



HAL
open science

ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION DE TSUJI-TROSTCATALYSEE PAR LES COMPLEXES DU PALLADIUM

Laure Mensah

► **To cite this version:**

Laure Mensah. ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION DE TSUJI-TROSTCATALYSEE PAR LES COMPLEXES DU PALLADIUM. Catalyse. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2005. Français. NNT: . tel-00011272

HAL Id: tel-00011272

<https://theses.hal.science/tel-00011272>

Submitted on 31 Dec 2005

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS VI

Spécialité :

CHIMIE ORGANOMETALLIQUE

Présentée par

Laure MENSAH

ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION DE TSUJI-TROST
CATALYSEE PAR LES COMPLEXES DU PALLADIUM

Thèse dirigée par

Christian AMATORE

Anny JUTAND

Soutenue le 10 Octobre 2005

Jury :

Christian	AMATORE	Directeur de Thèse
Didier	BOURISSOU	Rapporteur
Jean-Claude	FIAUD	Examineur
Anny	JUTAND	Co-Directrice de Thèse
Pascal	LE FLOCH	Rapporteur
Giovanni	POLI	Président du Jury

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le Département de Chimie de l'ENS, au sein du laboratoire Activité Moléculaire et Réactivité Electrochimique (CNRS, UMR 8640) dirigé par le Pr. Christian Amatore. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir accueillie dans son équipe. Je le remercie pour sa rigueur scientifique et pour m'avoir exprimé son soutien.

J'ai mené ce travail de recherche sous la responsabilité du Dr. Anny Jutand. Je la remercie de m'avoir transmis ses connaissances, mais aussi pour sa disponibilité et sa capacité d'écoute.

J'ai pu participer à un projet en collaboration avec l'équipe européenne du Pr. Moreno-Mañas. Ce travail dans un environnement multiculturel a été très important pour moi. Je l'en remercie.

Je remercie :

- Le Dr. Didier Bourissou, le Pr. Jean-Claude Fiaud, le Dr. Pascal Le Floch, le Pr. Giovanni Poli, d'avoir accepté de faire partie du jury et d'avoir examiné ce travail.
- Le Dr. Louis Ricard d'avoir effectué les rayons-X des cristaux.
- M. Ali Bahsoun, pour sa bonne humeur, ses bons conseils et son soutien.
- M. Gilbert Meyer pour m'avoir appris à utiliser l'UV comme outil pour comprendre les mécanismes réactionnels, son aide, sa disponibilité et son calme.
- M. Moreno-Mañas et Mme Rosi Sebastian pour m'avoir accueillie et aidée au cours de mon travail à Barcelone.
- Melle Lucie Marchal pour avoir participé à la recherche sur la substitution nucléophile lors de son stage.
- M. Serge Negri pour son aide mais aussi son humour.
- Jay Wadhawan, Bernd Schöllhorn, Cécile Pebay, Jean-Laurent Syssa-Magalé, Fred Lemaître, Hakim Lakmini, Yvon Poncel, Jacques Leroy, Mike, Maríllia Goulart, Peter Fristrup, André Estevez-Torres, et le reste de l'équipe Amatore avec qui j'ai partagé cette expérience au quotidien au cours de ces trois années, pour leur bonne humeur.

PLAN

Abréviations	p.6
Mots Clés	p.7
INTRODUCTION GENERALE	P.8
Bibliographie	P.23

Partie A ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION DE TSUJI-TROST DANS LE CAS D'UN SUBSTRAT ALLYLIQUE TRES UTILISE : LE 1,3-DIPHENYLACETOXYPROP-1-ENE

Chapitre A-I- Réaction de Tsuji-Trost : Première étape, l'addition oxydante.

Introduction	p.27
I- Etude de la réaction de (<i>E</i>)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène avec le précurseur de Palladium(0) : Pd(dba) ₂ + 2 PPh ₃	P.28
II- Etude de la réaction de (<i>E</i>)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène avec le précurseur de Palladium(0) : Pd ⁰ (PPh ₃) ₄	p.40
III- Etude de la réaction de (<i>E</i>)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène avec le précurseur de Palladium(0) : Pd ⁰ (dba) ₂ + (dppb)	p.47
IV- Utilisation du Ligand de Trost	P.54
V- Etude de la réaction de (<i>E</i>)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène avec le précurseur de Palladium(0) : Pd ⁰ (dba) ₂ + (Ligand de Trost Naphtyl)	p.56
Conclusion	p.62
Bibliographie	p.64

Chapitre A-II- Réaction de Tsuji-Trost : Deuxième étape, La Substitution Nucléophile

Introduction	p.67
I- Réactivité du complexe cationique [(η^3 -Ph-CH-CH-CH-Ph)Pd(PPh ₃) ₂] ⁺ BF ₄ ⁻ avec la morpholine dans le DMF.	p.70
II- Réactivité du complexe cationique [(η^3 -Ph-CH-CH-CH-Ph)Pd(PPh ₃) ₂] ⁺ BF ₄ ⁻ avec la pipéridine dans le DMF.	p.75

III-	Réactivité du complexe cationique $[(\eta^3\text{-Ph-CH-CH-CH-Ph})\text{Pd}(\text{dppb})]^+ \text{BF}_4^-$ avec la morpholine.	p.76
IV-	Réactivité du complexe cationique $[(\eta^3\text{-Ph-CH-CH-CH-Ph})\text{Pd}(\text{dppb})]^+ \text{BF}_4^-$ avec la pipéridine.	p.82
V-	Bilan - Conclusion	p.84
	Bibliographie	p.85

Partie B ETUDE DU MECANISME DE L'ADDITION OXYDANTE DANS LE CAS DES DERIVES ALLYLIQUES CYCLIQUES

Chapitre B-I Etude du mécanisme de l'addition oxydante des benzoates allyliques cycliques avec des complexes du palladium(0).

	Introduction	p.88
I-	Etude de l'addition oxydante avec des complexes de palladium(0) liés à des mono phosphines par RMN.	p.96
II-	Calcul de la constante d'équilibre K_{eq} .	p.99
III-	Etude de la cinétique de l'isomérisation cis-3 / trans-3 Calcul de la constante de vitesse	p.99
IV-	Détermination de k_+ et k_- .	p.103
V-	Calcul de la constante K_{cat} de l'équilibre de formation du complexe cationique.	p.106
	Introduction Effet des groupes partants	p.112
VI-	Etude de l'influence de différents groupes partants.	p.114
VII-	Calcul de la constante de l'équilibre global : K_{eq} .	p.117
VIII-	Calcul de la constante de vitesse $k_{obs} = [\text{Pd}^0](k_- + k_+)$	p.117
IX-	Calcul de k_+ et k_- pour $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.	p.118
X-	Etude par UV de l'addition oxydante de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ avec cis-5	p.119
XI-	Calcul de la constante K_{int} de l'équilibre de formation du complexe intermédiaire 7.	p.122

XII-	Etude par RMN de l'addition oxydante du cis paraméthyle-benzoate de 5-phenylcyclohex-2-ène (cis-7) avec des précurseurs de palladium(0) munis de mono-phosphines.	p.124
XIII-	Calcul de la constante de l'équilibre global : K_{eq} .	p.126
XIV-	Calcul de la constante de vitesse d'isomérisation cis/trans $k_{obs}=[Pd^0](k+k_+)$	p.126
XV-	Comparaison des deux précurseurs	p.128
XVI-	Calcul de k_+ et k_- .	p.136
XVII-	Calcul de la constante K_{cat} de l'équilibre de formation du complexe cationique.	p.129
XVIII-	Etude par RMN de l'addition oxydante du cis parachloro-benzoate de 5-phenylcyclohex-2-ène (cis-8) avec des précurseurs de palladium(0) munis de mono-phosphines.	p.138
XIX-	Calcul de la constante de l'équilibre global : K_{eq} .	p.139
XX-	Calcul de la constante de vitesse $k_{obs} = [Pd^0](k+k_+)$	p.140
XXI-	Calcul de k_+ et k_- .	p.136
XXII-	Calcul de la constante K_{cat} de l'équilibre de formation du complexe cationique.	p.136
XXIII-	Etude par RMN de l'addition oxydante du cis paranitro-benzoate de 5-phenylcyclohex-2-ène (cis-6) avec des précurseurs de palladium(0) munis de mono-phosphines.	p.138
XXIV-	Calcul de la constante de l'équilibre global : K_{eq} .	p.139
XXV-	Calcul de la constante de vitesse $k_{obs} = [Pd^0](k+k_+)$	p.140
XXVI-	Calcul de k_+ et k_- .	p.141
XXVII-	Calcul de la constante K_{cat} de l'équilibre de formation du complexe cationique.	p.141
XXVIII-	Etude des groupes partants : Bilan	p.144
	Conclusion	p.154
	Bibliographie	p.155

Chapitre B-II- Cas des allyles cycliques- Prospectives : Synthèse d'un pyridinium allylique	p.157
Introduction	p.158
I- Rétro-synthèse	p.159
II- Synthèse	p.159
Bibliographie	p.167
CONCLUSION GENERALE	p.169
PARTIE EXPERIMENTALE	p.172
Bibliographie	p.181

ABBREVIATIONS

AcAc	Acétyle acétonate
CDCl ₃	chloroforme deutérié
dba	trans, trans, dibenzylidèneacétone
DMF	diméthyl formamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppb	1,4-bis diphénylphosphinobutane
dppe	1,2-bis diphénylphosphinoéthane
dppf	1,2-bis diphénylphosphinoferrocène
FAB	Fast Atom Bombardment
k	constante de vitesse
k _{exp}	constante de vitesse expérimentale
K _i	constante d'équilibre
LT	Ligand de Trost
LTN	Ligand de Trost Naphtyl
NBu ₄ N ⁺	cation tétrabutylammonium
⁻ OAc	l'anion acétate
OxaPN	4,4'-diméthyl-2-(2-diphényl-phosphinophenyl)-1,3-oxazoline
Pd	Palladium
PPh ₃	triphénylphosphine
Pd ⁰ (PPh ₃) ₄	Tétrakis(triphénylphosphine) Palladium
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
THF	Tétrahydrofuranne
UV	Ultra Violet

Mots Clés

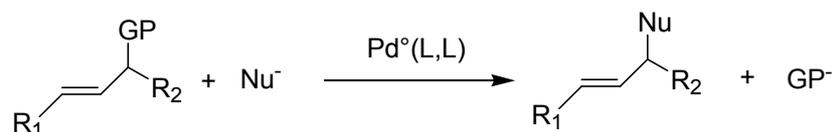
Addition oxydante
équilibre
Isomérisation
Mécanisme SN2
palladium
régiosélectivité
Stéréospécificité
substitution allylique
Substitution Nucléophile
Substrat allylique

Allylic substrate
equilibrium
Isomerisation
Nucleophilic substitution
Oxydative addition
Palladium
Regioselectivity
SN2 Mechanism
Stereospecificity

INTRODUCTION GENERALE

I-La réaction de Tsuji-Trost

Il s'agit d'une substitution nucléophile sur des substrats allyliques possédant un groupe partant (GP). Elle est catalysée par des complexes de palladium(0) :



Plusieurs revues ont été écrites sur ce sujet. [1], [2], [3]

I-a-Historique

En 1965 l'équipe de Tsuji montre que différents nucléophiles réagissent avec le dimère $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mu\text{-Cl})]_2$ [4]

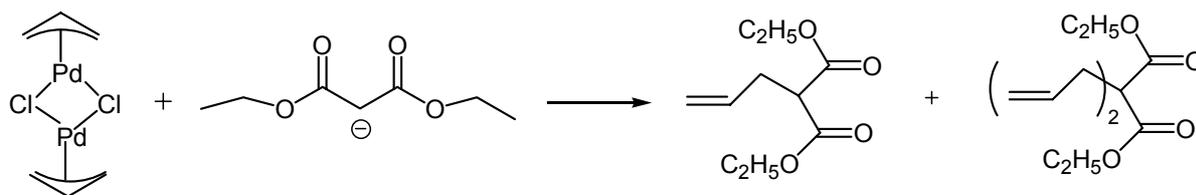
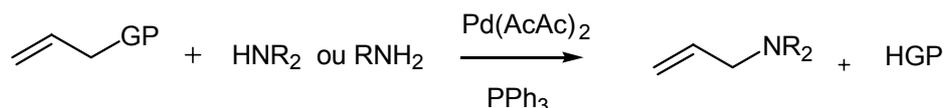


Schéma 1

Puis en 1970 l'équipe de Walker fait évoluer la réaction en utilisant un complexe de palladium en quantité catalytique : [5]



AcAc = Acétyl acétonate

Schéma 2

Ils évoquent alors la mise en jeu d'un complexe intermédiaire π -allylique.

Enfin en 1978, l'équipe de Trost élabore un procédé type qui sera largement utilisé par la suite. La substitution est effectuée à partir d'un acétate allylique par un diméthyle malonate en présence de palladium(0) comme catalyseur : [6]



Schéma 3

Ils utilisent des ligands chiraux pour des synthèses asymétriques. De plus ils proposent un mécanisme. ^[7]

II-Mécanisme

Il a été supposé que le palladium se coordonne, dans un premier temps, à la double liaison du substrat allylique. Puis l'addition oxydante proprement dite a lieu pour former l'intermédiaire cationique η^3 -allylique. Le nucléophile s'additionne sur ce complexe pour conduire au complexe η^2 -allylique dans lequel le palladium(0) est complexé à la double liaison. Enfin l'espèce active et le produit de substitution sont libérés par dissociation : ^{[8], [9]}

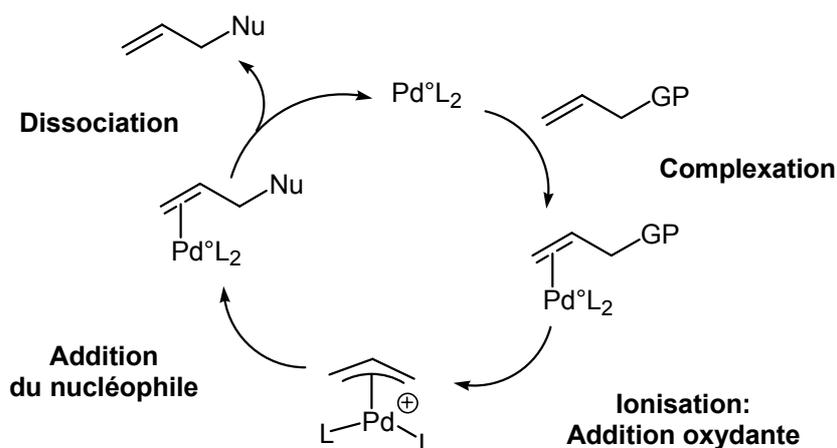


Schéma 4

Il est généralement supposé que l'addition oxydante est irréversible et rapide par rapport à l'attaque du nucléophile.

Cependant il s'agit encore à cette époque d'hypothèses. Au sein du laboratoire il a été démontré que la réaction de carboxylates ^[10] ou de carbonates ^[11] allyliques avec des complexes de palladium(0) associés à des phosphines monodentées ^{[10] a,c,d} ou bidentées ^{[10] b,c,d} était réversible et avait bien lieu en deux étapes. ^{[10], [11]}

Cependant l'existence du complexe η^2 -allylique n'a pu être établie que par des études cinétiques. ^{[10] b}

Cette réaction est très utilisée en synthèse organique puisque de nombreuses liaisons peuvent être formées : C-N, C-O, C-H... grâce à la large variété de systèmes allyliques et de nucléophiles possibles. De plus il s'agit d'une méthode intéressante pour la synthèse asymétrique puisqu'elle permet d'obtenir des produits énantiomériquement enrichis jusqu'à 96% ^{[12], [13]} ayant la configuration désirée, à partir de substrats achiraux ou de racémiques.

Pour cela différentes combinaisons sont possibles en faisant varier les différents acteurs de la réaction :

- Le substrat allylique

Il peut être acyclique ou cyclique. Les substrats allyliques cycliques font l'objet d'une étude présentée dans la partie B, chapitre B-I.

