

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

ÉCOLE DOCTORALE MATIERE, MOLECULES, MATERIAUX EN PAYS DE LA LOIRE, 3MPL

Année 2013

Préparation de catalyseurs bimétalliques hétérogènes et applications en synthèse

THÈSE DE DOCTORAT
Discipline : Sciences Chimiques
Spécialité : Chimie organique

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Cybille ROSSY

Le 24 octobre 2013, devant le jury ci-dessous

Président	Mme Montserrat GOMEZ	Professeur, Université de Toulouse III
Rapporteurs	Mme Montserrat GOMEZ	Professeur, Université de Toulouse III
	M. Laurent DJAKOVITCH	Directeur de recherche, IRCELYON
	Mme Mona TREGUER-DELAPIERRE	Maître de conférences, Université Bordeaux
	M. Eric FOUQUET	Professeur, Université Bordeaux
	M. François-Xavier FELPIN	Professeur, Université de Nantes

Directeur de thèse : François-Xavier FELPIN

Co-directeur de thèse : Eric FOUQUET

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Institut des Sciences Moléculaires (UMR-CNRS 5255) de l'université de Bordeaux en étroite collaboration avec l'Institut de la Chimie et de la Matière Condensée de Bordeaux (UPR-CNRS 9048). Je remercie l'Agence National de la Recherche pour avoir contribué financièrement à ces travaux de recherche.

Je tiens à remercier, dans un premier temps, Mme. Montserrat Gómez, professeur de l'université de Toulouse et M. Laurent Djakovitch, directeur de recherche de l'IRCELYON pour avoir accepté de juger mes travaux de thèse. Je les remercie pour leurs points de vue et les idées apportés, pendant la soutenance, qui ont permis d'améliorer la qualité et la compréhension de ce manuscrit.

Dans un second temps, je tiens à remercier chaleureusement mes directeurs de thèse, le Pr Eric Fouquet et le Pr François-Xavier Felpin pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser ces travaux.

Je remercie Eric pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire lors d'un stage de master II. A la fin ce stage, vous m'avez fait confiance et m'avez encouragé à poursuivre vers cette thèse. Merci pour ces encouragements et la confiance que vous avez témoignés à mon égard au cours de ces quatre dernières années. Ce fut un grand plaisir de faire partie de la « team Fouquet ».

Je voudrais exprimer ma profonde reconnaissance à François-Xavier pour m'avoir confié ce thème de recherche. Je le remercie pour sa grande disponibilité, son sens de l'écoute, sa confiance ainsi que pour tous les conseils dispensés au cours ces travaux. Malgré son départ pour l'université de Nantes, il a continué à être présent et réactif vis-à-vis des problèmes que j'ai pu rencontrer. Merci de m'avoir épaulé et soutenu.

Je ne pourrais continuer ces remerciements sans les adresser aux collaborateurs du projet, le Dr. Mona Tréguer-Delapierre et le Dr Jérôme Majimel, pour m'avoir chaleureusement accueilli au sein du groupe 5 de l'ICMCB et pour m'avoir familiarisé à un domaine totalement méconnu avant le début de cette thèse, celui de la synthèse et la caractérisation des nanoparticules. Tous les deux, vous avez contribué à faire avancer ce projet grâce à votre présence à mes côté durant ces trois années et je tiens à vous adresser ma profonde gratitude.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont pris part à la réalisation de ces travaux. Je remercie les Dr. Cyril Delacôte et Dr. Mohammed Boujtita pour l'analyse et la caractérisation de mes différents catalyseurs en électrochimie. J'adresse également mes remerciements à Sonia Buffière, pour son aide en microscopie électronique en transmission, ce fut un plaisir d'être avec toi pendant ces

nombreuses séances. Je remercie, Christine Labrugère pour son expertise en spectroscopie XPS ; tu as su me familiariser avec cette technique. Je remercie aussi toute l'équipe du CESAMO, et plus particulièrement Noël Pinaud, Jean-Michel Lasnier et Claire Mouche. Claire, merci pour avoir réalisé l'analyse de tous mes échantillons en spectrométrie de masse mais surtout pour ta bonne humeur, ton humour et ta gentillesse.

Je tiens à remercier également tous les membres permanents du groupe « Synthèse et Molécules Bioactives » : Magali Szlosek-Pinaud, Philippe Hermange, Jurgen Schulz, Valérie Devergnès, Frédéric Robert, Clotilde Davies, Jonathan Lusseau, Chritel Chanseau et Murielle Berlande.

Un grand merci à Mumu, toujours présente en cas de besoin. Je te remercie également pour ton soutien et le réconfort apportée pendant la période de rédaction de ce manuscrit notamment grâce à tes excellentes tomates farcies. Magali, Philippe et Jurgen, je vous remercie sincèrement pour tous vos conseils et remarques. Je remercie également Eric Amigues, un ancien du groupe SMB, j'ai appris énormément à ses côtés avec ces nombreuses questions qui m'ont permis de devenir plus réfléchi.

Je veux remercier tous les thésards et post-docs que j'ai pu rencontrer au cours ces dernières et qui m'ont permis de réaliser ce travail dans une bonne ambiance. Luma, tu as été ma collègue de bureau pendant un an et je te remercie du fond du cœur pour ta grande gentillesse et ta sincérité. Virginie, merci pour toutes ces longues pauses bavardage dans le couloir mais surtout pour m'avoir épaulé et aidé dans la préparation de l'oral. Et bien sûr, Luma et Virginie, je n'oublie pas nos fameux « tea time » du samedi après-midi passé en votre compagnie. Thomas Bordenave dit « Dr. Captain Doud », cela fait déjà quatre ans que je t'ai rencontré et je dois dire que ce fut un grand plaisir. Anthony Martin, mon coach sportif avec qui j'ai failli mourir de nombreuses fois sur le parcours sportif de Thouars, merci pour toutes les discussions ainsi que tes encouragements. Thomas, Antho, je vous remercie sincèrement tous les deux pour votre présence au cours de ces quatre années et pour avoir continué à me soutenir et m'encouragé malgré votre départ en post-doc. Marie Guéroux, ma collègue de bureau, je tiens à te remercier pour ton soutien, ta gentillesse et pour ton humour apporté au cours de ces années. J'espère pouvoir partager encore plein de bon moment avec toi et je te souhaite plein de bonne de chose pour la suite. Sans oublier le petit nouveau de la « team Fouquet », Thomas Cornilleau. Je te remercie pour ta gentillesse et ton humour ; bon courage pour la suite. Je ne pourrais continuer, sans remercier mon collègue de pause-café, Hugo Barès. Je te remercie pour ton soutien, tes encouragements. Je remercie également Clément Poittevin, Benjamin Ovadia, Jessica Labarre-Lainé ; je vous souhaite bonne chance pour cette dernière année. Je remercie sincèrement Redouane pour m'avoir coaché pour mon oral ainsi pour sa disponibilité et sa gentillesse.

Je remercie tous les thésards et tous membres de l'ISM que j'ai croisé pendant ces dernières années : Christophe, Amalia, Marie-Françoise, Titi, Fabrice, Bernadette...

Je tiens également à remercier tous les membres permanents et non permanents du groupe 5 de l'ICMCB pour m'avoir chaleureusement accueillie. Je remercie plus particulièrement, Thomas Alnasser pour m'avoir aidé à retraiter mes diffractogrammes, Aurélie Le Beulze et Isabelle Trenque pour les nombreuses discussions agréables partagées ensemble.

J'adresse mes plus profonds remerciements à ma famille et à mes proches, en particulier à mes parents, à ma sœur et à mes meilleurs amis Vanessa et Anacisse pour leurs soutiens inconditionnels tout au long de cette thèse.

Enfin, je ne pourrai terminer ces remerciements sans les adresser à Fabien, mon partenaire dans la vie de tous les jours. Je te remercie profondément pour ta présence, ta patience, ton écoute et ton soutien. Tu as toujours su me rassurer et m'encourager dans les choix que j'ai entrepris, et pour ça je te suis éternellement reconnaissante.

Abréviations

Å	Angström
Ac	Acétate
acac	Acétylacétonate
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
atm	Atmosphère
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
BTC	Benzène-1,3,5-tricarboxylate
C	Charbon
CeCaMA	Centre de Caractérisation des Matériaux Avancés
cfc	Cubique Face Centrée
Conc.	Concentration
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]un déc-7-ène
(DHQD)₂PHAL	1,4-bis(9- <i>O</i> -dihydroquinidiny)phtalazine
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DPPA	Diphenylphosphoryl azide
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
DPPF	Diphenylphosphinoférocène
DRX	Diffraction des Rayons X
EDX	Energy-dispersive X-ray
ee	Excès énantiomérique
Et₂O	Ether diéthylique
eV	Electron volt
Gy	Gray
HRC	Heck Réduction Cyclisation
HRMET	Microscopie Electronique en Transmission en mode Haute Résolution
h	Heure
ICMCB	Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
IL	Ionic Liquid
LDH	Layer Double Hydroxide
M	Molaire (mol.L ⁻¹)
MET	Microscopie Electronique en Transmission
min	Minute
MOFs	Metal Organic Frameworks
Ms	Mésyle
MW	Micro-ondes
NMM	N-méthylmorpholine
NMO	N-méthylmorpholine N-oxyde
NMP	N-méthylpyrrolidone
OA	Orbitale atomique
ppb	Partie par milliard
PPh₃	triphenylphosphine
PVA	Alcool polyvinylique
Rdt	Rendement
rpm	Rotation par minute
Ru-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl
s	Seconde

SDS	Sodium Dodécyl Sulfate
STEM	Scanning transmission electron microscopy
t.a	Température ambiante
TBAB	Tétrabutylammonium bromide
TBAF	Tetra-n-butylammonium fluoride
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
TMSA	Triméthylsilyle acétylène
Ts	Tosyle
X-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
XPS	X-ray Photoelectron Spectroscopy
W	Watt

Table des matières

Introduction	1
--------------------	---

Bibliographie

Chapitre 1. Catalyse hétérogène monométallique	7
---	----------

1.1. Approche faisant intervenir au moins deux réactions avec des mécanismes similaires	9
---	---

1.2. Approche faisant intervenir au moins deux réactions avec des mécanismes différents.....	10
--	----

Chapitre 2. Catalyse hétérogène multimétallique	17
--	-----------

Chapitre 3. Préparation de catalyseurs bimétalliques à base de métaux de transitions	25
---	-----------

3.1. Stabilisation des particules colloïdales	29
---	----

3.2. Préparation de nanoparticules bimétalliques en solution.....	30
---	----

3.3. Préparation de nanoparticules bimétalliques supportées.....	38
--	----

Résultats et discussion

Chapitre 4. Stabilisation des nanoparticules de palladium par formation d'un alliage avec l'or.	
--	--

Application à la réaction de Sonogashira.....	41
--	-----------

4.1. Réaction de Sonogashira : Etat de l'art	45
--	----

4.2. Préparation, caractérisation structurale et étude de l'activité catalytique des nanoparticules bimétalliques Pd-Au/C	49
---	----

4.2.1. Généralités.....	49
-------------------------	----

4.2.2. Préparation et caractérisation structurale	52
---	----

4.2.3. Etudes des activités catalytiques	57
--	----

4.2.4. Voie méthanol : préparation des catalyseurs et étude de l'activité catalytique	58
---	----

4.3. Etude de la stabilisation des nanoparticules de palladium au sein de l'alliage Pd-Au/C préparé par voie méthanol.....	60
4.3.1. Caractérisation structurales et chimiques.....	60
4.3.2. Etude par voltammétrie cyclique	66
4.3.3. Etude de l'activité catalytique et optimisations des conditions expérimentales	68
4.3.4. Etude du recyclage des nanoparticules bimétalliques et validation du concept.....	71
4.4. Analyse comparative de l'activité catalytique entre le système bimétallique Pd-Au/C et le système monométallique PdO/C	75
4.4.1. Préparation, caractérisation structurales et chimiques du système PdO/C	75
4.4.2. Etude du recyclage.....	77
4.5. Conclusion.....	79
Chapitre 5. Réaction en cascade avec le système bimétalliques Pd-Cu/C comme catalyseur hétérogène multitâches.....	81
5.1. Synthèse d'indoles, azaindoles, benzofuranes <i>via</i> une réaction « one-pot » de Sonogashira/cyclisation.....	83
5.1.1. Indoles et benzofuranes, des molécules bioactives	83
5.1.2. Préparation des indoles : Etat de l'art	84
5.1.3. Optimisation des conditions expérimentales pour la préparation d'indoles et de benzofuranes	86
5.2. Synthèse de 1,2,3-triazoles <i>via</i> deux réactions en cascade de Sonogashira/click	102
5.2.1. Chimie click : Etat de l'art.....	102
5.2.2. Etude de la réaction en catalyse hétérogène en présence du bimétallique Pd-Cu/C	103
5.3. Synthèse d'isoindolines <i>via</i> deux réactions en cascade de click/Heck.....	107
5.3.1. Préparation des isoindoles : Etat de l'art.....	107
5.3.2. Etude de la réaction en catalyse hétérogène en présence du bimétallique Pd-Cu/C	109
5.4. Conclusion.....	112
Conclusion et Perspectives.....	113
 <i>Partie expérimentale</i>	
Chapitre 6. Partie expérimentale	117

6.1. Méthodes générales	123
6.2. Couplage et test de recyclage avec les systèmes Pd-Au/C et PdO/C	124
6.3. Réaction « one-pot » avec le système Pd-Cu/C	137

Introduction

Depuis les années 70, la catalyse organométallique a profondément influencé la chimie organique avec notamment les recherches sur la chimie du palladium, du ruthénium et du rhodium récompensées par l'attribution de trois prix Nobel de chimie dans les années 2000.^[1]

La catalyse organométallique concerne les réactions impliquant un composé organométallique, comme catalyseur ou comme complexe intermédiaire, présentant une ou plusieurs liaisons carbone-métal. Ainsi les propriétés électroniques des métaux et plus couramment des métaux de transition, sont mises à profit dans des réactions de création de liaisons carbone-carbone, carbone-hydrogène ou carbone-hétéroatome et le réarrangement de squelettes carbonés.

On distingue la catalyse homogène de la catalyse hétérogène selon que le catalyseur soit soluble ou non dans le milieu réactionnel. Les réactions en catalyse homogène ont connu un essor important ces dernières années. En dépit de la bonne efficacité des catalyseurs homogènes, ces derniers présentent quelques inconvénients : coûts élevés, sensibilités à l'air et/ ou à l'oxygène, utilisation de ligands et d'additifs, faible recyclabilité. De plus, la contamination des produits par des espèces métalliques résiduelles, après les étapes de purification, est souvent problématique pour la synthèse à grande échelle de composés biologiquement actifs.

Par opposition à la catalyse homogène, la catalyse hétérogène constitue une alternative intéressante dans le contexte environnemental actuel et est plutôt respectueuse des principes de la chimie verte.^[2] Ce procédé est beaucoup utilisé en industrie pour des synthèses à grande échelle et offre de nombreux avantages : (i) le catalyseur peut être isolé du milieu réactionnel en fin de réaction, (ii) le produit et le solvant ne sont pas contaminés par les métaux de transition, (iii) le catalyseur peut être recyclé pour une autre réaction, (iv) le support peut stabiliser les particules métalliques et réduire ainsi leur sensibilité à l'air et à l'oxygène, (v) enfin, l'utilisation de ligands et d'additifs peut être supprimé dans certains cas.

La richesse de la réactivité des métaux de transition en phase homogène motive la réalisation de nombreux travaux de recherche visant à « hétérogénéiser » des réactions de la catalyse homogène. En transposant ces réactions à des systèmes hétérogènes, on peut bénéficier des avantages de la première (sélectivité, efficacité) et de la seconde (chimie verte, recyclabilité du catalyseur). Dès lors, la catalyse métallique hétérogène constitue une alternative et un axe de recherche fertile et novateur pour le développement de réaction « one-pot » en accord avec la chimie verte.

^[1] En 2001 pour les réactions asymétriques: W. S. Knowles, K. Barry et R. Noyori. En 2005 pour les réactions de métathèse : Y. Chauvin, R. H. Grubbs et R. R. Schrock. En 2010 pour les réactions catalysées par du palladium: R. Heck, E. Negishi et A. Suzuki

^[2] Anastas, P.; Warner, J. *Green chemistry : theory and practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998, pp 135.

De multiples transformations « one-pot » catalysées par des métaux de transition (également appelées réactions domino, tandem, cascades ou encore séquentielles) sont devenues un domaine de prédilection en chimie organique. Les procédés « one-pot » offrent de nombreux avantages aux chimistes organiciens : (i) la réduction du nombre de transformations, (ii) la diminution de manière significative des facteurs temps et coûts, (iii) et la limitation des déchets.

De nombreux exemples de réactions « one-pot » catalysées par des métaux de transition ont été reportés dans la littérature et peuvent être divisés en deux classes :

- Les réactions « one-pot » catalysées par un seul complexe métallique hétérogène (*Schéma 1*)

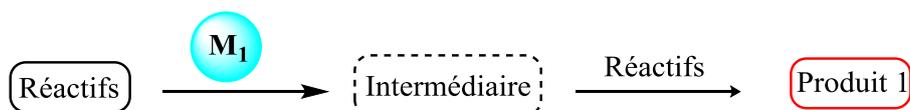


Schéma 1 : Principe de réaction « one-pot » catalysée par un complexe métallique

Plusieurs procédures ont été publiées pour deux ou pour plusieurs réactions catalysées par des complexes de palladium. L'utilisation d'un seul complexe métallique pour la catalyse de deux ou plusieurs réactions fondamentalement différentes est inhabituelle, en raison de la haute spécificité du catalyseur métallique.

- Les réactions « one-pot » catalysées par deux ou plusieurs complexes métalliques hétérogènes (*Schéma 2*)

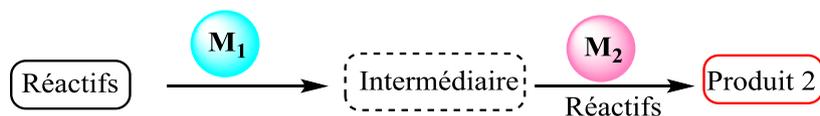


Schéma 2: Principe de réaction « one-pot » catalysée par deux complexes métalliques

Cette approche est la plus pratique et la plus flexible pour la réalisation de deux ou plusieurs transformations différentes, car elle est basée sur la spécificité de chaque métal. Les travaux réalisés au cours de cette thèse se basent sur cette stratégie.

L'équipe du Pr. Felpin a largement apporté sa contribution, grâce à la réalisation de nombreuses études, sur la synthèse d'hétérocycles *via* des réactions « one-pot » catalysées par du Pd/C généré *in-situ*. Nous proposons de préparer et d'étudier l'activité catalytique de complexes bimétalliques Pd-M (M = Au, Cu) supportés pour la synthèse d'hétérocycles, combinant ainsi les avantages des réactions multi étapes avec une facile recyclabilité des catalyseurs.

Dans un premier temps, l'état de l'art sur la catalyse hétérogène mono et multimétallique appliquées à des réactions « one-pot » sera présenté de manière très succincte. Puis nous verrons les différentes

méthodes de préparation et de caractérisation des catalyseurs multi-métalliques hétérogènes décrits dans la littérature.

Dans un second temps, nous présenterons les résultats obtenus sur l'étude de la stabilisation des nanoparticules de palladium par formation d'un véritable alliage avec l'or. Nous commencerons par présenter les différentes voies de synthèse utilisées et les résultats concernant la caractérisation de l'alliage bimétallique. L'augmentation de la stabilité de l'alliage Pd-Au/C permet à ce dernier de conserver une activité catalytique supérieure, lors des différents cycles, à celle du système monométallique Pd/C pour la réaction de Sonogashira. L'origine de cette stabilité sera discutée par le biais de nombreuses caractérisations. Parallèlement à cette étude, nous avons préparé de l'oxyde de palladium PdO/C et étudié son activité pour la réaction de Sonogashira.

Nous poursuivrons par la présentation des travaux et des résultats sur les réactions « one-pot » catalysées par deux complexes métalliques hétérogènes. Des nanoparticules bimétalliques supportées Pd-Cu/C ont été préparées et finement caractérisées *via* l'association de plusieurs techniques. L'activité du bimétallique a été étudiée pour les réactions en cascade de Sonogashira/cyclisation, Sonogashira/click et click/CH arylation intramoléculaire. Nous verrons comment a été développée une procédure permettant la synthèse d'hétérocycles avec de bons rendements dans des conditions vertes.

Après une conclusion sur ces travaux, il sera discuté des perspectives possibles à donner à ces résultats. Enfin, une partie expérimentale rassemblera toutes les données sur les techniques et protocoles utilisés ainsi que sur la caractérisation des produits synthétisés.

Chapitre 1 :

Catalyse hétérogène monométallique

Les réactions « one-pot » à partir de catalyseurs monométalliques sont souvent difficiles à cause de la haute spécificité du métal. En conséquence ce domaine est peu étudié pour la chimie des hétérocycles. Deux classes de réactions, catalysées par des complexes monométalliques hétérogènes, seront présentées dans ce chapitre : les réactions tandem, c'est le cas des réactions incluant au moins deux réactions différentes, et les réactions impliquant au moins deux réactions avec des mécanismes similaires.

1.1. Approche faisant intervenir au moins deux réactions avec des mécanismes similaires

Des transformations faisant intervenir des réactions avec des mécanismes similaires ont été décrites par Djakovitch *et al.*^[3] Ils ont étudiés des réactions « one-pot » pour la synthèse du 4-styrylbiphényl (**5**) par des réactions de Heck-Suzuki en présence d'une faible charge de palladium sur charbon [$\text{Pd}^{\text{II}}/\text{C}$; 0.1 mol%] dans du N-méthylpyrrolidone (NMP) à 135 °C (Schéma 3).

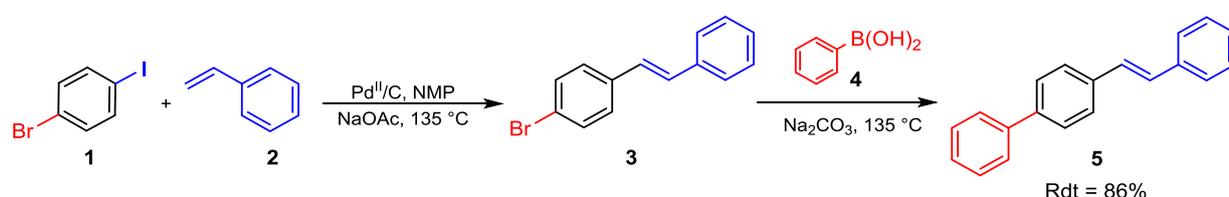


Schéma 3: Réaction cascade de Heck/Suzuki catalysée par du $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{C}$

L'équipe du Pr. Felpin a réalisé des réactions « one-pot » de double Suzuki à partir de sel de bromo- ou iodobenzène diazonium pour la préparation de dérivés terphenyle non symétrique.^[4] La réactivité des sels d'aryldiazoniums a permis de travailler dans des conditions douces en utilisant du palladium supporté sur du charbon ou sur du carbonate de barium [Pd^0/C ou $\text{Pd}^0/\text{BaCO}_3$] comme catalyseur (Schéma 4).

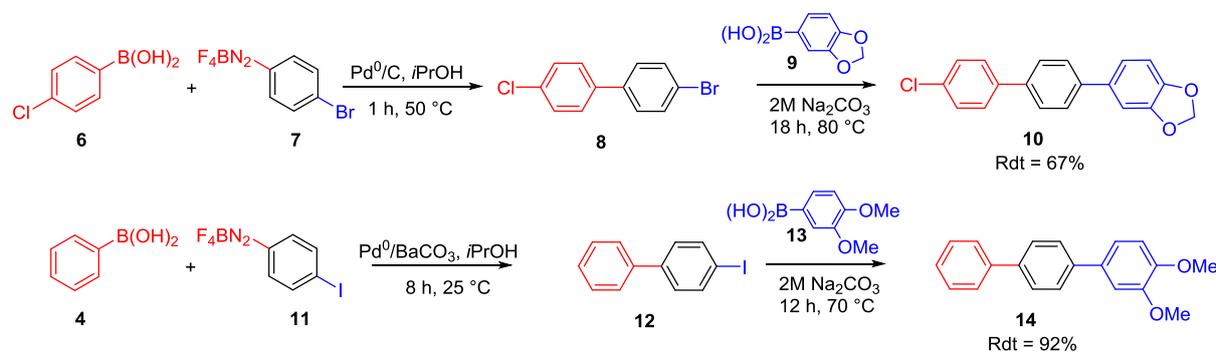


Schéma 4 : Synthèse de terphenyles « one-pot » par double Suzuki

^[3] Gruber, M.; Chouzier, S.; Koehler, K.; Djakovitch, L. *Appl. Catal. A Gen.*, **2004**, 265, 161-169

^[4] a) Felpin, F.-X.; Fouquet, E. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 863-868; b) Taylor, R. H.; Felpin, F.-X. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2911-2914; c) Felpin, F.-X.; Fouquet, E. *ChemSusChem.*, **2008**, 1, 718-724.

Les conditions expérimentales décrites sont relativement simples à mettre en œuvre et ne nécessitent pas l'usage de conditions anhydres. Dans le cas du couplage avec du Pd⁰/C, ce dernier est recyclable par simple filtration en fin de réaction, tandis que le Pd⁰/BaCO₃ ne peut être recyclé à cause de la dégradation du support dans le milieu réactionnel.

1.2. Approche faisant intervenir au moins deux réactions avec plusieurs mécanismes différents

En 2000, Genêt *et al* ont été les premiers à exploiter la réactivité du palladium supporté pour des réactions impliquant une séquence de Heck-hydrogénation.^[5] Les auteurs ont décrit le couplage entre un sel d'aryldiazonium (**15**) et un vinylphosphonate (**16**) conduisant à l'intermédiaire (**17**). Le milieu réactionnel a été placé sous atmosphère d'hydrogène afin de permettre la formation du réactif de Wadsworth-Emmons (**18**). La réaction a été catalysée par du palladium supporté sur du carbonate de calcium [Pd⁰/CaCO₃] dans du méthanol et a permis d'obtenir (**18**) avec 83% de rendement sur les deux étapes (Schéma 5).

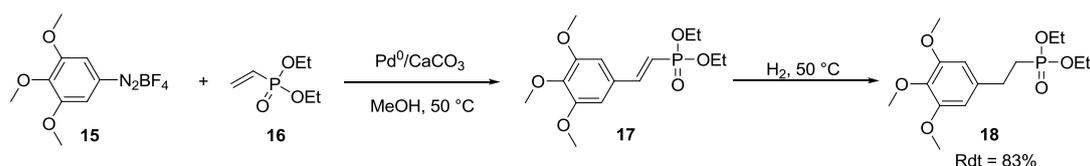


Schéma 5: Préparation du réactif de Wadsworth-Emmons par réaction tandem Heck/hydrogénation

Une séquence réactionnelle de Heck-hydrogénation a également été réalisée en 2004 par Djakovitch *et al.*^[3] Dans leurs travaux, les auteurs ont utilisés une faible charge de palladium supporté sur du charbon [Pd^{II}/C ; 0.1 mol%] comme catalyseur multitâche dans la NMP pour la synthèse du biphenyle (**21**) avec de très bon rendement (Schéma 6).

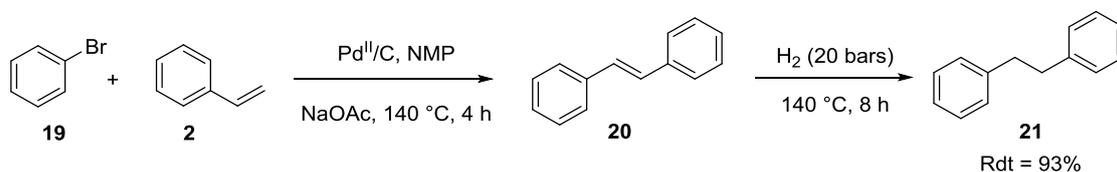


Schéma 6 : Réaction de Heck/réduction avec du Pd^{II}/C comme catalyseur multitâche

Les tests de recyclage montrent une forte désactivation du catalyseur après le premier cycle catalytique due à la réduction par l'hydrogène du palladium II en 0 et à l'agglomération des nanoparticules de palladium sur le charbon.

^[5] Brunner, H.; Le Cousturier de Courcy, N.; Genet, J.-P. *Synlett*, **2000**, 201-204

En 2007, Corma *et al* ont décrit la synthèse d'une fragrance à partir d'une réaction « one-pot » de Heck-hydrogénation.^[6] Après avoir utilisé plusieurs sources hétérogène de palladium, les auteurs ont sélectionnés du palladium supporté sur de l'oxyde de titane [Pd⁰/TiO₂] comme catalyseur le plus efficace pour la synthèse du 4-(*p*-methoxyphenyl)butan-2-one (**25**). Ce dernier, a été isolé avec de très bon rendement (Schéma 7).

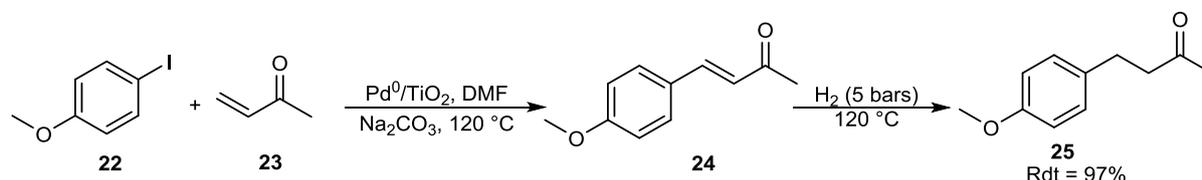


Schéma 7: Synthèse du 4-(*p*-methoxyphenyl)butan-2-one via une réaction de Heck-hydrogénation

La synthèse de la fragrance (**25**) a également été obtenue *via* un système catalytique utilisant du palladium immobilisé au sein d'un liquide ionique par l'équipe de Gómez.^[7]

Djakovitch *et al* ont décrit la préparation d'indoles et de benzofuranes par du palladium supporté sur de la zéolite [Pd/NaY] *via* deux réactions cascade de Sonogashira- cyclisation (Schéma 8).^[8]

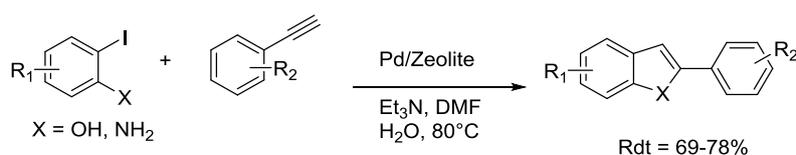


Schéma 8 : Préparation d'indoles et de benzofuranes par réaction tandem de Sonogashira-cyclisation

Pu *et al* ont décrit des réactions « one-pot » asymétriques catalysées par un complexe de ruthénium hétérogène.^[9] Les auteurs ont utilisé un complexe polymérique binol-binap (**Cat.1**) comme catalyseur (Schéma 9) pour des réactions tandem asymétrique (Schéma 10) impliquant l'addition d'un diethylzinc sur la fonction aldéhyde et l'hydrogénation de la fonction cétone du composé (**26**).

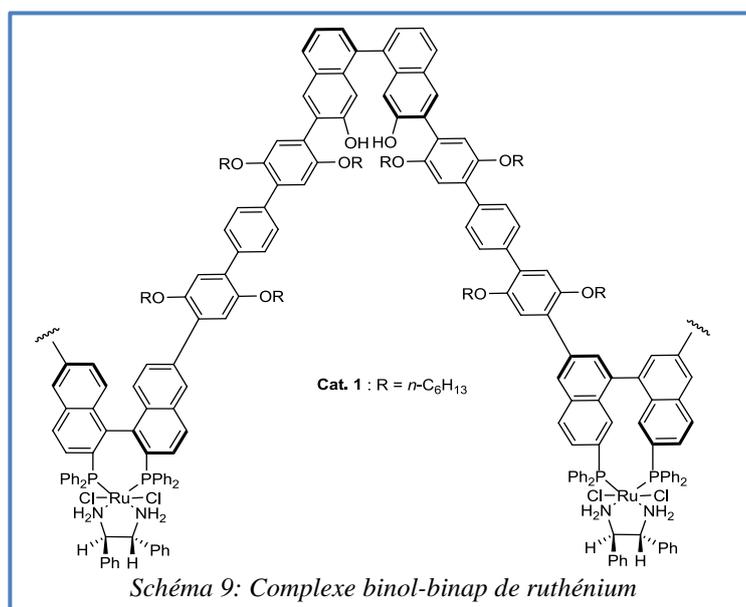


Schéma 9: Complexe binol-binap de ruthénium

^[6] Climent, M.-J.; Corma, A.; Iborra, S.; Mifsud, M. *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 1949-1954

^[7] Jansat, S.; Durad, J.; Favier, I.; Malbosc, F.; Pradel, C.; Teuma, E.; Gómez, M. *ChemCatChem*, **2009**, 1, 244-246

^[8] Djakovitch, L.; Rollet, P. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1782-1792

^[9] Yu, H.-B.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 6500-6501

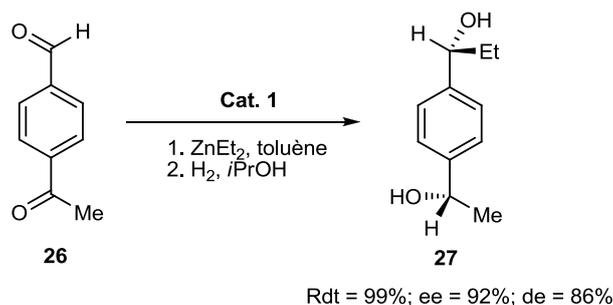


Schéma 10 : Réaction asymétrique catalysée par un complexe de ruthénium chiral **Cat.1**

Ce catalyseur a permis d'obtenir (**27**) avec de très bon rendement et d'excellents excès énantiomériques. De plus, après une simple précipitation et filtration le catalyseur peut être recyclé avec une légère perte de la diastéréosélectivité pour l'étape d'hydrogénation (78% contre 86%).

Corma et Zhang ont décrit l'utilisation de nanoparticules d'or supportées sur de l'oxyde de zirconium ou l'oxyde de cérium [Au/ZrO₂ ou Au/CeO₂] dans des réactions trois composants entre la 2-ethynylaniline (**28**), l'aldéhyde (**29**) et l'amine (**30**). L'indole (**31**) a été isolé avec 75% de rendement (Schéma 11).^[10]

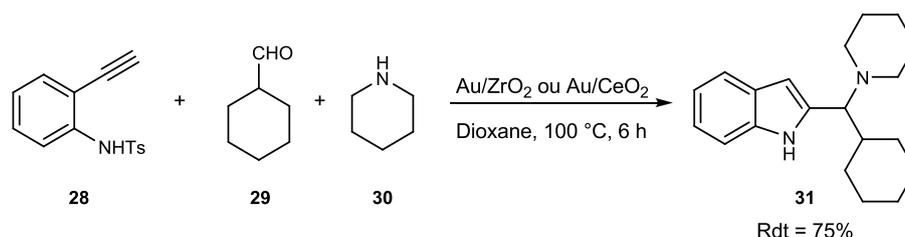


Schéma 11: Synthèse d'indole par Corma et al

Le mécanisme réactionnel implique l'alkynylation des ions iminium par l'activation de la liaison C-H suivie d'une cyclisation réductrice. Après trois cycles successifs de recyclage, l'activité du catalyseur diminue d'environ 20%. Plus récemment, Corma *et al* ont utilisés du cuivre supportés sur des MOFs (metal organic frameworks) comme catalyseur hétérogène pour des réactions « one-pot » trois composants de couplage-cyclisation entre une amine (**30**), une aldéhyde (**32**) et un alcyne (**33**). La propargylamine (**34**) a été obtenu avec 71% de rendement (Schéma 12).^[11]

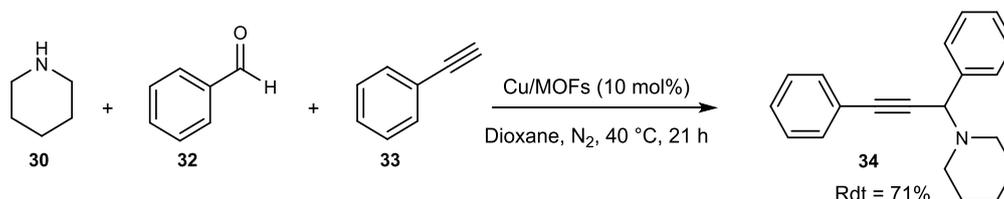


Schéma 12 : Synthèse de propargylamine à partir d'une réaction « one-pot » trois composants

^[10] Zhang, X.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4358-4361

^[11] Luz, I.; Llabrés i Xamena, F.X.; Corma, A. *J. Catal.*, **2012**, 285, 285-291

Lipshutz *et al* ont décrit des réactions « one-pot » de transfert de diazo/click catalysées par du Cu/C pour la synthèse de 1,2,3-triazoles avec d'excellents rendements.^[12] L'azoture (**37**) a été préparé *in-situ* à partir de l'amine (**35**) *via* un transfert de diazo réalisé à partir de l'azoture (**36**). Une fois la réaction de transfert totale, l'alcyne (**38**) et la triéthylamine ont été additionnés. Après 18 h d'agitation à température ambiante, le triazole (**39**) a été obtenu avec 91% de rendement (*Schéma 13*). Ce catalyseur est recyclable et conserve une bonne activité après deux réutilisations (86% après la 2^e réutilisation contre 91% après la 1^{ère} utilisation).

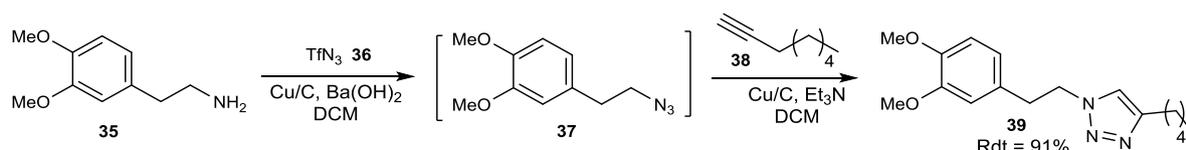


Schéma 13 : Synthèse de 1,2,3-triazole à partir d'une réaction tandem de transfert diazo/ « click »

Une nouvelle stratégie de synthèse a été développée par Cao *et al* permettant d'obtenir, *via* une réaction « one-pot » catalysée par de l'iridium supporté sur de l'oxyde de titane [Ir/TiO₂], des quinolines à partir de nitrobenzène et d'alcool aliphatique dans des conditions douces (*Schéma 14*).^[13] Cette stratégie de synthèse est basée sur la capacité de l'iridium à catalyser des transformations organiques incluant des réactions déshydrogénations et des transferts d'hydrogènes.^[14]

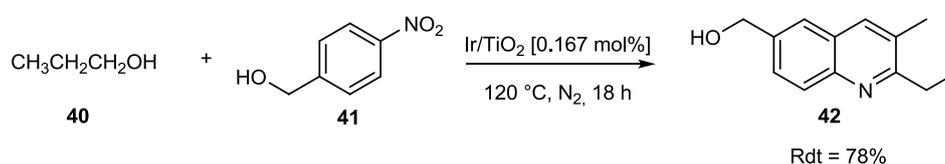


Schéma 14 : Synthèse de quinolines catalysées par Ir/TiO₂

La grande dispersité des nanoparticules d'iridium sur la surface acidifiée d'oxyde de titane est nécessaire à la synthèse des quinolines. Les auteurs ont réalisés de nombreux exemples confirmant ainsi l'efficacité de ce catalyseur vis-à-vis de différents groupements fonctionnels pour cette séquence réactionnelle.

Récemment, Corma *et al* ont décrit l'utilisation de palladium supporté (soit sur du charbon, sur de l'oxyde de cérium, sur de l'oxyde de titane ou sur de l'oxyde de magnésium) comme catalyseur pour la préparation de styrylguanidines *via* une réaction tandem de couplage C-N et C-C.^[15] Les auteurs ont comparé l'activité des différents catalyseurs de palladium hétérogène et ont observé que le Pd/MgO et

^[12] Lee, C.-T.; Huang, S.; Lipshutz, B. H. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 3139-3142

^[13] He, L.; Wang, J.-Q.; Gong, Y.; Liu, Y.-M.; Cao, Y.; He, H.-Y.; Fan, K.-N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 10216-10220.

^[14] Oro, L. A.; Claver, C. *Iridium complexes in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

^[15] Grirrane, A.; Garcia, H.; Corma, A.; Álvarez, E. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 14964-14938

le Pd/C permettaient d'obtenir des résultats similaires entre eux, et meilleurs que les autres catalyseurs. A partir des conditions optimales, la *p*-iodoaniline (**43**), le carbodiimide (**44**) et le vinylsilane (**45**) ont été mis en présence du Pd/MgO, fluorure de potassium dans du DMF sous atmosphère d'argon à 130 °C pendant 10 h. Le produit (**47**) a été obtenu avec 70% de rendement. De plus, la recyclabilité du catalyseur a été étudiée par les auteurs. Après la première réaction, le catalyseur a été récupéré par filtration et réutilisé dans une seconde réaction tandem. Les auteurs ont observé une activité similaire pour le catalyseur recyclé. Néanmoins il est nécessaire d'ajuster le temps de réaction afin de conserver de bon rendement (*Schéma 15*).

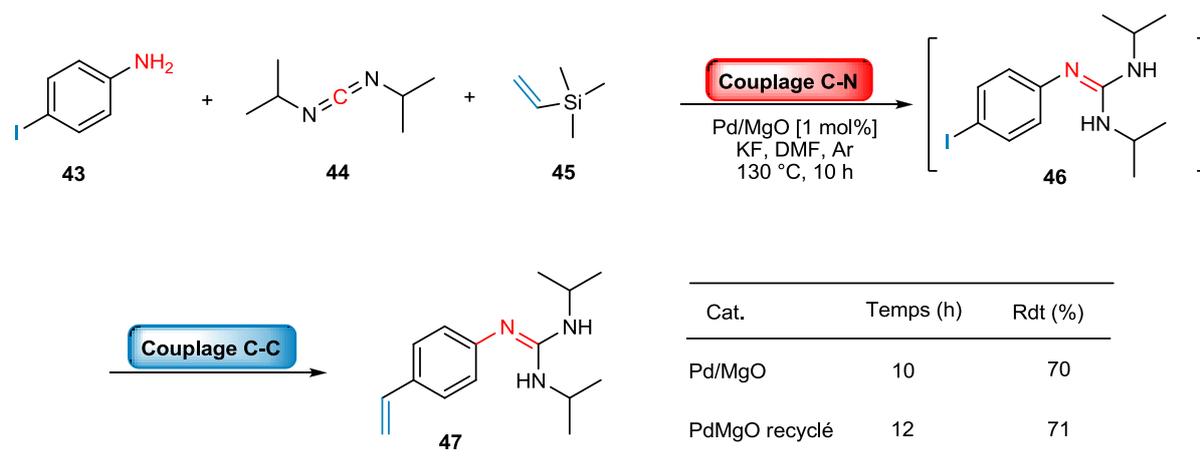


Schéma 15 : Synthèse de styrylguanidine par Corma et al

Dans le domaine de la chimie hétérocyclique, l'équipe du Pr. Felpin a décrit de nombreuses applications du catalyseur multi-tâche Pd/C permettant la synthèse d'oxindoles^[16], de quinolones^[17] et d'isoquinolones^[18] *via* trois réactions tandem de Heck-Réduction-Cyclisation (HRC). Cette stratégie a été décrite pour la première fois par l'équipe en 2009 pour la synthèse d'oxindoles.^[16a] La méthodologie développée utilise du Pd/C comme catalyseur, ce dernier étant généré *in-situ* à partir d'acétate de palladium et de charbon dans du méthanol. L'acrylate et le sel d'aryldiazonium ont été mis en présence d'acétate de palladium et du charbon dans du méthanol à 40 °C entre 15-90 min, selon les réactifs utilisés ; puis le milieu réactionnel a été mis sous atmosphère d'hydrogène à 40 °C pendant 24 h afin de permettre dans un premier temps la réduction (de l'oléfine et du groupement nitro) puis la cyclisation (*Schéma 16*).

^[16] a) Felpin, F.-X.; Ibaguren, O.; Nassar-Hardy, L.; Fouquet, E. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1349-1352; b) Ibaguren, O.; Zakri, C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 5071-5074.

^[17] Felpin, F.-X.; Coste, J.; Zakri, C.; Fouquet, E. *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 7238-7245

^[18] Laudien, J.; Fouquet, E.; Zakri, C.; Felpin, F.-X. *Synlett* **2010**, 10, 1539-1543

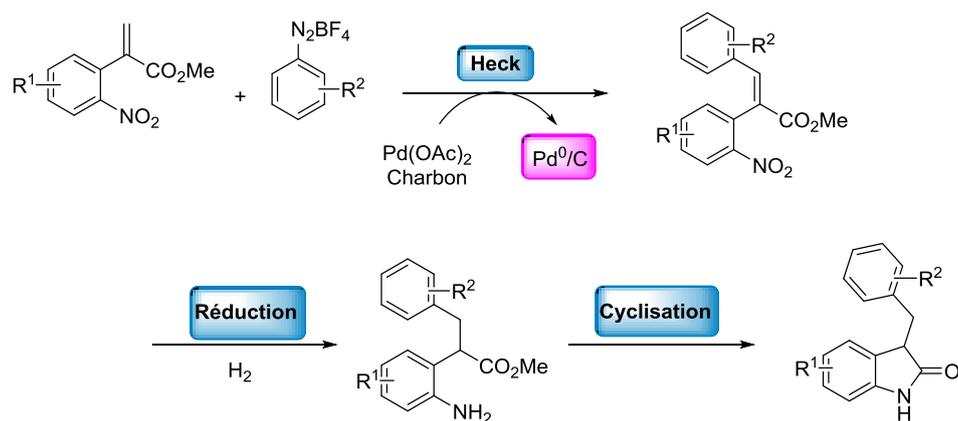
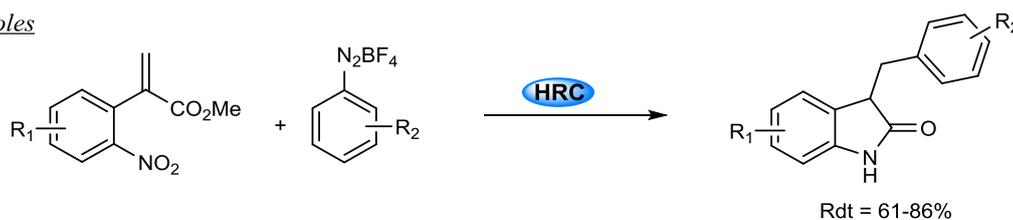


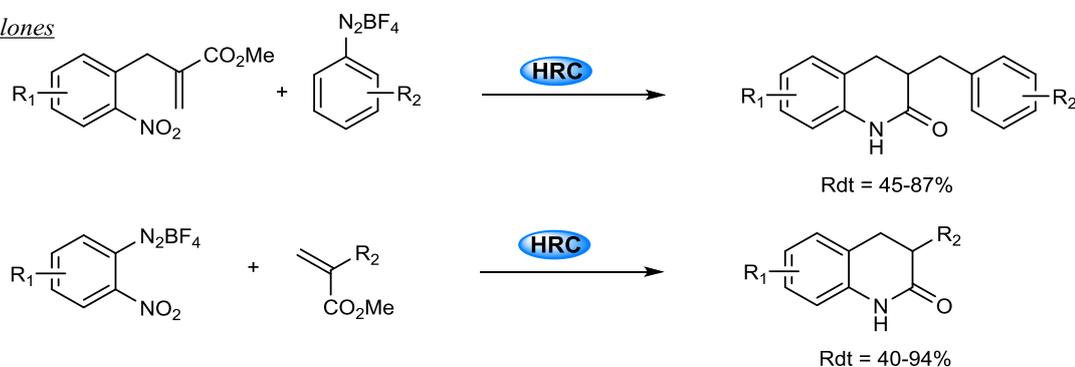
Schéma 16: Stratégie générale de l'approche HRC appliquée à la synthèse d'oxindole

Les conditions décrites sont relativement douces, et ne nécessitent pas l'utilisation d'additifs (base et ligand). L'absence de base pour la réaction de Heck a été rendu possible par l'utilisation des sels d'aryldiazoniums qui sont très réactifs.^[19] Ainsi, plusieurs oxindoles, quinolones et isoquinolones ont été synthétisés par cette stratégie, avec de bons rendements (Schéma 17).

Oxindoles



Quinolones



Isoquinolones

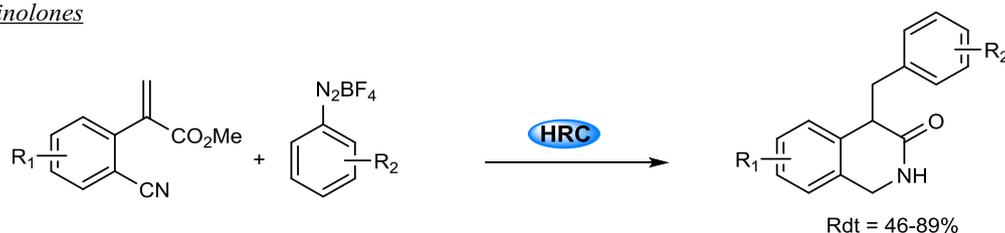


Schéma 17 : Synthèse d'oxindoles, de quinolones et d'isoquinolones par HRC

^[19] Revues sur les sels de diazonium, voir: a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Manas, M. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4622-4643; b) Bonin, H.; Fouquet, E.; Felpin, F.- X. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 3063-3084; c) Felpin, F.- X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2815-2831

La réactivité des sels d'aryldiazonium a été très exploitée au sein de l'équipe notamment pour des réactions « one-pot » de Suzuki- réduction.^[20] Le sel d'aryldiazonium (**48**) et l'acide boronique (**49**) ont été mis en présence de palladium supporté sur du carbonate de baryum [Pd⁰/BaCO₃; 2 mol%] afin de réaliser le couplage de Suzuki et la réduction dans des conditions douces (sans ajout de base ni de ligand). Cette approche a permis la synthèse du précurseur (**51**) puis d'accéder à l'acaricide (**52**) après trois étapes supplémentaires (*Schéma 18*).

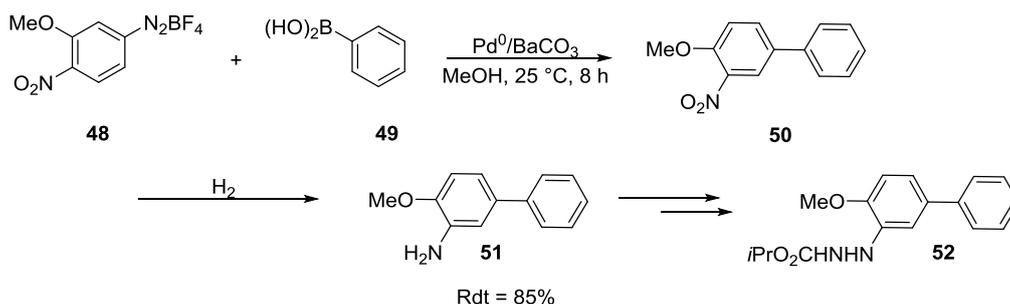


Schéma 18: Synthèse du bifénazate (52) via une réaction tandem de Suzuki- réduction

Les réactions « one-pot » catalysées par un seul complexe métallique hétérogène reste peu commode car ne prend pas en compte la spécificité du métal vis-à-vis des réactions étudiées. Dans cette optique, les réactions « one-pot » catalysées par deux ou plusieurs complexes métalliques semblent offrir une plus grande opportunité pour la synthèse d'hétérocycles.

^[20] Felpin, F.-X.; Fouquet, E. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 863-868.

Chapitre 2 :

Catalyse hétérogène multimétallique

La catalyse hétérogène multimétallique offre la possibilité d'exploiter la spécificité des deux (ou plus) métaux de transition pour réaliser plusieurs transformations « one-pot » chimiquement différentes.

En 2002, Chung *et al* ont décrit l'utilisation de catalyseur bimétallique hétérogène Pd-Co supporté sur de la silice pour des réactions « one-pot » d'alkylation allylique et réaction de Pauson-Khand afin de former des énones bi- et tricycliques.^[21] Les nanoparticules Pd-Co ont été obtenues après réduction et imprégnation de l'acétate de palladium sur la silice^[22], les nanoparticules Pd/SiO₂ formées ont été mis en présence d'une solution colloïdale de cobalt, cette dernière étant obtenu par décomposition du cobalt octacarbonyle (*Figure 1*).^[23]

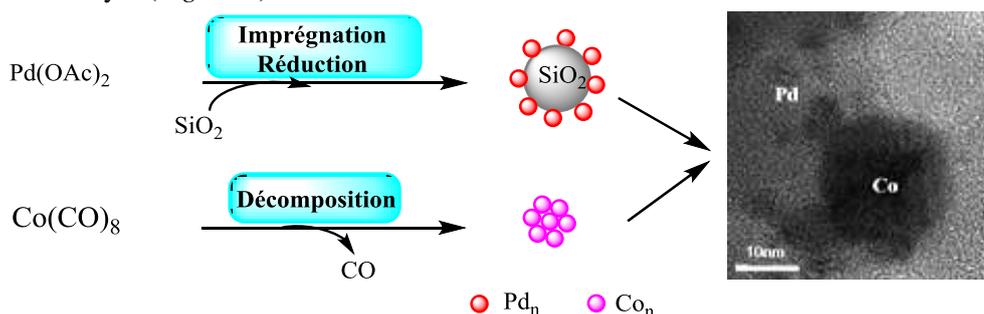


Figure 1 : Synthèse et reproduction de la micrographie HRMET des nanoparticules Pd-Co/Si obtenues par Chung *et al*^[21]

Les auteurs ont étudié l'activité catalytique et la recyclabilité des nanoparticules supportées. Ainsi, les produits (**53**) et (**54**) ont été mis en présence du catalyseur [Pd-Co/SiO₂; 44 mol% de Co et 1.7 mol% de Pd] et d'hydrure de sodium à 130 °C pendant 18 h sous pression de CO (10 atm) pour conduire à la formation du composé bicyclique (**55**) avec 84% de rendement. De même, une énone tricyclique (**58**) a été obtenue avec un bon rendement (*Schéma 19*). Le catalyseur Pd-Co/SiO₂ présente une bonne stabilité et une bonne compatibilité avec plusieurs groupes fonctionnels tels que les esters, amines et cétones. Néanmoins, ce catalyseur possède une faible recyclabilité à cause d'un leaching important du palladium.

