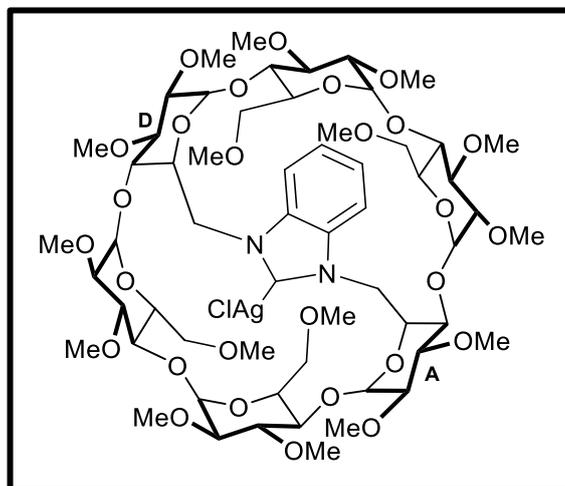
### III.3. Conclusion

La synthèse directe de complexes NHC-Au(I) dans lesquels le centre métallique est enfoui dans une cavité CD a été réalisée pour la première fois. Nous avons montré que le degré d'encapsulation avait une forte incidence sur la réactivité du ligand benzimidazolidène et que lorsque la réaction de métallation était très lente, une réaction secondaire métallo-induite pouvait survenir conduisant à l'oxydation du ligand. Des conditions réactionnelles permettant d'accélérer la réaction de métallation et d'éviter la formation du produit secondaire benzimidazol-2-one ont néanmoins pu être mises au point. En raison de l'encapsulation du métal dans un environnement chiral fortement contraint, les complexes **25** et **27** laissent entrevoir des perspectives très intéressantes en catalyse asymétrique de l'or.

### III.4. Experimental part

#### III.4.1 Synthesis and characterization

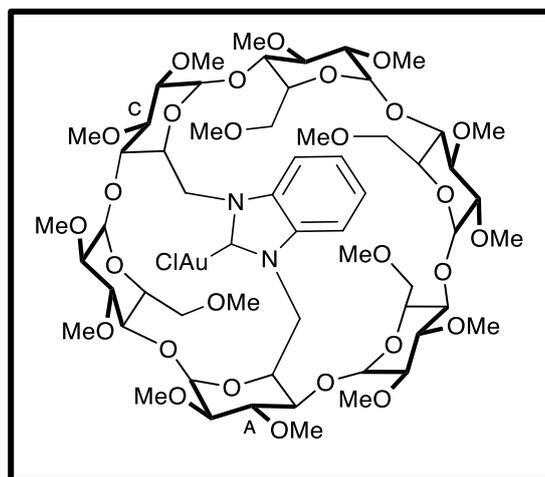
##### Permethylated silver (I) chloride complex **23**



A suspension of benzimidazolium salt **18** (0.167 g, 0.127 mmol) and silver(I) oxide (0.295 g, 0.127 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_3\text{CN}$  (16 ml) was stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was then filtered over a pad of Celite® to remove silver oxide and the filtrate evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was subjected to column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5 v/v) to afford **24** as a colorless solid (0.180 g, 100%).  $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +67^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0.2$ ).  $R_f(\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}, 95:5, \text{v/v}) = 0.28; = 0.20$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500.1 MHz,

CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  (assignment by combined COSY, and HSQC) = 2.51 (d, 2 H,  $^2J_{\text{H-6a,H-6b}} = 10$  Hz, H-6a<sup>C,F</sup>), 2.55 (s, 6 H, OMe), 2.86 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 10.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-5,H-6b}} = 4.0$  Hz, H-6b<sup>C,F</sup>), 3.12 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 10.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-2,H-1}} = 3.9$  Hz, H-2<sup>C,F</sup>), 3.15 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-2,H-1}} = 3.6$  Hz, H-2<sup>B,E</sup>), 3.21 (d, 1 H,  $^3J_{\text{H-2,H-1}} = 3.4$  Hz, H-2<sup>A,D</sup>), 3.23 (s, 6 H, OMe), 3.40 - 3.92 (19 H, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.44 (s, 6 H, OMe), 3.45 (s, 6 H, OMe), 3.46 (s, 6 H, OMe), 3.59 (s, 6 H, OMe), 3.65 (s, 6 H, OMe), 3.73 (s, 6 H, OMe), 3.86 (s, 6 H, OMe), 4.13 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 10.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.1$  Hz, H-3<sup>B,E</sup>), 4.36 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 14.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 9.9$  Hz, H-6a<sup>A,D</sup>), 4.65 (d, 2 H,  $^2J_{\text{H-6b,H-6a}} = 14.4$  Hz, H-6b<sup>A,D</sup>), 4.84 (d, 4 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.2$  Hz, H-1<sup>A,D</sup> and B,E), 5.4 (d, 2 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.5$  Hz, H-1<sup>B,E</sup>), 5.70 (t, 2 H,  $^3J_{\text{H-5,H-6}} = ^3J_{\text{H-5,H-4}} = 10.0$  Hz, H-5<sup>A,D</sup>), 7.42-7.59 (4 H, H<sub>meta</sub>, H<sub>ortho</sub>) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) = 50.06 (C-6<sup>A,D</sup>), 57.90 [ $\times 2$ ], 58.52, 59.09, 60.06, 61.25, 62.40, 62.80 (OMe), 69.67 (C-6<sup>B,C</sup> or E,F), 70.46, 71.31 (C-5), 27.91 (C-6), 73.59 (C-5), 78.12, 80.37, 80.54, 80.98, 81.61 [ $\times 2$ ], 82.69, 82.95, 83.03 (C-2, C-3, C-4), 97.37, 97.91, 99.28 (C-1), 111.113, 124.64 (CH<sub>arom</sub>), 135.11(d,  $J_{\text{C,Au}} = 7.2$  Hz, N-CH=CH=N) ppm; elemental analysis (%) calcd for C<sub>59</sub>H<sub>94</sub>AgClN<sub>2</sub>O<sub>28</sub>•H<sub>2</sub>O (1511.80 + 18.02): C 46.29, H 6.39, N 1.83, found : C 46.29, H 6.39, N 1.80; m/z (%): 1445.46 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 1279.60 (83) [M + H]<sup>+</sup>, 1387.50 (75) [M - Cl]<sup>+</sup>.

### Permethylated gold (I) chloride complex 25



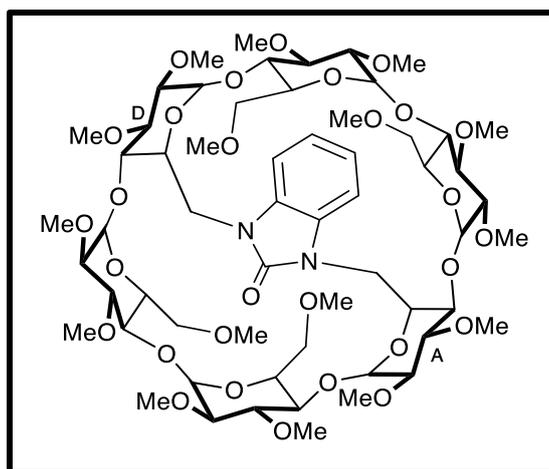
A solution of benzimidazolium salt **17** (0.340 g, 0.26 mmol) and [AuCl(tht)] (0.091 g, 0.028 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was stirred for 15 min at 25 °C, whereupon K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.714 g, 5.16 mmol) was added as a solid.<sup>[12]</sup> The reaction vessel was wrapped in aluminum foil to protect the reaction mixture from light and stirred for a further 12 h at 25 °C. The suspension was then extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine

before dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated to dryness *in vacuo*. The resulting residue was subjected to column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3 v/v) to afford complex **25** as a colorless solid (0.340 g, 87%).  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10, v/v) = 0.43;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +73.9^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 1$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (assignment by combined COSY, ROESY, TOCSY and TOCSY and HSQC) = 1.59 (d, 1 H,  $^2J_{\text{H-6a,H-6b}} = 10.9$  Hz, H-6a<sup>B</sup>), 2.16 (dd, 1 H,  $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 9.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-5,H-6b}} = 2.2$  Hz, H-5<sup>B</sup>), 2.85 (s, 3 H, OMe-6<sup>B</sup>), 3.05 (dd, 1 H,  $^3J_{2,\text{H-3}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-2,H-1}} = 3.3$  Hz, H-2<sup>B</sup>), 3.10-3.21 (4 H, H-2<sup>E</sup>, H-2<sup>C</sup>, H-2<sup>D</sup>, H-2<sup>F</sup>), 3.28 (s, 3 H, OMe-6<sup>E</sup>), 3.29 (s, 6 H, OMe, OMe-6<sup>F</sup>), 3.39 (s, 3 H, OMe), 3.48 (s, 3 H, OMe), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.51 (s, 3 H, OMe), 3.52 (s, 3 H, OMe), 3.56 (s, 3 H, OMe), 3.61 (s, 6 H, OMe), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.72 (s, 6 H, OMe, OMe-6<sup>D</sup>), 3.73 (s, 3 H, OMe), 3.21-3.77 (14 H, H-2, H-3, H-4, H-6), 3.78-3.86 (2 H, H-6a<sup>E</sup>, H-3<sup>A</sup>), 3.90 (t, 1 H,  $^3J_{\text{H-3,H-4}} = ^3J_{\text{H-3,H-2}} = 9.4$  Hz, H-3<sup>D</sup>), 3.96 (dd, 1 H,  $^2J_{\text{H-6b,H-6a}} = 11.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-6b,H-5}} = 2.2$  Hz, H-6b<sup>D</sup>), 3.90 (t, 1 H,  $^3J_{\text{H-3,H-4}} = ^3J_{\text{H-3,H-2}} = 9.3$  Hz, H-3<sup>F</sup>), 4.10-4.24 (3 H, H-3<sup>E</sup>, H-6a<sup>C</sup>, H-5<sup>E</sup>), 4.36 (d, 1 H,  $^2J_{\text{H-6a,H-6b}} = 14.2$  Hz, H-6a<sup>A</sup>), 4.42-4.50 (2 H, H-6b<sup>A</sup>, H-5<sup>F</sup>), 4.53 (dd, 1 H  $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 2.8$  Hz, H-5<sup>D</sup>), 4.57 (d, 1 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.0$  Hz, H-1<sup>C</sup>), 4.99 (d, 1 H,  $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 14.2$  Hz, H-6b<sup>C</sup>), 5.01-5.05 (2 H, H-1), 5.10 (d, 1 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.2$  Hz, H-1<sup>B</sup>), 5.12 (d, 1 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 2.8$  Hz, H-1<sup>A</sup>), 5.19 (d, 1 H,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.5$  Hz, H-1<sup>D</sup>), 5.14 - 5.17 (1 H, H-5<sup>C</sup>), 7.30 (t, 1 H,  $^3J_{\text{H-5,H-6}} = ^3J_{\text{H-5,H-4}} = 7.8$  Hz, H-5<sup>A</sup>), 7.46 - 7.57 (4 H, H<sub>meta</sub>, H<sub>ortho</sub>) ppm; ;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) = 49.98, 54.23 (C-6<sup>A,C</sup>), 57.47[×4], 58.05, 58.14, 57.62, 58.95, 59.19, 59.23, 59.24, 59.84, 61.29, 61.33, 61.54, 62.02, 62.14, 62.48 (OMe), 65.24 (C-5), 70.08 (C-6), 70.57, 70.83, 71.34 (C-5), 71.52 (C-6), 71.56 (C-5), 71.61, 71.75 (C-6), 72.09 (C-5), 77.60, 79.53, 80.86, 80.99, 81.01, 81.15, 82.02, 82.07, 82.19, 82.28, 82.51 [×2], 82.64, 82.67, 82.71, 82.87, 83.41, 85.94 (C-2, C-3, C-4), 94.00, 99.10, 99.45, 100.03 [×2], 100.92 (C-1), 111.48, 112.31, 124.62, 125.27 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.19, 135.09 (C<sub>quat</sub><sub>arom</sub>), 177.68 (NCN) ppm; elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{59}\text{H}_{94}\text{AuClN}_2\text{O}_{28}$  (1511.80): C 46.84, H 6.33, N 1.85, found: C 46.49, H 6.32, N 1.83; MS (ESI-TOF):  $m/z$  (%): 1533.52 (100)  $[M + \text{Na}]^+$ , 1528.56 (27)  $[M + \text{H}_2\text{O}]^+$ .

Full  $^1\text{H}$  NMR assignment of all glucose units of compound **31** was achieved by combined COSY, HSQC, TOCSY and ROESY ( $\delta$  values in ppm).

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
<b>Unit A</b>	5.12	3.24	3.84	3.51	7.30	3.36	4.46
<b>Unit B</b>	5.10	3.05	3.61	3.73	2.16	1.59	3.74
<b>Unit C</b>	4.57	3.14	3.53	3.39	5.16	4.18	4.99
<b>Unit D</b>	5.19	3.18	3.90	3.46	4.53	3.44	3.96
<b>Unit E</b>	5.02	3.13	4.15	3.58	4.19	3.83	3.61
<b>Unit F</b>	5.03	3.19	4.00	3.69	4.47	3.69	3.71

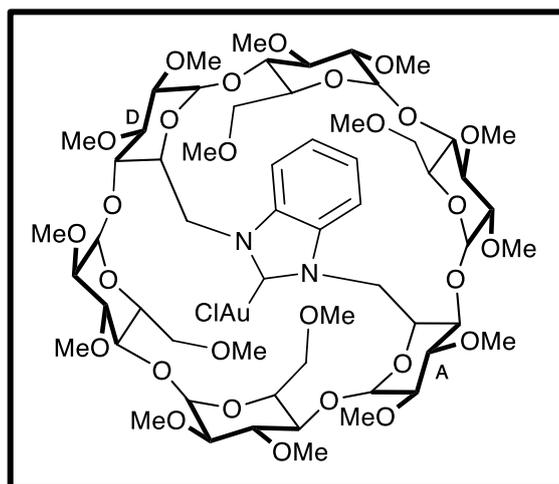
### Benzimidazol-2-one **26**



The above procedure but with a reaction time of 60 h afforded complex **27** (colorless solid, 0.059 g, 46%) together with benzimidazol-2-one **25** as the major product (colourless solid, 0.066 g, 52%) from **18** (0.112 g, 0.085 mmol),  $[\text{AuCl}(\text{tbt})]$  (0.030 g, 0.093 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.235 g, 1.7 mmol). **26** and **27** could be separated by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3,  $v/v$ ). Benzimidazol-2-one **26**:  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5,  $v/v$ ) = 0.22;  $^1\text{H}$  NMR (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (assignment by combined COSY, ROESY, TOCSY and HSQC) = 2.65 (d, 2 H,  $^2J_{\text{H-6a,H-6b}} = 9.7$  Hz, H-6a<sup>C,F</sup>), 2.98 (s, 6 H, OMe), 3.11 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 10.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-2,H-1}} = 3.4$  Hz, H-2<sup>B,E</sup>), 3.14 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-2,H-1}} = 3.3$  Hz, H-2<sup>C,F</sup>), 3.21 (dd, 2 H,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-2,H-1}} = 3.3$  Hz, H-2<sup>A,D</sup>), 3.29 (s, 6 H, OMe), 3.34 (t, 2 H,  $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.6$  Hz, H-4<sup>A,D</sup>), 3.43 (s, 6 H, OMe), 3.46 (s, 6 H, OMe), 3.55 (s, 6 H, OMe), 3.60 (s, 6 H, OMe), 3.67 (s, 6 H, OMe), 3.76 (s, 6 H, OMe), 3.42–3.92 (20 H, H-3, H-4, H-5, H-6),

3.97 (dd, 2 H,  $^3J_{H-5,H-4} = 8.1$  Hz,  $^3J_{H-5,H-6} = 5.5$  Hz, H-5<sup>B,E</sup>), 4.22 (d, 2 H,  $^2J_{H-6b,H-6a} = 14.1$  Hz, H-6b<sup>A,D</sup>), 4.90 (d, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.3$  Hz, H-1<sup>C,F</sup>), 4.91 (d, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.3$  Hz, H-1<sup>A,D</sup>), 5.20 (t, 2 H,  $^3J_{H-5,H-6a} = ^3J_{H-5,H-4} = 9.6$  Hz, H-5<sup>A,D</sup>), 5.28 (d, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.3$  Hz, H-1<sup>A,D</sup>) 7.02-7.06 (2 H, H<sub>ortho</sub>), 7.08-7.11 (2 H, H<sub>meta</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) = 46.06 (C-6<sup>A,D</sup>), 57.50, 57.91, 58.96, 59.14, 59.95, 61.30, 61.84, 62.27 (OMe), 69.84, 72.71 (C-6<sup>B,C,E,F</sup>), 67.59, 70.72, 72.74, 80.65, 80.87 [ $\times 3$ ], 81.41, 81.59, 82.45, 83.09, 83.49 (C-2, C-3, C-4, C-5), 97.47, 98.08, 99.74 (C-1), 108.11, 121.14 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 153.90 (C<sub>quat</sub><sub>arom</sub>), 153.90 (NCN) ppm; IR:  $\nu = 1699$   $\text{cm}^{-1}$  (s, CHO); elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{59}\text{H}_{94}\text{N}_2\text{O}_{29} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1279.39 + 18.02): C 53.95, H 7.37, N 2.13, found: C 53.86, H 7.14, N 2.09; MS (ESI-TOF):  $m/z$  (%): 1317.58 (100) [ $M + \text{Na}$ ]<sup>+</sup>, 1279.61 (40) [ $M - \text{O} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

### Permethylated gold (I) chloride complex **27**



A solution of anhydrous benzimidazolium salt **18** (0.120 g, 0.091 mmol) and  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  (0.091 g, 0.028 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), whereupon  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.714 g, 5.16 mmol) was added as a solid. The reaction vessel was wrapped in aluminum foil to protect the reaction mixture from light and stirred for a further 2 h at 25 °C. The reaction mixture was filtrated over Celite® to remove  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  and the filtrate evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was subjected to column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3 *v/v*) to afford complex **27** as a colorless solid (0.109 g, 80%),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +74^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 1$ ).  $R_f(\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}, 95:5, \text{v/v}) = 0.20$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  (assignment by combined COSY, ROESY, TOCSY and TOCSY and HSQC) = 2.51 (s, 6 H, OMe), 2.56 (d, 2 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = 10.5$  Hz, H-6a<sup>C,F</sup>), 2.88 (dd, 2 H,  $^3J_{H-6a,H-6b} = 10.0$  Hz,  $^3J_{H-5,H-6b} = 4.0$  Hz, H-6b<sup>C,F</sup>), 3.13 (dd, 2 H,  $^3J_{H-2,H-3} = 10.0$  Hz,

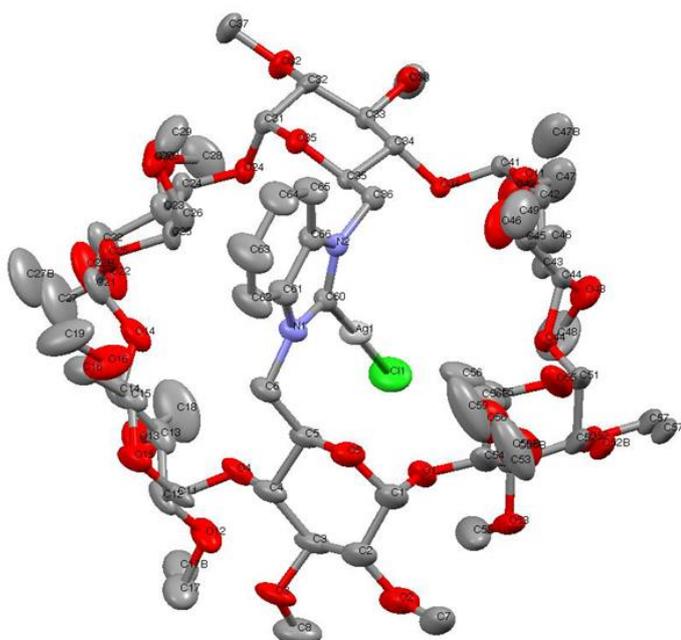
$^3J_{H-2,H-1} = 3.9$  Hz, H-2<sup>C,F</sup>), 3.15 (dd, 2 H,  $^3J_{H-2,H-3} = 10.5$  Hz,  $^3J_{H-2,H-1} = 3.6$  Hz, H-2<sup>B,E</sup>), 3.22 (dd, 2 H,  $^3J_{H-2,H-3} = 9.1$  Hz,  $^3J_{H-2,H-1} = 3.4$  Hz, H-2<sup>A,D</sup>), 3.23 (s, 6 H, OMe), 3.45 (s, 12 H, OMe), 3.60 (s, 6 H, OMe), 3.65 (s, 6 H, OMe), 3.73 (s, 6 H, OMe), 3.84 (s, 6 H, OMe), 3.32 - 3.85 (18 H, H-3, H-4, H-5, H-6), 4.18 (dd, 2 H,  $^3J_{H-5,H-4} = 10.2$  Hz,  $^3J_{H-5,H-6} = 8.1$  Hz, H-3<sup>B,E</sup>), 4.25 (dd, 2 H,  $^3J_{H-5,H-6} = 14.5$  Hz,  $^3J_{H-5,H-4} = 9.9$  Hz, H-6a<sup>A,D</sup>), 4.60 (d, 2 H,  $^2J_{H-6b,H-6a} = 14.6$  Hz, H-6b<sup>A,D</sup>), 4.85 (d, 4 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.9$  Hz, H-1<sup>A,D</sup> and <sup>B,E</sup>), 5.42 (d, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.4$  Hz, H-1<sup>B,E</sup>), 6.44 (t, 2 H,  $^3J_{H-5,H-6} = ^3J_{H-5,H-4} = 10.0$  Hz, H-5<sup>A,D</sup>), 7.42-7.58 (4 H, H<sub>meta</sub>, H<sub>ortho</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  (assignment by HSQC) = 49.88 (C-6<sup>A,D</sup>), 57.81, 57.81, 58.45, 59.09, 59.90, 61.23, 61.32, 62.77 (OMe), 70.13, 72.90 (C-6<sup>B,C,E,F</sup>), 69.70, 70.90, 73.55, 78.20, 80.27, 80.36, 81.02, 81.70, 81.83, 82.96, 83.11 [ $\times 2$ ] (C-2, C-3, C-4, C-5), 97.23, 97.84, 99.17 (C-1), 110.98, 124.76 (CH<sub>arom</sub>), 134.54 (C<sub>quat</sub><sub>arom</sub>), 177.67 (NCN) ppm; elemental analysis (%) calcd for C<sub>59</sub>H<sub>94</sub>AuClN<sub>2</sub>O<sub>28</sub>•H<sub>2</sub>O (1511.80 + 18.02): C 46.29, H 6.39, N 1.83, found : C 46.29, H 6.39, N 1.80; m/z (%): 1279.61 (100) [ $M - \text{AuCl} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 1533.53 (8) [ $M + \text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

Full  $^1\text{H}$  NMR assignment of all glucose units of compound **27** was achieved by combined COSY, HSQC, TOCSY and ROESY ( $\delta$  values in ppm).

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
<b>Units A, D</b>	4.58	3.22	3.91	3.58	6.44	4.25	4.60
<b>Units B, E</b>	5.42	3.15	4.18	3.55	3.87	3.66	3.75
<b>Units C, F</b>	4.86	3.13	3.67	3.46	3.92	2.56	2.88

### III.3.2 X-ray crystallographic data of **24**

Single crystals of **24** were obtained by slow diffusion of *n*-pentane into a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution of the compound. Crystal data for C<sub>59</sub>H<sub>94</sub>AgClN<sub>2</sub>O<sub>28</sub> (**24**),  $M_r = 1422.68$ ; monoclinic; space group  $P2_1$ ;  $a = 12.2070(5)$ ,  $b = 21.7985(10)$ ,  $c = 14.2991(6)$  Å;  $V = 3744.3(3)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{calcd}} = 1.262$  Mg.m<sup>-3</sup>;  $\lambda(\text{Cu-}K\alpha) = 0.71073$  Å;  $\mu = 0.681$  mm<sup>-1</sup>;  $F(000) = 1500$ ;  $T = 173(2)$  K. The sample (0.450 × 0.420 × 0.400 mm) was studied with a Bruker APEX-II CCD diffractometer using a mirror-monochromatised MoK $\alpha$  radiation. The structure was solved with SHELXL-2014/5<sup>[12]</sup> which revealed the non-hydrogen atoms of the molecule. After anisotropic refinement, many hydrogen atoms were found with a Fourier difference analysis. The whole structure was refined with SHELXL-2014/7<sup>[13]</sup> and full-matrix least-square techniques. Use of  $F^2$  magnitude;  $x, y, z$ ,  $\beta_{ij}$  for Au, Cl, C, N and O atoms,  $x, y, z$ , in riding mode for H atoms, 856 variables and 20188 observations with  $I > 2.0 \sigma(I)$ ;  $\text{calcd } w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0765P)^2 + 1.4991P]$  where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$  with the resulting  $R = 0.0579$ ,  $R_w = 0.1292$ , and  $S_w = 1.017$ ;  $\Delta\rho < 0.851$  e.Å<sup>-3</sup>. There is a lot of agitation in the structure, some methyl and OMe chains are disordered at two positions: C17, O22, C27, C47, C57, O52, C56, O56, C59. Residual electronic density is due to the presence of 1.5 strongly disordered pentane molecules in the unit cell. Their contribution has been taken out by the SQUEEZE procedure<sup>[14]</sup> in the final refinement. CCDC 1851135

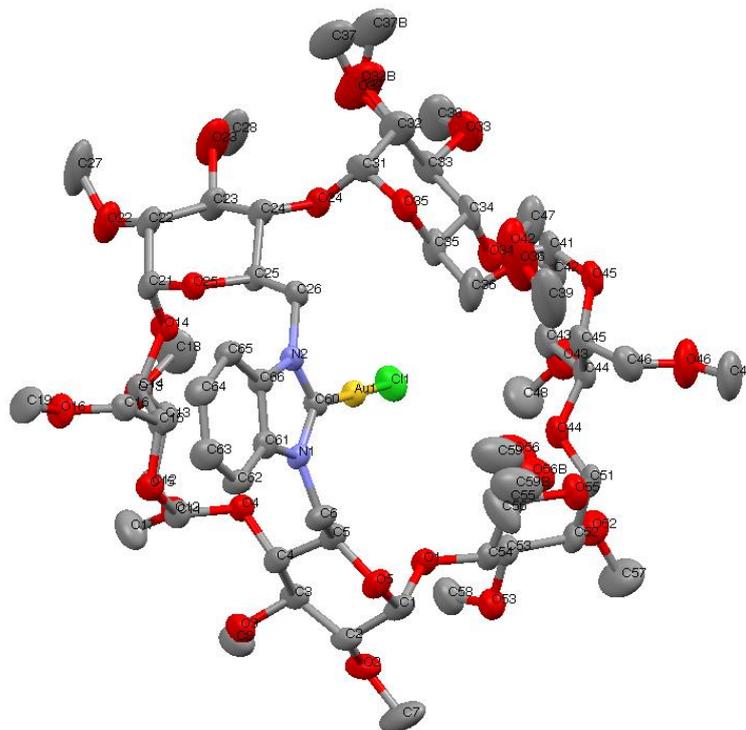


**Tableau 1.** Crystal data and structure refinement for (24).

<b>Crystal Data</b>	
Crystal size	0.450 × 0.420 × 0.400 mm <sup>3</sup>
Empirical formula	C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>28</sub> Ag
<i>Mr</i>	1422.68
Crystal system	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
Temperature	173(2)(k)
Unit cell parameters	
<i>a</i>	12.2070(5)
<i>b</i>	21.7985(10)
<i>c</i>	14.2991(6)
$\alpha$	90°
$\beta$	100.257(2) °
$\gamma$	90°
<i>V</i>	3744.3(3)
<i>Z</i>	2
<i>D</i> (calculated)	1.262 Mg.m <sup>-3</sup>
<i>F</i> (000)	1500
$\mu$	0.381 mm <sup>-1</sup>
<b>Data Processing and Reduction</b>	
$\theta$ range for data collection	1.723 to 29.197°
Index ranges	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -29 ≤ <i>k</i> ≤ 29, -19 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Reflections collected	83670
Independent reflections	20188 [ <i>R</i> (int) = 0.0294]
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	20188/4/856
Goodness-on-fir on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.014
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1= 0.0468, <i>wR</i> 2= 0.1207
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1= 0.0579, <i>wR</i> 2= 0.1292
Largest diff. peak and hole	1.552 and -0.702 eÅ <sup>-3</sup>

### III.3.3 X-ray crystallographic data of **25**

Single crystals of **25** were obtained by slow diffusion of *n*-pentane into a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution of the compound. Crystal data for  $\text{C}_{59}\text{H}_{94}\text{AuClN}_2\text{O}_{28}$  (**25**),  $M_r = 1511.79$ ; hexagonal; space group  $P6_1$ ;  $a = 28.6113(4)$ ,  $c = 16.0612(2)$  Å;  $V = 11386.3(3)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 6$ ;  $\rho_{\text{calcd}} = 1.323$  Mg.m<sup>-3</sup>;  $\lambda(\text{Cu-}K\alpha) = 1.54178$  Å;  $\mu = 4.604$  mm<sup>-1</sup>;  $F(000) = 4692$ ;  $T = 173$  (2) K. The sample (0.380 × 0.380 × 0.080 mm) was studied with a Bruker APEX-II CCD diffractometer using a mirror-monochromatised  $\text{MoK}\alpha$  radiation. The structure was solved with SHELXL-2014/5<sup>[12]</sup> which revealed the non-hydrogen atoms of the molecule. After anisotropic refinement, many hydrogen atoms were found with a Fourier difference analysis. The whole structure was refined with SHELXL-2014/7<sup>[13]</sup> and full-matrix least-square techniques. Use of  $F^2$  magnitude;  $x, y, z$ ,  $\beta_{ij}$  for Au, Cl, C, N and O atoms,  $x, y, z$ , in riding mode for H atoms, 819 variables and 11529 observations with  $I > 2.0 \sigma(I)$ ;  $\text{calcd } w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0543P)^2 + 11.1991P]$  where  $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$  with the resulting  $R = 0,0349$ ,  $R_w = 0.0917$ , and  $S_w = 1.018$ ;  $\Delta\rho < 0.851$  e.Å<sup>-3</sup>. The O32, C37, O56 et C59 atoms are disordered over two positions. Residual electronic density is due to the presence of 1.5 strongly disordered pentane molecules in the unit cell. Their contribution has been taken out by the SQUEEZE procedure<sup>[14]</sup> in the final refinement. CCDC 1863324.