Les dérivés d'acétate allylique sont les plus communément utilisés. Cependant différents groupes partants peuvent être utilisés comme des époxydes,^[14] des halogènes,^[15] des carbonates.^[16] Pour ce dernier il a été supposé qu'une décarboxylation de l'anion carbonate se produisait, libérant l'anion RO⁻ pouvant alors servir de base pour déprotoner le nucléophile :

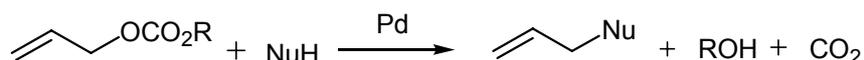


Schéma 5

Cependant notre équipe associée à celle du Professeur Moreno-Mañas^[17] a montré que l'addition oxydante d'un carbonate allylique cyclique était réversible :

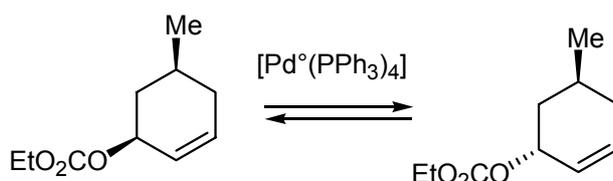


Schéma 6

Ce résultat montre que la décarboxylation de l'anion carbonate n'est pas si rapide. L'énantiosélectivité de la réaction peut en être affectée.^[18]

Lorsque le substrat allylique présente deux groupes partants, l'un réagit plus vite que l'autre. Une stratégie de synthèse peut être élaborée. Dans le cas suivant le carbonate réagit plus vite que l'acétate :

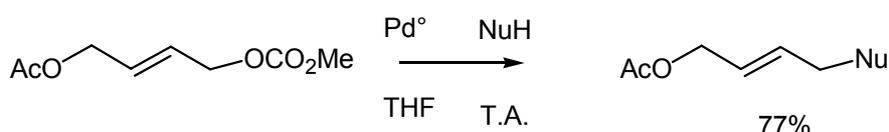


Schéma 7

Des substrats naphtyles peuvent également être utilisés. L'intermédiaire cationique π -allylique utilise alors l'une des doubles liaisons du noyau aromatique :^[19]

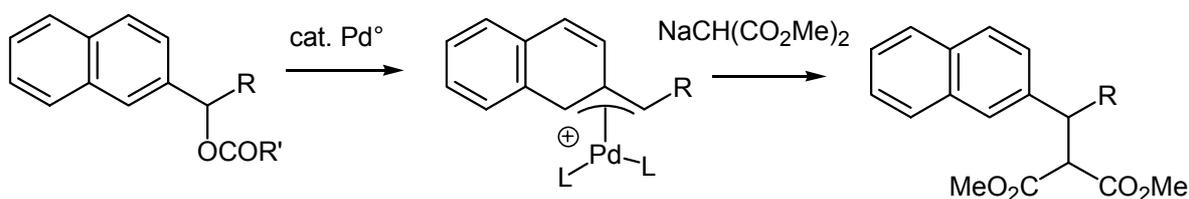


Schéma 8

Des substrats allényles ^[20] ou oléfiniques ont aussi été utilisés.

- Le centre métallique du catalyseur

Une grande variété de complexes métalliques a été utilisée pour ce type de réaction tels que des dérivés du nickel, du palladium, du platine, du rhodium, du fer, du ruthénium, molybdène et tungstène.

Le choix du métal a une influence sur la régiosélectivité. Par exemple lors de la réaction du acétate de 1-méthyl-2-propényle avec PhMgCl, la substitution a lieu majoritairement (88%) au niveau du carbone le plus substitué avec le catalyseur NiCl₂(dppf) mais sur le carbone le moins substitué (95%) avec le catalyseur au palladium : PdCl₂(dppf).

Dans notre étude nous considérerons uniquement les catalyseurs au palladium.

- Le ligand

Ils peuvent être monodentés, bidentés et/ou chiraux. Ils ont une influence sur la vitesse de réaction et sur le contrôle de la régiosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction.

- Le nucléophile

Il peut être stabilisé (mou) comme les anions dialkyls malonates ou non stabilisé (dur) comme les réactifs de Grignards ; ce qui suggère une différence possible de site d'attaque du nucléophile sur le complexe π -allylique cationique.

Le choix de ces différents acteurs de la réaction a une influence sur la stéréochimie de la réaction. Cet aspect est discuté avec plus de précisions ci-dessous.

III-La stéréochimie

On obtient une rétention de configuration avec les nucléophiles mous ou stabilisés. En effet l'étape d'addition oxydante se produit avec une inversion de configuration, puis le nucléophile attaque sur la face opposée par rapport au palladium créant une nouvelle inversion.

Un exemple avec un substrat allylique cyclique est donné dans le **schéma 9**. ^[21]

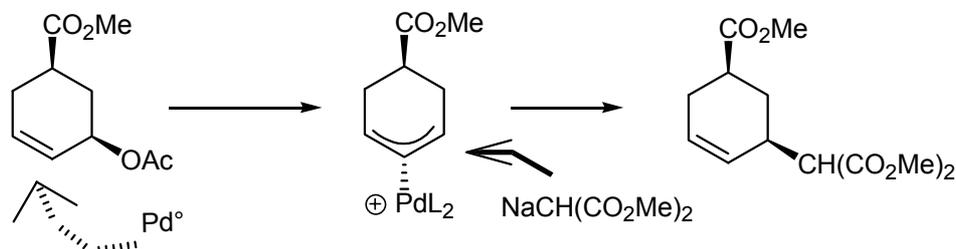


Schéma 9

Avec les nucléophiles durs ou non-stabilisés la réaction se produit avec une inversion de configuration. ^[21] Cette fois le nucléophile se lie au palladium puis par élimination réductrice le palladium (0) est régénéré et le produit libéré.

L'équipe de Fiaud et Legros ont élaboré une méthode astucieuse pour classer ces nucléophiles. ^[22] En prenant un substrat allylique **A**, ils s'assurent qu'aucune

réaction avec l'espèce active $\text{Pd}^\circ\text{L}_2$ n'est possible puisque la face opposée au groupe partant est trop encombrée. Puis ils choisissent le diastéréomère **B** qui forme le complexe cationique π -allylique **C**. Seul les nucléophiles se liant préalablement au palladium peuvent réagir pour former le produit **D**.

Ils ont ainsi établi que :

- les nucléophiles ayant un $\text{pK}_a > 20$, se coordinent au palladium aboutissant à une inversion de configuration (cf. **Schéma 10**)
- les nucléophiles ayant un $\text{pK}_a < 20$, attaquent la partie allylique en dehors de la sphère de coordination du métal, aboutissant à une rétention globale de configuration (cf. **Schéma 9**).

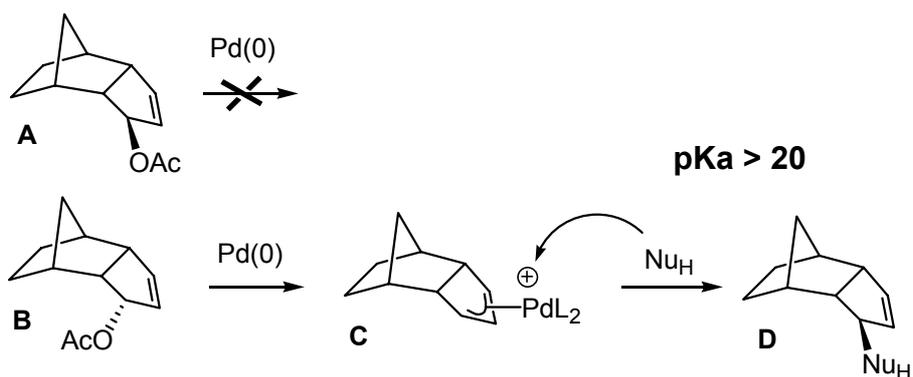


Schéma 10

Cette règle ne peut cependant pas être généralisée. On observe parfois une perte de stéréospécificité.

La régiosélectivité est un deuxième facteur important à prendre en compte.

IV-La Régiosélectivité

Plusieurs facteurs peuvent influencer la régiosélectivité.

IV -a- L'effet stérique

Comme nous l'avons vu plus haut, avec le palladium, les nucléophiles mous attaquent d'avantage sur le carbone le moins substitué. Mais avec des nucléophiles durs, qui conduisent à une inversion globale de configuration, l'attaque se produit d'avantage sur le carbone le plus substitué. Une explication logique est habituellement proposée : il y a une isomérisation du complexe formé par l'attaque du nucléophile (Nu = Ph dans le **schéma 11**) sur le palladium. Ainsi la phosphine plus encombrante que le nucléophile se place en trans par rapport au substituant le plus volumineux. Le nucléophile se lie du côté le plus substitué par une élimination réductrice:

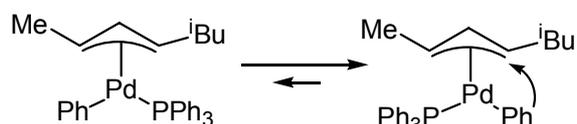


Schéma 11

L'effet stérique est parfois lié aux ligands.

IV- b- L'effet électronique

Un exemple est présenté ici où l'effet stérique a pu être minimisé devant l'effet électronique. Les substituants aryles présentant à peu près le même encombrement stérique, on peut supposer que seul l'effet électronique a une influence :

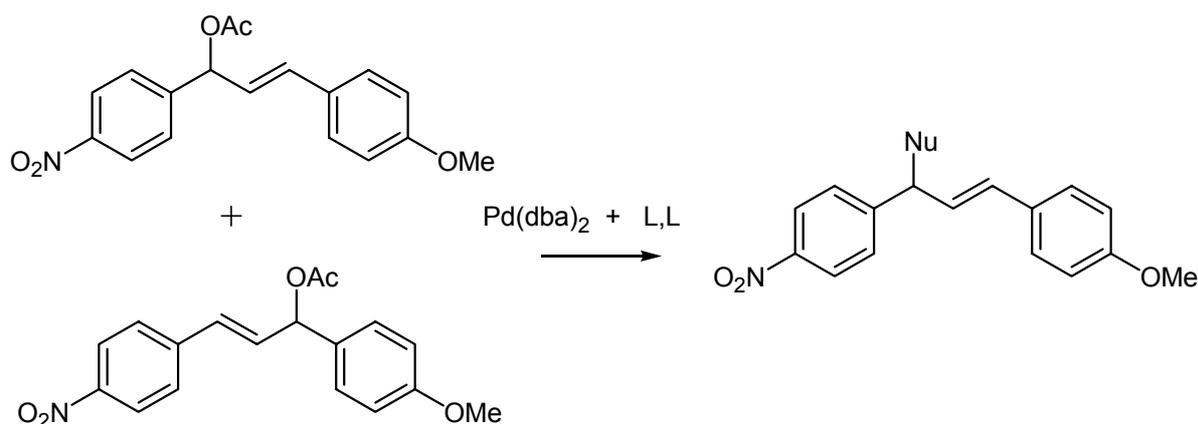


Schéma 12

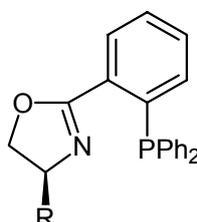
La substitution nucléophile a lieu sur le carbone lié au phényle possédant le groupe électro-attracteur en para.^[23]

IV -c- L'effet électronique est souvent lié au ligand

De manière générale, la substitution nucléophile est favorisée par des ligands π -accepteurs comme les phosphines. En attirant les électrons du métal ils augmentent la charge positive de la partie allylique.

De plus la charge partielle positive est plus importante sur le carbone le plus substitué puisqu'il s'agit de la position la plus stable. L'attaque sur le carbone le plus substitué est d'autant plus importante que le ligand sera π -accepteur.

En utilisant des ligands tels que les (phosphinoaryl)oxazolines, qui sont électroniquement et stériquement disymétriques, on peut augmenter la liaison entre le métal et le carbone allylique trans par rapport au phosphore. ^{[24], [25]} L'attaque du nucléophile est alors dirigée vers ce carbone moins encombré stériquement et dont la densité électronique est moins importante, augmentant ainsi le caractère positivement chargé.



R = iPr, Ph, tBu

IV -d- L'effet du ligand

L'équipe d'Hayashi a imaginé une famille de ligands possédant un groupe fonctionnel (souvent un groupe hydroxyle), sur une chaîne latérale, susceptible de diriger le nucléophile sur l'un des carbones terminaux de la partie allylique. ^{[26], [27], [28]} Ces ligands ont été utilisés avec des substrats allyliques ayant des substituants identiques.

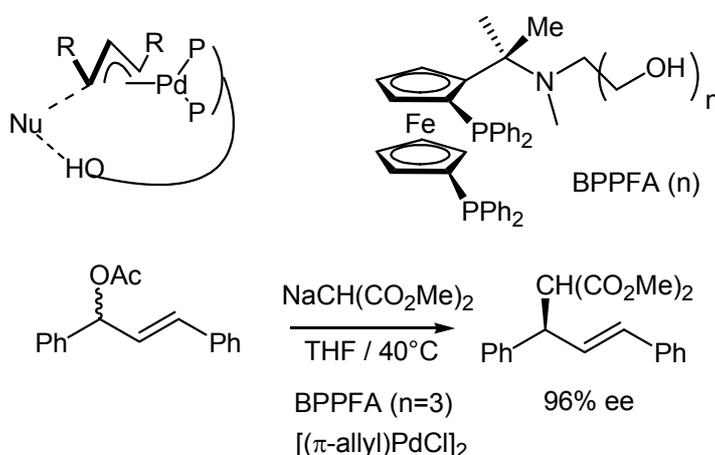


Schéma 13

IV -e- L'effet mémoire

Il a été observé que le nucléophile a tendance à attaquer le complexe cationique π -allylique sur le carbone où se trouvait le groupe partant. Par exemple dans la réaction suivante l'équipe de Trost obtient un léger excès énantiomérique à partir d'un substrat racémique : [29]

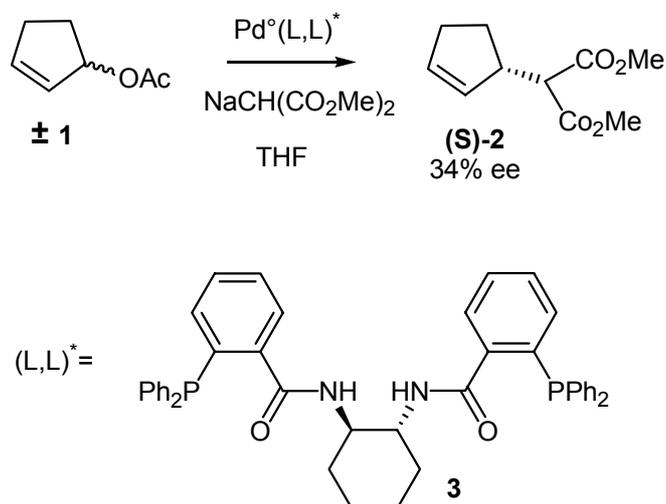


Schéma 14

A partir de (S)-**1** ayant 55% ee, le produit (S)-**2** est obtenu avec un excès énantiomérique de 47% avec le ligand de Trost (R,R)-**3**. Avec le ligand (S,S)-**3**, le produit (R)-**2** est obtenu avec un excès énantiomérique de 33%. Or on devrait obtenir des excès énantiomériques opposés si le mécanisme passait uniquement par un intermédiaire π -allylique méso.

Il a été supposé que deux complexes étaient formés sous la forme de paires d'ions intimes asymétriques : $[(\mathbf{3})\text{-Pd}(\eta^3\text{-}C_5H_7)]^+[\text{OAc}]^-$. Le cation du nucléophile est attiré par l'anion $[\text{OAc}]^-$ dirigeant l'attaque du côté du carbone où le groupe partant était lié. cf. schéma 15.