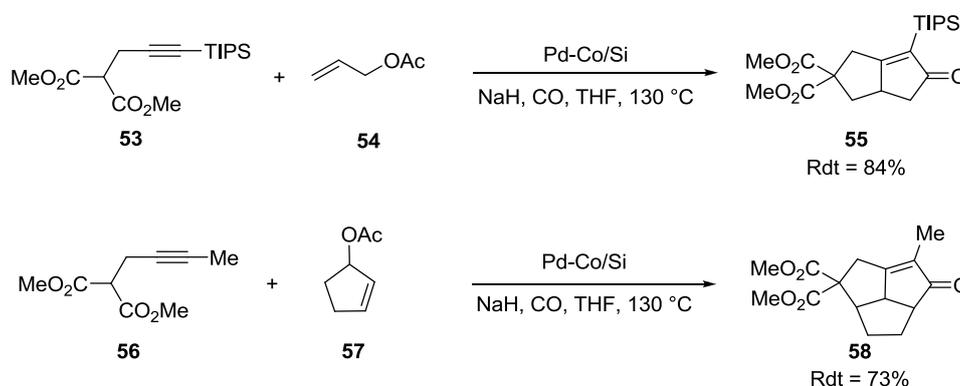


Schéma 19 : Réaction séquentielle d'alkylation allylique et Pauson-Khand catalysée par Pd-Co/SiO₂

^[21] Park, K. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4361-4363

^[22] Horváth, A.; Beck, A.; Sárkány, A.; Gucci, L. *Solid State Ionics*, **2002**, 148, 219-225

^[23] Kim, S.-W.; Son, S. U.; Chung, Y. K.; Hyeon, T. *Chem. Commun.*, **2001**, 2212-2213

Choudary *et al* ont étudié les réactions « one-pot » de Heck- dihydroxylation asymétriques d'oléfines.^[24] Les auteurs ont préparé un catalyseur bimétallique (**Cat. 2**) palladium-osmium supporté sur de la silice fonctionnalisée par un motif alcaloïde bis-cinchona (*Schéma 20*).^[24^a] La silice a été préparée par réaction du 4-(9-*O*-dihydroquinidiny)-1-(9-*O*-quinidiny)phthalazine^[25] avec du 3-mercaptopropyltriméthoxysilane en présence d'AIBN, comme initiateur de radicaux, dans du chloroforme afin de permettre de lier le palladium et le cobalt respectivement au support par l'espaceur mercaptopropyle et à l'alcaloïde modifié.

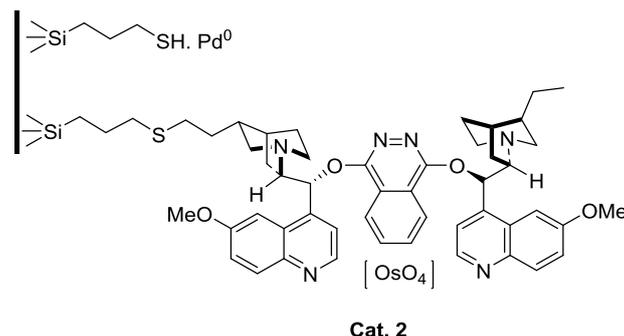


Schéma 20 : Catalyseur bimétallique Pd-Os/Si préparé par Choudary et al

Ce catalyseur (**Cat. 2**) possède une bonne activité et a permis d'obtenir le diol (**61**) avec un très bon rendement et un bon excès énantiomérique (*Schéma 21*).

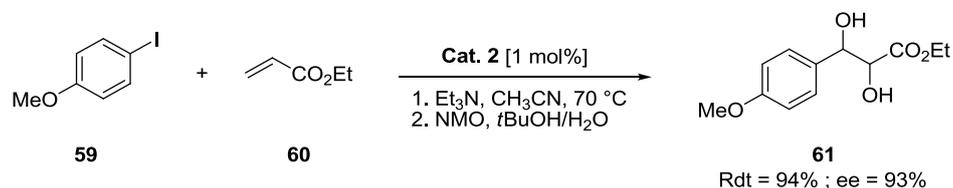


Schéma 21: Réaction « one-pot » de Heck- dihydroxylation asymétrique (NMO = N-méthylmorpholine N-oxyde)

Cependant, les essais de recyclabilité du catalyseur (**Cat. 2**) montrent un leaching important de l'osmium. Ce phénomène peut être expliqué par le fait que l'osmium est lié de manière non covalente au support. En conséquence, le catalyseur conserve une bonne activité pour le couplage de Heck et une activité décroissante pour l'étape de dihydroxylation. Afin de contourner ce problème, les auteurs ont proposés de rajouter du tétraoxyde d'osmium [OsO₄ ; 0.3 mol%] lors des cycles suivants. Une autre solution envisageable par les auteurs a été d'utiliser la technique de stabilisation par un contre-ion ; ils

^[24] a) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Jyothi, K.; Kumar, N. S.; Kantam, M. L. *Chem. Commun.* **2002**, 586-587; b) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Madhi, S.; Kantam, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4619-4623; c) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Madhi, S.; Kantam, M. L. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1736-1746; d) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Madhi, S.; Kantam, M. L. *Topics Catal.* **2004**, 29, 183-187; e) Choudary, B. M.; Jyothi, K.; Roy, M.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1471-1480.

^[25] Han, H.; Janda, K. D. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1527-1530

ont alors choisi les doubles couches d'hydroxyde (LDH : Layered Double Hydroxides) comme support.^[24b]

Les LDH font partie d'une classe de matériaux, inhabituelles dans la chimie de l'état solide, constituées en alternance d'une couche de cations métalliques et une couche d'anions métalliques, cette dernière étant faiblement liée et souvent échangeable. Ces matériaux, sont de plus en plus utilisés en catalyse.^[26] Dans leurs travaux, Choudary *et al* ont échangé les anions bivalent du OsO_4^{2-} et du PdCl_4^{2-} sur la surface saturée d'ions chlorure du LDH [composé de $\text{Mg}_{1-x}\text{Al}_x(\text{OH})_2\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$ avec $x = 0.25$], pour former le bimétallique Pd-Os/LDH. Ce catalyseur a permis la synthèse de diol *via* une réaction de Heck- dihydroxylation asymétrique avec de très bon rendement et de très bon excès énantiomérique. L'iodobenzène (**62**), le styrène (**2**) ont été mis en présence de la triéthylamine et du catalyseur [Pd-Os/LDH ; 1 mol%], puis le milieu réactionnel a été laissé sous agitation pendant 8 h à 70 °C afin d'obtenir le *trans*-stilbene (**64**). Une fois cette première étape totale, un ligand chiral le 1,4-bis(9-*O*-dihydroquinidiny)phthalazine [(DHQD)₂PHAL ; 1 mol%] et du NMO dans un mélange *t*BuOH/H₂O (5/1 ; v/v) ont été ajoutés au milieu réactionnel afin de permettre l'étape de dihydroxylation asymétrique conduisant ainsi à la formation du diol (**65**) avec un rendement de 91% et un très bon excès énantiomérique (Schéma 22).

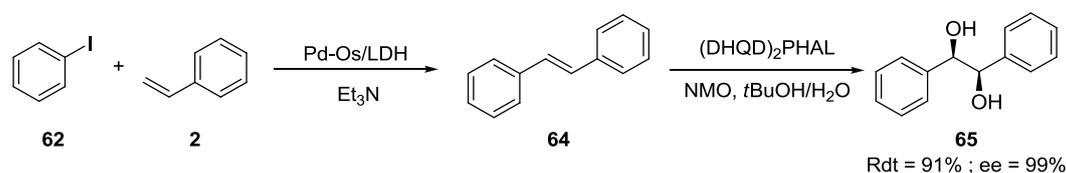


Schéma 22 : Réaction tandem de Heck/ dihydroxylation asymétrique catalysée par du Pd-Os/LDH

A titre comparatif, Choudhary *et al* ont décrit l'utilisation d'oxyde de magnésium comme support pour la préparation du catalyseur bimétallique Pd-Os/MgO. Cependant, les résultats obtenus en terme de rendement et d'excès énantiomérique sont inférieurs à ceux obtenus avec le catalyseur bimétallique supporté par du LDH (Schéma 23).^[27]

^[26] a) Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Rahman, A.; Reddy, C. V.; Rao, K. K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 763-766; b) Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Kavita, B.; Reddy, C. V., Rao, K. K.; Figueras, F. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3555-3558.

^[27] Choudary, B. M.; Jyothi, K.; Roy, M.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1471-1480

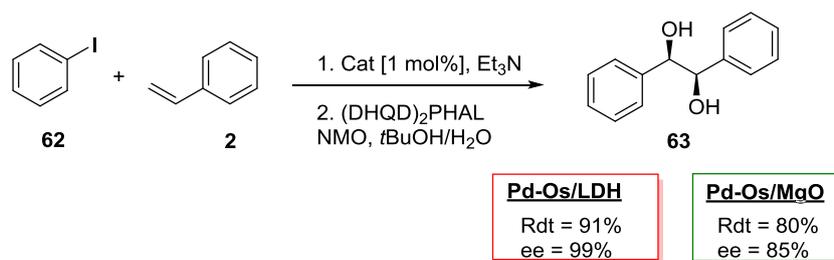


Schéma 23 : Réaction tandem de Heck/ dihydroxylation asymétrique catalysée par Pd-Os/LDH et Pd-Os/MgO

Néanmoins, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de NMO, composé couteux et hygroscopique, est problématique pour une procédure à faible coût. Dans cette optique, les auteurs ont utilisé une stratégie basée sur le transfert d'électron *via* le système NMM (*N*-méthylmorpholine)/WO₄²⁻/ H₂O₂. Le composé halogéné (**62**) et l'oléfine (**66**) ont été mis en présence du catalyseur trimétallique [Pd-Os-W/LDH ; 1 mol%] et le milieu réactionnel a été laissé sous agitation à 70 °C pendant 8 h. Une fois la réaction de Heck achevée, le ligand chiral [L* = (DHQD)₂PHAL] et la NMM, dans un mélange *t*BuOH/H₂O, ont été additionnés. La NMM, présent en quantité catalytique, a été oxydée en NMO par l'ajout de H₂O₂ catalysé par le tungsten présent à la surface du LDH. Ainsi, la synthèse « one-pot » du diol chiral (**67**) a été réalisée avec de très bon excès énantiomérique et de bon rendement (Schéma 24).

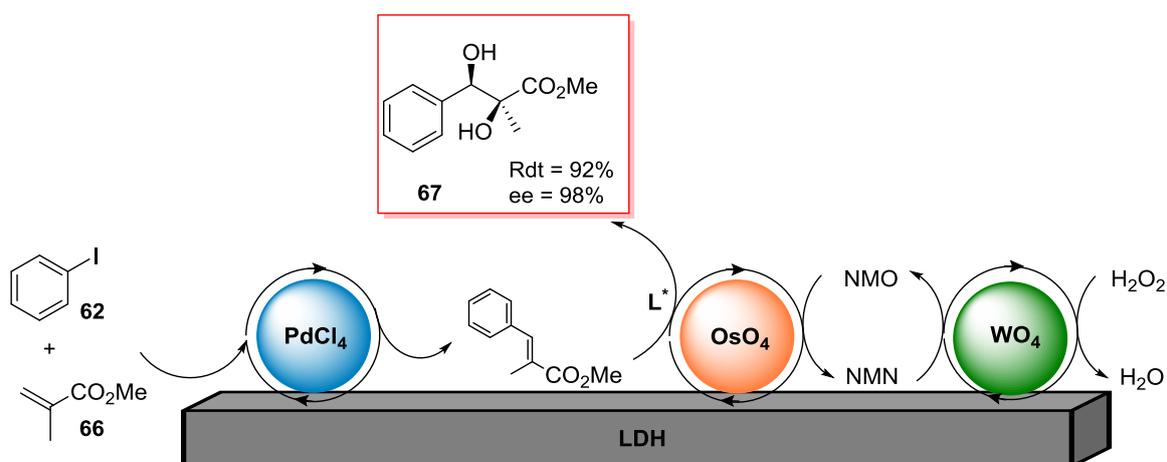


Schéma 24 : Cycle catalytique de la réaction « one-pot » de Heck- dihydroxylation asymétrique catalysée par un complexe trimétallique Pd-Os-W/LDH

Les auteurs ont également montré dans ces travaux le faible leaching des métaux ; le catalyseur conserve une bonne activité jusqu'à cinq réutilisations. Cette procédure a été appliquée à la synthèse de composé possédant une activité pharmacologique comme par exemple le diltiazem.^[24c] Ce dernier est un inhibiteur calcique principalement prescrit dans le cas d'hypertension et d'angine de poitrine. Parmi les quatre isomères possible, seul le (2S, 3S) a une activité vasodilatatrice ; l'intermédiaire clé de la synthèse est le diol chiral (2R, 3S)-2,3-dihydroxy-3-(4-méthoxyphényl)propionate (**69**) qui a été obtenu avec 99% d'excès énantiomérique *via* la stratégie précédente (Schéma 25).

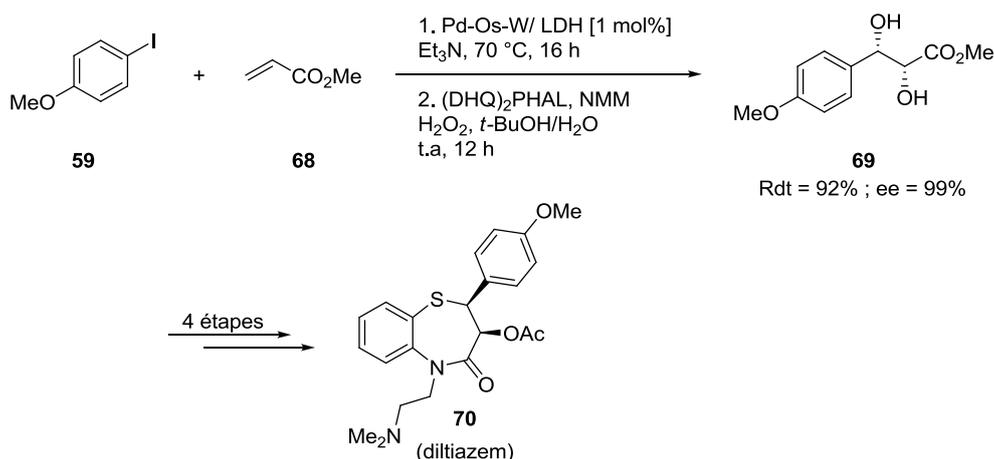


Schéma 25 : Synthèse du diltiazem (70) via une réaction cascade de Heck/dihydroxylation asymétrique

Lipshutz *et al* ont utilisé un catalyseur bimétallique Cu-Ni/C pour développer des réactions « one-pot » de click-amination.^[28] La réaction de cycloaddition [3+2] a été réalisée à partir du bromoacétylène (71) et de l'azoture de *n*-octyle (72) dans du dioxane à 80 °C pendant 6 h puis la réaction d'amination a été réalisée en additionnant au milieu réactionnel un ligand phosphine (DPPF : diphenylphosphine ferrocène), une base (lithium *tert*-butoxide) et d'un agent réducteur (DIBAL-H) puis la morpholine a été ajoutée afin de permettre la formation du produit (73) avec 54% de rendement (Schéma 26).

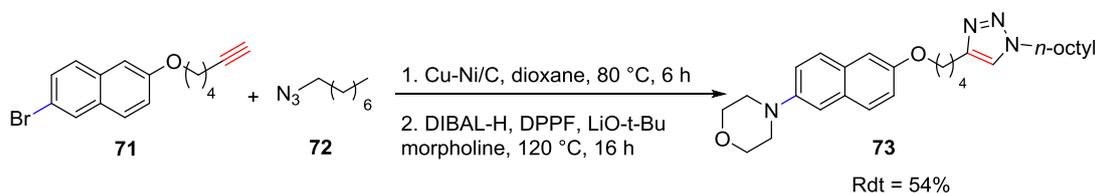


Schéma 26 : Réaction tandem de click/amination développée par Lipshutz *et al*

Un cas particulier de la catalyse multimétallique impliquant un catalyseur hétérogène (palladium supporté sur charbon) et un catalyseur homogène (iodure de cuivre) a été très étudié par Pal *et al*.^[29] Les auteurs ont réalisé de nombreux travaux concernant la synthèse d'hétérocycles *via* cette stratégie. Ils ont décrit pour la première fois la synthèse de benzofuranes substitués dans l'eau en présence de Pd/C- CuI comme catalyseur et d'une amine chirale, la (*S*)-prolinol (Schéma 27).^[29a]

^[28] Lipshutz, B. H.; Nihan, D. M.; Vinogradova, E.; Taft, B. R. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4279-4282

^[29] a) Pal, M.; Subramanian, V.; Yeleswarapu, K. R. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8221-8225; b) Pal, M.; Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Dager, I. *Synlett*, **2004**, 11, 1965-1969; c) Layek, M.; Lakshmi, U.; Kalita, D.; Barange, D. K.; Islam, A.; Mukkanti, K.; Pal, M. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2009**, 5, 1-9; d) Pal, M. *Synlett*, **2009**, 18, 2896-2912

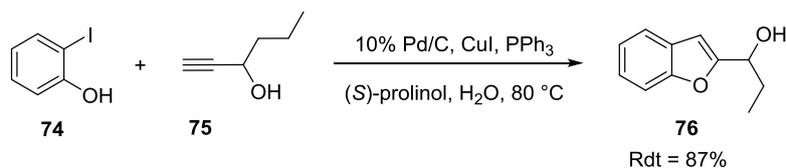


Schéma 27 : Synthèse de 2-substitué benzofuranes via réaction « one-pot » de Sonogashira-cyclisation

Ces résultats montrent que le Pd/C -CuI catalyse de manière efficace la formation des liaisons C-C en présence du (S)-prolinol dans l'eau. Cependant, l'utilisation d'une base chirale onéreuse apparaît comme un inconvénient pour cette méthodologie notamment pour une synthèse à grande échelle. L'utilisation de 2-aminoéthanol apparaît comme une alternative moins coûteuse. La procédure a donc été modifiée pour la synthèse d'indoles substitués.^[29b,c] Ainsi, la réaction « one-pot » de Sonogashira-cyclisation 5-endodig a été réalisée à partir de la 2-iodoaniline (77) et l'alcyne terminal dans l'eau, en présence du Pd/C- CuI comme catalyseur, PPh₃ et de l'aminoéthanol à 80 °C (Schéma 28).

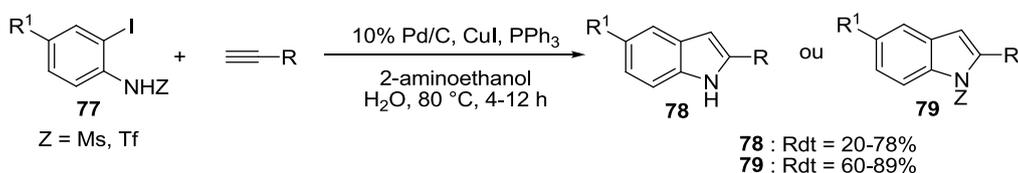


Schéma 28 : Synthèse d'indole via une réaction « one-pot » de Sonogashira-cyclisation

Lorsque la réaction a été réalisée en présence de trifluoroacétyle comme groupement protecteur, l'indole déprotégé (78) a été directement obtenu avec des rendements moyens. En revanche, le groupement mésyle a permis d'obtenir différents indoles (79) protégés avec de très bon rendement. La méthodologie développée est simple, efficace et ne requiert pas l'utilisation de réactifs et de catalyseurs coûteux. En 2009, cette méthodologie a donc été étendue à la synthèse d'hétérocycles (Schéma 29).^[29d]

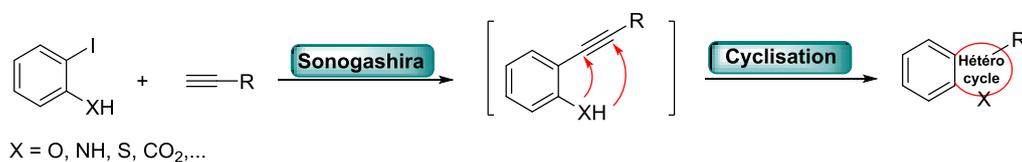


Schéma 29 : Stratégie de la méthodologie développée par Pal et al pour la synthèse d'hétérocycles

L'isocoumarine (82) a été synthétisé dans l'éthanol à partir d'acide *o*-iodobenzoïque (80) et de l'alcyne (81) en présence de Pd/C-CuI comme catalyseur, de triéthylamine et de triphénylphosphine avec 78% de rendement (Schéma 30).^[30]

^[30] Kundu, N. G.; Pal, M.; Nandi, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 561-568

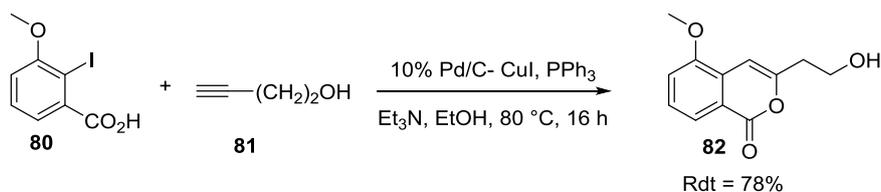


Schéma 30 : Synthèse d'isocoumarines par Pal et al

Les étapes d'optimisation réalisées en présence de 1,4-dioxane comme solvant, ont conduit à isoler des phthalides comme produits majoritaire. Cette donnée a été exploitée et a permis la synthèse du produit (**85**) à partir d'acide 2-bromobenzoïque (**83**) avec un rendement de 66% (*Schéma 31*).

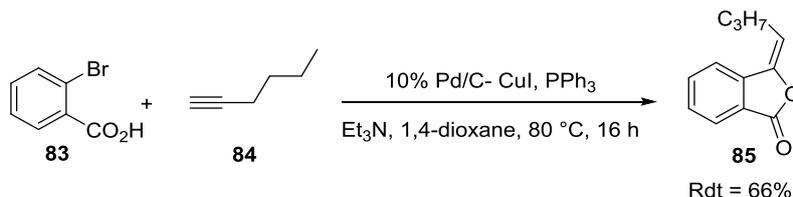


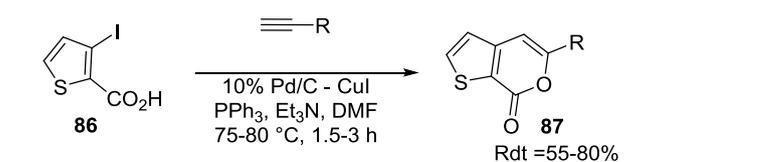
Schéma 31 : Synthèse de phthalides via une réaction « one-pot » de Sonogashira/cyclisation

De nombreux autres composés hétérocycliques ont été synthétisés *via* cette méthodologie avec de bons rendements (*Schéma 32*). Les thienopyranones^[31] (**87**) et les isoquinolones (**89**) sont des classes de composés présentant une activité anti-tumorales et peuvent être obtenus à partir de l'acide 3-iodothiophene 2-carboxylique (**86**) et de l'azoture 2-iodobenzoyl (**88**) respectivement, avec de bons rendements. De même, les furoquinolines (**91**) possèdent une activité pharmacologique et peuvent être synthétisées *via* cette méthodologie avec une bonne régio-sélectivité et de bons rendements. Une variété de pyrroloquinolines^[32] (**93**) a également été synthétisée avec de bons rendements.

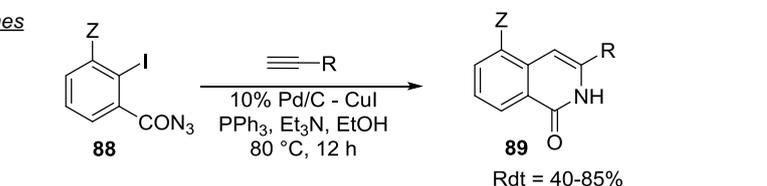
^[31] Raju, S.; Batchu, V. R.; Swamy, N. K.; Dev, R. V.; Sreekanth, B. R.; Babu, J. M.; Vyas, K.; Humar, P. R.; Mukkanti, K.; Annamalai, P.; Pal, M. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 9554-9570

^[32] Layek, M.; Gajare, V.; Kalita, D.; Islam, A.; Mukkanti, K.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 3867-3871

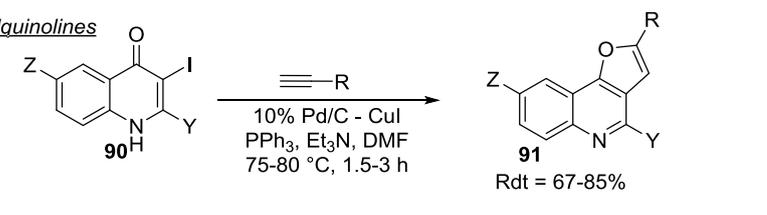
Thieno[2,3-c]pyran-7-ones



Isoquinolones



Euro[3,2-c]quinolines



Pyrrolo[3,2,1-ij]quinolines

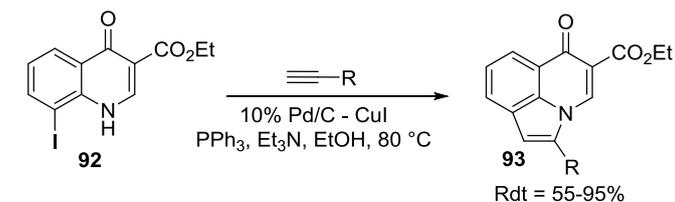


Schéma 32: Synthèse d'hétérocycles via une réaction cascade de Sonogashira/cyclisation

Les catalyseurs hétérogènes multimétalliques à base de métaux de transition représentent une nouvelle classe de catalyseurs offrant de multiples opportunités pour le développement de procédures complexes en accord avec la chimie verte. L'intérêt de ce concept a été validé par plusieurs groupes de recherche au cours de ces dernières années. En effet, cette procédure permet : (i) de réduire le nombre de manipulations, (ii) de limiter la production des déchets, (iii) de diminuer le facteur temps et coût, (vi) de recycler le catalyseur par simple filtration en fin de réaction.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons les différentes méthodes décrites dans la littérature permettant d'accéder à ces catalyseurs.

Chapitre 3 :

Préparation de catalyseurs multimétalliques à base de métaux de transition

L'étude des agrégats bimétalliques à base de métaux de transitions a attiré l'attention des chercheurs, aussi bien en recherche fondamentale que dans les sciences appliquées comme en catalyse, depuis de nombreuses années. Cet intérêt est lié au fait que les agrégats possèdent des propriétés très différentes de celles du métal massif. Par ailleurs, la diminution de taille provoque une augmentation du rapport surface sur volume. La proportion d'atomes en surface augmente donc par rapport aux atomes de volume à mesure que la taille des particules diminue (*Figure 2*).

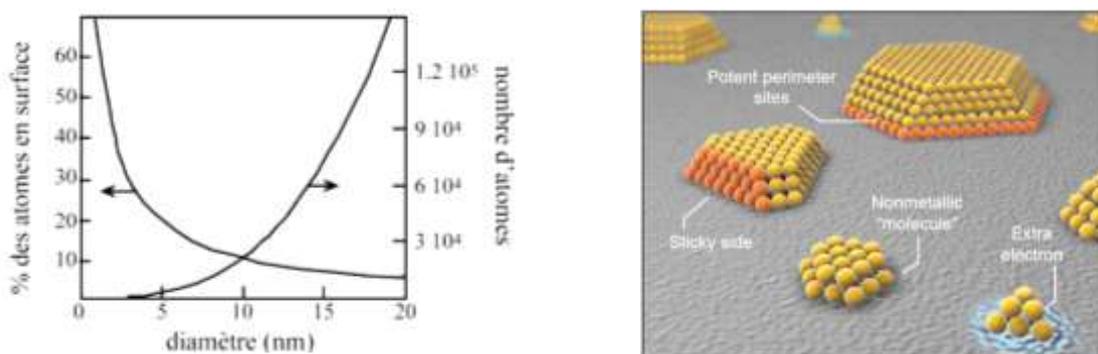


Figure 2 : Evolution du rapport atomes surface/ atomes cœur en fonction de la taille des particules (à gauche) et quelques exemples de morphologie adoptée par des agrégats de petite dimension (à droite)

Les très petites particules présentent des morphologies singulières. Elles présentent un grand nombre d'atomes de faible coordination en surface. Ces atomes sont très réactifs (*Figure 2*). Cela rend les agrégats de petites dimensions des candidats très prometteurs pour les applications en catalyse.^[33]

3.1. Stabilisation des nanoparticules colloïdales

Les agrégats métalliques formés en solution sont très instables : ils tendent à coalescer et à précipiter. D'une manière générale, il existe toujours des forces attractives à longue distance (forces de London) entre les particules colloïdales. Pour les stabiliser, il est nécessaire qu'il y ait entre les particules des répulsions à longue distance qui soient au moins aussi fortes que les forces attractives et dans un domaine de distance comparable. Ces conditions peuvent être remplies *via* principalement deux types de stabilisation : la stabilisation électrostatique et stérique.

Dans le cas d'une stabilisation électrostatique, une quantité d'électrolyte ajoutée à la solution colloïdale a pour effet de conférer à chaque nanoparticule une charge électrique. Il se forme à la surface des particules une double couche électrostatique composée par les ions positifs et négatifs de l'électrolyte. La présence de cette couche entraîne une répulsion électrostatique entre les particules qui les empêche de se rencontrer.

^[33] Rao, C. N. R.; Cheetham, A. K. *J. Mater. Chem.* **2001**, 11, 2887-2894.

Dans le cas de la stabilisation stérique, il s'agit d'une barrière physique qui empêche les agrégats de se rapprocher les uns des autres. Cette barrière peut être formée soit par un polymère organique soluble soit par un support. Les particules colloïdales sont liées aux macromolécules qui s'accrochent à leur surface (greffage ou adsorption physique). Les forces attractives entre les particules diminuent du fait que l'extension spatiale des molécules de polymère, même avec un poids moléculaire modeste, est comparable ou plus grande que le domaine d'attraction des forces de London entre les particules.

Les polymères organiques les plus couramment utilisés sont les alcools polyvinyliques (PVA), polyvinylpyrrolidinone (PVP) et éther polyvinylique (PVE). Les supports peuvent être rugueux comme, par exemple, les membranes en zéolithe, en nafion ou poreux, comme par exemple les oxydes (alumine, silice) ou les charbons.

Enfin, il est possible de combiner les effets de stabilisation de type électrostatique et stérique.

3.2. Préparation de nanoparticules bimétalliques

Les systèmes bimétalliques de dimension nanométrique, offrent une vaste gamme de propriétés nouvelles, étendant ainsi potentiellement les applications déjà nombreuses des nanoparticules monométalliques. Cependant, en raison de la complexité des processus mis en jeu au cours de leur préparation, il est en générale difficile de maîtriser la synthèse d'agrégats contenant deux métaux différents.

La réduction simultanée de deux précurseurs métalliques peut conduire à la formation d'alliage ou à des clusters ségrégués (*Figure 3*).^[34] La structure finale des nanoparticules dépend de plusieurs facteurs : (i) le potentiel oxydo-réduction plus communément appelé potentiel redox des précurseurs métalliques, (ii) la cinétique de réduction des précurseurs et (iii) l'énergie de surface entre les deux métaux.

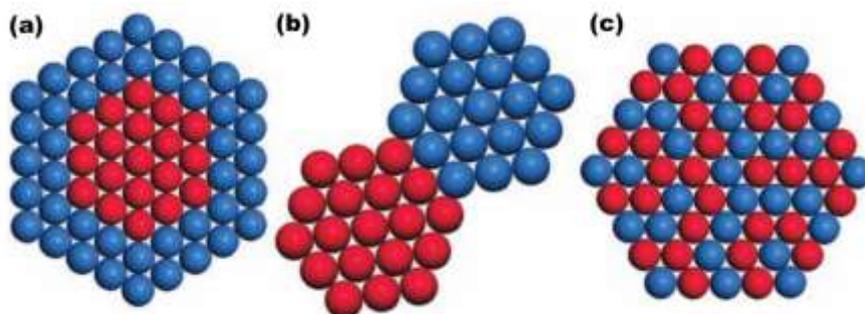


Figure 3: Différentes structures des nanoparticules bimétalliques; (a) « core-shell », (b) ségréguée et (c) alliage

^[34] Ferrando, R.; Jellinek, J.; Johnston, R. L. *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 845

Les structures core-shell (*Figure 3a*) peuvent être obtenues lorsque l'un des métaux est réduit en premier formant ainsi le cœur de la structure tandis que le second métal va diffuser à la surface et nucléer préférentiellement sur les nanoparticules déjà formées, conduisant alors à la formation de la coquille. Les structures ségréguées (*Figure 3b*) peuvent se former lors d'une différence d'énergie de surface importante entre les deux métaux entraînant alors des phénomènes de croissance individuelle. La réduction simultanée de précurseurs métalliques peut également conduire à la formation d'alliages intimes avec un arrangement ordonné des deux éléments (*Figure 3c*) ou une solution solide dans lesquels l'alternance des atomes est aléatoire. Les règles de Hume-Rothery^[35] indiquent les conditions nécessaires à la formation d'un alliage homogène avec solubilité totale à l'état solide: (i) les éléments constituant l'alliage doivent avoir la même structure cristallographique ; (ii) les atomes doivent avoir une taille voisine, la différence entre leurs rayons ne doit pas excéder 15% ; (iii) la valence des deux éléments doit être identique ; (iv) le soluté et le solvant doivent posséder une électronégativité similaire.

Les techniques classiques de synthèse des nanoparticules monométalliques peuvent être transposées à la synthèse des nanoparticules bimétalliques.^[36] Pour préparer les nanoparticules bimétalliques, on peut partir soit de sels métalliques commerciaux soit de précurseurs organométalliques.

3.2.1. Réduction de sels inorganiques commerciaux

Les méthodes de synthèse de nanoparticules monométalliques les plus utilisées sont les synthèses réalisées à partir de sels inorganiques commerciaux. Elles sont simples à mettre en œuvre et peuvent être réalisées rapidement à l'échelle du laboratoire. Dans le cas de la préparation des nanoparticules bimétalliques, la réduction peut être réalisée soit de manière simultanée (on parle alors de « co-réduction ») soit de manière successive. Dans ce dernier cas de figure, la synthèse conduit systématiquement à la formation de nanoparticules ségréguées.

3.2.1.1. Co-réduction

Cette approche a été largement décrite dans la littérature. Elle consiste à mettre en solution les précurseurs métalliques et à les réduire simultanément à l'aide d'un agent réducteur. La réduction peut être initiée soit par voie chimique, par radiolyse ou par photochimie et par ultrasons (*Figure 4*).

^[35] Van Nostrand, "Hume-Rothery rules". *Van Nostrand's Scientific Encyclopedia*, John Wiley & Sons, Inc., 2002.

^[36] (a) Roucoux, A. ; Schulz, J. ; Patin, H. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3757-3778 ; (b) Wang, D. S. ; Xie, T. ; Peng, Q. ; Li, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4016-4022; (c) Sau, T. K.; Rogach, A. L. *Adv. Mater.* **2010**, 22, 1781-1804.

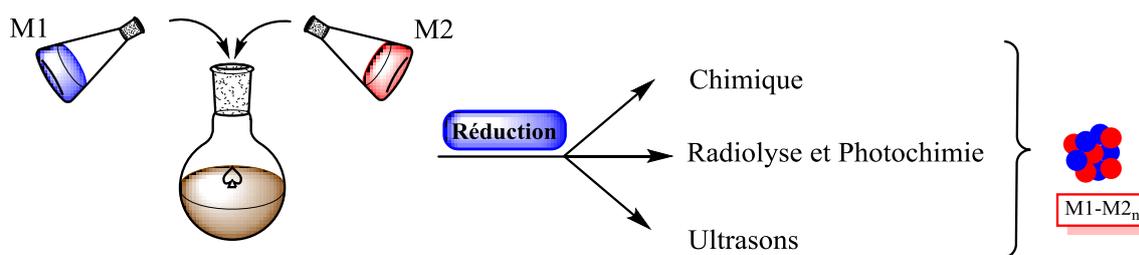


Figure 4 : Schéma représentant le principe de la co-réduction

Nous décrivons ci-après quelques exemples de synthèse développées ces dernières années pour élaborer des nanoparticules bimétalliques.

✓ Approche chimique

La réduction des précurseurs métalliques peut être réalisée en utilisant des agents réducteurs classiques tels que l'urée, NaOH, Na_2CO_3 , hydrazine, etc. L'agent réducteur est choisi en fonction de son potentiel redox par rapport aux métaux à réduire.

Par exemple, Khashab *et al* ont décrit la synthèse de nanoparticules bimétalliques Pd-Au, par co-réduction des précurseurs métalliques (K_2PdCl_4 / HAuCl_4). Ces nanoparticules bimétalliques ont été utilisées comme catalyseur homogène pour des réactions de couplages de Heck et de Suzuki-Miyaura.^[37] Les caractérisations structurales par MET, HRMET et EDX ont mis en évidence la formation de nanoparticules sphériques. Au sein des particules, les métaux sont intimement alliés. (Figure 5).

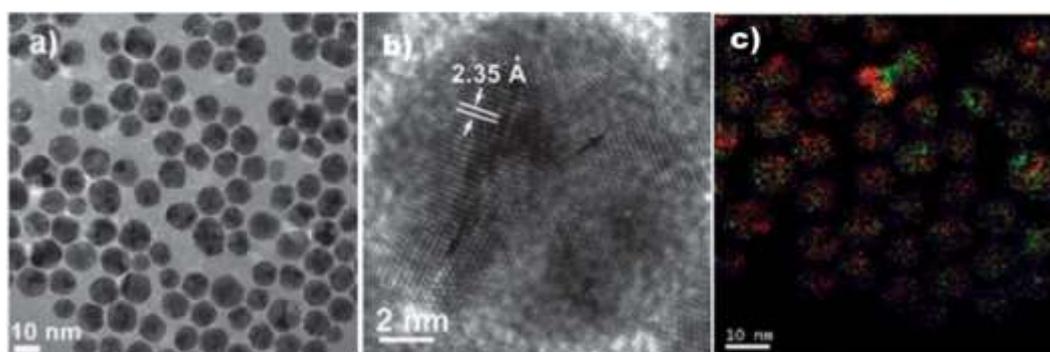


Figure 5 : Reproduction des micrographies a) MET, b) HRMET, c) cartographie chimique (l'or représenté en rouge et le palladium en vert) des alliages Pd-Au^[37]

^[37] Song, H. M.; Moosa, B. A.; Khashab, N. M. *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22, 15953-15959

En utilisant d'autres agents réducteurs (NaBH_4 ^[38], THPC^[39], urée^[40], etc) de nombreux clusters bimétalliques à base de palladium, de tailles et de morphologies variables, ont été préparés en solution ou sur des supports. En introduisant des agents structurants dans le milieu réactionnel, la morphologie des alliages peut être modifiée : les alliages peuvent adopter la forme de bâtonnets, d'étoiles...^[41]

✓ Approche polyol

L'approche polyol est une alternative aux synthèses se produisant en phase aqueuse. Les polyols ont une polarité élevée permettant de solubiliser les sels inorganiques. Leurs points d'ébullition sont très élevés, ce qui permet d'accroître les cinétiques de réduction. La première étape de la synthèse est une étape de déshydratation des molécules polyols. Un aldéhyde se forme et initie la réduction des sels métalliques (*Schéma 33*).

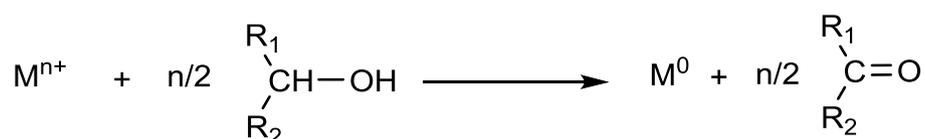


Schéma 33 : Principe de réduction d'un sel métallique à l'aide d'un alcool

Cette méthode a été utilisée par Gedanken *et al* pour la synthèse de nanoparticules core-shell Pd@Au dans l'éthylène glycol.^[42] Au cours de la synthèse une ségrégation systématique des deux métaux se produit. L'or étant plus noble que le palladium, il est réduit en premier. Le palladium va ensuite être réduit à la surface des nanoparticules d'or déjà formées conduisant à une structure core-shell (*Figure 6*).

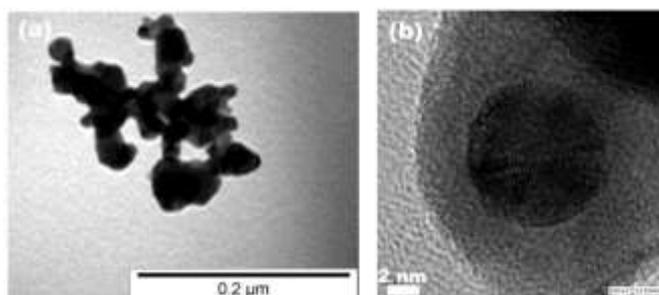


Figure 6 : Reproduction des micrographies des nanoparticules core-shell Pd@Au préparées par Gedanken et al^[42]; (a) en MET, (b) en HRMET

^[38] Chou, N. H.; Schaak, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7339-7345

^[39] Marx, S.; Krumeich, F.; Bäiker, A. *J. Phys. Chem. C.*, **2011**, 115, 8195-8205

^[40] a) El Kooli, N.; Delannoy, L.; Louis, C. *J. Catal.*, **2013**, 297, 79-92 ; b) Hugon, A.; Delannoy, L.; Krafft, J.-M.; Louis, C. *J. Phys. Chem. C*, **2010**, 114, 10823-10835; c) Zanella, R.; Giorgio, S.; Henry, C.R.; Louis, C. *J. Phys. Chem. B*, **2002**, 106, 7634-7642; d) Zanella, R.; Delannoy, L.; Louis, C. *Appl. Catal. A*, **2005**, 291, 62-72

^[41] Hong, J. W.; Lee, Y. W.; Kim, M.; Kang, S. W.; Han, S. W. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 2553-2555

^[42] Harpeness, R.; Gedanken, A. *Langmuir*, **2004**, 20, 3431-3434

Des procédures similaires ont été décrites pour la préparation de nanoparticules bimétalliques Pd-Ag^[43], Pd-Pt^[44], Pd-Au^[45], ou Pd-Ru^[46] stabilisés par du PVP. Le groupe de Schaak, a également utilisé cette méthode pour la synthèse de nanoparticules trimétalliques Au-Cu-Sn.^[47] Dans tous ces exemples, des alliages bimétalliques ont parfois été obtenus. Il semble que les différences de potentiels redox entre les deux métaux n'engendrent pas forcément une ségrégation. Les équilibres redox qui auraient dû privilégier dans un premier temps le métal le plus facilement réductible, ne sont pas assez rapides pour s'établir et la cinétique de formation de nanoparticules bimétalliques joue le rôle principal.

✓ Approche radiolytique

Les précurseurs métalliques peuvent également être réduits à l'aide des rayonnements. La réduction des ions métalliques se fait en plusieurs étapes. Il y a dans un premier temps excitation des molécules de solvant ou de soluté à laquelle un électron peut être arraché. Les espèces excitées ou bien les électrons arrachés vont ensuite réduire les ions métalliques. On différencie la radiolyse et la photochimie par l'énergie du rayonnement incident.

L'irradiation d'un milieu par un rayonnement très énergétique provoque l'excitation et l'ionisation des molécules qui le composent proportionnellement à la densité électronique des différents constituants. Pour une solution, la part de rayonnement absorbé par le solvant est de loin la plus importante. Dans le cas de la radiolyse de l'eau, les électrons sont arrachés aux molécules d'eau (*Schéma 34*). Ce sont les électrons e^-_{aq} et le radical OH^\bullet qui jouent le rôle le plus important. Le radical OH^\bullet est un radical oxydant ($E^0[OH^\bullet/H_2O] = +2.76$ V) tandis que les électrons solvatés sont de puissants réducteurs ($E^0[H_2O/e^-_{sol}] = -2.87$ V). Les radicaux OH^\bullet doivent être neutralisés pour éviter les réactions inverses d'oxydation. L'ajout d'un intercepteur de radicaux OH^\bullet , tel que du formiate ou un alcool secondaire (comme par exemple l'isopropanol $E^0[((CH_3)_2CO, H^+)/((CH_3)_2C^\bullet OH)] = -1.8$ V) permet de générer des radicaux qui participent également à la réduction.

^[43] a) Silvert, P.-Y.; Vijayakrishnan, P.; Vibert, P.; Herrera-Urbina, R.; Elhsissen, K. T. *Nanostruct. Mater.* **1996**, 7, 611-618; b) Kim, C.-H.; Lim, J.-S.; Choi, M.-B.; Kim, J.-K.; Song, S.-J. *J. Electrochem. Soc.*, **2010**, 157, E107-E110

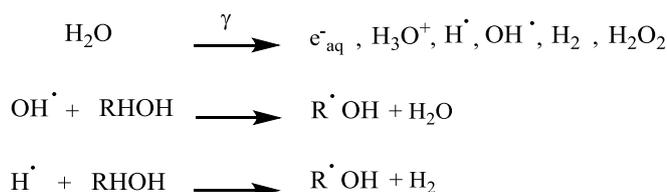
^[44] Yang, X.; Liu, H.; Zhong, H. *J. Mol. Catal. A.: Chem.* **1999**, 147, 55-62

^[45] Toshima, N.; Harada, M.; Yamazaki, Y.; Asakura, K. *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 9927-9933

^[46] Yu, Z.; Liao, S.; Xu, Y.; Yang, B.; Yu, D. *J. Mol. Catal. A.: Chem.* **1997**, 120, 247-255

^[47] Leonard, B. M.; Bhuvanesh, S. P.; Schaak, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7326-7327

1) Irradiation du solvant



2) Réduction du métal

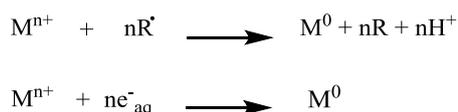


Schéma 34 : Première étapes de réduction des précurseurs métalliques par radiolyse

L'utilisation des rayonnements pour la préparation de solutions colloïdales présente de nombreux avantages comparés aux autres méthodes (par exemple la réduction des ions métalliques par des réactifs chimiques):

- ✓ Le fort pouvoir de pénétration des rayons γ , les effets du rayonnement sont exercés en tous point du milieu, ce qui permet d'obtenir une distribution homogène des réactifs et une mono-dispersité en taille des agrégats en fin de synthèse.
- ✓ La réduction se fait atome par atome permettant ainsi la formation de très petites particules (pourvu que l'on sache stopper à temps le processus d'agrégation) et la formation de particules bimétalliques alliées.^[48]
- ✓ L'absence de contamination par des molécules étrangères puisque le réducteur des ions métalliques est généré par le solvant lui-même.

De nombreux exemples de synthèse de nanoparticules bimétalliques par radiolyse sont répertoriés dans la littérature : Pd-Ag^[49], Ag-Pt^{[50],[51]}, Al-Ni^[52], Au-Pt^[53], Pt-Cu^[54], Pd-Au^{[55],[56]} En fonction des conditions de synthèse, l'irradiation des solutions conduit à des alliages ou à des particules ségréguées.

^[48] Henglein, A.; Meisel, D. *Langmuir*, **1998**, 14, 7392-7396

^[49] Remita, H.; Khatouri, J.; Tréguer, M.; Amblard, J.; Belloni, J. *Z. Phys. D*, **1997**, 40, 127-130

^[50] Doudna, C. M.; Bertino, M. F.; Blum, F. D.; Tokuhira, A. T.; Lahiri-Dey, D.; Chattopadhyay, S.; Terry, J. J. *Phys. Chem. B*, **2003**, 107, 2966-2970

^[51] Remita, S.; Mostafavi, M.; Delcourt, M. O. *Radiat. Phys. Chem.*, **1996**, 47, 275-279

^[52] Abedini, A.; Larki, F.; Saion, E. B.; Zakaria, A.; Hussein, M. Z. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2010**, 292, 361-366

^[53] Mirdamadi-Esfahani, M.; Mostafavi, M.; Keita, B.; Nadjo, L.; Kooyman, P.; Remita, H. *Gold Bulletin*, **2010**, 43, 49-56.

^[54] Kugai, J.; Kitagawa, R.; Seino, S.; Nakagawa, T.; Ohkubo, Y.; Natani, H.; Daimon, H.; Yamamoto, T. A. *Applied Catalysis A: General*, **2011**, 406, 43-50

^[55] Oh, S.-D.; Kim, M.-R.; Choi, S.-H.; Chun, J.-H.; Lee, K.-P.; Gopalan, A.; Hwang, C.-G.; Sang-Ho, K.; Hoon, O. J. *J. Ind. Eng. Chem.*, **2008**, 14, 687-692

^[56] Kim, S.-J.; Oh, S.-D.; Lee, S.; Choi, S.-H. *J. Ind. Eng. Chem.*, **2008**, 14, 449-456

Par exemple, Uzio *et al* ont préparé des nanoparticules Pd-Au à l'aide de cette approche (*Figure 7*).^[57]

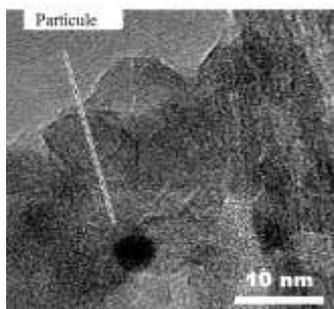


Figure 7 : Reproduction d'une micrographie MET d'une nanoparticules supportées Pd-Au/Al₂O₃.^[57]

En jouant sur la dose et le débit de dose d'irradiation, c'est-à-dire sur les cinétiques de réduction, des nanoparticules core-shell ou de véritable alliage ont été obtenus.^[57-58]

✓ Approche sonochimique

Il est également possible de produire en solution des nanoparticules par irradiation de solutions contenant les précurseurs métalliques par les ultrasons. Lorsque la solution est exposée aux ultrasons, il y a création d'un phénomène de cavitation qui a pour conséquence d'ioniser les molécules et de permettre la formation des radicaux. Cette approche a par exemple été utilisée pour former des nanoparticules bimétalliques en solution Pd-Au ou supportées Cu-Ni/C.^{[59],[28]}

3.2.1.2. Réduction successive

La réduction successive de précurseurs métalliques conduit à la préparation de nanoparticules core-shell. Schmid *et al* ont préparé, par exemple, des nanoparticules ségréguées Pd@Au stabilisées par un ligand de type triphénylphosphine trisulfonate (TPPTS) [P(*m*-C₆H₄SO₃Na)₃].^[60,61] Récemment, l'équipe de L. Prati a publié de nombreux résultats concernant la synthèse de nanoparticules bimétalliques Pd-Au à partir de la réduction successive des précurseurs métalliques par NaBH₄ et H₂.^[62] Cette synthèse conduit à la formation de nanoparticules bimétalliques sphériques avec une distribution en taille comprise entre 4-6 nm (*Figure 8*).

^[57] Redjala, T.; Remita, H.; Apostolescu, G.; Mostafavi, M.; Thomazeau, C.; Uzio, D. *Oil & Gas Science and Technology*, **2006**, 61, 789-797

^[58] Remita, H.; Etcheberry, A.; Belloni, J. *J. Phys. Chem. B*, **2003**, 107, 31-36

^[59] Mizukoshi, Y.; Okitsu, K.; Maeda, Y.; Yamamoto, T. A.; Oshima, R.; Nagata, Y. *J. Phys. Chem. B.*, **1997**, 101, 7033-7037

^[60] (a) Schmid, G.; West, H.; Malm, J.-O.; Bovin, J.-O.; Grenthe, C. *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 1099-1103; (b) Schmid, G.; Lehnert, A.; Malm, J. O.; Bovin, J.-O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 874-876

^[61] Mallik, K.; Mandal, M.; Pradhan, N.; Pal, T. *Nano Lett.*, **2001**, 1, 319-322

^[62] a) Bianchi, C. L.; Canton, P.; Dimitratos, N.; Porta, F.; Prati, L. *Catal. Today*, **2005**, 102-103, 203-212 ; b) Wang, D.; Villa, A.; Porta, F.; Su, D.; Prati, L. *Chem. Commun.*, **2006**, 1956-1958 ; c) Prati, L.; Villa, A.; Porta,

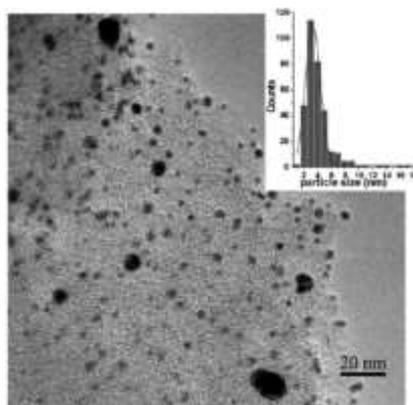


Figure 8 : Reproduction d'une micrographie MET des nanoparticules supportées Pd-Au/C^[62b]

Henglein a également synthétisé des nanoparticules trimétalliques Pd-Au-Ag par réduction successive des trois métaux afin d'obtenir nanoparticules trimétalliques Pd_{core}-Au_{shell}-Ag_{shell} avec une structure cœur-coquille.^[63]

3.2.2. Réduction à partir de complexes organométalliques

Pour élaborer des agrégats bimétalliques, il est également possible d'utiliser des complexes organométalliques comme source d'atomes. Dans ces complexes, les métaux sont généralement au degré d'oxydation 0, i.e. proche de l'état final que l'on veut atteindre. Il suffit donc d'un faible apport d'énergie au système pour rompre les liaisons métal-ligand et libérer les atomes métalliques en solution. Une simple activation thermique, un traitement sonochimique ou une irradiation photochimique permet de décomposer facilement les précurseurs. Les complexes à base de métaux acétylés [Pd(OAc)₂ / Au(OAc)₃] ont par exemple, tendance à se décomposer à haute température pour donner le métal correspondant et du monoxyde de carbone^[64] (Figure 9).

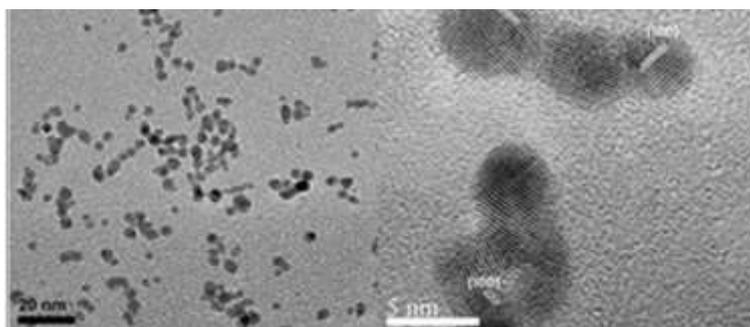


Figure 9 : Reproduction des micrographies MET des nanoparticules bimétalliques Pd-Au

F.; Wang, D.; Su, D. *Catal. Today*, **2007**, 122, 386-390 ; d) Dimitratos, N.; Villa, A.; Wang, D.; Porta, F.; Su, D.; Prati, L. *J. Catal.*, **2006**, 244, 113-121 ; e) Villa, A.; Wang, D.; Su, D.; Veith, G. M.; Prati, L. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, 12, 2183-2189

^[63] Henglein, A. *J. Phys. Chem. B*, **2000**, 29, 6683-6685

^[64] Yuan, X.; Sun, G.; Asakura, H.; Tanaka, T.; Chen, X.; Yuan, Y.; Laurency, G.; Kou, Y.; Dyson, P. J.; Yan, N. *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 1227-1234

Esumi *et al* ont développé une procédure originale pour la synthèse de bimétallique Ag-M (M = Pd, Pt) par photoréduction (lumière UV à 253.7 nm) des complexes de l'argent bis(oxalato)palladate ou de l'argent bis(oxalato)platinate.^[65]

3.3. Préparation de nanoparticules bimétalliques supportées

La synthèse des catalyseurs métalliques sur un support permet d'avoir une bonne activité, sélectivité et stabilité. De nombreux supports ont été reportés dans la littérature : charbon, silice, alumine ou oxyde. Les catalyseurs supportés peuvent être obtenus par différentes méthodes: imprégnation des nanoparticules sur le support, échange ionique ou par précipitation-dépôt.

