

## **AVIS DE SOUTENANCE DE THESE**

**Monsieur Yajie CHOU** est autorisé à présenter ses travaux en vue de l'obtention du diplôme national de DOCTORAT délivré par l'école CENTRALE MARSEILLE

**Le 14 décembre 2022, à 09H30**

Lieu : Salle des thèses, Campus Universitaire de Saint-Jérôme, 52 Av. Escadrille  
Normandie Niémen, 13013, Marseille.

Titre : : **Complexes de palladium-NHC atropisomériques : design, synthèse et applications en catalyse asymétriques**

École doctorale : **ED 250 SCIENCES CHIMIQUES**

Spécialité : **Sciences Chimiques**

### **Rapporteurs**

Madame Marion BARBAZANGES, Maître de conférences, Université de Sorbonne, France.  
Monsieur Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur des universités, Ecole nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, France.

### **Membres du Jury**

Madame Marion BARBAZANGES, Maître de conférences, Université de Sorbonne, France.  
Monsieur Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur des universités, Ecole nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, France.  
Monsieur Hervé CLAVIER, Directeur de recherche, Aix-Marseille Université, France.  
Monsieur Fabien BOEDA, Maître de conférences, Université du Maine, France.  
Monsieur Stéphane GASTALDI, Directeur de recherche, Aix-Marseille Université, France.

### **Résumé (FR)**

Les performances des catalyseurs à base de palladium dans diverses réactions de couplage croisé ont suscité un intérêt croissant depuis les années soixante-dix et le développement de versions énantiosélectives a fait l'objet de recherches intensives. Dans ce domaine, les ligands auxiliaires N-hétérocycliques carbènes (NHCs) monodentates possédant de bonnes propriétés  $\sigma$  donneur et  $\pi$ -accepteur confèrent au métal d'excellentes réactivités. Les ligands NHCs sont appelés ligands intelligents, car leurs propriétés électroniques et stériques peuvent être finement ajustées à des transformations catalytiques spécifiques. Par conséquent, les complexes chiraux NHC-Pd sont une classe de catalyseurs chiraux qui se sont développés rapidement au cours des

dernières décennies. Néanmoins, de nouveaux catalyseurs avec une réactivité et une énantiosélectivité améliorées sont nécessaires car seules quelques applications sont réellement développées dans l'industrie. L'objectif de mon doctorat était d'étudier un nouveau concept de complexes chiraux NHC-Pd et leurs applications pour explorer de nouvelles transformations catalytiques.

Le premier chapitre expose la chimie du carbène en tant que ligands des métaux de transition avec les principales réalisations décrites dans la littérature. Les propriétés chimiques des NHCs sont également brièvement présentées. Dans ce chapitre, les différents designs de ligands chiraux NHC pour la catalyse à base de palladium sont résumés ainsi que les applications dans la catalyse énantiosélective. Enfin, des études antérieures sur les complexes chiraux NHC-palladium réalisées dans notre laboratoire sont présentées afin de définir les objectifs et les enjeux de mon travail de doctorat.

Dans le deuxième chapitre de ce manuscrit, nous analysons les avantages et les inconvénients des catalyseurs développés dans notre groupe, afin de simplifier les étapes de synthèse et d'améliorer l'activité catalytique. En conséquence, certains nouveaux complexes NHC-avec chiralité axiale ont été conçus et synthétisés par des méthodologies de synthèse décrites dans la littérature. Les complexes chiraux de palladium possédants un NHC de symétrie C<sub>2</sub> ont été d'abord préparés puis les diastéréoisomères ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice pour éliminer les composés méso. Par la suite, les complexes hétérochiraux ont été résolus par HPLC chirale à l'échelle préparative pour les obtenir sous forme énantiomériquement pure. Enfin, la réactivité catalytique et l'induction énantiomérique que permet d'atteindre ces catalyseurs Pd-NHC-chiraux ont été évaluées dans une réaction modèle : l' $\alpha$ -arylation d'amides. De très bonnes inductions chirales ont été atteintes.