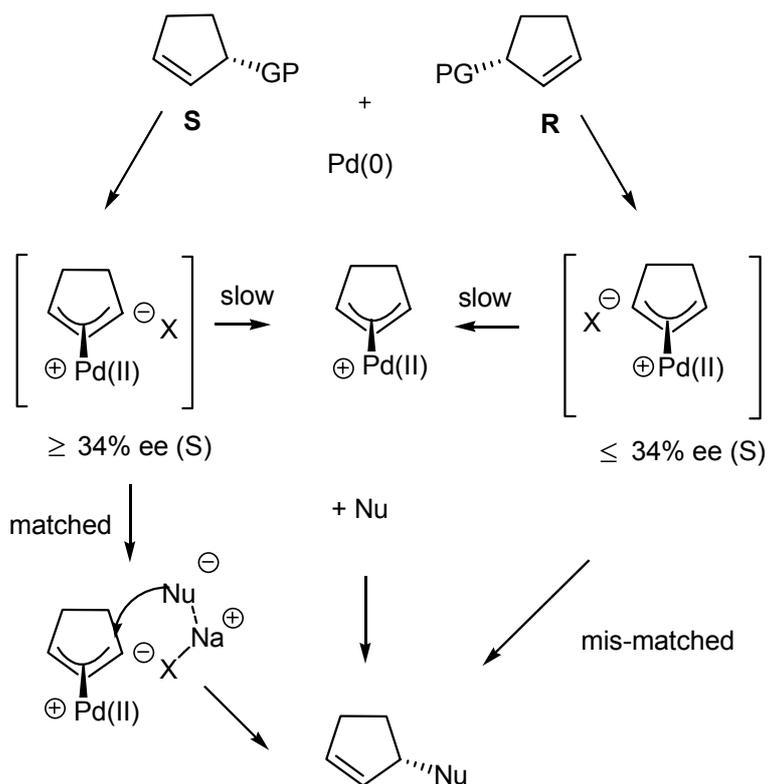


Schéma 15

L'équipe du Professeur Fiaud propose une explication. Ce phénomène serait plutôt dû à la formation d'un complexe σ -allylique par un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ ou $\text{S}_{\text{N}}2'$: [31], [38]

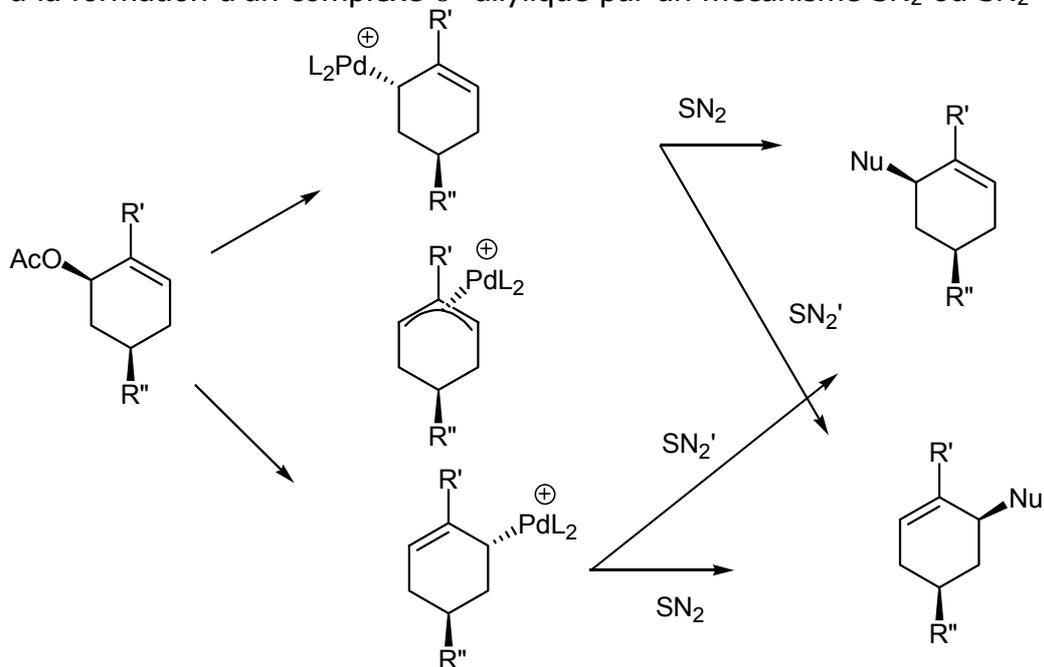


Schéma 16

L'équipe du Docteur Lloyd-Jones a fait une étude par RMN du carbone pour mieux comprendre ce phénomène. [30]
Cependant il n'est pas encore bien compris.

La régiochimie de cette réaction est un problème complexe qui reste encore à approfondir. Grâce à différentes études on peut prévoir la régiosélectivité en fonction de la combinaison choisie des acteurs de la réaction. Cependant le moindre changement peut faire varier beaucoup de choses sans que cela soit facilement prédictible à priori.

V-L'énantiosélectivité

La sélection de la face d'attaque est un facteur important pour l'énantiosélectivité. Nous avons vu que la réaction de substitution allylique était stéréospécifique. Cependant il existe de nombreux contre-exemples. Plusieurs explications sont possibles.

V-a-L'isomérisation du complexe π -allylique cationique par un mécanisme

π - σ - π

Les allyles acétates suivants aboutissent aux mêmes produits en même proportion.

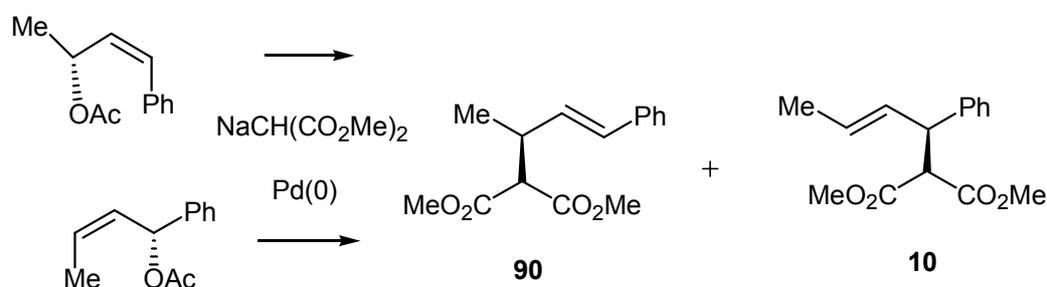


Schéma 17

Ceci est dû au fait que les complexes π -allyliques cationiques formés lors de l'addition oxydante, comme nous l'avons vu dans le mécanisme, s'isomérisent par un mécanisme π - σ - π avant l'attaque du nucléophile. [32], [33]

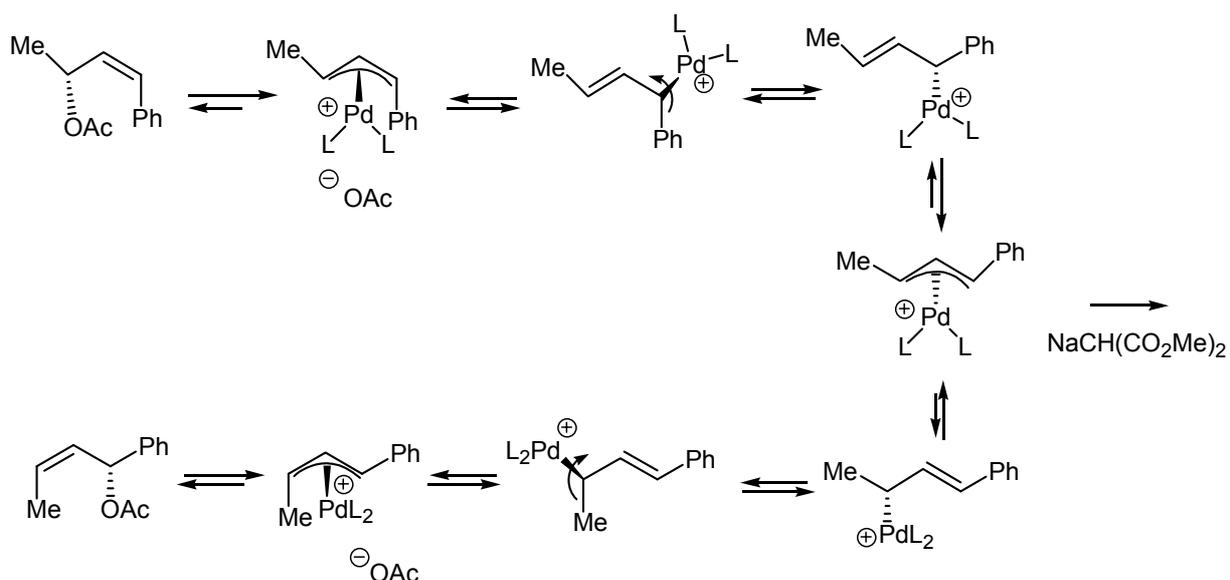
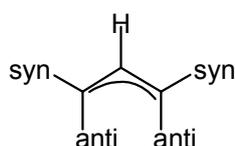


Schéma 18

Par ce mécanisme la géométrie du complexe cationique π -allylique change et les substituants passent de la position anti à la position syn plus favorable. Comme on le voit dans l'exemple ci-dessus la forme syn-syn est majoritaire.



Lorsque l'on part d'un substrat allylique racémique, l'addition oxydante forme deux complexes diastéréoisomériques π -allyliques qui sont en équilibre.

Dans le cas de substrats allyliques cycliques ce mécanisme n'est pas valable puisque la rotation autour de la liaison Pd-C du complexe σ -allyle ne peut pas avoir lieu.

V-b-L'isomérisation du complexe π -allylique peut aussi se produire par un mécanisme S_N2

Dans ce cas le complexe de palladium(0) joue le rôle de nucléophile. Il attaque le complexe cationique π -allylique en anti par rapport au palladium :

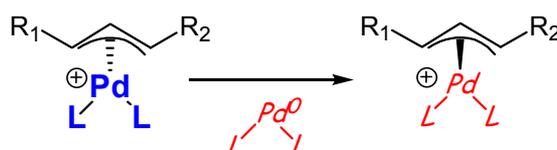
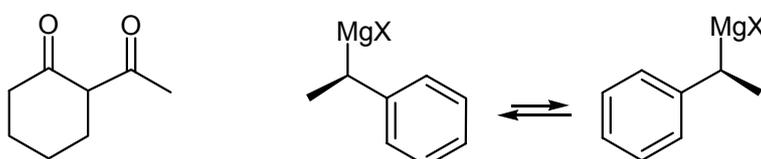


Schéma 19

De plus amples informations sur les cas de ce type sont données dans la partie B, chapitre-I. ^[34]

V-c-Les autres sources d'énantiosélectivité

L'énantiosélectivité peut être induite par un nucléophile prochiral ^[35] ou par un mélange d'énantiomères en équilibre. Si le complexe cationique π -allylique est aussi prochiral le problème se complique. On peut former jusqu'à quatre diastéréoisomères.



L'asymétrie peut aussi être induite par le choix entre deux groupes partants énantiotopiques. Le substrat allylique **F** a par exemple été utilisé pour l'élaboration de nouveaux ligands de la famille des acides 2-diphénylphosphinobenzoïques. Celui indiqué dans le **schéma 20** est celui ayant présenté le meilleur résultat. ^[36]

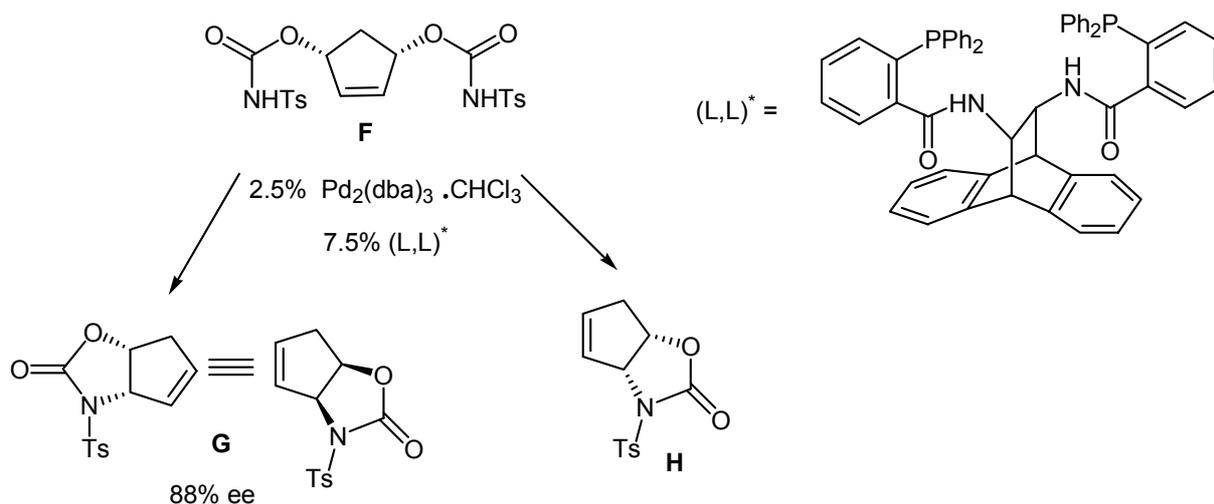
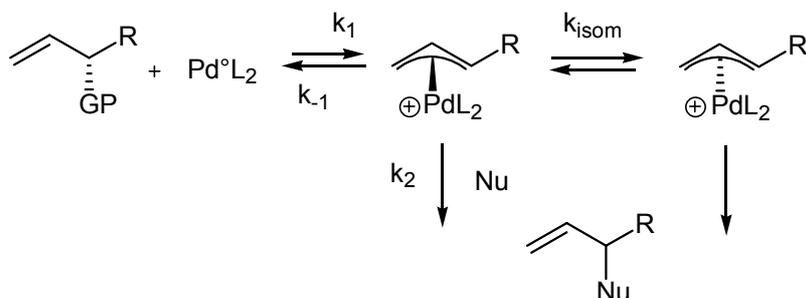


Schéma 20

Pour obtenir un produit énantiomériquement enrichi à partir d'un racémique, il faut que l'information stéréochimique du substrat allylique soit éliminée. Mais si on part d'un substrat allylique énantiomériquement pur, il est préférable de ne pas perdre cette information. Pour cela il faut prendre en considération les vitesses relatives de l'isomérisation du substrat allylique, du complexe π -allylique intermédiaire et de l'attaque du nucléophile.

VI-Aspect cinétique ^[1]

Le schéma simplifié de la réaction de substitution nucléophile va nous servir de base pour considérer les différents cas possibles.



k_{isom} : constante de vitesse pour l'ensemble du processus d'isomérisation

Schéma 21

- si $k_{\text{isom}} < k_2[\text{Nu}]$

Le complexe cationique π -allylique n'a pas le temps de s'isomériser avant l'attaque du nucléophile. La stéréochimie du produit final ne sera dépendante que de celle du substrat.

- **si $k_{\text{isom}} > k_2[\text{Nu}]$**

Alors le complexe cationique π -allylique a le temps de s'isomériser avant l'attaque du nucléophile. Le palladium est passé d'une face du substrat allylique à l'autre. La stéréochimie du produit final sera indépendante de celle du substrat de départ.

De plus le produit de départ peut se racémiser (dans le cas d'un produit énantiomériquement enrichi) si l'attaque retour du groupe partant est plus rapide que celle du nucléophile.

On a pu voir que cette réaction complexe possède néanmoins un fort potentiel. C'est la raison pour laquelle de nombreuses recherches ont été faites pour trouver des ligands chiraux efficaces. Pour les tester il a fallu simplifier les problèmes afin de dégager des règles claires.