L'imprégnation du support par les précurseurs métalliques est la méthode la plus simple à mettre en œuvre pour obtenir des nanoparticules supportées. Cette approche consiste à mettre le support et les sels métalliques en présence et à procéder à la réduction de ces derniers : (i) la solution colloïdale est préparée par réduction des sels métalliques, (ii) les nanoparticules sont imprégnées sur le support, (iii) la synthèse s'achève par des étapes de lavage et de séchage. La stabilisation sur le support est généralement stérique mais dans la majorité des cas, ce dernier peut être traité afin de fonctionnaliser la surface pour permettre un meilleur greffage des particules (*Figure 10*).

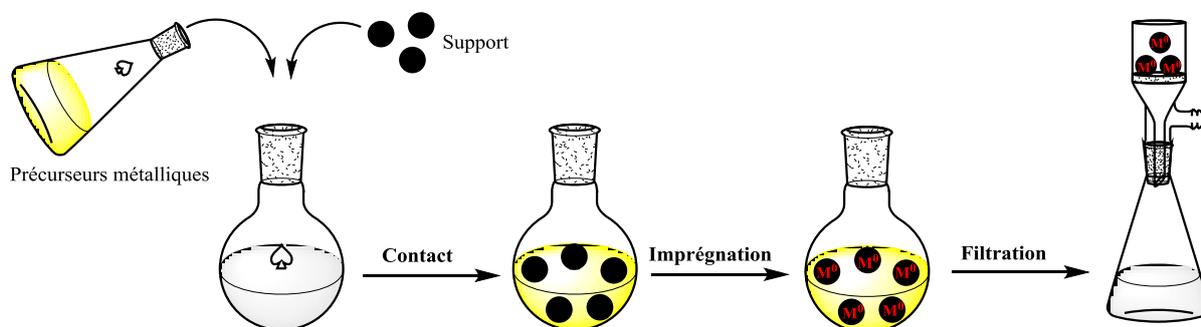


Figure 10 : Principe de la méthode d'imprégnation

Hutchings *et al* ont préparé des nanoparticules Pd-Au/C par cette approche.^[66] Les auteurs ont préparé une solution aqueuse contenant les précurseurs métalliques (HAuCl_4 et PdCl_2) et le charbon a été ajouté à la solution. La pâte obtenue a été séchée et calcinée pour permettre la réduction des ions métalliques. Les auteurs ont également synthétisé ce système bimétallique en deux étapes : une solution colloïdale Pd-Au stabilisée par du PVA a été préparée par réduction *via* NaBH_4 , puis les nanoparticules ont été mises en présence du support afin de permettre leur immobilisation. Ces deux

^[65] Esumi, K.; Torigoe, K. *Langmuir*, **1993**, 9, 1664-1667

^[66] Lopez-Sanchez, J.; Dimitratos, N.; Miedziak, P.; Ntainsua, E.; Edwards, J. K.; Morgan, D.; Carley, A. F.; Tiruvalam, R.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, 10, 1921-1930.

approches ont permis d'obtenir des nanoparticules supportées avec une distribution en taille relativement étroite (*Figure 11*).

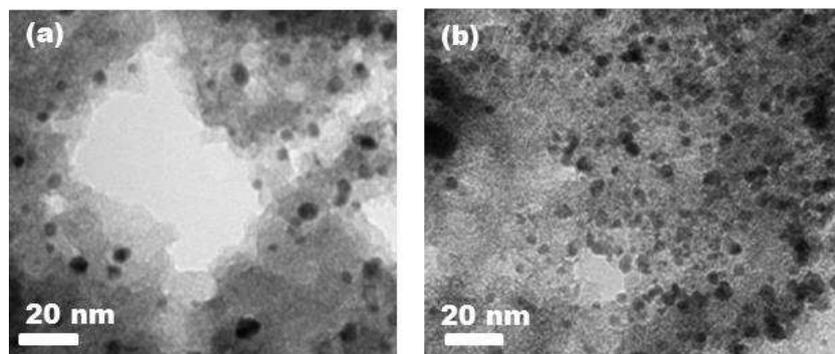


Figure 11: Reproduction de micrographies MET des particules Pd-Au/C préparées par Hutchings et al; (a) via la méthode d'imprégnation, (b) via la méthode de sol-immobilisation.^[66]

La synthèse de nombreux autres agrégats bimétalliques a été décrite *via* cette approche : Co-Se/C^[67], Pd-Co/C^[68], Pd-Cu/Al₂O₃^[69].

La préparation des nanoparticules supportées peut également être réalisée par échange ionique. Cette approche consiste au remplacement par des ions précurseurs des nanoparticules. Cet échange est suivi d'une étape de réduction. En général, dans ce cas de figure, les supports à base d'oxyde inorganiques tels qu'Al₂O₃, SiO₂, TiO₂ et MgO sont plus fréquemment utilisés. La synthèse de nanoparticules par cette approche permet de créer des interactions fortes entre le support et le précurseur. Afin d'atteindre des charges métalliques élevées le support doit être oxydé pour former à la surface des groupements OH capables d'échanger un proton avec le complexe métallique. Choudary *et al* ont synthétisé un bimétallique Pd-Os et un trimétallique Pd-Os-W supporté par du LDH *via* l'échange ionique entre les cations bivalents de métaux et les ions chlorure présent à la surface du LDH.^[24b]

Enfin, il est également possible d'obtenir les nanoparticules supportées par dépôt-précipitation. Cette approche s'applique plus particulièrement à la préparation de dépôt multimétallique. Un oxyde ou bien un sulfure métallique est précipité en présence du support. La précipitation peut se faire soit en modifiant le pH, la valence du précurseur métallique ou par ajout d'un réducteur. L'ensemble est ensuite rincé et séché avant de subir un traitement thermique pour permettre la formation de l'alliage. Il existe beaucoup de variante de ce procédé suivant l'alliage désiré. Des nanoparticules Pd-Au/TiO₂ ont été préparées par Hutchings *et al* *via* cette méthode (*Figure 12*).^[70]

^[67] Feng, Y.; He, T.; Alonso-Vante, N. *Chem. Mater.*, **2008**, 20, 26-28

^[68] Sales, E. A.; Oliveira de Souza, T.; Costa Santos, R.; Andrade, H. M. *Catal. Today*, **2005**, 107/108, 114-119

^[69] Wang, F.; Lu, G. *Int. J. Hydrogen Energ.*, **2010**, 35, 7253-7260

^[70] Miedziak, P. J.; He, Q.; Edwards, J. K.; Taylor, S. H.; Knight, D. W.; Tarbit, B.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J. *Catal. Today*, **2011**, 163, 47-54

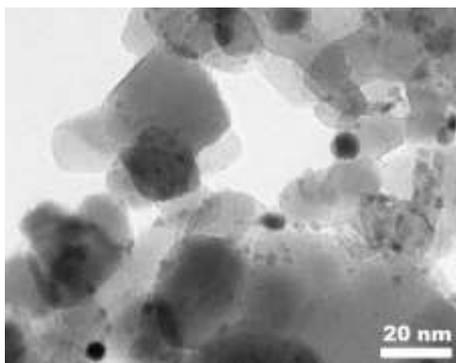


Figure 12 : Reproduction de micrographie MET de particules Pd-Au/TiO₂ synthétisées par Hutchings et al^[70]

Ce chapitre a permis de résumer les méthodes de synthèse permettant d'élaborer des catalyseurs multimétalliques. Les voies de synthèse les plus simples à mettre en œuvre sont celles basées sur l'utilisation de sels inorganiques comme source de métal en solution ; ce sont ces voies qui seront adoptées dans la suite de notre étude. La préparation des particules bi- ou trimétalliques va modifier les propriétés métalliques du palladium. Nous examinerons ces modifications dans les chapitres suivants par l'étude de l'activité catalytique de ces nouveaux matériaux.

Chapitre 4 :

Stabilisation des nanoparticules de palladium par formation d'alliage avec l'or. Application à la réaction de Sonogashira

Dans la chimie du palladium, l'équipe du Pr. Felpin a apporté sa contribution pour le développement de diverses méthodologies utilisant du palladium supporté sur du charbon pour la formation de liaisons C-C.^{[71],[4a-b], [16a], [17]} Cependant, nous avons observé que l'activité catalytique du Pd/C recyclé diminue rapidement, notamment pour des réactions de couplages telles que Heck, Sonogashira et Suzuki.

Ce phénomène, également observé par d'autres équipes de recherche, est principalement attribué à des modifications morphologiques importantes des nanoparticules de palladium à la surface du charbon.^[72]

Il est couramment admis que les réactions de couplage suivent un mécanisme qui s'accompagne d'un leaching du palladium sur le support pendant l'étape d'addition oxydante puis de re-précipitation sur le charbon après l'élimination réductrice (*Figure 13*).^{[73], [74]}

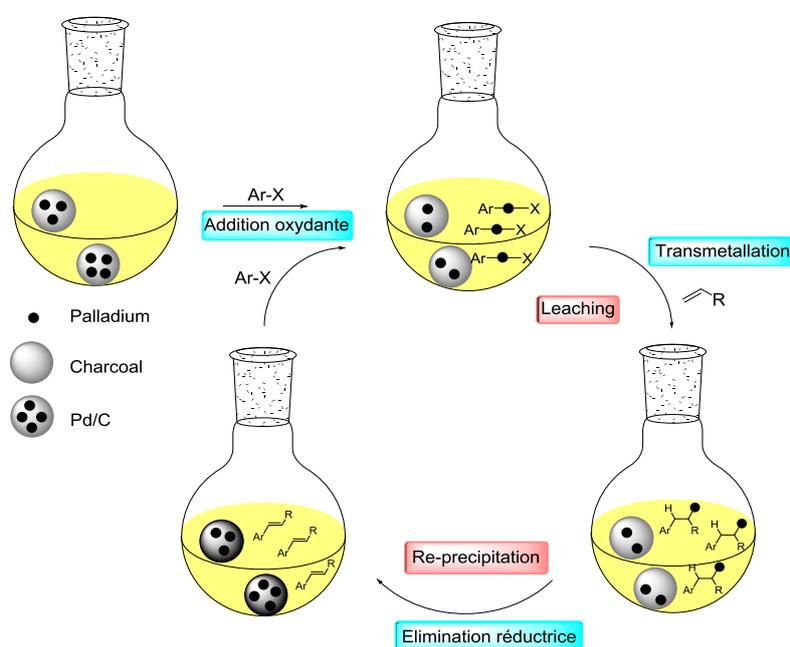


Figure 13 : Mécanisme avec du Pd/C comme catalyseur

^[71] a) Felpin, F.-X. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8575-8578; b) Felpin, F.-X.; Landais, Y. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6441-6446; c) Felpin, F.-X.; Lory, C.; Sow, H.; Acherar, S. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3010-3016; d) Kersten, L.; Taylor, R. H.; Felpin, F.-X. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 506-508; e) Rossy, C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Synthesis*, **2012**, 37-41.

^[72] a) Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J. *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 622-631; b) Mori, S.; Yanase, T.; Aoyagi, S.; Monguvhi, Y.; Maegawa, T.; Sajiki, H. *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 6994-6999

^[73] a) Zhao, F.; Shirai, M.; Arai, M. *J. Mol. Cat. A*, **2000**, 154, 39-44; b) Conlon, D. A.; Pipik, B.; Ferdinand, S.; LeBlond, C. R.; Sawo Jr, J. R.; Izzo, B.; Collins, P.; Ho, G.-J.; Williams, J. M.; Shi, Y.-J.; Sun, Y. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 931-935; c) Chen, J.-S.; Vasiliev, A. N.; Panarello, A. P.; Khinast, J. G. *Appl. Catal. A: Gen.*, **2007**, 325, 76-86; d) Köhler, K.; Kleist, W.; Pröckl, S. *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 1876-1883; e) Simeone, J. P.; Sowa, Jr., J. R. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12646-12654; f) Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Soomro, S. S.; Pröckl, S. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 2930-2936; g) Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P.; *Organometallics* **2012**, 31, 1595-1604.

^[74] Pour des travaux très originaux, voir aussi : a) Fang, P.-P.; Jutand, A.; Tian, Z.-Q.; Amatore, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 12184-12188 ; b) Nui, Z.; Peng, Q.; Zhuang, Z.; He, W.; Li, Y. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 9813-9817

Ce mécanisme conduit progressivement, au moins en partie, à l'agrégation des petites nanoparticules en agglomérats entraînant alors une diminution de la surface spécifique. L'agglomération des nanoparticules de palladium est un phénomène thermodynamique qui peut être expliqué par la faible stabilité des espèces de Pd⁰ en l'absence d'agent stabilisant bien que le charbon aide à la stabilisation à travers les différents sites d'ancrage qu'il offre aux particules. Ce phénomène est le résultat de nombreux facteurs incluant la nature du solvant, la température, les réactifs ainsi que le mécanisme de la réaction mis en jeu. Ce mécanisme quasi homogène est cependant essentiel à la haute efficacité du catalyseur dans des conditions douces.

En conséquence, une stratégie novatrice qui permettrait de maintenir la taille des nanoparticules constante et de conserver une activité catalytique élevée au cours du recyclage malgré l'utilisation de très hautes températures (160 °C)^[75], reste à être découvert.

Nous avons pensé que les nanoparticules de palladium, déposées sur charbon, pourraient être stabilisées par un autre métal, aussi appelé co-métal, grâce à la formation d'un alliage stable. La validité de ce concept nécessite, cependant de contrôler un certain nombre de facteurs. Dans un premier temps, le co-métal doit être entièrement inerte vis-à-vis de la réaction étudiée. En d'autres termes, il ne doit pas favoriser un effet de synergie, et dans le même temps, il ne doit pas inhiber l'activité catalytique du palladium. En outre, le co-métal doit facilement former un alliage stable avec le palladium c'est-à-dire que l'alliage ne doit ni évoluer ni se dégrader lorsqu'il est exposé à l'air, à l'humidité et aux solvants. Enfin, le co-métal ne doit pas empêcher le processus de leaching/ re-précipitation du palladium requis pour rendre efficace la réaction catalytique dans des conditions douces, et dans le même temps, il doit permettre de préserver la forme cristalline de l'alliage et de limiter le phénomène d'agrégation. A partir de ces différents critères, nous avons suggéré que l'or pourrait être, un bon candidat pour la validation de notre stratégie car il est décrit dans la littérature que l'or peut former un alliage stable avec le palladium.^[76]

Dans ce chapitre, nous voulons décrire une nouvelle stratégie basée sur l'utilisation d'un catalyseur bimétallique Pd-Au/C dans des conditions sans ligands appliquées à la réaction de Sonogashira. Notre étude s'est portée sur cette réaction notamment à cause de sa grande utilité dans de nombreux aspects de la synthèse organique y compris la chimie médicinale et la chimie des matériaux.^[77] Après une brève présentation de l'état de l'art sur la réaction de Sonogashira, nous allons présenter les différentes

^[75] Zhao, F.; Bhanage, B. M.; Shirai, M.; Arai, M. *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 843-848.

^[76] Hutching, G. J. *Chem. Commun.* **2008**, 1148-1164.

^[77] a) Batchu, V. R.; Subramanian, V.; Parasuraman, K.; Swamy, N. K.; Kumar, S.; Pal, M. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9869-9877; b) Garg, N. K.; Woodroffe, C. C.; Lacenere, C. J.; Quake, S. R.; Stoltz, B. M. *Chem. Commun.* **2005**, 4551-4553; c) Nagamochi, M.; Fang, Y.-Q.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2955-2958; d) Komáromi, A.; Novák, Z. *Chem. Commun.* **2008**, 4968-4970; e) Gorja, D. R.; Kumar, K. S.; Mukkanti, K.; Pal, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 338-345

voies de synthèse utilisées pour la préparation et la caractérisation structurale de l'alliage Pd-Au. Nous poursuivrons par l'étude de l'activité catalytique et par la validation de notre concept.

4.1. Réaction de Sonogashira : Etat de l'art

La réaction de Sonogashira est une réaction de couplage entre un carbone hybridé sp^2 , d'un composé halogéné aromatique ou vinylique et un carbone hybridé sp d'un alcyne terminal. Le domaine d'application de cette réaction est l'un des développements les plus importants dans le domaine de la chimie des alcynes ces dernières années.

Les conditions opératoires classiques pour ce couplage sont les suivantes : un complexe de palladium comme par exemple $[Pd(PPh_3)_4]$ ou $[PdCl_2(PPh_3)_2]$, un co-catalyseur à base de cuivre (CuI) et une amine (triéthylamine, diéthylamine ou diisopropylamine) comme base dans un solvant organique tel que le benzène, le toluène, du THF, du DMF ou encore du dioxane sont généralement utilisés. Ces conditions ont connu de nombreux développements au cours de ces dernières années notamment au niveau de :

- L'élimination de la source cuivre comme co-catalyseur : ce dernier induit fréquemment des réactions d'homocouplage de l'alcyne terminal conduisant à la formation d'un diyne en présence d'oxygène (réaction de Glaser). En général, les protocoles appelés Sonogashira-Hagihara sont des réactions qui mettent en jeu du palladium et du cuivre comme catalyseur tandis que les protocoles appelés alkynylation de Heck utilise seulement du palladium et sont couramment appelés couplage de Sonogashira sans cuivre (en anglais «copper-free Sonogashira»)
- La nature de la base : Les bases généralement utilisées sont des amines secondaires ou tertiaires. Néanmoins des études récentes ont montré que l'utilisation de carbonate comme base se trouvait être aussi efficace que les amines.

Ce type de couplage a connu un grand succès car il permet une grande tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels présents sur les substrats. De plus, de nombreux efforts ont été faits pour fournir des catalyseurs hétérogènes.^[78]

De nombreux polymères (tels que polystyrène ou polyéthylène glycol) ont été utilisés comme support pour des complexes de palladium (*Schéma 35*).

^[78] cf revues réactions de Sonogashira et catalyse homogène: a) Heradi, M.-M.; Sadjadi S. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 7761-7775. cf revues réactions de Sonogashira et catalyse hétérogène : b) Lamblin, M.; Nassar-Hardy, L.; Hierso, J.-C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 33-79; c) H. Doucet, J.-C. Hierso. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834-871; d) Chinchilla, R.; Najera C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922

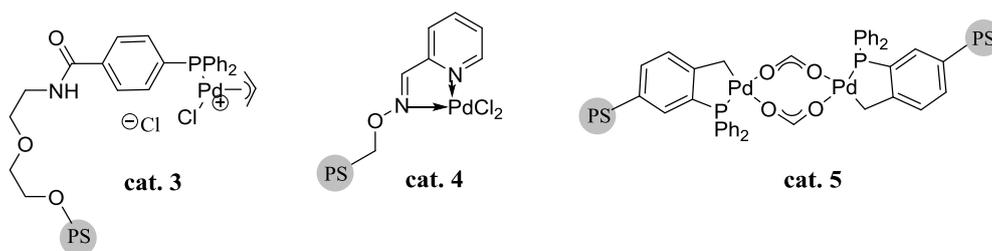


Schéma 35 : Complexes de palladium supportés par du polystyrène

Le groupe d'Uozumi a développé des conditions expérimentales douces pour le couplage entre l'iodobenzène (**62**) et un alcyne, en présence du complexe de palladium supporté (**cat.3**) avec de l'hydroxyde de césium comme base dans l'eau à 60 °C pendant 12 h, permettant d'obtenir une variété de dérivé propargylique avec des rendements moyens à bons (Schéma 36).^[79]

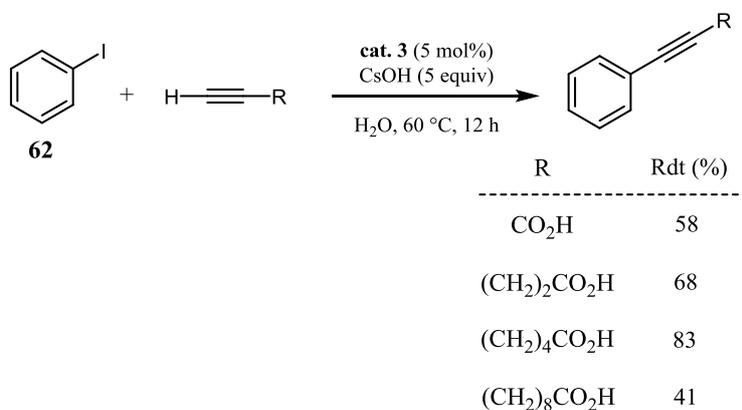


Schéma 36 : Alkynylation de l'iodobenzène par un polymère amphiphile **cat. 3**

Kirschning *et al* ont utilisé le complexe de palladium (**cat. 4**) pour des réactions d'alkynylation dans des conditions sans phosphine et sans cuivre sous irradiation micro-ondes.^[80] Le phenylacétylène (**33**) a été mis en présence du dérivé halogéné aromatique, du TBAB, d'une base [*i*-Pr₂NH] et **cat. 4** dans l'eau. Le milieu réactionnel a été irradié aux micro-ondes à 160 °C entre 5 à 20 minutes, selon les réactifs (Schéma 37).

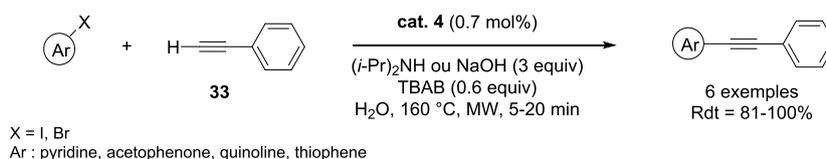


Schéma 37: Couplage de Sonogashira d'un halogénure aromatique sous irradiation micro-ondes

^[79] Uozumi, Y.; Kobayashi, Y. *Heterocycles*, **2003**, 59, 71-74

^[80] Dawood, K. M.; Solodenko, W.; Kirschning, A. *ARKIVOC*, **2007**, 5, 104-124

Le catalyseur **cat. 5** a été synthétisé, par Luo *et al*, et a été utilisé pour l'alkynylation du 4-bromoacétophénone (**94**).^[81] La conversion quantitative de l'alcyne (**33**) a été observée après 72 h de réaction à 90 °C en présence de 0.2 mol% de **cat. 5** (Schéma 38). La conversion du bromoacétophénone (**95**) a été maintenue au-dessus de 90% avec 5 mol% de **cat. 5** après 4 étapes de recyclage.

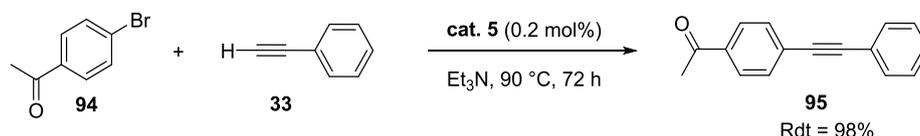


Schéma 38 : Alkynylation du bromoacétophénone catalysé par **cat. 5**

Un support mésoporeux MCM-41 a été utilisé pour l'accrochage d'un complexe de palladium (0) *via* un lien espaceur de type (cyanoethylsulphanyl)propyltriéthoxysilane (**cat. 6**) pour l'alkynylation d'iodure aromatique.^[82] Un large excès de pipéridine (8 equiv.) a été nécessaire pour réaliser le couplage dans des conditions douces. De plus, les conditions mises en place s'affranchissent de phosphine et de cuivre. De nombreux exemples ont été réalisés afin de valider l'efficacité du système catalytique. Cependant, ce dernier est incompatible avec les alcynes hydrophiles (Schéma 39).

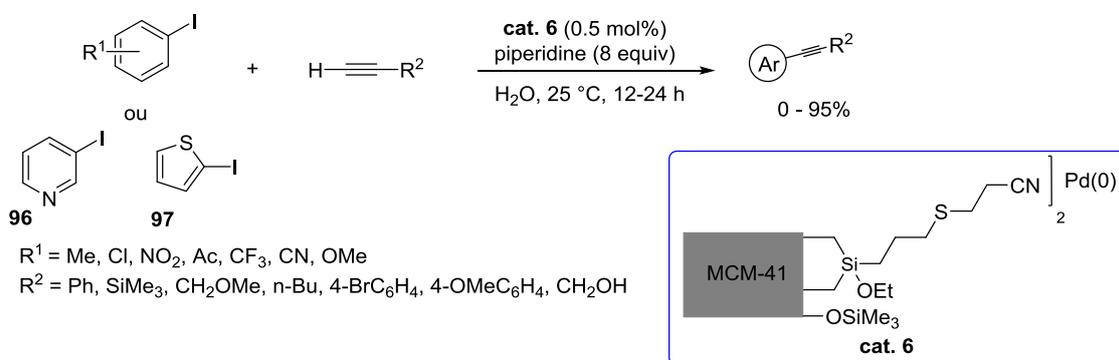


Schéma 39: Alkynylation d'iodure aromatique dans l'eau catalysé par **cat. 6**

Le palladium sur charbon est le catalyseur qui a été exploité en premier pour des réactions d'alkynylation de Sonogashira en catalyse hétérogène. Pal *et al* ont décrit des couplages de Sonogashira entre des halogénures aromatique (iodés ou bromés) et des alcynes en présence de Pd/C, de ligand (PPh_3), d'un co-catalyseur à base de cuivre (CuI) et d'une base (2-aminoéthanol) (Schéma 40).^[83]

^[81] Lin, C.-A.; Luo, F.-T. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7565-7568

^[82] Cai, M.; Xu, Q.; Sha, J. *J. Mol. Catal. A*: **2007**, 272, 293-297

^[83] a) Pal, M.; Subramanian, V.; Batchu, V. K.; Dager, I. *Synlett*, **2004**, 1965-1969 ; b) Raju, S.; Kumar, P. R.; Mukkanti, K.; Annamalai, P.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 6185-6189

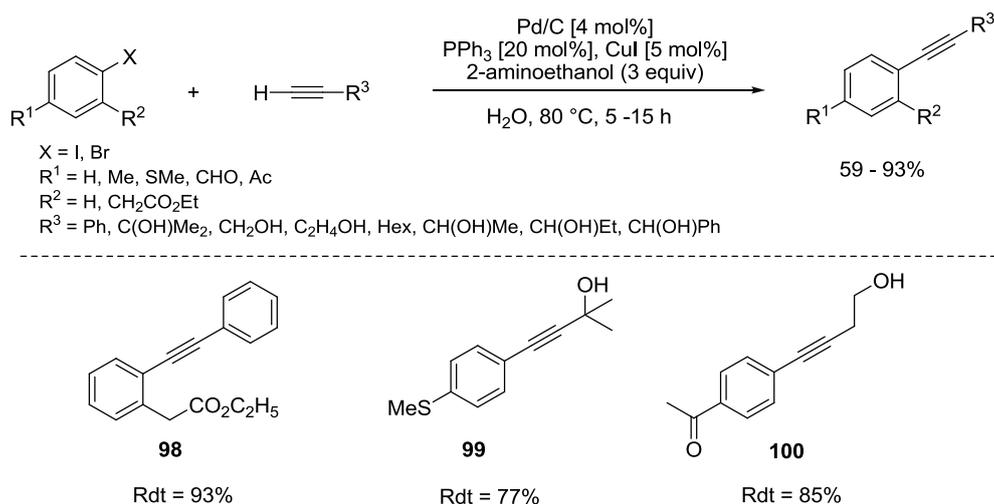


Schéma 40 : Couplage de Sonogashira utilisant un système catalytique avec Pd/C, PPh₃, CuI et 2-aminoethanol

Les auteurs ont étendu leur stratégie à la synthèse d'alkynylthiophène à partir de 2-iodothiophène. Les conditions expérimentales sont compatibles avec de nombreux groupes fonctionnels sur les alcynes tels que les groupements hydroxy, amino, nitro et phenoxy.^[83b)]

Kotschy *et al* ont également utilisé du Pd/C pour la réaction de Sonogashira. Les auteurs ont réalisé l'alkynylation d'aromatiques bromés en présence de Pd/C, PPh₃, CuI et de la diisopropylamine (Schéma 41).

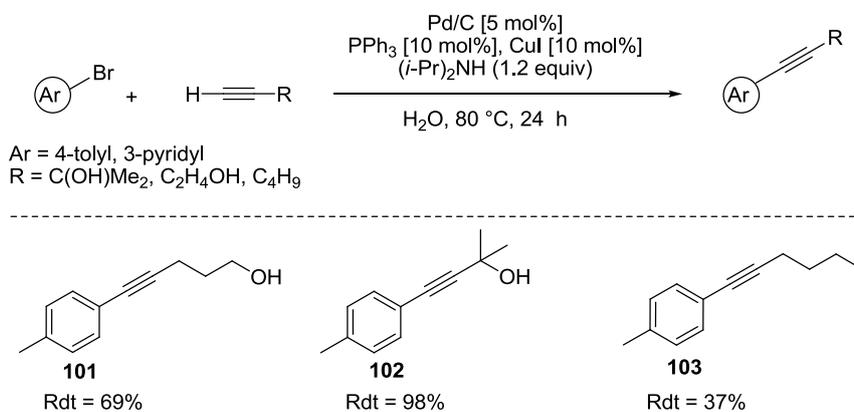


Schéma 41 : Alkynylation d'aromatiques bromés

Un système catalytique ne nécessitant pas la présence de ligand ni la présence de cuivre a été développé par Sajiki *et al.*^[84] De plus, les auteurs ont remplacé la base amine organique par une base inorganique. Le composé iodé (**104**) a été couplé à l'alkyne (**105**) en présence de Pd/C (0.4 mol%), et de phosphate de sodium dans un mélange isopropanol-eau à 80 °C pendant 30 min. Le produit (**106**) a été isolé avec un rendement de 90% (Schéma 42).

^[84] Mori, S.; Yanase, T.; Aoyagi, S.; Monguchi, Y.; Maegawa, T.; Sajiki, H. *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 6994-6999

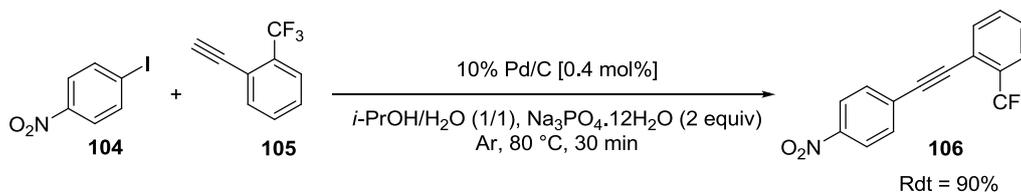


Schéma 42 : Alkynylation de Sajiki et al

A ce jour, de nombreux efforts ont été réalisés afin de fournir des catalyseurs à base de palladium hétérogène pour la réaction de Sonogashira dans l'eau. Les exemples généralement décrits dans la littérature concernent le couplage de dérivés iodés ou bromés en présence de Pd/C. La plupart des systèmes catalytiques s'accompagne d'un phénomène de lixiviation du palladium en solution. Par conséquent, l'ajout de ligand ou d'ammonium est souvent nécessaire afin de stabiliser les espèces de palladium.

Afin de proscrire l'utilisation de ligand, nous avons envisagé la synthèse d'un catalyseur bimétallique Pd-Au/C. Dans un premier temps, nous allons présenter la préparation et la caractérisation de notre système catalytique. Puis, les performances catalytiques et l'étude de la stabilisation des nanoparticules de palladium seront exposées.

4.2. Préparation, caractérisations structurales et étude de l'activité catalytique du bimétallique Pd-Au

Dans cette partie, la stratégie de synthèse envisagée pour la préparation des nanoparticules bimétalliques ainsi que les techniques usuelles de caractérisation des matériaux seront détaillées. Ensuite, nous présenterons les différentes méthodes de préparation des catalyseurs bimétalliques Pd-Au et les résultats de la caractérisation. Enfin, l'étude des performances catalytiques de ces systèmes sera également présentée.

4.2.1. Généralités

La stratégie de synthèse des nanoparticules bimétalliques envisagée dans ce travail, est basée sur la réduction des sels métalliques en solution suivi de l'imprégnation des particules sur le support (*Figure 14*).

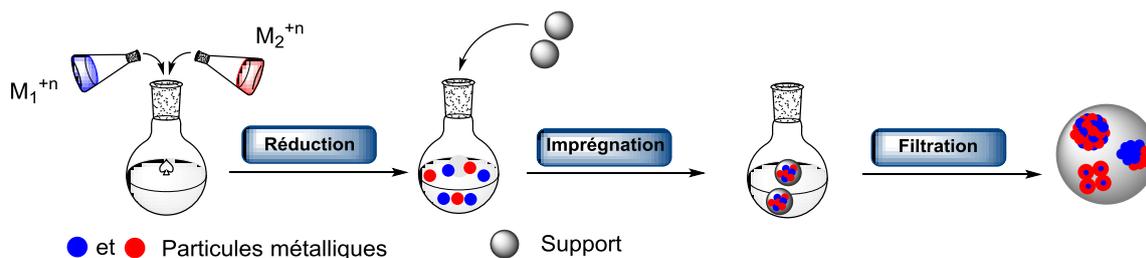


Figure 14 : Stratégie de synthèse envisagée pour la synthèse des nanoparticules bimétalliques

Au cours de notre étude nous avons choisi d'utiliser un support carboné (charbon ou graphite). Des travaux antérieurs réalisés au sein de l'équipe ont permis d'observer que le palladium supporté par du charbon ou graphite permettait d'avoir une meilleure activité catalytique que les supports inorganiques tels que l'oxyde de cérium ou l'oxyde de magnésium pour des réactions de couplages de Heck et de Sonogashira.^[85] En effet, les supports carbonés (charbon, graphite, nanotube de carbone) sont inertes vis-à-vis de la réaction étudiée, ils offrent également une grande surface spécifique, une bonne stabilité, sont insolubles dans les solvants organiques et sont robustes dans des conditions acides et basiques.

L'influence de l'agent réducteur a été étudiée sur la structure du bimétallique (core-shell, ségrégué et alliage). La distribution des atomes au sein d'une particule dépend de plusieurs facteurs : la taille des particules, la composition chimique globale et de l'interaction avec le support. Afin de déterminer la structure du bimétallique obtenue, nous avons associé et utilisé différentes techniques de caractérisation.

✓ La diffraction des rayons X (DRX)

Il s'agit de la technique la plus fréquemment employée pour la caractérisation structurale des catalyseurs. Cette technique permet d'identifier les phases cristallines formées à l'issue de la synthèse et d'obtenir indirectement des indications sur la taille des cristallites.

Les caractérisations par DRX, ont été effectuées à l'aide d'un diffractomètre de poudre PANalytical X'Pert Pro possédant un rayonnement monochromatique du cuivre ($K\alpha$ moyen = 1.5418 Å). Ces analyses ont été réalisées au sein du service diffraction des rayons X à l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux (ICMCB).

^[85] Ibarguren, O.; Zakri, C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 5071-5074

✓ Spectrométrie photoélectronique des rayons X (XPS)

La spectrométrie XPS permet d'obtenir des informations sur la composition élémentaire et l'état d'oxydation des éléments présents à la surface d'un échantillon sur une profondeur de 10 nm environ. Cette technique permet de mesurer le nombre d'électrons émis dans un intervalle d'énergie en fonction de l'énergie de liaison des électrons.

Les caractérisations par XPS, de nos catalyseurs, ont été effectuées avec un spectromètre VG Scientific 220 i-XL ESCALAB possédant une source monochromatique $AlK\alpha$ ($h\nu = 1486.6$ eV) à 70 W. Ces analyses ont été réalisables par le biais d'une collaboration avec Christine Labrugère du CeCaMA à l'ICMCB.

✓ Microscopie électronique

La microscopie électronique est utilisée pour déterminer la taille, la distribution en taille, la morphologie et la répartition des particules métalliques. La microscopie électronique en transmission (MET) est l'une des techniques le plus souvent employée pour la caractérisation des catalyseurs. En général, la détection des particules supportées est possible grâce à la différence de contraste entre les particules et le support.

La MET à balayage couplée à l'analyse dispersive en énergie (STEM-EDX) permet la caractérisation chimique de l'échantillon. Les données générées par EDX se composent de spectres présentant des pics correspondant aux éléments constitutifs de la composition de l'échantillon. Cette technique peut être qualitative, quantitative et également représenter une distribution spatiale des éléments dans une particule d'une dizaine de nanomètre grâce à une cartographie.

Les observations MET, STEM et STEM-EDX ont été effectuées sur un microscope JEOL 2200FS opérant avec une tension d'accélération de 200 kV au Centre de Ressources en Microscopie Electronique et Microanalyse (CREMEM) de l'université Bordeaux I. Les échantillons ont été préparés en mettant en suspension la poudre dans de l'éthanol puis cette dernière a été placée aux ultrasons pendant 10 min. Une goutte de la solution a ensuite été déposée sur une grille en cuivre recouverte d'un film carbone et le solvant a été évaporé à l'air.

✓ Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)

Cette méthode de caractérisation est une analyse chimique qui permet de doser la quasi-totalité des éléments simultanément à des concentrations de l'ordre de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ soit l'équivalent du partie par

milliard en masse (ppb). L'ICP-MS consiste à ioniser l'échantillon et à séparer les ions en fonction de leurs masses atomiques. Cette technique d'analyse devra donc nous permettre de déterminer la charge de métal présent sur le support.

Les catalyseurs en solution ont été filtrés sur une membrane Millipore (avec un filtre nylon de 0.45 μm) et le filtrat a été envoyé au laboratoire géosciences de Montpellier pour une analyse en ICP-MS. Cette analyse nous a permis de déterminer la concentration des précurseurs métalliques présents en solution et par déduction la charge de métal présent sur le support.

4.2.2. Préparation et caractérisation structurales

L'état de l'art sur la synthèse des nanoparticules bimétalliques Pd-Au montre que ces dernières sont généralement obtenues par réduction des sels métalliques en solution *via* une approche dite chimique (utilisation de NaBH_4 comme agent réducteur)^[38] ou *via* une approche utilisant des techniques d'irradiation (micro-ondes, radiolyse).

Au cours de ces travaux, nous avons envisagé dans un premier temps de tester quatre approches : la voie chimique, la voie polyol, la voie micro-ondes et la radiolyse.

4.2.2.1. Synthèse par réduction chimique à l'aide de NaBH_4

La voie de synthèse utilisée est basée sur les travaux réalisés par Prati et *al.*^[62] Les sels métalliques [KAuCl_4 / $\text{Pd}(\text{OAc})_2$] ont été mis en solution en présence d'un agent stabilisant, d'un polymère hydrosoluble l'alcool polyvinylique (PVA, masse molaire ≈ 31000 - $50000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). Puis, les précurseurs métalliques ont été réduits par ajout d'une solution aqueuse, fraîchement préparée et refroidie, de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel a été laissé sous agitation pendant environ 15 minutes. Cette approche a permis de préparer les nanoparticules bimétalliques Pd-Au et monométalliques Pd_n et Au_n à titre comparatif.

Les différentes solutions colloïdales (Au_n , Pd_n et PdAu_n) ont été déposées sur une grille en cuivre recouverte d'une membrane de carbone pour une observation en MET.

Dans le cas de la solution colloïdale d'or (*Figure 15-a*), on observe la formation de petites particules de taille inférieure à 5 nm. Les nanoparticules sont isolées et ont une répartition homogène en taille. Dans le cas du palladium (*Figure 15-b*), des particules organisées en amas ont été observées. Cette organisation des nanoparticules de palladium peut s'expliquer par le fait que la nucléation s'est produite, préférentiellement, le long des chaînes du polymère, au niveau de chaque groupement hydroxyle.

Dans le cas de la solution bimétallique or-palladium (*Figure 15-c*), deux populations de particules coexistent : des nanoparticules de petites tailles isolées et des nanoparticules de tailles plus importantes organisées en amas. Les observations concernant la comparaison des tailles des nanoparticules bimétallique à celle des monométalliques (*Figure 15-a et b*), suggèrent que les petites particules isolées sont des nanoparticules d'or tandis que les particules organisées en chaînette sont des nanoparticules de palladium. L'analyse en STEM-EDX a permis de confirmer cette l'hypothèse. L'analyse de la répartition de l'or et du palladium au sein d'un amas est présentée ci-dessous sous forme d'une cartographie chimique (*Figure 15-g*). On observe la présence de la majorité du palladium au sein de l'amas tandis que l'or est essentiellement localisé au niveau des nanoparticules isolées, à proximité de l'amas de palladium. L'or et le palladium ne seraient donc pas intimement liés au sein d'une particule mais seraient ségrégués.

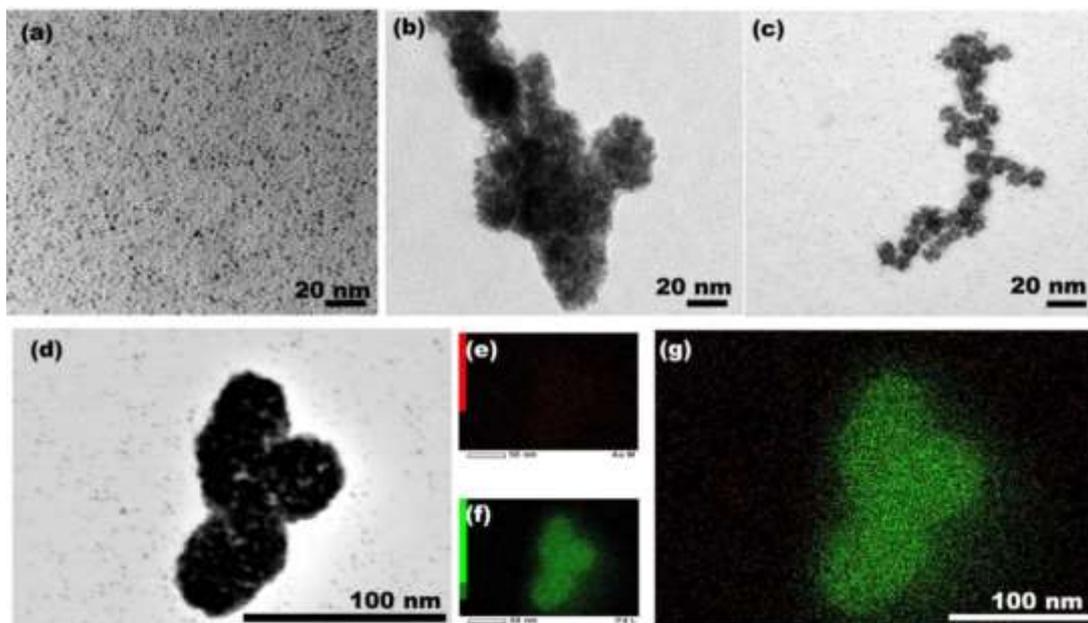


Figure 15 : a, b, c) Micrographies MET des solutions colloïdales respectivement de l'or, du palladium et du palladium-or; d, g) Micrographie STEM et cartographie chimique du bimétallique Pd-Au; e, f) cartographie chimique élémentaire en STEM-EDX respectivement de l'or et du palladium

Cette approche permet la synthèse de nanoparticules de petite dimension (inférieure à 5 nm pour les nanoparticules d'or et environ 10 nm pour les nanoparticules de palladium). En revanche, les observations par microscopie électronique laissent suggérer que cette approche ne permet pas la synthèse de nanoparticules dans lesquels les deux métaux sont intimement liés au sein d'une nanoparticule.

4.2.2.2. Voie Polyol

L'approche polyol a été très utilisée pour la préparation de nanoparticules métalliques (Chapitre 3). Nous avons testé cette approche pour essayer de former de véritables alliages bimétalliques.

L'éthylène glycol a été porté à ébullition, puis les solutions des sels métalliques [$\text{KAuCl}_4 / \text{Pd}(\text{OAc})_2$] et la solution de PVA (2 mol %) ont été additionnées. Après une heure de réaction, le milieu réactionnel a été ramené à température ambiante puis centrifugé. Plusieurs lavages successifs à l'éthanol ont été réalisés afin d'éliminer l'éthylène glycol.

Les observations en MET de la solution colloïdale Pd-Au montre qu'un seul type de particules, organisées en amas au sein du polymère, a été obtenu (*Figure 16-a*). Contrairement à la voie chimique, aucune particule isolée n'est observée. Ces observations suggèrent que l'or et le palladium sont intimement liés au sein des particules. L'analyse chimique en EDX nous a permis d'observer la répartition des deux éléments métalliques dans les agglomérats (*Figure 16-b*). Une ségrégation entre l'or et le palladium est mise en évidence sur la cartographie ci-dessous. L'or et le palladium sont donc de nouveau ségrégués au sein des nanoparticules.

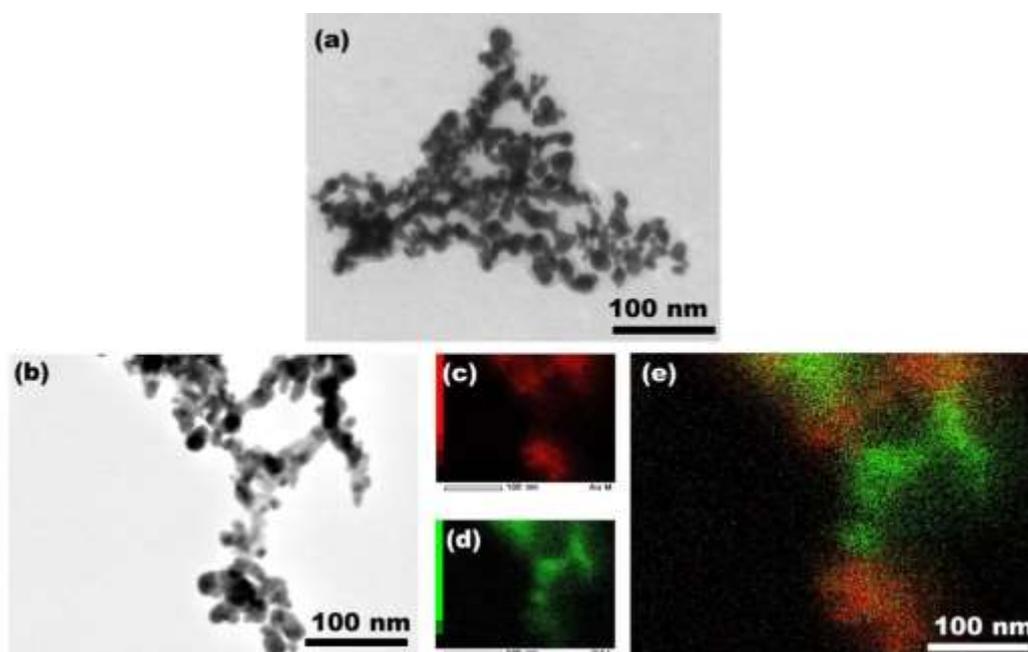


Figure 16 : a, b, e) Micrographies de la solution colloïdale Pd-Au respectivement en MET, en STEM et cartographie chimique; c, d) cartographie élémentaire en STEM-EDX respectivement de l'or et du palladium

Cette voie s'est avérée plus délicate à mettre en œuvre que la voie chimique. Elle présente quelques contraintes du point de vue expérimental notamment par la difficulté à éliminer l'éthylène glycol en

fin de réaction par centrifugation. Cette méthode n'a pas permis d'obtenir de véritable alliage or-palladium. Elle a donc été abandonnée pour la suite de cette étude.

4.2.2.3. Voie Micro-ondes

Les nanoparticules (monométalliques et bimétalliques) ont été obtenues en soumettant une solution contenant les précurseurs métalliques aux micro-ondes. Le protocole utilisé est basé sur les travaux de Jin et al.^[86] Dans cet article, les auteurs utilisent les micro-ondes afin de synthétiser des nanoparticules d'or sur des nanotubes de carbones (NTCs). Les NTCs et le sel d'or ont été mis en solution puis le mélange a été soumis aux ultrasons pendant 5 min. La solution a été irradiée aux micro-ondes pendant 60 secondes avant d'ajouter le citrate de sodium (1% wt) et d'irradier de nouveau le milieu aux micro-ondes. Après des étapes de centrifugation et de séchage (120 °C, 12 h), des nanoparticules d'or sur NTCs avec une taille de l'ordre de 10 ± 3 nm ont été obtenues.

En se basant sur ce protocole nous avons essayé d'élaborer des nanoparticules bimétalliques or-palladium déposées sur charbon. Les précurseurs métalliques ont été mis en solution en présence du support (charbon) puis le milieu a été soumis aux ultrasons pendant 5 minutes, afin de permettre une meilleure dispersion du charbon en solution. Ensuite, le milieu réactionnel a été irradié aux micro-ondes à 400 W pendant 2 min avant d'ajouter le citrate de sodium. Le milieu a de nouveau été irradié pendant 3.30 min à 400 W. Enfin, les nanoparticules sur charbon ont été centrifugées à 500 rpm pendant 5 min et séchées à l'étuve à 100 °C pendant 12 h.

Les systèmes monométalliques et bimétallique ont été analysés en MET (*Figure 17*). Des nanoparticules d'or, hétéro-disperses en taille et organisées en amas ont été observées (*Figure 17-a*). La même organisation a été observée pour les nanoparticules de palladium (*Figure 17-b*).

Concernant le système bimétallique, des nanoparticules sphériques, homo-disperses et de taille importante (environ 60 nm) ont été observées (*Figure 17-c*). Une différence de contraste au sein des particules est visible : le cœur est plus sombre que la périphérie, laissant suggérer la formation de particules core-shell. Cette hypothèse a été vérifiée en STEM-EDX. La cartographie chimique montre une organisation en core-shell avec l'or au cœur et le palladium à la coquille (*Figure 17-f*). Le profil de concentration des 2 éléments au sein d'une particule montre une augmentation de la concentration de l'or au cœur et une diminution à la coquille tandis que le phénomène inverse a été observé pour le palladium (*Figure 17-g*) et confirme ainsi la formation d'une structure core-shell.

^[86] Xu, H.; Zeng, L.; Xing, S.; Shi, G.; Xian, Y.; Jin, L. *Electrochem. Commun.*, **2008**, 10, 1839-1843

Cette organisation est probablement liée à la cinétique de réduction des deux métaux. L'or, étant le métal le plus, a été réduit en premier puis le palladium a été réduit dans un second temps à la surface des nanoparticules d'or déjà formées conduisant ainsi à la formation d'une structure cœur-coquille.

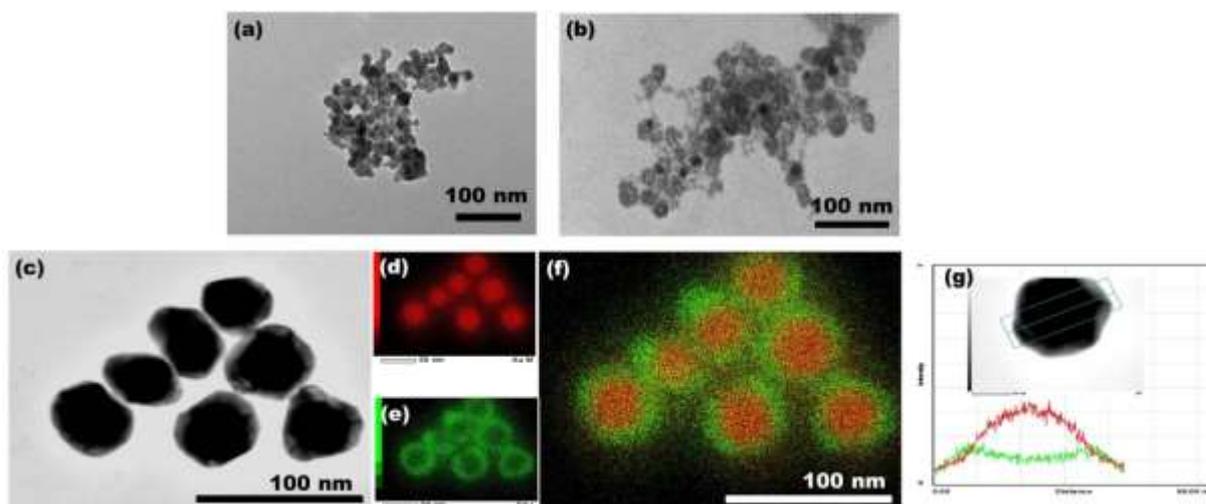


Figure 17 : a, b) Micrographies MET respectivement de l'or et du palladium; c, f) Micrographie STEM et cartographie chimique des nanoparticules bimétallique Pd-Au; d, e) Cartographie élémentaire respectivement de l'or et du palladium; g) Profil de concentration des deux éléments au sein d'une particule

4.2.2.4. Voie radiolytique

Une autre voie de synthèse a été testée, il s'agit de la voie radiolytique. Le principe de cette méthode est d'irradier une solution aqueuse contenant les précurseurs métalliques par un rayonnement γ très énergétique. Ce principe a été brièvement décrit dans le chapitre 3 (voir page 42).

Nous avons choisi de synthétiser directement (en une seule étape) les nanoparticules bimétalliques sur le support. Le charbon a été mis en suspension dans de l'eau puis une solution aqueuse contenant les sels métalliques et de l'isopropanol ont été additionnés au mélange précédent. Le milieu réactionnel a été soumis aux ultrasons pendant 5 minutes et dégazé sous flux d'argon pendant 20 minutes. Nous avons utilisé la source γ de IONISOS à l'usine de Chausmenil pour irradier nos solutions. Le débit de dose maximale est de 18 MGy.h^{-1} pour une dose de 3 kGy. Après l'irradiation, les nanoparticules supportées ont été récupérées suite à des étapes de filtration, lavage et séchage.

La micrographie du bimétallique Pd-Au/C montre la présence de nanoparticules sphériques, isolées et de tailles comprise entre 20 à 35 nm (Figure 18). L'analyse chimique en STEM-EDX montre que cette voie de synthèse a permis d'obtenir une répartition homogène des deux métaux au sein des particules et qu'un alliage se serait a priori formé.

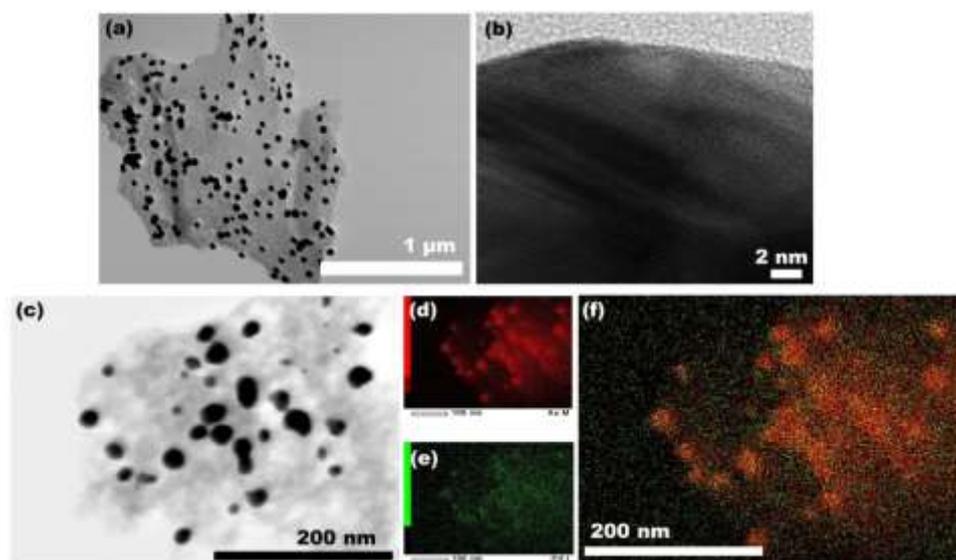


Figure 18: a, b, c) Micrographies des nanoparticules bimétalliques Pd-Au supportées respectivement en MET, HRMET et STEM; d, e) Cartographie élémentaire respectivement de l'or et du palladium; f) Cartographie chimique du bimétallique

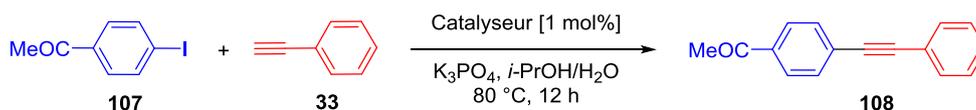
Ce résultat est important car, jusqu'ici seule la voie radiolytique a permis d'obtenir de véritables alliages Pd-Au/C. La voie chimique, polyol et micro-ondes ont conduit systématiquement à la formation de structures bimétalliques ségréguées. Nous avons entrepris l'évaluation de leurs performances catalytiques sur une réaction de Sonogashira. Cette réaction particulièrement exigeante nous permettrait de mieux discriminer les différents systèmes catalytiques.