Dans le troisième chapitre, de nouvelles transformations catalysées par le palladium ont été conçues et étudiées avec les nouveaux complexes chiraux-NHC précédemment établis en laboratoire. Après une étape d'optimisation des conditions de réaction et le criblage de plusieurs catalyseurs, nous avons constaté que ces nouveaux catalyseurs permettent d'obtenir une bonne induction chirale dans l' $\alpha$ -arylation de cétones. Nous avons également essayé l'hydrogénation catalysée par des complexes Pd-NHC cependant cette réaction n'a pas conduit à des résultats notables. Les réactions de couplage de Kumada ont également été étudiées pour synthétiser des métacyclophanes possédant une chiralité planaire. Divers métacyclophanes chiraux ont été préparés et leurs stabilités de configuration ont été étudiées. Des conditions de réaction optimales ont été identifiées afin de réaliser cette réaction asymétrique avec de bons résultats en termes de réactivité et d'énantiosélectivité.

**Mots clés :** Chiralité - Catalyse asymétrique - N-carbènes hétérocycliques - Palladium - Résolution chirale -  $\alpha$ -arylation - Réaction de Kumada

## Abstract (EN)

The performances of palladium-based catalysts in various cross-coupling reactions have attracted an ever-growing attention since the seventies and the development of enantioselective versions was the subject of intensive research. In this field, monodentate auxiliary N-heterocyclic carbene (NHCs) ligands possessing robust  $\sigma$ -donating and adaptable  $\pi$ -accepting properties confer to the metal excellent reactivities. NHCs ligands are referred as smart ligands, because their electronic and steric properties can be finely tuned to specific catalytic transformations. Therefore, chiral NHC-Pd complexes are a class of chiral catalysts that have developed rapidly in the recent decades. Nevertheless, new catalysts with enhanced reactivity and enantioselectivities are required as only few applications are actually developed in the industry. The goal of my Ph.D. was the investigated of a new design of chiral NHC-Pd complexes and their application to explore new catalytic transformations.

The first chapter is focused on carbene chemistry as ligands of transition metals with main achievements reported in the literature. Chemical properties of NHCs have been also reviewed. In this chapter, the different designs of chiral NHC ligands for palladium-based catalysis reported in the literature as well as their applications in enantioselective catalysis have been also surveyed. Finally, previous studies on chiral NHC-palladium complexes in our laboratory are presented in order to define the objectives and issues of my Ph.D. work. In the second chapter of this manuscript, we analyze the advantages and disadvantages of the catalysts developed in our group, with the goal of simplifying the synthesis steps and improving the catalytic activity. As a result, some novel NHC-Pd complexes with axial chirality were designed and synthesized by known synthetic methods. The synthesized C<sub>2</sub>-symmetric NHC-Pd complexes were first attempted to separate diastereomers by silica gel column chromatography to remove meso compounds. Subsequently, heterochiral complexes were resolved in enantiomerically pure form by preparative-scale chiral HPLC. Finally, the catalytic reactivity and enantiomeric inductions of these highly enantiomerically pure chiral NHC-Pd catalysts were evaluated in the benchmark reaction:  $\alpha$ -amide arylation of amides. Up to good chiral inductions were reached.

In the third chapter, novel palladium-catalyzed transformations were investigated and developed with the new chiral Pd-NHC complexes previously established in the laboratory. After the optimization of reaction conditions and the screening of several catalysts, we found that these new catalysts can achieve good chiral induction in the  $\alpha$ -arylation of ketones. We also tried NHC-Pd catalyzed hydrogenation, although the reaction did not lead to noticeable results. Kumada coupling reactions were also studied to synthesize planar-chiral metacyclophanes. Various chiral metacyclophanes have been prepared and their configurational stabilities have been investigated. Finally, optimal reaction conditions have been identified allowing to carry this asymmetric reaction with good results in terms of both reactivity and enantioselectivity.

**Keywords:** Chirality - Asymmetric Catalysis - N-Heterocyclic Carbenes - Palladium - Chiral Resolution -  $\alpha$ -arylation coupling - Kumada Coupling