Cas particulier des substrats allyliques possédant des substituants identiques à chaque extrémité

Lorsqu'un substrat allylique dissymétrique réagit avec un complexe de palladium chiral, en théorie, huit complexes cationiques π -allyliques peuvent être formés (en pratique nous avons vu que la forme syn-syn est majoritaire). Ils sont en équilibre par le mécanisme π - σ - π . Le nucléophile peut alors attaquer sur l'un ou l'autre des carbones terminaux soit par seize trajectoires différentes. Quatre produits finaux peuvent être formés:

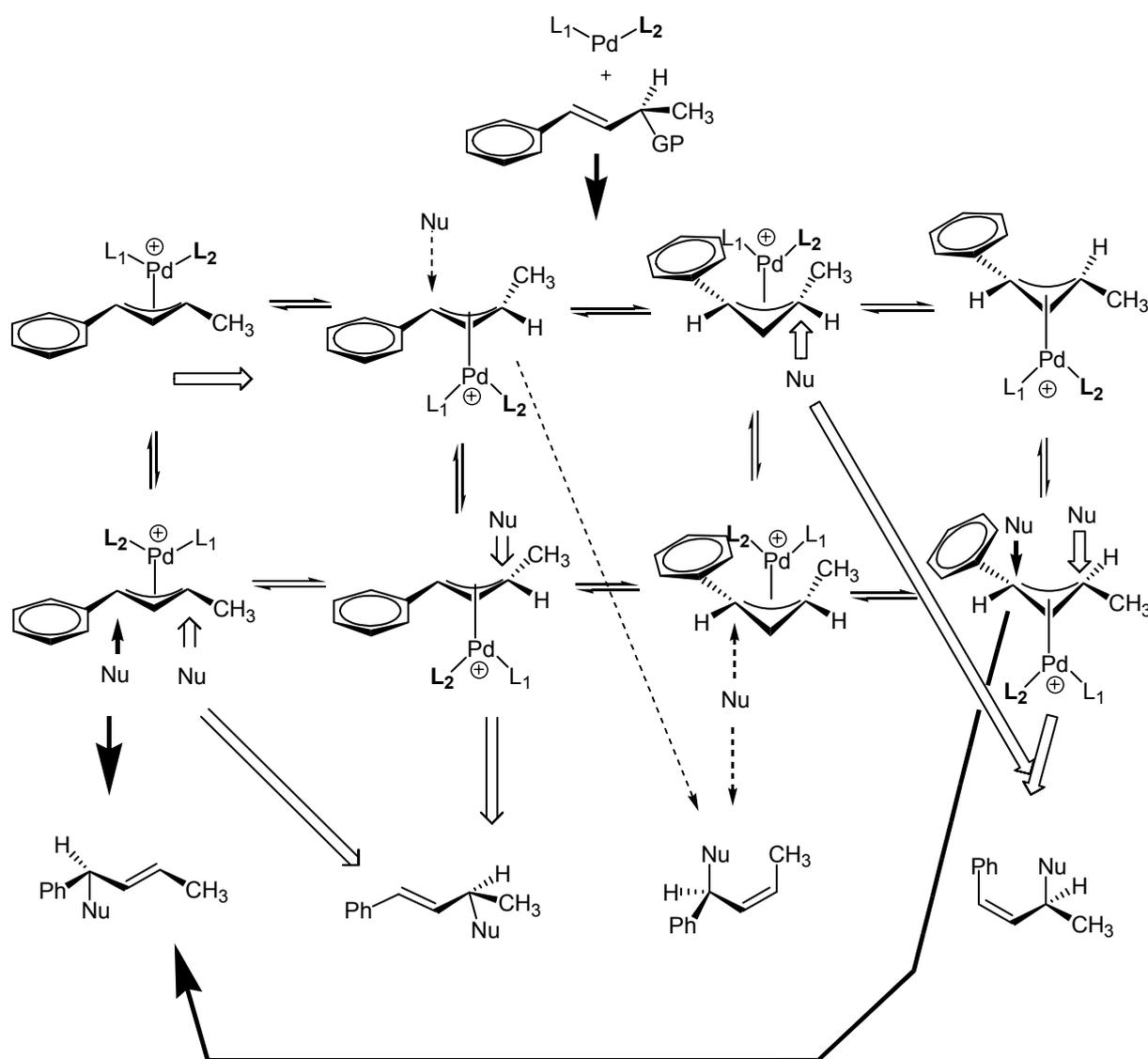
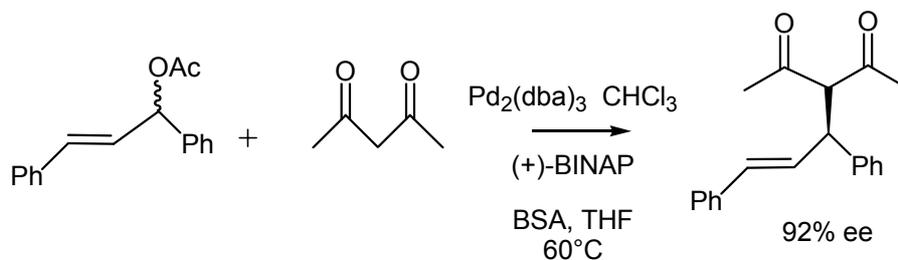


Schéma 22

En choisissant un complexe méso- π -allylique on simplifie le problème. L'énantiosélectivité est liée à la régiosélectivité de la réaction (on ne considère que les complexes π -allyliques syn-syn). Ainsi le 1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène est devenu le substrat standard pour tester les ligands chiraux.^[37] Nous avons vu plus haut l'exemple des ligands d'Hayashi. Ce substrat a d'abord été utilisé avec la BINAP :



(+)-BINAP =

Schéma 23

L'objectif de ce travail est d'utiliser des méthodes physico-chimiques afin d'analyser le mécanisme de la réaction de Tsuji-Trost.

Dans une première partie nous allons étudier le cas du 1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène présenté ci-dessus. Les deux étapes du cycle catalytique seront analysées séparément : l'addition oxydante est présentée dans le premier chapitre, suivie de la substitution nucléophile.

Puis nous aborderons le cas particulier des substrats allyliques cycliques dans une seconde partie.

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION GENERALE

- [1] Consiglio G., Robert M., Waymouth M., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 257-276.
- [2] Frost C.G., Howarth J., Williams J.M.J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, Vol. 3, No 9, 1089-1122.
- [3] Trost B.M., Van Vranken D.L., *Chem Rev.*, **1996**, 96, 395-422.
- [4] Tsuji J., Takahashi H., Morikawa M., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, No. 49, 4387-4388.
- [5] Atkins K.E., Walker W.E., Manyk R.M., *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3821-3824.
- [6] Trost B.M., Verhoeven T.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 3435
- [7] Trost B.M., Strege P.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, p.1649.
- [8] Yamamoto Y., Akimoto M., Saito O., Yamamoto A., *Organometallics*, **1986**, 5, 1559.
- [9] Kurosawa H., *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 334, 243.
- [10] a) Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 466.
b) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1273.
c) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Electrochimica Acta*, **46**, **2001**, 3237.
d) Agenet, N.; Amatore, C.; Gamez, S.; Gérardin, H.; Jutand, A.; Meyer, G.; Orthwein, C. *ARKIVOC*, **2002**, 92. <http://www.arkat-usa.org/>.
- [11] Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3372.
- [12] Hayashi T., Yamamoto A., Hagihara T, Ito Y., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 191.
- [13] Hayashi T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 7
- [14] Tsuji J., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4361
- [15] Sheffy F.K., Stille J.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7173.
- [16] Tsuji J., Shimizu I., Minami I., Ohashi K., Takahashi, Sugiura T., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1523.
- [17] Amatore C., Gamez S., Jutand A., Meyer G., Moreno-Mañas M., Morral L., Pleixats R., *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, No18, 3372-3376.
- [18] Moreno-Mañas M., Morral L., Pleixats R., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6160
- [19] Thèse M. Toffano, Orsay, **1996**
- [20] Nokami J., Maihara A., Tsuji. J., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5629
- [21] Trost B.M., Weber L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1611.
- [22] Fiaud J-C., Legros J-Y., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1907
- [23] Moreno-Mañas M., Ribas J., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3109.
Prat M., Moreno-Mañas M., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1695.
- [24] Sprinz J., Kiefer M., Helmchen G., Reggelin M., Huttner G., Walter O., Zsolnai L., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1523.
- [25] Hodgson M., Parker D., Taylor R.J., Ferguson G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1309.
- [26] Hayashi T., Yamamoto A., Hagihara T, Ito Y., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 191.

- [27] Hayashi T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7.
- [28] Hayashi T., Yamamoto A., Ito Y., Nishioha E., Miura H., Yanagi K., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.
- [29] Trost B.M., Bunt R.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 235-236
- [30] Lloyd-Jones G.C., Stephen S.C., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, No. 12.
- [31] J-C. Fiaud, J-L Malleron *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 1399-1402.
- [32] Godleski S.A., *Comprehensive Organic synthesis*, Ed. B.M. Trost, Pergamon Press, Oxford, **1991**, vol.4, p.585.
- [33] Breutel C., Pregosin P.S., Salzman R., Togni A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4067.
- [34] Pour le mécanisme SN₂, cf. :
- a) T. Takahashi, Y. Jinbo, K. Kitamura, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5921.
- b) P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2046.
- c) H. Kurosawa, S. Ogoshi, N. Chatani, Y. Kawasaki, S. Murai, I. Ikeda, *Chem. Lett.* **1990**, 1745.
- d) J.-E. Bäckvall, K. L. Granberg, A. Heumann, *Isr. J. Chem.* **1991**, *31*, 17.
- e) K. L. Granberg, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6858.
- f) C. Amatore, S. Gamez, A. Jutand, G. Meyer, M. Moreno-Mañas, L. Morral,, R. Pleixats, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372.
- [35] Sawamura M., Nagata H., Sakamoto H., Ito Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586.
- [36] Trost B.M., Van Vranken D.L., *Angew. Chem. Int. Engl.*, **1992**, *31*, 228.
- [37] Trost B.M., *Organometallics* **1985**, *4*, 1143
- [38] Poli G., Scolastico C., *Chemtracts-Organic Chemistry* **1999**, *12*, 837-845.

PARTIE-A

**ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION DE
TSUJI-TROST DANS LE CAS D'UN SUBSTRAT
ALLYLIQUE TRES UTILISE :
LE 1,3-DIPHENYLACETOXYPROP-1-ENE**

CHAPITRE A-I

Réaction de Tsuji-Trost :

Première étape, l'addition oxydante.

Partie A- ETUDE DU MÉCANISME DE LA RÉACTION DE TSUJI-TROST DANS LE CAS D'UN SUBSTRAT ALLYLIQUE TRÈS UTILISÉ : LE 1,3-DIPHENYLACETOXYPROP-1-ÈNE

CHAPITRE A-I Réaction de Tsuji-Trost : Première étape, l'addition oxydante.

Introduction

L'objet de cette étude est de déterminer le mécanisme de l'addition oxydante au niveau le plus détaillé possible.

Au sein du laboratoire il a été démontré que l'addition oxydante de complexes de palladium(0) avec l'allyle acétate simple se déroulait en deux étapes. ^[1] Lors de la première étape le palladium se complexait à la double liaison pour former l'intermédiaire **B**, qui s'ionise dans un second temps pour former le complexe cationique **C** : c'est l'étape d'ionisation. L'intermédiaire **B** n'a été détecté que par des données cinétiques. ^[1]

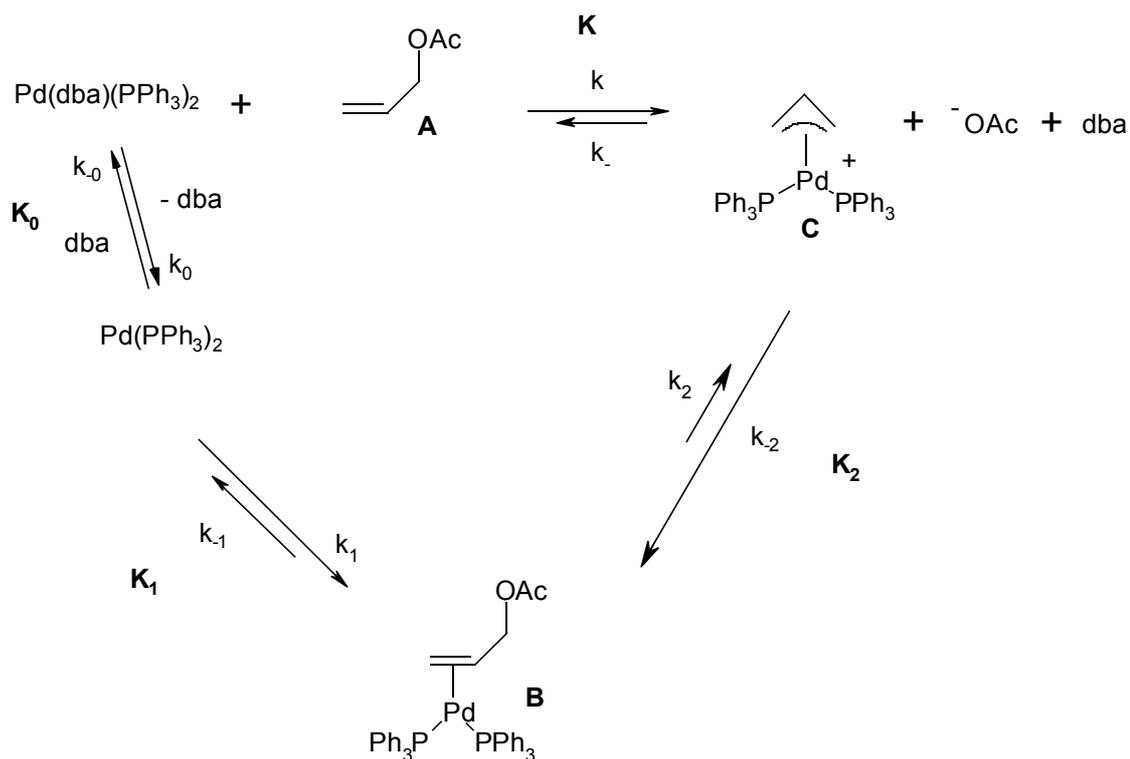


Schéma A-I-1: L'addition oxydante

Nous nous sommes donc fondés sur cette hypothèse préalable pour notre recherche. Nous avons suivi la réaction à l'aide de différentes méthodes d'analyses qui étaient à notre disposition. L'UV pour suivre la disparition du palladium(0), la conductimétrie pour suivre l'apparition du complexe cationique, la RMN du phosphore pour suivre l'évolution des complexes de palladium.

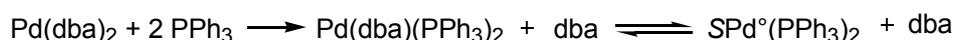
Deux précurseurs de palladium(0) ont été utilisés pour cette étude : Pd(dba)₂ + 2 PPh₃ et Pd(PPh₃)₄.

I- Etude de la réaction de (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène avec le précurseur de Palladium(0) : Pd(dba)₂ + 2 PPh₃

Ce précurseur est de plus en plus utilisé en synthèse organique.^[2] En effet, Pd(dba)₂ n'est pas sensible à l'air contrairement à Pd(PPh₃)₄, ce qui rend sa manipulation plus facile.

I-a- L'espèce catalytique active :

L'espèce réactive : $\text{SPd}^{\circ}(\text{PPh}_3)_2$ est générée de la façon suivante dans le DMF :



Pd(dba)₂ en présence de deux équivalents de PPh₃ forment quantitativement Pd^o(dba)(PPh₃)₂. Cette espèce inactive libère partiellement dba pour former l'espèce active Pd^o(PPh₃)₂.^[3]

Pour l'addition oxydante, seuls deux équivalents de phosphines sont nécessaires; ce qui présente un autre avantage pour Pd(dba)₂ dans le cas de phosphines chirales à un prix onéreux par rapport à Pd^o(PPh₃)₄.

I-b- Le complexe cationique 3

La réaction de ce précurseur de palladium(0) avec les carboxylates allyliques forme des complexes cationiques du type $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+$.^[4] Ainsi la réaction de **1** avec Pd^o(dba)(PPh₃)₂ donne :

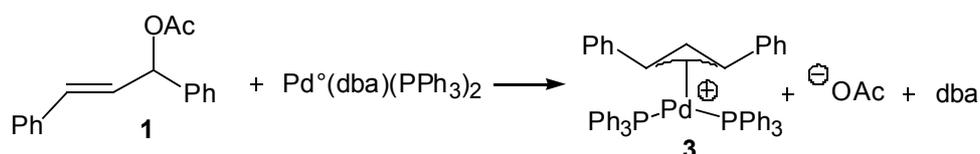


Schéma A-I-2

Le complexe $[(\eta^3\text{-PhCH-CH-CHPh})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+$ a été synthétisé avec un contre-anion non nucléophile BF₄⁻ selon la procédure de Shaw.

Au dimère $[(\eta^3\text{-1,3-diphénylallyl})\text{Pd}(\mu\text{-Cl})]_2$ ^[5] on ajoute PPh₃ (PPh₃/Pd = 2) en présence de NaBF₄ qui joue le rôle de piège. Le cation Na⁺ capture les ions chlorures en formant NaCl qui est soluble dans l'eau.^[6]

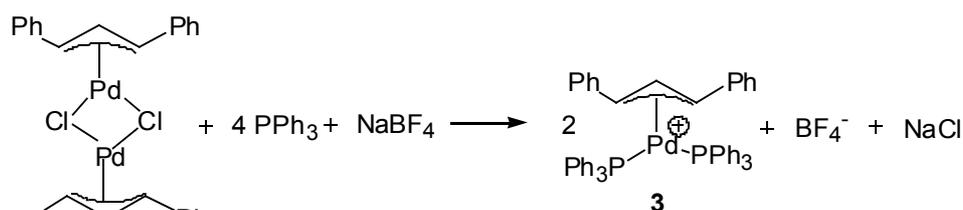


Schéma A-I-3

La RMN du phosphore du produit de réaction **3** présente un singulet à 27.8 ppm dans le DMF contenant 10% d'acétone-*d*₆. Le spectre du proton présente un triplet correspondant au proton central.