4.2.3. Etude des activités catalytiques

Nous avons étudié le couplage du 4-iodoacétophenone (**107**) avec le phénylacétylène (**108**) en solution dans un mélange eau-isopropanol (1/1 ; v/v) à 80 °C en présence de K_3PO_4 comme base. Les conditions expérimentales choisies s'inspirent de celle décrite par Sajiki et al.^[87] L'activité catalytique des quatre systèmes bimétalliques obtenus précédemment a donc été évaluée (Tableau 1). Seul le catalyseur bimétallique Pd-Au/C obtenu par radiolyse a permis d'isoler le produit (**109**) avec un bon rendement.

^[87] Mori, S.; Yanase, T.; Aoyagi, S.; Monguchi, Y.; Maegawa, T.; Sajiki, H. *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 6994-6999

Tableau 1 : Etude de l'activité catalytique des différents systèmes bimétalliques^a



Entrée	Méthode préparation	Rdt (%) ^b
Pd-Au/C		
1	Chimique	<5
2	Polyol	<5
3	Micro-ondes	<5
4	Radiolyse	73

^a Conditions de la réaction : 4-iodoacetophenone (0.5 mmol), phénylacétylène (0.6 mmol), K_3PO_4 (1 mmol), Pd-Au/C [1 mol %], dans *i*-PrOH/ H_2O (3 mL) à 80 °C pendant 12 h. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé.

Au vu de ces résultats plutôt mitigés, nous avons alors envisagé d'utiliser une voie de synthèse qui a été utilisée précédemment au sein de notre équipe pour la préparation de Pd/C. Nous avons décrit que les nanoparticules de palladium pouvaient être déposées de manière simple et rapide sur du charbon à partir d'une solution méthanolique d'acétate de palladium sous atmosphère d'hydrogène.^[88] Cette stratégie a été étendue à la synthèse du bimétallique Pd-Au en procédant par co-réduction des précurseurs métalliques suivi de l'imprégnation des nanoparticules sur le support. Cette approche a été appelée « voie méthanol ».

4.2.4. Voie méthanol : Préparation des catalyseurs et étude de l'activité catalytique

Le charbon a été ajouté à une solution d'acétate de palladium et de tétrachloroaurate dans du méthanol. Le milieu réactionnel a ensuite été dégazé sous un flux d'hydrogène pendant 5 min puis la réaction a été laissée sous agitation à 25 °C sous atmosphère d'hydrogène (1 atm) pendant 12 h (Schéma 43).

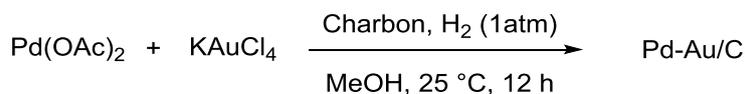


Schéma 43 : Préparation du catalyseur bimétallique Pd-Au/C

A titre comparatif, les nanoparticules monométalliques Pd/C et Au/C ont également été préparés par cette méthode. L'analyse des catalyseurs en MET, nous a permis de constater le dépôt des particules sur le charbon et de montrer la coexistence de deux populations de particules : des particules sphériques, isolées de tailles inférieures à 10 nm et des particules plus grosses ou des agglomérats de petites particules de taille supérieures à 20 nm (Figure 19).

^[88] Felpin, F.-X.; Fouquet, E. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 12440-12445 ; b) Felpin, F.-X.; Fouquet, E. *Synthesis*, **2011**, 2893-2896

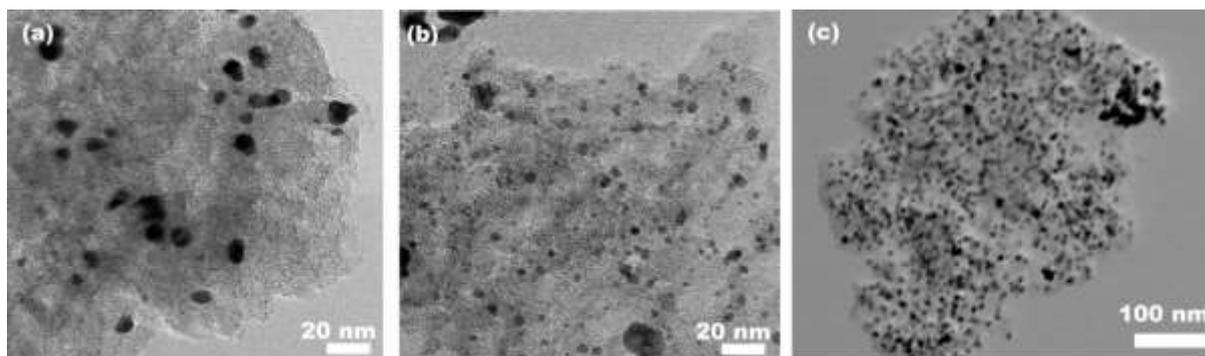


Figure 19: Micrographies MET des nanoparticules supportées, a) Au/C; b) Pd/C et c) Pd-Au/C

Les conditions expérimentales décrites sont simples, rapides, douces et reproductibles. Les deux métaux ont été déposés de manière quantitative sur le support, limitant ainsi la contamination du solvant par des résidus métalliques après une simple filtration sur une membrane en nylon (0.45 μm). L'analyse de la solution après filtration par ICP-MS confirme ce dépôt quantitatif (Tableau 2).

Tableau 2 : Analyses en ICP-MS de la concentration en palladium et en or dans les solutions après filtration

Entrée	Catalyseurs	Conc. [ppb]	
		Pd	Au
1	Au/C	-	1.49
2	Pd/C	1.01	-
3	Pd-Au/C	14.10	0.51

L'activité catalytique du système bimétallique Pd-Au/C obtenu par voie méthanol a été étudiée : les réactifs (**107**) et (**33**) ont été mis en présence du catalyseur et de K_3PO_4 dans une solution aqueuse d'isopropanol (50%) à 80 °C pendant 12 h. Ces conditions ont permis d'isoler le produit (**108**) avec 85% de rendement (Schéma 44).

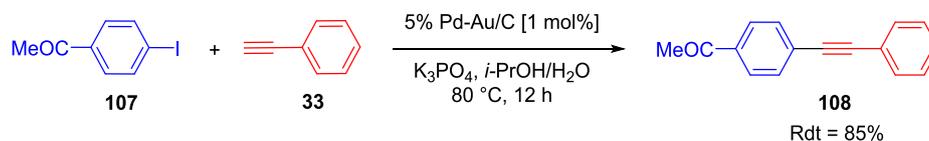


Schéma 44 : Etude de l'activité catalytique du système bimétallique obtenu par voie méthanol

Au vu de la bonne efficacité catalytique du système bimétallique Pd-Au/C préparé par voie méthanol, ce catalyseur a été utilisé pour l'étude de la stabilisation des nanoparticules de palladium au sein de l'alliage.

4.3. Etude de la stabilisation des nanoparticules de palladium au sein de l'alliage Pd-Au préparés par voie méthanol

Avant d'examiner la stabilité des nanoparticules de palladium au cours du recyclage, le système bimétallique Pd-Au/C ainsi que les monométalliques Pd/C et Au/C ont été finement caractérisés *via* l'association de plusieurs techniques (MET/HRMET, DRX, XPS). Les résultats de ces analyses seront présentés et discutés en détail ci-après.

4.3.1. Caractérisations structurales et chimiques

A titre comparatif, les systèmes monométalliques Pd/C et Au/C, ont été préparés et finement caractérisés.

4.3.1.1. Systèmes monométalliques Pd/C et Au/C

Les micrographies HRMET des monométalliques sur le charbon, nous ont permis d'observer leur structures cristallines (*Figure 20*).

La distance des plans parallèles est de 0.23 nm et correspond à la distance entre les plans {111} de l'or dans un système cfc.

Dans le cas du palladium, la distance des plans parallèles est de 0.22 nm et correspond également à la distance entre les plans {111} dans un système cfc.

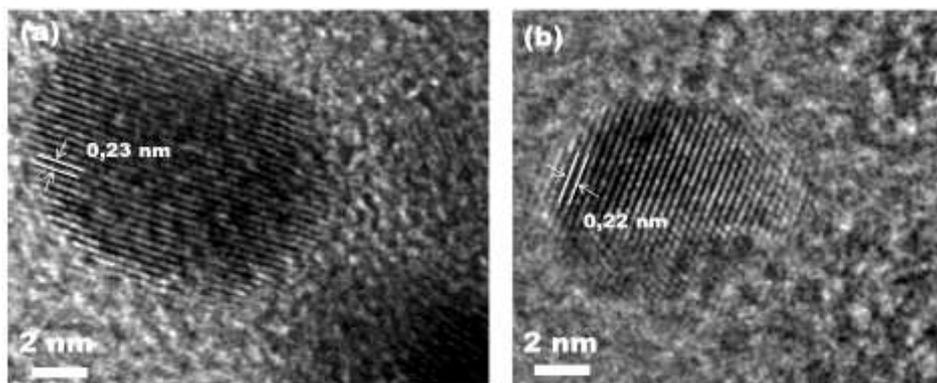


Figure 20 : Micrographies HRMET, a) nanoparticules d'or supportées; b) nanoparticules de palladium supportées

La figure ci-dessous représente la superposition des diffractogrammes de rayons X des nanoparticules monométalliques Pd/C et Au/C (*Figure 21*).

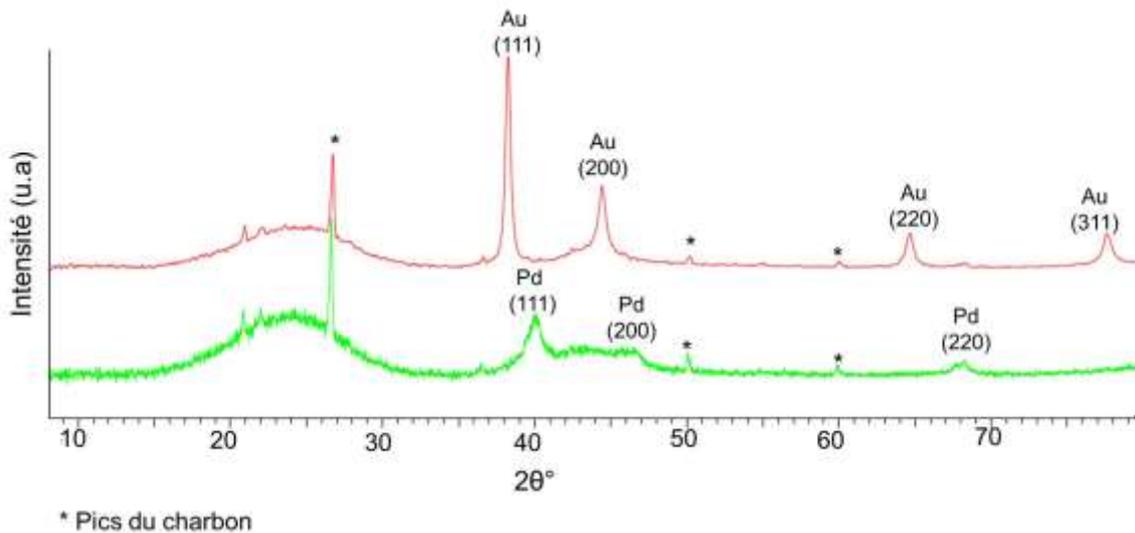


Figure 21 : Diffractogrammes de rayons X des nanoparticules monométalliques Au/C et Pd/C

Sur le diffractogramme du palladium et de l'or, une large bande vers 26° a été observée et correspond au signal du charbon.

Dans le cas de l'or, les pics à 38° , 44° , 64° et 77° ont été attribués à l'or métallique. Ces pics correspondent respectivement aux plans $\{111\}$, $\{200\}$, $\{220\}$ et $\{311\}$ caractéristiques de la maille cristalline cfc de ce métal dont le paramètre de maille est égal à 4.08 \AA (groupe d'espace Fm-3m).

Dans le cas du palladium, les pics à 40° , 47° et 68° ont été attribués au palladium métallique. Ces pics correspondent respectivement aux plans $\{111\}$, $\{200\}$ et $\{220\}$ caractéristiques de la maille cristalline cfc de ce métal dont le paramètre de maille est égal à 3.89 \AA (groupe d'espace Fm-3m).

Afin de vérifier les résultats obtenus par DRX, une analyse chimique de la surface des catalyseurs a été réalisée en XPS. Avant de présenter les résultats obtenus, les spectres théoriques de l'or et du palladium sont présentés ci-dessous (Figure 22).

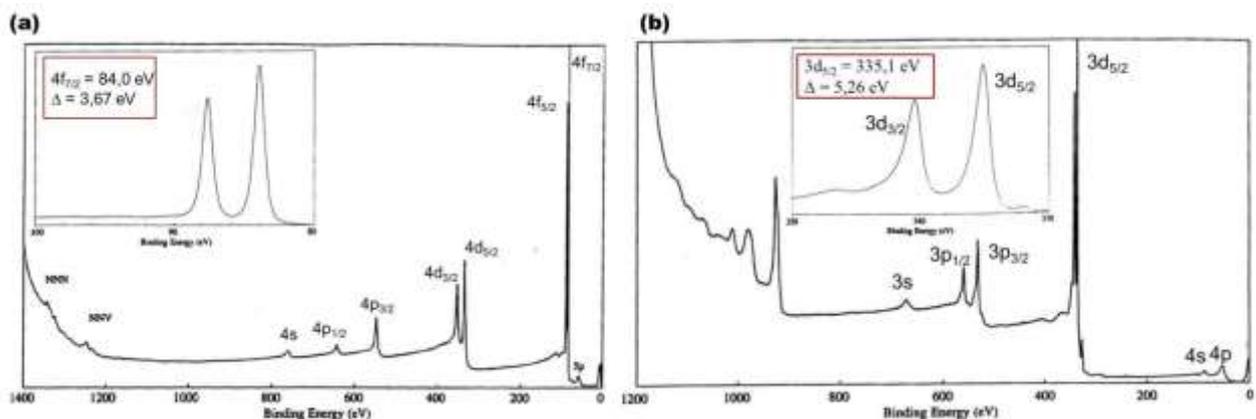


Figure 22 : Spectres XPS théorique; a) de l'or, b) du palladium

L'examen de ces spectres théoriques fait apparaître plusieurs pics correspondants aux pics des orbitales proches des différents noyaux des deux éléments et de leurs pics Auger (et également de leurs transitions d'Auger). On observe que les signaux des orbitales atomiques (OA) 4f de l'or et 3d du palladium sont les plus intenses. L'analyse qualitative et quantitative de nos échantillons a donc été réalisée sur ces OA car ils sont plus facilement exploitables.

L'analyse des nanoparticules supportées Au/C montre la présence majoritaire de carbone et d'oxygène dont les pics sont situés respectivement à 285 eV et 532 eV. De plus, on observe la présence des pics correspondants aux orbitales 4f de l'or. La composante $Au_{4f_{7/2}}$ et sa réplique $Au_{4f_{5/2}}$ ont un pic maximum respectivement à 84.1 et 87.7 eV (*Figure 23-a*). La symétrie de ces pics est caractéristique de la présence d'or au degré d'oxydation 0, indiquant alors la formation d'une liaison Au-Au (*Figure 23-b*).

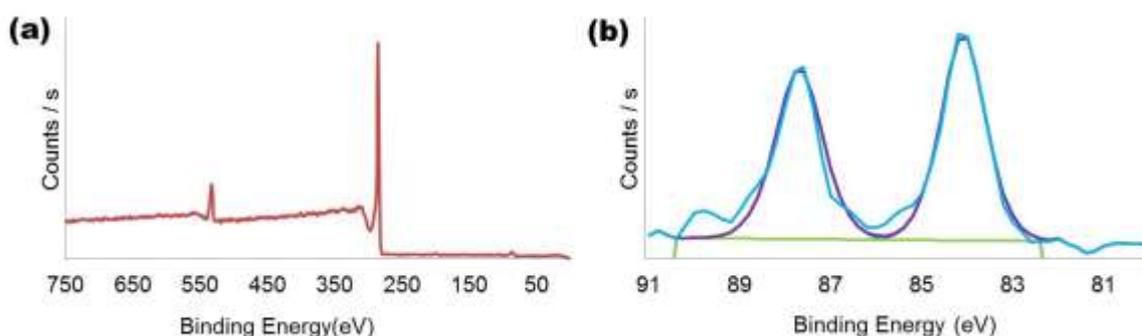


Figure 23 : Spectres XPS du catalyseur monométallique Au/C, a) spectre général; b) spectre de la zone des OA $4f_{7/2}$ - $4f_{5/2}$

L'analyse des nanoparticules supportées Pd/C montre également la présence de carbone et d'oxygène ainsi que le signal des nanoparticules de palladium dans la région énergétique de 350 eV (*Figure 24-a*). La composante $Pd_{3d_{5/2}}$ et sa réplique $Pd_{3d_{3/2}}$ ont un pic maximum respectivement à 335 et 340 eV. La déconvolution de ces composantes nous a permis de caractériser l'état d'oxydation du palladium. En effet, l'élargissement ou le dédoublement des pics de plus haute énergie est caractéristique de la présence d'oxyde : plus la valeur en énergie est élevée, plus le palladium est oxydé.

Le pic du $Pd_{3d_{5/2}}$ et sa réplique tendent à s'élargir (*Figure 24-b*). Dans cet échantillon, on note la présence de 2 pics à 335.6 et 340.8 eV correspondant au palladium au degré d'oxydation 0 (courbe rouge), les pics de la forme oxydée du palladium sont à 337.3 et 342.5 eV (courbe verte) et indiquent la contribution du palladium au degré d'oxydation +II. Une quantification a été réalisée et indique que nous sommes en présence de 67% de Pd^0 (liaison Pd-Pd) et 33% de Pd^{+2} (liaison Pd-O). La présence d'oxyde de palladium n'a pas été observée en DRX (*Figure 21*). Ceci suggère que les nanoparticules de palladium seraient entourées d'une fine couche d'oxyde qui ne serait pas visible en DRX.

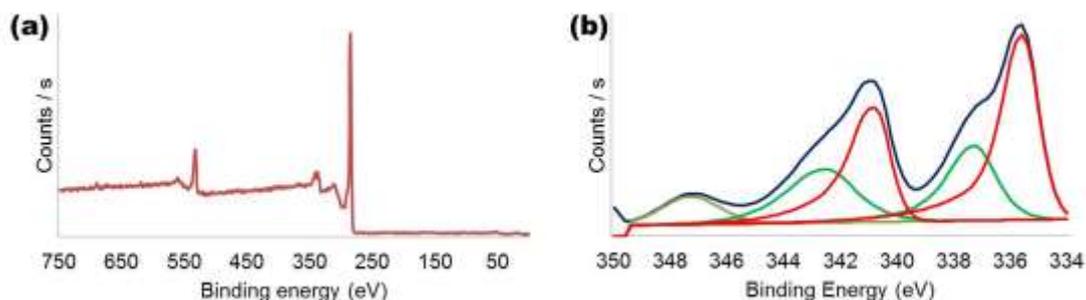


Figure 24 : Spectres XPS du catalyseur Pd/C, a) spectre général; b) spectre désommé de la composante Pd_{3d5/2}

La caractérisation structurale et chimique des échantillons monométalliques a montré que des nanoparticules avec une structure cristalline cfc se sont formées sur le charbon. Les nanoparticules de palladium sont oxydées en surface, elles sont très probablement entourées par une fine couche d'oxyde.

4.3.1.2. Système bimétallique Pd-Au/C

La distribution en taille des nanoparticules bimétalliques a été réalisée et les résultats sont présentés ci-dessous sous forme d'un histogramme (Figure 25). On observe la présence majoritaire de particules d'environ 10 nm sur le charbon. Néanmoins quelques agglomérats ont également été observés.

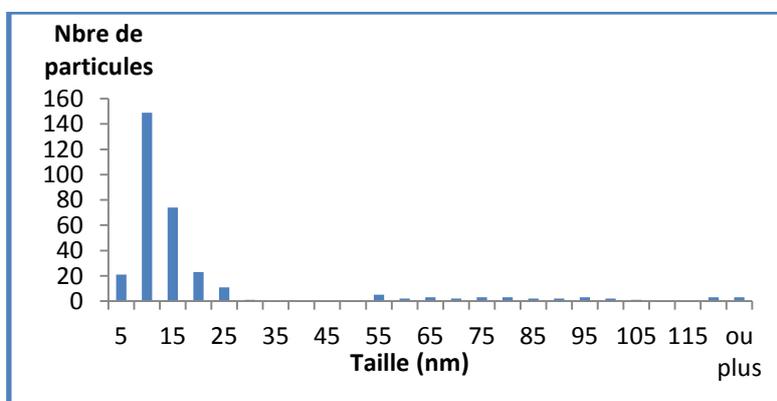


Figure 25: Distribution en taille des nanoparticules bimétalliques Pd-Au/C

L'analyse en STEM-EDX des nanoparticules bimétalliques supportées Pd-Au/C, nous a permis d'observer une distribution homogène des deux métaux au sein des particules (Figure 26). Cette observation laisse suggérer la formation de nanoparticules dans lesquels les deux métaux sont véritablement alliés.

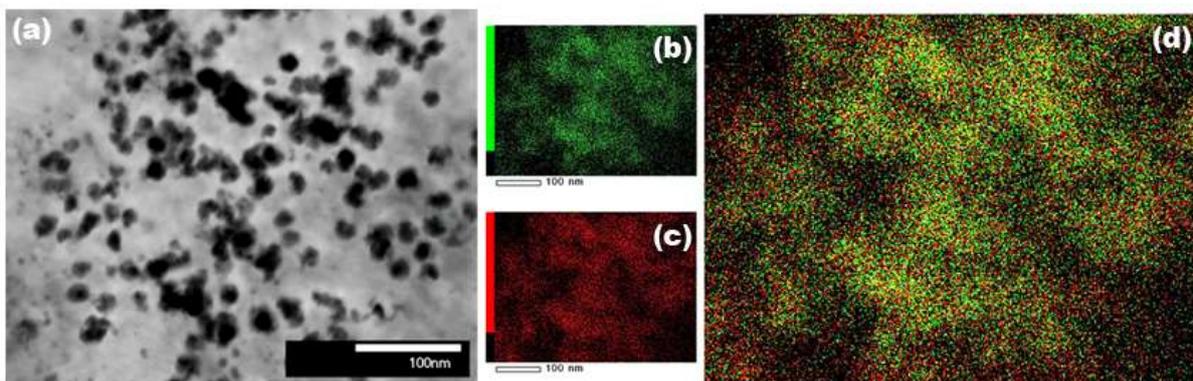


Figure 26 : a, d) Micrographie STEM et cartographie chimique 2 couleurs des nanoparticules bimétalliques supportées Pd-Au/C; b, c) cartographie élémentaire respectivement de l'or et du palladium

Sur le diffractogramme ci-dessous, on retrouve une large bande à 26° correspondant au signal du charbon (Figure 27). L'analyse des pics de diffraction du système bimétallique montre la présence de pics larges. Ces derniers sont localisés à 39° , 45° et 66° et ont été attribués au bimétallique Pd-Au. La position de ces pics a été assignée aux plans $\{111\}$, $\{200\}$ et $\{220\}$ dans un système cfc. Le paramètre de maille est évalué à 4.01 \AA . Le paramètre de maille du bimétallique est intermédiaire à celui des monométalliques, ce qui confirme la formation d'un alliage. De plus, nous n'avons pas observé la présence de trace d'oxyde sur le diffractogramme ci-dessous.

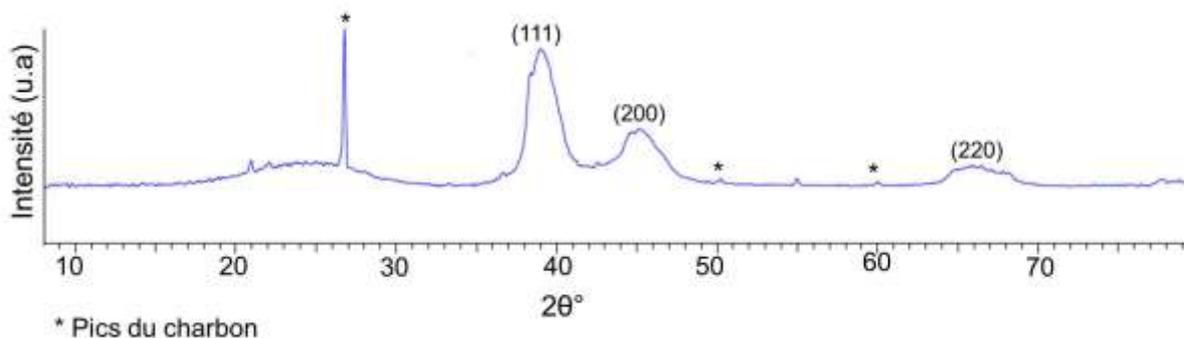


Figure 27 : Diffractogramme de rayons X du catalyseur bimétallique Pd-Au/C

Le diffractogramme précédent (Figure 27) a été affiné : le catalyseur bimétallique a été de nouveau analysé en DRX avec un temps de comptage plus long (1000 s par pas de 0.010°). Sur le diffractogramme obtenu, la coexistence de 3 phases a été observée aux grands angles (Figure 28).

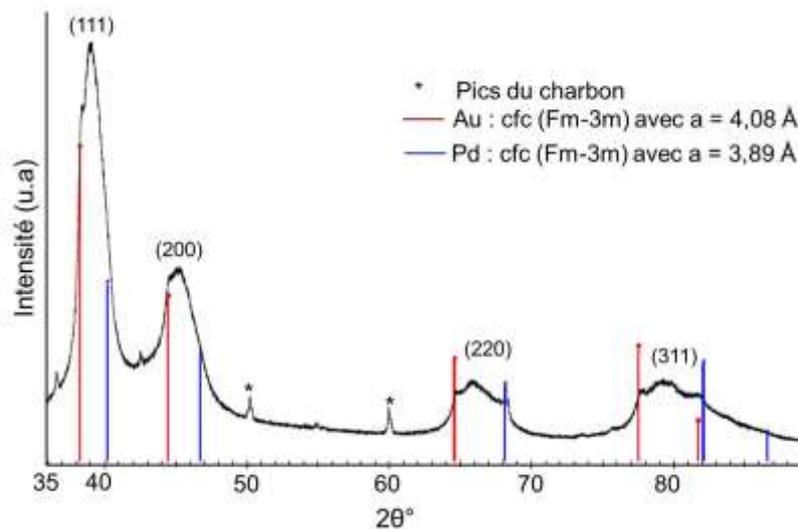


Figure 28 : Diffractogramme de rayons X du catalyseur bimétallique avec un temps de comptage de 1000 s par pas de 0.01°

L'existence de pics larges peut s'expliquer d'une part, par la présence de petites particules et d'autre part, par les hétérogénéités de compositions chimiques locales des nanoparticules Pd-Au donnant lieu à une variété de paramètres de mailles. La co-réduction des précurseurs métalliques conduit probablement à la formation d'alliages intimes comme dans une solution solide dans laquelle l'alternance des atomes est aléatoire.

Afin de vérifier les résultats obtenus précédemment, une analyse chimique de la surface a été réalisée par XPS (Figure 29). Le spectre général montre la présence de carbone, d'oxygène, d'or et de palladium.

La composante $Au_{4f_{7/2}}$ et sa réplique $Au_{4f_{5/2}}$ ont un pic maximum respectivement à 83.8 et 87.4 eV (Figure 29-b) ; la symétrie de ces pics est caractéristique de la présence d' Au^0 .

Le pic du $Pd_{3d_{5/2}}$ et sa réplique $Pd_{3d_{3/2}}$ tendent à s'élargir (Figure 29-c) et ont un pic maximum à 335.3 et 340.5 eV. La déconvolution met en évidence trois composantes centrées sur 335.3, 337.0 et 338.4 eV. Les pics à 335.3 et 337.0 eV correspondent respectivement au palladium métallique Pd^0 (courbe rouge) et son oxyde PdO (courbe verte). Le pic à 338.4 eV ne correspond pas à du palladium mais a été attribué à la composante $Au_{4d_{5/2}}$. Une quantification a été réalisée et indique la présence de 81% de Pd^0 et de 19% de Pd^{+2} (liaison Pd-O). La présence du palladium métallique indique alors la formation de liaison Pd-Pd et Pd-Au. La présence de PdO suggère à nouveau la formation de particules bimétallique recouverte d'une fine couche d'oxyde.

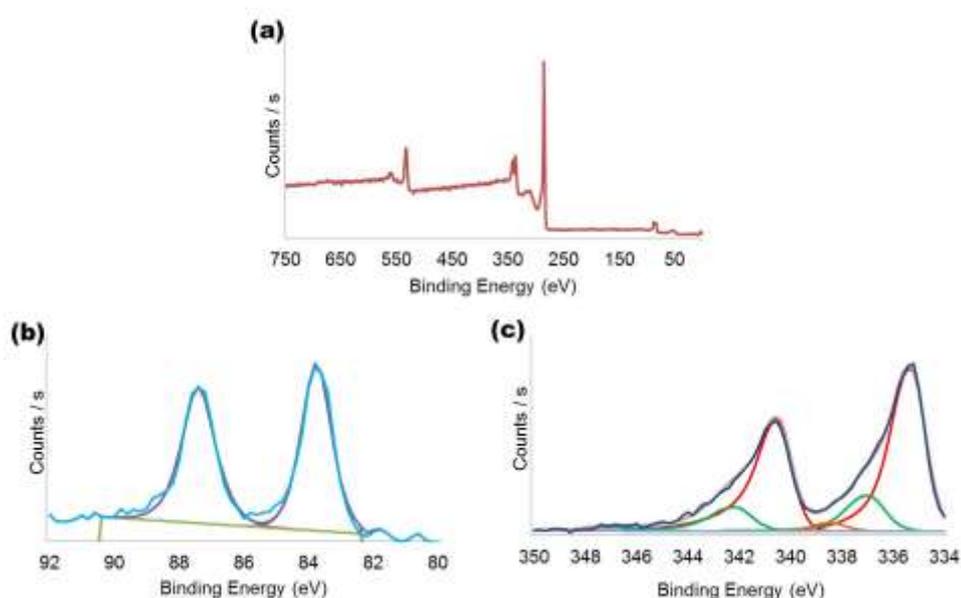


Figure 29 : Spectres XPS du catalyseur bimétallique Pd-Au/C; a) spectre général; b) spectre de la composante Au_{4f7/2}; c) spectre désommé de la composante Pd_{3d5/2}

L'ensemble de ces résultats laisse donc supposer que la « voie méthanol » conduit à la formation d'alliages bimétalliques Pd-Au/C possédant un paramètre de maille intermédiaire à celui des monométalliques. Ces nanoparticules seraient oxydées en surface et recouvertes d'une fine couche d'oxyde non détectables en MET.

4.3.2. Etude par voltammétrie cyclique

Les catalyseurs monométallique 5% Pd/C et bimétallique 5% Pd-Au/C ont été analysés par électrochimie. A cet effet, les catalyseurs ont été dispersés dans une solution hydroalcoolique en présence de Nafion[®] déposés sur un disque de carbone vitreux, fraîchement poli. Après séchage du dépôt, les catalyseurs se trouvent emprisonnés dans une membrane de Nafion[®] sur la surface de l'électrode. Cette membrane permet alors l'immobilisation physique du catalyseur et la migration des espèces électroactives vers les sites catalytiques.

L'électrode a ensuite été plongée dans une solution électrolytique aqueuse d'acide sulfurique (H₂SO₄, 0.1 M) ou d'hydroxyde de sodium (NaOH, 0.1 M). Les potentiels ont été déterminés par rapport à une électrode de référence au calomel saturé (ECS), et un fil de platine a été utilisé comme contre-électrode.

Dans une première étape, les électrodes ont été examinées en milieu acide (H₂SO₄ ; 0.1 mol.L⁻¹). Les électrodes contenant du Pd/C et du Pd-Au/C ont ensuite été comparées avec une seule électrode recouverte uniquement de charbon. Le voltammogramme a mis en évidence un signal caractérisant la

présence du palladium, avec une réduction de l'eau en dessous de -0.3 V et une ré-oxydation de H₂ à -0.2 V. L'adsorption et la désorption d'hydrogène donnent deux systèmes redox, présentant deux pics différents, probablement attribuable à deux sites de liaison de H₂ différents. De plus, la surtension correspondant de l'eau et l'oxydation de H₂ sur le palladium n'est pas affectée par la présence d'or. La charge nécessaire pour l'oxydation de H₂ étant directement corrélée au nombre de sites actifs du palladium, ce résultat suggère que le catalyseur bimétallique possède une surface active plus élevée par rapport au monométallique (*Figure 30*).

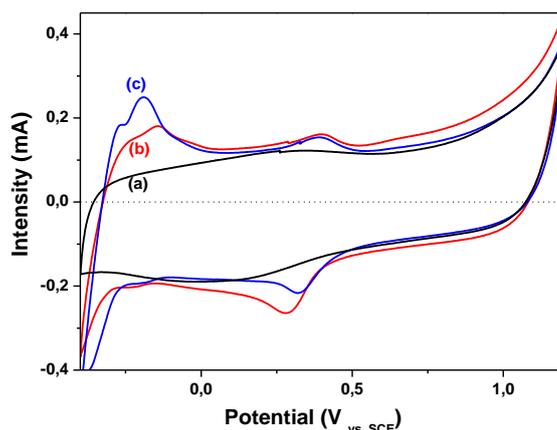


Figure 30 : Voltamogramme cyclique dans H₂SO₄ (0.1 M) à 50 mV.s⁻¹ d'une électrode en carbone vitreux recouverte par une couche, a) de charbon ; b) 5% Pd/C ; c) 5% Pd-Au/C

L'activité électrocatalytique des catalyseurs pour l'oxydation du méthanol a également été étudiée par voltammétrie cyclique en milieu basique (NaOH ; 0.1 M) avec un balayage de potentiel de 5 mV.s⁻¹ sur une électrode tournante (500 tours par minute). La comparaison des voltamogrammes cycliques avec ou sans méthanol (1 M) est présentée ci-dessous et a mis en évidence un pic d'oxydation à -0.17 V avec les catalyseurs monométallique et bimétallique tandis que l'absence d'activité électrolytique vers le méthanol a été observé pour le charbon (*Figure 31*).^[89]

^[89] a) Ferrin, P.; Mavrikakis, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14381-14389; b) Liu, Z.; Zhang, X.; Hong, L. *Electrochem. Commun.* **2009**, 11, 925-928; c) Bianchini, C.; Shen, P. K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4183-4206.

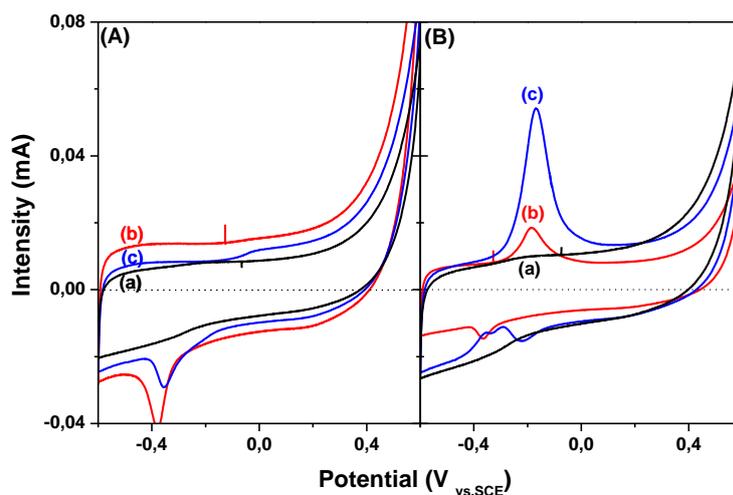


Figure 31 : Voltamogrammes cycliques (A) en l'absence de méthanol et (B) en présence de méthanol (1 M). Mesures réalisées en milieu basique (NaOH, 0.1 M) sur une électrode tournante (5 mV.s^{-1} et 500 rpm) recouverte, a) de charbon; b) du catalyseur monométallique Pd/C, c) du catalyseur bimétallique Pd-Au/C

Même si une tendance similaire pourrait être observée pour les voltamogrammes du mono- et du bimétallique, une réponse électrochimique plus élevée a été observée pour le bimétallique. En effet, l'intensité maximale a été jugée quatre fois plus élevée avec l'alliage Pd-Au/C. De plus, cette intensité maximale est restée constante même après 20 cycles, indiquant ainsi que le catalyseur bimétallique peut être un bon candidat pour la validation de notre stratégie. D'autant plus qu'aucune activité électrochimique vis-à-vis du méthanol n'a été observée avec l'électrode modifiée avec le monométallique Au/C. Cette observation indique que l'activité électrochimique élevée du bimétallique ne peut pas être attribuée à un effet de synergie apporté par la présence des deux métaux sur le support.

Les résultats obtenus par cette étude, indique une zone plus active à la surface des nanoparticules de palladium et par conséquent une meilleure disponibilité des sites catalytiques du palladium lorsque ce dernier est engagé dans un alliage avec l'or, probablement en raison de la diminution des phénomènes d'agrégation.

4.3.3. Etude de l'activité catalytique et optimisation des conditions expérimentales

Nous avons initialement débuté notre étude par l'influence du support carboné sur l'activité catalytique des systèmes bimétalliques. Ainsi, trois supports ont été sélectionnés : charbon Darco[®] G-60 (100 mesh), charbon Norit[®] GAC 1240 (12-40 mesh) et du graphite. De manière générale, un dépôt homogène des nanoparticules sur les différents supports a été observé en MET. De plus, deux

populations de particules coexistent : des petites particules dont la taille est comprises entre 5-10 nm et des particules plus grosses ou agglomérats de tailles supérieures à 20 nm (Figure 32).

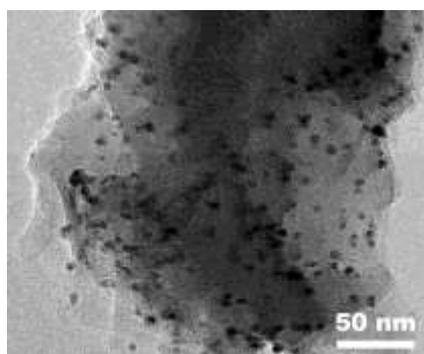
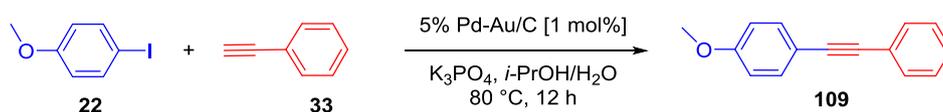


Figure 32 : Micrographie MET des nanoparticules bimétalliques Pd-Au déposées sur du graphite

L'influence du support a été étudiée pour le couplage entre la 4-iodoanisole (**22**) et le phénylacétylène (**33**) en présence de 1 mol% de catalyseur et de K_3PO_4 dans un mélange isopropanol-eau à 80 °C pendant 12 h (Tableau 3). Lorsque le couplage a été réalisé en présence du catalyseur supporté par du charbon Darco ou du graphite, le produit (**109**) a été isolé avec des rendements moyens, respectivement de 55% et 48%. En revanche, le système bimétallique supporté par du charbon Norit est moins efficace que les supports précédents ; le produit (**109**) a été isolé avec un très faible rendement.

Tableau 3 : Influence du support carboné sur l'activité du système bimétallique Pd-Au^a



Entrée	Support carboné	Rdt (%) ^b
1	Charbon Darco G-60	55
2	Charbon Norit	13
3	Graphite	48

^a Conditions de la réaction : 4-iodoanisole (0.5 mmol), phénylacétylène (0.6 mmol), K_3PO_4 (1 mmol), Pd-Au/C [1 mol %], dans *i*-PrOH/ H_2O (3 mL) à 80 °C pendant 12 h. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé.

La catalyse supportée sur charbon Darco apporte une meilleure conversion du réactif (**22**). En présence de graphite, le rendement diminue de 7% tandis que la catalyse sur charbon Norit entraîne encore une plus forte diminution du rendement. Le charbon Darco semble être le meilleur support pour ce type de couplage.

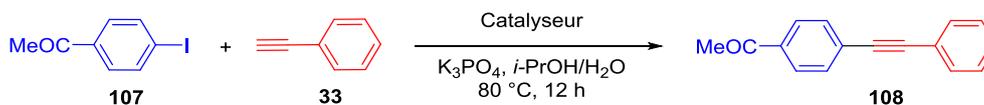
Un autre paramètre à prendre en compte dans l'activité catalytique du système bimétallique est la concentration de métal. L'influence de ce facteur a donc été étudiée pour le couplage entre les réactifs

(107) et (33). La concentration métallique dépend de deux paramètres : la charge du métal sur le support et la charge du métal dans la réaction.

Ces deux paramètres sont fréquemment utilisés avec une certaine confusion. Dans notre étude « 5% Pd/C [1 mol%] » signifie que le catalyseur est composé de 5% massique de palladium sur le charbon (5% massique de Pd pour 95% massique de charbon) et que 0.01 équivalent de palladium sont nécessaire pour la réaction considérée.

Nous avons commencé par étudier le couplage en présence du catalyseur monométallique Pd/C et nous avons observé que la charge de métal sur le support a une influence relativement faible sur l'efficacité de la réaction (Tableau 4 ; entrée 1-4). Cependant, le meilleur compromis a été obtenu pour un rapport métal/support égal à 5/95. Une tendance similaire a été observée pour les catalyseurs bimétalliques (Tableau 4 ; entrée 5-8); cela confirme que les nanoparticules d'or n'ont pas un effet de synergie ou d'inhibition sur la réaction lorsqu'elles sont associées au palladium. Ce résultat suggère l'absence de transfert d'électrons de la surface active des nanoparticules de palladium vers les nanoparticules d'or. L'inactivité des nanoparticules d'or pour ce couplage a été confirmée avec le catalyseur monométallique Au/C (Tableau 4 ; entrée 9).

Tableau 4 : Influence de la concentration métallique sur l'activité catalytique^a



Entrée	Catalyseur	Charge par métal [wt./ wt.%]	Charge		Rdt (%) ^b
			Pd	Au [mol %]	
1	Pd/C	2.5	1	0	80
2	Pd/C	5	0.5	0	83
3	Pd/C	5	1	0	86
4	Pd/C	10	1	0	77
5	Pd-Au/C	2.5	1	0.5	68
6	Pd-Au/C	5	0.5	0.25	80
7	Pd-Au/C	5	1	0.5	85
8	Pd-Au/C	10	1	0.5	86
9	Au/C	5	0	1	0

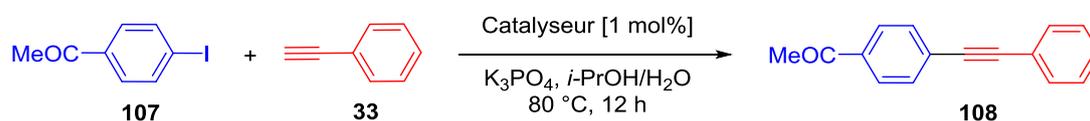
^a Conditions de la réaction : 4-iodoacetophenone (0.5 mmol), phénylacétylène (0.6 mmol), K₃PO₄ (1 mmol), catalyseurs dans *i*-PrOH/H₂O (3 mL) à 80 °C pendant 12 h. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé.

Les résultats obtenus sont encourageants et nous ont conduit à poursuivre par l'étude du recyclage avec le catalyseur bimétallique 5% Pd-Au/C [1 mol% Pd]. La recyclabilité de ce catalyseur a été comparée à celle du monométallique 5% Pd/C [1 mol% Pd].

4.3.4. Etude du recyclage et validation du concept

La recyclabilité des catalyseurs 5% Pd/C et 5% Pd-Au/C a été étudiée pour le couplage entre les réactifs (**107**) et (**33**). Après la première utilisation, le milieu réactionnel a été refroidi à température ambiante, filtré sur une membrane millipore (avec un filtre nylon 0.45 μm , 25 mm), lavé plusieurs fois, puis séché sous vide et engagé de nouveau dans une autre réaction. Cette procédure a donc été renouvelée quatre fois ; les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 5*). Les catalyseurs monométallique 5% Pd/C et bimétallique ont conduit à isoler le produit (**108**) avec des rendements semblables après la première utilisation. Au cours des réutilisations suivantes, l'activité catalytique du monométallique 5% Pd/C diminue beaucoup plus rapidement que pour le bimétallique 5% Pd-Au/C.

Tableau 5 : Comparaison de l'activité catalytique du Pd-Au/C et Pd/C au cours des réutilisations



Entrée	Réutilisation	Rdt (%)	
		5% Pd/C	5% Pd-Au/C
1	0	86	85
2	1	68	74
3	2	46	71
4	3	50	68
5	4	49	65

^a Conditions de la réaction : 4-iodoacetophenone (0.5 mmol), phénylacétylène (0.6 mmol), K_3PO_4 (1 mmol), catalyseurs [1 mol %], dans *i*-PrOH/ H_2O (3 mL) à 80 °C pendant 12 h. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé.

Le catalyseur bimétallique semble être plus robuste que le catalyseur monométallique. Afin de mieux comprendre ce phénomène, nous avons finement analysé les différents échantillons après chaque utilisation.

Comme indiqué précédemment, les systèmes monométalliques Pd/C ont une forte tendance à s'agglomérer.^[72] Cette prédisposition a été observée dans notre cas, comme le montre les micrographies présentées ci-dessous (*Figure 33*).

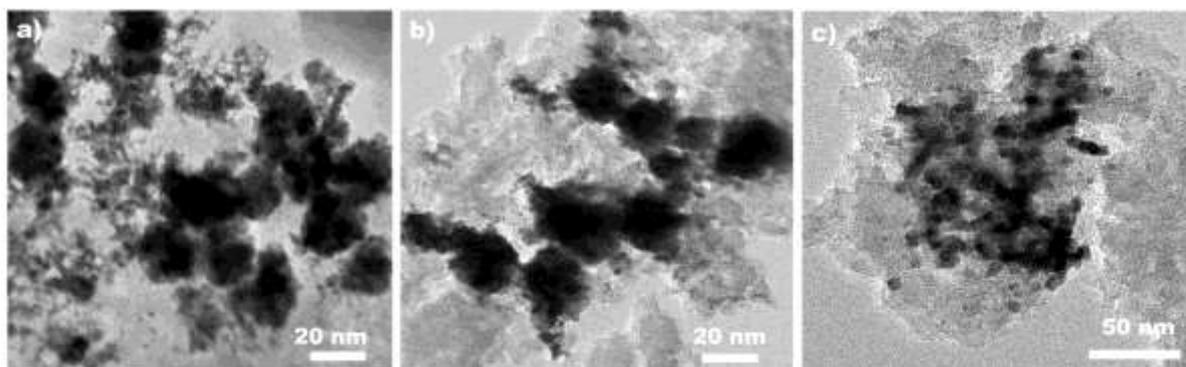


Figure 33 : Micrographies MET du catalyseur Pd/C recyclé, a) après 1 réutilisation; b) après 2 réutilisations; c) après 4 réutilisations

La croissance des nanoparticules de palladium semble atteindre une limite, après la troisième réutilisation pour atteindre une taille maximale de 30 nm. Cette observation est d'ailleurs bien corrélée avec le rendement de la réaction qui se stabilise après la troisième réutilisation ($\approx 50\%$).

D'autre part, le catalyseur bimétallique montre une désactivation plus lente sur le recyclage et permet de conserver des rendements plus élevés que ceux obtenus avec le catalyseur monométallique Pd/C. Les micrographies MET du catalyseur bimétallique recyclé montrent également une légère tendance à l'agrégation mais ce phénomène est beaucoup moins marqué que dans le cas du monométallique (Figure 34).

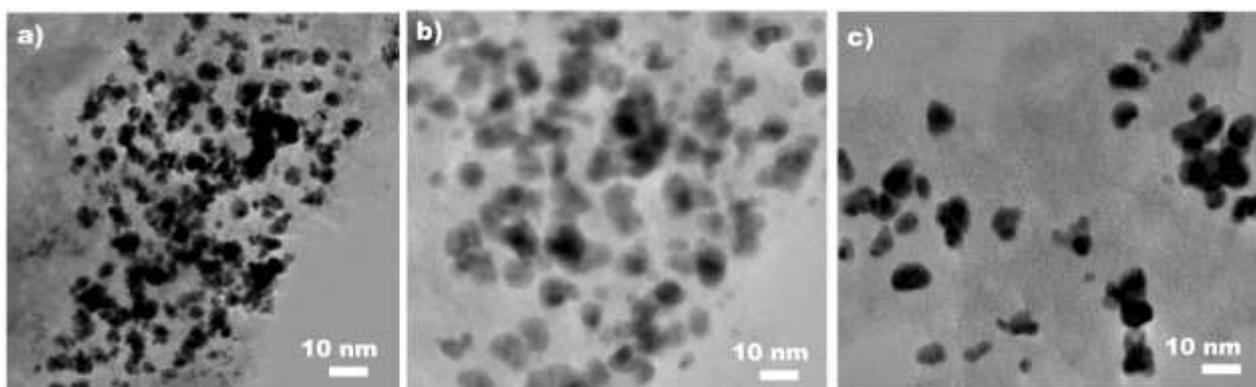


Figure 34 : Micrographies MET du catalyseur Pd-Au/C recyclé, a) après 1 réutilisation; b) après 2 réutilisations; c) après 4 réutilisations

Pour mieux comprendre le contraste observé entre ces résultats, des analyses complémentaires ont été réalisées. Un suivi de l'état d'oxydation du palladium à la surface des nanoparticules après chaque réutilisation a été réalisé par XPS (Tableau 6).

Tableau 6 : Proportion du palladium métal et oxyde obtenu après déconvolution des spectres XPS du Pd_{3d5/2}

Entrée	Réutilisation	Pd/C		Pd-Au/C	
		Pd ⁰	Pd ⁺²	Pd ⁰	Pd ⁺²
1	0	66	33	81	19
2	1	97	3	96	4
3	2	93	7	93	7
4	3	91	9	92	8
5	4	90	10	91	9

Le catalyseur Pd/C initial contient 67% de Pd⁰ et 33% de Pd⁺² à sa surface tandis que le catalyseur bimétallique Pd-Au/C contient 81% de Pd⁰ et 19% de Pd⁺². Après la première utilisation, et les réutilisations suivantes, un état d'oxydation correspondant à une moyenne de 95% de Pd⁰ et 5% de Pd⁺² a été observé pour les deux catalyseurs. Ce résultat particulièrement intéressant confirme la faible stabilité des nanoparticules de Pd(0). En effet, plus la proportion de Pd(0) est élevée et plus le phénomène d'agrégation des nanoparticules est observé. Dans le cas du bimétallique l'or stabiliserait les nanoparticules Pd(0) et ralentirait le phénomène d'agrégation.

En outre, bien que le rôle du PdO soit encore incertain, les analyses XPS montrent qu'une fine couche d'oxyde à la surface des nanoparticules de palladium n'empêche pas l'agrégation de ces dernières mais que le phénomène d'agrégation des nanoparticules instables de Pd(0) peut être ralenti grâce à la formation d'alliage avec les nanoparticules d'or, validant ainsi notre concept.

Une variété d'exemples attestant de la bonne efficacité catalytique du système bimétallique Pd-Au/C a été réalisée. Les dérivés iodés enrichis et appauvris en électrons ont été couplés avec succès à des dérivés acétyléniques aromatiques ou aliphatiques (*Schéma 45*). Il est à noter que les amines et les alcools non protégés sont compatibles avec ce système catalytique, les produits (**115**) et (**118**) ont été isolés avec des rendements moyens à bons. Les iodures d'aryle substitués par un groupement halogéné (brome ou chlore) ont conduit à observer une baisse du rendement des produits (**117**), (**126**) et (**127**), probablement due à un processus non chimiosélectif. De plus, un double couplage de Sonogashira a également été réalisé et conduit au produit (**130**) avec 45% de rendement.

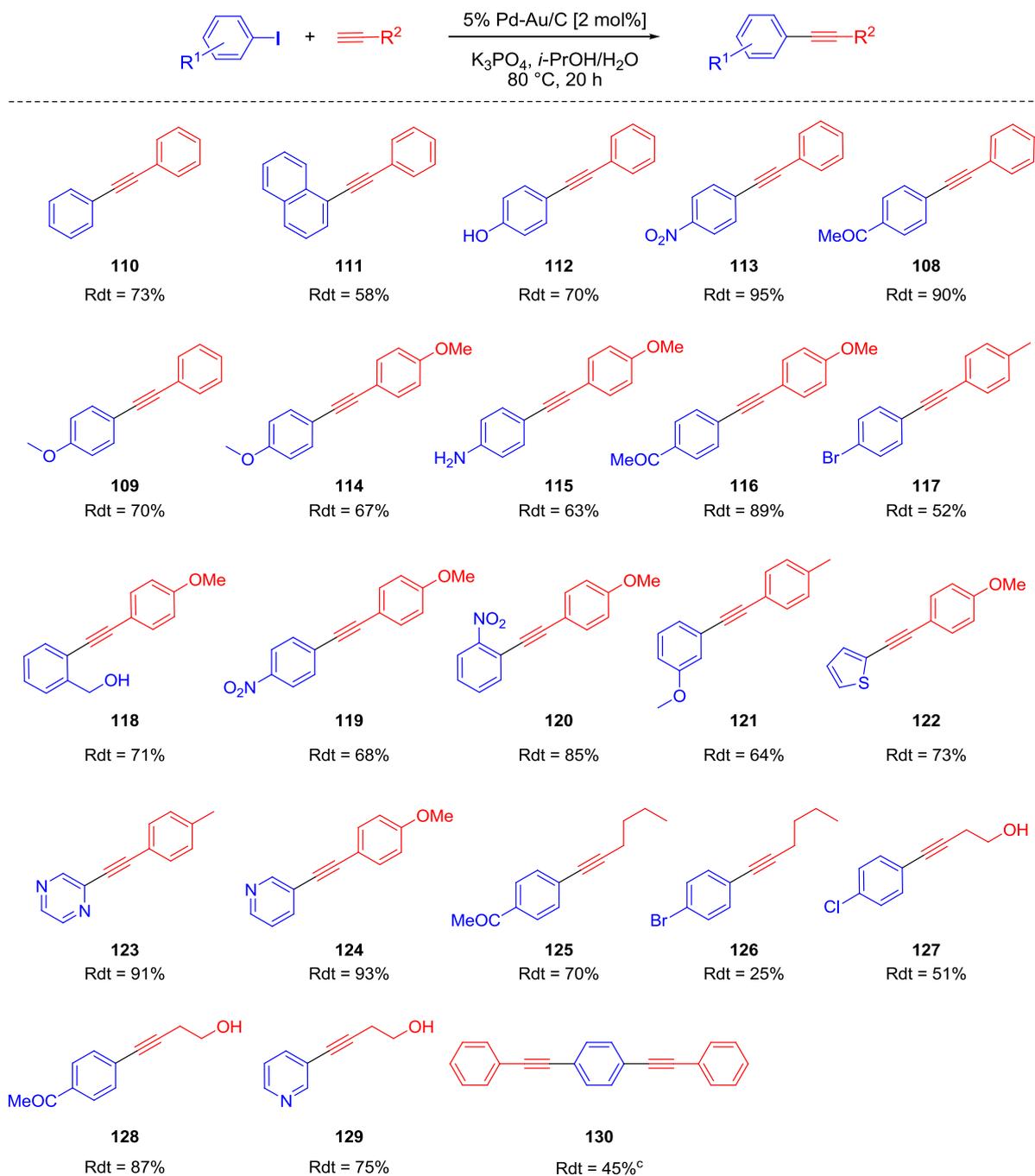


Schéma 45: Exemples attestant de la bonne efficacité du catalyseur bimétallique Pd-Au/C^a

^a Conditions de la réaction : halogénure aromatique (0.5 mmol), acétylène (0.6 mmol), K₃PO₄ (1 mmol), Pd-Au/C [2 mol %], dans *i*-PrOH/H₂O (3 mL) à 80 °C pendant 12 h. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé. ^c 2.4 équivalents de phénylacétylène ont été utilisés.