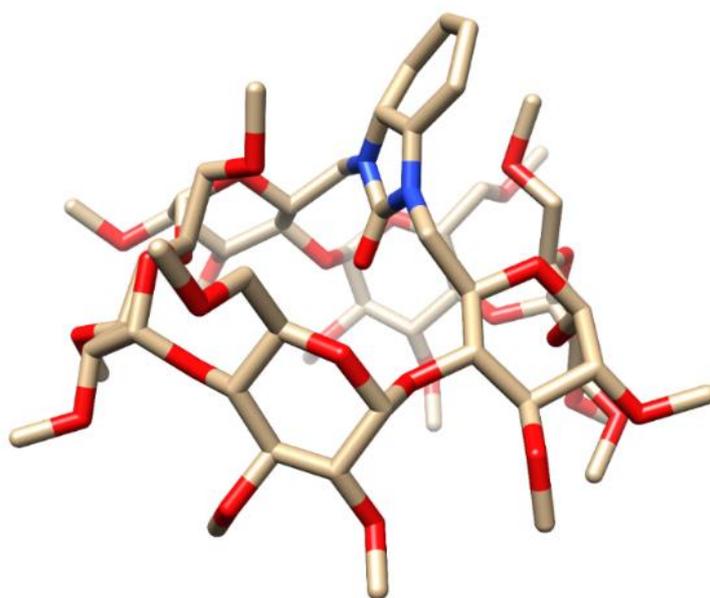


**Tableau 2.** Crystal data and structure refinement for (25).

<b>Crystal Data</b>	
Crystal size	0.380 × 0.380 × 0.080 mm <sup>3</sup>
Empirical formula	C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>28</sub>
<i>Mr</i>	1511.79
Crystal system	Hexagonal
Space group	<i>P</i> 6 <sub>1</sub>
Temperature	173(2)(k)
Unit cell parameters	
<i>a</i>	28.6113(4)
<i>b</i>	28.6113(4)
<i>c</i>	16.0612(2)
$\alpha$	90°
$\beta$	90°
$\gamma$	120°
<i>V</i>	11386.3(3)
<i>Z</i>	6
<i>D</i> (calculated)	1.323 Mg.m <sup>-3</sup>
<i>F</i> (000)	4692
$\mu$	4.604 mm <sup>-1</sup>
<b>Data Processing and Reduction</b>	
$\theta$ range for data collection	3.089 to 66.702°
Index ranges	-34 ≤ <i>h</i> ≤ 34, -34 ≤ <i>k</i> ≤ 34, -17 ≤ <i>l</i> ≤ 17
Reflections collected	9818
Independent reflections	12614 [ <i>R</i> (int) = 0.0611]
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	12614/5/819
Goodness-on-fir on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.018
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1= 0.0349, <i>wR</i> 2= 0.0873
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1= 0.0406, <i>wR</i> 2= 0.0917
Largest diff. peak and hole	0.851 and -0.753 eÅ <sup>-3</sup>

### III.3.4 X-ray crystallographic data of **26**

Single crystals of **26** were obtained by slow diffusion of *n*-pentane into a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution of the compound. Crystal data for  $\text{C}_{59}\text{H}_{94}\text{N}_2\text{O}_{29}$  (**26**),  $M_r = 1283.35$ ; hexagonal; space group  $P6_2 22$ ;  $a = 31.129(2)$ ,  $b = 31.129(2)$ ,  $c = 15.111(2)$ , Å;  $V = 12681(2)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 6$ ;  $\rho_{\text{calcd}} = 1.008$  Mg.m<sup>-3</sup>;  $\lambda(\text{Cu-K}\alpha) = 1.54178$  Å;  $\mu = 0.683$  mm<sup>-1</sup>;  $F(000) = 4128$ ;  $T = 173(2)$  K. The sample ( $0.10 \times 0.10 \times 0.10$  mm) was studied with a Bruker APEX-II CCD diffractometer using a mirror-monochromatised  $\text{MoK}\alpha$  radiation. The structure was solved with SHELXL-2014/5<sup>[12]</sup> which revealed the non-hydrogen atoms of the molecule. After anisotropic refinement, many hydrogen atoms were found with a Fourier difference analysis. The whole structure was refined with SHELXL-2014/7<sup>[13]</sup> and full-matrix least-square techniques. Use of  $F^2$  magnitude;  $x, y, z, \beta_{ij}$  for Au, Cl, C, N and O atoms,  $x, y, z$ , in riding mode for H atoms, 819 variables and 11529 observations with  $I > 2.0 \sigma(I)$ ;  $\text{calcd } w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0543P)^2 + 11.1991P]$  where  $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$  with the resulting  $R = 0.0349$ ,  $R_w = 0.0917$ , and  $S_w = 1.018$ ;  $\Delta\rho < 0.851$  e.Å<sup>-3</sup>. The O32, C37, O56 et C59 atoms are disordered over two positions. Residual electronic density is due to the presence of 1.5 strongly disordered pentane molecules in the unit cell. Their contribution has been taken out by the SQUEEZE procedure<sup>[14]</sup> in the final refinement. CCDC

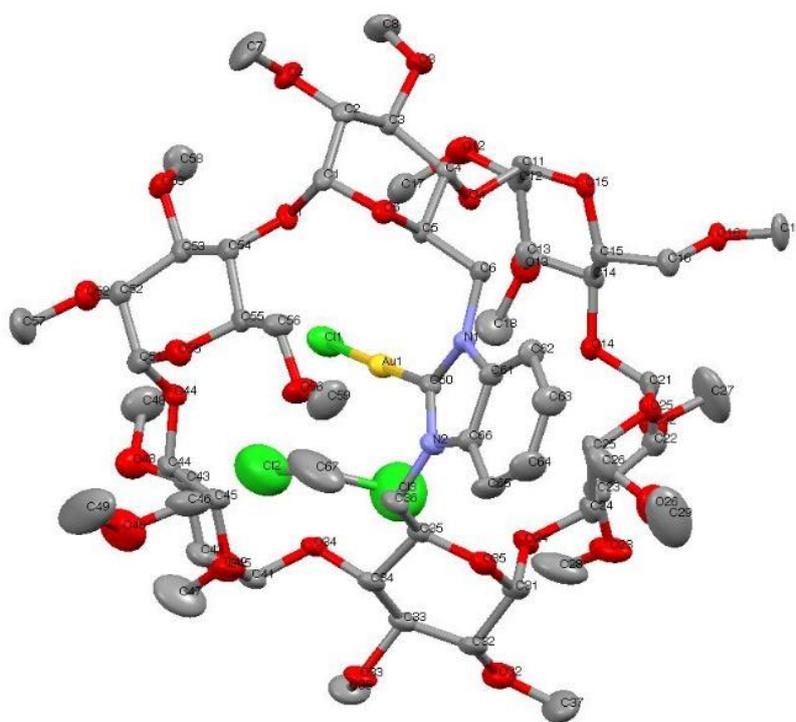


**Tableau 3.** Crystal data and structure refinement for (26).

<b>Crystal Data</b>	
Crystal size	0.10 × 0.10 × 0.10 mm <sup>3</sup>
Empirical formula	C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> N <sub>2</sub> O <sub>29</sub>
<i>Mr</i>	1283.35
Crystal system	hexagonal
Space group	<i>P</i> 6 <sub>2</sub> 2 2
Temperature	173(2)(k)
Unit cell parameters	
<i>a</i>	31.129(2)
<i>b</i>	31.129(2)
<i>c</i>	15.111(2)
$\alpha$	90°
$\beta$	90°
$\gamma$	120°
<i>V</i>	12681(2)
<i>Z</i>	6
<i>D</i> (calculated)	1.008 Mg.m <sup>-3</sup>
<i>F</i> (000)	4128
$\mu$	0.683 mm <sup>-1</sup>
<b>Data Processing and Reduction</b>	
$\theta$ range for data collection	3.28 to 77.13°
Index ranges	-39 ≤ <i>h</i> ≤ 39, -39 ≤ <i>k</i> ≤ 39, -17 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Reflections collected	185383
Independent reflections	8899 [ <i>R</i> (int) = 0.0484]
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	8899/15/399
Goodness-on-fir on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.657
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.1511, <i>wR</i> 2 = 0.3750
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.1616, <i>wR</i> 2 = 0.3925
Largest diff. peak and hole	1.360 and -0.745 eÅ <sup>-3</sup>

III.3.5 X-ray crystallographic data of **27**

Single crystals of **27** were obtained by slow diffusion of *n*-pentane into a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution of the compound. Crystal data for  $\text{C}_{60}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_{28}\text{Au}$  (**27**• $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $M_r = 1596.70$ ; orthorhombic; space group  $P2_12_12_1$ ;  $a = 38.521(4)$ ,  $b = 13.0182(12)$ ,  $c = 15.6483(14)$  Å;  $V = 7847.3(12)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 4$ ;  $\rho_{\text{calcd}} = 1.351$  Mg.m<sup>-3</sup>;  $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 1.54184$  Å;  $\mu = 2.051$  mm<sup>-1</sup>;  $F(000) = 3296$ ;  $T = 173$  (2) K. The sample ( $0.450 \times 0.400 \times 0.150$  mm) was studied with a Bruker APEX-II CCD diffractometer using a mirror-monochromatised  $\text{MoK}\alpha$  radiation. The structure was solved with SHELXL-2014/5,<sup>[12]</sup> which revealed the non-hydrogen atoms of the molecule. After anisotropic refinement, many hydrogen atoms were found with a Fourier difference analysis. The whole structure was refined with SHELXL-2014/7<sup>[13]</sup> and full-matrix least-square techniques. Use of  $F^2$  magnitude;  $x, y, z, \beta_{ij}$  for Au, Cl, C, N and O atoms,  $x, y, z$ , in riding mode for H atoms, 863 variables and 19158 observations with  $I > 2.0 \sigma(I)$ ;  $\text{calcd } w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0414P)^2 + 6.8788P]$  where  $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$  with the resulting  $R = 0.0477$ ,  $R_w = 0.1017$ , and  $S_w = 1.147$ ;  $\Delta\rho < 2.045$  e.Å<sup>-3</sup>. The asymmetric unit contains a CD complex and a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  molecule located at the CD wider rim. Residual electronic density is due to the presence of two extra  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  molecules in the unit cell, which are strongly disordered. Their contribution has been taken out by the SQUEEZE procedure<sup>[14]</sup> in the final refinement. CCDC 1851144.



**Tableau 4.** Crystal data and structure refinement for (27.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<b>Crystal Data</b>	
Crystal size	0.450 × 0.400 × 0.150 mm <sup>3</sup>
Empirical formula	C <sub>60</sub> H <sub>96</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>28</sub> Au
<i>Mr</i>	1596.70
Crystal system	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2
Temperature	173(2)(k)
Unit cell parameters	
<i>a</i>	38.521(4)
<i>b</i>	13.0182(12)
<i>c</i>	15.6483(14)
$\alpha$	90°
$\beta$	90°
$\gamma$	90°
<i>V</i>	7847.3(12)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> (calculated)	1.351 Mg.m <sup>-3</sup>
<i>F</i> (000)	3296
$\mu$	2.051 mm <sup>-1</sup>
<b>Data Processing and Reduction</b>	
$\theta$ range for data collection	1.057 to 29.193°
Index ranges	-52 ≤ <i>h</i> ≤ 52, -17 ≤ <i>k</i> ≤ 17, -21 ≤ <i>l</i> ≤ 21
Reflections collected	177426
Independent reflections	21158 [ <i>R</i> (int) = 0.0639]
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	12937/1/821
Goodness-on-fir on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.147
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1= 0.0477, <i>wR</i> 2= 0.0986
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1= 0.0553, <i>wR</i> 2= 0.1017
Largest diff. peak and hole	2.045 and -1.869 eÅ <sup>-3</sup>

#### III.4. Références

- [1] a) M. Jouffroy, D. Armspach, D. Matt, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 12942-12969; b) R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Matt, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 776-816.
- [2] a) K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045-2076; b) M. Jouffroy, R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Sémeril, W. Oberhauser, D. Matt, L. Toupet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3937-3940.
- [3] M. Sollogoub, M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouries-Mansuy, J. P. Goddard, L. Fensterbank, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 125, 7354-7359.
- [4] E. Engeldinger, L. Poorters, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Commun.* **2004**, 634-635.
- [5] R. Visbal, A. Laguna, M. C. Gimeno, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5642-5644.
- [6] C. A. Citadelle, E. Le Nouy, F. Bisaro, A. M. Slawin, C. S. Cazin, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4489-4491.
- [7] J. Ruiz, A. F. Mesa, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 102-105.
- [8] M. K. Denk, J. M. Rodezno, S. Gupta, A. J. Lough, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 242-253.
- [9] P. L. Zhang, C. Tugny, J. M. Suárez, M. Guitet, E. Derat, N. Vanthuyne, Y. M. Zhang, O. Bistri, V. Mouries-Mansuy, M. Ménand, S. Roland, L. Fensterbank, M. Sollogoub, *Chem* **2017**, 3, 174-191.
- [10] H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 841-861.
- [11] L. Falivene, R. Credendino, A. Poater, A. Petta, L. Serra, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo, *Organometallics*. **2016**, 35, 2286-2293.
- [12] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, A71, 3-8.
- [13] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* 2015, C71, 3-8.
- [14] A. L. Spek, *Acta Crystallogr.* 2009, D65, 148-155.

---

## Chapitre IV :

Synthèse et caractérisation de nouveaux ligands phosphoramidite et phosphine dérivés de cyclodextrines méthylées – Evaluation de leur capacité à confiner un centre Au(I) par complexation métallique

---

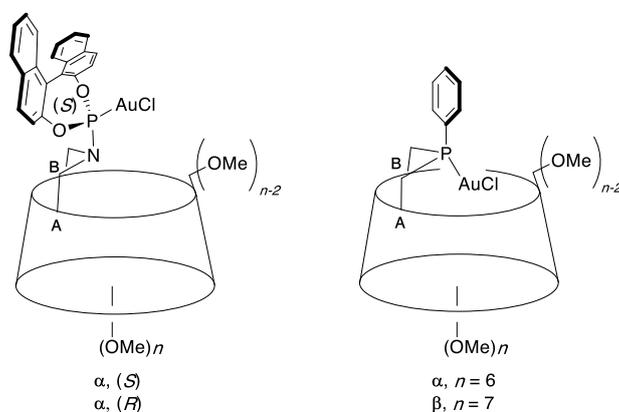
## Chapitre IV

### Synthèse et caractérisation de nouveaux ligands phosphoramidite et phosphine dérivés de cyclodextrines méthylées – Evaluation de leur capacité à confiner un centre Au(I) par complexation métallique

Résumé-Chapitre IV.....	111
IV.1. Introduction.....	111
IV.2. Résultats et discussions.....	113
<b>IV.2.1. Synthèse et caractérisation de ligands P(III) monodentes à base de CD et de leurs complexes d'or(I).....</b>	<b>113</b>
<b>IV.2.1.a. Synthèse de complexes d'or dérivés de BINOL.....</b>	<b>113</b>
<b>IV.2.1.b. Synthèse et caractérisation de complexes phosphine d'or(I).....</b>	<b>118</b>
<b>IV.3. Conclusion.....</b>	<b>123</b>
<b>V.4. Experimental part.....</b>	<b>123</b>
➤ IV.4.1. General methods.....	123
➤ IV.4.2. Synthesis and characterization of compounds <b>35, 36, 37, 38, 50a</b> .....	124
➤ IV.4.3. X-rayon crystallographic data of <b>50b</b> .....	132
<b>IV.5. References.....</b>	<b>135</b>

Résumé-Chapitre IV

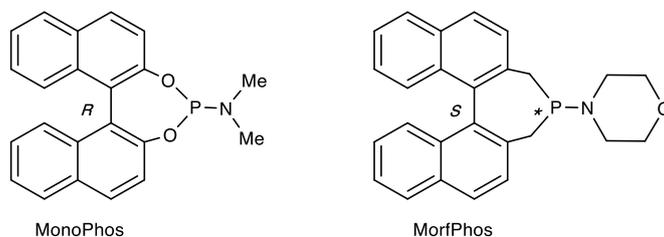
Deux nouveaux ligands de type phosphoramidite (**35** et **36**) ont été synthétisés à partir de l'amine secondaire **30a**. Cette dernière comprend une anse NH très petite reliant deux unités glucose adjacentes d'une  $\alpha$ -CD perméthylée. Elle a été synthétisée par réaction du dimésylate **28a** avec le 2-Nitrobenzenesulfonamide suivie d'une étape de déprotection par le thiophénol selon un protocole établi.<sup>[1]</sup> L'accès aux deux épimères phosphoramidite (*R*) et (*S*) se fait par la substitution du chlorure du [(*R* ou *S*)-(1,1'-binaphthalene-2,2'-diyl)] chlorophosphite (binoPCl) par l'amine secondaire **30a** en présence d'une amine tertiaire. La mobilité du fragment binoP dans les ligands **35** et **36** et leurs complexes **37** et **38** se limitant à une rotation autour la liaison N-P, une étude par RMN visant à identifier des conformations privilégiées dans les complexes d'or(I) et à évaluer la capacité des ligands **35** et **36** à orienter le métal vers l'intérieur de la cavité a été réalisée. Par ailleurs, le complexe d'or(I) **50a** a été obtenu à partir de la monophosphine **49a** déjà publiée.<sup>[2]</sup> Une étude radiocristallographique a permis d'élucider sa structure moléculaire qui comprend une entité AuCl encapsulée.



Complexes monophosphine et phosphoramidite d'or(I) synthétisés

## IV.1. Introduction

L'utilisation des ligands phosphoramidite (Figure 1) en catalyse asymétrique a été popularisée par Feringa<sup>[3]</sup> et Reetz<sup>[4]</sup> dès le début des années 2000. Leur accès aisé et leur efficacité dans de nombreuses réactions énantiosélectives métallocatalysées, notamment les réactions d'hydrogénation d'alcènes prochiraux comme les  $\alpha$ -déhydroaminoacides et leurs esters<sup>[5]</sup>, ont contribué au renouveau des ligands monodentes en catalyse asymétrique.<sup>[6]</sup> En général, ces ligands comprennent un fragment énantiorésolu binaphthyle reconnu pour ses propriétés exceptionnelles en terme d'induction chirale.<sup>[7]</sup> Dans la plupart des réactions asymétriques impliquant ce type de systèmes, l'énantiosélectivité est principalement dictée par le fragment atropoisomérique. Cependant, ces ligands ne sont pas adaptés à des réactions dans lesquelles l'induction chirale se fait à l'arrière du métal, ce qui est notamment le cas des réactions de cycloisomérisation catalysées par les complexes d'or(I). Dans ce cas, il est nécessaire d'ajouter un autre élément de chiralité permettant de placer entièrement le centre catalytique dans un environnement chiral. Une des approches les plus prometteuses consiste à utiliser des ligands cavitaires chiraux (voir chapitres I et III). Bien que très utilisés en catalyse asymétrique, peu de ligands monophosphoramidite, notamment cavitaires, sont capables de confiner un centre métallique dans un environnement chiral.<sup>[8]</sup> Dans ce chapitre, nous décrivons la synthèse et la caractérisation de deux nouveaux ligands phosphoramidite cavitaires incorporant à la fois un élément de chiralité atropoisomérique (binaphthyle) et une unité chirale cavitaire (cyclodextrine). Par ailleurs, nous avons évalué la capacité de ces ligands à placer un cation Au(I) à l'intérieur de la cavité CD au moyen d'une étude RMN. En complément des travaux déjà réalisés sur les monophosphines confinantes dérivées de CD et leurs complexes d'or, nous décrivons également la synthèse d'un nouveau complexe monophosphine d'or(I) et sa caractérisation par DRX.



**Figure 1.** Phosphoramidites très efficaces en hydrogénation asymétrique synthétisés par Feringa.

## IV.2. Résultats et discussions

### IV.2.1. Synthèse et caractérisation de ligands P(III) monodentes à base de CD et de leurs complexes d'or(I)

#### IV.2.1.a. Synthèse de complexes d'or dérivés de BINOL

Récemment, nous avons montré que deux unités glucose adjacentes d'une  $\alpha$ - ou  $\beta$ -CD méthylée peuvent être pontées au niveau des carbones C-6 par un seul atome d'azote.<sup>[1]</sup> Obtenues par réaction des dimésylates **28a** ou **28b** avec le 2-nitrobenzenesulfonamide suivi d'une déprotection par le thiophénol selon un protocole établi<sup>[1]</sup>, les amines secondaires **30a** et **30b** constituent des plates-formes macrocycliques rigides sur lesquelles des groupements coordinants P(III) peuvent être facilement greffés. Aussi, l'amine secondaire **30a**, (Schéma 1) réagit respectivement avec les chlorophosphites **33** (*S*) ou **34** (*R*), obtenus à partir des deux énantiomères du 1,1'-bi-2-naphtol (BINOL), dans le toluène en présence de *N,N*-diisopropylethylamine (base de Hünig) pour donner respectivement les phosphoramidites **35** et **36**.<sup>[9]</sup> (Schéma 2).

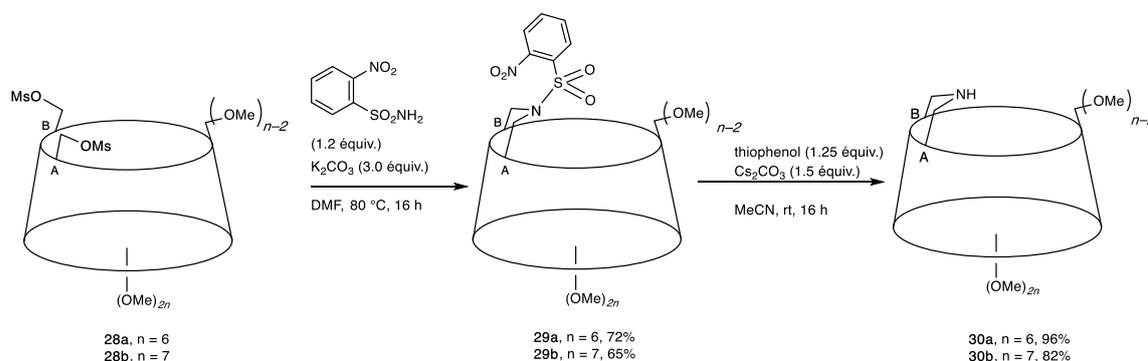
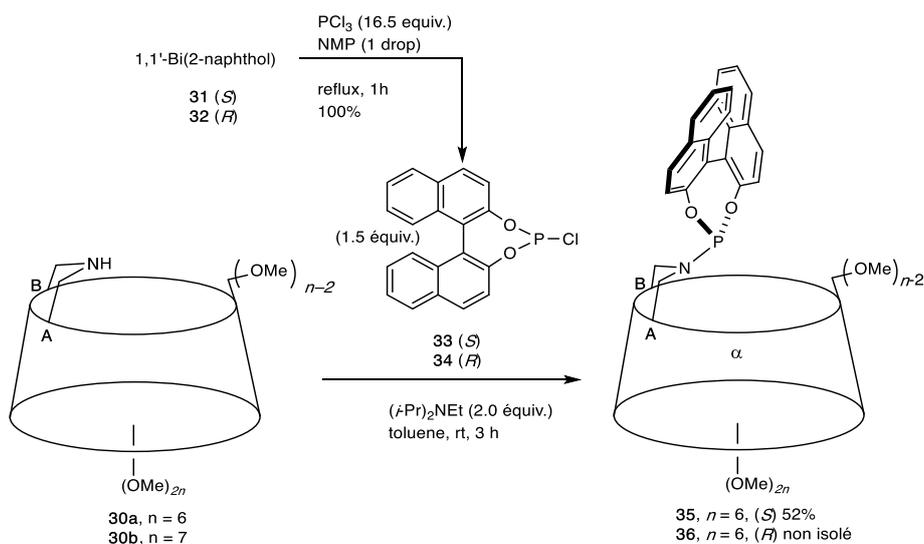


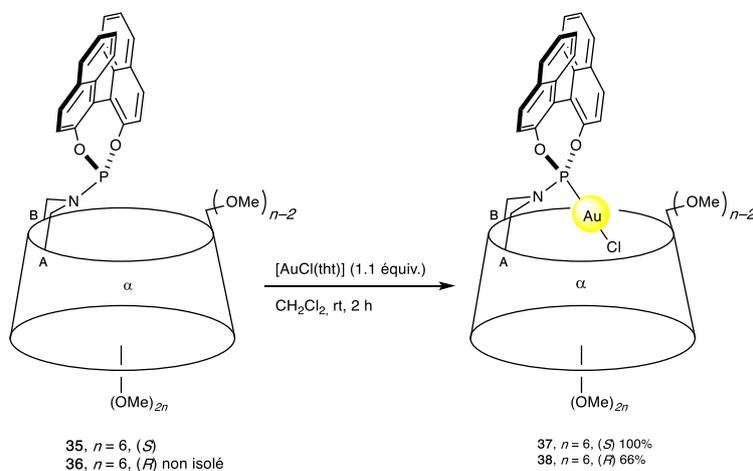
Schéma 1. Synthèse des amines secondaires **30a** et **30b**.