Le complexe cationique [**3**, BF₄⁻] a été cristallisé puis caractérisé par RX en collaboration avec le Dr. Louis Ricard :

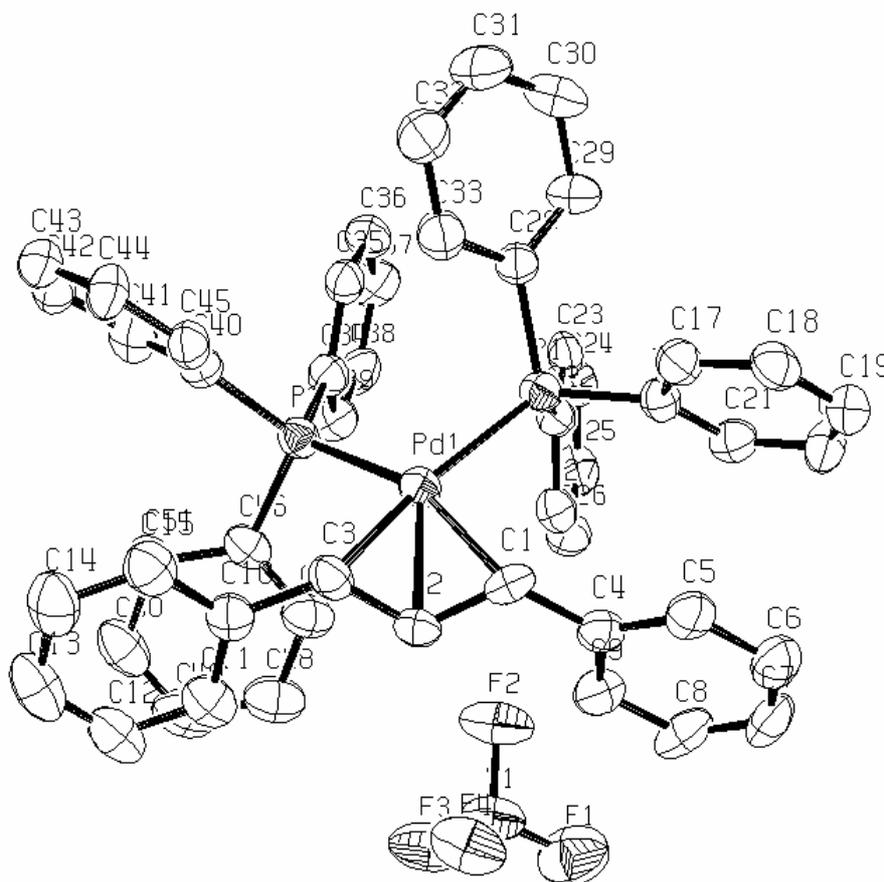


Figure A-I-1 structure RX de $[(\eta^3\text{-PhCH-CH-CHPh})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+, \text{BF}_4^-$ (**3**⁺, BF₄⁻)

Tableau A-I-1. Crystal data de $[(\eta^3\text{-PhCH-CH-CHPh})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+ \text{BF}_4^-$ (**3**⁺, BF₄⁻)

Compound	$[(\eta^3\text{-PhCH-CH-CHPh})\text{Pd}(\text{PPh}_3)]^+ \text{BF}_4^-$
Molecular formula	C ₅₁ H ₄₃ BF ₄ P ₂ Pd
Molecular weight	911.00
Crystal habit	pale orange block
Crystal dimensions (mm)	0.20x0.20x0.20
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pbca
a (Å)	19.5620(10)
b (Å)	19.5850(10)
c (Å)	44.0770(10)
α (°)	90.00
β (°)	90.00
γ (°)	90.00
V (Å ³)	16886.9(13)
Z	16

d (g·cm ⁻³)	1.433
F000	7456
μ (cm ⁻¹)	0.569
Absorption corrections	multiple scans ; 0.8947 min, 0.8947 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoK α
λ (Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0 (10)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	23.81
HKL ranges	-22 19 ; -22 22 ; -49 49
Reflections measured	50716
Unique data	12532
Rint	0.0641
Reflections used	9106
Criterion	>2sigma(I)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	1073
Reflections / parameter	8
wR2	0.1615
R1	0.0527
Weights a, b	0.1044 ; 0.0000
GoF	1.040
Difference peak / hole (e Å ⁻³)	1.293(0.101) / -1.197(0.101)

Les deux liaisons Pd-P ont une longueur normale pour un complexe palladium-phosphine :

Pd(1)-P(1) 2.319(1) Å

Pd(1)-P(2) 2.342(1) Å

La partie allylique est π -liée au palladium à l'opposé des atomes de phosphores. Elle a une configuration endo-syn-syn. Les longueurs de liaisons entre le palladium et les atomes de carbones de cette partie allylique sont les suivantes :

Pd(1)-C(1) 2.245(4) Å

Pd(1)-C(2) 2.212(4) Å

Pd(1)-C(3) 2.270(4) Å

Le carbone central est plus proche du palladium que les carbones terminaux. Les longueurs de liaisons des deux carbones terminaux sont légèrement différentes.

L'angle **P(1)-Pd(1)-P(2)** est de **100.04(4) deg**. Ce qui représente un grand angle de pince.

Les angles pseudo-trans montre une disposition normale du ligand allylique :

C(2)-Pd(1)-P(1) 133.2(1)

C(3)-Pd(1)-P(1) 157.7(1)

I-c Mise en évidence de la réversibilité de l'addition oxydante

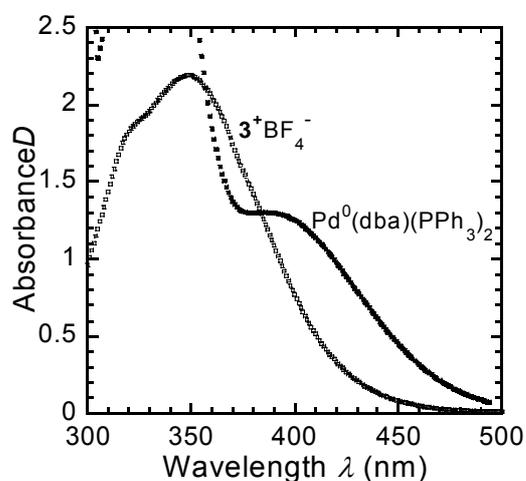
Par RMN

Pour prouver la réversibilité de cette étape, on peut faire réagir le complexe cationique **3** avec OAc^- et dba. On place le complexe **3** à une concentration de 20mM dans un tube RMN contenant du DMF avec 10% d'acétone- d_6 . On y ajoute un équivalent de $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ et deux équivalents de dba. Cette réaction a été suivie par RMN du phosphore. Le signal correspondant à **3** a disparu et deux larges signaux à 26.7 et 24.8 ppm correspondants à $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ sont apparus.

Ainsi l'ion acétate réagit avec le complexe cationique **3** pour reformer le palladium(0) qui est capturé par le dba. L'addition oxydante est donc nécessairement réversible d'après le principe de microréversibilité.

Par UV

Le complexe **3** absorbe à $\lambda_{\text{max}} = 350 \text{ nm}$. La même réaction a donc pu être suivie par UV avec une concentration de 1mM. Après l'ajout d'un équivalent de $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ et de deux équivalents de dba, la bande d'absorption du complexe **3** disparaît et une autre correspondant à $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ apparaît simultanément à $\lambda_{\text{max}} = 395 \text{ nm}$.



Grphe A-I-1 : Mesure de l'absorbance dans le DMF à 25°C, dans une cuve de 1 mm de : $[(\eta^3\text{-PhCH-CH-CHPh})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+, \text{BF}_4^-$ (**3**⁺, BF_4^-) (1 mM) et $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ formé par addition de 1 équiv. de $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ et 2 équiv. de dba à une solution de **3**⁺, BF_4^- (1 mM).

I-d L'addition oxydante se produit en deux étapes successives

Etude par RMN

Cette fois-ci la réaction a été réalisée dans l'autre sens et suivie par RMN du phosphore. Une solution de $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ (20 mM) est réalisée dans l'acétone- d_6 88 équivalents d'acétate allylique **1** y sont ajoutés. Après une heure, les deux larges signaux correspondants à $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ sont toujours observés à 25.4 et 27.3 ppm. Deux nouveaux doublets de même intégration sont apparus à 24.97 (d, $J_{\text{pp}} = 23$ Hz, 1P) et 24.61 ppm (d, $J_{\text{pp}} = 23$ Hz, 1P). Après une nuit $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ a quasiment disparu, les signaux des doublets sont plus importants et un signal large apparaît à 27.8 près du pic à 27.5 ppm de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$. Ce signal, qui correspond au complexe cationique **3**, augmente après à nouveau 10h alors que les deux doublets sont plus petits. Ce qui signifie que la réaction de **1** avec $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ donne le complexe **3** en passant par la formation d'un intermédiaire ayant deux phosphines non équivalentes. Le complexe cationique **3** n'est jamais observé seul. Ces observations sont en accord avec le mécanisme proposé en introduction dans le schéma A-I-1.

Caractérisation de l'intermédiaire **2** ($\eta^2\text{-PhCH=CH-CH(Ph)-OAc}$) $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$

Par RMN

Le complexe cationique **3** se forme lentement. La constante k_2 est donc très faible (cf. Schéma A-I-1). L'intermédiaire **2** : ($\eta^2\text{-PhCH=CH-CH(Ph)-OAc}$) $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$ a le temps de s'accumuler. Il devient détectable en RMN du phosphore : (24.97 (d, $J_{\text{pp}} = 23$ Hz, 1P) et 24.61 ppm (d, $J_{\text{pp}} = 23$ Hz, 1P)

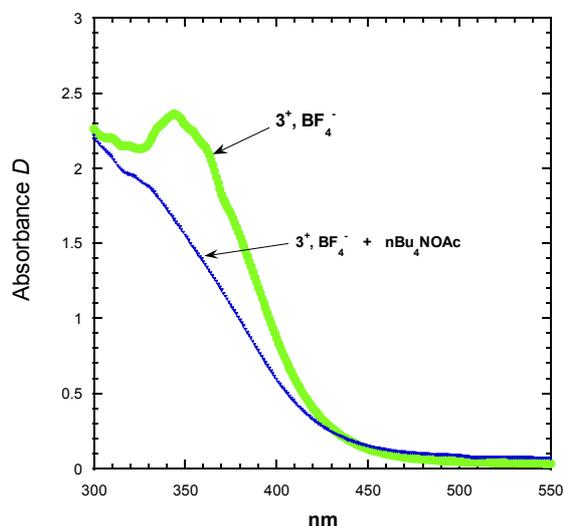
A notre connaissance, c'est la première fois qu'un complexe dans lequel le palladium est complexé à la double liaison d'un carboxylate allylique est caractérisé. Seul un complexe du palladium(0) lié à la double liaison d'un produit final avait été caractérisé auparavant.^[7] Cependant il n'a pas pu être caractérisé par RMN du proton car l'expérience a été faite avec un grand excès d'acétate allylique **1** par rapport à $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$. Comme le complexe intermédiaire **2** est formé à la même concentration que le complexe de palladium (0), ses signaux ne sont pas détectables.

Par UV

Pour un équilibre $A \rightarrow B$, si pour une longueur d'onde donnée A et B ont le même ϵ les courbes se croiseront en un point isobestique. En effet à l'équilibre pour une longueur d'onde donnée : $\epsilon_{\text{BCA}} l = \epsilon_{\text{BCB}} l$, et si $\epsilon_{\text{A}} = \epsilon_{\text{B}}$ alors $D_{\text{A}} = D_{\text{B}}$. Les courbes se croisent toutes au même point.

Un point isobestique apparaît lorsque $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ réagit avec n équivalents de 1,3-diphénylacétoxypropène, entre les courbes obtenues pour $n=18,5$ et $n=53,5$. Ce qui met en évidence l'équilibre entre l'intermédiaire **2** et le complexe cationique **3**.

En faisant réagir le complexe cationique (avec comme contre anion BF_4^-) avec un équivalent d'acétate de tétrabutylammonium, on voit apparaître une absorption correspondant à l'intermédiaire η^2 -allylique **2**. (cf. **graphe A-I-2**)



Grphe A-I-2 : Mesure de l'absorption du complexe cationique π -allylique seul : $[\eta^3\text{-}(\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CHPh})(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2)]^+ [\text{BF}_4^-]$ dans le DMF à 25°C. Puis 1 équivalent de $n\text{-Bu}_4\text{NOAc}$ est ajouté. L'intermédiaire **2** ($\eta^2\text{-PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})\text{-OAcPd}^0(\text{PPh}_3)_2$) apparaît vers 350 nm.

L'étape d'ionisation est donc réversible. La conversion a lieu en quelques secondes. La constante k_{-2} est relativement grande et par conséquent difficilement mesurable dans les conditions habituelles.

I-e- L'étape de complexation

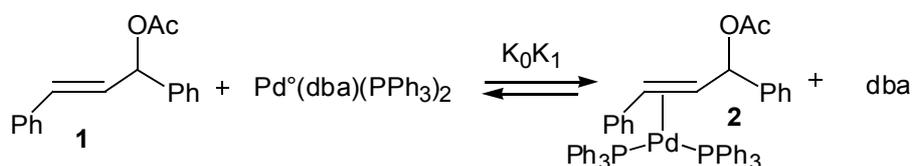
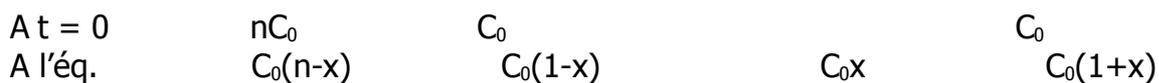


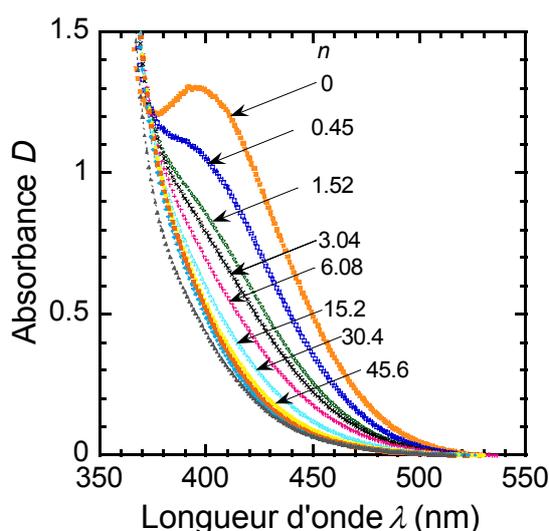
Schéma 4



Etude par UV

- Thermodynamique

Comme nous l'avons vu, $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ absorbe à $\lambda_{\text{max}} = 395 \text{ nm}$.^[8] Sa disparition peut donc être suivie par UV. Lors de l'ajout successif de n équivalents de **1**, le complexe de palladium (0) disparaît pour atteindre un équilibre rapidement (cf. **graphe A-I-3**). En effet chaque courbe est obtenue pour une valeur de n donnée après ajout puis mélange. L'absorbance reste constante tant qu'un autre ajout de **1** n'a pas été fait.



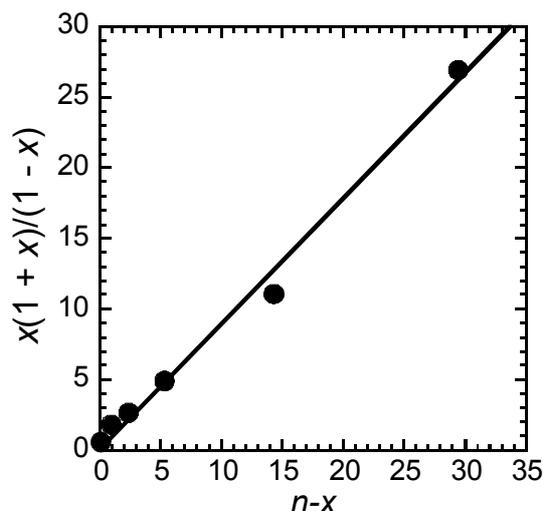
Grphe A-I-3 : Mesures de l'absorption de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ dans le DMF à 25°C. $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ est formé *in situ* à partir de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ à 10^{-3} M et PPh_3 à $2 \times 10^{-3} \text{ M}$. n représente le nombre total de $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$ ajoutés.

Cette expérience montre que $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ et l'acétate allylique **1** sont engagés dans un équilibre avec le complexe intermédiaire **2** et que l'on déplace cet équilibre par ajouts successifs de **1**. La RMN a montré que la formation du complexe cationique **3** à partir de **2** était lente, aussi cette étape peut être négligée pour la durée de l'expérience.

A partir des données du **graphe A-I-3**, on obtient la valeur de $x = (D_0 - D_n) / (D_0 - D_{\text{inf}})$.
Où D_0 = absorbance initiale de $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$; D_n : absorbance à 425 nm de $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ en présence de n équivalents de **1** quand l'équilibre est complètement établi; D_{inf} : absorbance résiduelle lorsque l'équilibre est complètement déplacé vers la droite.