En résumé, nous avons mis au point une nouvelle stratégie visant à augmenter la recyclabilité des catalyseurs à base de palladium pour la réaction de Sonogashira.

Afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel mis en jeu et de déterminer l'espèce active mise en jeu nous avons synthétisé de l'oxyde de palladium sur charbon à partir du palladium sur charbon. L'activité catalytique du PdO/C a été comparée à celle du Pd/C et du Pd-Au/C.

4.4. Analyse comparative de l'activité catalytique du système bimétallique Pd-Au/C et du système PdO/C

4.4.1. Préparation, caractérisations structurale et chimique du système PdO/C

L'oxyde de palladium sur charbon a été synthétisé à partir du catalyseur Pd/C obtenu par voie méthanol. Nous avons cherché à oxyder les nanoparticules de palladium présentes sur le charbon. Le Pd/C a été mis en suspension dans du toluène à 60 °C pendant 24 h sous atmosphère d'oxygène (1 atm, ballon). Puis le milieu réactionnel a été refroidi à température ambiante, filtré sur membrane millipore et le catalyseur supporté a été séché sous vide (*Schéma 46*). L'analyse des pics de diffraction de ce catalyseur ne montre pas la formation de l'oxyde de palladium. Cette méthode est donc peu efficace.

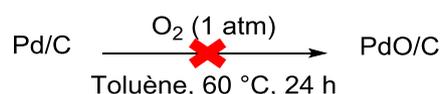


Schéma 46 : Synthèse d'oxyde de palladium à partir de Pd/C

Nous avons alors envisagé de calciner l'échantillon Pd/C à 200 °C à l'air. L'analyse du diffractogramme après 20 h de calcination à 200 °C fait apparaître un nouveau pic de diffraction à 34.5°. Ce pic correspond au plan {101} de l'oxyde de palladium cristallisé dans un réseau tétragonal (*Figure 35*).

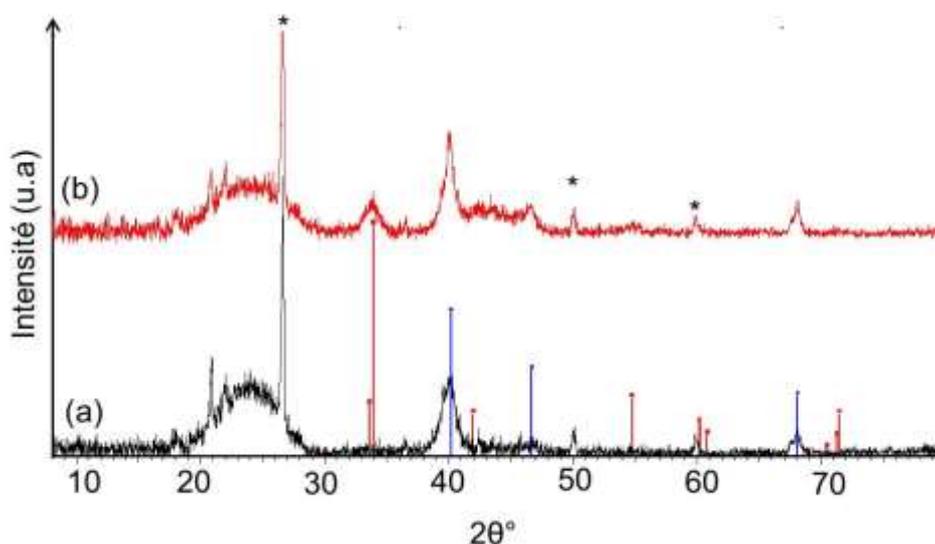


Figure 35 : Diffraction de rayons X ; a) du Pd/C, b) du Pd/C après calcination pendant 24 h (pics du charbon)*

Ce dernier n'étant pas majoritaire, la calcination a été prolongée de 24 h supplémentaire. La micrographie MET montre la présence de particules sur le charbon. Un frittage des particules s'est produit lors de l'étape de calcination. Quelques particules isolées à proximité des agglomérats de tailles inférieures à 10 nm sont observées (Figure 36-a).

La micrographie HRMET montre les plans cristallins d'une nanoparticule. La distance entre ces plans est de 0.25 nm et correspond à la distance entre les plans {111} de l'oxyde de palladium cristallisé dans un réseau cfc (Figure 36-b).

L'analyse du diffractogramme fait apparaître des pics larges localisés à 40°, 47° et 68° caractéristiques du palladium métallique cristallisé dans un réseau cfc. Il fait également apparaître des pics à 34°, 42°, 55°, 61° et 71° correspondant à l'oxyde de palladium (plans {101}, {110}, {112}, {103} et {211} du PdO) (Figure 36-c).

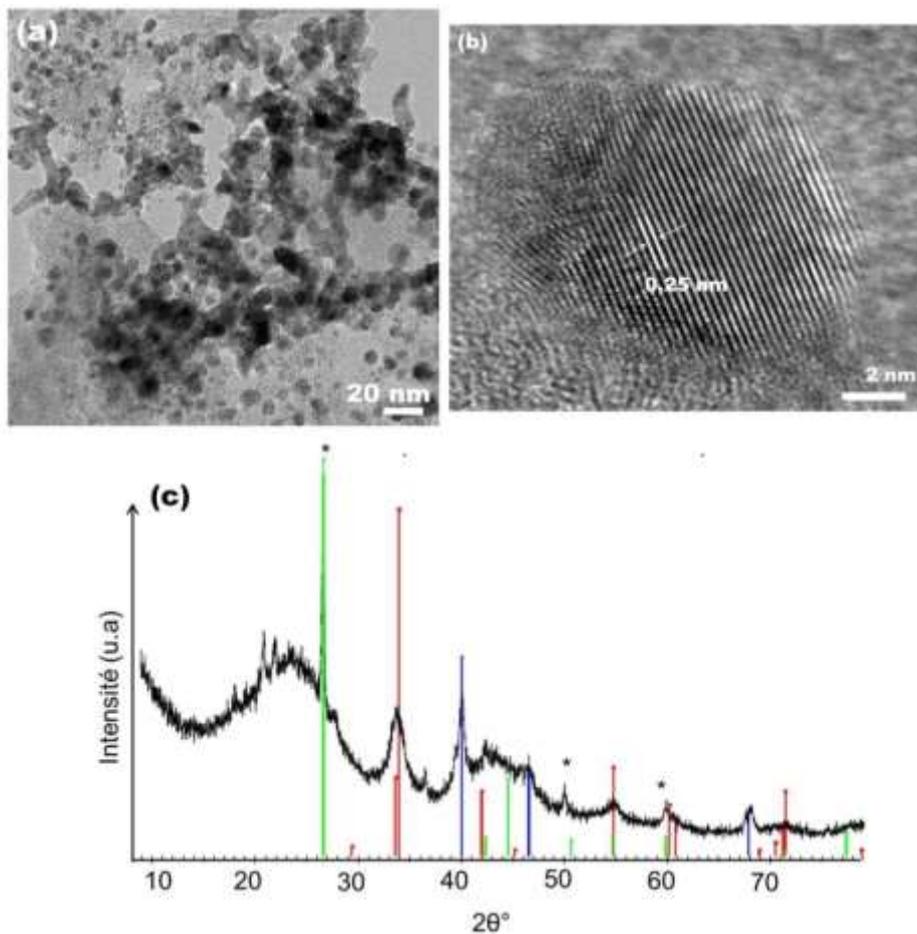


Figure 36 : Caractérisation structurale du catalyseur PdO/C après calcination à 200 °C (48 h, sous air); a, b) Micrographies en MET et HRTEM; c) diffractogramme de rayons X

Les résultats obtenus en DRX ont été complétés par une analyse XPS. La figure ci-dessous montre un élargissement des pics de la composante Pd_{3d5/2} et de sa réplique Pd_{3d3/2} à 337.2 et 342.6 eV attribués à l'oxyde PdO (Figure 37). Cette observation est en accord avec l'analyse structurale effectuée par DRX

(Figure 36-c). Une quantification a été réalisée et indique que nous sommes en présence de 80% de PdO et 20% de Pd⁰.

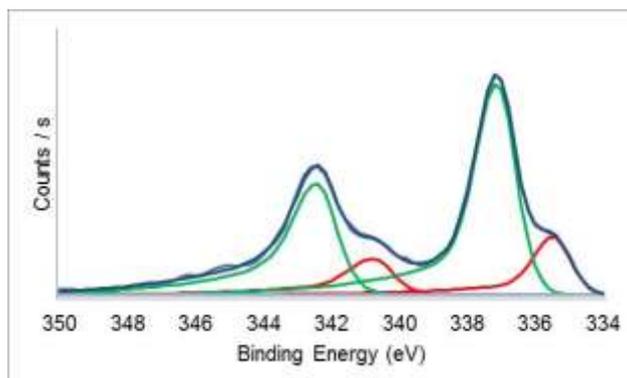


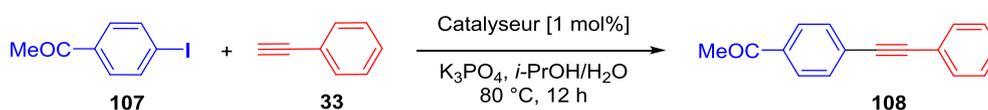
Figure 37 : Spectres XPS désommé de la composante Pd_{3d}

La calcination à 200 °C du catalyseur monométallique Pd/C permet donc d'oxyder les nanoparticules de palladium supportées par du charbon. Cette étape s'accompagne d'une agglomération des particules.

4.4.2. Etude du recyclage

La recyclabilité du catalyseur 5% PdO/C a été étudiée, pour le couplage de Sonogashira entre la 4-iodoacétophénone (**107**) et le phénylacétylène (**33**), puis comparée aux résultats obtenus avec le monométallique 5% Pd/C et le bimétallique 5% Pd-Au/C. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 7). L'activité de l'oxyde de palladium diminue légèrement au cours des réutilisations. Après cinq réutilisations, le produit (**108**) a été isolé avec 68% de rendement. L'activité catalytique de PdO/C est du même ordre de grandeur que celle de Pd-Au/C et est supérieure à celle du Pd/C au cours des réutilisations.

Tableau 7: Comparaison de l'activité catalytique du PdO/C, Pd/C et Pd-Au/C au cours des réutilisations



Entrée	Réutilisations	Rdt (%)		
		5% PdO/C	5% Pd/C	5% Pd-Au/C
1	0	81	86	85
2	1	71	68	74
3	2	72	46	71
4	3	70	50	68
5	4	68	49	65

^a Conditions de la réaction : 4-iodoacétophénone (0.5 mmol), phénylacétylène (0.6 mmol), K₃PO₄ (1 mmol), catalyseurs [1 mol %], dans *i*-PrOH/H₂O (3 mL) à 80 °C pendant 12 h. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé.

Les phénomènes d'agglomération des nanoparticules de palladium au cours du recyclage peuvent donc être limités soit par formation d'un alliage avec l'or, soit par la présence d'oxyde de palladium au sein du matériau.

Un suivi de l'état d'oxydation du palladium à la surface des nanoparticules après la 1^{ère}, 3^e et 4^e réutilisation ont été réalisés par XPS. Le catalyseur PdO/C contient 80% de Pd⁰ et 20% de Pd⁺² à sa surface. Après la première utilisation et sur les réutilisations suivantes, la proportion de Pd⁺² diminue pour atteindre une valeur moyenne de 30% (Tableau 8). Le catalyseur PdO/C est donc un réservoir de Pd⁰ et permet donc de limiter les phénomènes d'agrégation du palladium.

Tableau 8 : Evolution de la proportion du palladium métal et oxyde au cours du recyclage obtenu après déconvolution des spectres XPS du Pd_{3d5/2}

Entrée	Réutilisation	PdO/C	
		Pd ⁰	Pd ⁺²
1	0	20	80
2	1	51	49
3	3	62	38
4	4	66	34

Plusieurs exemples attestant de la bonne efficacité catalytique système PdO/C ont été réalisés. Les dérivés iodés enrichis et appauvris en électrons ont été couplés avec succès à des dérivés acétyléniques aromatiques ou aliphatiques (Schéma 47). Ces exemples ont montré que le système PdO/C est compatible avec plusieurs groupements fonctionnels.

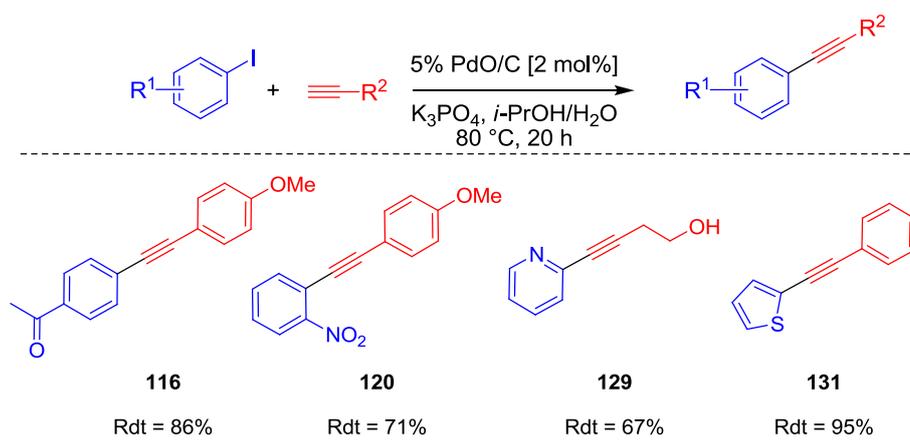


Schéma 47 : Exemples attestant de l'efficacité catalytique du système PdO/C

^a Conditions de la réaction : halogénure aromatique (0.5 mmol), acétylène (0.6 mmol), K₃PO₄ (1 mmol), PdO/C [2 mol %], dans *i*-PrOH/H₂O (3 mL) à 80 °C pendant 12 h. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé

L'utilisation de nanoparticules PdO/C a permis de limiter les phénomènes d'agrégation de nanoparticules instable de Pd(0). De plus, l'efficacité de système catalytique pour la réaction de Sonogashira a été démontrée.

4.5. Conclusion

En résumé, nous avons développé une méthode de synthèse simple et rapide permettant d'obtenir de véritable alliage bimétallique Pd-Au/C de dimension nanométrique. Le caractère bimétallique des nanoparticules supportées obtenu par voie méthanol a été confirmé par une étude structurale approfondie combinant les techniques de MET/HRMET, DRX et XPS.

Les performances catalytiques du monométallique 5% Pd/C et du bimétallique 10% Pd-Au/C ont été évaluée pour le couplage de Sonogashira. La faible recyclabilité du Pd/C qui a été observé est attribuée à un phénomène d'agrégation. Ce phénomène a été mis en évidence à l'aide d'analyses croisées MET/XPS. Le caractère allié du bimétallique a permis d'augmenter la recyclabilité des catalyseurs à base de palladium supporté par du charbon. Les analyses en MET ont confirmé le ralentissement du phénomène d'agrégation des nanoparticules de palladium ; l'or stabilise les nanoparticules instable de Pd(0). Enfin, les études réalisées en parallèle avec le PdO/C ont également montré une diminution du phénomène d'agrégation des nanoparticules de Pd(0).

Chapitre 5 :

Réactions en cascade avec Pd-Cu/C comme catalyseur hétérogène multi-tâches

5.1. Synthèse d'indoles, azaindoles, benzofuranes via une réaction « one-pot » de Sonogashira/cyclisation

5.1.1. Indoles et benzofuranes, des molécules bioactives

Les hétérocycles sont des composés omniprésents dans les produits naturels et les composés bioactifs. [90-91] Parmi les hétérocycles, les indoles et les benzofuranes sont devenus des structures privilégiées en particulier en chimie médicinale. Ils peuvent être utilisés contre l'asthme, les ulcères, les tumeurs, stimulant ainsi un grand intérêt de la part des chimistes organiciens depuis ces dernières années (Schéma 48). [92]

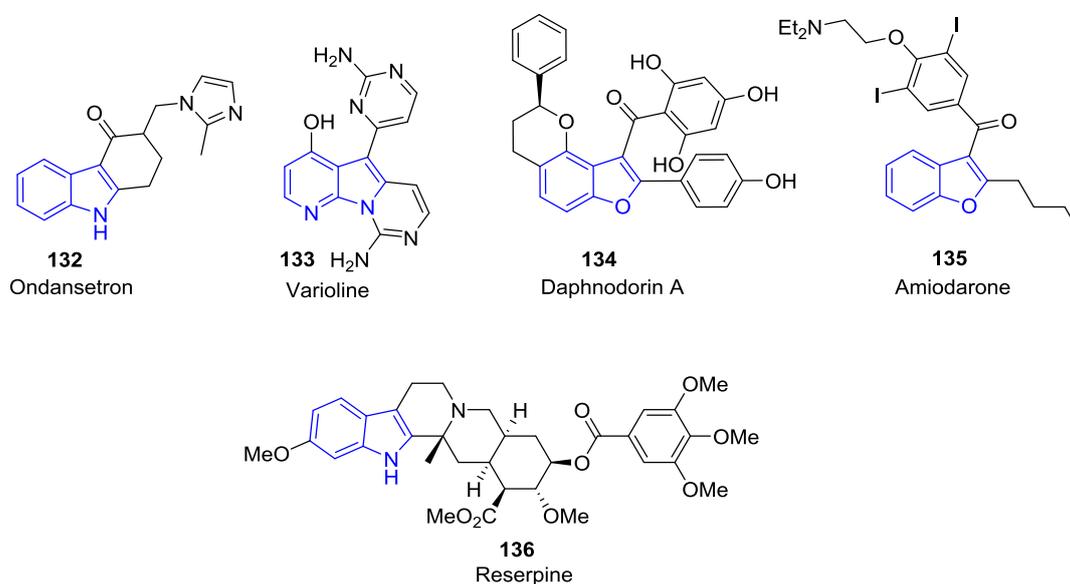


Schéma 48: Exemples de motifs indoles et benzofuranes biologiquement actifs

[90] a) Hiroya, K.; Matsumoto, S.; Sakamoto, T. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2953-2956; b) Wang, C.; Sperry, J. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6444-6447; c) Harada, M.; Asaba, K. N.; Iwai, M.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 5800-5803; d) Jana, G. K.; Sinha, S. *Tetrahedron*, 2012, 68, 7155-7165; e) Wang, C.; Sperry, J. *Synlett*, **2012**, 23, 1824-1828

[91] a) Harper, S.; Pacini, B.; Avolio, S.; Di Filippo, M.; Migliaccio, G.; Laufer, R.; De Francesco, R.; Rowley, M.; Narjes, F. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1314-1317; b) Dorow, R. L.; Herrinton, P. M.; Hohler, R. A.; Maloney, M. T.; Mauragis, M. A.; McGhee, W. E.; Moeslin, J. A.; Strohbach, J. W.; Velez, M. F. *Org. Process Rev. Dev.*, **2006**, 10, 493-499; c) Lanter, J. C.; Fiordeliso, J. J.; Allan, G. F.; Musto, A.; Hahn, D. W.; Sui, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5646-5649; d) Watanabe, H.; Ono, M.; Haratake, M.; Kobashi, N.; Saji, H.; Nakayama, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4740-4746; e) Capes, A.; Patterson, S.; Wyllie, S.; Hallyburton, I.; Collie, I. T.; McCarroll, A. J.; Stevens, M. F. G.; Frearson, J. A.; Wyatt, P. G.; Fairlamb, A. H.; Gilbert, I. H. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 1607-1615

[92] a) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2875-2911; b) Taber, D. F.; Tirunahari, P. K. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7195-7210; c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, PR215-PR283; d) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 641-652; e) Vicente, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 6469-6480; f) Platon, M.; Amardeil, R.; Djakovitch, L.; Hierso, J.-C. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3929-3968

5.1.2. Préparation des indoles : Etat de l'art

✓ Analyse rétrosynthétique

Outre la synthèse de Fisher, une nouvelle stratégie de synthèse d'indoles a été développée au cours de ces dernières années.^[93] Cette approche basée sur la synthèse pallado-catalysée est résumée dans le schéma ci-dessous (*Schéma 49*). Les couplages pallado-catalysés regroupent :

- Des réactions intramoléculaires de 2-alkynylanilides à partir d'halogénures aromatiques ou aliphatiques (*Schéma 49- voie 1*).^[94]
- La cyclisation d'*o*-alkynyl-N-alkylnidène-aniline fondée sur la cyclisation entre une imine et un alcyne (*Schéma 49- voie 2*).^[95]
- La cyclisation d'*o*-halogéno-N-alkynylanilides (*Schéma 49- voie 3*) *via* la cyclisation d'un alcyne, présent sur le noyau aromatique.^[96]
- L'hétéroannulation d'une aniline et d'un alcyne (*Schéma 49- voie 4*).^[97]

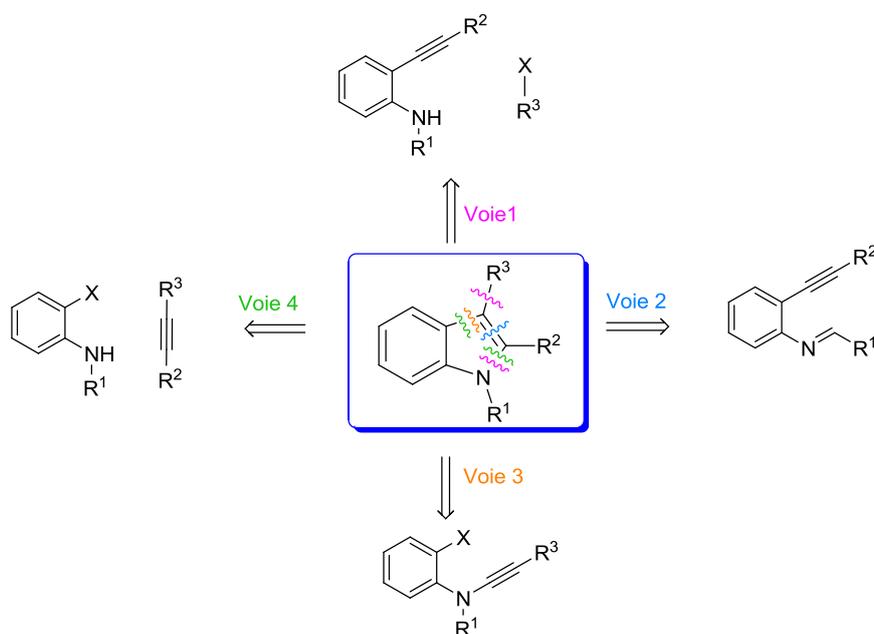


Schéma 49 : Analyse rétrosynthétique pallado-catalysée conduisant à la synthèse des indoles

^[93] Fisher, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, 16, 2241-2245

^[94] a) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3915-3918; b) Battistuzzi, G.; Cacchi, A.; Fabrizi, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2671-2681; c) Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem.*, **2002**, 114, 3364-3367

^[95] Takeda, A.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 5662-5663

^[96] Witulski, B.; Alayrac, C.; Tevzadze-Saefitel, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 4257-4260

^[97] a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 6689-6690; b) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7652-7662; c) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1551-1553

✓ Synthèse

De nombreux systèmes catalytiques ont été rapportés dans la littérature depuis les études pionnières de Yamanaka *et al*^[98] devenues une voie classique pour la synthèse d'indoles (et de benzofuranes).

La capacité des métaux de transition à promouvoir le couplage et la cyclisation, entre un alcyne et un aromatique iodé, a été exploitée. Notamment en utilisant du cuivre, du palladium, de l'or et du fer afin de réaliser une réaction en cascade permettant la formation de benzofuranes et d'indoles à partir d'halophenols et d'haloanilines (Schéma 50).^[99]

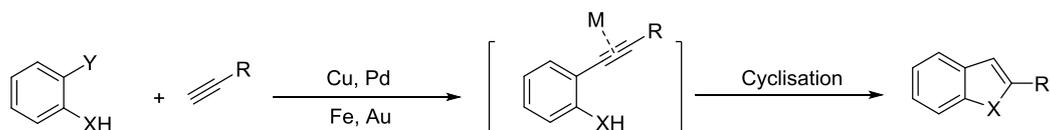


Schéma 50: Réaction en cascade incluant une cyclisation

Généralement, la synthèse de ces hétérocycles nécessite une source homogène de palladium et de cuivre dans un solvant polaire (le plus souvent DMF) avec une base organique telle que la Et₃N. Le rôle du cuivre est double car il agit non seulement comme un co-catalyseur pour la réaction d'alcyne mais aussi comme un acide de Lewis pour l'étape de cyclisation. Les études impliquant des catalyseurs hétérogènes ont été beaucoup moins explorées et sont essentiellement limitées à l'utilisation d'une source hétérogène de palladium en présence d'iodure de cuivre.^[100] Des recherches en catalyse hétérogène ont été développées dans des conditions dite « copper-free » grâce à l'utilisation de la zéolite [(NaY)] comme support, en se basant sur ces propriétés acides de Lewis.^[101] Une approche, développée par Djakovitch *et al*, basée sur un catalyseur hétérogène bimétallique Pd-Cu/SiO₂ et Pd-Cu/NaY a été utilisée pour la préparation de 2-phénylindole dans une solution aqueuse de DMF.^[102] Plus récemment, un complexe hétérogène Pd(II)-Cu(I) supporté par un polymère, et un

^[98] Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 1305-1308

^[99] a) Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4727-4729; b) Kabalka, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M. *Tetrahedron*, **2011**, 57, 8017-8028; c) Pinhua, L.; Lei, W.; Min, W.; Feng, Y. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5946-5951; d) Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4862-4865.

^[100] a) Gruber, M.; Chouzier, S.; Koehler, K.; Djakovitch, L. *Appl. Catal. A*, **2004**, 265, 161-169; b) Layek, M.; Gajare, V.; Kalita, D.; Islam, A. Mukkanti, K.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 3867-3871; c) Prasad, B.; Adepu, R.; Sandra, S.; Rambabu, D.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Deora, G. S.; Misra, P.; Pal, M. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 10434-10436

^[101] a) Hong, K. B.; Lee, C. W.; Yum, E. K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 693-697; b) Djakovitch, L.; Rollet, P. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1782-1792; c) Djakovitch, L.; Dufaud, V.; Zaidi, R. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 715-724

^[102] Chouzier, S.; Gruber, M.; Djakovitch, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, 212, 43-52

complexe Pd-Cu supporté par de la magnétite ont été utilisés comme catalyseurs pour la synthèse d'indoles et de benzofuranes, respectivement dans de la NMP et du toluène.^[103-104]

Dans cette partie, nous allons décrire l'utilisation d'un catalyseur hétérogène bimétallique Pd-Cu/C pour la préparation d'indoles, d'azaindoles et de benzofuranes *via* une séquence de Sonogashira-cyclisation. Nous allons commencer par présenter l'étude concernant l'optimisation des conditions expérimentales en catalyse homogène. Ensuite, l'analyse de la réaction en catalyse hétérogène sera détaillée.

5.1.3. Optimisation des conditions expérimentales pour la préparation des indoles et des benzofuranes

5.1.3.1. En catalyse homogène

Les conditions expérimentales ont été dans un premier temps optimisées en catalyse homogène. La *N*-(2-iodophenyl)methanesulfonamide (**137**) et le phénylacétylène (**33**) ont été mis en présence d'acétate de palladium et d'oxyde de cuivre. Le milieu réactionnel a été chauffé à 80 °C pendant 20 h.

Dans un premier temps, l'effet de la base sur la réaction séquentielle a été étudié. Ainsi, plusieurs bases ont été utilisées et seule la 2-aminoéthanol (ou éthanolamine) a permis d'obtenir l'indole (**138**) avec un rendement proche de 50% (*Tableau 9*, entrée 1-4). Cependant, il a été observé une dimérisation du phénylacétylène (**33**) en présence d'oxygène, qui conduit alors à la formation d'un dérivé bisacétylénique. Par conséquent, l'alcyne est consommé et n'est donc plus disponible pour la formation de l'indole (**138**).

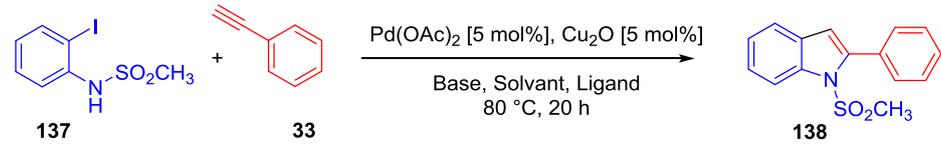
Afin de limiter cette réaction secondaire, la synthèse a été réalisée sous atmosphère d'argon. L'indole (**138**) a été isolé avec 62% de rendement (*Tableau 9*, entrée 5). De plus, il a été observé que l'augmentation du nombre d'équivalents d'alcyne conduit à une légère augmentation du rendement de la réaction (*Tableau 9*, entrée 6). Nous avons également étudié l'influence d'une source de ligand sur l'activité catalytique. Lorsque la réaction est réalisée en présence de PPh₃ comme ligand, l'indole (**138**) a été isolé avec un très bon rendement (*Tableau 9*, entrée 7).

Enfin, le dernier paramètre analysé, a été l'effet du solvant. L'utilisation d'une solution aqueuse d'isopropanol au lieu d'une solution aqueuse pure afin d'améliorer la solubilité des composés organiques, entraîne une légère diminution de l'efficacité du système catalytique (*Tableau 9*, entrée 7-8).

^[103] Magdesieva, T. V.; Nikitin, O. M.; Yakimansky, A. V.; Goilhman, M. Ya; Podeshvo, I. V. *Electrochim. Acta*, **2011**, 56, 3666-3672

^[104] Cano, R.; Yus, M.; Ramón, D. J. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1393-1400

Tableau 9: Optimisation des conditions expérimentales de la réaction séquentielle de Sonogashira/cyclisation appliquée à la synthèse d'indoles^a



Entrée	Base	Atmosphère inerte	Ligand PPh ₃ [mol %]	Solvant	Rdt ^b (%)
1	K ₃ PO ₄	-	-	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	20
2	K ₂ CO ₃	-	-	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	27
3	Et ₃ N	-	-	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	16
4	2-aminoethanol	-	-	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	48
5	2-aminoethanol	Ar	-	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	62
6 ^c	2-aminoethanol	Ar	-	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	65
7 ^c	2-aminoethanol	Ar	5	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	93
8 ^c	2-aminoethanol	Ar	5	H ₂ O	96

^a Conditions de la réaction : 2-iodoaniline (0.5 mmol), phénylacétylène (0.6 mmol), Pd(OAc)₂ [5 mol %], Cu₂O [5 mol %] dans *i*-PrOH/H₂O (1/1). ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé. ^c 1.0 mmol de phénylacétylène a été utilisé.

En résumé, les meilleures conditions expérimentales conduisent à coupler l'aniline (**137**) à 2 équivalents d'alcyne (**33**), en présence d'acétate de palladium, d'oxyde de cuivre, de PPh₃ et de 2-aminoethanol, dans de l'eau sous atmosphère d'argon à 80 °C pendant 20 h (Schéma 51).

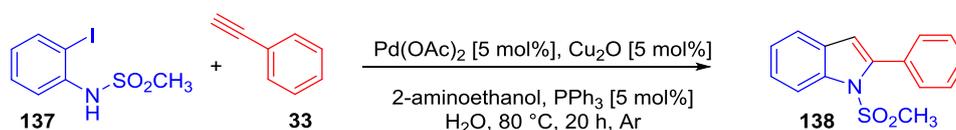


Schéma 51 : Conditions expérimentales optimales pour la catalyse homogène appliquée à la synthèse d'indole

5.1.3.2. En catalyse hétérogène

Les conditions optimales définies précédemment ont été transposées à la catalyse hétérogène. Dans un premier temps, nous présenterons la préparation et la caractérisation du catalyseur bimétallique Pd-Cu/C puis dans un second temps, l'activité catalytique de ce dernier sera discutée.

✓ Préparation d'un bimétallique Pd-Cu/C

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté la synthèse de nanoparticules bimétalliques Pd-Au/C par voie méthanol. Cette voie de synthèse, simple et rapide, nous a permis d'obtenir des nanoparticules dans lesquelles les deux métaux sont intimement liés. En s'inspirant de ce travail, nous avons étendu ce protocole à la préparation d'un bimétallique Pd-Cu/C.

Le charbon a été ajouté à une solution méthanolique d'acétate de palladium et d'acétate de cuivre. Le mélange a été dégazé sous flux d'hydrogène pendant 5 min puis la réduction des sels métalliques a été réalisée sous atmosphère d'hydrogène (1 atm) pendant 12 h à 25 °C (*Schéma 52*).

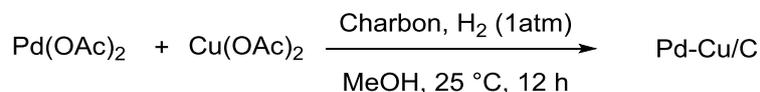


Schéma 52 : Préparation du catalyseur bimétallique Pd-Cu/C par voie méthanol

La teneur en palladium et en cuivre du bimétallique a été déterminée par analyse ICP-MS ; le catalyseur bimétallique est composé de 5 wt % de Pd et de 3.6 wt% de Cu.

L'analyse du catalyseur en STEM et en HRMET nous a permis de constater le dépôt des particules sur le charbon, et a montré la coexistence de deux populations de particules : des particules sphériques isolées et des agglomérats de petites particules de tailles supérieures à 20 nm (*Figure 38-a et e*). De plus, la micrographie HRMET a mis en évidence les plans cristallins des nanoparticules sur le charbon (*Figure 38-e*). Les caractérisations en STEM-EDX des nanoparticules bimétalliques ont montré une distribution homogène des deux métaux au sein des particules (*Figure 38- d*).

L'analyse des pics de diffraction du système bimétallique montre la présence de pics larges due à la présence de petites particules sur le charbon et à l'hétérogénéité de compositions chimiques locales des nanoparticules Pd-Cu donnant lieu à une variété de paramètre de mailles (*Figure 38- f*).

La surface du catalyseur a également été analysée par XPS (*Figure 38- g et h*). Le pic du Pd_{3d5/2} et sa réplique Pd_{3d3/2} ont un maximum à 335.7 et 340.9 eV. Le dédoublement du pic Pd_{3d5/2} à 335.7 eV et 337 eV a été attribué au palladium métallique Pd⁰ et à l'oxyde PdO (*Figure 38- g*). Une quantification a été réalisée et indique que nous sommes en présence de 40% de Pd⁰ et de 60% de Pd⁺². La zone comprise entre 930 et 945 eV correspond au signal du Cu_{2p3/2} (≈ 932 eV), de sa réplique Cu_{2p1/2} (≈ 934 eV) et de leurs pics satellites (de 940 à 945 eV). Le dédoublement du pic Cu_{2p3/2} à 932.4 eV et 934.6 eV a été attribué respectivement au cuivre au degré d'oxydation 0 ou + I et à son oxyde Cu⁺² (*Figure 38- h*). Une quantification a été réalisée et indique que nous sommes en présence de 30% de Cu^{0/+1} et de 70% de Cu⁺².

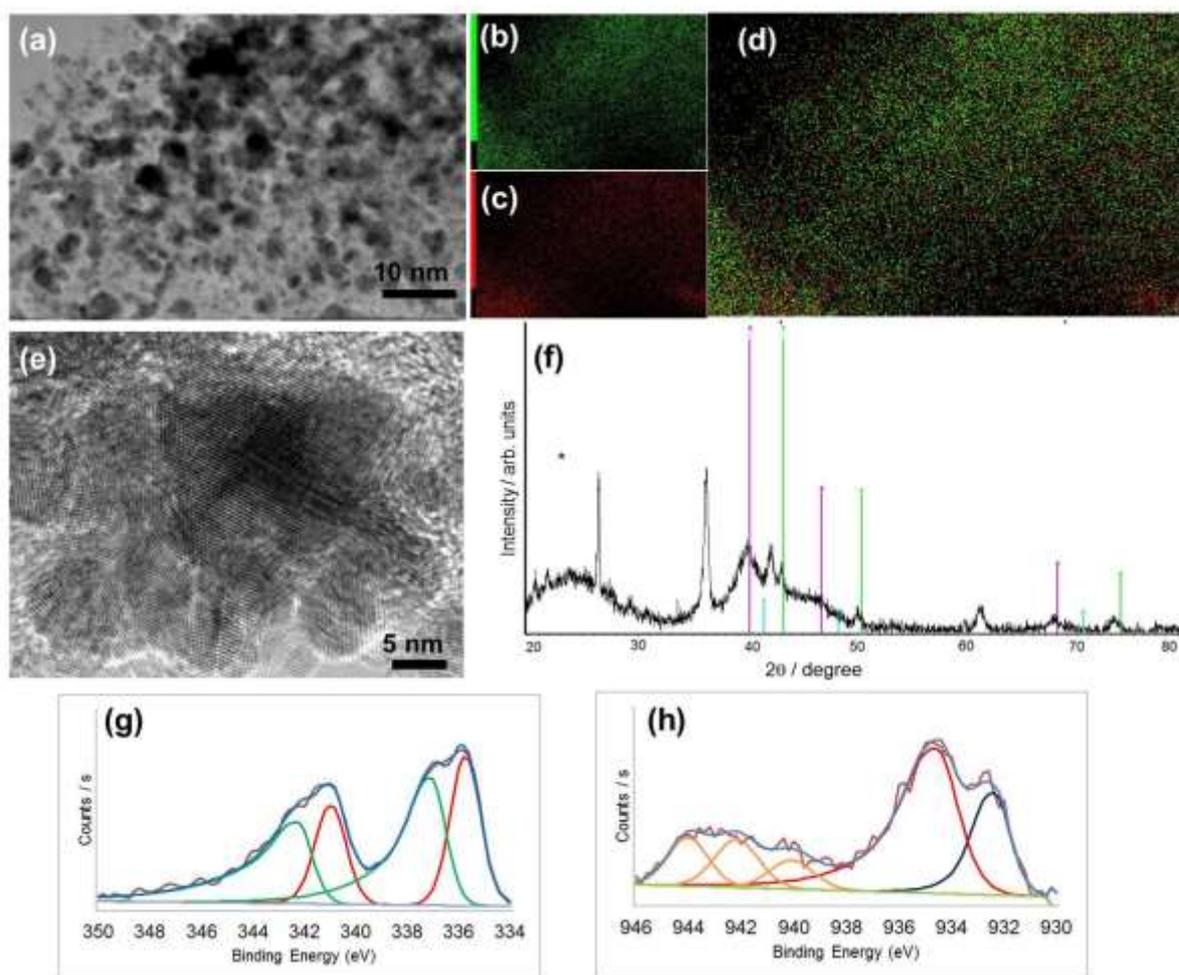


Figure 38 : a, e) Micrographies STEM et HRMET des nanoparticules bimétalliques Pd-Cu/C ; d) cartographie chimique 2 couleurs ; b, c) cartographie élémentaire du palladium et du cuivre respectivement ; f) diffractogramme aux rayons X ; g, h) spectres XPS du Pd_{3d} et du Cu_{2p}

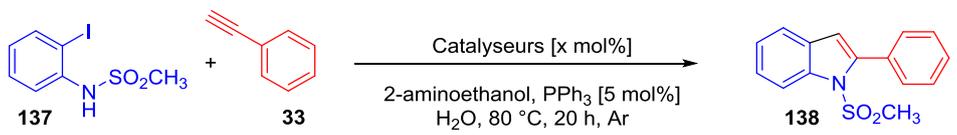
L'étude structurale approfondie combinant les techniques de HRMET, DRX, XPS ont montré qu'un oxyde métallique Pd-Cu/C a été obtenu par l'approche méthanol.

✓ Etude de l'activité catalytique

Nous avons commencé par étudier les performances catalytiques du système bimétallique Pd-Cu/C pour le couplage entre la 2-iodoaniline (**137**) et le phénylacétylène (**33**) conduisant à la formation de l'indole (**138**). L'utilisation des conditions expérimentales définie précédemment, a permis d'isoler le produit (**138**) avec un rendement de 90% (Tableau 10, entrée 1). Il est intéressant d'observer qu'en présence des monométalliques Cu/C ou Pd/C, une forte diminution du rendement a été obtenue ; l'indole (**138**) a ainsi été isolé avec un rendement de 28% et de 65%, respectivement (Tableau 10, entrée 2-3). Cette observation suggère un rôle coopératif des deux métaux au sein de la réaction. De plus, la concentration en métal a été étudiée et le meilleur compromis a été obtenu pour une concentration en palladium égale à 2 mol % (Tableau 10, entrée 4). Enfin, l'influence de la PPh₃ a

également été évaluée puisqu'en l'absence de PPh₃, l'indole (**138**) a été isolé avec 32% de rendement contre 91% en présence PPh₃ dans le milieu réactionnel (Tableau 10, entrées 4 et 7).

Tableau 10 : Optimisation de la charge du catalyseur bimétallique Pd-Cu/C^a



Entrée	Catalyseurs	Charge en Pd [mol %]	Charge en Cu [mol %]	Rdt ^b (%)
1	Pd-Cu/C	5	6	90
2	Cu/C	-	6	28
3	Pd/C	5	-	65
4	Pd-Cu/C	2	2.4	91
5	Pd-Cu/C	1	1.2	89
6	Pd-Cu/C	0.5	0.6	68
7 ^c	Pd-Cu/C	2	2.4	32

^a Conditions de la réaction : 2-iodoaniline (0.5 mmol), phénylacétylène (1 mmol), éthanolamine (1.5 mmol), PPh₃ (5 mol %) dans l'eau (3 mL). ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé. ^c Réaction réalisée en absence de PPh₃

Nous avons ensuite cherché à évaluer l'influence du groupement protecteur de l'azote sur l'efficacité de notre système catalytique. Ainsi, cinq groupements ont été sélectionnés : mésyle, tosyle, carbamate, trifluoroacétate et acétate (Schéma 53).

La 2-iodoaniline (**139**) a été mise en présence de chlorure de méthanesulfonyle et de DMAP, puis le milieu a été placé sous reflux de pyridine pendant 12 h. La *N*-(2-iodophényl)méthanesulfonamide (**137**) a été isolée avec 91% de rendement.

La 2-iodoaniline (**139**) a été mise en présence de chlorure de tosyle dans la pyridine et la réaction a été laissée à température ambiante pendant 12 h. La *N*-(2-iodophényl)-4-méthylbenzenesulfonamide (**140**) a été isolée avec 75% de rendement.

La 2-iodoaniline (**139**) a été mise en présence de di-*tert*-butyl dicarbonate puis le milieu a été placé sous reflux de THF pendant 12 h. La *tert*-butyl 2-iodophénylcarbamate (**141**) a été isolée avec 55% de rendement.

La 2-iodoaniline (**139**) a été mise en présence d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) et de la Et₃N puis le milieu réactionnel a été laissé à température ambiante pendant 12 h. La 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-iodophényl)acétamide (**142**) a été isolée avec 81% de rendement.

La 2-iodoaniline (**139**) a été mise en présence de chlorure d'acétyle et de la Et₃N puis le milieu réactionnel a été laissé à température ambiante pendant 12 h. La *N*-(2-iodophényl)acétamide (**143**) a été isolé avec 95% de rendement.

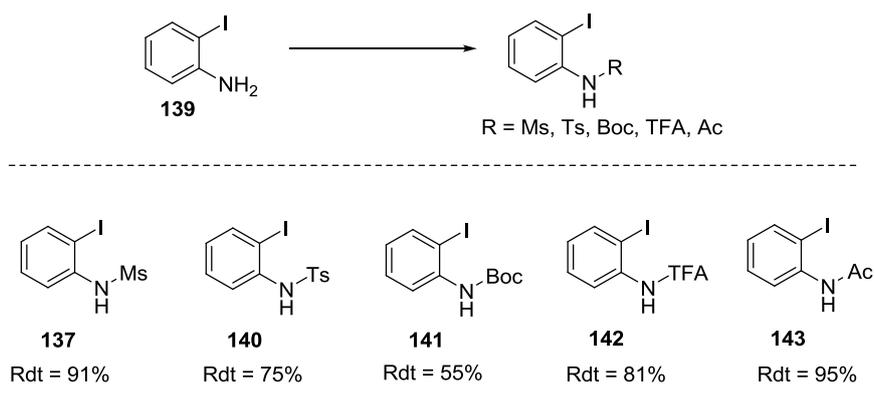


Schéma 53 : Protection de la 2-iodoaniline

L'influence du groupement protecteur a été évaluée pour la séquence Sonogashira/cyclisation sur deux réactions modèles comprenant un partenaire alcyne riche en électrons, le phénylacétylène, et un partenaire alcyne appauvri en électrons, l'hexyne (*Schéma 54*). Nous avons observé que le couplage entre le phénylacétylène (**33**) avec les différentes anilines *N*-protégées a donné des résultats contrastés. En effet, les indoles (**138**), (**144**) et (**145**) ont été obtenus avec d'excellent rendement avec les anilines (**137**), (**140**) et (**141**), respectivement protégées par un groupement Ms, Ts et Boc alors que seul le produit non cyclisé (**147**) a été isolé avec l'aniline (**143**) protégée par un Ac. L'indole déprotégé (**146**) a été obtenu avec un rendement modeste à partir de l'aniline (**142**) protégée par un TFA. La perte du groupement TFA s'est probablement produite pendant le « work-up » de la réaction. De plus, la 2-iodoaniline a conduit exclusivement à la formation du produit (**148**) non cyclisé issue du couplage de Sonogashira.

Étonnamment, des résultats beaucoup moins contrastés ont été obtenus lors du couplage avec l'hexyne. Le groupement tosyle a permis d'isoler l'indole (**150**) avec un meilleur rendement. De même, seul le produit non cyclisé (**153**) a été isolé avec l'aniline (**143**) protégée par un acétate. Ce résultat suggère que les effets électroniques et stériques participent à l'étape de cyclisation.

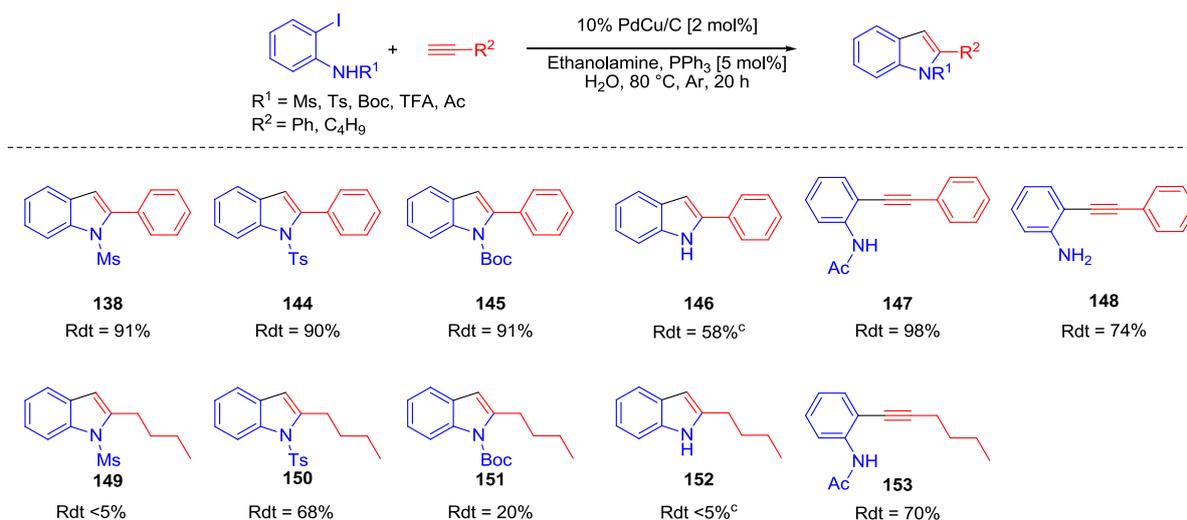


Schéma 54 : Influence du groupement protecteur de l'azote^{a, b}

^a Condition de la réaction : 2-iodoaniline (0.5 mmol), phénylacétylène (1 mmol), éthanolamine (1.5 mmol), PPh₃ (5 mol %) et Pd-Cu/C (2 mol %) dans l'eau (3 mL). ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé. ^c TFA a été utilisé comme groupement protecteur.

Le groupement tosylo a permis d'obtenir de meilleur rendement dans les deux réactions modèles.

✓ Etude de l'influence du précurseur de cuivre sur l'activité catalytique

Nous avons également étudié l'influence du précurseur de cuivre au sein du bimétallique sur ces performances catalytiques. Ainsi, deux autres catalyseurs ont été préparés par voie méthanol à partir de sulfate et d'oxyde de cuivre (*Schéma 55*).

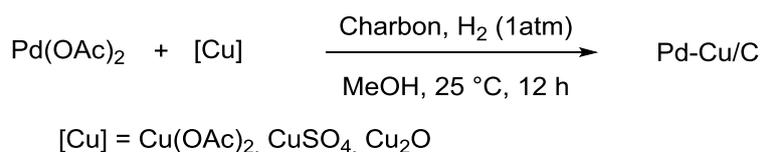


Schéma 55 : Préparation du catalyseur bimétallique Pd-Cu/C par voie méthanol avec différents précurseurs de cuivre

Comme dans le cas précédent, l'analyse des catalyseurs en MET a permis de constater le dépôt de deux populations : des particules sphériques isolées et quelques agglomérats (*Figure 39*). Le précurseur de cuivre n'influence pas la morphologie des particules sur le support.

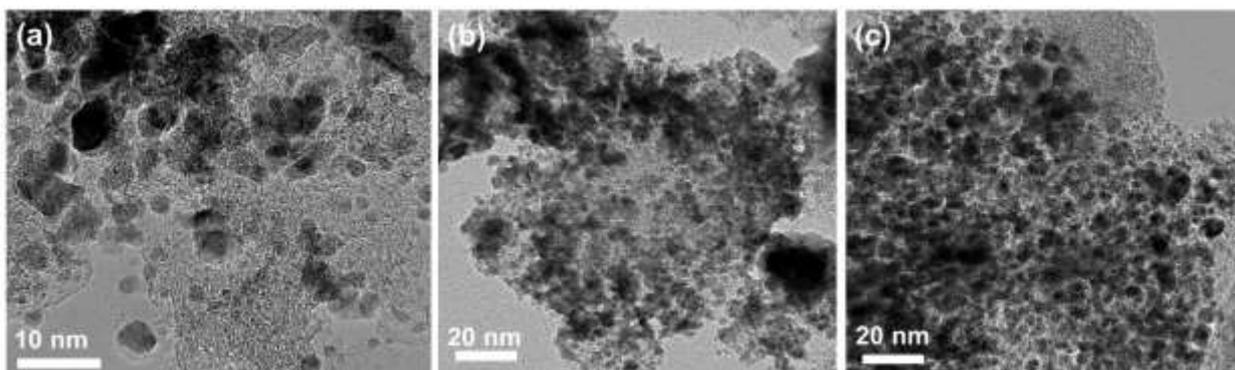
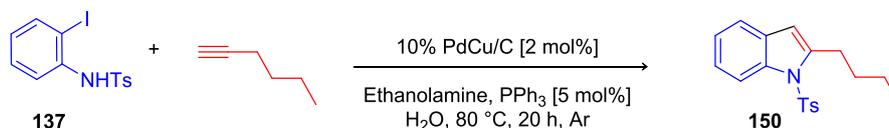


Figure 39 : Micrographies MET des catalyseurs bimétalliques Pd-Cu/C préparés par voie méthanol avec différents précurseurs de cuivre, a) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; b) CuSO_4 ; c) Cu_2O

À partir de ces trois catalyseurs, nous avons étudié l'influence du précurseur de cuivre sur la synthèse de l'indole (**150**). Les résultats obtenus, présentés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 11*), ont mis en évidence des résultats contrastés selon le précurseur de cuivre utilisé. En effet, l'indole (**150**) a été isolé avec un meilleur rendement lorsque de l'acétate de cuivre est associé à l'acétate de palladium pour la préparation du bimétallique.

Tableau 11 : Influence du précurseur de cuivre sur l'activité catalytique du bimétallique Pd-Cu/C



Entrée	Précurseurs de cuivre	Rendements (%)
1	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	68
2	CuSO_4	59
3	Cu_2O	37

Afin de mieux comprendre ces résultats, une analyse chimique de la surface des catalyseurs bimétallique a été réalisée par XPS. Pour les trois catalyseurs, la composante $\text{Pd}_{3d5/2}$ et sa réplique $\text{Pd}_{3d3/2}$ ont des pics maximums à 335 eV et 340 eV. La quantification montre la présence, en moyenne, de 60% de Pd^{+2} et 40% de Pd^0 .

En revanche, dans le cas du cuivre, on n'observe pas de tendance similaire. Un dédoublement du pic $\text{Cu}_{2p3/2}$ a été observé à 932 eV et 934 eV, et correspond respectivement au cuivre au degré d'oxydation 0 ou +I et à son oxyde Cu^{+2} (*Figure 40*).

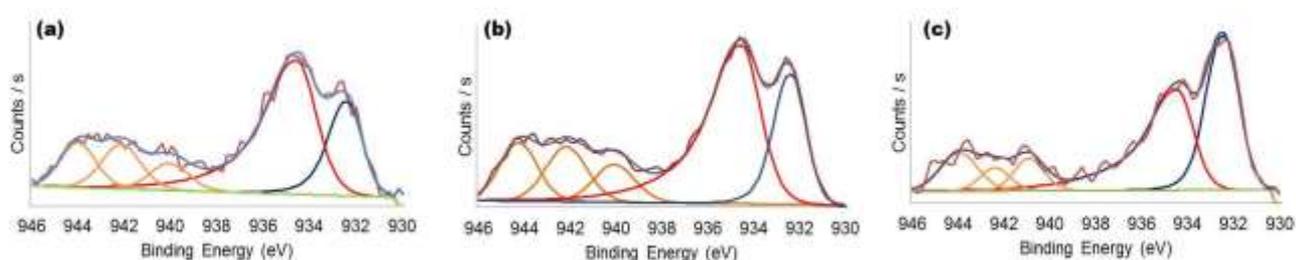


Figure 40 : Spectres XPS des composantes $Cu_{2p3/2}$ - $Cu_{2p1/2}$ des catalyseurs bimétalliques Pd-Cu/C obtenu avec différents précurseurs de cuivre, a) $Cu(OAc)_2$; b) $CuSO_4$; c) Cu_2O

Une quantification a été réalisée afin de déterminer la proportion du cuivre réduit et oxydé présent dans chaque échantillon. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 12). Le cuivre est majoritairement présent dans un état oxydé dans les catalyseurs bimétalliques lorsque les précurseurs à base d'acétate et de sulfate ont été utilisés dans la préparation du catalyseur. De plus, ce résultat coïncide avec le fait que ces catalyseurs ont été plus performants pour la préparation de l'indole (150).