La base de Hünig a été utilisée car elle conduit à de meilleurs rendements que la triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) et accélère la réaction de substitution.<sup>[10]</sup> Ainsi le composé **35**, a pu être isolé avec un rendement quasi-quantitatif (98%) tandis que son épimère **36**, beaucoup moins stable, n'a pas pu être isolé car se décomposant lors de la purification par chromatographie sur silice (Schéma 2)



**Schéma 2.** Synthèse de ligands phosphoramidites **35** et **36** de cyclodextrines méthylées.

Les deux complexes d'or **37** et **38** ont été respectivement obtenus par réaction des ligands phosphoramidite **35** et **36** avec le précurseur [AuCl(tht)] dans le dichlorométhane pendant 2 heures avec de très bons rendements (Schéma 3). Dans ces complexes, la mobilité du fragment binaphthyle par rapport à la cavité se limite à une rotation autour de la liaison P-N.



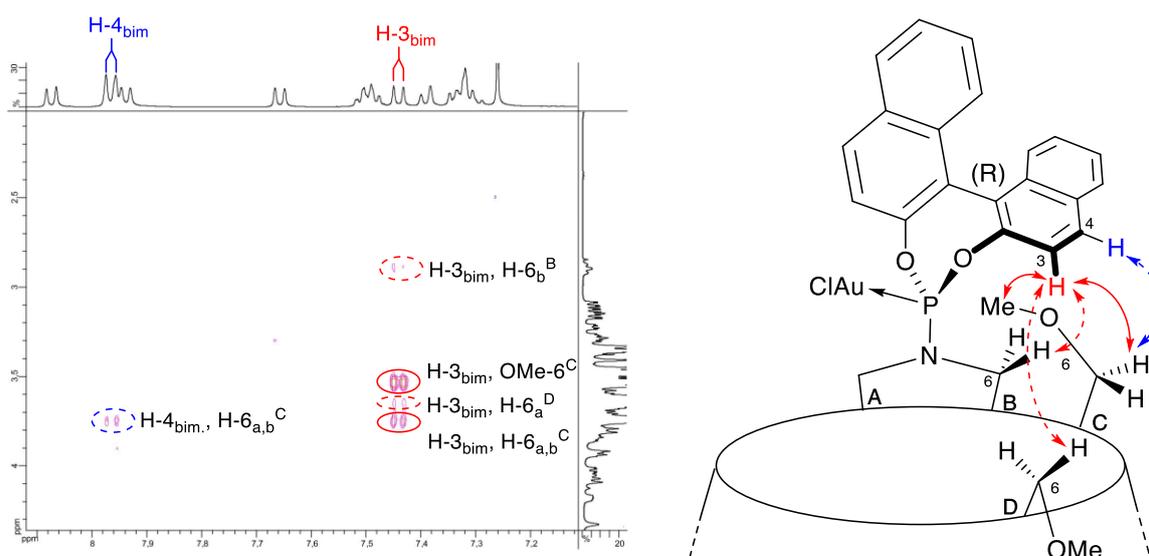
**Schéma 3.** Synthèse des complexes d'or(I) **37** et **38**.

Une expérience ROESY dans CDCl<sub>3</sub> nous a permis d'identifier les deux conformations privilégiées du complexe **37** en solution. Dans la première, l'unité binaphthyle est clairement située à l'extérieur de la cavité, comme le révèle la présence de pics de corrélation dans le spectre ROESY, en accord avec une proximité spatiale entre les protons de CD extra-cavitaires H-1<sup>B</sup>, H-4<sup>A</sup>, H-6b<sup>A</sup> et H-6a<sup>B</sup> et le proton binaphthylénique H-3 d'une part et d'autres protons

de CD extra-cavitaires (H-6a<sup>C</sup> et OMe-6<sup>C</sup>) et le proton binaphthylénique H-3' (figure 2). Tandis que dans la conformation **A**, le centre métallique est positionné au-dessus de la cavité, mais avec un fragment P-Au-Cl très probablement dirigé vers l'extérieur de la cavité, comme le suggère l'absence de protons CD intra-cavitaires déblindés, la même unité métallique est clairement positionnée à l'extérieur de la cavité à proximité de la paroi externe de la CD dans la conformation **B**. Cela signifie que dans ce cas, l'unité binaphtyle repose sur la cavité, comme le suggère un pic de corrélation entre un proton de CD H-6a<sup>D</sup> et le proton binaphtylénique H-4.

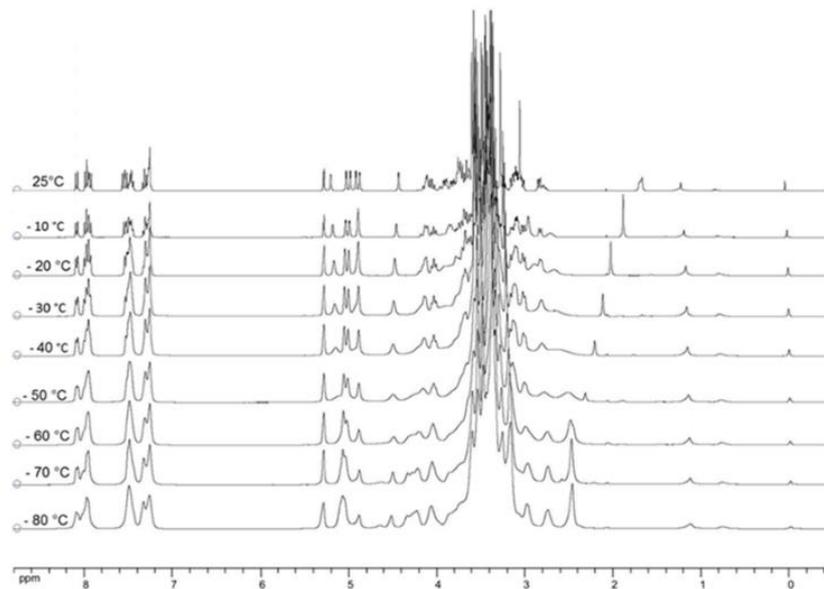
**Figure 2.** Partie du spectre ROESY du complexe **37** (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz). Chaque flèche de couleur sur la structure correspond à un pic de corrélation entre un proton de la plateforme CD et un proton du fragment binaphtyle. Les conformères représentés sont ceux qui correspondent le mieux aux pics de corrélation ROESY. Les doubles flèches pleines et en pointillés représentent respectivement des corrélations fortes et faibles

Quant au spectre ROESY de **38**, il contient des pics de corrélation (Figure 3) qui résultent d'une proximité spatiale entre les protons de CD H-6<sup>B</sup>, H-6<sup>a</sup><sup>D</sup>, H-6<sup>a,b</sup><sup>C</sup> et OMe-6<sup>C</sup> et les protons binaphthyléniques H-3 et H-4 suggérant la présence d'un conformère plus favorable, dans lequel l'unité binaphthyle (*R*) est située au-dessus de l'unité glucose B, la tige P-Au-Cl pointant à nouveau clairement vers l'extérieur de la cavité.

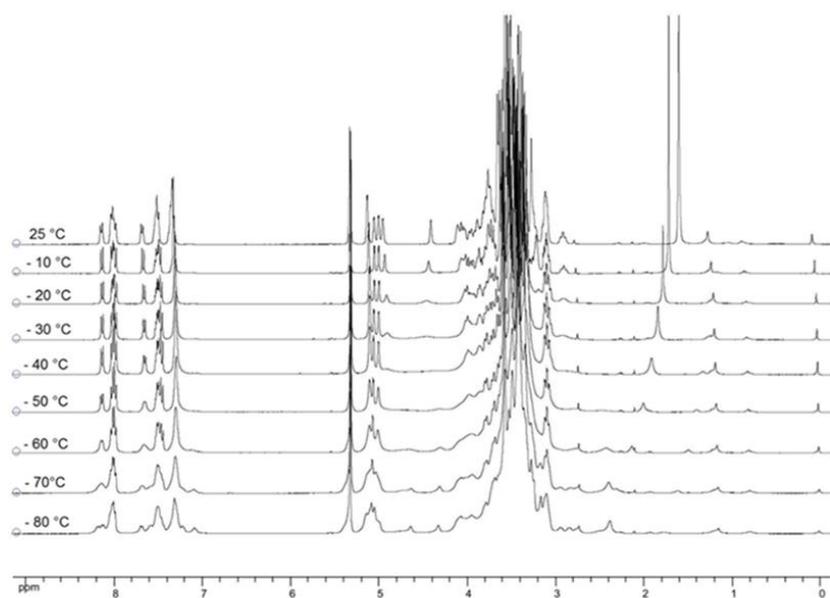


**Figure 3.** Partie du spectre ROESY du complexe **38** (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz). Chaque flèche de couleur sur la structure correspond à un pic de corrélation entre un proton de la plateforme CD et un proton du fragment binaphthyle. Les conformères représentés sont ceux qui correspondent le mieux aux pics de corrélation ROESY. Les doubles flèches pleines et en pointillés représentent respectivement des corrélations fortes et faibles.

Des études de RMN <sup>1</sup>H à température variable, effectuées aussi bien sur **37** que sur **38** n'ont révélé aucune coalescence lors du refroidissement de l'échantillon à -90°C dans CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, excluant ainsi un éventuel échange lent entre les différentes conformations en présence à l'échelle de temps de la RMN <sup>1</sup>H (Figures 4 et 5).



**Figure 4.** Spectres RMN <sup>1</sup>H (400.1 MHz) de **37** enregistré dans CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dans l'intervalle -90°C à 25°C.



**Figure 5.** Spectres RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400,1 MHz) de **38** dans l'intervalle -80°C à 25°C.

Bien que non confinants, les ligands **35** et **36** placent le centre métallique dans un environnement hautement chiral qui pourrait conduire à des sélectivités intéressantes en catalyse asymétrique.

#### IV. 2. 1.b. Synthèse et caractérisation de complexes phosphine d'or(I)

Parallèlement aux ligands monophosphoramidite décrits précédemment, nous nous sommes également intéressés à des ligands mono- et diphosphine confinants dérivés de CD et à leurs complexes d'or dans la perspective de leur utilisation en catalyse asymétrique. Ces ligands connus sous le nom de HUGPHOS (monophosphines) et WIDEPHOS (diphosphine) et la plupart de leurs complexes d'or(I) ont été synthétisés selon un protocole mise au point dans notre équipe.<sup>[2, 11]</sup> Leur préparation passe par la di- et la tétrafonctionnalisation régiosélectives des cyclodextrines natives ( $\alpha$ - et  $\beta$ -CD). Aussi, le réactif dialkylant **40** a été utilisé pour réaliser aussi bien un pontage unique (pontage AB) de deux unités glucose adjacentes de l' $\alpha$ -CD et de la  $\beta$ -CD, qu'un double pontage de la  $\beta$ -CD (pontages AB et DE) au niveau de la face primaire. Suite à une méthylation des fonctions hydroxyle résiduelles, puis à une étape de déprotection par hydrolyse des groupements « bis-trityle » en milieu acide, on obtient les diols **43a** et **43b**, ainsi que le tétrol **44**, qui peuvent être convertit en di – et tétramésylates avec de très bons rendements. Ces composés constituent les intermédiaires clés dans la synthèse des différents ligands mono- et diphosphines.

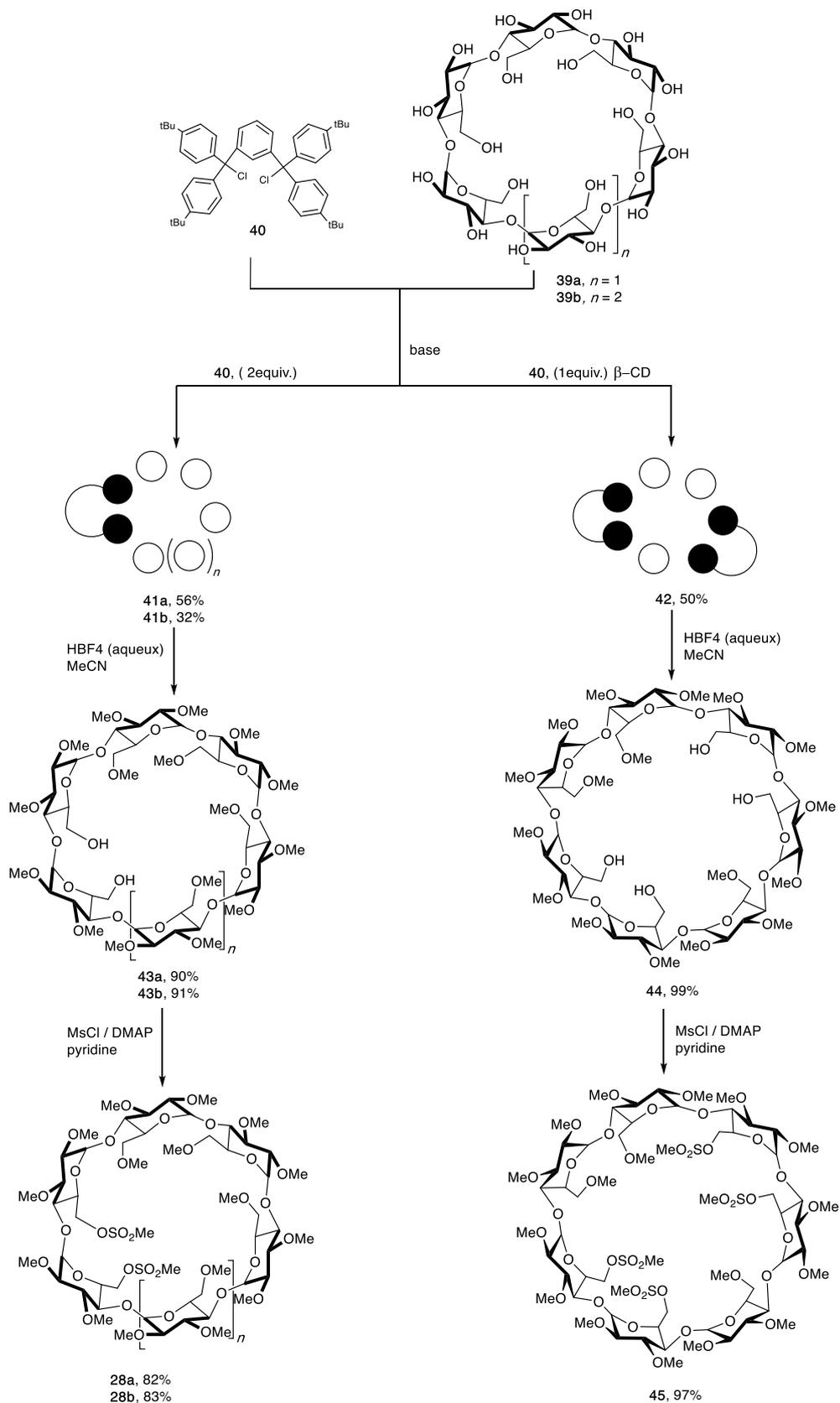


Schéma 4. Synthèse des dimésylates **28a** / **28b** et tétramésylates **45**.

La réaction de  $\text{Li}_2\text{PPh}$  en excès avec **28a**, **28b** ou **45b** (Figure 4) permet d'accéder aux ligands cible, respectivement **48a**, **48b** et **49b** (Figure 5). A noter que deux étapes supplémentaires de protection des atomes P(III) par  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , puis de déprotection en présence de  $\text{HNEt}_2$  ont été nécessaires à la purification des ligands.

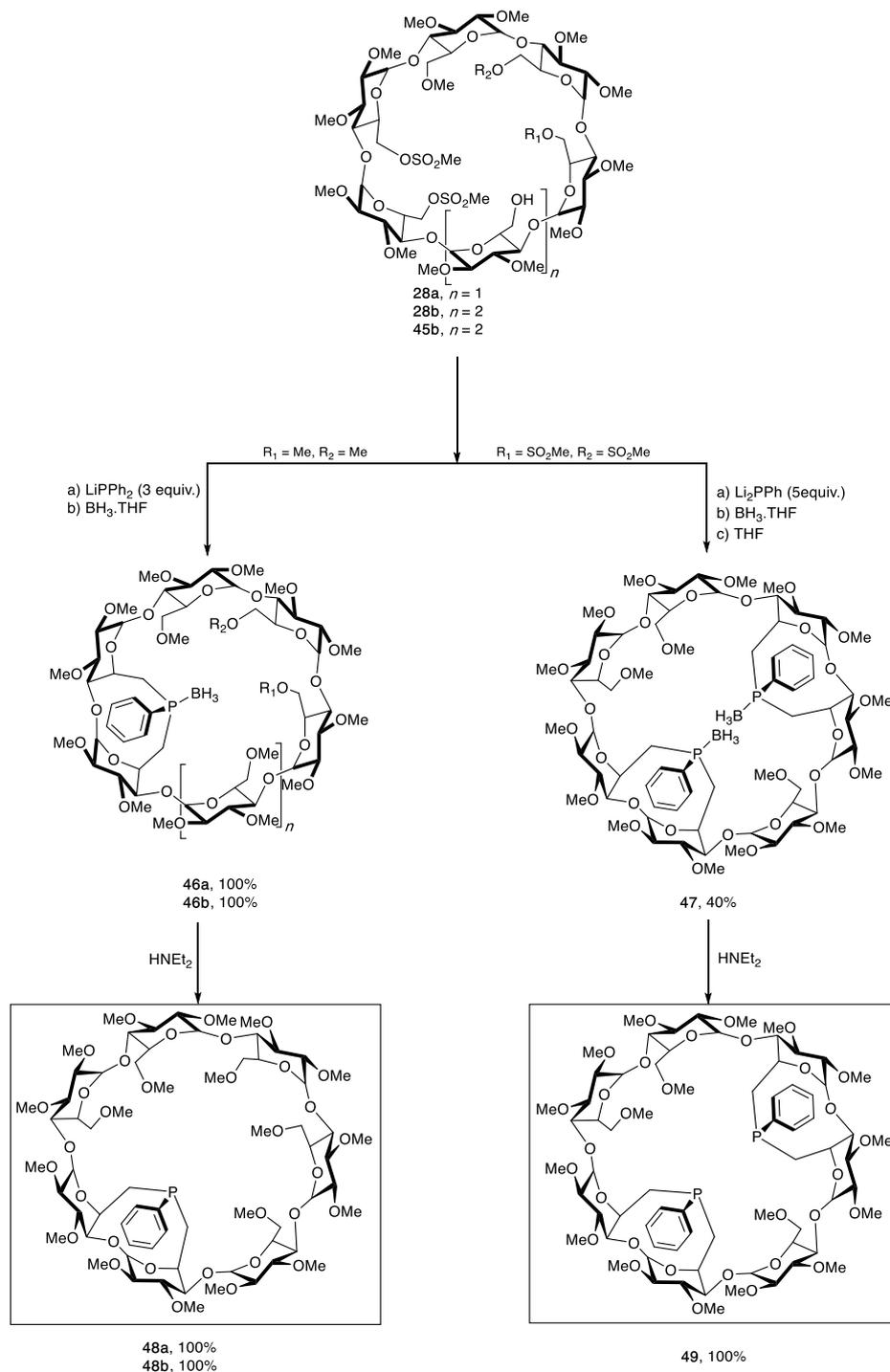


Schéma 5. Synthèse des monophosphine **48a** et **48b** et du diphosphine **49**.

La réaction de **48a/48b** et **49** avec respectivement 1 et 2 équivalents de  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à température ambiante pendant 2 h fournit quantitativement les complexes mononucléaires **50a/50b** et le complexes dinucléaire **51**. (schéma 6, 7)

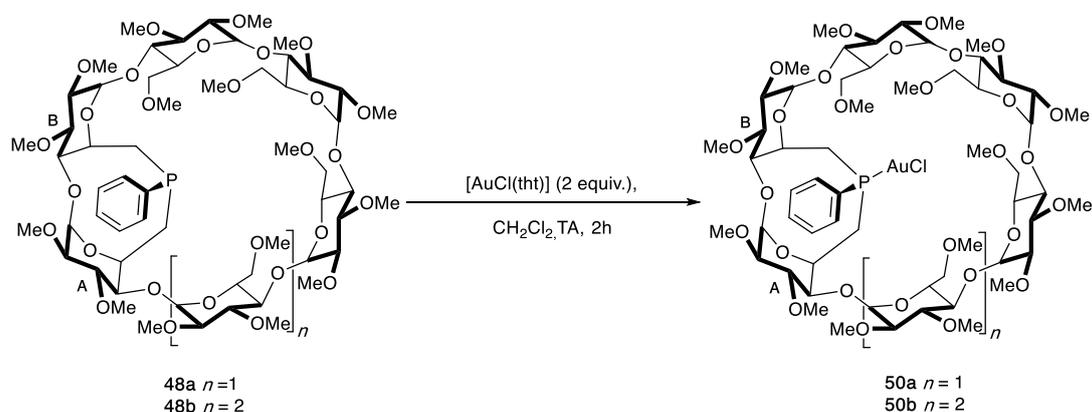


Schéma 6. Synthèse des complexes d'or **50a**, **50b**.

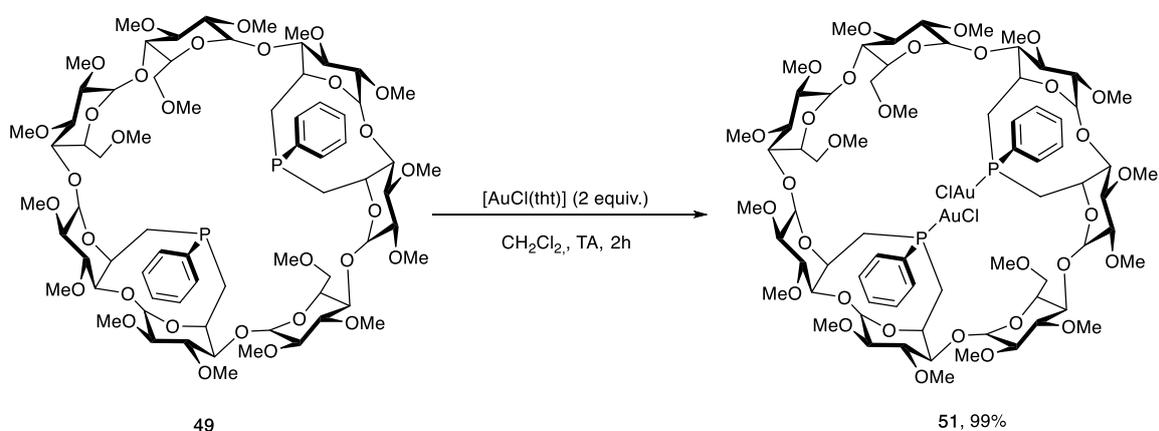


Schéma 7. Synthèse du complexe d'or WIDEPHOS **51**

Des monocristaux du complexe d'or **50b** dont la synthèse a déjà publiée,<sup>[12]</sup> ont été obtenus par diffusion lente de pentane dans une solution de **50b** dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Leur analyse radiocristallographique a permis d'accéder à la structure moléculaire de **50b**. Le centre métallique de **50b** (Figure 6) se situe clairement à l'intérieur de la cavité CD, mais contrairement à ses analogues NHC **25** et **27** (voir chapitre III)<sup>[13]</sup>, il se trouve bien au-dessus du plan moyen défini par les atomes O-4<sup>[11]</sup> de la CD (1,55 Å vs 0,98 et 0,25 Å dans respectivement **25** et **27**).

Quant au complexe dinucléaire **51**<sup>[12]</sup>, sa structure moléculaire présente des similitudes avec son analogue mononucléaire **50b**. En effet, l'une des tiges P-Au-Cl est également inclinée vers l'intérieur de la cavité comme dans **51**, mais avec un angle bien inférieur (angle entre le plan O-4 et la tige P-Au-Cl de 29,2° contre 52,6° pour **50b**). Au contraire, le second fragment P-Au-Cl pointe vers l'extérieur de la cavité (distances entre le plan O-4 et les atomes d'or respectivement de 2,13 et 3,92 Å). Indéniablement, les deux atomes d'or du complexe dinucléaire **51** se trouvent dans des environnements très différents. De plus, le cycle impliquant l'atome P(III) et deux unités glucose adjacentes est suffisamment flexible pour stabiliser des conformations dans lesquelles l'or est soit à l'intérieur, soit à l'extérieur de la cavité. De manière surprenante, les spectres RMN <sup>1</sup>H des complexes mononucléaires (**37**, **38**, **50a**, **50b**) et du complexe dinucléaire **51** ne présentent aucune caractéristique remarquable. En particulier, aucun des protons H-5 n'est déblindé, probablement parce que le ou les ligands chlorido sont trop éloignés des protons internes de la cavité (distances CH – Cl > 2,97 Å dans les structures de **50b** et du complexe dinucléaire **51**).