On a $K_0K_1 = \frac{[\mathbf{2}][\text{dba}]}{[\mathbf{1}][\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2]} = \frac{x(1+x)}{(n-x)(1-x)}$

La pente de la droite obtenue en portant $x(1+x)/(1-x)$ en fonction de $(n-x)$ donne la valeur de K_0K_1 :



Grphe A-I-4 : Détermination de la constante globale d'équilibre K_0K_1 de l'addition oxydante de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ sur $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CHPh}-\text{OAc}$ à partir des données du Graphe 3. Tracé de $x(1+x)/(n-x)$ en fonction de $(1-x)$. $x=(D_0-D_n)/(D_0-D_{\text{inf}})$ mesuré lorsque l'équilibre est établi. D_0 représente l'absorption de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ à 10^{-3}M , D_n l'absorption pour n équivalents de $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CHPh}-\text{OAc}$ ajoutés.

On obtient $K_0K_1= 0.19$ (DMF, 25 °C)

- Cinétique

Pour pouvoir étudier la cinétique de cette étape, on rend la réaction irréversible et on la place en pseudo-premier ordre. Un grand excès de **1** est donc utilisé : $[\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2] = C_0 = 0.99 \text{ mM}$ et $[\mathbf{1}] = nC_0 > 0.03 \text{ M}$. Ainsi on se trouve dans des conditions irréversibles. On suit la disparition de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ par UV en fonction du temps. Etant donné que la concentration en dba change au cours du temps l'équation cinétique est plus complexe que pour un simple pseudo-premier ordre , on a :

$$2\ln x - x + 1 = -K_0k_1[\mathbf{1}]t/C_0 = -k_{\text{exp}}t = k_1^{\text{app}}[\mathbf{1}]t$$

Avec x étant la fraction molaire de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ qui n'a pas réagi, alors $x = (D_n - D_{\text{inf}})/(D_0 - D_{\text{inf}})$, $k_{\text{exp}} = K_0k_1[\mathbf{1}]/C_0$ et $k_1^{\text{app}} = K_0k_1/C_0$

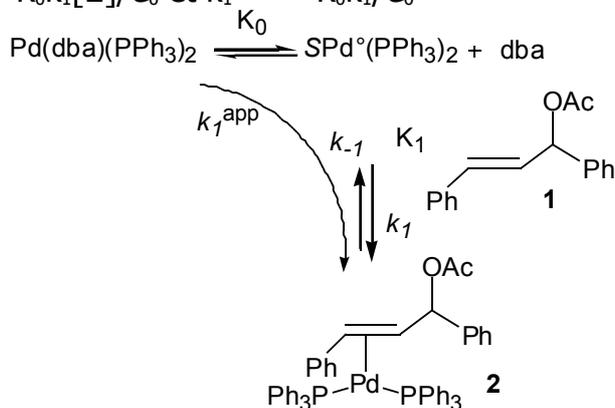
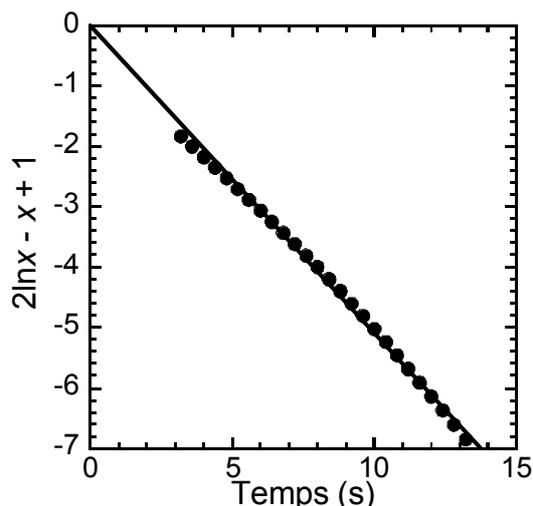
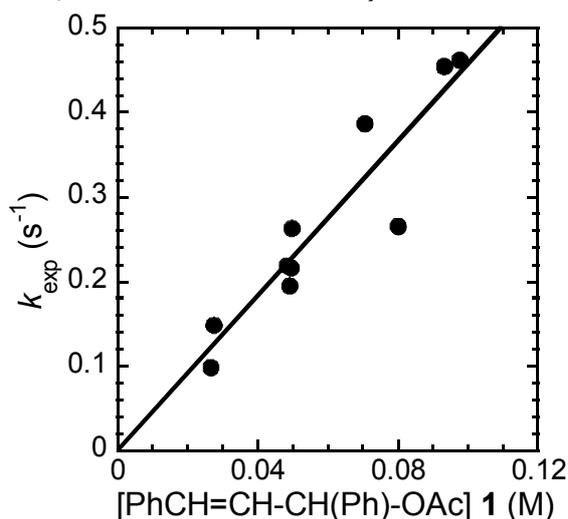


Schéma A-I-5



Grphe A-I-5 : Cinétique de l'étape de complexation (cf. k_1^{app} du **Schéma A-I-5**) suivi par UV dans le DMF à 25°C. Réaction entre $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ ($C_0 = 1 \text{ mM}$) (formé in situ à partir de $\text{Pd}^0(\text{dba})_2$ (1 mM) et PPh_3 (2 mM)) avec $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$ (94.3 mM). Variation de $2\ln x - x + 1$ en fonction du temps (x étant la fraction molaire de $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ qui n'a pas réagi : $x = (D_n - D_{inf}) / (D_0 - D_{inf})$ (D_0 : absorbance initiale de $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$, D_n : absorbance de $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ à l'instant t , D_{inf} : absorbance résiduelle à la fin de l'étape de complexation) $2\ln x - x + 1 = -k_{exp}t$.

On obtient une droite, l'hypothèse sur l'ordre en 1 en palladium est ainsi confirmée. La pente du **grphe A-I-5** nous donne la valeur de k_{exp} . L'expérience a été réalisée pour différentes valeurs de n . Puis on trace k_{exp} en fonction de la concentration en $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$. On obtient une droite, l'ordre en $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$ **1** est donc de 1. La pente nous donne la valeur de $k_1^{app} = 4.5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ dont on déduit la valeur de $K_0k_1 = 4.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. De plus on peut calculer la valeur de k_{-1} à partir de K_0K_1 (**Tableau A-I-3**, entrée 2, donné en conclusion)



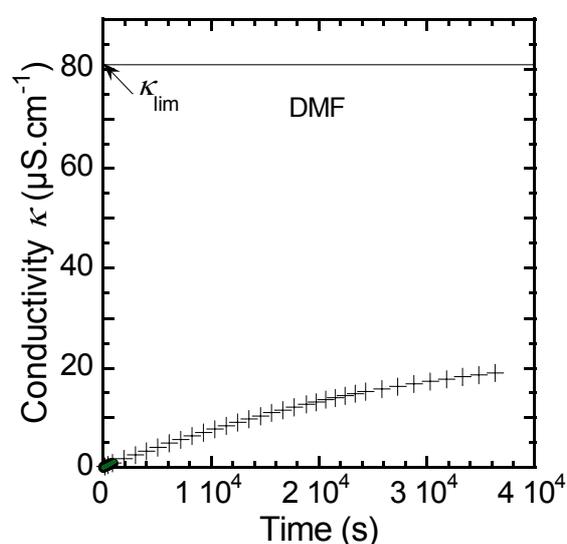
Grphe A-I-6 : Cinétique de l'étape de complexation (Cf. k_1^{app} dans le **Schéma A-I-5**) suivie par UV dans le DMF à 25°C. Détermination de l'ordre de la réaction en $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$: variation de k_{exp} en fonction de la concentration en $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$. $k_{exp} = K_0k_1[\mathbf{1}]/C_0$. $k_1^{app} = 4.5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ et $K_0k_1 = 4.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (DMF, 25 °C).

I-f- L'étape d'ionisation

Comme nous l'avons démontré par RMN cette étape est lente. Une étude plus approfondie par conductimétrie permet de suivre plus précisément les cinétiques par rapport à la RMN où le temps nécessaire pour effectuer les spectres est déjà long.

Etude par conductimétrie

La réaction de Pd(dba)(PPh₃)₂ (1 mM) (formé quantitativement à partir de Pd(dba)₂ 1mM et PPh₃ 2mM) avec l'acétate allylique **1** (86 mM) a été analysée par conductimétrie afin de suivre l'évolution de la concentration du complexe cationique **3**.



Grphe A-I-7 : Mesure de la conductivité dans le DMF en fonction du temps de $[(\eta^3\text{-PhCH-CH-CHPh})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+, \text{AcO}^-$ (**3**⁺, AcO^-) formé lors de la réaction de $\text{PhCH}=\text{CH-CH}(\text{Ph})\text{-OAc}$ (88.6 mM) (+) et (200 mM) (.) avec Pd⁰(dba)(PPh₃)₂ (1 mM) formé in situ à partir de Pd⁰(dba)₂ (1 mM) et PPh₃ (2 mM) à 25 °C. K_{lim} représente la conductivité théorique de **3**⁺, AcO^- (1 mM) dans le DMF à 25 °C.

La conductivité augmente lentement avec le temps sans jamais se stabiliser et n'atteint jamais la valeur limite $K_{lim} = 81 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ correspondant à une concentration de **3**⁺, OAc^- égale à 10^{-3} M dans le DMF, c'est à dire pour une réaction d'ionisation quantitative.

La valeur théorique de K_{lim} a été calculée à partir des mesures de la conductivité de nBu₄NOAc à une concentration de 1mM dans le DMF : $K_1 = 66.7 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$; celle d'une solution de **3**⁺, BF_4^- dans le DMF à une concentration de 1mM : $K_2 = 102 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$; celle d'une solution de nBu₄NBF₄ dans le DMF à une concentration de 1mM : $K_3 = 78 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$. En effet la conservation de la matière donne $K_{lim} = K_2 + K_1 - K_3 = 81 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (K_{lim} du **grphe A-I-7**).

Dans les conditions de l'expérience, nous savons d'après l'étude par UV faite ci-dessus, que l'étape de complexation est irréversible.

De plus la réaction du complexe cationique $\mathbf{3}^+$, BF_4^- (1 mM) avec OAc^- (1 mM) est très rapide. Par conséquent $k_{-2}[\text{OAc}] > k_2$ (cf. **schéma A-I-1**) et à cette concentration on ne peut pas observer le complexe cationique seul puisqu'il réagit immédiatement avec l'anion OAc^- .

Ce qui signifie que la réaction que nous étudions est nécessairement un équilibre partiel :

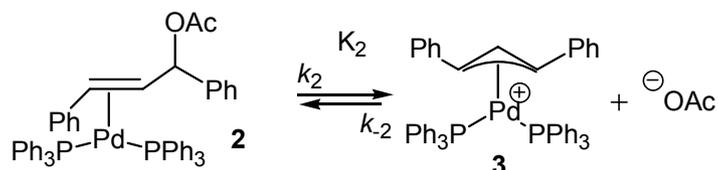


Schéma A-I-6

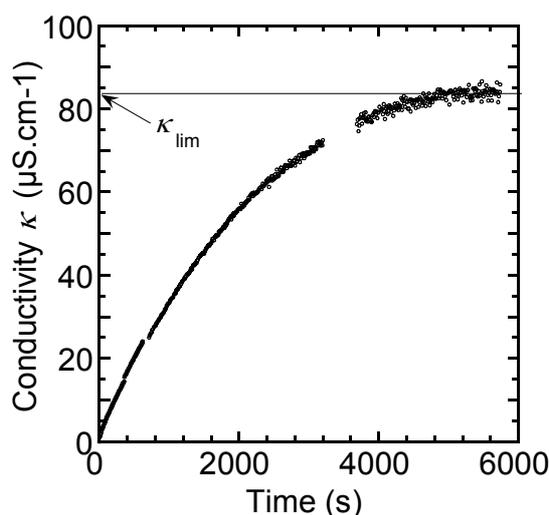
Cinétique

Au début de la réaction, la concentration en ion acétate est très faible ($\ll 1$ mM) donc $k_{-2}[\text{OAc}]$ peut être négligé devant k_2 . Aussi la valeur de k_2 peut être déterminée à partir de la pente à l'origine de la courbe du **graphe A-I-7** : $k_2 = 1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

La même expérience a été reproduite pour plusieurs concentrations de **1**. k_2 ne dépend pas de la concentration de **1** ce qui signifie que l'ordre de **1** est zéro pour l'étape d'ionisation. Ceci est en accord avec le mécanisme postulé sur le **schéma A-I-7**.

La réaction inverse étant trop rapide k_{-2} n'a pas pu être mesurée.

L'acétonitrile est un solvant très utilisé dans les réactions catalytiques. Aussi la même expérience a été faite avec ce solvant avec une concentration en **1** de 46 mM :

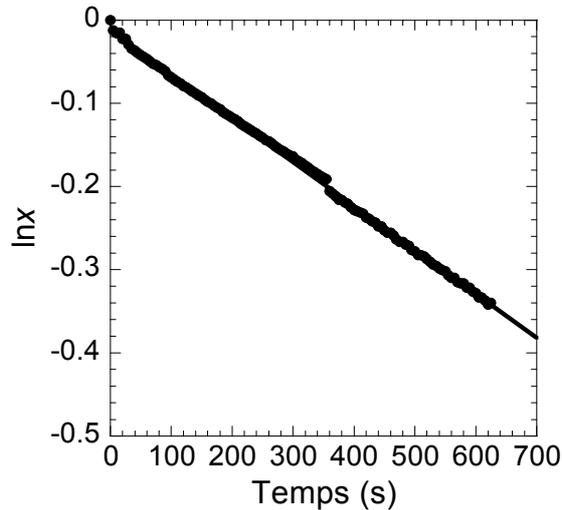


Grphe A-I-8 : Cinétique de l'étape d'ionisation dans l'acétonitrile à 25 °C. Mesure de la conductivité en fonction du temps de $[(\eta^3\text{-PhCH=CH-CHPh})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+, \text{AcO}^-$ ($\mathbf{3}^+$, AcO^-) formé lors de la réaction de $\text{PhCH=CH-CH(Ph)-OAc}$ (46 mM) avec $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ (1 mM) formé in situ à partir de $\text{Pd}^0(\text{dba})_2$ (1 mM) et PPh_3 (2 mM) à 25 °C. $\kappa_{\text{lim}} = 83 \mu\text{S.cm}^{-1}$ est la conductivité théorique de $\mathbf{3}^+, \text{AcO}^-$ (1 mM) dans l'acétonitrile à 25 °C (déterminée comme pour le DMF, cf. ci-dessus).

La valeur de K_{lim} a été calculée par la même méthode que celle décrite dans le cas du DMF.

On remarque que l'ionisation est plus rapide que dans le DMF et que la valeur limite est atteinte pendant la durée de l'expérience. On peut donc calculer la valeur de k_2 à partir des données du **graphe A-I-8** et de l'équation cinétique suivante :

$$\ln x = -k_2 t$$



Grphe A-I-9 : Courbe de $\ln x$ en fonction du temps ($x = (K_{lim} - \tilde{K})/K_{lim}$ où K est la conductivité à t et K_{lim} : la conductivité finale). $\ln x = -k_2 t$.