Tableau 12 : Proportion de cuivre réduit/oxydé obtenu après déconvolution des spectres XPS des OA Cu_{2p} du cuivre dans les systèmes bimétalliques Pd-Cu/C

Entrée	Précurseurs de cuivre	Proportion $Cu^{0/+1}$ (%)	Proportion Cu^{+2} (%)
1	$Cu(OAc)_2$	30	70
2	$CuSO_4$	32	68
3	Cu_2O	48	52

Afin de conclure sur les optimisations, nous avons synthétisé un véritable alliage métallique Pd-Cu/C par radiolyse avec l'objectif d'étudier son influence sur notre système catalytique. Comme présentée dans le chapitre précédant la radiolyse nous a permis d'obtenir des nano-alliages Pd-Au/C. Cette procédure de synthèse a été appliquée au système Pd-Cu/C. Le charbon a été suspendu dans du méthanol puis l'acétate de palladium, l'acétate de cuivre et l'isopropanol ont été additionnés. Le milieu réactionnel a été soumis aux ultrasons pendant 5 minutes et dégazé sous flux d'argon pendant 20 minutes. La solution a ensuite été envoyée à IONISOS pour l'irradiation. Après l'irradiation, les nanoparticules supportées ont été récupérées suite à des étapes de filtration, de lavage et de séchage.

La micrographie MET des nanoparticules bimétalliques Pd-Cu/C montre la présence de particules sphériques, isolées et de tailles comprises entre 5 à 10 nm. Le bimétallique possède une structure cristalline caractéristique des structures cfc (Figure 41- a, e et g). Une répartition uniforme des deux métaux sur l'ensemble des particules analysées a été observée en STEM-EDX, indiquant alors la formation d'un alliage (Figure 41- d). L'analyse en DRX a montré la présence d'une large bande à 26° correspond au charbon ainsi qu'un pic à 40° assigné aux plans {111} de l'alliage Pd-Cu cristallisé dans une maille cfc, dont le paramètre de maille est égal à 3.77 Å. Ceci confirme alors la formation

d'un nanoalliage (*Figure 41- f*). Enfin, l'analyse de la surface chimique du catalyseur (*Figure 41- h et i*), a mis en évidence la présence de palladium majoritairement réduit (92% Pd⁰ et 8% Pd⁺²) tandis que le cuivre est présent sous sa forme oxyde (34% Cu^{0/+1} et 66% Cu⁺²).

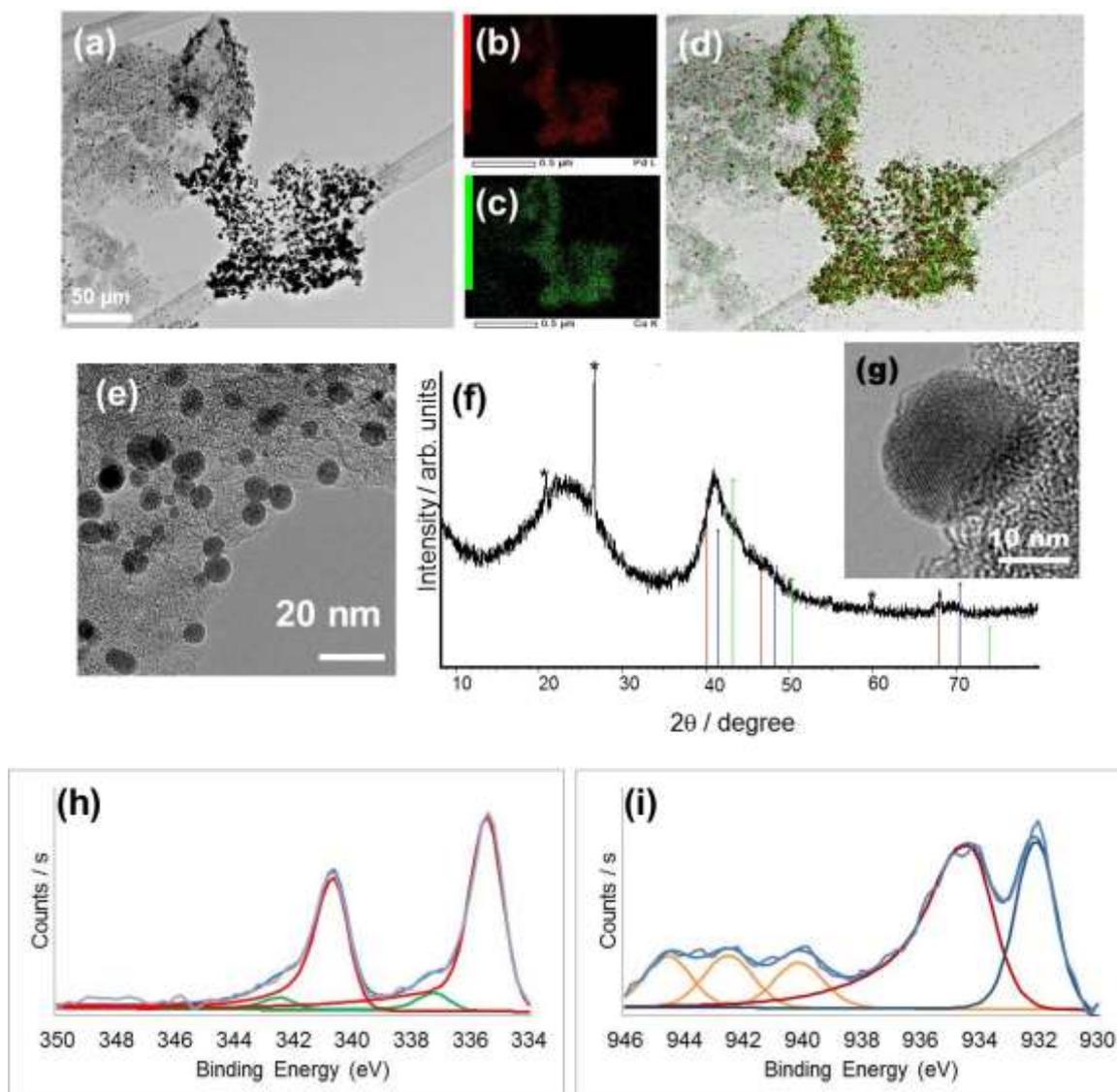
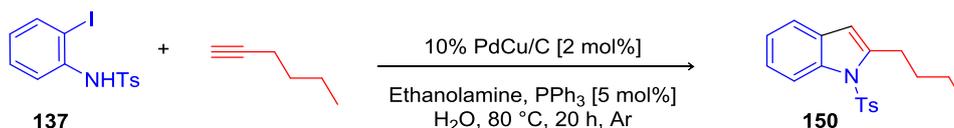


Figure 41 : a, e, g) Micrographies STEM et MET du catalyseur Pd-Cu/C préparé par radiolyse; d) cartographie chimique 2 couleurs; b, c) cartographie chimique élémentaire respectivement du palladium et du cuivre; f) diffractogramme aux rayons X; h, i) spectres XPS du Pd_{3d} et du Cu_{2p}

Les performances des catalyseurs préparés par voie méthanol et par radiolyse, ont été évaluées et comparées pour la préparation de l'indole (**150**). Le catalyseur bimétallique préparé par voie méthanol est plus efficace que celui préparé par radiolyse. En effet, l'indole (**150**) a été obtenu avec 68% de rendement en présence du bimétallique obtenue par voie méthanol contre 11% avec le bimétallique obtenu par radiolyse (*Tableau 13*).

Tableau 13 : Etude comparative de l'activité catalytique des systèmes Pd-Cu/C



Entrée	Méthode de préparation Pd-Cu/C	Rendement (%)
1	Méthanol	68
2	Radiolyse	11

L'étude de la réaction séquentielle de Sonogashira/cyclisation, réalisée en catalyse hétérogène avec les différents systèmes bimétalliques Pd-Cu/C, a permis de sélectionner le catalyseur le plus performant dans nos conditions expérimentales. En effet, ce travail a mis en évidence l'efficacité du système oxyde métallique supporté composé majoritairement de Pd(II)-Cu(II), préparé par voie méthanol à partir de l'acétate de palladium et de cuivre. Ce système a été utilisé dans la suite de notre étude en tant que catalyseur hétérogène multi-tâches.

5.1.3.3. Synthèse d'indoles, d'azindoles et de benzofuranes dans l'eau avec le système bimétallique Pd-Cu/C

Au vu des résultats encourageants obtenus précédemment, nous avons poursuivi notre étude par la préparation d'une variété de *N*-tosyl-2-iodoanilines et de *N*-tosyl-2-amino-3-iodopyridines.

L'aniline (**140**) a été préparée selon une procédure standard à partir de la 2-iodoaniline (**139**) et de chlorure de tosylé (Schéma 56).^[105] Nous avons appliqué ce protocole à la synthèse des anilines (**154**), (**155**) et (**156**). Les produits (**140**) et (**154**) ont été isolés avec de bons rendements, tandis que les produits (**155**) et (**156**) ont été isolés avec des rendements beaucoup plus modestes, respectivement 10% et 25%. Afin d'étudier la compatibilité de notre système catalytique avec les dérivés bromés, une *N*-tosyl-2-bromoaniline (**157**) a également été préparée *via* cette procédure.

^[105] Mailyan, A. K.; Geraskin, I. M.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8444-8447

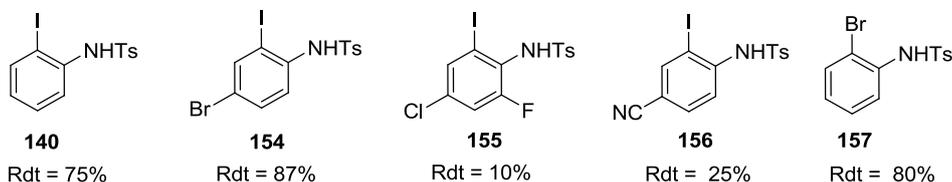
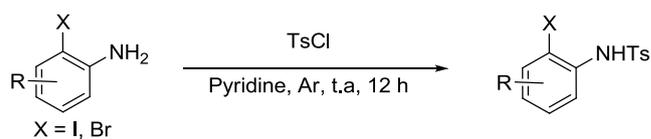


Schéma 56 : Synthèse de N-tosyl-2-halogénoanilines

Nous avons également synthétisé des *N*-tosyl-2-amino-3-iodopyridines. La première étape a consisté à l'addition électrophile de l'iode en position *meta* de la 2-aminopyridine. Des conditions simples et rapides, ont été décrites par De La Parra *et al* pour la préparation des 2-amino-3-iodopyridines.^[106] Les 2-amino-pyridines (**158**) et (**159**) ont été mises en présence de diiode et de sulfate d'argent dans l'éthanol puis le milieu réactionnel a été laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 h (*Schéma 57*). Les 2-amino-3-iodopyridines (**160**) et (**161**) ont été respectivement isolées avec 46% et 57% de rendement.

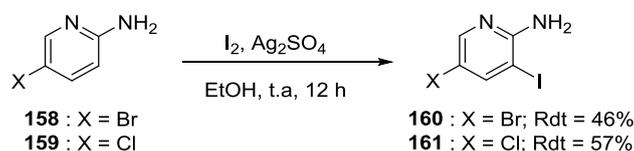


Schéma 57 : Préparation des 2-amino-3-iodopyridines

En revanche, la tosylation des 2-amino-3-iodopyridines (**160**) et (**161**) s'est avérée beaucoup plus compliquée. En présence de chlorure de tosyloxy dans la pyridine, que ce soit à température ambiante ou à reflux, la tosylation n'a pas eu lieu et seuls les réactifs de départ ont récupérés (*Tableau 14*, entrées 1-2). Une troisième procédure a été envisagée et s'inspire des conditions développées par Tanabe *et al* (*Tableau 14*, entrée 3).^[107] Cette approche présente la particularité d'utiliser le chlorohydrate de triméthylamine en quantité catalytique, cet additif permet d'augmenter la cinétique de la réaction. Cependant, cette voie n'a pas permis la tosylation des 2-amino-3-iodopyridines.

^[106] Allasia, S.; Chaltin, P.; Griffioen, G.; Kilonda, A.; Marchand, A.; Dooren, T. V.; De La Parra, V. R. *PCT Int. Appl.*, 2012080220, 21 Jun 2012

^[107] Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N. Okada, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 2183-2192

Tableau 14 : Conditions des tosylation des 2-amino-3-iodopyridines

Entrée	Conditions	Tosylation
1	TsCl, Pyridine t.a, 24 h	Pas de réaction
2	TsCl, Pyridine Reflux, 24 h	Pas de réaction
3	TsCl, Et ₃ N, Me ₃ N.HCl _{cat} ACN, t.a	Pas de réaction

En effet, la pauvre nucléophilie des 2-amino-3-iodopyridines interdit toute tosylation dans des conditions classiques. Après de longues expérimentations nous avons constaté que l'activation du groupe amino avec une base forte telle que NaH, a permis la formation des produits attendus (**162**) et (**163**), avec des rendements acceptables (*Schéma 58*).

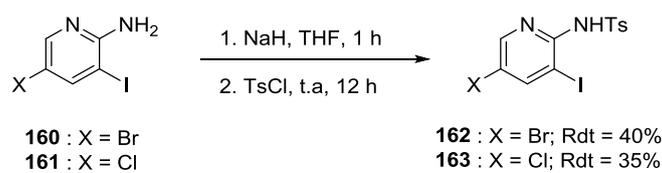


Schéma 58 : Tosylation des 2-amino-3-iodopyridines

La séquence réactionnelle de Sonogashira/cyclisation a été appliquée avec succès à une variété d'alcyne et de 2-iodoanilines (*Schéma 59*). De manière générale, les alcyne aromatiques ont fourni systématiquement les indoles avec des rendements élevés quelle que soit la nature de l'électrophile (composés **144**, **166**, **167**, **168** et **169**). De plus, le catalyseur est remarquablement sélectif vis-à-vis des composés iodés, ne réagissant pas avec les atomes de chlore et de bromes (composés de **165** à **170**). En outre, les 3-iodo-2-aminopyridines sont très réactives et ont conduit à la formation des azaindoles correspondants (**168**), (**169**) et (**170**) avec d'excellents rendements. D'autre part, les alcyne aliphatiques ont donné des rendements plus faibles. Fait intéressant, l'indole (**150**) a été obtenu avec un meilleur rendement lorsque la 2-bromoaniline (**157**) a été utilisée au lieu de la 2-iodoaniline (89% contre 68% de rendement). Toutefois, cette tendance n'a pas été observée avec des acétylène aromatiques, suggérant ainsi un effet de l'halogène et une sensibilité de la liaison Pd-X dans nos conditions de réactions. En effet, le couplage des acétylène aromatiques avec les bromoanilines a montré une conversion plus faible par rapport aux dérivés iodés (composé **144**).

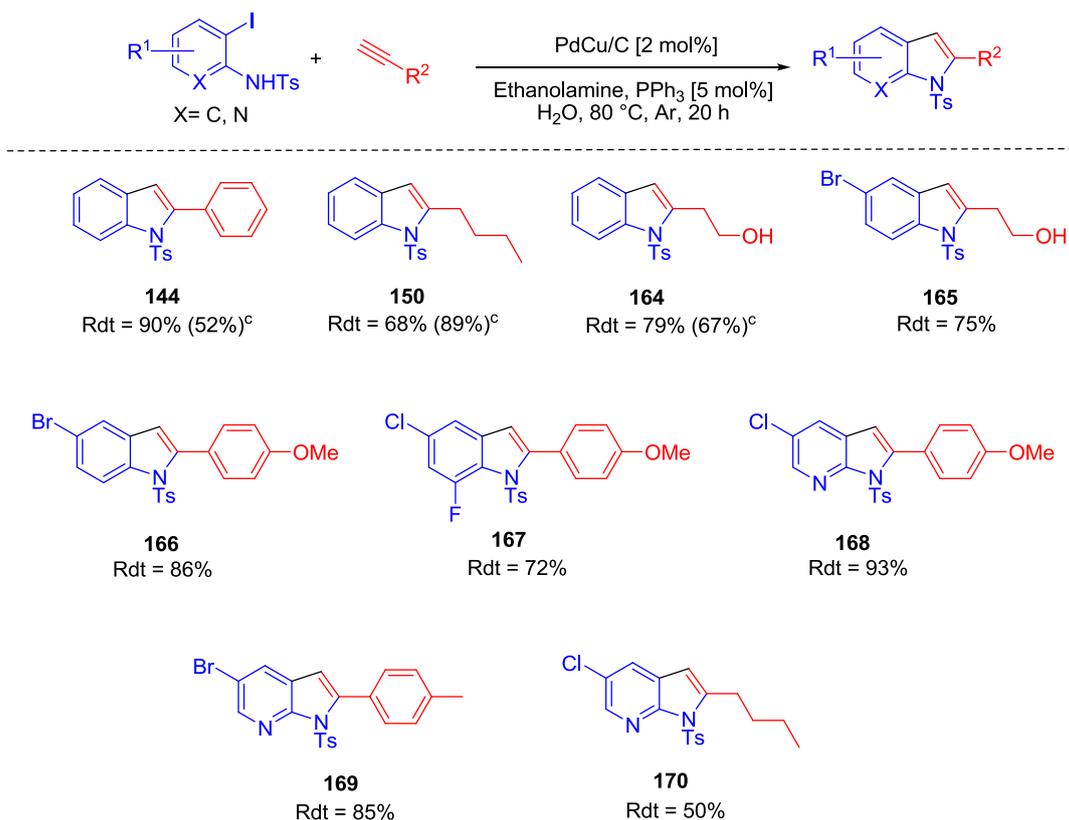


Schéma 59 : Préparation des indoles et azaindoles

^a Conditions de la réaction : 2-iodoaniline (0.5 mmol), acétylène (1 mmol), éthanolamine (1.5 mmol), PPh₃ (5 mol %) et Pd-Cu/C (2 mol %) dans l'eau (3 mL) à 80 °C pendant 20 h sous atmosphère d'argon. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé. ^c *N*-tosyl-2-bromoaniline a été utilisé.

Nous avons également étudié les performances catalytiques du Pd-Cu/C pour la préparation des benzofuranes (*Schéma 60*). Comme nous l'avons observé avec la synthèse des indoles, les alcynes aliphatiques ont donné des rendements légèrement inférieurs, comparés aux acétylènes aromatiques. Une remarquable tolérance vis-à-vis des fonctions réactives telles que les cétones et les alcools, y compris les alcools benzyliques, a été observée avec ce système catalytique mettant en évidence la polyvalence de notre complexe bimétallique hétérogène.

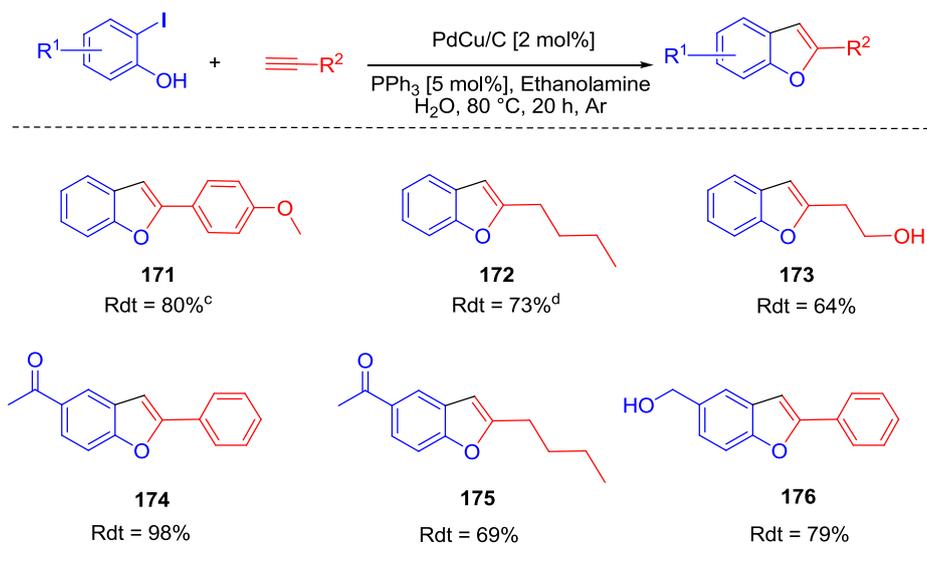


Schéma 60 : Préparation des benzofuranes

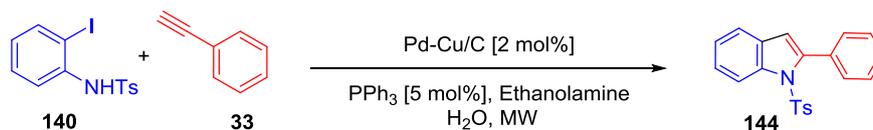
^a Conditions de la réaction : 2-iodophénol (0.5 mmol), phénylacétylène (1 mmol), éthanolamine (1.5 mmol), PPh₃ (5 mol %) et Pd-Cu/C (2 mol %) dans l'eau (3 mL) à 80 °C pendant 20 h sous atmosphère d'argon. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé. ^c 3 mol% de catalyseur a été utilisé. ^d 5 mol% de catalyseur a été utilisé.

Parallèlement à cette étude, des indoles et des benzofuranes ont été préparés par irradiation micro-ondes. L'utilisation des micro-ondes a pour objectif principal de diminuer les temps de réaction, tout en conservant de bons rendements grâce à un chauffage plus homogène du milieu réactionnel.

✓ Synthèses d'indoles et de benzofuranes *via* un chauffage par micro-ondes

Nous avons débuté par l'optimisation des conditions expérimentales pour la synthèse *via* une activation micro-ondes, en définissant la température et le temps d'irradiation idéal. La *N*-tosyl-2-iodoaniline (**140**) et le phénylacétylène (**33**) ont été mis en présence du catalyseur bimétallique Pd-Cu/C (2 mol%), de l'éthanolamine dans l'eau. Le réacteur micro-ondes a été scellé et dégazé sous flux d'argon pendant 5 minutes avant d'être irradié à des températures et des temps différents. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 15*). Le meilleur compromis température/temps a été obtenu à 160 °C pendant 15 min d'irradiation permettant alors d'isoler l'indole (**144**) avec 75% de rendement.

Tableau 15 : Optimisation des conditions expérimentales pour la synthèse d'indole par chauffage micro-ondes



Entrée	Température (°C)	Temps (minutes)	Rendement ^b (%)
1	100	30	13
2	120	30	49
3	160	10	68
4	160	15	75
5	160	30	75
6	160	45	75
7	180	15	72

^a Conditions de la réaction : 2-iodoaniline (0.5 mmol), phénylacétylène (1 mmol), éthanolamine (1.5 mmol), PPh₃ (5 mol %) et Pd-Cu/C (2 mol %) dans l'eau (3 mL). ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé.

Une variété d'indoles et de benzofuranes a été synthétisée par chauffage micro-ondes (160 °C, 15 min) et les résultats ont été comparés à ceux obtenus précédemment avec un mode de chauffage classique (80 °C, 20 h). Le chauffage par micro-onde n'a malheureusement pas permis d'améliorer les rendements (Schéma 61). Néanmoins, dans le cas des indoles, les micro-ondes ont contribué à diminuer sensiblement les temps de réaction et de conserver des rendements acceptables (composés **144**, **150** et **165**). En revanche, dans le cas des benzofuranes, les rendements obtenus sont moyens (composé **173**) voire faibles (composés **175-176**).

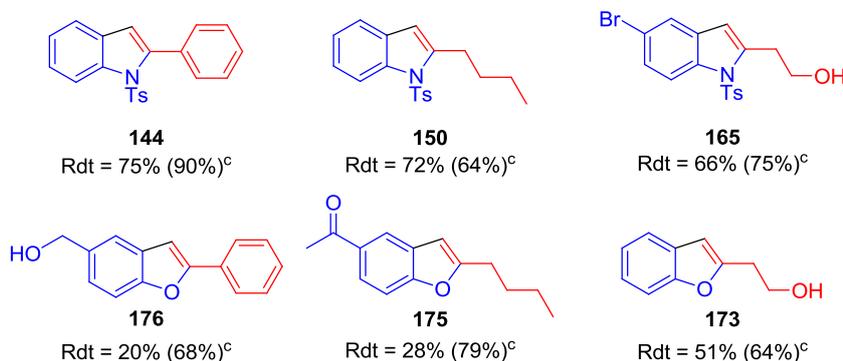
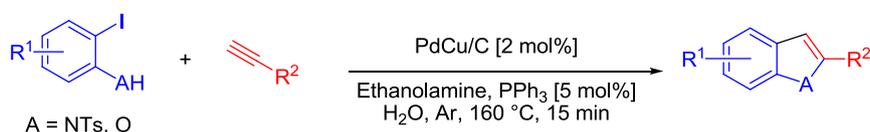


Schéma 61 : Synthèses d'indoles et de benzofuranes via un chauffage par micro-ondes

^a Conditions de la réaction : 2-iodoaniline ou 2-iodophénol (0.5 mmol), phénylacétylène (1 mmol), éthanolamine (1.5 mmol), PPh₃ (5 mol %) et Pd-Cu/C (2 mol %) dans l'eau (3 mL) à 160 °C pendant 15 min sous atmosphère d'argon. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé. ^c Réaction réalisée *via* un mode de chauffage classique.

✓ Etude du recyclage

Afin de compléter cette étude, la recyclabilité de notre catalyseur bimétallique Pd-Cu/C a été étudiée pour la préparation de l'indole (**138**). Malheureusement, nous avons constaté une forte diminution du rendement après la seconde réutilisation (60% contre 90% après la première réutilisation), pour finir par une désactivation du catalyseur au bout de la troisième réutilisation.

Les analyses ICP-MS, du milieu réactionnel, filtré après chaque cycle, ont montré un phénomène de leaching du palladium négligeable (<0.5% par rapport à la quantité initialement introduite) tandis que la tendance est inversée dans le cas du cuivre. En effet, 15% du cuivre (basé sur la quantité initialement introduite) a été détecté dans la solution filtrée après la première réutilisation alors qu'aucun leaching n'a été observé dans les réutilisations suivantes. Ces résultats suggèrent que la diminution de l'activité catalytique ne peut être attribuée au leaching du cuivre. Une tendance similaire a été observée par Djakovitch *et al.*^[108]

5.2. Synthèse de 1,2,3-triazoles *via* deux réactions en cascade de Sonogashira/click

5.2.1. Chimie click : Etat de l'art

De nombreux hétérocycles possédant un cycle 1,2,3-triazoles sont décrits dans la littérature comme ayant des propriétés biologiques, tel que antibactérienne^[109], antiallergique^[110] et une activité anti-HIV^[111]. La méthode de synthèse la plus généralement utilisée est la réaction de click.

Cette réaction a été décrite pour la première fois dans les années 1960 par Huisgen, sous le terme de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture *via* une activation thermique qui conduit à la formation de deux 1,2,3-triazoles régioisomères 1,4 et 1,5 (*Schéma 62*).^[112] En 2002, la réaction a été modifiée par Sharpless *et al* en introduisant une source de cuivre I afin d'obtenir une régiosélectivité totale de la réaction, conduisant exclusivement à la formation de l'isomère 1,4.^[113] Ce type de modification, appelé CuAAC (Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition), permet donc de relier

^[108] Djakovitch, L.; Rollet, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1782–1792

^[109] Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 953-970

^[110] Buckle, D. R.; Rockell, C. J. M.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 2262-2267

^[111] Giffin, M. J.; Heaslet, H.; Brik, A.; Lin, Y.-C.; Cauvi, G.; Wong, C.-H.; McRee, D. E.; Elder, J. H.; Stout, C. D.; Torbett, B. E. *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 6263-6270

^[112] Huisgen, R. *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 604-637

^[113] a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599; b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064

les deux partenaires dans des conditions douces avec une grande tolérance vis-à-vis des groupes fonctionnels.

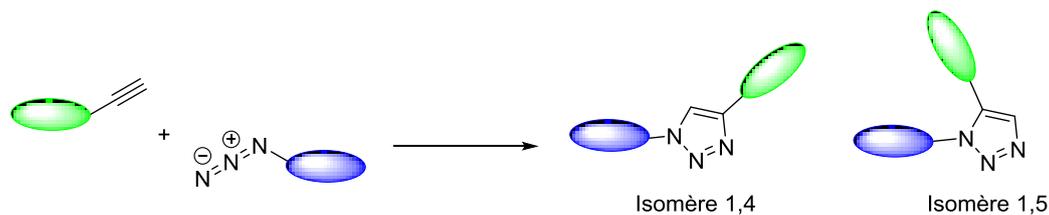


Schéma 62 : Régiosélectivité de la réaction de click

La majorité des exemples présents dans la littérature, utilise une source homogène de cuivre I soit par addition directe d'un sel de cuivre I, ou par addition d'un cuivre II réduit *in-situ* par de l'ascorbate de sodium.^[113-a,114] Néanmoins de nombreux efforts ont été réalisés afin de recycler le cuivre. Le catalyseur a donc été immobilisé sur des polymères^[115], de la silice^[116], des MOFs^[117] ou encore de la zéolite^[118]. Du cuivre 0 supporté par du charbon^[12,119] ou bien des nanoparticules de cuivre^[120] ont également démontré leur efficacité pour cette réaction.

5.2.2. Etude de la réaction en catalyse hétérogène en présence du bimétallique Pd-Cu/C

Afin de vérifier la compatibilité de notre système bimétallique hétérogène avec cette transformation, nous avons dans un premier temps étudié la réaction de click, catalysée par le bimétallique Pd-Cu/C, entre l'azoture benzylique (**175**) et le phénylacétylène (**33**) (Schéma 63).

L'azoture (**175**) a été obtenu à partir du bromure de benzyle (**174**) en présence d'azoture de sodium dans du DMF avec un rendement de 85%. Nous avons observé que les conditions expérimentales de la cycloaddition permettent à l'azoture (**175**) de réagir efficacement avec l'alcyne (**33**) dans l'eau, sous activation micro-ondes, pour donner le triazole (**176**) avec 75% de rendement. En présence de méthanol, le rendement final de la réaction a probablement été amélioré grâce à une plus grande solubilité des réactifs dans le milieu. En revanche, le phénylacétylène ne réagit pas avec l'azoture (**175**) malgré le recours à des conditions plus drastiques (MW, 160 °C).

^[114] a) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Gardinier, S.; Lim, Y.-H.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12696-12704; b) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Díaz, D. D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12705-12712; c) Li, C.-J. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3059-3165

^[115] a) Girard, C.; Önen, E.; Aufort, S.; Beauvière, S.; Samson, E.; Hierscovici, J. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1689-1692; b) Sarkar, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. *J. Phys. Chem. C.*, **2008**, 112, 3334-3340

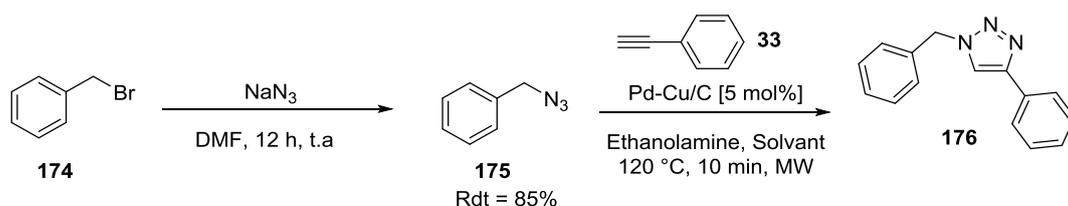
^[116] Veerakumar, P.; Velayudham, M.; Lu, K.-L.; Rajagopal, S. *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, 1, 1512-1525

^[117] Luz, I.; Llabres i Xamena, F.-X.; Corma, A. *J. Catal.*, **2010**, 276, 134-140

^[118] Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 883-886

^[119] Taft, B. R.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 8235-8238

^[120] a) Raut, D.; Wankhede, K.; Vaidya, V.; Bhilare, N.; Darwatkar, N.; Deorukhkar, A.; Trivedi, G.; Salunkhe, M. *Catal. Commun.*, **2009**, 10, 1240-1243; b) Molteni, G.; Bianchi, C. L.; Marinoni, G.; Santo, N.; Ponti, A. *New J. Chem.*, **2006**, 30, 1137-1139; c) Pachón, L. D.; Van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 811-815; d) Pressly, E. D.; Amir, R. J.; Hawker, C. J. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2011**, 49, 814-819



Entrée	Solvants	Rdt 176 (%)
1	H ₂ O	75
2	MeOH	96

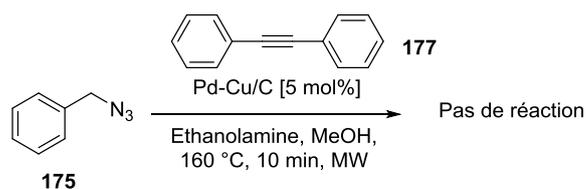


Schéma 63 : Cycloadditions [3+2] catalysées par des nanoparticules bimétalliques Pd-Cu/C

Ces résultats préliminaires ont montré la compatibilité de notre système bimétallique Pd-Cu/C avec la cycloaddition [3+2] de Huisgen et suggère qu'une séquence « one-pot » de Sonogashira/click est envisageable.

L'étude précédente sur la préparation des indoles et des benzofuranes a montré que notre système bimétallique hétérogène permet l'utilisation d'eau comme solvant pour le couplage de Sonogashira. Toutefois, les résultats préliminaires concernant la réaction de click ont mis en évidence une meilleure activité catalytique du système bimétallique Pd-Cu/C en présence de méthanol, comme solvant pour la préparation du triazole (Schéma 63). Par conséquent, une nouvelle étude concernant l'optimisation des conditions expérimentales a été réalisée, afin de nous permettre d'utiliser le méthanol comme solvant pour le couplage de Sonogashira. Nous avons sélectionné le triméthylsilylacétylène (TMSA) comme substitut d'acétylène, afin d'obtenir un acétylène terminal après élimination du groupement triméthylsilyle (TMS). Notre stratégie (Schéma 64) s'inspire de celle décrite par d'autres équipes de recherche qui ont utilisés des complexes métalliques homogènes et du TBAF comme agent désilylant.^[121]

^[121] a) Ladouceur, S.; Soliman, A. M.; Zysman-Colman, E. *Synthesis*, **2011**, 22, 3604-3611; b) Friscourt, F.; Boons, G.-J. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4936-4939

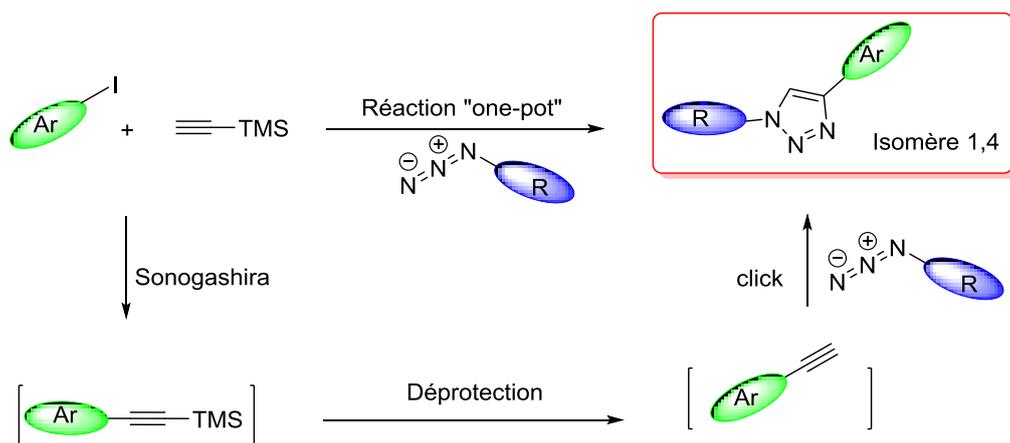
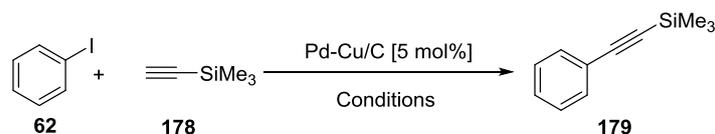


Schéma 64 : Stratégie envisagée pour la préparation des triazoles

Nos premiers essais nous ont conduits à isoler le produit issu de la dimérisation à partir d'un mode de chauffage thermique et micro-ondes (Tableau 16, entrées 1-2). Cette observation suggère le clivage du TMS dans nos conditions expérimentales. Soupçonnant un effet de la base sur la stabilité du TMS, nous avons alors étudié l'influence de plusieurs bases aminées. En présence de diisopropyléthylamine (DIPEA) le produit de dimérisation a également été obtenu (Tableau 16, entrée 3). L'utilisation de Et₂NH et un chauffage sous micro-ondes nous ont conduit à isoler le produit (**179**) avec 47% de rendement (Tableau 16, entrée 4). Cependant ce rendement plutôt faible est dû à une conversion incomplète de l'iodobenzène provoquée par la volatilité élevée du TMSA (bp 53 °C) dans nos conditions réactionnelles. Afin d'améliorer ce rendement, un excès de TMSA a été nécessaire (Tableau 16, entrée 5).

Tableau 16 : Optimisations des conditions réactionnelles pour le couplage de Sonogashira en présence de TMSA et de MeOH



Entrée	Conditions ^a	Rdt (%) ^b
1	Ethanolamine, PPh ₃ , MeOH Reflux, 20 h	- ^c
2	Ethanolamine, PPh ₃ , MeOH 120 °C, 20 min, MW	- ^c
3	DIPEA, PPh ₃ , MeOH 120 °C, 20 min, MW	- ^c
4	Et ₂ NH, PPh ₃ , MeOH 120 °C, 20 min, MW	47
5	Et ₂ NH, PPh ₃ , MeOH 120 °C, 20 min, MW	70 ^d

^a Conditions de la réaction : iodobenzène (0.25 mmol), TMSA (0.30 mmol), base (0.75 mmol), PPh₃ (5 mol %) et Pd-Cu/C (5 mol %) dans du méthanol (1 mL) sous atmosphère d'argon. ^b Rendements déterminés à partir du produit isolé. ^c Formation du bisacétylène. ^d 2 équivalents de TMSA ont été utilisés

A partir de ces résultats encourageants, nous avons poursuivi notre étude par la préparation de plusieurs azotures. La préparation des azotures s'inspire de la procédure d'Alvarez *et al.*^[122] Les composés bromés ont été mis en présence d'azoture de sodium dans du DMF à 80 °C pendant 12 h. Les azotures aromatiques (**175**), (**180**) et l'azoture (**181**) ont été obtenus avec de bon rendements, en revanche l'azoture aliphatique (**182**) a été obtenu avec un rendement moyen (*Schéma 65*).

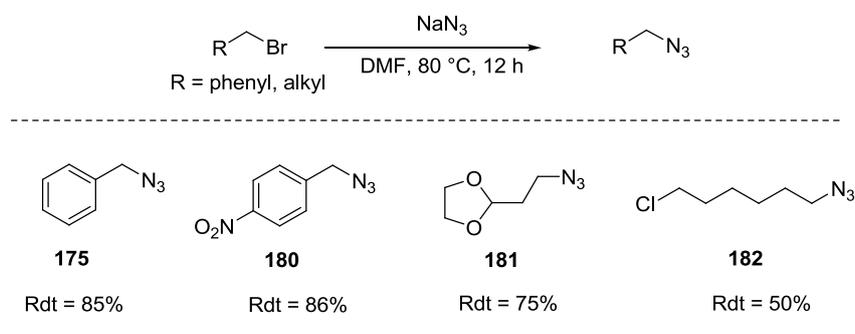


Schéma 65 : Préparation d'azotures

Ces azotures ont ensuite été engagés dans la séquence réactionnelle « one-pot » de Sonogashira/click. Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous (*Schéma 66*). On a observé que les dérivés iodés aromatiques substitués par des groupements donneurs (composés **188** et **189**) et attracteurs d'électrons (**183** et **187**), sont compatibles avec notre système bimétallique Pd-Cu/C. De même pour les composés hétéroaromatiques qui ont permis d'élargir la diversité structurale des composés (**184**) et (**186**). Fait très intéressant, il a été mis en évidence l'efficacité du catalyseur bimétallique Pd-Cu/C en présence de groupements fonctionnels tels que les cétones (**183**), les alcools (**188**), les amines (**186**) et les halogènes (**186**), ainsi que vis-à-vis des azotures aromatiques et aliphatiques.

^[122] a) Alvarez, S. G.; Alvarez, M. T. *Synthesis*, **1997**, 413-414; b) Maury, J.; Feray, L.; Bertrand, M. P.; Kapat, A.; Renaud, P. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9606-9611

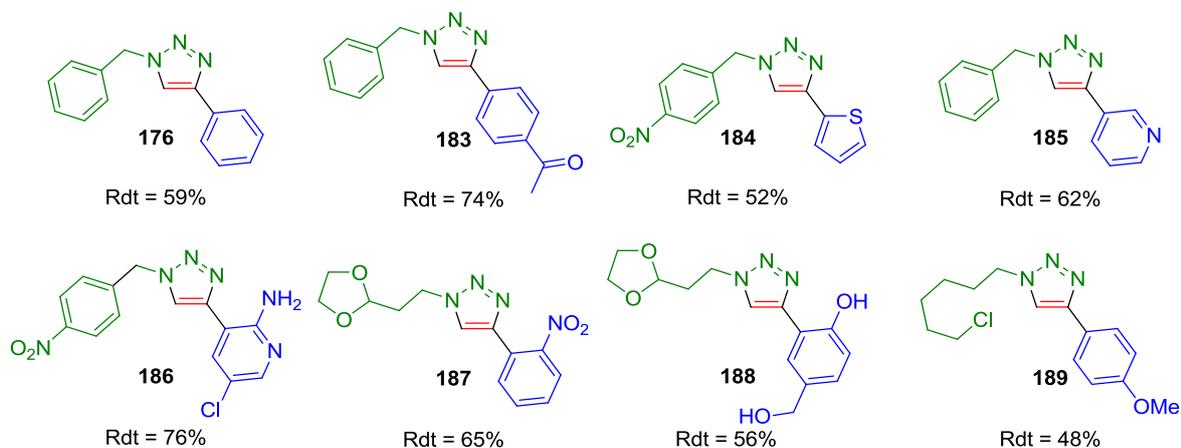
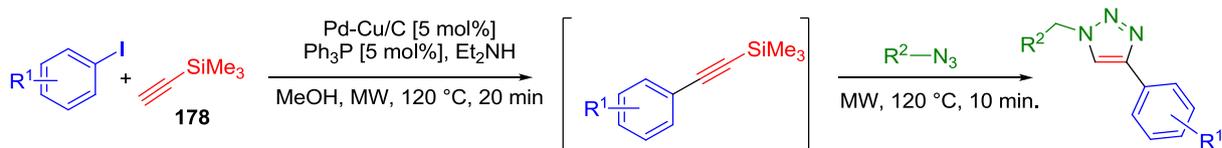


Schéma 66 : Préparation des 1,2,3-triazoles via une séquence réactionnelle « one-pot » de Sonogashira/ click

Après avoir prouvé l'efficacité catalytique du système bimétallique Pd-Cu/C comme catalyseur multitâches pour les réactions de Sonogashira/cyclisation et Sonogashira/click nous avons poursuivi nos recherches par la possibilité de préparer des isoindolines *via* un processus intramoléculaire.

5.3. Synthèse d'isoindolines *via* deux réactions en cascade de Click/CH arylation

5.3.1. Préparation d'isoindolines : Etat de l'art

Les dérivés isoindolines sont des composés hétérocycliques intéressants car ils sont présents dans de nombreuses molécules actives biologiquement.

Chowdhury *et al* ont synthétisé des isoindolines à partir d'azoture *o*-iodobenzyle (190) avec des composés acétyléniques dans du DMF en présence de Et₃N et d'une source homogène de palladium et de cuivre à 115 °C pendant 10 h (Schéma 67).^[123]

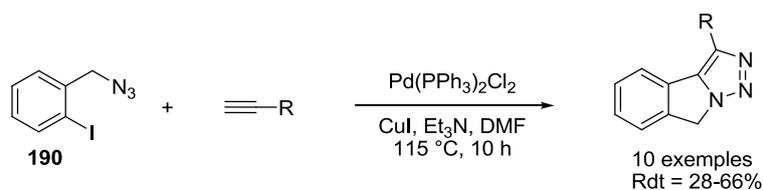


Schéma 67 : Synthèse « one-pot » d'isoindolines

^[123] Chowdhury, C.; Mandal, S. B.; Achari, B. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8531-8534

Il existe peu d'exemples dans la littérature décrivant l'utilisation de catalyseurs hétérogènes pour la synthèse « one-pot » des isoindolines. Parmi ces exemples, nous pouvons citer celui décrit par Corma *et al* sur la préparation et la caractérisation d'un catalyseur bimétallique hétérogène Cu(BTC)-Pd/MOF à partir d'un complexe hétérogène de cuivre commercial [Cu₃(BTC)₂(H₂O)] (Schéma 68).^[124]

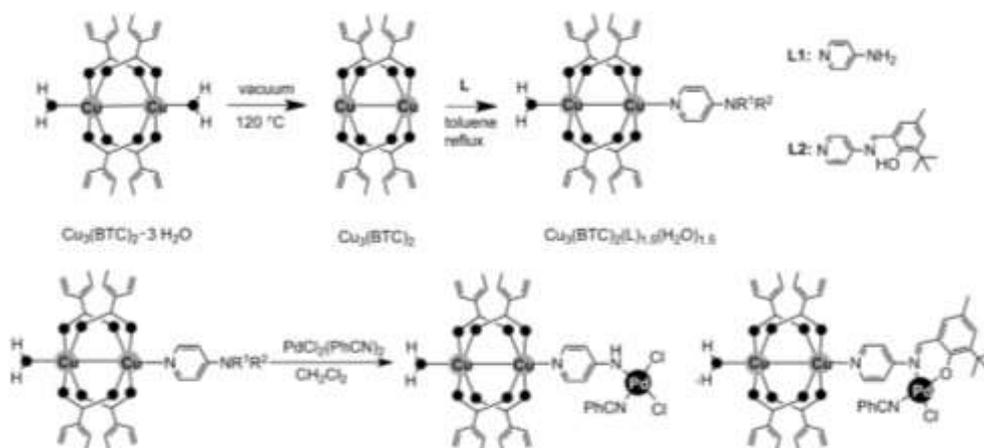


Schéma 68 : Reproduction du schéma de la synthèse du complexe bimétallique supporté Cu₃(BTC)₂-Pd/MOF

Ce complexe bimétallique a été utilisé pour la réaction tandem de Sonogashira/click afin de préparer des triazolo[5,1-a]isoindoles. Le bromure de 2-iodobenzyle a été mis en présence de l'azote de sodium, de K₂CO₃ et du catalyseur bimétallique [5 mol% Pd] dans du DMF, puis le dérivé acétylénique a été ajouté au milieu. La réaction commence par la formation de la liaison C-C entre le dérivé iodé (**191**) et l'alcyne, puis l'azote benzylique a été généré in-situ en présence d'azote de sodium conduisant à la réaction de click (Schéma 69).

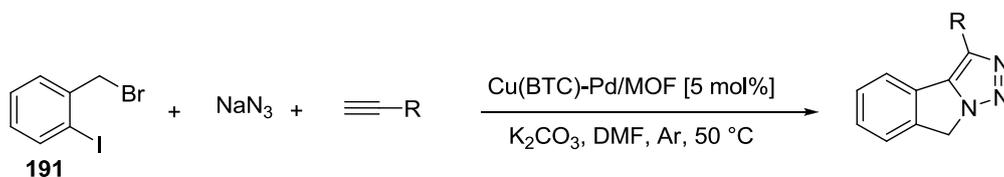


Schéma 69 : Réaction tandem de Sonogashira/click catalysée par un complexe bimétallique hétérogène Cu₃(BTC)₂-Pd/MOF

Nous avons choisi de nous inspirer des travaux menés par Corma *et al* ^[124] pour la préparation d'isoindoline en présence de notre système bimétallique Pd-Cu/C.

^[124] Arnanz, A.; Pintado-Sierra, M.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 1347-1355

5.3.2. Etude de la réaction en catalyse hétérogène

La stratégie générale envisagée est présentée dans le schéma ci-dessous (*Schéma 70*). La première approche implique une séquence « one-pot » de click/Heck tandis que la seconde fait intervenir une séquence de Sonogashira/click.

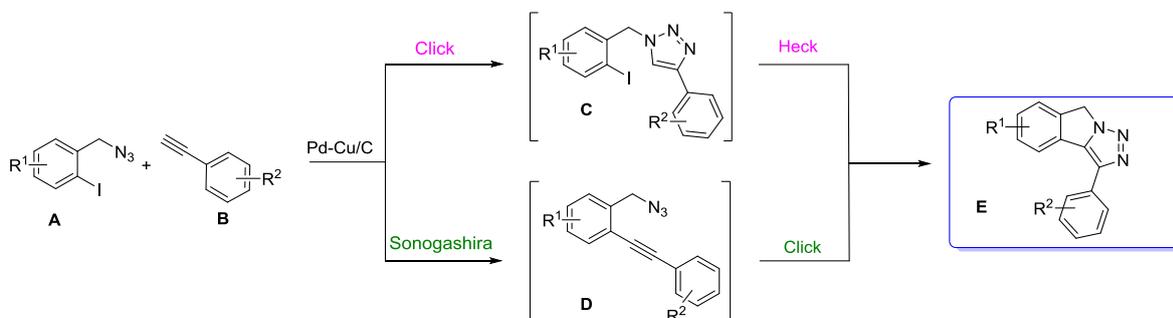


Schéma 70 : Stratégie envisagée pour la préparation d'isoindoline

Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'azoture 2-iodobenzyle (**190**). Deux synthèses parallèles ont été envisagées ; l'une basée sur le protocole d'Alvarez ^[122-a] et la seconde selon le protocole de Thompon ^[125] (*Schéma 71*).

Du tribromure de phosphore a été additionné lentement à une solution d'alcool iodobenzyle (**192**) dans du THF à 0 °C et le milieu réactionnel a été laissé sous agitation pendant 30 min. Le produit (**191**) a été isolé avec 86% de rendement. Puis, ce dernier a été mis en présence d'azoture de sodium dans du DMF afin de permettre la formation de l'azoture (**190**), selon le protocole d'Alvarez, avec un très bon rendement.

La procédure de Thompon nous a permis de préparer l'azoture (**190**) directement à partir de l'alcool (**192**). Du DBU et de la DPPA ont été additionnés à une solution d'alcool (**192**) dans du DMF et le milieu réactionnel a été laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 h. L'azoture (**190**) a été isolé en une seule étape, avec 92% de rendement contre 84% de rendement sur les deux étapes *via* la première approche.

^[125] Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886-5888.

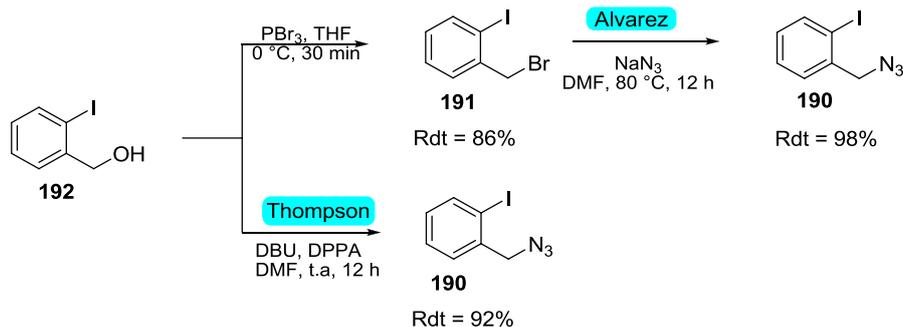


Schéma 71 : Synthèse de l'azoture 2-iodobenzyle (**190**)

Les premiers essais qui ont été réalisés pour la séquence de Sonogashira/click n'ont pas été fructueux. Le couplage entre l'azoture (**190**) et le phénylacétylène (**33**) a conduit à isoler exclusivement le produit issu de la cycloaddition [3+2] (**193**) ; la liaison C-I n'étant pas affectée (Schéma 72).

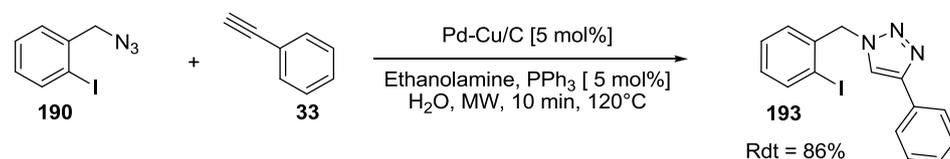


Schéma 72 : Couplage catalysé par le système bimétallique Pd-Cu/C

Ce résultat suggère que la cinétique de la réaction de click entre la fonction azoture du réactif (**190**) et l'alcyne du réactif (**33**) est plus rapide que celle du couplage de Sonogashira. Or, Corma *et al* ont décrit la séquence réactionnelle Sonogashira/click avec les mêmes réactifs, en utilisant le système bimétallique Cu(BTC)-Pd/MOF comme catalyseur (Schéma 73). Cependant, l'analyse du brut réactionnel a montré la formation du cycloadduit (**193**) comme sous-produit en présence du produit attendu (**194**).

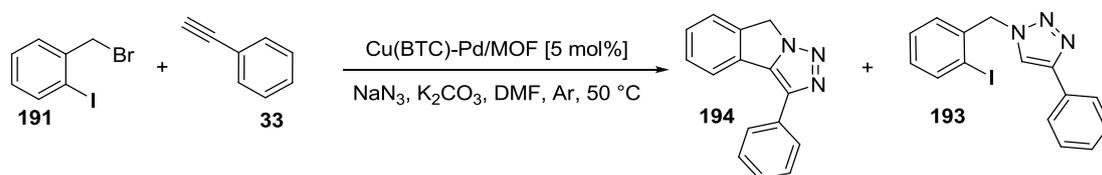
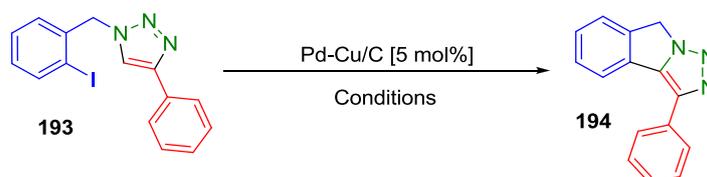


Schéma 73 : Réaction « one-pot » de Sonogashira/click réalisée par Corma *et al*

Afin de convertir le produit (**193**) au produit (**194**) grâce à un processus intramoléculaire de Heck, nous avons optimisé les conditions expérimentales de la réaction. L'étude préalable de la réaction en catalyse homogène en présence de palladium, ou mélange palladium-cuivre, a mis en évidence la nécessité de recourir à des températures élevées afin de permettre le processus intramoléculaire. Afin de réduire les temps de réactions, nous avons privilégié un mode d'activation par micro-ondes. Les

résultats des optimisations sont présentés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 17*). L'azoture (**193**) a été mis en présence du catalyseur bimétallique Pd-Cu/C, d'éthanolamine et de PPh₃ dans l'eau, puis le milieu réactionnel a été soumis aux micro-ondes pendant 10 min à 130 °C. Le produit (**194**) a été isolé avec un rendement de 20% (*Tableau 17*- entrée 1). Nous avons observé que l'augmentation de la température conduit à une augmentation du rendement (*Tableau 17*- entrée 2). Néanmoins, les rendements obtenus restent modestes. Nous avons alors choisi d'étudier l'influence du ligand phosphine sur la formation du produit (**194**). Malheureusement, cette étude n'a pas conduit à une amélioration significative du rendement de la réaction (*Tableau 17*- entrées 3-5).