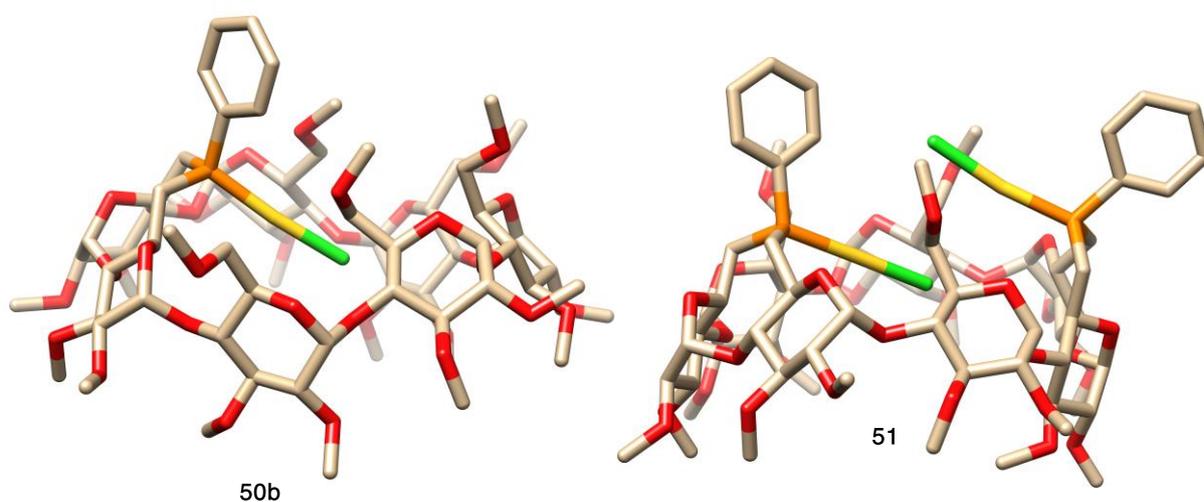


Figure 6. Structures RX du complexe monophosphine (**50b**) et du complexe di-aurique (**51**).

### IV. 3. Conclusion

Deux nouveaux ligands de type phosphoramidite bâtis sur une plateforme  $\alpha$ -CD perméthylée ont été synthétisés. Malgré leur relative rigidité, ces ligands ne sont pas confinants car dans tous leurs complexes d'or(I), le doublet du phosphore pointe vers l'extérieur de la cavité comme l'a montré une étude RMN. Néanmoins, en raison d'un environnement chiral significatif engendré à la fois par la présence de la cavité chirale et du fragment atropoisomérique, des excès énantiomériques importants pourraient être observés en catalyse asymétrique (voir chapitre V).

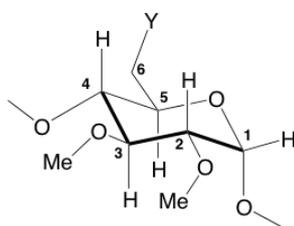
Des complexes d'or(I) dérivés de monophosphino- et de diposphinoCD ont également été synthétisés. Contrairement aux phosphoramidites décrits précédemment, ces ligands sont confinants comme l'a montré une nouvelle structure moléculaire de complexe d'or (**50b**). L'ensemble des complexes précités ont servi de précatalyseurs dans l'étude catalytique décrite dans le chapitre V.

### IV. 4. Experimental part

#### IV. 4. 1. General methods

All commercial reagents were used as supplied. All manipulations were performed in Schlenk-type flasks under  $N_2$  with degassed solvent. Solvents were dried by conventional methods and distilled immediately prior to use. Column chromatography was performed on silica gel 60 (particle size 40-63  $\mu$ m, 230-240 mesh).  $CDCl_3$  was passed down a 5-cm-thick alumina column and stored under  $N_2$  over molecular sieves (3 Å). Routine  $^1H$ ,  $^{31}P\{^1H\}$  and  $^{13}C\{^1H\}$  NMR spectra were recorded with Bruker FT instruments (AVANCE 300, 400, 500, 600 spectrometers).  $^1H$  NMR spectral data were referenced to residual protiated solvents ( $\delta = 7.26$  ppm for  $CDCl_3$ ),  $^{13}C$  chemical shifts are reported relative to deuterated solvents ( $\delta = 77.16$  ppm for  $CDCl_3$ ), whereas  $^{31}P$  NMR data are given relative to external  $H_3PO_4$ . Mass spectra were recorded with a Bruker MicroTOF spectrometer (ESI) using  $CH_2Cl_2$ , MeCN or MeOH as solvent. Elemental analyses were performed by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie UMR 7177, Strasbourg. Optical rotations have been determined on a polarimeter with a path length of 1 dm. Data are reported as follows:  $[\alpha]_D^{temp}$  ( $c$  in g/100ml, solvent). High-pressure liquid chromatography was performed on a Varian Prostar instrument (ProStar 230 solvent delivery module, ProStar 355 differential refractor and ProStar 335 UV perkin elmer-

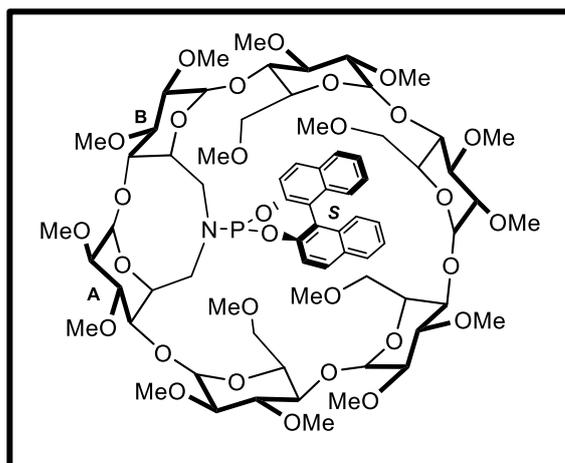
341detector, CHIRALPAK® IA chiral column). Secondary amine **30a**,<sup>[1]</sup> (*S*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-dioxychlorophosphine (**33** (*S*)), (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-dioxychlorophosphine (**34** (*R*)),<sup>[14]</sup> synthesized according to literature procedures. NMR spectra and X-ray structural data are given in the Supporting Information. CCDC 1889476 (**50b**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre. In this publication, the cyclodextrins are depicted as seen from the secondary face, the glucose units being ranged counterclockwise in the following order: A, B, C, D, E, F. The numbering of the atoms within a glucose unit is as follows:



#### IV. 4. 2. Synthesis and characterization of compounds

**Synthesis of phosphoramidites 35 and 36:** To a solution of amine **30a** (1 equiv.) in toluene were added *N,N*-diisopropylethylamine or  $\text{NEt}_3$  (2 equiv.) and the chlorophosphite (1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature before being evaporated to dryness.

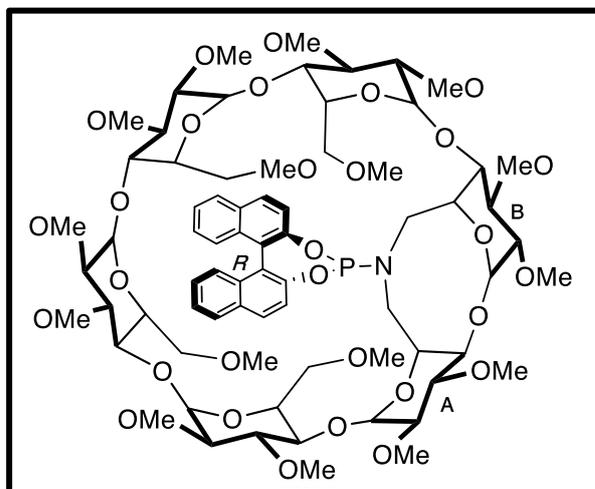
**6<sup>A</sup>,6<sup>B</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>B</sup>-*N*-[(*S*)-(dinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)]aza-2<sup>A</sup>-F,3<sup>A-F</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>D</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>-hexadeca-*O*-methyl- $\alpha$ -cyclodextrin(35)**



Phosphoramidite **35** (white solid, 248 mg, 98%) was synthesised from **30a** (200 mg, 0.17 mmol),  $\text{NEt}_3$  (34 mg, 47  $\mu\text{L}$ , 0.34 mmol), and chlorophosphite **33(S)** (88 mg, 0.25 mmol) in

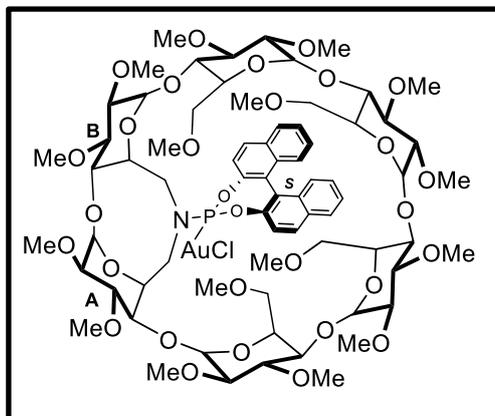
toluene (10 mL) according to the above procedure. Purification on column chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3) gave the pure compound. *R<sub>f</sub>* (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 93:7, v/v) = 0.47; <sup>1</sup>H NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ (assignment by COSY and HSQC) = 2.08-2.17 (m, 1 H, H-6<sup>A</sup> or <sup>B</sup>), 2.71 (s, 3 H, OMe), 2.85 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H6a,H6b</sub> = 9.5 Hz, H-6), 2.90 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H-2,H-3</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-2,H-1</sub> = 2.5 Hz, H-2), 2.97 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H-2,H-3</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-2,H-1</sub> = 3 Hz, H-2), 3.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-2,H-3</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-2,H-1</sub> = 3.2 Hz, H-2), 3.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-2,H-3</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-2,H-1</sub> = 3.2 Hz, H-2), 3.20-3.26 (3 H, H-6, H-2 [x2]), 3.31-3.87 (19 H, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.35 (s, 6 H, OMe), 3.42 (s, 6 H, OMe), 3.44 (s, 3 H, OMe), 3.49 (s, 3 H, OMe), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.51 (s, 3 H, OMe), 3.52 (s, 3 H, OMe), 3.53 (s, 3 H, OMe), 3.56 (s, 3 H, OMe), 3.62 (s, 3 H, OMe), 3.63 (s, 3 H, OMe), 3.66 (s, 3 H, OMe), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.87- 4.00 (3 H, H-6<sup>B</sup> or <sup>A</sup>, H-5, H-4), 4.01- 4.13 (3 H, H-5 [x2], H-6<sup>B</sup> or <sup>A</sup>), 4.23 (d, 1 H, <sup>2</sup>J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-6a,H-5</sub> = 1.5 Hz, H-6), 4.36 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H-6a,H-6b</sub> = 9.5 Hz, H-6), 4.45 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,H-2</sub> = 3.0 Hz, H-1), 4.95 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,H-2</sub> = 3.1 Hz, H-1), 5.04 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,H-2</sub> = 3.2 Hz, H-1), 5.08 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,H-2</sub> = 3.2 Hz, H-1), 5.10 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,H-2</sub> = 3.5 Hz, H-1), 5.18 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,H-2</sub> = 4.9 Hz, H-1), 7.21-7.46 (8 H, H<sub>BINOL</sub>), 7.86-8.02 (4H, H<sub>BINOL</sub>) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ (assignment by HSQC) = 44.06 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 6.7 Hz; C-6<sup>A</sup> or <sup>B</sup>), 52.73 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 39.5 Hz; C-6<sup>B</sup> or <sup>A</sup>), 57.71, 57.89, 57.91, 57.92, 58.36, 58.46, 58.51, 59.20, 59.43 [x2] (OMe-6, OMe-2), 60.14, 61.49, 61.82, 61.97, 62.21, 62.23 (OMe-3), 69.38, 69.40 (C-5), 70.70 (C-6), 71.23 [x3] (C-5), 71.46 (C-6), 71.53 [x2] (C-6), 71.60 (C-5), 79.80, 80.99, 81.20, 81.27 [x2], 81.31, 81.38, 81.47, 81.77 [x2], 81.90, 82.08, 82.18, 82.20, 82.24, 82.48, 83.21, 85.52 (C-2, C-3, C-4), 96.90, 99.21, 99.98, 100.35 [x2], 100.39 (C-1), 121.22, 121.85, 122.48, 122.79, 125.03, 125.49, 126.36, 126.68, 126.87, 127.33, 128.34, 128.37, 128.49, 130.32, 130.93, 131.58, 132.37, 133.01, 148.97, 149.78 (C<sub>BINOL</sub>); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ = 145.2 (s) ppm; elemental analysis (%) calcd for C<sub>72</sub>H<sub>102</sub>NO<sub>30</sub>P•2CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1492.56 + 169.85): C 53.47, H 6.43, N 0.84, found: C 53.13, H 6.79, N 0.74; MS (ESI-TOF): m/z (%): 1530.58 (100) [M + K]<sup>+</sup>.

**6<sup>A</sup>,6<sup>B</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>B</sup>-N-[(*R*)-(dinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)]aza-2<sup>A</sup>-F,3<sup>A-F</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>D</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>-hexadeca-*O*-methyl- $\alpha$ -cyclodextrin **36**:**



Phosphoramidite **36** (yellow solid, 63 mg) was synthesized from **30a** (50 mg, 0.04 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (33 mg, 44  $\mu$ L, 0.25 mmol), and chlorophosphite **34(R)** (56 mg, 0.16 mmol) in toluene (2.5 mL) according to the above procedure. NMR analysis was performed on the crude product.  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 93:7, v/v) = 0.33; <sup>1</sup>H NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 2.60 (s, 3 H, OMe), 2.80-4.24 (36 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.31 (s, 3 H, OMe), 3.47 (s, 6 H, OMe), 3.48 (s, 3 H, OMe), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.52 (s, 3 H, OMe), 3.53 (s, 3 H, OMe), 3.54 (s, 6 H, OMe), 3.60 (s, 3 H, OMe), 3.63 (s, 6 H, OMe), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.69 (s, 3 H, OMe), 4.58 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 3.0 Hz, H-1), 4.96 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 4.4 Hz, H-1), 5.05-5.11 (m, 3 H, H-1), 5.16 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 3.2 Hz, H-1), 7.15-7.46 (8 H, H<sub>BINOL</sub>), 7.91-8.00 (4 H, H<sub>BINOL</sub>) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 46.55 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 45.3 Hz, C-6<sup>A or B</sup>), 51.11 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 6.8 Hz, C-6<sup>B or A</sup>), 56.70, 56.83, 56.91 [ $\times$ 3], 57.27, 57.03, 57.33, 57.58, 58.15, 58.60, 58.66, 60.65 [ $\times$ 2], 61.00, 61.04, 61.07, 61.09 (OMe), 68.48, 68.93 (C-5), 69.15, 69.17 (C-6), 70.23 (C-6), 70.45 (C-5), 70.66 (C-6), 70.58 [ $\times$ 2] (C-5), 70.84 (C-5), 78.52, 80.09, 80.19, 80.38 [ $\times$ 3], 80.47, 80.67, 81.00, 81.21, 81.37 [ $\times$ 2], 81.58 [ $\times$ 2], 81.82, 83.42, 83.63, 85.44 (C-2, C-3, C-4), 95.75, 96.64, 98.96, 99.49, 99.53, 101.38 (C-1), 120.79, 121.20, 121.35, 123.73, 124.55, 125.11, 125.47, 125.79, 126.32, 127.36, 127.53, 127.78, 128.17, 138.79, 139.88, 130.65, 131.46, 132.08, 147.90, 148.85 (C<sub>BINOL</sub>); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 144.16 (s) ppm.

*P*-Chlorido- $\{6^A,6^B$ -dideoxy- $6^A,6^B$ -*N*-[(*S*)-(dinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)]aza-2<sup>A-F</sup>,3<sup>A-F</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>D</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>-hexadeca-*O*-methyl- $\alpha$ -cyclodextrin}gold(I) (**37**)



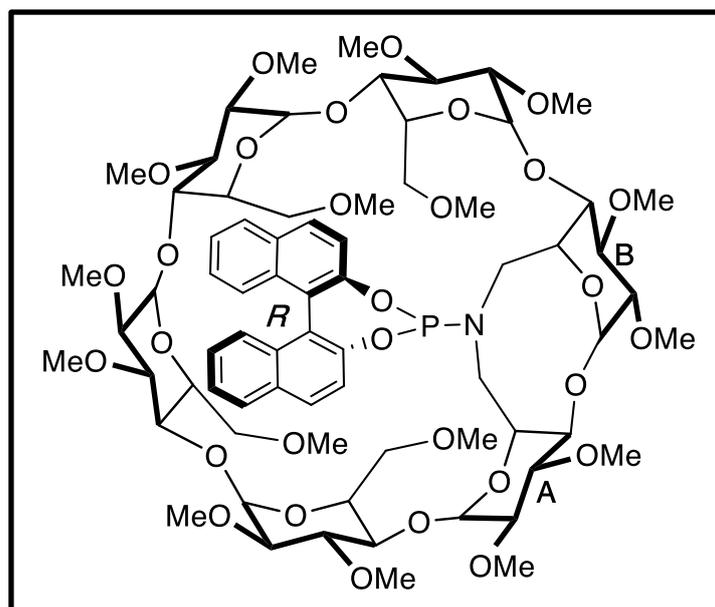
A solution of [Au(tht)Cl] (31 mg, 0.096 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added dropwise to a solution of phosphoramidite **35** (130 mg, 0.087 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) at 0°C. The reaction mixture was then left to reach room temperature and stirred for an extra 2 h. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue was subjected to column chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97/3) to afford complex **37** (white solid, 0.170 g, 100%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 174° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* = 1); *R<sub>f</sub>* (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 93:7, v/v) = 0.49; <sup>1</sup>H NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  (assignment by COSY, ROESY, TOCSY and HSQC) = 2.90 (m, 1H, H-6a<sup>B</sup>), 2.94 (dd, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H2-H3</sub> = 9.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H-2,H-1</sub> = 3.0 Hz, H-2<sup>C</sup>), 3.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-2,H-3</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H-2,H-1</sub> = 3.2 Hz, H-2<sup>D</sup>), 3.15-3.26 (5 H, H-2<sup>A,E,F</sup>, H-4<sup>B,C</sup>), 3.28 (s, 3 H, OMe-6<sup>C</sup>), 3.33 (s, 3 H, OMe), 3.40 (s, 3 H, OMe), 3.41 (s, 3 H, OMe), 3.42 (s, 6 H, OMe), 3.43 (s, 3 H, OMe-6<sup>E</sup>), 3.45 (s, 3 H, OMe), 3.48 (s, 3 H, OMe), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.52 (s, 3 H, OMe), 3.57 (s, 3 H, OMe), 3.62 (s, 3 H, OMe), 3.63 (s, 3 H, OMe), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.66 (s, 3 H, OMe), 3.72 (s, 3 H, OMe-6<sup>D</sup>), 3.36-3.75 (20 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.76-3.86 (3 H, H-6a<sup>A,F</sup>, H-6b<sup>D</sup>), 3.92 (t, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-4,H-3</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>H-4,H-5</sub> = 9.1 Hz, H-4<sup>A</sup>), 4.03 (dd, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-6a,H-6b</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H-6a,H-5</sub> = 3.4 Hz, H-6a<sup>E</sup>), 4.08-4.25 (3 H, H-5<sup>A,B</sup>, H-6b<sup>A</sup>), 4.54 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 3.0 Hz, H-1<sup>C</sup>), 4.86 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 3.1 Hz, H-1<sup>A</sup>), 5.01 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 3.2 Hz, H-1<sup>D</sup>), 5.04 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 3.2 Hz, H-1<sup>F</sup>), 5.08 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 3.5 Hz, H-1<sup>E</sup>), 5.31 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-1,H-2</sub> = 4.9 Hz, H-1<sup>B</sup>), 7.25-7.37 (4 H, H<sub>BINOL</sub>), 7.44-7.50 (2 H, H<sub>BINOL</sub>), 7.51 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-3',H-4'</sub> = 9 Hz, H-3'<sub>BINOL</sub>), 7.53 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-3,H-4</sub> = 9 Hz, H-3<sub>BINOL</sub>), 7.90-7.96 (m, 3 H, H-4<sub>BINOL</sub>, H<sub>BINOL</sub> [x2]), 8.03 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-4',H-3'</sub> = 9 Hz, H-4'<sub>BINOL</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  (assignment by HSQC) = 48.75 (C-6<sup>B</sup>), 52.13 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 18.2 Hz, C-6<sup>A</sup>), 57.69, 57.89, 58.01, 58.20, 58.50, 58.84, 58.87, 59.15 [x2], 59.48, (OMe-6 and OMe-2), 61.28, 61.40, 61.69, 61.74 [x2], 62.07 (OMe-3), 71.19 [x2] (C-5), 71.22 (C-6),

71.30 [ $\times 2$ ] (C-5), 71.49 (C-6), 71.51 [ $\times 2$ ] (C-5), 72.21, 72.58 (C-6), 80.72, 80.85, 81.05, 81.27, 81.34, 81.53, 81.73, 81.90, 81.93, 82.00, 82.12, 82.13, 82.27 [ $\times 3$ ], 82.36, 82.52, 85.43 (C-2, C-3, C-4), 96.26, 96.82, 97.72, 99.00, 99.63, 100.05 (C-1), 121.25, 121.36, 121.74, 123.16 (d,  $^2J_{C,P} = 2.4$  Hz, C-1<sub>BINOL</sub> or C-1'<sub>BINOL</sub>), 125.76, 126.07, 126.77, 126.93, 127.13, 127.38, 128.39, 128.75, 131.32, 130.57, 131.73, 132.12, 132.29, 132.54, 146.42 (d,  $^2J_{C,P} = 6.1$  Hz, C-2<sub>BINOL</sub> or C-2'<sub>BINOL</sub>), 148.59 (d,  $^2J_{C,P} = 14.3$  Hz, C-2''<sub>BINOL</sub> or C-2<sub>BINOL</sub>) (C<sub>BINOL</sub>) ppm;  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 130.67$  (s) ppm; elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{72}\text{H}_{102}\text{AuClNO}_{30}\text{P}$  (1724.98): C 50.13, H 5.96, N 0.81 found: C 50.03, H 5.96 N 0.80; MS (ESI-TOF):  $m/z$  (%): 1746.56 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

Full  $^1\text{H}$  NMR assignment of all glucose units of compound **37** was achieved by combined COSY, HSQC, TOCSY and ROESY ( $\delta$  values in ppm).

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	Me-6
Unit A	4.86	3.20	3.71	3.92	4.20	3.80	4.12	
Unit B	5.31	3.46	3.52	3.22	4.12	2.90	3.68	
Unit C	4.54	2.94	3.42	3.23	3.68	3.41	3.59	3.26
Unit D	5.01	3.09	3.58	3.53	3.71	3.72	3.83	3.72
Unit E	5.08	3.18	3.66	3.67	3.74	4.03	3.61	3.41
Unit F	5.04	3.16	3.46	3.57	3.71	3.79	3.70	

***P*-Chlorido- $\{6^A,6^B$ -dideoxy- $6^A,6^B$ -*N*-[(*S*)-(dinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)]aza-2<sup>A-F</sup>,3<sup>A-F</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>D</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>-hexadeca-*O*-methyl- $\alpha$ -cyclodextrin}gold(I) (38)**

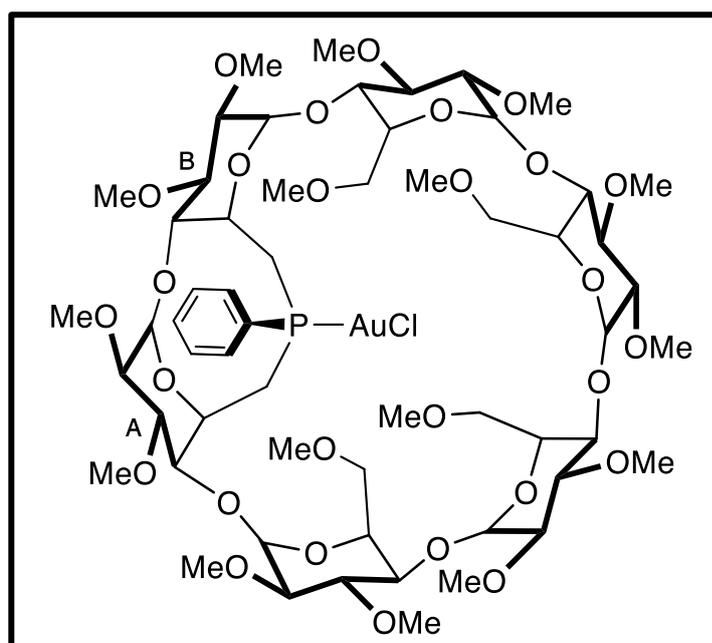


Complex **38** (white solid, 227 mg, 66%, two steps from **30a**) was synthesized according to the above procedure from crude phosphoramidite **36** (298 mg, 0.20 mmol) and [Au(tht)Cl] (70 mg, 0.22 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL).  $[\alpha]_D^{20} = +14.5^\circ$ , (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $c = 1$ );  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5,  $v/v$ ) = 0.20; <sup>1</sup>H NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  (assignment by COSY, ROESY, TOCSY and HSQC) = 2.88 (m, 1 H, H-6b<sup>B</sup>), 3.09 (dd, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-2,H-1} = 3.3$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H-2,H-3} = 9.6$  Hz, H-2<sup>C</sup>), 3.13 (dd, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-2,H-1} = 3.0$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H-2,H-3} = 9.6$  Hz, H-2<sup>D</sup>), 3.16 (dd, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-2,H-1} = 3.1$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H-2,H-3} = 9.9$  Hz, H-2<sup>F</sup>), 3.22 (dd, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-2,H-1} = 3.0$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H-2,H-3} = 9.3$  Hz, H-2<sup>E</sup>), 3.28 (dd, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-4,H-3} = 9.7$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H-4,H-5} = 3.5$  Hz, H-4<sup>B</sup>), 3.23-3.87 (23 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.33 (s, 3 H, OMe), 3.35 (s, 3 H, OMe), 3.41 (s, 3 H, OMe), 3.45 (s, 3 H, OMe), 3.47 (s, 3 H, OMe), 3.49 (s, 3 H, OMe), 3.52 (s, 9 H, OMe), 3.53 (s, 3 H, OMe<sup>C</sup>), 3.55 (s, 3 H, OMe-6), 3.61 (s, 3 H, OMe-6), 3.63 (s, 6 H, OMe-6), 3.66 (1 H, H-6b<sup>B</sup>), 3.72 (s, 3 H, OMe-6), 3.74 (s, 3 H, OMe-6), 3.76 (2 H, H-6a,b<sup>C</sup>), 3.99-4.10 (3 H, H-6a<sup>A</sup>, H-6a<sup>E</sup>, H-5<sup>B</sup>), 4.14-4.20 (m, 1 H, H-5<sup>A</sup>), 4.32 (s, br, 1 H, H-1<sup>C</sup>), 5.03-5.06 (2 H, H-1<sup>A,F</sup>), 5.07 (d, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-1,H-2} = 3.0$  Hz, H-1<sup>E</sup>), 5.14 (d, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-1,H-2} = 3.0$  Hz, H-1<sup>D</sup>), 5.18 (d, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-1,H-2} = 5$  Hz, H-1<sup>B</sup>), 7.28-7.36 (3 H, H<sub>BINOL</sub>), 7.39 (d, 1 H, <sup>3</sup> $J = 8.5$  Hz, H<sub>BINOL</sub>), 7.44 (d, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-3,H-4} = 9$  Hz, H-3<sub>BINOL</sub>), 7.46-7.52 (2 H, H<sub>BINOL</sub>), 7.66 (d, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-3',H-4'} = 9$  Hz, H-3'<sub>BINOL</sub>), 7.92-7.99 (2 H, H-4<sub>BINOL</sub>, H<sub>BINOL</sub>), 8.07 (d, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H-4',H-3'} = 9$  Hz, H-4'<sub>BINOL</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  (assignment by HSQC) = 48.43 (C-6<sup>B</sup>), 50.66 (d, <sup>2</sup> $J_{C,P} = 5$  Hz, C-6<sup>A</sup>), 57.57, 57.92, 57.93 [ $\times 2$ ], 58.07, 58.50, 58.65, 59.07, 59.20, 59.48 [ $\times 2$ ] (OMe-6 and OMe-2), 61.17, 61.40, 61.80, 62.02, 62.11, 62.32 (OMe-3), 71.15 [ $\times 2$ ] (C-6), 71.52, 71.54, 71.59 [ $\times 2$ ], 72.20 [ $\times 2$ ] (C-5), 72.30, 73.68 (C-6), 77.36, 80.06, 81.03, 81.23, 81.39 [ $\times 2$ ], 81.53, 81.58, 81.69, 81.93, 82.10, 82.58, 82.46, 82.59 [ $\times 3$ ], 82.92, 85.77 (C-2, C-3, C-4), 96.29, 96.99, 97.14, 99.52, 99.55, 99.93 (C-1), 120.09, 121.67, 122.17, 122.88 (d, <sup>3</sup> $J_{C,P} = 2.8$  Hz, C-1<sub>BINOL</sub> or C-1'<sub>BINOL</sub>), 125.85, 126.12, 126.92, 126.98 [ $\times 2$ ], 127.01 [ $\times 2$ ], 127.28, 128.43, 128.85, 131.38, 131.58, 132.20, 132.28, 132.47, 146.89 (d, <sup>2</sup> $J_{C,P} = 5.2$  Hz, C-2<sub>BINOL</sub> or C-2'<sub>BINOL</sub>), 148.07 (d, <sup>2</sup> $J_{C,P} = 12.8$  Hz, C-2'<sub>BINOL</sub> or C-2<sub>BINOL</sub>) (C<sub>BINOL</sub>) ppm; <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (121.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta = 131.07$  (s) ppm; elemental analysis (%) calcd for C<sub>72</sub>H<sub>102</sub>AuClNO<sub>30</sub>P (1724.98): C 50.13, H 5.96, N 0.81 found: C 50.27, H 5.96 N 0.89; MS (ESI-TOF):  $m/z$  (%): 1746.55 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 1178.58 (67) [M - AuCl + H]<sup>+</sup>

Full  $^1\text{H}$  NMR assignment of all glucose units of compound **38** was achieved by combined COSY, HSQC, TOCSY and ROESY ( $\delta$  values in ppm).