On obtient $k_2 = 5.3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (acétonitrile, 25 °C)

En résumé, l'espèce active $\text{SPd}^0(\text{PPh}_3)_2$ formée à partir du précurseur de palladium(0) $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ réagit avec **1**. Cette réaction réversible est formée de deux équilibres successifs. La première étape, la plus rapide, étant l'étape de complexation du palladium(0) à la double liaison du substrat allylique **1** pour former **2**. La deuxième étape, plus lente, est l'ionisation du complexe **2** formé précédemment. (**Schéma A-I-7**)

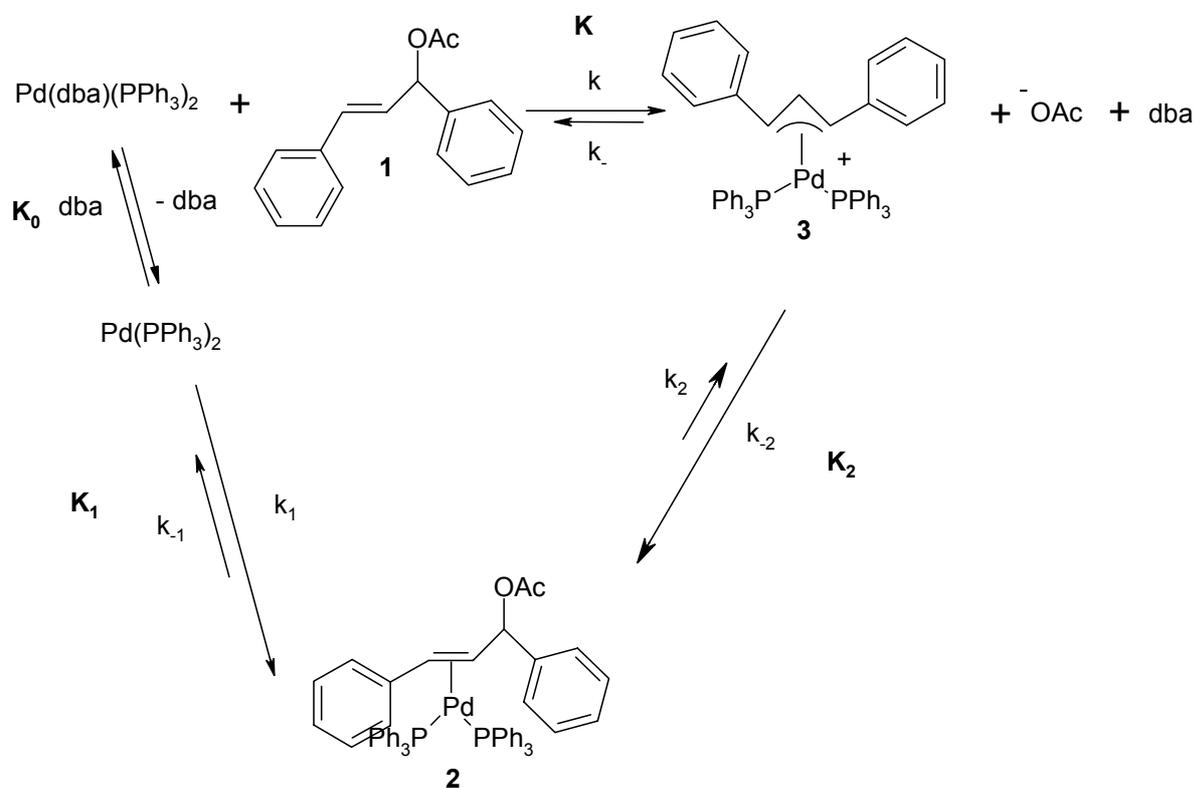


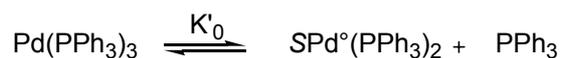
Schéma A-I-7

II- Etude de la réaction de (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène avec le précurseur de Palladium(0) : $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$

II-a- L'espèce catalytique active :

Elle est la même que pour $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$.

En solution $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ est majoritairement sous la forme $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$, puis une autre phosphine est libérée pour former $\text{SPd}^0(\text{PPh}_3)_2$: ^[9]



II-b- Le complexe cationique **3**

L'espèce active étant la même, on forme le même complexe cationique à partir de la réaction de **1** avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Ce complexe a déjà été décrit dans la partie I-b. (cf. **schéma A-I-6**)

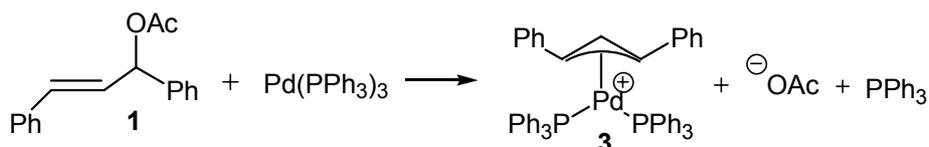


Schéma A-I-8

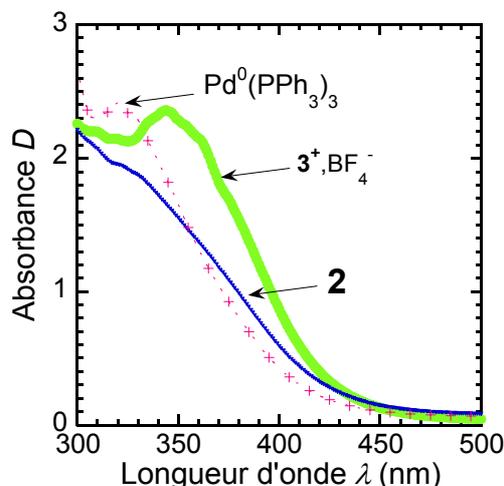
II-c Mise en évidence de la réversibilité de la réaction

Par RMN

Lorsqu'on fait réagir le complexe cationique **3** en solution dans l'acétone- d_6 avec un équivalent d'acétate de tétrabutylammonium et deux équivalents de phosphine, un large signal vers 10.6 ppm apparaît en RMN du ^{31}P . Ce signal caractérise l'équilibre entre $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ et $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$.^[10]

Par UV

Au complexe cationique **3** ($\lambda=350$ nm) en solution dans le DMF, on ajoute six équivalents de $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ et trois équivalents de PPh_3 . La bande d'absorption de **3** disparaît pour laisser apparaître celle de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ à $\lambda=320$ nm.



Graphé A-I-10 : Mesure de l'absorption du complexe cationique π -allylique seul : $[\eta^3\text{-}(\text{PhCH-CH-CHPh})(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2)]^+ [\text{BF}_4^-]$ dans le DMF à 25°C.

(triangle plein) : 6 équiv. de $n\text{-Bu}_4\text{NOAc}$ sont ajoutés. L'intermédiaire **2** ($\eta^2\text{-PhCH=CH-CH(Ph)-OAc}$)Pd⁰(PPh₃)₂ apparaît vers 350 nm.

(- + -) : Après l'ajout de 3 équiv. de PPh₃.

L'espèce active $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$ étant la même que dans le cas précédent ($\text{Pd}(\text{dba})_2 + 2 \text{PPh}_3$), l'addition oxydante se produit également en deux étapes successives (**schéma A-I-9**)

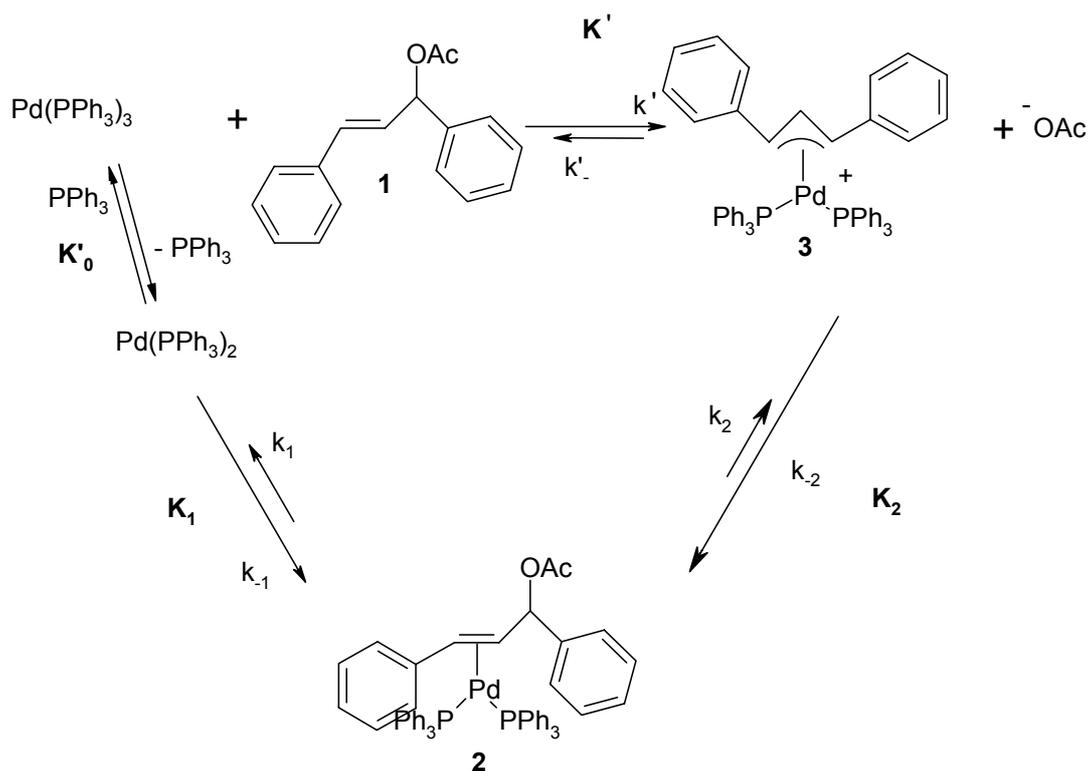


Schéma A-I-9

La réaction a été suivie par RMN du phosphore ce qui a permis de caractériser à nouveau l'intermédiaire **2** :

Caractérisation de l'intermédiaire **2** ($\eta^2\text{-PhCH=CH-CH(Ph)-OAc}$) $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$

Par RMN

Une solution de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2×10^{-2} M) est réalisée dans l'acétone- d_6 . 22 équivalents de **1** sont ajoutés. Deux doublets apparaissent en RMN du phosphore à 24.8 et 24.7 ppm. On retrouve donc les pics observés avec $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$. Cela confirme qu'il s'agit du complexe intermédiaire **2**. Le signal du complexe **3** apparaît après plus d'une journée. L'étape d'ionisation est très lente ; le complexe intermédiaire a le temps de s'accumuler et devient détectable par RMN.

II-d- L'étape de complexation

L'étape d'ionisation est la même pour les deux précurseurs de palladium(0). Nous avons vu que celle-ci était beaucoup plus lente que l'étape de complexation. Elle peut donc être négligée dans les conditions de notre expérience.

Thermodynamique

L'étape de complexation a pu être étudiée par UV en suivant la disparition de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ ($\lambda=320$ nm) lors de l'ajout de différents équivalents de **1** ajoutés.^[11] On constate que l'absorbance de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$ n'atteint jamais la valeur résiduelle qui devrait correspondre à la disparition totale de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$. Ceci est dû au fait que le

complexe intermédiaire **2** absorbe en UV à $\lambda_{\max} = 350$ nm. (cf. **graphe A-I-11**) On a donc caractérisé le complexe intermédiaire **2** par spectroscopie UV en plus de la RMN.

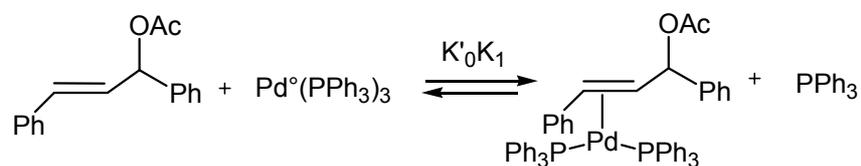
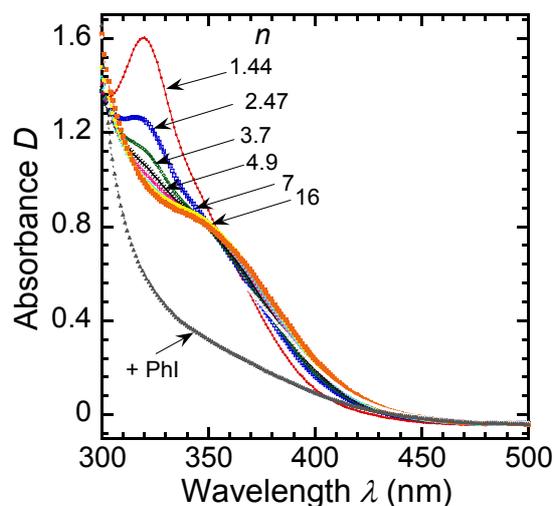
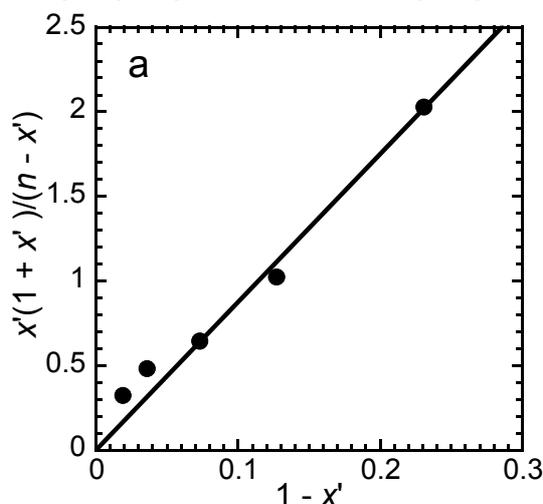


Schéma A-I-10



Grphe A-I-11 : Spectroscopie UV faite dans le DMF dans une cellule de longueur 1 mm à 25 °C. $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ (1 mM) après des ajouts successifs de $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$ (n est le nombre total d'équivalents ajoutés). PhI (50 equiv.) a été ajouté à la fin de la réaction comme indiqué par la flèche pour observer l'absorbance résiduelle correspondant à la disparition totale du complexe initial $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$.

Les données du **graphe A-I-11** nous permettent de calculer $K'_0K_1 = \frac{[\mathbf{3}][\text{PPh}_3]}{[\mathbf{1}][\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3]} = \frac{x'(1+x')}{[(n-x')(1-x)]}$, grâce à la pente de la droite obtenue en portant $\frac{x'(1+x')}{(n-x')}$ en fonction de $(1-x')$.



Grphe A-I-12 : Détermination de la constante d'équilibre K'_0K_1 de l'étape de complexation (Cf. **Schéma A-I-10**) grâce aux données UV du **graphe A-I-11**. $K'_0K_1 = \frac{x'(1+x')}{(n-x')(1-x)}$ où $x' = \frac{(D_0 - D_n)}{(D_0 - D_{\text{inf}})}$ (D_0 : absorbance initiale de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$; D_n : absorbance de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$ en présence de n équiv. de **1** quand l'équilibre est complètement établi ; D_{inf} : absorbance résiduelle quand l'équilibre est complètement déplacé vers la droite : $n = 16$)

On obtient $K'_0K_1 = 8.7$ (DMF, 25 °C). Ayant la valeur de K_0K_1 calculée pour $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$; nous pouvons comparer l'efficacité des deux précurseurs : $K'_0/K_0 = 9.6$ (DMF, 25 °C). Ce qui signifie que la concentration en espèce active $\text{SPd}^0(\text{PPh}_3)_2$ est environ 10 fois plus importante avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ qu'avec $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ pour la même concentration initiale.

Cette observation avait déjà été faite au sein du laboratoire lors d'une étude par voltamétrie cyclique de l'addition oxydante de ces deux précurseurs avec PhI. ^[12] $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ réagit 8.6 fois plus vite avec PhI que $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ dans le DMF à 20°C, ce qui est compatible avec notre résultat compte tenu de l'écart de température entre les deux séries d'expériences. Cela confirme la validité de notre démarche.

Cinétique : Détermination de k_1^{app}

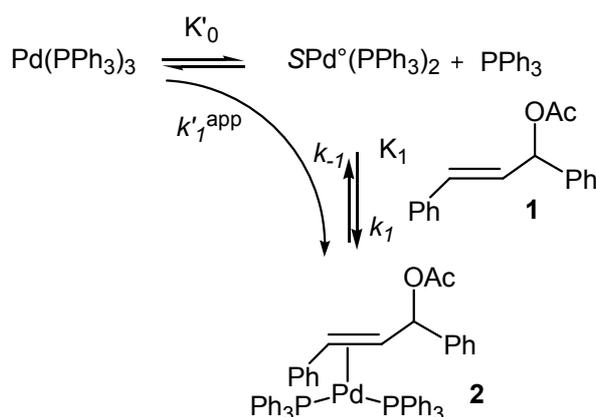


Schéma A-I-11

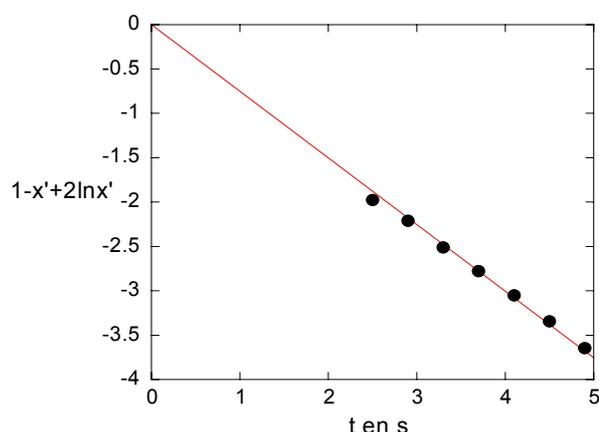
Un grand excès de **1** est utilisé pour être dans des conditions irréversibles :

$nC_0 > 0.015 \text{ M}$ et $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3 = C_0 = 1 \text{ mM}$. On suit la disparition de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ à $\lambda = 320 \text{ nm}$ par UV en fonction du temps. Du fait de la libération de PPh_3 au cours de la réaction, l'équation cinétique permettant d'obtenir la valeur de k_1^{app} et $K'_0 k_1$ est la suivante :

$$2\ln x' - x' + 1 = -K'_0 k_1 [\mathbf{1}] t / C_0 = -k_{\text{exp}} t = k_1^{\text{app}} [\mathbf{1}] t$$

Avec x' la fraction molaire de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ qui n'a pas réagi alors $x' = (D_n - D_{\text{inf}}) / (D_0 - D_{\text{inf}})$, $k_{\text{exp}} = K'_0 k_1 [\mathbf{1}] / C_0$ et $k_1^{\text{app}} = k_{\text{exp}} / [\mathbf{1}]$

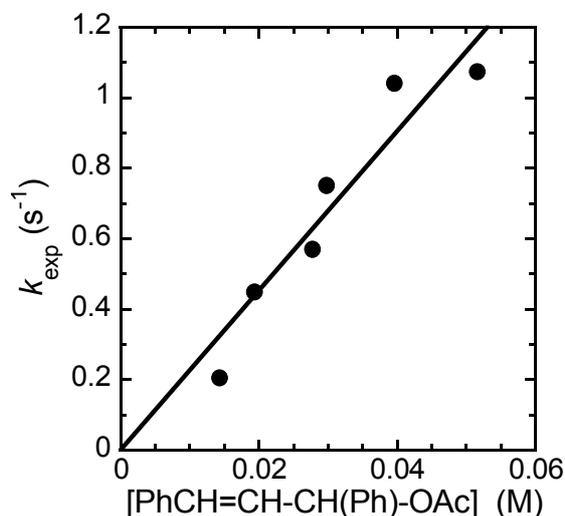
On trace $2\ln x' - x' + 1$ en fonction du temps. La pente nous donne la valeur de k_{exp} pour la valeur de n considérée.