Tableau 17 : Optimisation des conditions expérimentales de la réaction de Heck intramoléculaire



Entrée	Conditions	Rdt (%)
1	Ethanolamine, PPh ₃ , H ₂ O 130 °C, 10 min, MW	20
2	Ethanolamine, PPh ₃ , H ₂ O 160 °C, 10 min, MW	42
3	Ethanolamine, dppe, H ₂ O 160 °C, 10 min, MW	28
4	Ethanolamine, X-Phos, H ₂ O 160 °C, 10 min, MW	34
5	Ethanolamine, Ru-Phos, H ₂ O 160 °C, 10 min, MW	44

Malgré les rendements modestes, nous avons poursuivi par la synthèse « one-pot » d'isoindolines avec plusieurs partenaires alcynes (*Schéma 74*). Nous avons observé la faible reproductibilité de nos conditions expérimentales *via* l'activation par micro-ondes ; l'isoindoline (**194**) a été isolé avec des rendements variant entre 0% et 36%. Ce résultat peut être attribué à la faible stabilité de la fonction azoture à 160 °C. Cette hypothèse a été confirmée par l'amélioration du rendement et de la reproductibilité des conditions expérimentales sous activation thermique à basse température (120 °C) dans des tubes scellés.

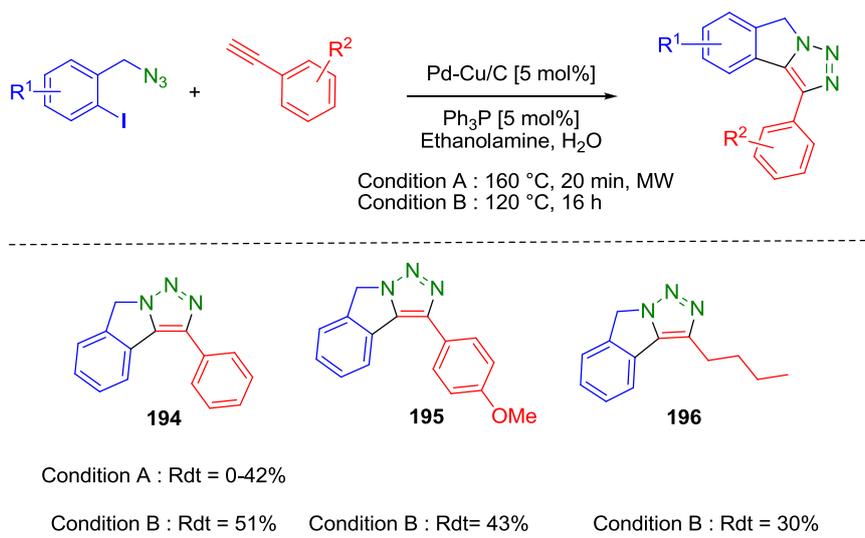


Schéma 74 : Préparation d'isoindolines à partir d'une réaction tandem de click/Heck

5.4. Conclusion

Une complexe bimétallique hétérogène multi-tâche Pd(II)-Cu(I)/C a été préparé par voie méthanol. L'activité de ce système a été évalué pour la synthèse *via* plusieurs transformations « one-pot ».

Dans un premier temps, nous avons réalisé la séquence Sonogashira/cyclisation. Une variété d'indoles, azaindoles et benzofuranes (15 exemples) ont confirmé la compatibilité de notre système avec les conditions expérimentales développées.^[126] Néanmoins, une faible recyclabilité de ce système a été observée.

Dans un second temps, des triazoles ont été synthétisés *via* deux réactions en cascades de Sonogashira/click. Notre catalyseur bimétallique Pd-Cu/C nous permis d'isoler plusieurs triazoles avec des rendements acceptables par irradiation micro-ondes en 30 minutes.

Enfin, nous avons décrit une approche permettant d'obtenir des isoindolines *via* une réaction tandem de click/Heck à partir de l'azoture *o*-iodobenzyle.

^[126] Rossy, C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Beilst. J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 1426-1431

Conclusion générale et Perspectives

Les objectifs principaux de ces travaux de thèse étaient le développement d'une méthodologie permettant la synthèse d'hétérocycles à l'aide de catalyseurs bimétalliques hétérogènes Pd-M. Ce travail a donc nécessité le couplage de différentes approches chimiques (chimie des matériaux, chimie du solide et chimie organique). Au cours de ces travaux, deux systèmes bimétalliques ont été synthétisés et finement caractérisés *via* l'association de plusieurs techniques (MET/HRMET, DRX, XPS, voltammétrie cyclique). Ces systèmes ont ensuite été utilisés pour des applications en synthèse organique afin d'illustrer deux aspects de la chimie verte : la recyclabilité des catalyseurs et les réactions « one-pot ».

La première partie de ce travail a donc consisté à stabiliser les nanoparticules de palladium par formation d'un alliage stable avec des nanoparticules d'or. Différentes approches ont été utilisées pour préparer notre système bimétallique Pd-Au/C, et nous avons obtenu avec succès, des nanoparticules bimétalliques alliées par voie radiolyse et méthanol. L'étude de l'activité catalytique pour le couplage de Sonogashira a mis en évidence les performances du bimétallique préparé par voie méthanol.

De plus, le caractère allié de ce système a contribué à limiter les phénomènes d'agrégation des nanoparticules de palladium, augmentant ainsi la recyclabilité du catalyseur. L'or stabilise les nanoparticules instables de palladium (0). Des études parallèles ont également montré que le catalyseur monométallique PdO/C permet de limiter les phénomènes d'agrégation et d'augmenter la recyclabilité de ce dernier (*Figure 42*).

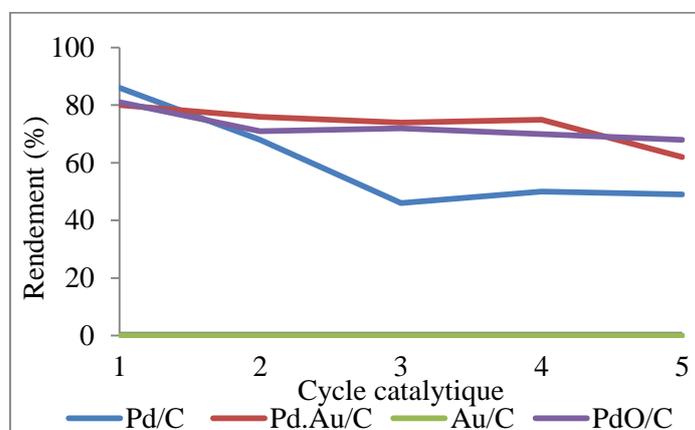


Figure 42 : Influence du recyclage sur l'activité catalytique

L'efficacité de ces systèmes catalytiques a été démontrée pour le couplage de Sonogashira par le biais de plusieurs exemples (*Schéma 75*).

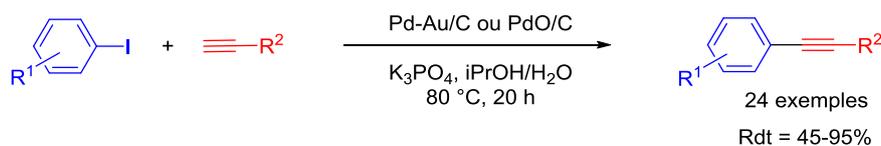


Schéma 75 : Efficacité catalytique des systèmes PdO/C et Pd-Au/C

La deuxième partie de ce travail a consisté à préparer un catalyseur bimétallique multitâches Pd-Cu/C pour la synthèse d'hétérocycles *via* deux réactions en cascade. Le système bimétallique a été préparé par voie méthanol et radiolyse. Comme nous l'avons observé précédemment, le catalyseur obtenu par voie méthanol s'est avéré être plus performant. L'efficacité catalytique a été démontré pour plusieurs séquences réactionnelles « one-pot » de Sonogashira/cyclisation, Sonogashira/click et Sonogashira/CH arylation. De manière générale, les hétérocycles ont été obtenus avec de bons rendements pour les deux premières séquences « one-pot ». En revanche, les résultats obtenus pour la préparation des isoindolines *via* la séquence réactionnelle de Sonogashira/CH arylation sont plus mitigés. En effet, notre système bimétallique Pd-Cu/C et nos conditions expérimentales ne nous ont pas permis d'isoler les isoindolines avec des rendements supérieurs à 50%.

Les deux systèmes bimétalliques Pd-Au/C et Pd-Cu/C ont prouvé que notre méthode de préparation par voie méthanol, développée au sein du laboratoire, permet d'obtenir de manière simple et rapide, des catalyseurs bimétalliques alliés efficaces pour la synthèse hétérocycles. Néanmoins des améliorations sont nécessaires pour rendre le système Pd-Cu/C plus robuste et recyclable. Suite à ces travaux, on peut envisager d'utiliser une procédure en flux ou bien de préparer un catalyseur trimétallique Pd-Au-Cu/C. Ces deux alternatives semblent prometteuses et conduiraient ainsi à avoir un catalyseur bimétallique hétérogène multitâche et recyclable.

Chapitre 6 :

Partie Expérimentale

Table of contents

6.1. General experimental conditions	123
6.1.1. Apparatus.....	123
6.1.2. Materials for the preparation of catalysts.....	123
6.1.3. Catalysts characterizations.....	124
6.2. Cross coupling and recycling test with Pd-Au/C and PdO/C.....	124
6.2.1. Preparation of bimetallic Pd-Au/C catalysts	124
6.2.2. Electrochemical setup	127
6.2.3. General procedure for cross-coupling reactions and recycling of catalysts.....	127
6.2.4. Experimental data for the cross-coupled products.....	128
6.3. One-pot reactions with heterogeneous multi-task catalysts Pd-Cu/C	137
6.3.1. Preparation of Cu/C and Pd-Cu/C	137
6.3.2. General procedure and experimental data for indoles and benzofurans.....	138
6.3.3. General procedure and experimental data for Sonogashira/click sequence.....	156
6.3.4. General procedure and experimental data for click/Heck sequence.....	161

Notations

δ	Chemical shift (ppm)
Ac	Acetate
Boc	Tert-butoxycarbonyl
CH ₂ Cl ₂	Dichloromethane
CI	Chemical Ionization
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undéc-7-ène
DMAP	Dimethylaminopyridine
DMF	Dimethylformamide
DPPA	Diphenylphosphoryl azide
EDS	Energy Dispersive X-ray spectroscopy
EG	Ethylene glycol
EI	Electron ionization
eq	Equivalent
ESI	Electrospray
EtOAc	Ethyl Acetate
FD	Field Desorption
HRMS	High resolution mass spectrometry
HRTEM	High Resolution Transmission Electronic Microscopy
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
J	Coupling constant
MeOH	Methanol
mp	Melting Point
Ms	Mesyl
PE	Petroleum Ether
ppm	Parts per million
PVA	Polyvinyl alcohol
rt	Room Temperature
TEM	Transmission Electronic Microscopy
TMSA	Trimethylsilylacetylene
TFAA	Trifluoroacetic anhydride
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosyl
STEM	Scanning Transmission Electron Microscopy
XPS	X-Ray Photoelectron Spectroscopy
XRD	X-Ray Diffraction

6.1. General experimental conditions

6.1.1. Apparatus.

All reagent chemicals were obtained from commercial suppliers and were used without further purification, unless indicated. All water-sensitive reactions were carried out using oven-dried glassware under argon atmosphere with dry solvents. Et₃N was distilled over KOH. THF, Et₂O, CH₂Cl₂ and MeOH were dried on a MB SPS-800. Microwave assisted reaction was carried out on a Biotage Initiator.

¹H NMR and ¹³C NMR were recorded on Brüker DPX-200 FT (¹H: 200 MHz, ¹³C: 50.2 MHz), Brüker Avance 300 FT (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75.3 MHz), Brüker DPX-400 FT (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100.2 MHz). Chemical shifts from proton and carbon NMR spectra are reported in ppm relative to the CDCl₃ peak at 7.26 ppm (¹H) or 77.0 ppm (¹³C). Coupling constants *J* are reported in hertz (Hz). The following abbreviations are used for the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; qt, quintet; st, sextet; m, multiplet; br, broad; dd, doublet of doublet. The HRMS analysis was performed by the CESAMO (Université Bordeaux 1, France). The GC-MS method (EI and CI mode) was recorded on Thermo Trace GC ultra-gas chromatograph coupled to a Thermo ISQ mass detector. Capillary GC analysis was performed on a TG-SQC (15m x 0.25 mm i.d., 0.25 µm) capillary column (5% phenyl methylpolysiloxane/ 95% dimethylpolysiloxane) with helium as carrier gas. Electrospray analysis (ESI) was recorded on QStar Elite mass spectrometer (Applied Biosystems). Field desorption (FD) spectra was recorded on a TOF mass spectrometer AccuTOF GCv by JEOL using an FD emitter with an emitter voltage of 10 kV. Infrared (IR) spectra were recorded as neat samples on NaCl plates or with KBr pellets. Melting points were not corrected and determined by using a Stuart Scientific apparatus (SMP3). Yields refer to isolated material determined to be pure by NMR spectroscopy and thin layer chromatography (TLC), unless specified otherwise in the text. Analytical TLC was performed on Fluka Silica Gel 60 F₂₅₄.

6.1.2. Materials for the preparation of catalysts.

All commercial materials were used without further purification, unless indicated. The solution of PVA and NaBH₄ were freshly prepared. Activated charcoal Darco[®] G-60 (100 mesh), graphite powder (<20 µm synthetic) were obtained from Sigma-Aldrich and activated carbon Norit[®] GAC 1240 (12-40 mesh) was obtained from Acros Organic. Deionised water (Milli-Q purified) and methanol Chromasolv[®] for HPLC > 99.9% obtained from Sigma Aldrich were used.

6.1.3. Catalysts characterisations.

The gold, palladium and copper concentrations were checked by ICP-MS analysis of the filtrate, on Agilent 7700x. This analysis was performed by ICP-MS laboratory (Université Montpellier).

For the transmission electron microscopy (TEM) investigations, the powder samples of the catalysts were ultrasonically dispersed in ethanol and samples of the solution were taken and air-dried onto a 300 mesh copper grids covered with a holey carbon film for Pd-Au/C catalysts, on 300 mesh gold grids covered with a holey carbon film for Pd-Cu/C catalysts (Electron Microscopy Sciences). A JEOL 2200FS electron microscope, operating at 200 kV was used in TEM mode for HRTEM and in STEM mode for STEM and EDX spectrum imaging. The analysis was performed by CREMEM laboratory (Université Bordeaux I).

X-ray diffraction (XRD) patterns were collected on a PANalytical X'Pert equipped with a secondary monochromator over angular range of $2\theta = 8-80^\circ$. The Cu-K α radiation was generated at 45 kV and 40 mA. The samples were put on sample holders made of aluminium alloy and flattened with a piece of glass.

For the surface analysis by XPS a VG Scientific 220 i-XL ESCALAB spectrometer was used with a monochromatized AlK α source ($h\nu=1486,6$ eV) at 70 W. A pressure of 10^{-7} Pa was maintained in the chamber during analysis. Powders were pressed on copper tape. The spot size was about 150 μm in diameter. The full spectra (0-1350 eV) were obtained with a constant pass energy of 150 eV and high resolution spectra at a constant pass energy of 40 eV. High resolution spectra were fitted and quantified using the AVANTAGE software provided by ThermoFisher Scientific. This analysis was performed by CECAMA laboratory (Université Bordeaux I).

6.2. Cross coupling and recycling test with Pd-Au/C and PdO/C catalysts

6.2.1. Preparation of bimetallic Pd-Au/C catalysts

Catalyst preparation by chemical method.

The 5% Pd/C catalyst was prepared by the following procedure. PVA (1.47 mL, 2% w/w) aqueous solution was added to aqueous solution of Pd(OAc) $_2$ (0.2 mmol) and H $_2$ O (100 mL) was added. The brown solution was stirred for 3 min and NaBH $_4$ aqueous solution (4 mL) was added under vigorous magnetic stirring.

The 5% Au/C catalyst was prepared by the following procedure. PVA (1.47 mL, 2% w/w) aqueous solution was added to aqueous solution of KAuCl $_4$ (0.20 mmol) and H $_2$ O (200 mL) was added. The brown solution was stirred for 3 min and NaBH $_4$ aqueous solution (8 mL) was added under vigorous magnetic stirring.

The 10% Pd-Au/C was prepared by following procedure. PVA (1.47 mL, 2% w/w) aqueous solution was added to aqueous solution of KAuCl_4 (0.20 mmol) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2 mmol) and H_2O (200 mL) was added. The brown solution was stirred for 3 min and NaBH_4 aqueous solution (8 mL) was added under vigorous magnetic stirring.

Catalyst preparation by polyol method.

The 5% Pd-Au was prepared by following procedure. In a two-necked flask, the ethylene glycol (EG) was boiled at 150 °C for 1.30 hours under N_2 atmosphere. Then, PVA solution in EG (2% w/w), KAuCl_4 solution in EG (143 μL ; 5 M) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ solution in EG (268 μL ; 5 M) were added. The reaction mixture was stirred 1 h at 150 °C. The mixture was cooled at room temperature, centrifuged once time with EG and few times with ethanol at room temperature and 500 rpm.

Catalyst preparation by microwave radiation.

The 5% Pd-Au/C was prepared by following procedure. Charcoal (250 mg, 90% wt/Pd), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30 mg, 0.13 mmol) and KAuCl_4 (27 mg, 0.07 mmol) were suspended in H_2O (25 mL). The mixture was premixed by sonication for 5 min. Then, the solution was irradiated under microwaves at 400 W for 5 min. The black solution was centrifuged for 5 at room temperature and 500 rpm. The catalyst was dried in the oven at 100 °C for 12 h.

Catalyst preparation by radiolytic radiation.

Before use, the charcoal Darco G-60 was suspended in HCl 6M and stirred for 12 h, then washed several times with distilled water by decantation until the pH of the solution reached values of 6-6.5. After this, the charcoal was dried at 140 °C for overnight.

The 5% Pd-Au/C was prepared by following procedure. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60 mg, 0.3 mmol), KAuCl_4 (50 mg, 0.1 mmol) and charcoal activated (500 mg, 90% wt/Pd) were dispersed in mixture solution of ultra-pure water (5 mL) and 2-propanol (0.25 mL) was added. Next, argon gas was bubbled through the solution for 30 minutes. The dispersed solution was then irradiated by γ -ray under atmospheric pressure at room temperature with a total irradiation dose was 30 kGy. The radiation of solution was performed by IONISOS (Usine de Chaumesnil). After irradiation, the reaction mixture was centrifuged at 200 rpm for separation of the catalysts which was then dried at 50°C for overnight. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the final Pd metal loading on carbon to be 5% wt and Au metal loading on carbon to be 5% wt.

Catalysts preparation by methanol method.

The 5% Pd/C catalyst was prepared by the following procedure. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (110 mg, 0.5 mmol) and charcoal (1 g, 95% wt/Pd) were dispersed in MeOH (100 mL). Then, the hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 minutes to remove the oxygen. The resulting mixture was stirred for 12 h at

25 °C under H₂ (1 atm, balloon). The catalyst was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm, 47 mm), washed with MeOH and dried under vacuum. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the final Pd metal loading on carbon to be 5% wt.

The 5% Au/C catalyst was prepared by the following procedure. KAuCl₄ (101 mg, 0.3 mmol) and charcoal (1 g, 95% wt/Au) were dispersed in MeOH (100 mL). Then, the hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 minutes to remove the oxygen. The resulting mixture was stirred for 12 h at 25 °C under H₂ (1 atm, balloon). The catalyst was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm, 47 mm), washed with MeOH and dried under vacuum. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the final Au metal loading on carbon to be 5% wt.

The 5% Pd-Au/C was prepared by following procedure. Pd(OAc)₂ (56 mg, 0.2 mmol), KAuCl₄ (51 mg, 0.1 mmol) and charcoal (1 g, 95% wt/Pd) were dispersed in MeOH (100 mL). Then, the hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 minutes to remove the oxygen. The resulting mixture was stirred for 12 h at 25 °C under H₂ (1 atm, balloon). The catalyst was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm, 47 mm), washed with MeOH and dried under vacuum. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the final Pd metal loading on carbon to be 2.5% wt and Au metal loading on carbon to be 2.5% wt.

The 10% Pd-Au/C was prepared by following procedure. Pd(OAc)₂ (117 mg, 0.5 mmol), KAuCl₄ (106 mg, 0.3 mmol) and charcoal (1 g, 90% wt/Pd) were dispersed in MeOH (100 mL). Then, the hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 minutes to remove the oxygen. The resulting mixture was stirred for 12 h at 25 °C under H₂ (1 atm, balloon). The catalyst was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm, 47 mm), washed with MeOH and dried under vacuum. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the final Pd metal loading on carbon to be 5% wt and Au metal loading on carbon to be 5% wt.

The 20% Pd-Au/C was prepared by following procedure. Pd(OAc)₂ (260 mg, 1.2 mmol), KAuCl₄ (240 mg, 0.3 mmol) and charcoal (1 g, 80% wt/Pd) were dispersed in MeOH (100 mL). Then, the hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 minutes to remove the oxygen. The resulting mixture was stirred for 12 h at 25 °C under H₂ (1 atm, balloon). The catalyst was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm, 47 mm), washed with MeOH and dried under vacuum. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the final Pd metal loading on carbon to be 10% wt and Au metal loading on carbon to be 10% wt.

Preparation of PdO/C catalyts.

The 5% Pd/C catalyst was prepared by the following procedure. Pd(OAc)₂ (110 mg, 0.5 mmol) and charcoal (1 g, 95% wt/Pd) were dispersed in MeOH (100 mL). Then, the hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 minutes to remove the oxygen. The resulting mixture was stirred for 12 h at 25 °C under H₂ (1 atm, balloon). The catalyst was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm, 47 mm), washed with MeOH and dried under vacuum. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the final Pd metal loading on carbon to be 5% wt. Finally, the 5% Pd/C catalyst was calcined in air. Temperature program was as followed: 10 °C per min, ramp to 200 °C for 2 days.

6.2.2. Electrochemical setup

Electrochemical activity of the samples was evaluated by the rotating disk electrode (RDE) method. A catalyst ink was prepared by dispersing a given amount of catalyst in 250 μL of Nafion[®] (5 wt% solution) and 1.250 mL of Milli-Q H₂O. After homogenizing the ink suspension under ultrasonic conditions, 3 μL of the ink was deposited on the polished glassy carbon (GC) surface of an RDE (3 mm diameter). In the case of a 5 wt% catalyst, 20 mg of the catalyst in the suspension ensured a 28 μg.cm⁻² Pd loading on the GC electrode. The electrode tip was dried at room temperature and in air.

Electrochemical measurements were performed by a SP300-Biologic potentiostat in a standard three electrodes electrochemical cell (with a saturated calomel electrode (SCE) used as reference electrode and a Pt-wire electrode used as auxiliary electrode). All electrochemical characterization was performed in Ar-saturated electrolyte in order to remove any oxygen reduction reaction.

Before recording the MeOH electrochemical reduction, a conditioning step was applied with no rotation of the RDE. This first step, consisting of 4 cycles at 50 mV s⁻¹ between 0.8 V (vs. SCE) and -1.0 V in a methanol-free electrolyte, allows to obtain a steady-state voltammogram. Then MeOH, previously deaerated, can be added to the electrolyte and its reduction can be recorded by cycling the working electrode at 5 mV s⁻¹ between 0.6 V (vs. SCE) and -0.6 V. The rotation speed was 500 rpm.

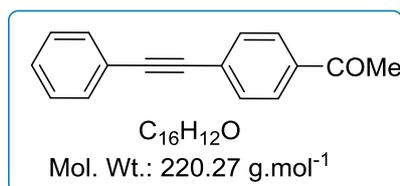
6.2.3. General procedure for cross-coupling reactions and recycling of the catalyts.

In a sealed tube, aryl iodide (0.5 mmol, 1 eq), K₃PO₄ (1 mmol, 2 eq) and the Pd-Au/C or PdO/C catalyst (2 mol% Pd) were suspended in *i*-PrOH (1.5 mL) and H₂O (1.5 mL). The acetylene derivative (0.6 mmol, 1.2 eq) was added and the resulting mixture was stirred 20 hours at 80°C. After cooling to room temperature, CH₂Cl₂ or EtOAc (10 mL) and H₂O (10 mL) were added and the mixture was filtered over a pad of Celite[®]. The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ or EtOAc (2 x 10 mL). The collected organics extracts were washed by brine (20 mL), dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography.

The recycling experiments were carried out on a 3 mmol scale, with 1 mol% of catalyst. The catalysts was separated and recovered by filtration on a Millipore membrane (nylon filters 0.45 μm , 25 mm), washed with H_2O (10 mL) and EtOAc (2 x 10 mL) and reused after drying under vacuum.

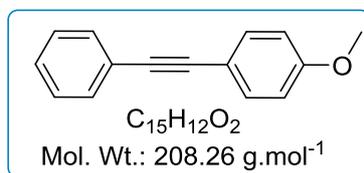
6.2.4. Experimental data for the cross-coupled products.

1-(4-(phenylethynyl)phenyl)ethanone (**108**)



The experiment was carried out Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (10% EtOAc-petroleum ether) gave **108** as a yellow solid (94 mg, 90%). **mp** 96.3 $^{\circ}\text{C}$. **IR (KBr)** ν 2998, 2217, 1679, 1603 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)** δ 2.61 (s, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 7.62 (dd, 2H, $J = 1.9, 6.7$ Hz), 7.94 (dd, 2H, $J = 2.0, 6.7$ Hz). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)** δ 26.7, 88.8, 92.9, 122.8, 128.3, 128.4, 128.6, 129.0, 131.8, 131.9, 136.4, 197.4. **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 243.0780, found 243.0775.

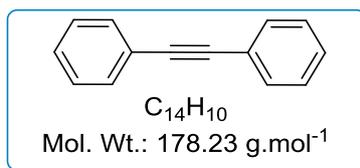
1-methoxy-4-(phenylethynyl)benzene (**109**)



The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (20% CH_2Cl_2 -petroleum ether) gave **109** as a white solid (73 mg, 70%). **mp** 54.9 $^{\circ}\text{C}$ [lit.^[127] 56-58 $^{\circ}\text{C}$]. **IR (KBr)** ν 3054, 2993, 2216, 1604, 1593, 1245 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)** δ 3.83 (s, 3H), 6.89 (dd, 2H, $J = 2.1, 6.8$ Hz), 7.34 (m, 3H), 7.47 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.52 (m, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)** δ 55.4, 88.2, 89.5, 114.2, 115.6, 123.8, 128.1, 128.4, 131.6, 133.2, 159.8. **HRMS (FD)** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$ (M) 208.2597, found 208.2599.

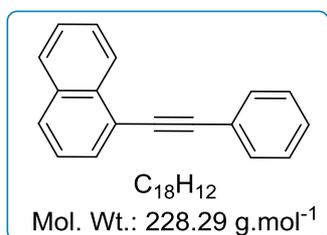
^[127] Komáromi, A.; Novák, Z. *Chem. Commun.* **2008**, 4968-4970.

1,2-diphenylethyne (110)



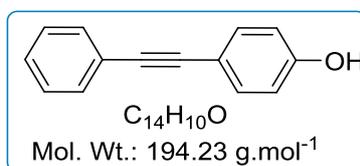
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (100% petroleum ether) gave **110** as a white solid (61 mg, 68%). **mp** 62 °C [lit.^[128] 60-63 °C]. **IR (KBr)** ν 3160, 2984, 2890, 2260, 1562 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7.35 (m, 6H), 7.53 (m, 4H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 89.5, 123.5, 128.4, 128.5, 131.8. **HRMS (FD)** calcd for C₁₄H₁₀ (M) 178.2304, found 178.2349.

1-(phenylethynyl)naphthalene (111)



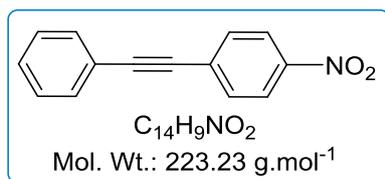
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (100% Petroleum ether) gave **111** as a yellow oil (66 mg, 58%). **IR (neat)** ν 3080, 2206, 1597 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7.40 (m, 3H), 7.57 (m, 4H), 7.67 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.48 (d, 1H, J= 8.3 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 87.7, 94.5, 121.1, 123.6, 125.4, 126.4, 126.6, 126.9, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9, 130.5, 131.8, 133.4, 133.5. **HRMS (FD)** calcd for C₁₈H₁₂ (M) 228.09390, found 228.09411.

4-(phenylethynyl)phenol (112)



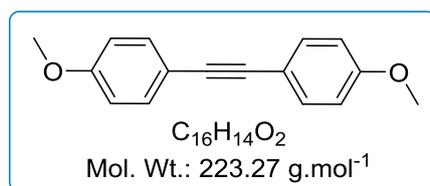
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **112** as a white powder (68 mg, 70%). **mp** 92 °C. **IR (KBr)** ν 3208, 2150, 1580 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 4.53 (s, 1H), 6.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 88.0, 89.8, 115.6, 115.8, 123.4, 128.1, 126.6, 131.3, 133.7, 155.6. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₄H₁₀ONa (M+Na⁺) 217.2694, found 217.2663.

1-nitro-4-(phenylethynyl)benzene (**113**)



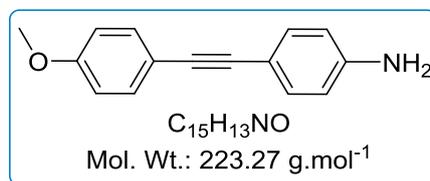
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (5% EtOAc- petroleum ether) gave **113** as a yellow powder (106 mg, 95%). **mp** 119.6 °C [lit.^[129] 119 °C]. **IR (KBr)** ν 3101, 2923, 2215, 1592, 1511, 1346 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7.38 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, J = 2.0, 7.0 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 1.9, 6.9 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 87.7, 94.9, 122.7, 123.8, 128.7, 129.4, 130.4, 132.0, 132.4, 147.2. **HRMS (FD)** calcd for C₁₄H₉NO₂ (M) 223.06333, found 223.06341.

1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethyne (**114**)



The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **114** as a white powder (69 mg, 68%). **mp** 141.3 °C [lit.^[130] 140-142 °C]. **IR (KBr)** ν 2934, 2839, 2039, 1607, 1510, 1245 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 3.82 (s, 6H), 6.88 (dd, 4H, J = 2.8, 9.5 Hz), 7.45 (dd, 4H, J = 2.7, 9.5 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 55.4, 88.1, 114.1, 115.9, 133.0, 159.5. **MS (CI):** m/z 239.2 [M+H⁺]. **HRMS (FD)** calcd for C₁₆H₁₄O₂ (M) 238.28595, found 238.25917.

4-((4-methoxyphenyl)ethynyl)aniline (**115**)



The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **115** as a brown solid (70 mg, 63%). **mp** 137.7 °C. **IR (KBr)** ν 3358, 3034, 2209, 1630, 1606, 1243 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 3.78 (br, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.63

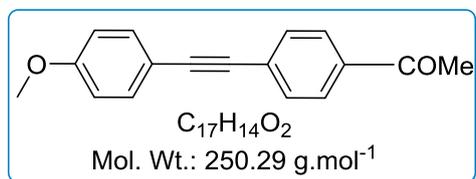
^[128] Shun, W.; Wang, S. R.; Lu, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4349-4352

^[129] Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Pasricha, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4869-4872.

^[130] Novak, Z.; Nemes, P.; Kotschy, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4917-4920

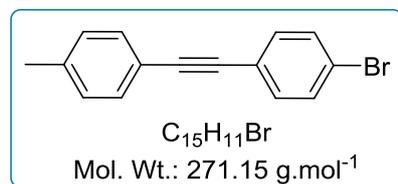
(d, 2H, J= 8.6 Hz), 6.86 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 7.32 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 7.43 (d, 2H, J= 8.9 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 55.4, 87.3, 88.4, 113.2, 114.1, 114.9, 116.2, 132.9, 146.5, 159.4. HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$ (M) 223.0997, found 223.0989.

1-(4-((4-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)ethanone (116)



The experiment was carried out with Pd-Au/C and PdO/C catalysts. Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **116** as a white solid (111.8 mg, 89% with Pd-Au/C and 107 mg, 86% with PdO/C). mp 127 °C [lit.^[131] 123-124 °C]. IR (KBr) ν 2963, 2842, 2216, 1672, 1596, 1249 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.60 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.90 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.5 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.7, 55.5, 87.7, 93.1, 114.3, 114.9, 128.4, 128.8, 131.6, 133.4, 136.1, 160.2, 197.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ (M+Na $^+$) 273.0886, found 273.0873.

1-bromo-4-(p-tolyethynyl)benzene (117)

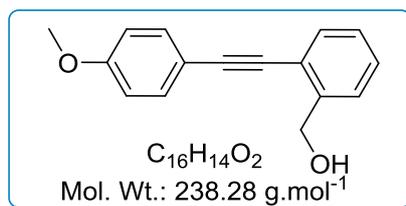


The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (20% CH_2Cl_2 - petroleum ether) gave **117** as a white powder (70 mg, 52%). mp 129.8 °C [lit.^[132] 128-130 °C]. IR (KBr) ν 3030, 2913, 2853, 2216, 1603, 1512 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.37 (s, 3H), 7.16 (d, 2H, J= 7.9 Hz), 7.42 (m, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.7, 87.8, 90.9, 120.0, 122.4, 122.6, 129.3, 131.6, 131.7, 133.1, 133.6, 138.9. HRMS (FD) calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}$ (M) 270.00441, found 270.00310.

^[131] Csékei M.; Novák Z.; Kotschy A. *Tetrahedron* **2007**, 64, 975-982.

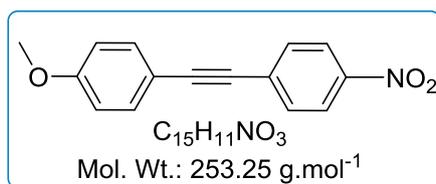
^[132] Megha J.; Rakesh T.; Akhilesh K. V. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1106-1109.

(2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)methanol (**118**)



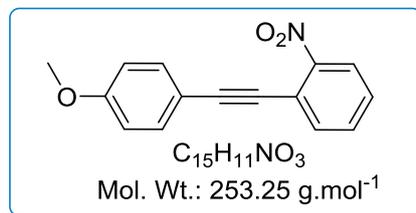
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purified by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **118** as a white solid (84.5 mg, 71%). **mp** 103 °C. **IR (KBr)** ν 3275, 3008, 2955, 2364, 1604, 1568, 1247 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 3.84 (s, 3H), 4.91 (s, 1H), 6.90 (dd, 2H, J = 2.1, 6.8 Hz), 7.34 (m, 2H), 7.48 (m, 4H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 55.5, 64.3, 85.6, 94.4, 114.2, 115.1, 121.8, 127.4, 127.6, 128.6, 132.2, 133.2, 142.5, 160.0. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₆H₁₄O₂Na (M+Na⁺) 261.0886, found 261.0897.

1-methoxy-4-((4-nitrophenyl)ethynyl)benzene (**119**)



The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (30% CH₂Cl₂- petroleum ether) gave **119** as a yellow powder (86 mg, 68%). **mp** 125 °C [lit.^[133] 122-124°C]. **IR (KBr)** ν 2963, 2838, 2210, 1604, 1568, 1589, 1174 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 3.85 (s, 3H), 6.92 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 7.51 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 7.64 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 8.21 (d, 2H, J= 8.9 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 56.0, 87.2, 95.7, 114.7, 114.8, 124.2, 131.3, 132.6, 134.0, 161.0. **MS (CI):** m/z = 254.1 [M+H⁺]. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₅H₁₁NO₃Na (M+Na⁺) 276.2568, found 276.2548.

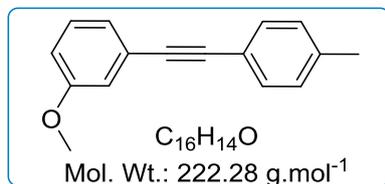
1-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-2-nitrobenzene (**120**)



The experiment was carried out with Pd-Au/C and PdO/C catalysts. Purification by flash chromatography (30% CH₂Cl₂- petroleum ether) gave **120** as a red solid (107 mg, 85%) with Pd-Au/C and 89.9 mg, 71% with PdO/C catalysts). **mp** 79.4 °C. **IR (KBr)** ν 3057, 2936, 2840, 2213, 1602, 1567, 1515 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 3.84 (s, 3H), 6.90 (dd, 2H, J= 2.1, 6.8 Hz), 7.43 (m,

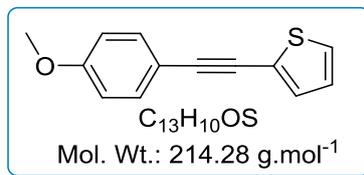
1H), 7.56 (m, 3H), 7.69 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 8.07 (dd, 1H, J = 1.2, 8.3 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 55.9, 84.5, 98.2, 114.7, 115.1, 119.8, 125.3, 128.6, 133.3, 134.2, 134.9, 161.0. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₁NO₃Na (M+Na⁺) 276.0631, found 276.0632.

1-methoxy-3-(p-tolyethynyl)benzene (**121**).



The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (5% EtOAc- petroleum ether) gave **121** as a yellow powder (71 mg, 64%). mp 66 °C [lit.¹³⁴ 65-66 °C]. IR (KBr) ν 2918, 2835, 2199, 1602, 1571, 1049 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.38 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 8.1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 21.6, 55.4, 88.8, 89.5, 114.9, 116.4, 120.3, 124.3, 124.6, 129.3, 129.5, 131.7, 138.6, 159.5. HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₄O (M) 222.1045, found 222.1047.

2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)thiophene (**122**)

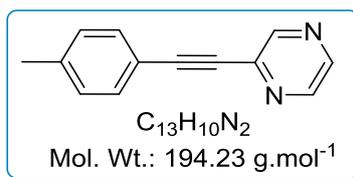


The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **122** as a yellow solid (78 mg, 73%). mp 54.3 °C. IR (KBr) ν 2961, 2840, 2199, 1602, 1567, 1245 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.83 (s, 3H), 6.89 (dd, 2H, J = 2.1, 6.8 Hz), 7.02 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.47 (dd, 2H, J = 2.1, 6.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 55.4, 81.4, 93.2, 114.2, 115.2, 123.9, 126.9, 127.2, 131.6, 133.1, 159.9. HRMS (EI) calcd for C₁₃H₁₀OS (M) 214.04524, found 214.04612.

^[133] Mori, S.; Yanase T.; Aoyagi S.; Monguchi Y.; Maegawa T.; Sajiki H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6994-6999.

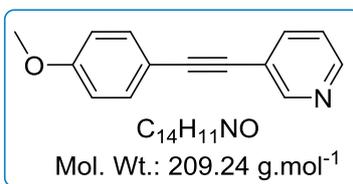
^[134] Mao, J.; Xie, G.; Wu, M.; Guo, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2477-2482

2-(p-tolylethynyl)pyrazine (123)



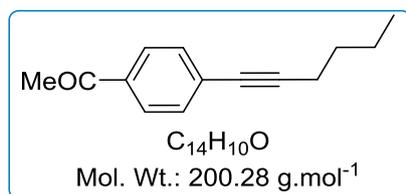
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **123** as a yellow solid (87 mg, 91%). **IR (KBr)** ν 3041, 2917, 2220, 1570, 1511 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.39 (s, 3H), 7.20 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.74 (s, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.8, 85.5, 93.9, 118.6, 129.5, 132.2, 140.2, 140.8, 142.7, 144.5, 147.9. **HRMS (EI)** calcd for C₁₃H₁₀N₂ (M+H⁺) 194.08440, found 194.08466.

3-((4-methoxyphenyl)ethynyl)pyridine (124)



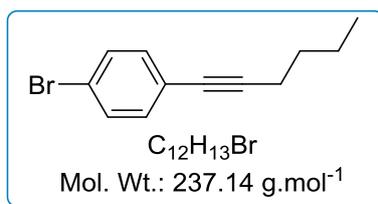
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **124** as a brown powder (97 mg, 93%). **mp** 46°C [lit.^[130] 46-48]. **IR (KBr)** ν 2968, 2937, 2216, 1605, 1580, 1509, 1410, 1251. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 3.83 (s, 3H), 6.89 (dd, 2H, J = 2.1, 6.8 Hz), 7.28 (m, 1H), 7.48 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.79 (m, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 8.74 (s, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 55.5, 84.9, 92.9, 114.3, 114.8, 121.0, 123.1, 133.3, 138.4, 148.3, 152.2, 160.2. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₄H₁₂NO (M+H⁺) 210.0913, found 210.0906.

1-(4-(hex-1-ynyl)phenyl)ethanone (125)



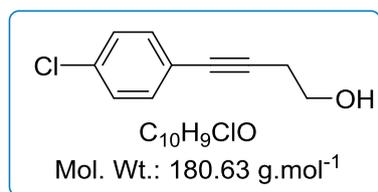
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **125** as a yellow oil (69 mg, 70%). **IR (neat)** ν 3042, 2946, 2876, 2236, 1698, 1630, 1530. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 0.94 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.48 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.4 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.56 (s, 3H), 7.44 (dd, 2H, J = 1.7, 6.5 Hz), 7.88 (dd, 2H, J = 1.8, 6.8 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 13.7, 19.3, 22.1, 26.6, 30.7, 80.2, 94.5, 128.3, 129.2, 131.7, 135.8, 197.5. **HRMS (EI)** calcd for C₁₄H₁₆O 200.1201, found 200.11931.

1-bromo-4-(hex-1-ynyl)benzene (126)



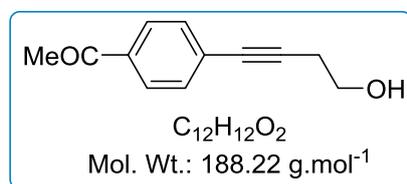
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **126** as colorless oil (30 mg, 25%). **IR (neat)** ν 2156, 1630, 1570 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 0.94 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 2.39 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.24 (dd, 2H, J = 2.1, 6.8 Hz), 7.40 (dd, 2H, J = 1.9, 6.6 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 13.8, 19.3, 22.2, 30.9, 80.3, 91.9, 121.7, 123.3, 131.5, 133.2. **HRMS (EI)** calcd for C₁₂H₁₃Br (M) 236.0201, found 236.0191.

4-(4-chlorophenyl)but-3-yn-1-ol (127)



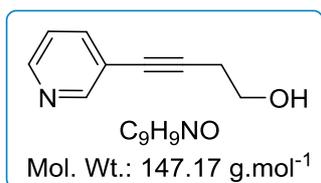
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (40% EtOAc- petroleum ether) gave **127** as a yellow solid (46 mg, 51%). **mp** 52.8 °C. **IR (KBr)** ν 3256, 3067, 2963, 2874, 2212, 1653, 1594 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.68 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.82 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 7.28 (dd, 2H, J = 2.8, 6.5 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 2.0, 6.5 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 23.9, 61.3, 81.5, 87.6, 122.0, 128.7, 133.1, 134.1. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₀H₉NaCl (M+Na⁺) 203.0234, found 203.0243.

1-(4-(4-hydroxybut-1-ynyl)phenyl)ethanone (128)



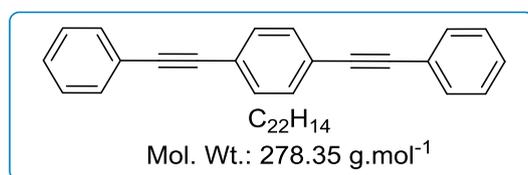
The experiment was carried out with Pd-Au/C catalyst. Purification by flash chromatography (40% EtOAc- petroleum ether) gave **125** as a white solid (82 mg, 87%). **mp** 67.7 °C. **IR (KBr)** ν 3214, 2953, 2917, 2890, 2218, 1680, 1642, 1044 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.84 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.84 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.5 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 24.1, 26.7, 61.2, 81.9, 90.4, 128.3, 128.5, 131.9, 136.2, 197.5. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₂H₁₂O₂Na (M+Na⁺) 211.0729, found 211.0727.

4-(pyridin-3-yl)but-3-yn-1-ol (129)



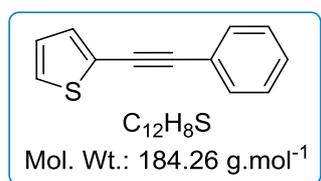
The experiment was carried out with Pd-Au/C and PdO/C catalysts. Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **129** as yellow oil (55 mg, 75% with Pd-Au/C and 49 mg, 67% with PdO/C). **IR (neat)** ν 3216, 3024, 2270, 1665, 1589. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.65 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.79 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 7.16 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 23.9, 60.7, 78.5, 91.2, 120.9, 123.1, 138.9, 147.8, 152.1. **HRMS (EI)** calcd for C₉H₉NO (M) 147.0684, found 147.0691.

1,4-bis(phenylethynyl)benzene (130)



The experiment was carried out with 2 equiv. of phenylacetylene and Pd-Au/C as catalyst. Purification by flash chromatography (10% CH₂Cl₂- hexane) gave **130** as pale white powder (63 mg, 45%). **mp** 182 °C [lit.^[135] 181-184 °C]. **IR (KBr)** ν . **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7.28-7.37 (m, 6H), 7.53 (s, 4H), 7.54-7.60 (m, 4H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 88.3, 92.1, 123.6, 123.7, 128.6, 128.9, 131.7, 131.8. **HRMS (FD)** calcd for C₂₂H₁₄ (M) 278.1104, found 278.1148.

2-(phenylethynyl)thiophene (131)



The experiment was carried out with PdO/C catalyst. Purification by flash chromatography (100% petroleum ether) gave **131** as a white solid (88 mg, 95%). **mp** 52 °C [lit.^[136] 49-51 °C]. **IR (KBr)** ν 2989, 2190, 1670, 1540 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7.00-7.04 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.51-7.55 (m, 2H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 82.8, 93.2, 123.1, 123.5, 127.2, 127.4, 128.5, 131.6, 132.0, 132.6. **HRMS (EI)** calcd for C₁₂H₈S (M) 184.0347, found 184.0344.

^[135] Finke, A. D.; Elleby, E. C.; Boyd, M. J. Weissman, H.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8897-8900

^[136] Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Wang, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7526-7529

6.3. Cross coupling with Pd-Cu/C catalysts

6.3.1. Preparation of Cu/C and Pd-Cu/C catalysts

Catalysts preparation by radiolytic radiation.

Before use, the charcoal Darco G-60 was suspended in HCl 6M and stirred for 12 h, then washed several times with distilled water by decantation until the pH of the solution reached values of 6-6.5. After this, the charcoal was dried at 140 °C for overnight.

The 10% Pd-Cu/C was prepared by following procedure. Pd(OAc)₂ (60 mg, 0.25 mmol), Cu(OAc)₂ (85 mg, 0.45 mmol) and charcoal activated (500 mg, 90% wt/Pd) were dispersed in methanol (8 mL) and 2-propanol (0.25 mL) was added. Next, argon gas was bubbled through the solution for 30 minutes. The dispersed solution was then irradiated by γ -ray under atmospheric pressure at room temperature with a total irradiation dose was 30 kGy. The radiation of solution was performed by IONISOS (Usine de Chaumesnil). After irradiation, the reaction mixture was centrifuged at 200 rpm for separation of the catalysts which was then dried at 50 °C for 12 h. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the final Pd metal loading on carbon to be 5% wt and Au metal loading on carbon to be 2.3% wt.

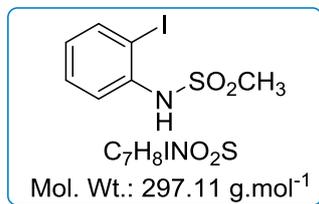
Catalysts preparation by methanol method.

The 5% Cu/C was prepared by following procedure. Cu(OAc)₂ (85 mg, 0.45 mmol) and charcoal (500 mg) were dispersed in MeOH (50 mL). Then, the hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 minutes to remove the oxygen. The resulting mixture was stirred for 12 h at 25 °C under H₂ (1 atm, balloon). The catalyst was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μ m, 47 mm), washed with MeOH and dried under vacuum. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the Cu metal loading on carbon to be 2.9% wt.

The 10% Pd-Cu/C was prepared by following procedure. Pd(OAc)₂ (119 mg, 0.5 mmol), Cu(OAc)₂ (170 mg, 0.9 mmol) and charcoal (1 g) were dispersed in MeOH (100 mL). Then, the hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 minutes to remove the oxygen. The resulting mixture was stirred for 12 h at 25 °C under H₂ (1 atm, balloon). The catalyst was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μ m, 47 mm), washed with MeOH and dried under vacuum. ICP analyses were performed on the filtrate to verify the final Pd metal loading on carbon to be 5% wt and Cu metal loading on carbon to be 3.6% wt.

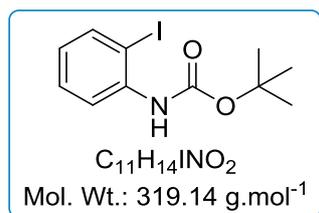
6.3.2. General procedure and experimental data for indoles, azaindoles and benzofurans products

N-(2-Iodophenyl)methanesulfonamide (**137**).^[137]



In round-bottom flask, 2-Iodoaniline (5.00 g, 24.4 mmol) and DMAP (447.1 mg, 3.66 mmol) were suspended in anhydrous pyridine (25 mL) and cooled to 0-5°C. Then, methanesulfonyl chloride (2.4 mL, 31.72 mmol) was added drop by drop and the mixture resulting was refluxed for 12 h under Ar atmosphere. After completion of the reaction, the mixture was cooled to 5-10 °C and neutralized with HCl (0.2 M). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The collected organic extracts were washed with brine (2 x 100 mL), dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (30% EtOAc- petroleum ether) gave **137** (6.57 g, 91%) as brown solid. **mp** 94 °C (lit.^[138] 93-94 °C). **IR (KBr)** ν 3283, 3074, 1582 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 3.01 (s, 3H), 6.64 (br, 1H), 6.88-6.99 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H, J = 1.4, 8.0 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 1.4, 8.0 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 40.9, 93.0, 123.3, 128.1, 130.7, 138.7, 140.2. **HRMS (ESI)** calcd for C₇H₈NO₂NaSI (M+Na⁺) 319.9212, found 319.9217.

tert-butyl 2-iodophenylcarbamate (**141**).



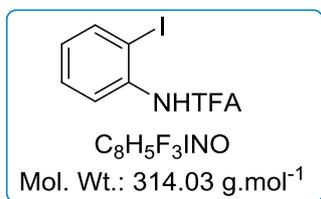
To a solution of 2-iodoaniline (1.5 g, 7.0 mmol) in anhydrous THF (15 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (3.07 g, 14.1 mmol). The reaction mixture was refluxed for 12 h under argon atmosphere. Then the reaction mixture was cooled at room temperature and quenched with water (15 mL). The solution was extracted with Et₂O (3 x 15 mL) and the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (1% EtOAc- petroleum ether) gave **141** (1.2 g, 55%) as colorless oil. **IR (neat)** ν 3395, 2978, 1732, 1516,

^[137] Layek, M.; Lakshmi, U.; Kalita, D.; Barange, D. K.; Islam, A.; Mukkanti K.; Pal, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5, No. 46.

^[138] Sakamoto, T.; Yoshinori, K.; Shigeki, I.; Tatsuo, N.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1305-1308.

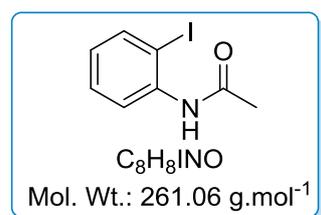
1246 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 6.65 (td, 1H, $J = 1.56, 7.5$ Hz), 6.72 (br, 1H), 7.20 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.96 (dd, 1H, $J = 1.3, 8.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 28.4, 81.1, 88.9, 120.3, 124.7, 129.2, 138.9, 152.6. **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{NaI}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 341.9961, found 341.9974.

2,2,2-trifluoro-N-(2-iodophenyl)acetamide (142).



Trifluoroacetic anhydride (0.62 mL, 4.39 mmol) was added over 20 min to a solution of 2-iodoaniline (360 mg, 1.64 mmol) and triethylamine (0.65 mL, 4.82 mmol) in anhydrous DCM (5 mL) cooled to -5 $^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 12 h under argon atmosphere. Then, the mixture was diluted with water (10 mL) and aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 20 mL). The collected organic extracts were washed with brine (20 mL), dried on MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (10% EtOAc - petroleum ether) gave **142** (419 mg, 81%) as white powder. **mp** 107 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[139] 105-107 $^{\circ}\text{C}$). **IR (KBr)** ν 3204, 2997, 1705, 1608, 1520 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.96-7.01 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.0$ Hz), 8.21 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.2$ Hz), 8.28 (br, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 90.5, 117.7, 122.3, 128.0, 129.7, 135.8, 139.3, 154.2. **HRMS (EI)** calcd for $\text{C}_8\text{H}_5\text{INO}$ (M) 314.9368, found 314.9368.

N-(2-iodophenyl)acetamide (143).



In a 25 mL round-bottom flask, 2-iodoaniline (1.0 g, 4.48 mmol) were dissolved in anhydrous Et_2O (15 mL), Et_3N (0.7 mL, 5.02 mmol) was added and the mixture cooled to 0 $^{\circ}\text{C}$. A solution of acetyl chloride (0.36 mL, 4.97 mmol) in anhydrous Et_2O (5 mL) was added drop by drop. The resulting mixture was heated to room temperature and stirred 12 h. The reaction crude was filtered and the filtrate concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (50% EtOAc -

^[139] Chen, Y.; Markina, N. A.; Larock, R. C. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8908-8915

petroleum ether) gave **143** (1.11 g, 95%) as white solid. **mp** 111.6°C (lit.^[140] 109-110°C). **IR (KBr)** ν 3273, 3028, 2983, 1660, 1530 cm^{-1} . **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.17 (s, 3H), 6.78 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.34 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 24.8, 90.4, 122.5, 126.1, 129.2, 138.3, 138.8, 168.4. **HRMS (ESI)** calcd for C₈H₉NOI (M+H⁺) 261.9723, found 261.9734.