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	OMe-6
Unit A	5.04	3.34	3.67	3.80	4.17	3.65	4.08	
Unit B	5.18	3.36	3.47	3.28	4.07	3.65	3.88	
Unit C	4.32	3.09	3.50	3.27	3.84	3.76	3.76	3.53
Unit D	5.14	3.13	3.65	3.59	3.80	3.93	3.78	3.45
Unit E	5.07	3.22	3.65	3.63	3.76	4.02	3.65	3.40
Unit F	5.05	3.16	3.46	3.56	3.70	3.73	3.92	3.44

***P*-Chlorido- {6<sup>A</sup>,6<sup>B</sup>-dideoxy-6<sup>A</sup>, 6<sup>B</sup>-[(*R*) phenylphosphinidene]-2<sup>A-F</sup>,3<sup>A-F</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>D</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup> hexadeca-*O*-methyl- $\alpha$ -cyclodextrin} gold(I) (**50a**)**

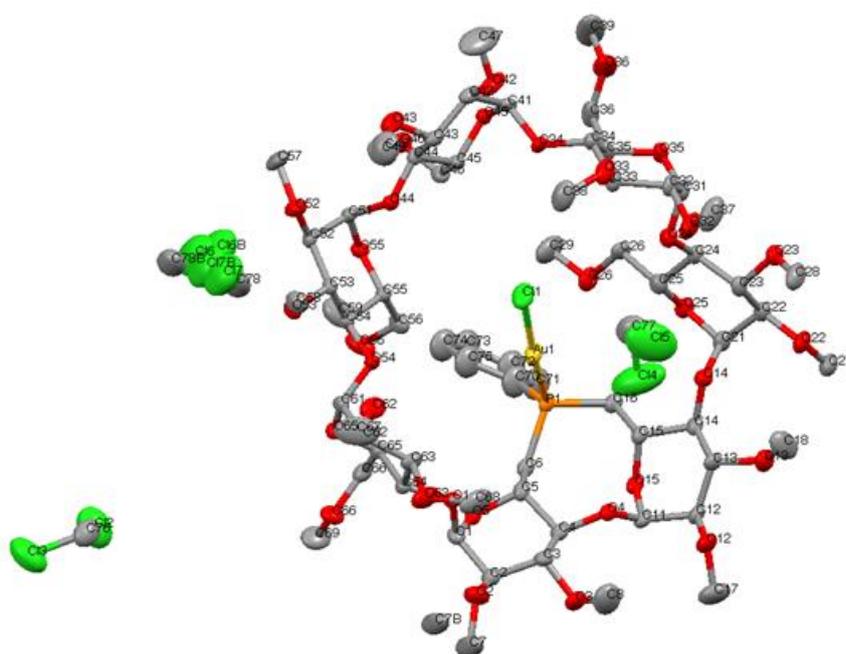


A solution of monophosphine **48a** (0.550 g, 0.334 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was added dropwise to a solution of  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  (0.153 g, 0.476 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) under vigorous stirring at room temperature. The reaction mixture was further stirred for 1 h before being evaporated to dryness in *vacuo*. The residue was subjected to column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3, *v/v*) to afford complex **50a** as a colorless solid (0.465 g, 71 %).  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3, *v/v*) = 0.27;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +90^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 1$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ ): (assignment by COSY and HSQC)  $\delta = 2.04$  (m, 1 H, H-6<sup>B</sup>), 2.21-2.30 (m, 1 H, H-6<sup>A</sup>), 3.10 (dd, 1 H,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 10.4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 2.7$  Hz, H-2), 3.13-3.73 (20 H, H-2, H-3, H-4, H-6),

3.31 (s, 3 H, OMe), 3.36 (s, 3 H, OMe), 3.38 (s, 3 H, OMe), 3.39 (s, 3 H, OMe), 3.45 (s, 3 H, OMe), 3.46 (s, 6 H, OMe), 3.47 (s, 3 H, OMe), 3.48 (s, 3 H, OMe), 3.51 (s, 3 H, OMe), 3.60 (s, 3 H, OMe), 3.62 (s, 3 H, OMe), 3.64 (s, 6 H, OMe), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.76 (1 H,  $^3J_{H-2,H-3} = ^3J_{H-3,H-4} = 8.4$  Hz, H-3), 3.81 (1 H,  $^3J_{H-2,H-3} = ^3J_{H-3,H-4} = 8.4$  Hz, H-3) 3.87 (dd, 2 H,  $^2J_{H-6b,H-6a} = 10.6$  Hz,  $^3J_{H-6b,H-5} = 1.1$  Hz, H-6), 3.93 (d, 1 H,  $^2J_{H-6a,H-6b} = 11.0$  Hz,  $^3J_{H-6,H-5} = 1.7$  Hz, H-6), 4.03-4.11 (2 H, H-5, H-5<sup>A or B</sup>), 4.16 (2 t, 2 H,  $^3J_{H-5,H-6} = ^3J_{H-5,H-4} = 10.5$  Hz, H-5), 4.24 (2 d, 2 H,  $^2J_{H-6b,H-6a} = 11$  Hz, H-6), 4.28 (d, 1 H,  $^3J_{H-5,H-6} = 9.5$  Hz, H-5), 4.43-4.51 (m, 1 H, H-5<sup>B or A</sup>), 4.95 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.2$  Hz, H-1), 5.02 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.0$  Hz, H-1), 5.03 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 4.4$  Hz, H-1), 5.05 (d, 1 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 3.4$  Hz, H-1), 5.10 (d, 2 H,  $^3J_{H-1,H-2} = 2.5$  Hz, H-1), 7.40–7.57 (3H, *m*-H, *p*-H), 7.70-7.76 (2 H, *o*-H) ppm;  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 29.98$  (d,  $J_{\text{C,P}} = 37.3$  Hz; C-6<sup>A or B</sup>), 36.91 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 34.21$  Hz; C-6<sup>B or A</sup>), 57.54, 57.60, 57.84, 57.97, 58.09, 58.11, 59.24 [ $\times 2$ ], 59.30, 59.33 (OMe-6 and OMe-2), 61.70, 61.78, 61.89, 62.04, 62.13, 62.71 (OMe-3), 64.48, 70.68, 70.81, 71.09 (C-5), 71.59 (C-6), 71.63 (C-5), 71.70, 72.49 (C-6), 72.54 (C-5), 73.01 (C-6), 80.28, 81.18, 81.20, 81.24, 81.45, 81.49, 81.94, 81.96, 82.03 [ $\times 2$ ], 82.17, 82.22, 82.26, 82.40, 82.77 and 82.85 (C-2, C-3, C-4<sup>C,D,E,F</sup>), 86.86 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 11.9$  Hz; C-4<sup>A or B</sup>), 89.26 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5.49$  Hz; C-4<sup>B or A</sup>), 97.93, 99.77, 100.04, 100.13, 100.91 and 101.12 (C-1), 129.55 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 11.3$  Hz; *m*-C), 130.49 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 62.7$  Hz; *ipso*-C) 132.57 (*p*-C), 132.66 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 13.3$  Hz; *o*-C);  $^{31}\text{P}$ { $^1\text{H}$ } NMR (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 27.77$  (s); elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{95}\text{AuClO}_{28}\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1503.76 + 18.02): C 45.78, H 6.43; found: C 45.89, H 6.45; MS (ESI-TOF): *m/z* (%): 1525.50 (100) [M + Na]<sup>+</sup>.

### IV.4. 3. X-ray crystallographic data of 50b

Single crystals of **50b** were obtained by slow diffusion of *n*-hexane into a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution of the compound. Crystal data for C<sub>70</sub>H<sub>117</sub>AuCl<sub>7</sub>O<sub>33</sub>P (**50b**•3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $M_r = 1962.76$ ; monoclinic; space group P2<sub>1</sub>;  $a = 12.0299(5)$ ,  $b = 22.3142(11)$ ,  $c = 18.2509(9)$  Å;  $\beta = 101.904(2)$ ;  $V = 4793.9(4)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{calcd}} = 1.360$  Mg.m<sup>-3</sup>;  $\lambda(\text{CuK}\alpha) = 0.71073$  Å;  $\mu = 1.819$  mm<sup>-1</sup>;  $F(000) = 2028$ ;  $T = 173(2)$  K. The sample (0.220 × 0.200 × 0.160 mm) was studied with a Bruker APEX-II CCD diffractometer using a mirror-monochromatised CuK $\alpha$  radiation. The structure was solved with SHELXL-2014/5,<sup>[15]</sup> which revealed the non-hydrogen atoms of the molecule. After anisotropic refinement, many hydrogen atoms were found with a Fourier difference analysis. The whole structure was refined with SHELXL-2014/7<sup>[16]</sup> and full-matrix least-square techniques. Use of  $F^2$  magnitude; x, y, z,  $\beta_{ij}$  for Cl, C, N and O atoms, x, y, z, in riding mode for H atoms, 1004 variables and 18300 observations with  $I > 2.0 \sigma(I)$ ;  $\text{calcd } w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0537P)^2 + 0.05148P]$  where  $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$  with the resulting  $R = 0.494$ ,  $R_w = 0.1162$ , and  $S_w = 1.019$ ;  $\Delta\rho < 0.7456$  e.Å<sup>-3</sup>. The asymmetric unit contains a CD complex and three dichloromethane molecules, two of them located outside the CD cavity and one of which is strongly disordered over two positions (C78, C16, C17). The C7 methyl group is also disordered over two positions. Residual electronic density is due to the presence of an additional dichloromethane molecule. Its contribution has been taken out by the SQUEEZE procedure<sup>[17]</sup> in the final refinement. CCDC 1889476 contains the supplementary crystallographic data for this report. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).



**Table 1.** Crystal data and structure refinement for (**50b**.3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<b>Crystal Data</b>	
Crystal size	(0.220 × 0.200 × 0.160 mm)
Empirical formula	C <sub>70</sub> H <sub>117</sub> AuCl <sub>7</sub> O <sub>33</sub> AuP
<i>Mr</i>	1962.76
Crystal system	monoclinique
Space group	P2 <sub>1</sub>
Temperature	173(2)(K)
Unit cell parameters	
<i>a</i>	12.0299(5)Å
<i>b</i>	22.3142(11)Å
<i>c</i>	18.2509(9)Å
$\alpha$	90°
$\beta$	101.904(2)°
$\gamma$	90°
<i>V</i>	4793.9(4)Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	2
<i>D</i> (calculated)	1.360 Mg.m <sup>-3</sup>
<i>F</i> (000)	2028
$\mu$	1.819 mm <sup>-1</sup>
<b>Traitement et Réduction des Données</b>	
$\theta$ range for data collection	2.26° to 26.85°
Index ranges	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -29 ≤ <i>k</i> ≤ 28, -24 ≤ <i>l</i> ≤ 24
Reflections collected	177426
Independent reflections	41397 [R(int) = 0.0504]
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	22111 / 4 / 1004
Goodness-on-fir on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.018
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.0406, <i>wR</i> 2 = 0.0917
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0349, <i>wR</i> 2 = 0.0873
Largest diff. peak and hole	1.402 and -0.980 eÅ <sup>-3</sup>

## IV.5 References

- [1] D. Sechet, Z. Kaya, T.-A. Phan, M. Jouffroy, E. Bentouhami, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 11717-11720.
- [2] E. Engeldinger, L. Poorters, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Commun.* **2004**, 634-635.
- [3] M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539-11540.
- [4] M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3889-3890.
- [5] L. Eberhardt, D. Armspach, J. Harrowfield, D. Matt, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 839-864.
- [6] W.-J. Tang, Y.-Y. Huang, Y.-M. He, Q.-H. Fan, *Tetrahedron-Asymmetry.* **2006**, 17, 536-543.
- [7] A. Mann, C.-G. Wermuth, *Med Sci.* **2001**, 17, 1230-1232.
- [8] S. Mannathan, S. Raoufmoghaddam, J. N. Reek, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *ChemCatChem.* **2017**, 9, 551-554.
- [9] L. Eberhardt, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, B. Oswald, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 5395-5403.
- [10] M. Raducan, M. Moreno, C. Bour, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 52-54.
- [11] R. Gramage-Doria, D. Rodriguez-Lucena, D. Armspach, C. Egloff, M. Jouffroy, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3911-3921.
- [12] R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 8786-8796.
- [13] **Z. Kaya, L. Andna, D. Matt, E. Bentouhami, J. P. Djukic, D. Armspach, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 17921-17926.**
- [14] N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, *Organometallics.* **2006**, 25, 2284-2291.
- [15] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, A71, 3-8 .
- [16] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, C71, 3-8.
- [17] A. L. Spek, *Acta Crystallogr.* **2009**, D65, 148-155.

---

## Chapitre V :

Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de  
cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation  
asymétrique d'1,6-énynes

---



## Chapitre V

Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en  
cycloisomérisation asymétrique d'1,6-éynes

<b>Résumé</b> .....	<b>138</b>
<b>V.1. Introduction</b> .....	Erreur ! Signet non défini.
<b>V.2. Résultats et discussion</b> .....	<b>159</b>
<b>V.2.1. Cycloisomérisation de 1,6-éynes catalysée par des complexes d'Au(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées</b> .....	<b>159</b>
<b>V. 2. 2. Etude théorique sur les complexes NHC et phosphine d'or(I) 27 et 50b</b> .....	<b>164</b>
<b>V.3 Conclusion</b> .....	<b>148</b>
<b>V. 4. Experimental Part</b> .....	<b>169</b>
<b>V. 4.1. General procedures</b> .....	<b>168</b>
<b>V.4.2. Synthesis and characterisation</b> .....	<b>168</b>
➤ Preparation of 2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl) malonate ( <b>54</b> )	168
➤ Preparation of 1,6-enyne ( <b>55</b> ).....	169
➤ Preparation of 1,6-enyne ( <b>56</b> ).....	170
<b>V. 4. 3. Procedure for Au(I)-catalyzed</b> .....	<b>170</b>
<b>cycloisomerization of 1,6-enynes 54, 55 and 56</b> .....	<b>170</b>
<b>V. 4. 4. HPLC DATA</b> .....	<b>171</b>
<b>V. 4. 5. X-ray crystallographic data of 55</b> .....	<b>174</b>
<b>V. 5. Computational methods and technical details</b> .....	<b>157</b>
➤ Figure SI-1. ADFview2013 NCI plot (CDAD-adduct2).....	162
➤ Figure SI-2. Analysis of the interaction of 1,6-enyne <b>20</b> with (CD)NHC-Au+ fragment.....	163
<b>V. 6. Theoretical Investigations on phosphine Au(I) complexes</b> .....	<b>164</b>
<b>V.6.1. Computational details</b> .....	164
<b>V. 7. References</b> .....	<b>165</b>

### ***Résumé***

La capacité de complexes mono- et dinucléaires d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées (NHC, phosphoramidites et phosphines) à catalyser des cycloisomérisations d'1,6-énynes a été testée. Impliquant deux réactions de cycloisomérisation dont l'une asymétrique, l'étude catalytique a permis de comparer leur performance en termes d'activité et de sélectivité (régio- et énantiosélectivité). Il s'avère que l'énantiodiscrimination dépend fortement de la capacité des ligands à positionner le métal à l'intérieur de la cavité cyclodextrine. Des calculs semi-empiriques (méthode GFN-xTB) et DFT ont permis de modéliser le positionnement du substrat lié à l'or(I) cationique à l'intérieur de la cavité avant sa transformation.

## V.1. Introduction

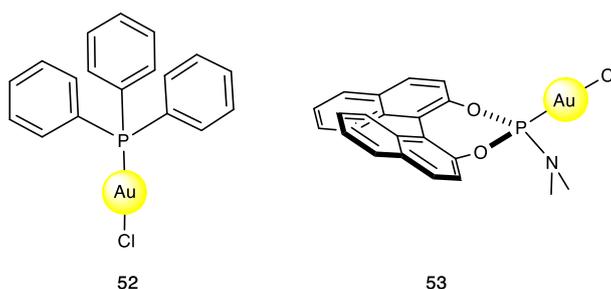
La catalyse à l'or(I) a connu un essor important depuis le début du 21<sup>ème</sup> siècle grâce à sa polyvalence et à son efficacité dans de nombreuses transformations organiques impliquant la création de liaisons C-C, en particulier les cyclisations.<sup>[1]</sup> Malgré son attrait, sa variante asymétrique<sup>[2]</sup> a été beaucoup plus lente à émerger car, pour qu'ils engendrent des énantiosélectivités importantes, les catalyseurs asymétriques d'or(I) nécessitent des ligands capables de positionner un substrat très mobile coordonné au métal à l'intérieur d'une poche chirale placée à l'opposé de la liaison métal-ligand. Par ailleurs, l'addition de nucléophiles sur la triple liaison coordonnée au métal se fait selon des processus « out-sphere », également à l'écart de la liaison métal-ligand. L'utilisation de ligands chiraux volumineux a partiellement résolu ces problèmes.<sup>[2b, 2e]</sup> À cet égard, les ligands cavitaires sont parmi les plus prometteurs, car ils sont capables de créer l'environnement énantiodiscriminant requis, à l'arrière du centre métallique.<sup>[3]</sup> Grâce à leurs nombreux centres stéréogéniques, les cyclodextrines (CD) sont parfaitement adaptées pour remplir cet objectif. Parce que différentes tailles de CD sont disponibles, l'environnement stérique de la cavité peut être facilement modifié. Elles peuvent être également fonctionnalisées à volonté de façon à placer un ou plusieurs atomes donneurs à des endroits bien précis de la structure macrocyclique.<sup>[4]</sup> Jusqu'à présent, seules les CD pontées par une unité carbène N-hétérocyclique ont été utilisées en catalyse énantiosélective de l'or(I).<sup>[5]</sup> Dans ces derniers, le centre métallique est proche du bord évasé de la CD (face secondaire). Au contraire, les ligands P(III) confinés,<sup>[4m, 6]</sup> qu'ils soient monodentes ou bidentes, possèdent un ou plusieurs atomes donneurs plus proches du bord rétréci (face primaire) de la CD face primaire. Bien que le positionnement de l'atome donneur soit différent dans ces ligands cavitaires, ils devraient également être de bons candidats pour ce type de réactions. Grâce à leurs cavités rigides et de forme bien définie, ces ligands CD devraient également influencer sur la sélectivité de la cycloisomérisation en termes de taille de cycle (régiosélectivité), comme l'a déjà montré Sollogoub et coll.<sup>[5a, 5b]</sup> Leur forme conique permet de moduler l'environnement stérique autour du centre métallique simplement en modifiant la position du ou des atomes donneurs le long de l'axe de la CD, ce qui devrait entraîner des variations de sélectivité aussi bien en termes d'énantiosélectivité que de régiosélectivité lors de la cycloisomérisation de l'1,6-ényne.

Ce chapitre consiste en une étude comparative des propriétés catalytiques des complexes d'or(I) de ligands NHC et P(III) confinants dérivés de cyclodextrines perméthylées (décrits respectivement dans les chapitres 3 et 4). Deux réactions de cycloisomérisation de 1,6-éyne dont l'une asymétrique, fréquemment mises en œuvre en catalyse de l'or(I), ont été sélectionnées pour la réaliser.

## V.2. Résultats et discussion

### V.2.1. Cycloisomérisation de 1,6-éynes catalysée par des complexes d'Au(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées

Les complexes d'or(I) NHC **25** et **27**,<sup>[5d]</sup> phosphoramidite **37**, **38** et **53** (Figure 1), phosphine **50a**, **50b** et **51** (Chapitre III et IV) ainsi que le catalyseur achiral de référence **52** (Figure 1) ont été testés dans deux réactions de cycloisomérisation d'1,6-éynes standard<sup>[7]</sup> qui ont fait l'objet de nombreuses études, dont une incluant des catalyseurs dérivés de CD.<sup>[5]</sup> La première réaction sélectionnée est celle utilisée par Sollogoub et coll.<sup>[8]</sup> et a trait à la cycloisomérisation de l'1,6-éyne **54**. Pour la deuxième réaction, des substrats 1,6-éynes (**55** et **56**) stériquement plus encombrés que ceux utilisés par Sollogoub et coll. ont été retenus car plus courants en cycloisomérisation asymétrique.<sup>[9]</sup>



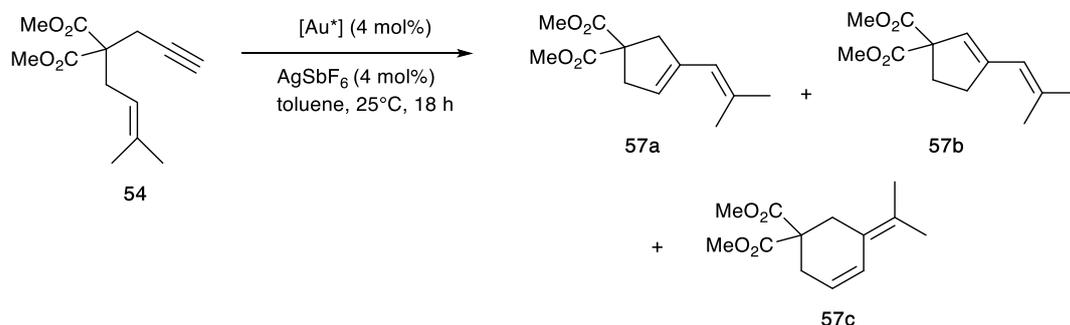
**Figure 1.** Complexes d'or(I) dépourvus de CD (**52** et **53**) utilisés dans l'étude comme catalyseurs de référence.

La combinaison AgSbF<sub>6</sub>/toluène s'est révélée être la meilleure pour la réalisation des tests catalytiques, d'autres sels d'argent tels que AgNTf<sub>2</sub> et AgBF<sub>4</sub> et d'autres solvants comme CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> donnant des résultats médiocres. Par ailleurs, le sel d'argent AgNTf<sub>2</sub> qui a été testé sans

ligand ne catalyse aucune des deux réactions. Avec **54** comme substrat, chaque catalyseur conduit principalement aux produits cyclopentadiéniques avec des proportions diverses derégioisomères **57a**<sup>[10]</sup> et **57b**.<sup>[11]</sup> Un seul précatalyseur, à savoir le complexe (*R*) - phosphoramidite **38**, fournit des quantités inhabituelles (27%) de produit cyclohexadiénique **57c** provenant d'une endocyclisation (tableau 1, entrée 2). Ces résultats sont conformes à ceux obtenus par Sollogoub et coll., qui ont observé à peu près les mêmes sélectivités en faveur des produits cyclopentadiéniques dans le cas de ligands NHC confinants à base d' $\alpha$ -CD, mais des proportions plus élevées du produit cyclique à six chaînons avec des analogues plus grands dérivés de  $\beta$ - et de  $\gamma$ -CD. Comme la réaction impliquant **38** a lieu en dehors de la cavité, l'origine de la proportion inhabituellement élevée de **57c** n'est pas claire. En ce qui concerne les précatalyseurs **50b** et **51** à base de  $\beta$ -CD, la sélectivité en faveur des produits cyclopentadiéniques est probablement due au fait que contrairement aux ligands NHC, l'atome donneur dans les phosphines **50a/b** se situe plus haut dans la cavité, de sorte que l'environnement autour du centre métallique dans **50a/b** ressemble plus à une CD pontée par un fragment NHC dérivé d' $\alpha$ -CD que d'un CD-NHC dérivé de  $\beta$ -CD. La caractéristique la plus marquante est la grande quantité de diène isomérisé **57b**<sup>[12-13]</sup>(**57a**: **57b**, 1: 4.2) produite en présence du complexe phosphine **50b** (tableau 1, entrée 4) et, dans une moindre mesure, du complexe phosphoramidite **38** (tableau 1, entrée 2) et du complexe dinucléaire **51** (tableau 1, entrée 7), une telle régiosélectivité n'ayant jamais été observée auparavant. Dans le cas des complexes NHC **25** et **27**, les ratios **57a** : **57b** observés sont conformes à ceux observés par Sollogoub et coll. sur leurs analogues benzylés.