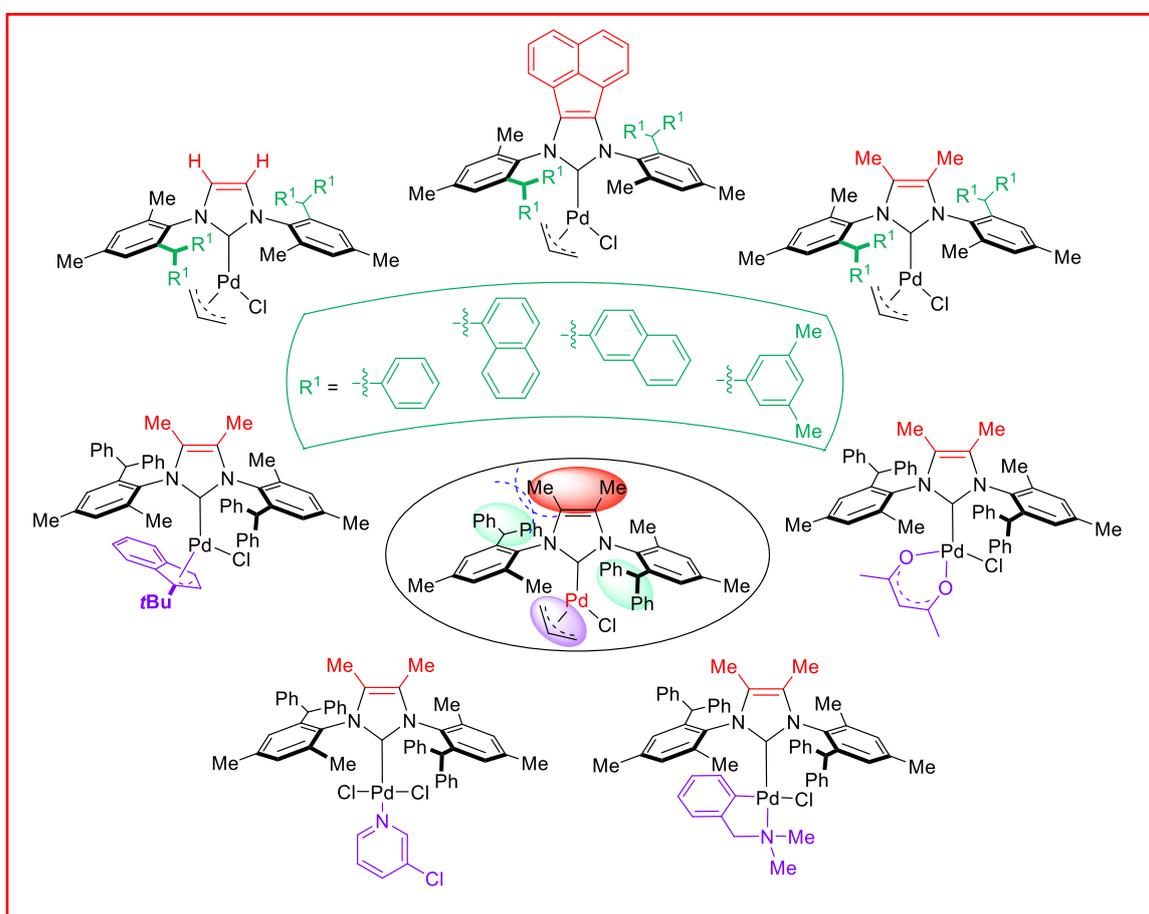
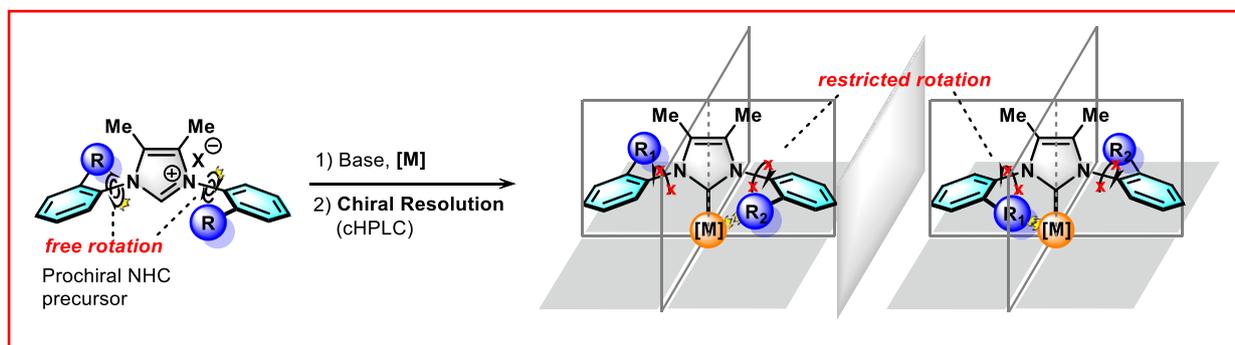


Illustration de la thèse