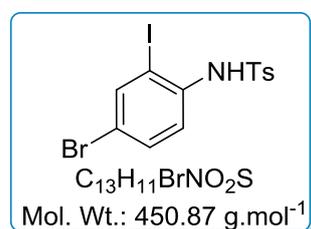
General procedure for tosylation of 2-iodoanilines. To a solution of 2-iodoaniline (9 mmol) in anhydrous pyridine (20 mL) was added in *p*-toluenesulfonyl chloride (10.8 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature under argon atmosphere then quenched with water (20 mL). The solution was extracted with DCM (3 x 100 mL) and the combined organic extracts were washed with 10% aqueous CuSO₄ (2 x 50 mL), brine (2 x 100 mL), dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

***N*-(2-Iodophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (140).**



Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **140** (2.5 g, 75%) as white powder. **mp** 93°C (lit.^[141] 90-92 °C). **IR (KBr)** ν 3064, 2922, 1593, 1469 cm^{-1} . **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.35 (s, 3H), 6.77-6.83 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.62 (m, 4H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.7, 122.6, 127.0, 127.6, 129.6, 129.8, 136.1, 137.7, 139.2, 144.4. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₃H₁₂NO₂NaSI (M+Na⁺) 395.9525, found 395.9535.

***N*-(4-Bromo-2-iodophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (154).**



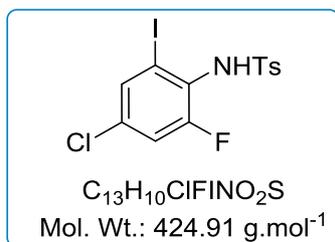
The experiment was carried out on a 1.7 mmol scale of 2-iodo-4-bromoaniline. Purification by flash chromatography (30% EtOAc- petroleum ether) gave **154** (660 mg, 87%) as white solid. **mp** 121 °C. **IR (KBr)** ν 3051, 2928, 1593, 1330 cm^{-1} . **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.38 (s, 3H), 6.74 (s, 1H),

^[140] Ladziata, U.; Kopusov, A.Y.; Lo, K. Y.; Willging, J.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7127-7131.

^[141] Mailyan, A. K.; Geraskin, I. M.; Nemykin, V. N.; Zhdankin V. V. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8444-8447.

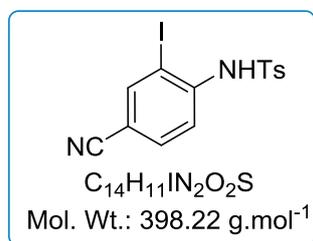
7.24 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 2.2, 8.7 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 2.2 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.7, 115.8, 122.7, 126.4, 127.4, 128.7, 129.7, 129.8, 129.9, 132.7, 134.8, 136.0, 144.3. HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 473.8630, found 473.8611.

***N*-(4-Chloro-2-fluoro-6-iodophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (155).**



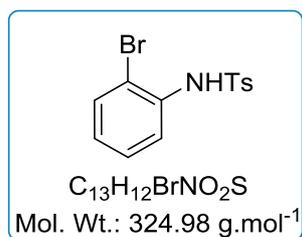
The experiment was carried out on a 1.1 mmol scale of 2-fluoro-3-chloro-6-iodoaniline. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **155** (76 mg, 10%) as a white solid. mp 142-144 °C. IR (KBr) ν 3254, 3074, 1559, 1336 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.44 (s, 3H), 6.30 (br, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 2.3, 9 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.69 (d, 2H, J = 8.3 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.8, 100.1, 117.8, 118.1, 127.7, 129.8, 134.7, 137.3, 144.5, 155.7, 159.2. HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClFINO}_2\text{S}$ (M) 424.9150, found 424.9136.

***N*-(4-cyano-2-iodophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (156).**



The experiment was carried out on a 1.0 mmol scale of 2-iodo-4-cyanoaniline. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **156** (99 mg, 25%) as a yellow oil. IR (neat) ν 3025, 2358, 1669 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 6.95 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.1 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.6, 84.7, 104.3, 119.3, 119.8, 128.6, 129.6, 131.7, 136.4, 137.2, 141.9, 159.2. HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_2\text{S}$ (M) 397.9167, found 397.9129.

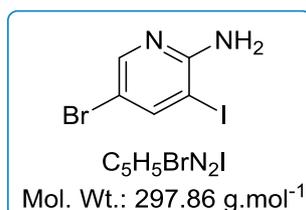
***N*-(2-bromophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (157).**



Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **157** (1.5 g, 80%) as white powder. **mp** 97 °C [lit.^[142] 96-97 °C]. **IR (KBr)** ν 3051, 2928, 1593, 1330 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.38 (s, 3H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H, J= 1.4, 8.0 Hz), 7.62-7.68 (m, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.7, 115.8, 122.7, 126.4, 127.4, 128.7, 129.7, 129.8, 129.9, 132.7, 134.8, 136.0, 144.3. **HRMS (FD)** calcd for C₁₃H₁₂BrNO₂S (M) 324.9772, found 324.9771.

General procedure for synthesis of 3-iodo-2-aminopyridines. Iodine (9.9 mmol) was added to a mixture of 2-aminopyridine (7.6 mmol) and silver sulphate (9.9 mmol) in ethanol (50 mL). The resulting mixture was stirred 12 h at room temperature. The mixture was filtered under pad of Celite[®], washed with ethanol and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Then, the residue was dissolved in EtOAc (50 mL) and the solution was washed with a saturated aqueous Na₂SO₃ solution (100 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The collected organic extracts were dried on Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

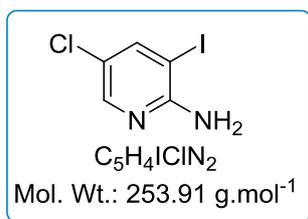
5-bromo-3-iodopyridin-2-amine (160).



Purification by flash chromatography (20% EtOAc- pentane) gave **160** (775 mg, 45%) as a brown powder. **mp** 105-109 °C. **IR (KBr)** ν 3447, 3268, 3151, 1619 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 4.97 (br, 2H), 7.95 (dd, 1H, J = 2.1 Hz), 8.05 (dd, 1H, J = 2.1 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 77.8, 107.3, 148.3, 148.5, 156.6. **HRMS (ESI)** calcd for C₅H₅N₂BrI (M+H⁺) 298.8675, found 298.8667.

^[142] René, O.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4560-4563.

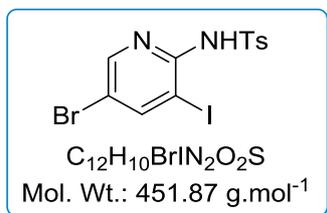
5-chloro-3-iodopyridin-2-amine (161)



Purification by flash chromatography (20% EtOAc- pentane) gave **161** (1.1 g, 57%) as a brown powder. **mp** 93-97 °C. **IR (KBr)** ν 3450, 3291, 3140, 2904, 1635 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 5.07 (br, 1H), 7.82 (dd, 1H, J = 1.8 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 1.8 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 120.3, 145.4, 146.4, 156.4. **HRMS (ESI)** calcd for C₅H₅N₂ClI (M+H⁺) 254.9180, found 254.9189.

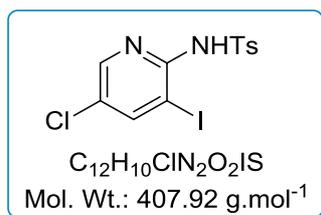
General procedure for tosylation of 3-iodo-2-aminopyridines. To a suspension of NaH (60% in oil, 3.0 mmol) in dry THF (10 mL) was added dropwise to a solution of 3-iodo-2-aminopyridine (2.0 mmol) in dry THF (15 mL) at 0 °C and stirred at room temperature for 1 h. Then, to the mixture was added a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (3.0 mmol) in dry THF (10 mL) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. Then, the mixture was acidified by 2M aqueous HCl solution, extracted with EtOAc (2 x 40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

N-(5-Bromo-3-iodopyridin-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (162).



Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **162** (361 mg, 40%) as a brown solid. **mp** 85 °C. **IR (KBr)** ν 3255, 3064, 2922, 1565, 1436, 1338, 1160 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.41 (s, 3H), 5.03 (br s, 1H), 7.29 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 8.16 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.20 (s, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.8, 107.3, 128.8, 129.5, 136.4, 144.6, 148.4, 148.5, 149.0, 156.5. **HRMS (FD)** calcd for C₁₂H₁₀BrIN₂O₂S (M) 451.8691, found 451.8706.

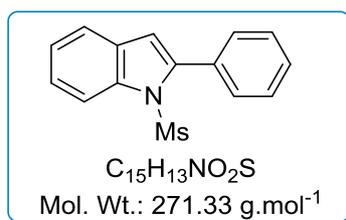
***N*-(5-Chloro-3-iodopyridin-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (163).**



Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **163** (479 mg, 59%) as a white solid. **mp** 128-130 °C. **IR (KBr)** ν 3255, 3064, 2922, 1565, 1436, 1338, 1160 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.42 (s, 3H), 7.30 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.55 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.13 (s, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.8, 80.5, 125.8, 128.8, 129.5, 136.4, 144.6, 146.3, 146.6, 148.9. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₂H₁₀N₂O₂SiClNa (M+Na⁺) 430.9088, found 430.9103.

General procedure for preparation indoles. In sealed tube, aryl iodide (0.5 mmol, 1.0 eq), PPh₃ (5 mol%) and catalyst Pd-Cu/C (2 mol%) were suspended in H₂O (3 mL) previously degassed. Then, acetylene derivative (1.0 mmol, 2.0 eq) and ethanolamine (1.5 mmol, 3.0 eq) were added. The resulting mixture was stirred 20 h at 80 °C under argon atmosphere. After cooling to room temperature, CH₂Cl₂ (10 mL) and H₂O (10 mL) were added and the mixture was filtered over a pad of Celite[®]. The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The collected organics extracts were washed by brine (20 mL), dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

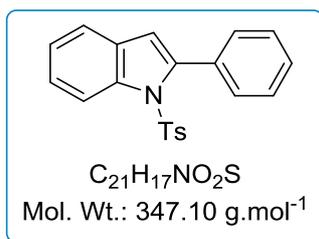
1-(Methylsulfonyl)-2-phenyl-1H-indole (138).



Purification by flash chromatography (10% EtOAc-petroleum ether) gave **138** (121.9 mg, 91 %) as a brown solid. **mp** 103 °C [lit.^[143] 103-105 °C]. **IR (KBr)** ν 3012, 2929, 1451, 1360, 1175 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.74 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.56-7.62 (m, 3H), 8.13 (d, 1H, J = 8.73 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 39.6, 113.2, 116.0, 121.1, 124.7, 125.2, 127.8, 129.0, 130.3, 130.4, 132.1, 138.1, 142.1. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₅H₁₃NO₂NaS (M+Na⁺) 294.0559, found 294.0572.

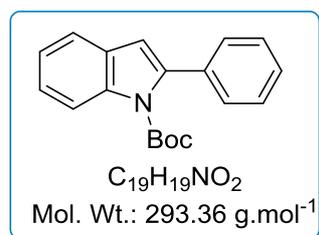
^[143] Boyer, A.; Isono N.; Lackner, S.; Lautens. M *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6488-6482.

2-Phenyl-1-tosyl-1H-indole (144).



Purification by flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether) gave **144** (156 mg, 90%) as a brown solid. **mp** 146 °C [lit.^[144] 145-147 °C]. **IR (KBr)** ν 3065, 1595, 1367 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.17 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 6.92 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.34-7.44 (m, 6H), 8.20 (d, 1H, J = 8.3 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.7, 113.7, 116.8, 120.8, 124.4, 124.9, 127.0, 127.6, 128.8, 129.3, 130.5, 130.7, 132.6, 134.9, 138.4, 142.3, 144.6. **HRMS (FD)** calcd for C₂₁H₁₇NO₂S (M) 347.0980, found 347.0970.

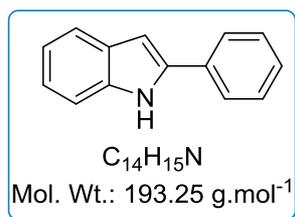
tert-Butyl 2-phenyl-1H-indole-1-carboxylate (145).



The experiment was carried out on a 0.4 mmol scale of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodoaniline. Purification by flash chromatography (1% EtOAc- petroleum ether) gave **145** (106 mg, 91%) as a yellow solid. **mp** 77 °C [lit.^[145] 76-77 °C]. **IR (KBr)** ν 3013, 1732, 1579, 1220 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 1.56 (s, 9H), 6.90 (td, 1H, J = 1.1, 7.6 Hz), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.38 (dd, 1H, J = 1.4, 7.7 Hz), 7.43-7.49 (m, 2H), 8.09 (d, 1H, J = 8.4 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 28.4, 80.9, 84.7, 96.2, 111.3, 117.7, 122.2, 122.8, 128.6, 128.8, 129.7, 131.6, 131.8, 139.6, 152.5. **HRMS (EI)** calcd for C₁₉H₁₉NO₂ (M) 293.1416, found 293.1405.

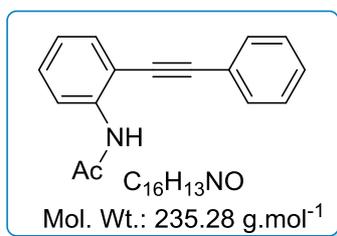
^[144] Palimkar, S. S.; Kumar, P. H.; Lahoti R. J.; Srinivasan. K. V. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5109-5115.

2-phenyl-1H-indole (146).



The trifluoroacetate protecting group has been used. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **146** (49 mg, 58 %) as a light brown solid. **mp** 190 °C [lit.^[146]191-192 °C]. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 6.83 (s, 1H), 7.09-7.27 (m, 2H), 7.31-7.47 (m, 4H), 7.62-7.89 (m, 3H), 8.33 (br, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 100.6, 111.1, 119.9, 121.6, 122.4, 125.4, 1291, 130.3, 130.6, 133.4, 137.2, 138.7. The ¹H and ¹³C NMR data corresponds to that reported in literature.^[147]

N-(2-(Phenylethynyl)phenyl)acetamide (147).



Purification by flash chromatography (10% EtOAc-petroleum ether) gave **147** (115 mg, 98%) as a white solid. **mp** 119 °C [lit.^[148] 118-120 °C]. **IR (KBr)** ν 3305, 3030, 2772, 1661, 1578, 1255 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.25 (s, 3H), 6.97 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.90 (br, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 8.3 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 25.1, 84.4, 96.5, 111.9, 119.5, 122.5, 123.5, 128.7, 129.1, 129.9, 131.6, 131.7, 139.1, 168.3. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₆H₁₃NONa (M+Na⁺) 258.0889, found 258.0884.

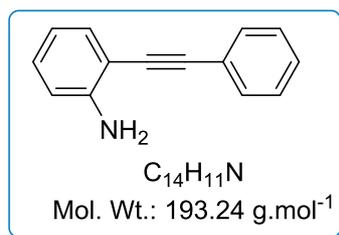
^[145] R'kyek, O.; Halland, N.; Lindenschmidt, A.; Alonso, J.; Lindemann, P.; Urmann M.; Nazaré. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9986-9989.

^[146] Boyer, A.; Isono N.; Lackner, S.; Lautens. M *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6488-6482.

^[147] Djakovitch, L.; Dufaud, V.; Zaidi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 715-724.

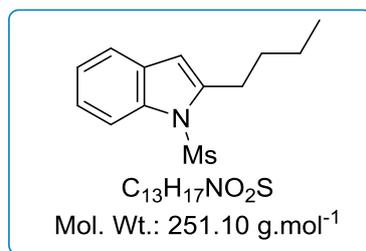
^[148] Saito, T.; Ogawa, S.; Takei, N.; Kutsumura N.; Otani. T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1098-1101.

2-(phenylethynyl)aniline (**148**).



The experiment was carried out with 2-iodoaniline. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **148** (78 mg, 80%) as yellow solid. **mp** 94 °C [lit.^[149] 91-94 °C]. **IR (KBr)** ν 3465, 3369, 3029, 2204, 1611, 1592, 1257 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 4.28 (br, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.14 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.33-7.39 (m, 4H), 7.51-7.55 (m, 2H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 86.0, 94.8, 108.1, 114.5, 118.1, 123.5, 128.3, 128.5, 129.9, 131.6, 132.3, 147.9. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₄H₁₂N (M+H⁺) 194.0964, found 194.0957.

2-Butyl-1-(methylsulfonyl)-1H-indole (**149**).

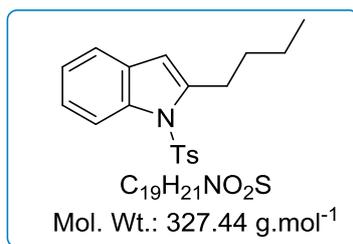


Purification by flash chromatography (10% EtOAc-petroleum ether) gave **149** (5 mg, 4%) as a brown solid. **mp** 80 °C [lit.^[150] 79-80 °C]. **IR (KBr)** ν 3019, 2956, 2936, 1592, 1323 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.46 (st, 2H, J = 7.4 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 2.99 (s, 3H), 6.46 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.25 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.99 (m, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 14.1, 22.6, 28.7, 31.2, 40.5, 108.6, 114.3, 120.4, 123.8, 124.1, 130.0, 136.9, 142.6. **HRMS (EI)** calcd for C₁₃H₁₇NO₂S (M) 251.0980, found 251.0970.

¹⁴⁹ Yasuhara, A ; Kasano, A. ; Sakamoto, T. J. Org. Chem., 1999, 64, 2301

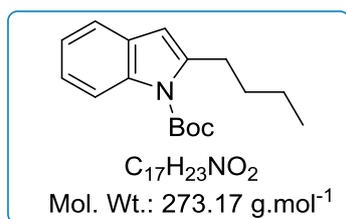
¹⁵⁰ Isono N.; Lautens. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1329-1331.

2-Butyl-1-tosyl-1H-indole (150).



Purification by flash chromatography (10% EtOAc-petroleum ether) gave **150** (111.2 mg, 68%) as a yellow solid. mp 87 °C [lit.^[151] 88-90 °C]. IR (KBr) ν 2955, 1593, 1365, 1145 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.88 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.37 (st, 2H, J = 7.4 Hz), 1.65 (qt, 2H, J = 7.4 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 6.30 (s, 1H), 7.01-7.18 (m, 5H), 7.32 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 8.2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.1, 21.7, 22.6, 28.9, 31.1, 108.7, 114.9, 120.2, 123.6, 123.9, 126.4, 129.9, 130.0, 136.4, 137.4, 142.7, 144.7. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₁NO₂NaS (M+Na⁺) 350.1185, found 350.1188.

tert-Butyl 2-butyl-1H-indole-1-carboxylate (151).

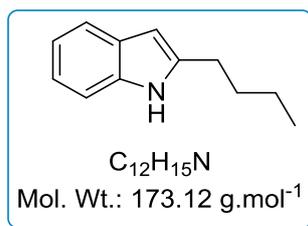


The experiment was carried out on a 0.4 mmol scale of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodoaniline. Purification by flash chromatography (1% EtOAc- petroleum ether) gave **151** (22 mg, 20%) as a colorless oil. IR (neat) ν 3013, 1732, 1579, 1220 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.99 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.46 (st, 2H, J = 7.4 Hz), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 3.50 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 6.40 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.6, 22.8, 28.3, 28.9, 31.4, 84.9, 101.6, 117.0, 119.8, 120.3, 124.9, 128.1, 132.0, 137.4, 150.6. The ¹H and ¹³C NMR data corresponds to that reported in literature.^[152]

^[151] Djakovitch, L.; Dufaud, V.; Zaidi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 715-724.

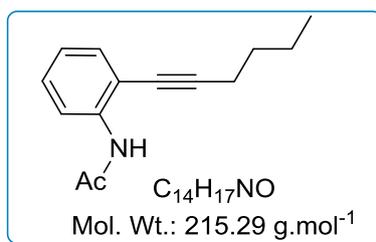
^[152] Kuwano, R. and Kashiwabara, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2653-2655.

2-Butyl-1H-indole (152).



The trifluoroacetate protecting group has been used. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **152** (3.5 mg, 4%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.91 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.39 (st, 2H, J = 7.2 Hz), 1.76 (qt, 2H, J = 7.3 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 6.30 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 8.36 (br, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 12.9, 21.9, 29.6, 30.6, 100.9, 114.7, 117.6, 123.8, 127.8, 128.5, 130.0, 143.1. The ¹H and ¹³C NMR data corresponds to that reported in literature.^[147]

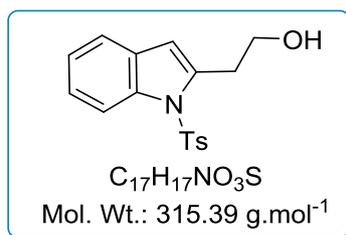
N-(2-(Hex-1-ynyl)phenyl)acetamide (153).



Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **153** (75.4 mg, 70%) as a yellow solid. mp 46 °C [lit.^[153] 46-47 °C]. IR (KBr) ν 300, 2227, 1662, 755 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.99 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.52 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 6.99 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.31-7.737 (m, 1H), 7.94 (br, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 8.3 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 13.6, 19.3, 22.1, 24.9, 30.8, 76.1, 97.9, 112.6, 119.0, 123.3, 128.9, 131.6, 139.0, 168.2. HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₇NONa (M+Na⁺) 238.1202, found 238.1208.

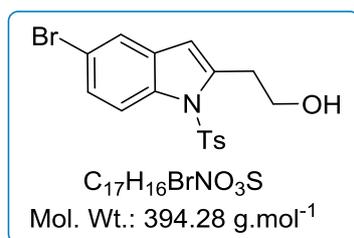
^[153] D. E. Rudisill, J. K. Stille. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5856-5866.

2-(1-tosyl-1H-indol-2-yl)ethanol (**164**).



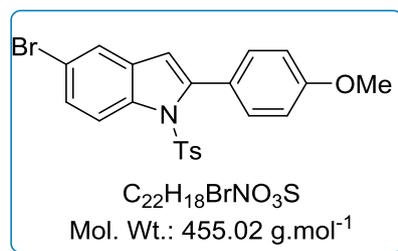
Purification by flash chromatography (30% EtOAc-petroleum ether) gave **164** (106 mg, 67%) as a yellow oil. **IR (neat)** ν 3258, 3041, 2983, 1661, 1533 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 1.88 (br, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.19 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.91 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.15 (m, 2H), 7.52 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.2 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.6, 32.7, 61.8, 110.7, 115.0, 120.4, 123.8, 124.3, 126.3, 129.8, 129.9, 130.0, 136.0, 137.3, 138.3, 144.9. **HRMS (FD)** calcd for C₁₇H₁₇NO₃S (M) 315.0929, found 315.0924.

2-(2-hydroxyethyl)-5-bromo-1-tosyl-1H-indole (**165**).



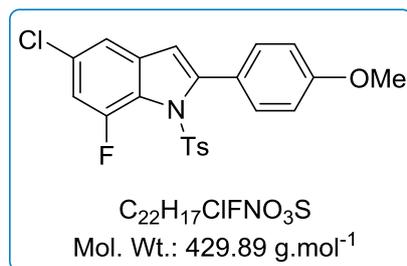
The experiment was carried out on a 0.25 mmol scale of *N*-(4-bromo-2-iodophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide. Purification by flash chromatography (30% EtOAc- petroleum ether) gave **165** (65.1 mg, 75%) as a yellow oil. **IR (neat)** ν 3293, 3081, 2978, 1590, 1372 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 1.89 (br, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.26 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 6.43 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 1.9, 8.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.9 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.7, 32.6, 61.7, 109.7, 116.4, 117.2, 123.0, 126.2, 126.3, 126.4, 127.1, 130.1, 131.5, 135.7, 136.0, 139.8, 145.3. **HRMS (FD)** calcd for C₁₇H₁₆BrNO₃S (M-H⁺) 393.0042, found 393.0042.

5-Bromo-2-(4-methoxyphenyl)-1-tosyl-1H-indole (166).



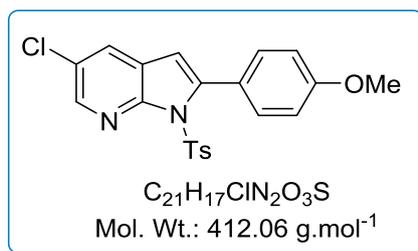
Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **166** (196 mg, 86%) as a yellow oil. **IR (neat)** ν 2930, 2835, 1602, 1504, 1376 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.29 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.88 (dd, 2H, J = 1.9, 7.0 Hz), 6.97 (dd, 2H, J = 1.9, 6.9 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.45-7.51 (m, 3H), 7.56-7.58 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 8.7 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.6, 55.4, 114.1, 115.5, 116.8, 119.6, 123.7, 124.5, 126.9, 128.0, 129.4, 130.8, 133.1, 134.7, 137.7, 143.1, 144.8, 159.7. **HRMS (ESI)** calcd for C₂₂H₁₈BrNO₃SNa (M+Na⁺) 478.0265, found 478.0286.

5-Chloro-7-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)-1-tosyl-1H-indole (167).



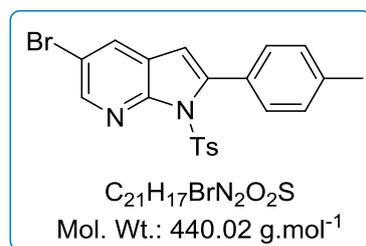
The experiment was carried out on a 0.1 mmol scale of *N*-(4-chloro-2-fluoro-6-iodophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide. Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **167** (196 mg, 72%) as a colourless oil. **IR (neat)** ν 2947, 2863, 1634, 1559, 1328, 1270 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.47 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 22.3, 59.7, 102.3, 107.4, 115.8, 117.4, 121.9, 124.3, 125.9, 128.1, 128.6, 128.9, 131.6, 134.4, 139.8, 150.6, 160.3. **HRMS (FD)** calcd for C₂₂H₁₇ClFNO₃S (M) 429.8462, found 429.8451.

5-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)-1-tosyl-1H-7-azaindole (168).



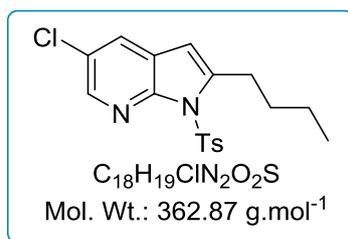
The experiment was carried out on a 0.25 mmol scale of *N*-(5-chloro-3-iodopyridin-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **168** (96 mg, 93%) as a yellow powder. **mp** 158-160 °C. **IR (KBr)** ν 3064, 1610, 1375, 1286 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.33 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.68-7.71 (m, 3H), 8.37 (s, 2H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 21.7, 55.4, 107.8, 113.3, 123.5, 124.5, 127.8, 127.9, 129.5, 131.3, 135.5, 142.9, 144.2, 145.1, 148.2, 160.5. **HRMS (FD)** calcd for C₂₁H₁₇N₂O₃SNaCl (M+Na⁺) 435.0540, found 435.0555. **Anal. calcd.** for C₂₁H₁₇ClN₂O₃S: C, 61.17; H, 4.13; N, 6.80; S, 7.78; found C, 60.96; H, 4.24; N, 6.22; S, 7.00.

5-Bromo-2-(4-methoxyphenyl)-1-tosyl-7-azaindole (169).



The experiment was carried out on a 0.25 mmol scale of *N*-(5-bromo-3-iodopyridin-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **169** (93.7 mg, 85%) as a yellow oil. **IR (neat)** ν 2922, 2853, 1694, 1380 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz)** δ 2.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 2.2 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz)** δ 21.6, 21.8, 107.8, 115.9, 124.1, 127.9, 128.6, 129.4, 129.5, 129.9, 130.9, 135.6, 139.4, 144.2, 145.1, 145.2, 148.4. **HRMS (ESI)** calcd for C₂₁H₁₇N₂O₂NaSBr (M+Na⁺) 463.0086, found 463.0074.

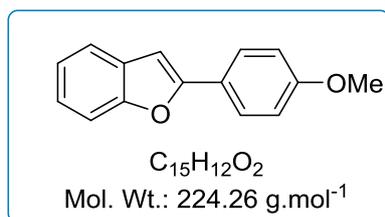
2-Butyl-5-chloro-1-tosyl-7-azaindole (170).



Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **170** (90 mg, 50%) as a colourless oil. **IR (neat)** ν 2958, 2930, 1596, 1550, 1385, 1191 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 0.99 (t, 2H, J= 7.3 Hz), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.12 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.26 (s, 1H), 7.3 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 2.3 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 14.0, 21.7, 22.6, 29.3, 30.9, 103.9, 122.9, 127.2, 127.8, 129.7, 136.3, 142.0, 145.2, 145.7, 147.3. **HRMS (FD)** calcd for C₁₈H₁₉ClN₂O₂S (M) 362.0856, found 362.0859.

General procedure for preparation of benzofurans. In sealed tube, aryl iodide (0.5 mmol, 1.0 eq), PPh₃ (5 mol%) and catalyst Pd-Cu/C (2 mol% Pd) were suspended in H₂O (3 mL) previously degassed with argon flow. Then, acetylene derivative (1.0 mmol, 2.0 eq) and ethanolamine (1.5 mmol, 3 eq) were added. The resulting mixture was stirred 20 h at 80 °C under argon atmosphere. After cooling to room temperature, DCM or EtOAc (10 mL) and H₂O (10 mL) were added and the mixture was filtered over a pad of Celite[®]. The aqueous layer was extracted twice with DCM or EtOAc (2 x 10 mL). The collected organics extracts were washed by brine (20 mL), dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

2-(4-Methoxyphenyl)benzofuran (171).

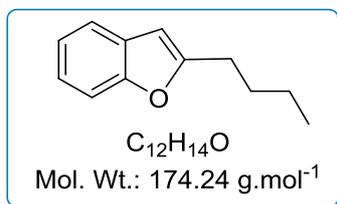


The experiment was carried out on a 0.5 mmol scale of 2-iodophenol with Pd-Cu/C (3 mol% Pd) . Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **171** (89.3 mg, 80%) as a white solid. **mp** 150 °C [lit.^[154] 150-152 °C]. **IR (KBr)** ν 3120, 3052, 2960, 1610, 1504, 1250 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 3.87 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.98 (dd, 2H, J = 2.1, 6.9 Hz), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.80 (dd, 2H, J = 2.1, 6.8 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 55.5, 99.8,

^[154] Csékei, M.; Novak, Z.; Kotschy, A. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8992-8996.

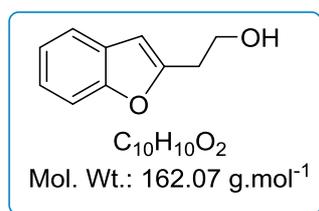
111.1, 114.3, 114.4, 120.7, 122.9, 123.5, 123.9, 126.6, 129.6, 154.8, 156.2, 160.1. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{15}H_{13}O_2$ ($M+H^+$) 225.0910, found 225.0909.

2-Butylbenzofuran (172).



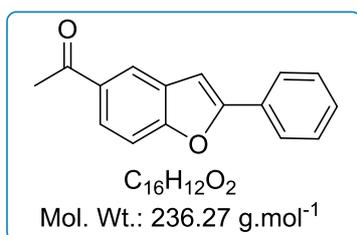
Purification by flash chromatography (5% EtOAc- petroleum ether) gave **172** (63.8 mg, 73%) as a colourless oil. **IR (neat)** ν 2958, 2932, 2872, 1725 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 0.96 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 2H), 2.26 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.77 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.37 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 13.9, 19.0, 22.0, 30.5, 101.9, 110.8, 120.3, 122.5, 123.1, 159.9. **MS (EI)** m/z 174.16 (M^+). The ¹H and ¹³C NMR data corresponds to that reported in literature.^[155]

2-(2-Hydroxyethyl)-benzofuran (173).



Purification by flash chromatography (40% EtOAc- petroleum ether) gave **173** (52.1 mg, 64%) as a yellow oil. **IR (neat)** ν 3248, 2985, 2851, 1630, 1520 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.95 (td, 2H, J = 0.5, 6.2 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 6.42 (s, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 32.1, 60.7, 103.7, 110.9, 120.5, 122.7, 123.6, 128.8, 154.9, 156.1. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{10}H_{10}O_2$ (M) 162.0681, found 162.0672.

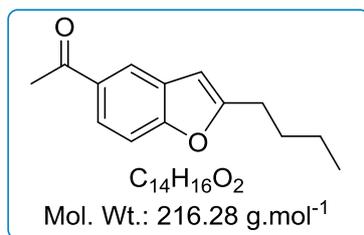
2-Phenyl-5-ethanoylbenzofuran (174).



Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **174** (107.9 mg, 98%) as a yellow solid. **mp** 160 °C. **IR (KBr)** ν 3090, 2918, 1673, 1566, 1354 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300**

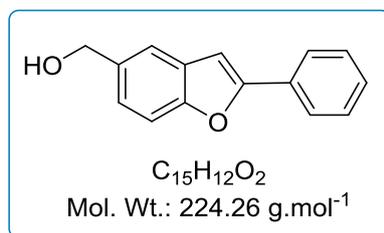
MHz) δ 2.66 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.6$ Hz), 8.24 (s, 1H). **^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 26.9, 101.8, 111.3, 122.3, 125.2, 125.3, 129.0, 129.2, 130.0, 133.1, 157.7, 197.8. **HRMS (FD)** calcd for C₁₆H₁₂O₂ (M) 236.0837, found 236.0835.

2-Butyl-5-ethanoylbenzofuran (175).



Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **175** (73.1 mg, 69%) as a yellow oil. **IR (neat)** ν 2959, 2932, 1681, 1601, 1360, 1269 cm⁻¹. **^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 0.96 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.78 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 6.44 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.87 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.6$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz). **^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 13.8, 22.3, 26.8, 28.2, 29.6, 102.4, 110.7, 121.5, 124.1, 129.2, 132.4, 157.4, 161.6, 197.9. **HRMS (FD)** calcd for C₁₄H₁₆O₂ (M) 216.1150, found 216.1152.

2-Phenyl-5-hydroxymethylbenzofuran (176).

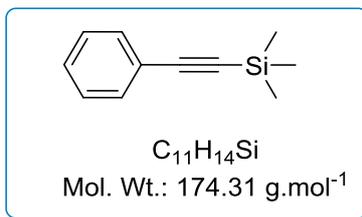


Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **176** (88.6 mg, 79%) as a white solid. **mp** 141.8 °C. **IR (KBr)** ν 3313, 3051, 2858, 1561 cm⁻¹. **^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 4.81 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.46 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.86-7.88 (m, 2H). **^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 65.8, 101.3, 110.0, 121.0, 122.4, 125.1, 128.7, 128.9, 130.6, 137.7, 155.3, 156.5. **HRMS (ESI)** calcd for C₁₅H₁₃O₂ (M+H⁺) 225.0910, found 225.0909.

^[155] Liang, Y.; Tang, S.; Zhang, X.-D.; Mao, L.-Q.; Xie Y.-X.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3017-3020.

6.3.3. General procedure and experimental data for the Sonogashira/click sequence

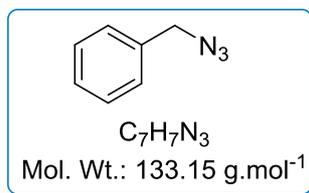
Trimethyl(phenylethynyl)silane (**179**).



In microwave reaction vessel, TMSA (71 μ L, 0.5 mmol), 10% Pd-Cu/C (26.5 mg, 5 mol%) and diethylamine (78 μ L, 0.75 mmol) were added to solution of iodobenzene (51 mg, 0.25 mmol) in MeOH (1.0 mL). The microwave reaction vessel was closed and the reaction mixture was flushed with argon flow for 5 minutes. Then, the reaction mixture was irradiated with Biotage Initiator for 20 minutes at 120 °C. The mixture was cooled at room temperature and concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was filtered under Celite[®] pad and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 5 mL). The collected organic extracts were dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (100% petroleum ether) gave **179** (31 mg, 70%) as white powder. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.26 (s, 9H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 2H). ²⁹Si NMR (CDCl₃, 59.6 MHz) δ -17.75. ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 0.1, 94.2, 105.3, 123.3, 128.3, 128.6, 132.1. The ¹H and ¹³C NMR data corresponds to that reported in literature.^[156]

General procedure for synthesis azide. Sodium azide (7.5 mmol) was suspended in anhydrous DMF (10 mL) and the bromide derivative (5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at 80 °C. Then, the mixture was cooled at room temperature and quenched with water (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O or CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) and the organic layer was washed with water (4 x 25 mL). The organic extracts were collected, dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Benzyl azide (**175**).

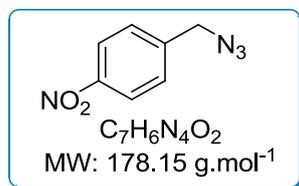


Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **175** (565 mg, 85%) as a colourless oil. IR (neat) ν 3032, 2097, 1604, 1496 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.35 (s, 2 H),

^[156] Stefani, H. A.; Cella, R.; Doerr, F. A.; De Pereira, C. M. P.; Gomes, F. P.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2001-2003.

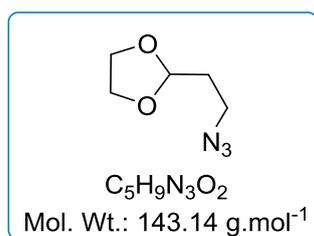
7.32-7.44 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 54.9, 128.33, 128.4, 129.0, 135.5. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3$ (M) 133.0640, found 133.0639.

4-nitrobenzyl azide (180).



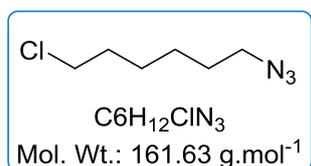
Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **180** (757 mg, 86%) as a colourless oil. IR (neat) ν 3082, 2857, 2102, 1519 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.50 (s, 2H), 7.50 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 53.8, 124.1, 128.7, 142.8, 147.8. HRMS (FD) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$ (M) 178.0491, found 178.0492.

2-(2-azidoethyl)-1,3-dioxolane (181).



Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **181** (533 mg, 75%) as a colourless oil. IR (neat) ν 2959, 2887, 2099 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.89-1.95 (m, 2H), 3.39 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 4.93 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 33.1, 46.6, 65.0, 102.0. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{Ag}$ ($\text{M}+\text{Ag}^+$) 249.9740, found 249.9733.

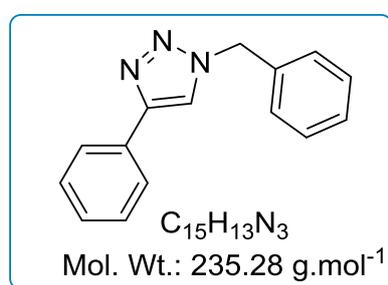
1-azido-6-chlorohexane (182).



Purification by flash chromatography (100% petroleum ether) gave **182** (404 mg, 50%) as colourless oil. IR (neat) ν 2951, 2259 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.35 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 3.74 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.1, 26.8, 30.3, 31.4, 44.9, 50.3. HRMS (FD) calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ (M) 161.6414, found 161.6111.

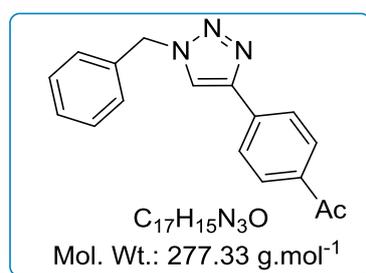
General procedure for tandem reaction Sonogashira/click. In a microwave reaction vessel, the iodide derivative (0.5 mmol, 1.0 eq), PPh₃ (5 mol%), diethylamine (1.5 mmol) and Pd-Cu/C catalyst (5 mol%) were suspended in MeOH (3 mL). The tube was sealed with a Teflon cap, the reaction mixture was flushed under an argon flow for 5 minutes and then TMSA (1 mmol) was added. Then, the reaction mixture was stirred 120 °C under microwave irradiations for 20 min. After completion of the reaction, the azide derivative (0.6 mmol) was added and the mixture was irradiated again for 10 minutes at 120 °C. The mixture was cooled to room temperature, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (176).



Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **176** (69 mg, 59%) as a white powder. **mp** 126 °C [lit.^[157] 127-129 °C]. **IR (KBr)** ν 2986, 1607, 1531, 1225 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 5.58 (s, 2H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H, J = 1.5, 8.5 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 54.4, 119.6, 125.9, 128.2, 128.3, 128.9, 129.3, 130.7, 134.8, 143.8, 148.4. **HRMS (FD)** calcd for C₁₅H₁₃N₃ (M) 235.1110, found 235.1106.

1-(4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)ethanone (183).



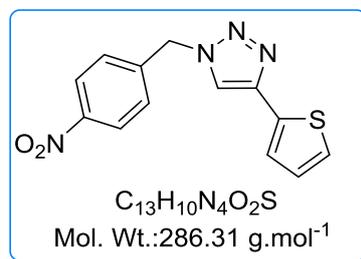
Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **183** (102 mg, 74%) as a yellow powder. **mp** 160 °C [lit.^[158] 160-162 °C]. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 2.65 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.01 (d, 2H, J = 8.3

^[157] Meng, X.; Xu, X.; Gao, T.; Chen, B. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 28, 5409-5414

^[158] Liu, P. N.; Siyang, H. X.; Zhang, L.; Tse, S. K. S.; Jia, G. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 5844-5849

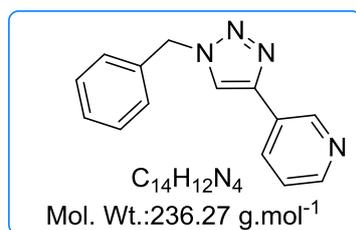
Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 27.1, 54.4, 120.6, 125.7, 128.5, 130.2, 129.2, 129.5, 134.6, 135.3, 136.8, 147.2, 197.7. The ^1H and ^{13}C NMR data corresponds to that reported in literature^[158]

1-(4-nitrobenzyl)-4-(thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (184).



Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **184** (74 mg, 52%) as a yellow solid. mp 124 °C. IR (KBr) ν 3087, 2982, 1538, 1363 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.68 (s, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H, J = 0.9, 5.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 1.0, 3.6 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.65 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 53.4, 119.2, 124.5, 124.7, 125.6, 127.9, 128.7, 132.5, 141.7, 144.0, 148.3. HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M) 286.0525, found 286.0528.

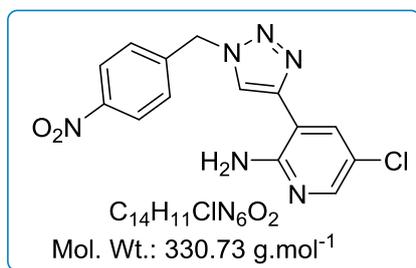
3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (185).



Purification by flash chromatography (50% EtOAc- petroleum ether) gave **185** (73 mg, 62%) as a white solid. mp 103 °C [lit.^[159] 100-102 °C]. IR (KBr) ν 2993, 2876, 1670, 1588 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.61 (s, 2H), 7.44-7.32 (m, 6H), 7.75 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.58 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 54.1, 119.5, 123.4, 126.3, 127.9, 128.8, 129.2, 132.7, 134.1, 144.9, 146.7, 148.9. HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$ (M) 236.2798, found 236.2775.

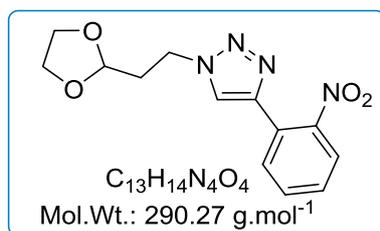
^[159] Lőrincz, K.; Kele, P.; Novák, Z. *Synthesis*, **2009**, 20, 3527-3532

5-chloro-3-(1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-amine (186).



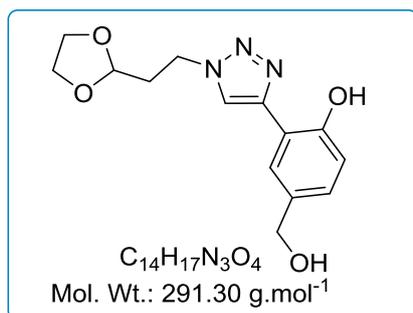
Purification by flash chromatography (30% EtOAc- petroleum ether to 60% EtOAc- petroleum ether) gave **186** (50 mg, 76%) as yellow powder. mp 188 °C. IR (KBr) ν 3426, 3169, 1636, 1525, 1348 cm⁻¹. ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 5.92 (s, 2H), 6.86 (br, 2H), 7.65 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.24 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.67 (s, 1H). ¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 100 MHz) δ 53.9, 110.4, 119.4, 123.6, 124.9, 130.2, 134.9, 139.9, 143.9, 146.4, 146.7, 147.8, 149.0, 155.8. HRMS (FD) calcd for C₁₄H₁₂ClN₆O₂ (M+H⁺) 331.0704, found 331.0703.

1-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(2-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole (187).



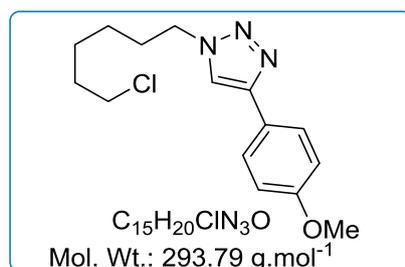
Purification by flash chromatography (40% EtOAc- petroleum ether) gave **187** (94 mg, 65%) as pale yellow oil. IR (neat) ν 3091, 2871, 1667, 1559, 1538, 1373 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.25-2.32 (m, 2H), 3.80-3.91 (m, 2H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.60 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 5.09 (t, 1H, J = 4.1 Hz), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.84-7.96 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 33.4, 43.1, 66.7, 66.7, 107.9, 125.3, 126.2, 130.6, 131.3, 133.5, 136.7, 146.7, 150.8. HRMS (FD) calcd for C₁₃H₁₄N₄O₄ (M) 290.1476, found 290.1495.

2-(1-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-(hydroxymethyl)phenol (188).



Purification by flash chromatography (70% EtOAc- petroleum ether) gave **188** (81 mg, 56%) as colorless oil. **IR (neat)** ν 3345, 3120, 2994, 2844, 1640, 1567 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)** δ 2.25-2.32 (m, 2H), 3.80-3.91 (m, 2H), 3.96 (br, 1H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.60 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.67 (s, 2H), 5.09 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz), 5.28 (br, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.79 (s, 1H). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)** δ 33.1, 43.0, 66.7, 66.7, 66.9, 107.9, 117.6, 121.9, 130.4, 135.3, 146.8, 151.2. **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 314.2941, found 314.2955.

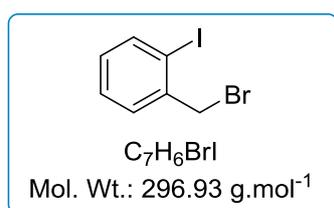
1-(6-chlorohexyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazole (**189**).



Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **189** (71 mg, 48%) as pale yellow solid. **mp** 98 $^{\circ}\text{C}$. **IR (KBr)** ν 3120, 2985, 2238, 1671 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)** δ 0.97-1.29 (m, 2H), 1.31-1.49 (m, 2H), 1.81-2.01 (m, 4H), 3.64 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.84 (s, 3H), 4.36 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)** δ 26.1, 26.9, 28.7, 31.2, 44.7, 52.2, 55.4, 119.7, 125.7, 128.9, 130.3, 147.5, 154.9. **HRMS (FD)** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ (M) 293.7841, found 293.7879.

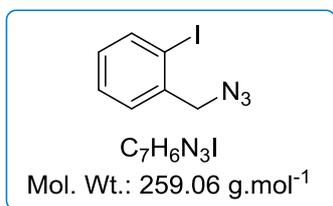
6.3.4. General procedure and experimental data for the Click- CH arylation sequence

2-iodobenzyl bromide (**192**).



A stirred of 2-iodobenzyl alcohol (1.0 g, 4.3 mmol) in dry THF (5 mL) at 0°C under argon was treated with phosphorus tribromide (0.6 mL, 6.3 mmol). The reaction mixture was stirred 30 min at 0°C and concentrated under reduced pressure to provide the crude product. Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **192** (1.10 g, 86%) as a white powder. **mp** 56-58 $^{\circ}\text{C}$. **IR (KBr)** ν 2959, 1582, 1435 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)** δ 4.60 (s, 2H), 6.98 (td, 1H, $J = 1.7, 7.7$ Hz), 7.33 (td, 1H, $J = 1.2, 7.5$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J = 1.7, 7.7$ Hz), 7.86 (dd, 2H, $J = 1.1, 7.9$ Hz). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)** δ 38.9, 100.2, 129.0, 130.2, 130.6, 140.2, 140.3. **HRMS (EI)** calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrI}$ (M) 295.8698, found 295.8706.

2-iodobenzyl azide (**190**).

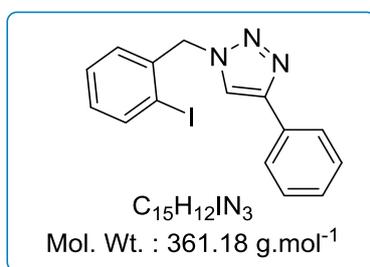


S.G. Alvarez's procedure.^[122] 2-iodobenzyl bromide **192** (1.0 g, 3.37 mmol) and sodium azide (328.6 mg, 5.06 mmol) were suspended in dry DMF (5 mL) and the reaction mixture was stirred overnight at 80 °C under argon atmosphere. The reaction mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The organic extracts were collected, washed with water (2 x 25 mL), dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **190** (718 mg, 82%) as a colorless oil.

Thompson's procedure.^[125] 2-iodobenzyl alcohol (789 mg, 3.37 mmol) was solubilized in dry DMF (5 mL) then DBU (1.0 mL, 2.0 mmol) and DPPA (1.4 mL, 2.0 mmol) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature under argon atmosphere. The organic layer was extracted with EtOAc (6 x 20 mL). The organic extracts were collected and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (10% EtOAc- petroleum ether) gave **190** (803 mg, 92%) as a colorless oil.

IR (neat) ν 3057, 2932, 2098 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 4.46 (s, 2H), 7.07-7.06 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.88 (d, 1H, J = 7.7 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 59.1, 99.0, 128.7, 129.4, 129.9, 138.1, 139.8. **LRMS (GC-MS)** 258.96. **HRMS (EI)** calcd for C₇H₆IN₃ (M) 258.9606, found 258.9612.

1-(2-iodobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**193**).

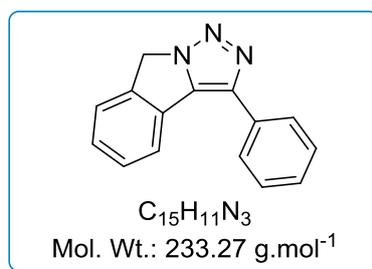


In microwave reaction vessel, 2-iodobenzyl azide **192** (0.5 mmol, 1.0 eq), PPh₃ (5 mol%), ethanolamine (1.5 mmol) and Pd-Cu/C catalyst (5 mol%) were suspended in H₂O (1 mL). The microwave reaction vessel was closed with a Teflon cap and the reaction mixture was flushed with

argon flow for 5 minutes. Then, the reaction mixture was stirred 120 °C under microwave irradiations for 10 min. The mixture was filtered under Celite® pad and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The organic extracts were collected, washed with brine (20 mL), dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (20% EtOAc- petroleum ether) gave **193** (155 mg, 86%) as a white powder. **mp** 115 °C [litt.¹⁶⁰ 115-117 °C]. **IR (KBr)** ν 3125, 3097, 1529 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 5.67 (s, 2H), 7.06 (td, 1H, J = 1.6, 7.7 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 1.4, 7.7 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H, J = 1.0, 7.9 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 58.6, 98.8, 120.0, 125.9, 128.4, 129.0, 129.2, 129.8, 130.6, 137.5, 140.0, 148.3. **HRMS (FD)** calcd for C₁₅H₁₂IN₃ (M) 361.0076, found 361.0093.

General procedure for the synthesis of isoindoline. In sealed tube, to solution of *o*-iodobenzyl azide (0.5 mmol) in H₂O (3 mL) were successively added Pd-Cu/C (5 mol% Pd), PPh₃ (5 mmol%), ethanolamine (1.5 mmol) and acetylene derivative (1.0 mmol). The resulting mixture was stirred at 120 °C for 16 h. Then, the reaction mixture was cooled at room temperature and EtOAc (10 mL) was added. The mixture was filtered under Celite® pad and the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL). The organic extract was collected, washed with brine (20 mL), dried on Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel and by crystallization.

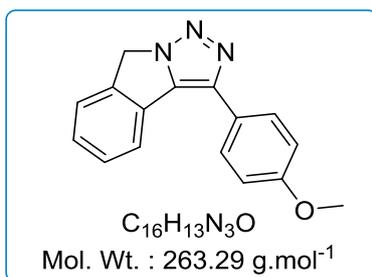
3-phenyl-8H-[1,2,3]triazolo[5,1-a]isoindole (**194**)



Purification by flash chromatography (40% EtOAc- petroleum ether) and after crystallization from EtOAc- petroleum ether gave **194** (59 mg, 51%) as a pale brown solid. **mp** 150 °C [litt.¹⁶⁰ 153-155 °C]. **IR (KBr)** ν 3065, 2934, 2897, 1655, 1548 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 5.45 (s, 2H), 7.3.-7.41 (m, 6H), 7.80 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.78-7.8. (m, 2H) **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 51.8, 119.9, 125.9, 128.3, 128.8, 129.0, 129.1, 129.2, 129.4, 130.8, 139.8, 139.9, 142.3. **HRMS (FD)** calcd for C₁₅H₁₁N₃ (M) 233.1532, found 233.1533.

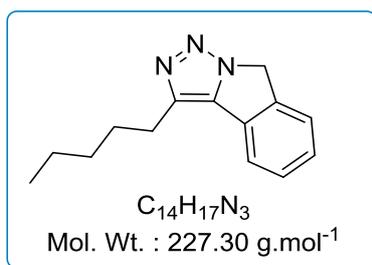
¹⁶⁰ Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A.; Iannone, F.; Rafaschieri, G. G. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8846-8853

3-(4-methoxyphenyl)-8H-[1,2,3]triazolo[5,1-a]isoindole (**195**).



Purification by flash chromatography (60% EtOAc- petroleum ether) and after crystallization from EtOAc- petroleum ether gave **195** (57 mg, 43%) as a pale yellow solid. **mp** 156 °C [lit.^[160] 154-156 °C]. **IR (KBr)** ν 3058, 2923, 2875, 1661, 1574 cm^{-1} . **¹H NMR (Acetone-*d*₆, 300 MHz)** δ 3.85 (s, 3H), 5.48(s, 2H), 7.01-7.15 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H, J = 1.5, 7.6 Hz), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 3H). **¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 75 MHz)** δ 55.2, 60.5, 116.8, 122.7, 126.3, 126.9, 128.6, 129.5, 130.6, 131.0, 139.9, 141.0, 145.8, 160.6. **HRMS (FD)** calcd for $C_{16}H_{13}N_3O$ (M) 263.2837, found 263.2841.

3-pentyl-8H-[1,2,3]triazolo[5,1-a]isoindole (**196**)



Purification by flash chromatography (40% EtOAc- petroleum ether) and after crystallization from petroleum ether gave **196** (34 mg, 30%) as a pale yellow solid. **mp** 85 °C. **IR (KBr)** ν 2958, 2910, 2867, 1487 cm^{-1} . **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 0.91 (t, 3H, J = 6.5 Hz), 1.21-1.38 (m, 4H), 1.58-1.64 (m, 2H), 2.54 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 5.45 (s, 2H), 7.29 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.31-7.45 (m, 2H), 7.61 (d, 2H, J = 7.5 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 14.1, 22.8, 28.9, 29.2, 31.4, 60.3, 120.7, 124.6, 127.0, 128.6, 128.9, 139.2, 139.2, 139.5, 140.9. **HRMS (FD)** calcd for $C_{14}H_{17}N_3$ (M) 227.3952, found 227.3968.