Tous les complexes d'or à base de CD ainsi que le complexe phosphoramidite **53** qui est dépourvu de CD, ont ensuite été utilisés pour catalyser la cycloisomérisation énantiosélective de l'ényne *N*-substitué **55**. À température ambiante, la réaction est très lente avec l'ensemble des catalyseurs phosphorés. Seules des températures plus élevées (70 °C) permettent d'obtenir des conversions convenables. A titre de comparaison, la même réaction fournit des conversions similaires à température ambiante en présence de **25** et **27**, reflétant leur activité plus élevée, la plus active étant la CD pontée en AC **25**. En terme d'énantiosélectivité, c'est le complexe  $C_2$  symétrique **27** qui s'est avéré le plus performant (50% ee contre 29% ee pour le complexe  $C_1$  symétrique **25** à 25 °C). Bien que moins actifs, les complexes de phosphine **50a** et **50b** fournissent des ee très proches, même à 70 °C (43% et 40% respectivement).

**Tableau 1.** Régiosélectivités et rendements obtenus lors de la cycloisomérisation de l'ényne **54**.



Entrée	[Au*]	Rendement [%]	<b>57(a:b)</b> [%]	<b>57c</b> [%]
1	<b>37</b>	84	91 (1:0.65)	9
2	<b>38</b>	98	73 (1:1.2)	27
3	<b>50a</b>	94	85 (1:0.6)	15
4	<b>50b</b>	90	89 (1:4.2)	11
5	<b>25</b>	82	100 (1:0.6)	0
6	<b>27</b>	73	94 (1:0.33)	6
7	<b>51</b>	80	91 (1:1.7)	9
8	<b>52</b>	100	91.8(1.4:9.4)	8.8

Aucune amélioration de l'énantiosélectivité n'a été observée lors de l'utilisation du complexe dinucléaire **51** par rapport à son analogue mononucléaire **50b**. Seuls les ligands confinants, qu'ils soient phosphorés ou NHC, conduisent à des ee significatifs, tandis que les complexes phosphoramidite **37** et **38**, avec leur paire libre du phosphore très probablement orientée vers l'extérieur de la cavité, sont de piètres inducteurs chiraux, et ce malgré la présence d'une unité chirale binaphthyle *S* ou *R* proche de la cavité CD. Ces complexes fournissent d'ailleurs des ee presque identiques mais de signes opposés (tableau 2, entrées **6**, **7** et **8**) et proches de ceux engendrés par le complexe phosphoramidite **38** qui est dépourvu de CD (tableau 2, entrée 17). Cela signifie que dans ce cas, seule l'unité binaphthyle contribue à l'énantiodiscrimination dans les complexes **37** et **38**.

Comme l'induction chirale résulte probablement d'interactions stériques entre l'unité *N*-allyle et la paroi interne de la CD,<sup>[8b]</sup> un 1,6-ényne présentant un encombrement stérique plus important au niveau de l'allyle (**56**) a également été testé. Seuls les catalyseurs les plus performants lors de la série d'essais précédente ont été retenus dans cette étude, à savoir les complexes phosphine **50a**, **50b** et **51**, et NHC **25** et **27**. De manière surprenante, des énantiosélectivités plus faibles que celles observées avec **55** ont été obtenues, aussi bien en

présence des catalyseurs NHC que phosphine. En ce qui concerne le substrat *N*-(2-méthylprop-1-én-1-yl) **55**, le ee le plus élevé a été mesuré avec le complexe NHC **12** (tableau 2, entrée 16). En outre, **56** avec son unité allylique riche en électrons est nettement plus réactif que **55**, de sorte que la réaction a pu être mise en œuvre à 25°C, et ce aussi bien en présence de **50a** que de **50b**. En ce qui concerne le complexe dinucléaire **51**, il est nécessaire de réaliser la réaction à 70 °C pour obtenir une conversion significative, mais sans énantiosélectivité comme dans le cas de l'analogie mononucléaire **50a** (Tableau 2, entrées 12 et 19, respectivement). Il est à noter que les complexes phosphine et NHC produisent majoritairement le même énantiomère avec des ee comparables et les mêmes tendances ont été observées lorsqu'on passe de **55** à **56**. Le fait que le complexe dinucléaire **51** fournit des ee légèrement inférieurs à ceux engendrés par le complexe mononucléaire **50** en présence du substrat **55** et d'1 equiv. d'AgSbF<sub>6</sub> (tableau 2, entrée 16) suggère que deux processus catalytiques sont en compétition, l'un au niveau de la face primaire et l'autre plus énantiodiscriminant au niveau de la face secondaire.

**Table 2.** Cycloisomérisation énantiosélective d'1,6-éynes N-substitués.<sup>[a]</sup>

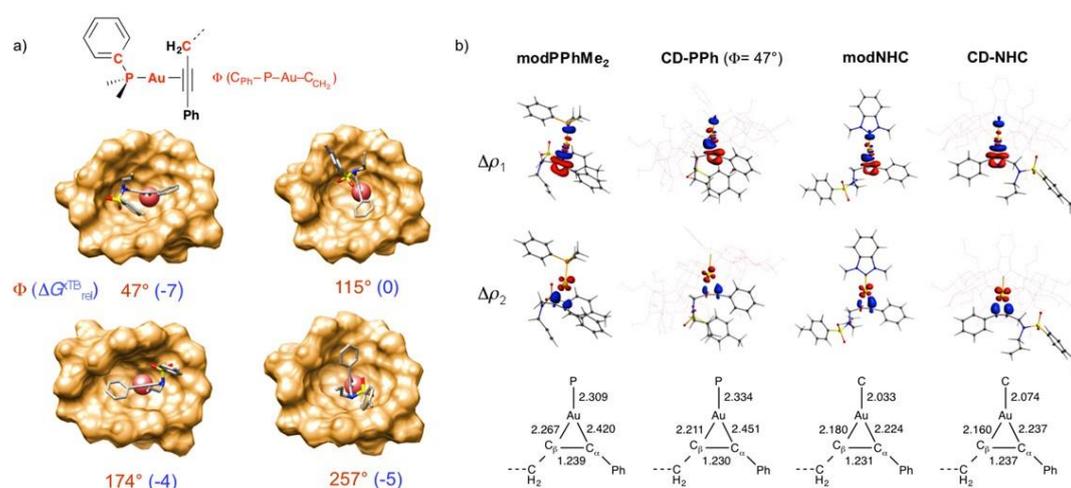
Entrée	[Au*]	R	T [°C]	t [h]	Conv. [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>37</b>	H	25	48	2	/
2	<b>37</b>	H	70	48	62	8
3	<b>38</b>	H	25	48	10	12 <sup>[c]</sup>
4	<b>38</b>	H	70	48	94	9 <sup>[c]</sup>
5	<b>50a</b>	H	25	24	2	/
6	<b>50a</b>	H	70	48	79	43
7	<b>50a</b>	Me	25	48	46	23
8	<b>50b</b>	H	25	24	7	38
9	<b>50b</b>	H	70	24	100	40
10	<b>50b</b>	H	70	24	97	48 <sup>[d]</sup>
11	<b>50b</b>	Me	25	48	45	8
12	<b>50b</b>	Me	70	12	100	0
13	<b>25</b>	H	25	48	96	30
14	<b>25</b>	Me	25	48	100	21
15	<b>27</b>	H	25	48	78	50
16	<b>27</b>	Me	25	48	95	36
17	<b>51</b>	H	70	24	59	35
18	<b>51</b>	H	60	48	83	22 <sup>[d]</sup>
19	<b>51</b>	Me	70	48	60	0
20	<b>52</b>	H	25	18	95	16

[a] Ts: toluène-4-sulfonyle. [b] La configuration des dérivés bicycliques **58** et **59** a été attribuée par comparaison avec des échantillons connus.<sup>[9c, 13]</sup> Les composés bicycliques de configuration (1*R*,6*R*) (voir ci-dessus) affichent des valeurs de pouvoir rotatoire positives (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). [c] Tous les catalyseurs sont à l'origine de composés bicycliques de configuration (1*R*,6*R*), à l'exception de **38**, qui fournit un composé de configuration (1*S*,6*S*) (entrées 3 et 4). [d] 8 mol% de AgSbF<sub>6</sub>.

En effet, une baisse supplémentaire de l'énantiosélectivité (tableau 2, entrée 18) a été observée lorsque 2 équiv. d'AgSbF<sub>6</sub> ont été engagés, ce qui suggère que, dans ce cas, le processus le moins énantiodiscriminant se déroulant au niveau de la face primaire devient prévalent. Au contraire, une légère augmentation de ee (48%) a été observée avec l'analogue monophosphine **50a** lorsqu'on double la quantité d'AgSbF<sub>6</sub>. (tableau 2, entrées 9 et 10).

## V. 2. 2. Etude théorique sur les complexes NHC et phosphine d'or(I) **27** et **50b**

Une étude théorique a été réalisée par le Dr. J.-P Djukic afin de savoir si le processus d'énantiodiscrimination au cours de la cycloisomérisation d'1,6-éynes est de même nature dans les complexes phosphine et NHC d'or(I).<sup>[5d]</sup> A cet effet, les couples **50b/55** et **27/55** ont été sélectionnés.



**Figure 2.** a) Géométries correspondant aux quatre minima d'énergie conformationnelle de **CD-PPh** dans le toluène calculées au niveau GFN-XTB2 à 298,15 K. Seule la surface de Connolly du ligand CD est représentée tandis que les modèles CPK et « boules-bâtonnets » ont été respectivement utilisés pour représenter le centre métallique et l'ényne **55**. b) Distances P-Au et C-Au et tracés des densités de déformation pour les analyses ETS-NOCV effectuées au niveau « TZP tout électron /ZORA-BLYP-D3 (BJ) » (isosurface tracée à 0,05 e / bohr<sup>3</sup>). A noter que le squelette des ligands CD a été estompé et dessiné dans le style filaire pour plus de clarté.

Pour des raisons de commodité, toutes les géométries ont été optimisées à l'aide de la méthode semi-empirique GFN-XTB (version 5.9) développée par le groupe Grimme<sup>[19][20]</sup>, qui permet de gérer de manière relativement précise avec un temps de calcul réduit, l'optimisation géométrique de très grandes molécules comprenant des métaux de transition. Par ailleurs, cette méthode tient compte de la solvation (ici du toluène à 298,15 K) et permet le calcul des modes de vibration donnant accès à l'énergie libre de Gibbs  $G_{solv}^{XTB}$ . Par souci de cohérence, toutes

les géométries des molécules plus petites utilisées ici comme éléments de comparaison ont également été optimisées avec le GFN-XTB. Le traitement post-XTB par DFT-D au niveau « TZP tout électron /ZORA-BLYP-D3 (BJ) » du paquet ADF<sup>[21]</sup> (voir partie expérimentale pour plus de détails) a été utilisée pour réaliser des analyses EDA (Energy Decomposition Analysis) et ETS-NOCV (Extended Transition States – Natural Orbitals for Chemical Valence).<sup>[23]</sup> La structure moléculaire de **50b** a été utilisée comme point de départ. Les structures minimisées des complexes cationiques dérivés de **50b/55** (nommé **CD-PPh**) et **27/55** (nommé **CD-NHC**) présentent toutes deux un 1,6-éyine coordonné au métal au niveau de la face secondaire. Cependant, contrairement à **27**, **50b** ne possède pas de sillon capable d'héberger l'1,6-éyine dans une conformation "étirée" comme dans le complexe **CD-NHC**. A noter que pour **CD-NHC**, la possibilité d'un éyine plus compact a été envisagée. Cependant, cette conformation optimisée par GFN-XTB, puis par DFT s'est révélée moins stable de 6 kcal/mol par rapport à celle où l'éyine est étirée. En outre, l'interaction yne-or dans ce complexe est déformée de façon déraisonnable au point qu'un seul des deux atomes de carbone est lié à l'atome d'or. Pour déterminer l'orientation la plus probable de l'éyine **55** au sein de la cavité de l'adduit **CD-PPh**, quatre orientations possibles de **55** présentant des interactions stériques minimales entre les substituants de l'éyine et ont été sélectionnées. Pour passer de l'une à l'autre, une rotation de 90° autour de l'axe P-Au-Alcyne dans un quadrant a été réalisée. Ces quatre géométries de départ ont ensuite été optimisées par GFN-XTB pour atteindre les minima énergétiques indiqués dans la figure 2.

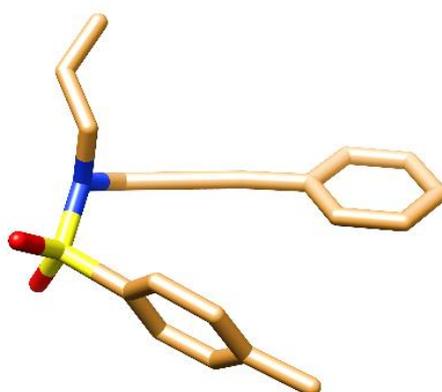
**Tableau 3.** Analyses EDA et ETS-NOCV

params	modPPh <sub>2</sub>	CD-PPh	$\Delta\Delta E^{[a]}$	mod-NHC	CD-NHC	$\Delta\Delta E^{[a]}$
EDA						
$\Delta E_{\text{int}}^{[b]}$	-52	-73	-21	-49	-79	-30
$\Delta E_{\text{Pauli}}$	108	167	59	137	204	67
$\Delta E_{\text{disp}}$	-17	-54	-37	-10	-56	-46
$\Delta E_{\text{elec}}$	-84	-115	-31	-108	-143	-35
$\Delta E_{\text{orb}}$	-58	-71	-13	-68	-85	-17
ETS-NOCV						
$\Delta E_1(\%_{\text{orb}}^{[c]})$	-30 (52)	-33 (46)		-34 (50)	-36 (42)	
$\Delta E_2(\%_{\text{orb}}^{[c]})$	-11 (19)	-12 (17)		-18 (26)	-20 (24)	

<sup>[a]</sup>  $\Delta\Delta E = \Delta E_{\text{CD}} - \Delta E_{\text{mod}}$ . <sup>[b]</sup> défini comme la somme des interactions électrostatiques et orbitales et celles dues aux dispersions attractive et répulsive de Pauli :  $\Delta E_{\text{int}} = \Delta E_{\text{Pauli}} + \Delta E_{\text{disp}} + \Delta E_{\text{elec}} + \Delta E_{\text{orb}}$ . <sup>[c]</sup> pourcentage d'énergie orbitale calculée par rapport à l'énergie totale d'interaction orbitale  $\Delta E_{\text{orb}}$

Ce dernier montre que parmi les quatre conformères, celui qui présente un angle dièdre  $C_{Ph}-P-Au-C_{CH_2}$   $\Phi$  de 47 degrés possède l'énergie de Gibbs la plus basse. Cette géométrie a donc été utilisée pour réaliser l'analyse fine de la coordination de l'ényne au centre  $Au^+$  dans les différents contextes (voir ci-dessous). La différence d'affinité du substrat pour le cation métallique entre les systèmes **CD-PPh** et **CD-NHC** a ensuite été quantifiée au moyen de l'analyse EDA et comparée à celle calculée à partir des analogues dépourvus de CD **modPPhMe<sub>2</sub>** et **modNHC**. L'analyse EDA a été réalisée en considérant deux fragments, à savoir l'enyne dans sa géométrie «préparée» et le cation  $Au^+$  coordonné par le ligand NHC ou phosphine, également dans une géométrie « préparée ». Les résultats de l'EDA sont présentés dans le tableau 3. Ce dernier montre que malgré l'augmentation de la répulsion de Pauli due à l'environnement stérique de la CD, la contribution des termes attractifs ( $\Delta E_{disp} + \Delta E_{elec} + \Delta E_{orb}$ ) est largement dominante. Il convient de noter que les dyades **modPPh<sub>2</sub>/CD-PPh** et **mod-NHC/CD-NHC** des valeurs de  $\Delta\Delta E_{disp}$  de -37 et -46 kcal / mol respectivement. Il est donc clair que la coordination du substrat au métal dans **CD-NHC** fournit plus d'énergie de dispersion cohésive que dans **CD-PPh**, ce qui explique la différence de  $\Delta\Delta E_{int}$  de -9 kcal / mol en faveur du **CD-NHC**. Par ailleurs, des deux ligands à base de CD, **CD-PPh<sub>2</sub>** possède la plus grande flexibilité comme le reflète l'existence d'au moins 3 rotamères de basse énergie, les différences d'énergie de Gibbs étant très faibles (2 à 3 kcal/mole). L'analyse ETS-NOCV montre que l'environnement cavitaire de la CD n'affecte pas fortement la coordination de l'ényne au centre Au(I). Les valeurs d'énergie orbitale d'interaction associées aux densités de déformation  $\Delta\rho_1$  (liaison  $\pi$  par donation de densité électronique du système  $\pi$  de l'alcyne vers les orbitales  $d$  centrées sur Au) et  $\Delta\rho_2$  (rétrodonation d'une orbitale  $d$  centrée sur Au vers les orbitales  $\pi^*$  de l'alcyne) sont quasiment identiques lorsqu'on passe du complexe phosphine au complexe NHC. Des différences sont évidemment perceptibles localement au niveau des géométries de coordination autour du centre Au(I) représentées dans la figure 2. On constate que la distance Au- $C_\alpha$  entre le carbone pseudo-benzylique et le centre métallique est plus longue d'environ 0,2 Å dans les complexes phosphine. La structure minimisée de **CD-PPh** indique que, lorsqu'il est coordonné à l'or, l'ényne doit être fortement replié sur lui-même pour minimiser les interactions stériques entre la cavité et le substrat. En d'autres mots, une telle conformation devrait être favorisée car le substrat est situé plus haut dans la cavité, plus près du bord étroit. La conformation du substrat dans **CD-PPh** présente une forte ressemblance avec celle observé

dans la structure moléculaire **55** (figure 3) obtenue par DRX, en particulier au niveau de la position relative des deux cycles aromatiques. La seule différence majeure est la conformation de la chaîne allylique, qui dans la structure moléculaire de **55** est étirée. Bien que produisant des ee similaires, les deux types de complexes d'or présentent un 1,6-éyne de conformation très différente, ce qui signifie que le processus d'énantiodiscrimination à l'œuvre lors de la cycloisomérisation doit être très différent dans les deux cas.



**Figure 3.** Structure moléculaire du 1,6-éyne **55** obtenue par DRX.

### V.3. Conclusion

Pour qu'une énantiodiscrimination significative se produise lors de la cycloisomérisation d'1,6-éynes, il est important que le centre métallique soit maintenu de manière rigide à l'intérieur de la cavité CD de façon à ce que le substrat coordonné puisse interagir efficacement avec son environnement chiral. Des calculs GFN-XTB et DFT ont permis de montrer que la conformation du substrat au sein la cavité CD dépend fortement de la position de l'atome donneur dans la cavité. Lorsque le cation Au(I) n'est pas maintenu à l'intérieur de la cavité CD, comme dans les phosphoramidites **37** et **38**, la chiralité de l'unité CD ne peut pas s'exprimer efficacement, ce qui conduit à des valeurs faibles de ee.

Une désymétrisation supplémentaire de l'unité CD sera certainement nécessaire pour atteindre des niveaux d'énantiodiscrimination plus élevés. Ceci pourrait être réalisé en introduisant régiosélectivement des substituants volumineux sur la face secondaire, là où se déroule le processus catalytique.

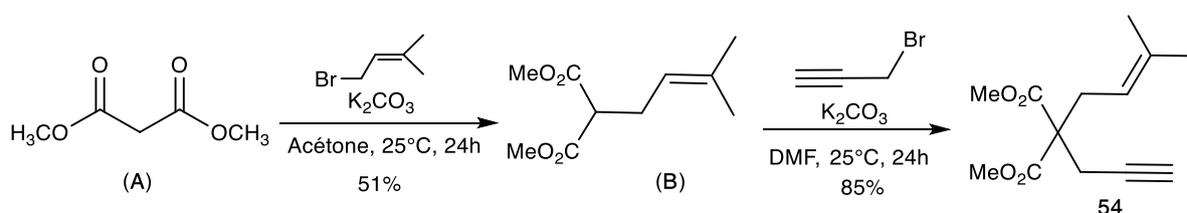
## V.4. Experimental Part

### V. 4.1. General procedures

All commercial reagents were used as supplied. All manipulations were performed in Schlenk-type flasks under N<sub>2</sub> with degassed solvent. Solvents were dried by conventional methods and distilled immediately prior to use. Column chromatography was performed on silica gel 60 (particle size 40-63 mm, 230-240 mesh). CDCl<sub>3</sub> was passed down a 5-cm-thick alumina column and stored under N<sub>2</sub> over molecular sieves (3 Å). Routine <sup>1</sup>H, and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR spectra were recorded with Bruker FT instruments (AVANCE 300, 400, 500, 600 spectrometers). <sup>1</sup>H NMR spectral data were referenced to residual protiated solvents ( $\delta = 7.26$  ppm for CDCl<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C chemical shifts are reported relative to deuterated solvents ( $\delta = 77.16$  ppm for CDCl<sub>3</sub>). Optical rotations have been determined on a perkin elmer-341 polarimeter with a path length of 1 dm. Data are reported as follows:  $[\alpha]_D^{\text{temp}}$  (*c* in g/100ml, solvent). High-pressure liquid chromatography was performed on a Varian Prostar instrument (ProStar 230 solvent delivery module, ProStar 355 differential refractor and ProStar 335 UV detector. NMR spectra and X-ray structural data are given in the Supporting Information. Molecular structure determination was performed by the Cristallography Service of the Fédération de Chimie "Le Bel" FR 2010, Strasbourg. CCDC 1894694 (**55**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre.

### V.4.2. Synthesis and characterization

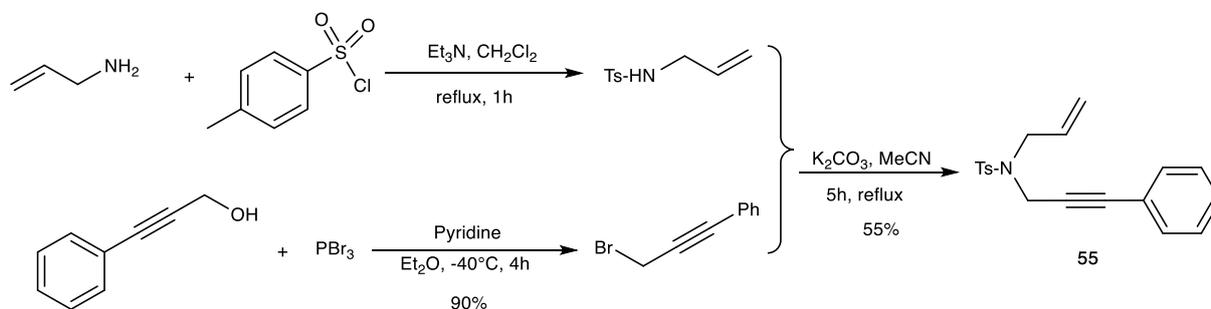
#### ➤ Preparation of 2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl) malonate (**54**)



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.63 g, 33.5 mmol, 1.0 eq), 1-bromo-3-methylbut-2-ene (5 g, 33.5 mmol, 1.0 eq) were sequentially added to a stirred solution of dimethyl malonate (**A**; 5.77 g, 43.61 mmol, 1.3 eq)

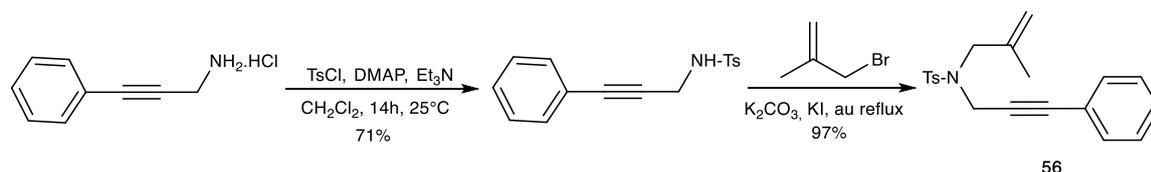
in acetone (40 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h.  $K_2CO_3$  was removed by filtration through a funnel. The resulting mixture was then extracted with ethyl ether (3×80 mL), washed with a saturated aqueous solution of saturated brine, dried over  $MgSO_4$ , and evaporated under reduced pressure. The residue was further purified by chromatography on silica gel ( $SiO_2$ , EP/EtOAc, 9:1, v/v) to afford dimethyl 2-(3-methylbut-2-en-1-yl) malonate **B** (4.5 g, 76%) in 76% yield.  $K_2CO_3$  (6.2 g, 45 ml, 2.0 eq), bromoethyne (4.7 g, 39.6 mmol, 2.0 eq) were sequentially added to a stirred solution of dimethyl 2-(3-methylbut-2-en-1-yl) malonate (**B**; 4.5 g, 22.5 mmol) in DMF (27 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h.  $K_2CO_3$  was removed by filtration through a funnel. The resulting mixture was then extracted with ethyl ether (2×80 mL), washed with a saturated aqueous solution of saturated brine dried over  $Na_2SO_4$ , and evaporated under reduced pressure. The residue was further purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 50:1) to afford dimethyl 2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl) malonate **54** (5 g, 85%).<sup>[24]</sup>

➤ Preparation of 1,6-enyne (**55**)



$K_2CO_3$  was added (3.72 g, 26.9 mmol, 1.2 equiv) to a solution of *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide (2.7 mL, 12.7 mmol, 1 equiv) and (3-bromoprop-1-yn-1-yl) benzene (3 g, 15.3 mmol, 1.2 equiv) in MeCN (15 mL) under stirring. The reaction mixture was then stirred at reflux for 5 h. After filtration and removal of the solvent in *vacuo*, the residue was subjected to column chromatography ( $SiO_2$ , petroleum ether/EtOAc, 60:0.5, v/v) to afford 1,6-enyne **55** (2.3 g, 55%) as a colorless solid.<sup>[6]</sup>

➤ Preparation of 1,6-enyne (56)



NEt<sub>3</sub> was added dropwise (2.5 mL, 17.85 mmol) to a solution of 3-phenylprop-2-yn-1-amine hydrochloride (1 g, 5.96 mmol), tosylchloride (TsCl) (1.25 g, 6.5 mmol) and DMAP (20.0 mg, 0.16 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) under stirring. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 14 h. The organic layer was successively washed with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (20 mL) and H<sub>2</sub>O (20 mL) before being dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was subjected to column chromatography (SiO<sub>2</sub>, petroleum ether/EtOAc, 80:20, *v/v*) to afford *N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl) benzenesulfonamide<sup>[25]</sup> (1.22 g, 71%) as a colorless solid. *N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl) benzenesulfonamide (0.5 g, 1.75 mmol) was dissolved in acetone (7 mL), and 3-bromo-2-methylprop-1-ene (0.283 g, 2.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.90 g, 2.1 mmol), KI (0.085 g, 0.35 mmol) were added successively. The mixture was then refluxed at 60 °C overnight. After filtration and removal of the solvent *in vacuo*, the residue was subjected to column chromatography (SiO<sub>2</sub>, petroleum ether/EtOAc, 20:10, *v/v*) to afford 1,6-enyne **56**<sup>[26]</sup> (0.577 g, 1.7 mmol, 97%) as a colorless solid.

**V. 4. 3. Procedure for Au(I)-catalyzed cycloisomerization of 1,6-enynes 54, 55 and 56:**

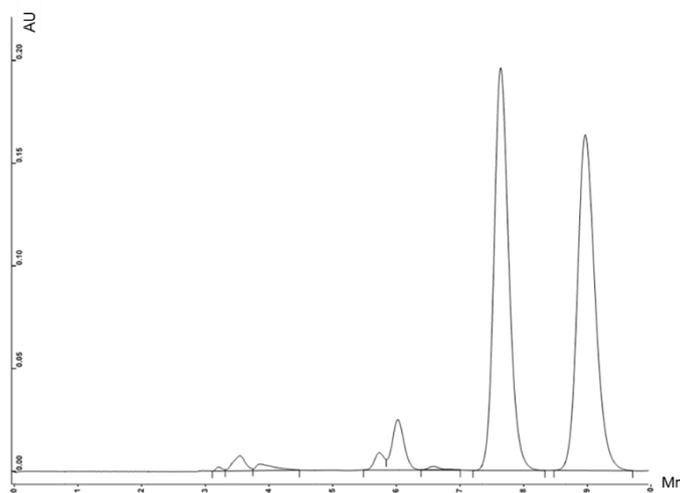
A suspension of **10** (13.6 mg, 0.008 mmol, 4 mol%) and AgSbF<sub>6</sub> (2.8 mg, 0.008 mmol, 4 mol%) in anhydrous toluene (6.5 mL) was stirred at room temperature for 5 minutes, before a solution of 1,6-enyne **55** (65 mg, 0.2 mmol) in toluene (4 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 70°C for 24 h under N<sub>2</sub>. Reaction progress was monitored by TLC. After 24 h, the solvent was filtered through a pad of Celite®, which was then washed with diethyl ether. The filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>; petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 95:5, *v/v*) to afford cycloisomerization product **58** (65 mg, 100%) as a white powder. A sample of the purified reaction mixture was then subjected to HPLC using a CHIRALPAK® IA chiral column to determine ee values (40% ee).

The above procedure was followed for all other cycloisomerization reactions and to purify the cycloisomerization products **58** and **59** as well as the mixture of products **57a-c**. The latter was however not subjected to HPLC analysis and the ratio of **57a-c** was calculated from their <sup>1</sup>H NMR spectra. Every test was carried out twice to check reproducibility and the mean values over two replications are given.

#### V. 4. 4. HPLC DATA

HPLC analysis: [CHIRALPAK® IA, 25 °C, 30% EtOH /*n*-hexane, 1mL/min, 270nm

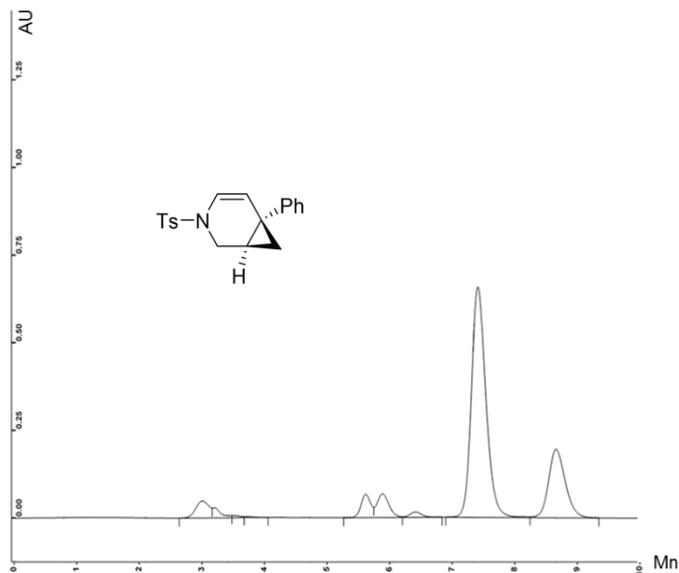
(±)-6-Phenyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hepta-4-ene (**58**).



	Channel Description	RT	Area	% Area
1	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	7.684	31750062	45.67
2	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	9.013	31660298	45.54

Chapitre V : Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique d'1,6-éynes

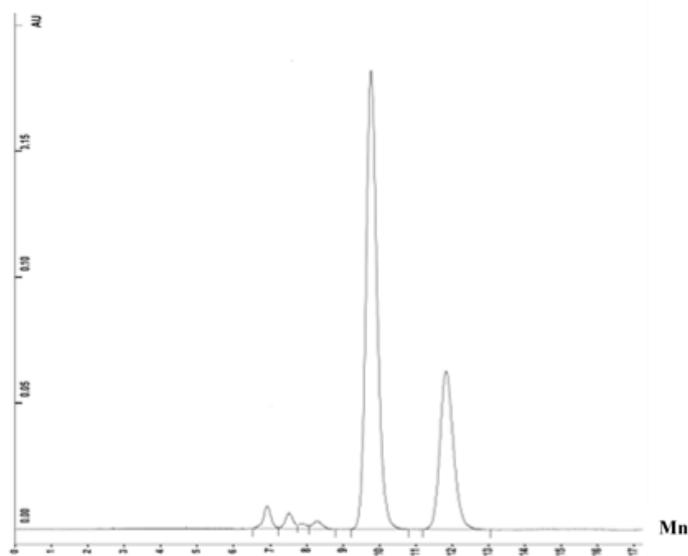
- Cycloisomerization of **55** catalyzed by **27** afforded (+)-**58** as the major enantiomer (50% ee) (1*R*,6*S*)



	Channel Description	RT	Area	% Area
1	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	7.454	106041376	61.1424
2	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	8.705	36336604	20.9513

HPLC analysis: [CHIRALPAK® IA, 25 °C, 5% *i*-PrOH/n-hexane, 1mL/min, 270nm]:

(±)-1-methyl-6-phenyl-3-(p-tolylsulfonyl)-3-azabicyclo [4.1.0] hepta-4-ene (**59**).

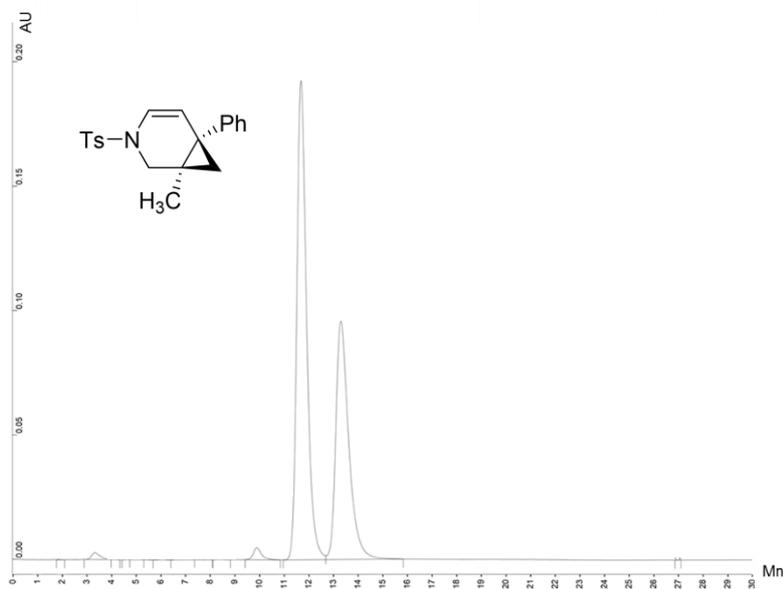


	Channel Description	RT	Area	% Area
1	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	11.387	128509384	48.74
2	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	12.797	129986560	49.30

Chapitre V : Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique d'1,6-éynes

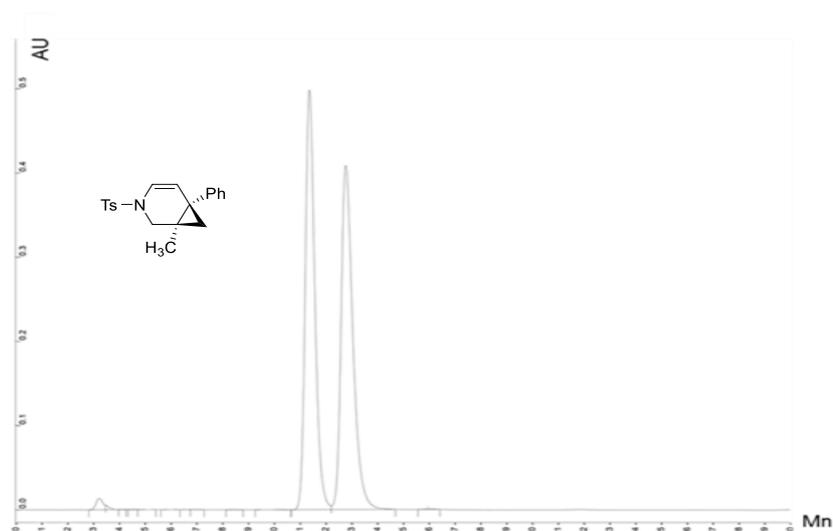
HPLC analysis: [CHIRALPAK® IA, 25 °C, 5% *i*-PrOH/*n*-hexane , 1mL/min, 270nm] :

(±)-1-methyl-6-phenyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hepta-4-ene (**59**).



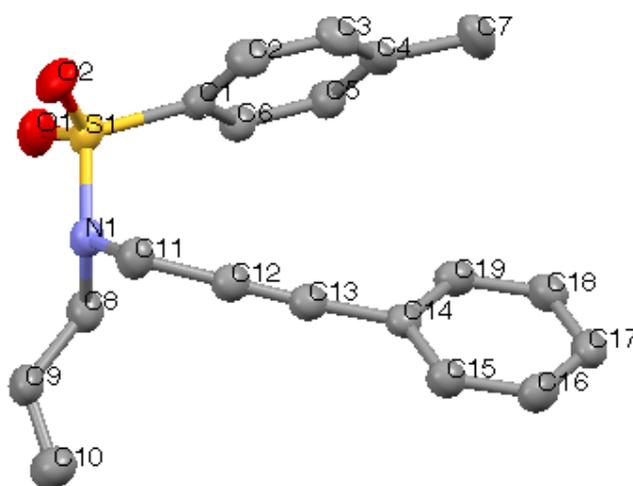
	Channel Description	RT	Area	% Area
1	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	11.387	128509384	48.74
2	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	12.797	129986560	49.30

Cycloisomerization of **56** catalyzed by **25** afforded (+)-**59** as the major enantiomer (21% ee) (1*R*,6*S*)



	Channel Description	RT	Area	% Area
1	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	11.714	52870712	58.48
2	PDA 200.0 to 400nm at 270 nm	13.331	34909736	38.61

**V. 4. 5. X-ray crystallographic data of 55:** Single crystals of **55** were obtained by slow diffusion of -pentane into a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution of the compound. Crystal data for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S,  $M_r = 325.41$ ; orthorhombic; space group P b c a;  $a = 8.1818(4)$ ,  $b = 20.1746(8)$ ,  $c = 20.8319(7)$  Å;  $V = 3438.6(2)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 8$ ;  $\rho_{\text{calcd}} = 1.257$  Mg.m<sup>-3</sup>;  $\lambda(\text{Cu-K}\alpha) = 1376$  Å;  $\mu = 0.197$  mm<sup>-1</sup>;  $F(000) = 2028$ ;  $T = 173(2)$  K. The sample (0.360 × 0.180 × 0.120 mm) was studied with a Bruker APEX-II CCD diffractometer using a mirror-monochromatised CuK $\alpha$  radiation. The structure was solved with SHELXL-2014/5,<sup>[27]</sup> which revealed the non-hydrogen atoms of the molecule. After anisotropic refinement, many hydrogen atoms were found with a Fourier difference analysis. The whole structure was refined with SHELXL-2014/7<sup>[28]</sup> and full-matrix least-square techniques. Use of  $F^2$  magnitude;  $x, y, z, \beta_{ij}$  for Cl, C, N and O atoms,  $x, y, z$ , in riding mode for H atoms, 209 variables and 3150 observations with  $I > 2.0 \sigma(I)$ ;  $\text{calcd } w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0441P)^2 + 1.3824P]$  where  $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$  with the resulting  $R = 0.0416$ ,  $R_w = 0.1098$ , and  $S_w = 1.017$ ;  $\Delta\rho < 0.977$  e.Å<sup>-3</sup>. The compound crystallized without any solvent molecule in the unit cell. CCDC 1894694 contains the supplementary crystallographic data for this report. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).



**Table 1.** Crystal data and structure refinement for (**55**)

<b>Crystal Data</b>	
Crystal size	(0.360 × 0.180 × 0.120 mm)
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S
<i>Mr</i>	325.41
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P b c a
Temperature	173(2)(K)
Unit cell parameters	
<i>a</i>	8.1818(4)Å
<i>b</i>	20.1746(8)Å
<i>c</i>	20.8319(7)Å
$\alpha$	90°
$\beta$	90°
$\gamma$	90°
<i>V</i>	3438.6(2)Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	8
<i>D</i> (calculated)	1.257 Mg.m <sup>-3</sup>
<i>F</i> (000)	2028
$\mu$	0.197 mm <sup>-1</sup>
<b>Traitement et Réduction des Données</b>	
$\theta$ range for data collection	2.019° to 29.045°
Index ranges	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -27 ≤ <i>k</i> ≤ 27, -28 ≤ <i>l</i> ≤ 21
Reflections collected	35657
Independent reflections	3150 [R(int) = 0.0570]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4580 / 0 / 209
Goodness-on-fir on F <sup>2</sup>	1.017
Final R indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0416, wR2 = 0.0936
R indices (all data)	R1 = 0.0762, wR2 = 0.1093
Largest diff. peak and hole	0.337 and -0.404 eÅ <sup>-3</sup>

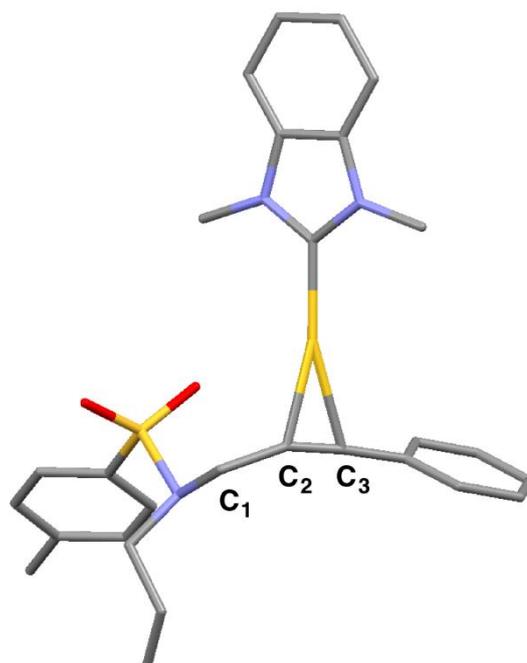
## V. 5. Computational methods and technical details

Computations were performed with the methods of density functional theory using the SCM-ADF2016.01 package<sup>[29]</sup> considering the molecules in the gas phase. The BLYP functional augmented with Grimme's DFT-D3(BJ) implementation of dispersion with a Becke–Johnson (BJ) damping function<sup>[30]</sup> was used in all geometry optimizations.<sup>[31]</sup> Geometry optimizations by energy gradient minimization were carried out in all cases with integration grid accuracy comprised between 4.5 and 6.5, an energy gradient convergence criterion of  $10^{-3}$  au, and a tight to very tight SCF convergence criterion. Counterpoise correction for basis set superposition error (BSSE) was neglected throughout this study. With ADF2016.01, unless otherwise stated, all computations were carried out using scalar relativistic corrections within the zeroth order regular approximation for relativistic effects with ad hoc all-electron single polarization function triple- $\zeta$  Slater type basis sets (TZP).<sup>[32]</sup> Vibrational modes were analytically computed to verify that the optimized geometries were related to energy minima. Intrinsic interaction energies, ETS-NOCV analyses,<sup>[33]</sup> Natural population analyses (NPA) as well as Wiberg indices determinations<sup>[34]</sup> were performed with the gas-phase geometry with the GENNBO 6.0 module of<sup>[35]</sup> ADF. NCI plots.<sup>[36]</sup> were generated with ADFview2013. Drawings of molecular structures and isosurfaces were produced with ADFview2013.

# Chapitre V Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique de 1,6-éynes

## Me2-adduct

	hartree	eV	kcal/mol	kJ/mol
-----				
Pauli Repulsion				
Kinetic (Delta T^0):	160.114083475536347	4356.9259	100473.11	420379.47
Delta V^Pauli Coulomb:	-79.417063320992256	-2161.0482	-49834.96	-208509.47
Delta V^Pauli LDA-XC:	-19.252489197330089	-523.8869	-12081.12	-50547.40
Delta V^Pauli GGA-Exchange:	1.114664220422554	30.3316	699.46	2926.55
Delta V^Pauli GGA-Correlation:	-1.410800980772226	-38.3898	-885.29	-3704.06
-----				
Total Pauli Repulsion:	61.148394196864331	1663.9325	38371.20	160545.09
(Total Pauli Repulsion = Delta E^Pauli in BB paper)				
Steric Interaction				
Pauli Repulsion (Delta E^Pauli):	61.148394196864331	1663.9325	38371.20	160545.09
Electrostatic Interaction:	-12.336123022688206	-335.6830	-7741.03	-32388.49
(Electrostatic Interaction = Delta V_elstat in the BB paper)				
-----				
Total Steric Interaction:	48.812271174176125	1328.2495	30630.17	128156.60
(Total Steric Interaction = Delta E^0 in the BB paper)				
Orbital Interactions				
A:	-62.454564111443403	-1699.4752	-39190.83	-163974.43
-----				
Total Orbital Interactions:	-62.466955059459245	-1699.8123	-39198.61	-164006.97
Alternative Decomposition Orb.Int.				
Kinetic:	-145.677729072999938	-3964.0927	-91414.16	-382476.82
Coulomb:	76.235888260735663	2074.4841	47838.75	200157.30
XC:	6.974885752805062	189.7963	4376.81	18312.56
-----				
Total Orbital Interactions:	-62.466955059459210	-1699.8123	-39198.61	-164006.97
Residu (E=Steric+OrbInt+Res):	0.000016811834068	0.0005	0.01	0.04
Dispersion Energy:	-0.191584173576075	-5.2133	-120.22	-503.00
Total Bonding Energy:	-13.846251247025126	-376.7757	-8688.65	-36353.33
Summary of Bonding Energy (energy terms are taken from the energy decomposition above)				
=====				
Electrostatic Energy:	-12.336123022688206	-335.6830	-7741.03	-32388.49
Kinetic Energy:	14.436354402536409	392.8332	9058.95	37902.64
Coulomb (Steric+OrbInt) Energy:	-3.181158248422520	-86.5637	-1996.21	-8352.13
XC Energy:	-12.573740204874699	-342.1489	-7890.14	-33012.35
Dispersion Energy:	-0.191584173576075	-5.2133	-120.22	-503.00
-----				
Total Bonding Energy:	-13.846251247025091	-376.7757	-8688.65	-36353.33



# Chapitre V Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique de 1,6-énynes

## CDAdNHC

```
hartree      eV      kcal/mol      kJ/mol
-----
Pauli Repulsion
Kinetic (Delta T^0):      408.329842463544082  1111.2204  256230.87  1072069.85
Delta V^Pauli Coulomb:    -209.591577687695008  -5703.2770  -131520.71  -550282.61
Delta V^Pauli LDA-XC:     -51.634958129551634  -1405.0587  -32401.43  -135567.56
Delta V^Pauli GGA-Exchange: 3.265432644107051   88.8569   2049.09   8573.39
Delta V^Pauli GGA-Correlation: -3.884890790965013  -105.7133  -2437.81  -10199.78
-----
Total Pauli Repulsion:    146.483848499439461  3986.0283  91920.01  384593.29
(Total Pauli Repulsion =
Delta E^Pauli in BB paper)

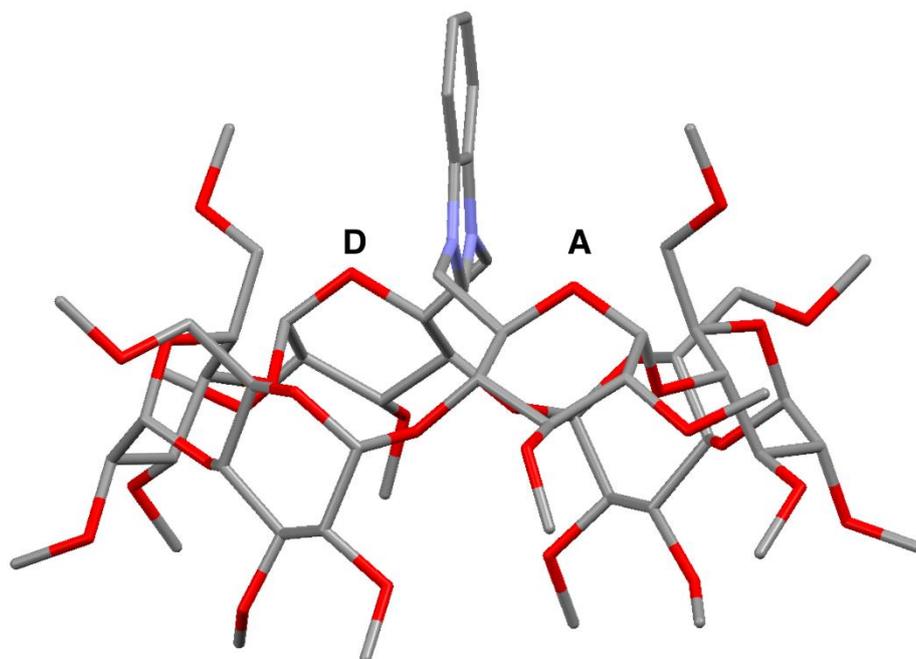
Steric Interaction
Pauli Repulsion (Delta E^Pauli): 146.483848499439461  3986.0283  91920.01  384593.29
Electrostatic Interaction:    -30.586727732817973  -832.3072  -19193.46  -80305.44
(Electrostatic Interaction =
Delta V_elstat in the BB paper)
-----
Total Steric Interaction:    115.897120766621484  3153.7211  72726.55  304287.85
(Total Steric Interaction =
Delta E^0 in the BB paper)

Orbital Interactions
A:      -153.035952695477846  -4164.3202  -96031.52  -401795.84
-----
Total Orbital Interactions:  -153.035952695477846  -4164.3202  -96031.52  -401795.84

Alternative Decomposition Orb.Int.
Kinetic:    -370.684678354945106  -10086.8433  -232608.17  -973232.49
Coulomb:    200.494355019280704   5455.7290  125812.12  526397.85
XC:         17.154370640186769   466.7942  10764.53  45038.79
-----
Total Orbital Interactions:  -153.035952695477647  -4164.3202  -96031.52  -401795.84

Residu (E=Steric+OrbInt+Res): 0.000408438647754  0.0111  0.26  1.07
Dispersion Energy:          -0.516444674599208  -14.0532  -324.07  -1355.93

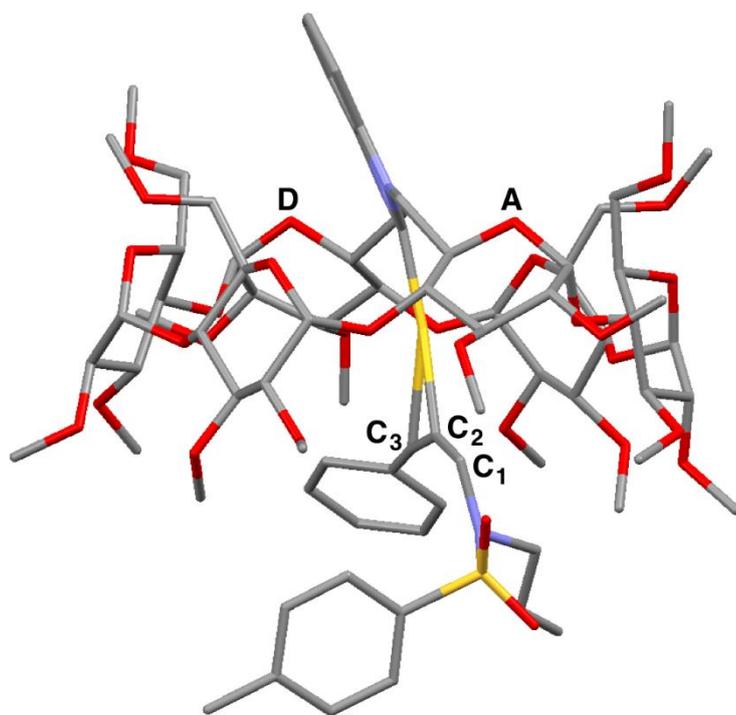
Total Bonding Energy:       -37.654868164807816  -1024.6411  -23628.79  -98862.84
```



# Chapitre V Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique de 1,6-énynes

## CDAD-adduct1

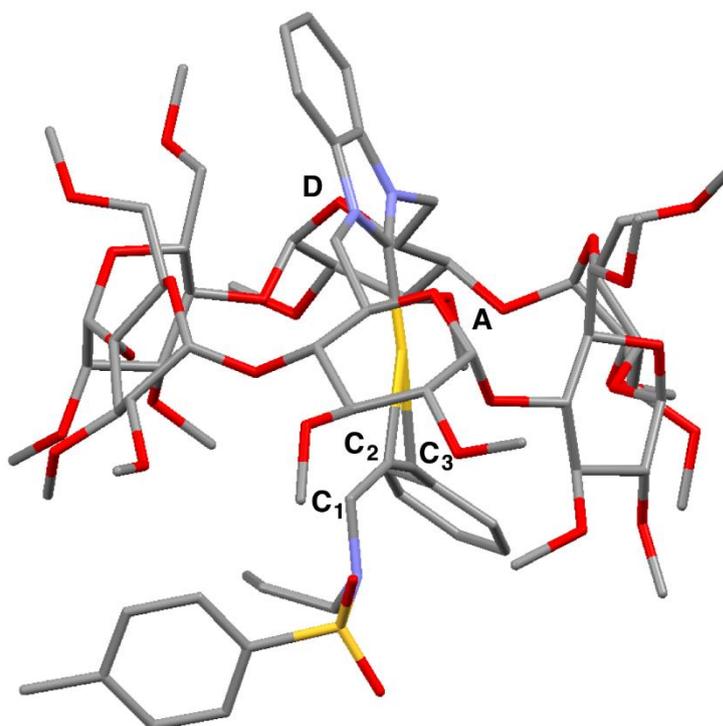
	hartree	eV	kcal/mol	kJ/mol
-----				
Pauli Repulsion				
Kinetic (Delta T^0):	521.402787369444013	14188.0917	327185.22	1368942.82
Delta V^Pauli Coulomb:	-266.614730414262965	-7254.9559	-167303.29	-699996.88
Delta V^Pauli LDA-XC:	-65.414570700046838	-1780.0210	-41048.27	-171745.93
Delta V^Pauli GGA-Exchange:	4.140449761956020	112.6674	2598.17	10870.75
Delta V^Pauli GGA-Correlation:	-4.927962709500108	-134.0967	-3092.34	-12938.36
-----				
Total Pauli Repulsion:	188.585973307590109	5131.6854	118339.50	495132.40
(Total Pauli Repulsion = Delta E^Pauli in BB paper)				
Steric Interaction				
Pauli Repulsion (Delta E^Pauli):	188.585973307590109	5131.6854	118339.50	495132.40
Electrostatic Interaction:	-39.130881672929611	-1064.8055	-24555.00	-102738.12
(Electrostatic Interaction = Delta V_elstat in the BB paper)				
-----				
Total Steric Interaction:	149.455091634660505	4066.8800	93784.50	392394.29
(Total Steric Interaction = Delta E^0 in the BB paper)				
Orbital Interactions				
A:	-195.576972682942340	-5321.9202	-122726.42	-513487.27
-----				
Total Orbital Interactions:	-195.576972682942312	-5321.9202	-122726.42	-513487.27
Alternative Decomposition Orb.Int.				
Kinetic:	-473.341435125681869	-12880.2758	-297026.27	-1242757.76
Coulomb:	255.061323264207033	6940.5717	160053.41	669663.41
XC:	22.703139178532620	617.7839	14246.44	59607.08
-----				
Total Orbital Interactions:	-195.576972682942198	-5321.9202	-122726.42	-513487.27
Residu (E=Steric+OrbInt+Res):	-0.000064530181147	-0.0018	-0.04	-0.17
Dispersion Energy:	-0.743854126395921	-20.2413	-466.78	-1952.99
Total Bonding Energy:	-46.865799704858880	-1275.2833	-29408.74	-123046.14

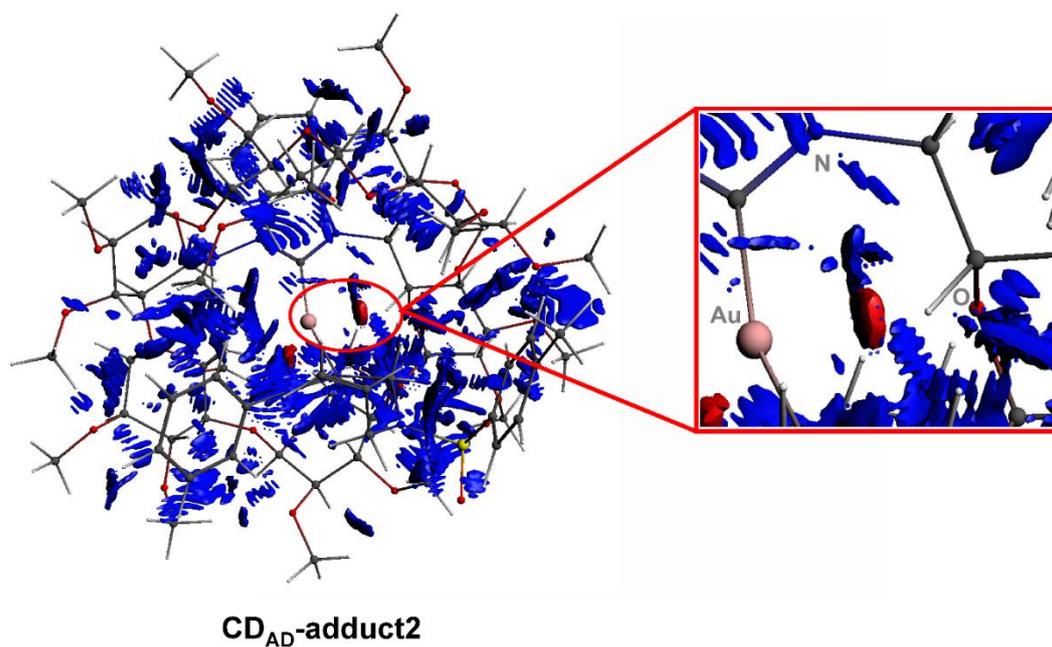


# Chapitre V Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique de 1,6-énynes

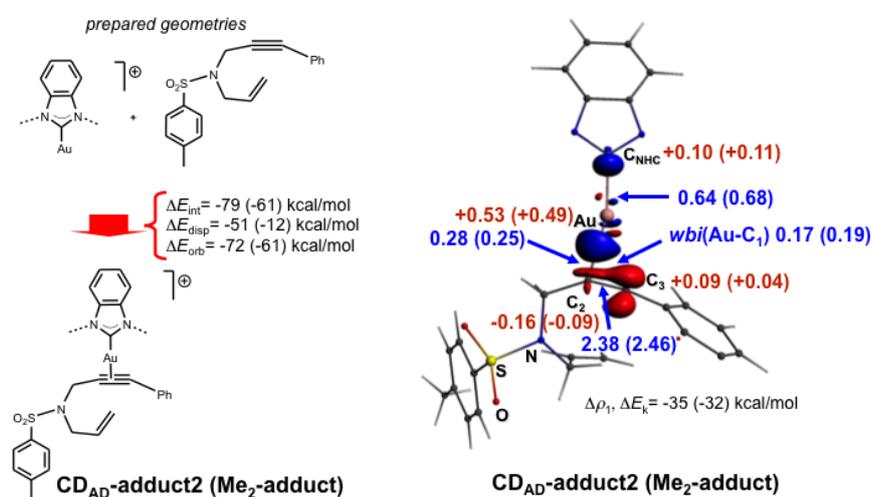
## CDAD-adduct2

	hartree	eV	kcal/mol	kJ/mol
-----				
Pauli Repulsion				
Kinetic (Delta T^0):	521.738223488206359	14197.2194	327395.71	1369823.51
Delta V^Pauli Coulomb:	-266.781831873534657	-7259.5030	-167408.14	-700435.60
Delta V^Pauli LDA-XC:	-65.467103479758464	-1781.4505	-41081.23	-171883.86
Delta V^Pauli GGA-Exchange:	4.149888484504970	112.9242	2604.09	10895.53
Delta V^Pauli GGA-Correlation:	-4.933618045012416	-134.2506	-3095.89	-12953.21
-----				
Total Pauli Repulsion:	188.705558574405757	5134.9395	118414.54	495446.37
(Total Pauli Repulsion = Delta E^Pauli in BB paper)				
Steric Interaction				
Pauli Repulsion (Delta E^Pauli):	188.705558574405757	5134.9395	118414.54	495446.37
Electrostatic Interaction:	-39.181881563110665	-1066.1932	-24587.00	-102872.02
(Electrostatic Interaction = Delta V_elstat in the BB paper)				
-----				
Total Steric Interaction:	149.523677011295092	4068.7463	93827.53	392574.36
(Total Steric Interaction = Delta E^0 in the BB paper)				
Orbital Interactions				
A:	-195.641553787687315	-5323.6775	-122766.94	-513656.83
-----				
Total Orbital Interactions:	-195.641553787687315	-5323.6775	-122766.94	-513656.83
Alternative Decomposition Orb.Int.				
Kinetic:	-473.609726696742655	-12887.5764	-297194.62	-1243462.16
Coulomb:	255.236280183358218	6945.3326	160163.20	670122.76
XC:	22.731892725697243	618.5663	14264.48	59682.58
-----				
Total Orbital Interactions:	-195.641553787687201	-5323.6775	-122766.94	-513656.83
Residu (E=Steric+OrbInt+Res):	-0.000024584722528	-0.0007	-0.02	-0.06
Dispersion Energy:	-0.749971858983571	-20.4078	-470.61	-1969.05
Total Bonding Energy:	-46.867873220098325	-1275.3397	-29410.04	-123051.58





**Figure SI-1.** ADFview2013 NCI plot (CDAD-adduct2) of attractive (red colored) and repulsive or non bonded (blue colored isosurfaces) noncovalent interactions materialized by reduced density gradient isosurfaces (cut-off value  $s=0.02$  a.u.,  $\rho=0.05$  a.u.) colored according to the sign of the signed density  $\lambda_2\rho$ .



**Figure SI-2.** Analysis of the interaction of 1,6-enyne 55 with (CD)NHC-Au+ fragment (the CD part was omitted for the sake of clarity) as compared to its interaction with the di(*N*-methyl)benzimidazolylidene-gold(I) cation **Me<sub>2</sub>-adduct** using the ETS-NOCV and EDA method; left and right, blue and red isosurfaces drawn at 0.007 e/bohr<sup>3</sup> are related to accepting and donating orbital components upon interaction of the alkyne with the Au-cation according the fragment interaction scheme (left). Deformation density plot  $\Delta\rho_1$  illustrates the depletion of electron density at C<sub>3</sub> upon interaction of the alkyne with the Au centre mostly through C<sub>2</sub>. Wiberg bond indices (*wbi*) and natural charges are respectively printed for relevant atoms in blue and red fonts (right) over the deformation density plot associated with **CD<sub>AD</sub>-adduct2**.

## **V. 6. Theoretical Investigations on phosphine Au(I) complexes**

### **V. 6. 1. Computational details**

All geometry optimizations were performed by Dr. Jean-Pierre Djukic (UMR 7177, Institut de Chimie de Strasbourg) using the semi-empirical GFN2-xTB method<sup>[37]</sup> that has shown to be particularly suitable and accurate to both very large molecules and transition metal complexes. Graphical representations of molecular structures were drawn using Mercury v3.9 and Chimera v1.10.1. Calculations of vibrational modes were performed at the same level of theory as the geometry optimizations calculations at 298.15 K. Gibbs free energies of the systems were computed including solvation effects mimicked by the GBSA instruction (toluene). Further single point computations were performed by the methods of the density functional theory (DFT) using Amsterdam Density Functional package (ADF2013 version) Geometries used in further DFT investigations were those optimized at the GFN-xTB2 level. Energy decomposition analysis and extended transition state – natural orbitals for chemical valence computations were carried out at the ZORA-BLYP<sup>[31,38]</sup> all electron TZP level. All computations performed with the ADF package used the scalar relativistic Zeroth Order Regular Approximation (ZORA)<sup>[39a-39c]</sup> and were carried out with single polarized triple- $\zeta$  (TZP)<sup>[32]</sup> basis set.



« Les calculs théoriques ils sont dans la partie expérimentale de l'article de la référence [5d] »

## V. 7. References

- [1] a) A. M. Echavarren, A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, *Adv. Synt. Catal.* **2016**, *358*, 1347; b) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072; c) B. Ranieri, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7103-7118; d) D. Pflästerer, A. S. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331-1367; e) S. A. Shahzad, M. A. Sajid, Z. A. Khan, D. Canseco-Gonzalez, *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 735-755; f) W. Fang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9998-10005.
- [2] a) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis-Stuttgart.* **2011**, 1501-1514; b) G. Cera and M. Bandini, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 848-855; c) Y. M. Wang, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889-901; d) W. W. Zi, F. D. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567-4589; e) Y. Li, W. Li, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 467-512.
- [3] A. C. H. Jans, X. Caumes, J. N. H. Reek, *ChemCatChem.* **2019**, *11*, 287-297
- [4] a) D. Armspach, D. Matt, *Chem. Commun.* **1999**, 1073-1074; b) D. Armspach, D. Matt, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3505-3509; c) E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2526-2529; d) D. Armspach, D. Matt, N. Kyritsakas, *Polyhedron.* **2001**, *20*, 663-668; e) E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet and M. Wesolek, *C. R. Chim.* **2002**, *5*, 359-372; f) D. Armspach, D. Matt, F. Peruch, P. Lutz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 805-809; g) E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, P. G. Jones, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3091-3105; h) L. Poorters, D. Armspach, D. Matt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1377-1381; i) B. Benmerad, P. Clair, D. Armspach, D. Matt, F. Balegroune, L. Toupet, *Chem. Commun.* **2006**, 2678-2680; j) L. Poorters, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, S. Choua, P. Turek, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9448-9461; k) S. Guieu, E. Zaborova, Y. Blériot, G. Poli, A. Jutand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 2314-2318; l) D. Armspach, D. Matt, L. Poorters, R. Gramage-Doria, P. Jones, L. Toupet, *Polyhedron.* **2011**, *30*, 573-578; m) R. Gramage-Doria, D. Rodriguez-Lucena, D. Armspach, C. Egloff, M. Jouffroy, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3911-3921; n) E. Zaborova, J. Deschamp, S. Guieu, Y. Blériot, G. Poli, M. Ménand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9206-9208; o) M. Jouffroy, R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6028-6030; p) M. Guitet, F. Marcelo, S. A. de Beaumais, Y. M. Zhang, J. Jimenez-Barbero, S. Tilloy, E. Monflier, M. Ménand, M. Sollogoub, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 3691-3699; q) M. Jouffroy, D. Semeril, D. Armspach, D. Matt, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6069-6077; r) E. Zaborova, M. Guitet, G. Prencipe, Y. Blériot, M. Ménand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 639-644; s) M. Jouffroy, D. Armspach, D. Matt, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12942-12969; t) **D. Sechet, Z. Kaya, T. A. Phan, M. Jouffroy, E. Bentouhami, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, Chem. Commun.** **2017**, *53*, 11717-11720; u) B. Wang, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13766-13775
- [5] a) M. Guitet, P. L. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jimenez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouries-Mansuy, J. P. Goddard, L. Fensterbank, Y. M. Zhang, S. Roland, M. Menand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213-7218; b) P. L. Zhang, C. Tugny, J. M. Suarez, M. Guitet, E. Derat, N. Vanthuyne, Y. M. Zhang, O. Bistri, V.

## Chapitre V Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique de 1,6-éynes

- Mouries-Mansuy, M. Menand, S. Roland, L. Fensterbank, M. Sollogoub, *Chem* **2017**, *3*, 174-191; c) S. Roland, J. M. Suarez, M. Sollogoub, *Chem. Eur. J.* **2018**; d) **Z. Kaya, L. Andna, D. Matt, E. Bentouhami, J. P. Djukic, D. Armspach, Chem. Eur. J. 2018, 24, 17921-17926.**
- [6] E. Engeldinger, L. Poorters, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Commun.* **2004**, 634-635.
- [7] a) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis*. **2011**, *2011*, 1501-1514; b) G. Cera and M. Bandini, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 848-855; c) Y.-M. Wang, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *47*, 889-901; d) W. Zi, F. D. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567-4589.
- [8] a) M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mourières-Mansuy, J. P. Goddard, L. Fensterbank, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213-7218; b) P. Zhang, C. Tugny, J. M. Suárez, M. Guitet, E. Derat, N. Vanthuyne, Y. Zhang, O. Bistri, V. Mourières-Mansuy, M. Ménand, *Chem.* **2017**, *3*, 174-191.
- [9] a) Z. Wu, K. Isaac, P. Retailleau, J. F. Betzer, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3278-3281; b) J. Dubarle-Offner, M. Barbazanges, M. n. Augé, C. Desmarests, J. Moussa, M. R. Axet, C. Ollivier, C. Aubert, L. Fensterbank, V. Gandon, *Organometallics*. **2013**, *32*, 1665-1673; c) K. Yavari, P. Aillard, Y. Zhang, F. Nuter, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 861-865; d) P. Aillard, A. Voituriez, D. Dova, S. Cauteruccio, E. Licandro, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12373-12376.
- [10] T. R. Hoye, J. A. Suriano, *Organometallics* **1992**, *11*, 2044-2050.
- [11] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jimenez-Nunez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.
- [12] M. Raducan, M. Moreno, C. Bour, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 52-54.
- [13] H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331-15342.
- [14] a) S. Sengupta, X. Shi, *ChemCatChem*. **2010**, *2*, 609-619; b) A. Marinetti, H. Jullien, A. Voituriez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884-4908; c) F. López, J. L. Mascareñas, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2250-2264.
- [15] Z. Wu, K. Isaac, P. Retailleau, J.-F. Betzer, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3278-3281.
- [16] F. Sirindil, S. P. Nolan, S. Dagorne, P. Pale, A. Blanc, P. de Frémont, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12630-12637.

## Chapitre V Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique de 1,6-éynes

- [17] M. Teci, E. Brenner, D. Matt, C. Gourlaouen, L. Toupet, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10997-11000.
- [18] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498-6506.
- [19] S. Grimme, C. Bannwarth, P. Shushkov, *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*, 1989-2009.
- [20] C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme, 2018, DOI 10.26434/chemrxiv.7246238.v7246231.
- [21] G. t. Te Velde, F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S. J. van Gisbergen, J. G. Snijders, T. Ziegler, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 931-967.
- [22] T. Ziegler, A. Rauk, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 1755-1759.
- [23] M. P. Mitoraj, A. Michalak, T. Ziegler, *Organometallics* **2009**, *28*, 3727-3733.
- [24] Y.-F. Qiu, X.-Y. Zhu, Y.-X. Li, Y.-T. He, F. Yang, J. Wang, H.-L. Hua, L. Zheng, L.-C. Wang, X.-Y. Liu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3694-3697.
- [25] Y. D. Bidal, F. Lazreg, C. S. J. Cazin, *Acs Catalysis.* **2014**, *4*, 1564-1569.
- [26] a) X. Dong, Y. Han, F. C. Yan, Q. Liu, P. Wang, K. X. Chen, Y. Y. Li, Z. D. Zhao, Y. H. Dong, H. Liu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3774-3777; b) H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331-15342.
- [27] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* 2015, A71, 3-8.
- [28] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* 2015, C71, 3-8.
- [29] G. te Velde, F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S. J. A. van Gisbergen, J. G. Snijders, T. Ziegler, *J. Comp. Chem.* **2001**, *22*, 931-967.
- [30] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comp. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
- [31] a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A.* **1988**, *38*, 3098-3100; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785-789; c) B. G. Johnson, P. M. W. Gill, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5612-5626; d) T. V. Russo, R. L. Martin, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 7729-7737.
- [32] E. Van Lenthe, E. J. Baerends, *J. Comp. Chem.* **2003**, *24*, 1142-1156.
- [33] a) M. P. Mitoraj, A. Michalak, T. Ziegler, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 962-975; b) M. P. Mitoraj, A. Michalak, T. Ziegler, *Organometallics* **2009**, *28*, 3727-3733; c) T. Ziegler, A. Rauk, *Theor. chim. acta.* **1977**, *46*, 1-10.
- [34] K. B. Wiberg, *Tetrahedron.* **1968**, *24*, 1083-1096.

## Chapitre V Utilisation de complexes d'or(I) dérivés de cyclodextrines perméthylées en cycloisomérisation asymétrique de 1,6-éynes

---

- [35] F. Weinhold in *Natural Bond Orbital Methods, Vol.* Eds.: P. von Ragué-Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer, P. R. Schreiner), John Wiley & Sons, Chichester, UK, **1998**, pp. 1792-1811.
- [36] a) E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen, W. T. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498-6506; b) J. Contreras-Garcia, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J. P. Piquemal, D. N. Beratan, W. T. Yang, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625-632; c) J. Contreras-Garcia, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J. P. Piquemal, D. N. Beratan and W. Yang, *J. Chem. Theor. Comput.* **2011**, *7*, 625-632; d) E. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen and W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498-6506.
- [37] S. Grimme, C. Bannwarth, P. Shushkov, *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*, 1989-2009.
- [38] a) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104; b) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
- [39] a) E. v. Lenthe, E. J. Baerends, J. G. Snijders, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 4597-4610; b) E. v. Lenthe, E. J. Baerends, J. G. Snijders, *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 9783-9792; c) E. v. Lenthe, A. Ehlers, E.-J. Baerends, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 8943-8953.

---

## Conclusion générale et perspectives

---

## Conclusion générale et perspectives

---

Dans ce mémoire, nous avons décrit la synthèse et la caractérisation de nouveaux pré-catalyseurs d'or(I) dérivés de CD perméthylées. Tous les complexes étudiés comportent un ou deux atomes donneurs greffés sur la face primaire de la structure macrocyclique avec des degrés divers de rigidité. Pour les plus préorganisés d'entre eux, c'est à dire ceux comportant une anse coordinante rigide NHC ou phosphine, les doublets non liants des atomes donneurs sont orientés vers le cœur de la cavité. Ces systèmes se sont avérés être des coordinats de choix pour la réalisation de réactions de formation de liaisons carbone-carbone telles que les cycloisomérisations d'1,6-énynes, en particulier dans leur version asymétrique.

La mise au point que constitue le premier chapitre de cette thèse a permis de mettre en perspective les propriétés d'induction asymétrique des ligands cavitaires chiraux en catalyse organométallique. A travers de nombreux exemples, ce chapitre illustre le fait que la présence d'une cavité chirale (calixarène, cyclodextrine, etc.) dans laquelle se déroule la réaction permet d'atteindre des sélectivités inédites, en particulier des énantiosélectivités élevées.

La première partie des travaux réalisés dans le cadre de ce mémoire (chapitre II et III) porte sur le développement de ligands carbéniques N-hétérocycliques (NHC) confinants bâtis sur une plateforme CD perméthylée. Pour atteindre cet objectif, une nouvelle voie de synthèse reposant sur le pontage de deux unités glucose A et C ou A et D d'une  $\alpha$ -CD perméthylée difonctionnalisée au moyen d'une double réaction d'amination réductrice a été développée. Nous avons montré à l'aide d'études RMN et DRX que les CD perméthylées pontées par une unité benzimidazolium peuvent piéger des anions de taille moyenne ( $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{Cl}^-$ , etc.) grâce à la présence de plusieurs liaisons hydrogène faibles  $\text{CH}\cdots\text{anion}$ . Ces sels de benzimidazolium ont pu être directement convertis en complexes d'or(I) neutres dans des conditions très douces sans avoir à synthétiser des sels d'argent intermédiaires. Bien que moins actif en cycloisomérisation d'1,6-énynes, le régioisomère AD, stériquement encombré, donne lieu à de meilleures énantiosélectivités que son régioisomère AC. Il reste à mettre au point une méthode permettant d'accéder à leurs analogues  $\beta$ - et  $\gamma$ -CD. De par le confinement du métal engendré par la cavité chirale cyclodextrine, de tels complexes laissent entrevoir des perspectives très intéressantes en catalyse à l'or asymétrique et ce aussi bien en milieu organique qu'en milieu aqueux. Dans l'eau, de telles molécules pourraient se comporter comme des catalyseurs supramoléculaires, ce qui laisse entrevoir à la fois une augmentation de la sélectivité et de l'activité.

## Conclusion générale et perspectives

---

Le chapitre IV a traité la synthèse de ligands phosphoramidite monodentes et à leur complexation par l'or(I) ainsi qu'à la synthèse de complexes d'or(I) à partir de ligands phosphine déjà publiés (HUGPHOS et WIDEPHOS) et leur caractérisation par DRX. Une étude complète par RMN 2D (ROESY en particulier) a permis d'évaluer la capacité des phosphoramidites synthétisés à confiner un centre métallique. Contrairement aux ligands confinants HUGPHOS et WIDEPHOS, ces derniers placent le métal à l'extérieur de la cavité CD.

Le dernier chapitre de ce manuscrit (chapitre V) décrit les résultats obtenus en cycloisomérisation d'1,6-énynes catalysée par les complexes d'or(I) précités. Cette étude a en particulier montré que le confinement d'un centre métallique dans une cavité moléculaire est de nature à améliorer les sélectivités des catalyseurs. On peut anticiper que des systèmes plus performants pourront être obtenus en désymétrisant encore davantage la structure macrocyclique, notamment afin de mettre à profit sa chiralité inhérente.

Parmi les modifications qui pourraient améliorer les performances des catalyseurs existants et diversifier la palette de ligands confinants, on peut citer :

- La conception de nouveaux dérivés difonctionnalisés de  $\beta$ - et  $\gamma$ -CD qui permettrait d'obtenir des analogues P(III) et NHC bâtis sur une cavité plus grande et peut-être mieux adaptés à une chimie intra-cavitaire.
- La synthèse de cyclodextrines complexantes hydrosolubles qui permettraient de réaliser les réactions catalytiques au milieu aqueux et d'étendre le champ d'applications de nos systèmes catalytiques.

## Résumé

Ce mémoire est consacré à la synthèse et à la caractérisation de nouveaux ligands confinants de type carbéniques N-hétérocycliques (NHC) et P(III) ainsi qu'à l'étude de leur comportement en catalyse de cycloisomérisation d'1,6-énynes. Une nouvelle façon d'introduire une unité pontante NHC sur une plateforme cyclodextrine perméthylée a ainsi été mise au point. Les intermédiaires benzimidazolium se sont avérés être des récepteurs moléculaires vis-à-vis d'anions compatibles avec la taille de la cavité. Deux complexes NHC d'or(I) régioisomères, respectivement de symétrie  $C_1$  et  $C_2$ , ont été testés en cycloisomérisation d'1,6-énynes, notamment asymétrique, et ont permis d'obtenir des excès énantiomériques allant jusqu'à 50%. Parmi les ligands phosphorés mis en œuvre dans cette étude, les phosphoramidites monodentes dérivés de cyclodextrines perméthylées constituent une nouvelle classe de ligands P(III) capables de coordonner des cations métalliques  $d^{10}$  tels que l'or(I) ou l'argent(I) à la surface d'une cavité cyclodextrine. Les performances de leurs complexes d'or(I) en cycloisomérisation d'1,6-énynes ont été comparées à celles d'autres complexes NHC et P(III) mononucléaires et dinucléaires d'or(I) dérivés de cyclodextrines. Les sélectivités des catalyseurs, notamment l'énantiosélectivité, se sont révélées fortement dépendantes de la capacité des ligands à positionner un substrat coordonné au métal, à l'intérieur de la cavité cyclodextrine.

**Mots-clés** : cyclodextrine • or • catalyse • NHC • anions • cycloisomérisation • phosphore

## Abstract

This thesis is devoted to the synthesis and the characterization of new confining N-heterocyclic carbene (NHC) and P(III) ligands as well as to the study of their behavior in the gold-catalyzed cycloisomerization of 1,6-enynes. A new way of introducing an NHC bridging unit on a permethylated cyclodextrin platform has been developed. Benzimidazolium intermediates have been shown to be molecular receptors for anions compatible with the size of the cavity. Two regioisomeric NHC complexes of gold (I), of symmetry  $C_1$  and  $C_2$  respectively, were tested in several cycloisomerizations of 1,6-enynes, some being asymmetric, and allowed to obtain enantiomeric excesses of up to 50%. Among the phosphorus ligands used in this study, monodentate phosphoramidites derived from permethylated cyclodextrins constitute a new class of P(III) ligands capable of coordinating  $d^{10}$  metal cations such as gold(I) or silver (I). onto the surface of a cyclodextrin cavity. The performance of their gold(I) complexes in the cycloisomerization of 1,6-enynes was compared with that of other P(III) and NHC gold(I) complexes derived from cyclodextrins. The selectivities of the catalysts, in particular the enantioselectivity, have proved to be highly dependent on the ability of the ligands to position a substrate coordinated to the metal inside the cyclodextrin cavity.

**Keywords**: cyclodextrin • gold • catalysis • NHC • anions • cycloisomerization • phosphorus.