Graphe A-I-13 : Cinétique de l'étape de complexation (cf. k_1^{app} du **Schéma A-I-11**) suivi par UV dans le DMF à 25°C. Réaction entre $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$ ($C_0 = 1 \text{ mM}$) (formé in situ à partir de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$) avec $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$ (27.3 mM). Courbe de $2\ln x' - x' + 1$ en fonction du temps (x étant la fraction molaire de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$ qui n'a pas réagi : $x' = (D_n - D_{\text{inf}}) / (D_0 - D_{\text{inf}})$ (D_0 : absorbance initiale de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$, D_n : absorbance de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$ à l'instant t , D_{inf} : absorbance résiduelle à la fin de l'étape de complexation) $2\ln x' - x' + 1 = -k_{\text{exp}} t$.

Pour $n = 27.3$, $k_{\text{exp}} = 0.75 \text{ s}^{-1}$

Cette expérience a été réalisée pour différents excès n de **1**. Ce qui nous permet de déterminer l'ordre en **1** pour l'étape de complexation en traçant k_{exp} en fonction de la concentration en $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$:



Grphe A-I-14 : Cinétique de l'étape de complexation (**Schéma A-I-11**). Détermination de l'ordre de réaction en $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$: courbe de k_{exp} en fonction de la concentration en $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$. $k_{\text{exp}} = K'_0 k_1 [\mathbf{1}] / C_0$. $k_1^{\text{app}} = 23 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ et $K'_0 k_1 = 23 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (DMF, 25 °C).

On obtient une droite passant par zéro, ce qui signifie que l'ordre en $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$ est de 1. Ceci est en accord avec le mécanisme indiqué dans le **schéma A-I-11**.

De plus la pente nous donne la valeur de $k_1^{\text{app}} = 23 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ dont on déduit la valeur de $K'_0 k_1 = 2.3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (cf. **tableau A-I-3**, entrée 1)

II-e- L'étape d'ionisation

L'espèce active $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)_2$ étant la même, on forme le même complexe intermédiaire **2** et pour les deux précurseurs de palladium(0), l'étape d'ionisation est la même :

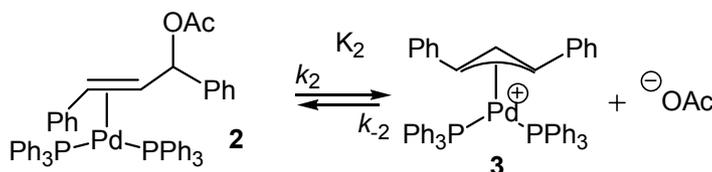


Schéma A-I-12

Nous avons déjà calculé $k_2 = 1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ (cf. I-f et **tableau A-I-3** entrée 1 et 2). Il est établi que cette étape est plus lente que l'étape globale de complexation et qu'elle est l'étape cinétiquement déterminante :

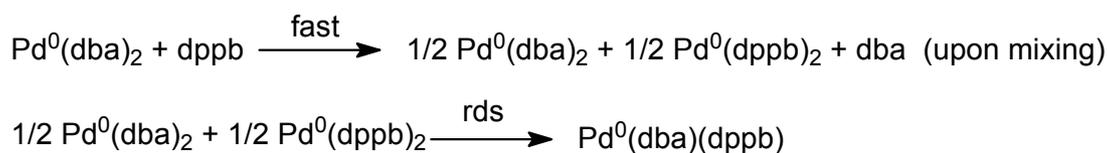
$$k_1^{\text{app}}[\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}] > k_2 \text{ dès que } [\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}] > 4 \mu\text{M}$$

Pour compléter cette étude nous avons utilisé un précurseur de palladium(0) associé à des phosphines bidentées généré à partir de $\text{Pd}(\text{dba})_2$.

III- Etude de la réaction de (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène avec le précurseur de Palladium(0) : $\text{Pd}^0(\text{dba})_2 + (\text{dppb})$

III-a-L'espèce active :

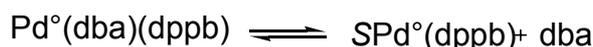
La formation du complexe de palladium(0) $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{dppb})$ à partir de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et un équivalent de dppb est quantitative mais lente (45 min.). En effet, un premier complexe intermédiaire $\text{Pd}^0(\text{dppb})_2$ est formé puis il réagit lentement avec $\text{Pd}(\text{dba})_2$ pour former le complexe attendu : ^[13]



Mécanisme de formation de $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{dppb})$

Schéma A-I-13

Puis le dba est libéré pour former partiellement l'espèce active $\text{SPd}^0(\text{dppb}) + \text{dba}$.



III-b- Le complexe cationique 5

Il a été synthétisé avec BF_4^- comme contre-anion par la même méthode que celle utilisée pour le complexe **3** associé à PPh_3 . ^[7]

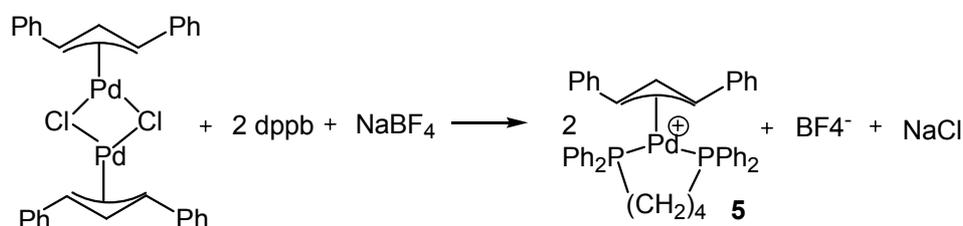


Schéma A-I-14

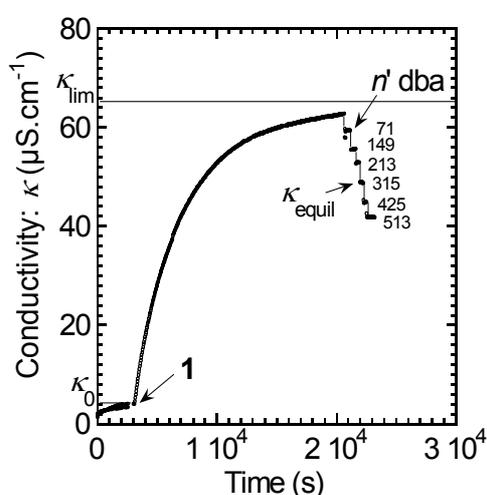
En RMN du phosphore ce complexe **5** est caractérisé par un singulet à 23.14 ppm.

III-c Mise en évidence de la réversibilité de l'addition oxydante

Par conductimétrie

La formation du complexe cationique **5** à partir de $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{dppb})$ et de **1** a été suivie par conductimétrie dans le DMF, à 30°C ; après l'ajout de 32.1 équivalents de **1** à une solution de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{dppb})$ ($C_0 = 1\text{mM}$) formé quantitativement à partir de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1mM) et dppb (1mM).

La conductivité augmente avec le temps jusqu'à atteindre une valeur très proche de la valeur correspondant à $\kappa_{\text{lim}} = 65 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ($t > 20000 \text{ s.}$) Lorsque l'on ajoute successivement n' équivalents de dba, la conductivité diminue. Cela correspond à la diminution de la concentration en complexe cationique **5**. Cela indique à nouveau que la réaction est réversible, comme dans le cas du ligand PPh_3 .



Grphe A-I-15 : Mesure de la conductivité dans le DMF en fonction du temps de $[(\eta^3\text{-PhCH-CH-CHPh})\text{Pd}(\text{dppb})]^+\text{,AcO}^-$ (**5**⁺, AcO^-) généré lors de la réaction de $\text{PhCH=CH-CH(Ph)-OAc}$ (32.1 mM) avec $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{dppb})$ (1 mM) formé in situ par la réaction de $\text{Pd}^0(\text{dba})_2$ (1 mM) et dppb (1 mM) à 30°C . Lorsque la réaction était presque terminée ($t = 20\ 000 \text{ s}$), dba a été ajouté successivement (n' est le nombre total d'équivalents de dba ajoutés). κ_{lim} est la conductivité de **5**⁺, AcO^- (1 mM) dans le DMF à 30°C , déterminée à partir de la cinétique de l'étape d'ionisation. ^[14]

III-d L'addition oxydante se produit en deux étapes successives

Etude par RMN

Dans un premier temps on forme le complexe de palladium(0) Pd(dba)(dppb) dans le DMF contenant 10% d'acétone- d_6 . La réaction est suivie par RMN du phosphore : le singulet à 28.91 ppm correspondant à Pd(dppb) $_2$ disparaît progressivement pour laisser apparaître deux larges singlets à 20.6 et 17.7 ppm correspondants à Pd(dba)(dppb) ^[13]

On ajoute 69 équivalents de **1**. Deux singlets proches l'un de l'autre apparaissent à 20.66 et 20.44 ppm. Ils ont été attribués au complexe intermédiaire (η^2 -PhCH=CH-CH(Ph)-OAc)Pd⁰(dppb) **6** (cf. schéma A-I-13). En effet celui-ci devrait être caractérisé par deux doublets, cependant ils sont si proches l'un de l'autre que l'effet de toit est accentué et ils apparaissent sous la forme de deux singlets.

Un singlet à 23.14 ppm apparaît également. Ce dernier correspond au complexe cationique **5** cf. III-b qui se forme en partie.

Comme pour les complexes de palladium(0) associés à la monophosphine PPh $_3$, l'addition oxydante a lieu en deux étapes successives réversibles : une étape de complexation pour former le complexe intermédiaire **6** suivie d'une étape d'ionisation. Comme nous venons de le montrer, la réaction globale est réversible

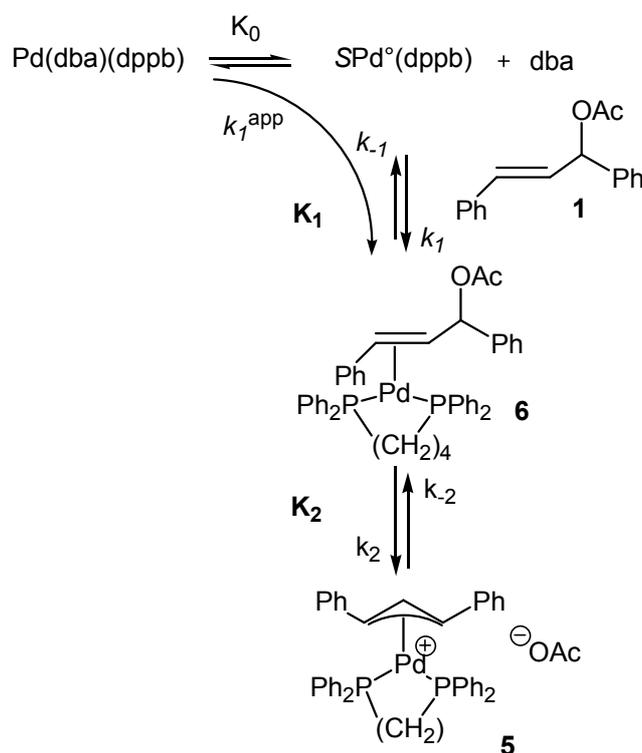


Schéma A-I-15

III-e-L'étape de complexation

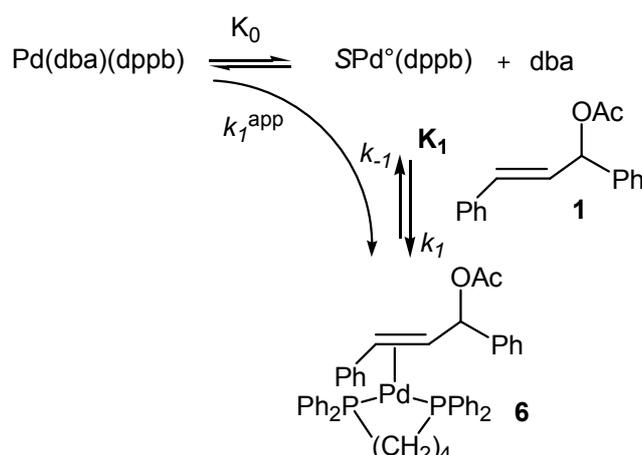
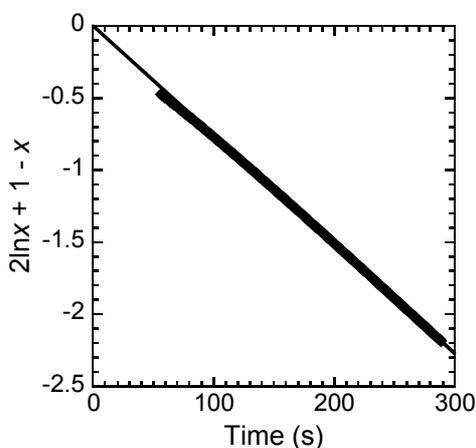


Schéma A-I-16

Cinétique

$\text{Pd}^\circ(\text{dba})(\text{dppb})$ absorbant en UV à $\lambda = 385 \text{ nm}$, cette étape a pu être étudiée par UV. On suit la disparition du complexe de palladium(0) lors de l'ajout d'un excès de n équivalents de **1** de telle sorte que la réaction globale soit irréversible ($n > 10$).

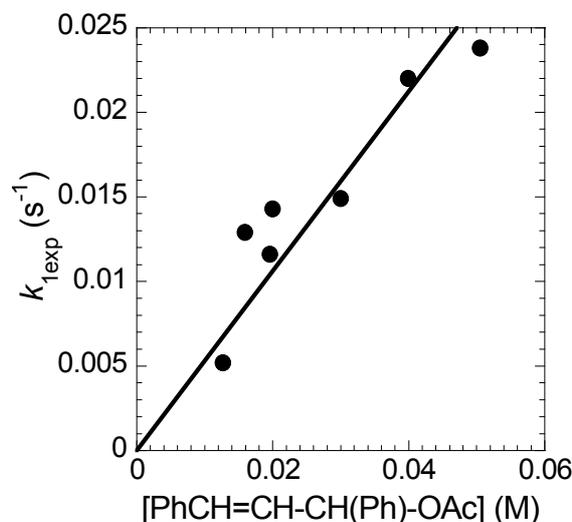
On détermine la valeur de $K_0 k_1$ et k_1^{app} comme dans la partie I-e en exploitant la courbe $2 \ln x - x + 1 = -K_0 k_1 [\mathbf{1}] t / C_0 = -k_{\text{exp}} t = k_1^{\text{app}} [\mathbf{1}] t$



Grphe A-I-16 : Cinétique de la réaction globale de complexation (k_1^{app} du **Schéma A-I-16**) suivie par spectroscopie UV dans le DMF à $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Réaction entre $\text{Pd}^\circ(\text{dba})(\text{dppb})$ ($C_0 = 1 \text{ mM}$) (formé in situ par $\text{Pd}^\circ(\text{dba})_2$ (1 mM) et dppb (1 mM)) avec $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$ (10 mM). Courbe de $2 \ln x - x + 1$ en fonction du temps (x est la fraction molaire de $\text{Pd}^\circ(\text{dba})(\text{dppb})$ qui n'a pas réagi : $x = (D_n - D_\infty) / (D_0 - D_\infty)$ (D_0 : absorbance initiale de $\text{Pd}^\circ(\text{dba})(\text{dppb})$; D_n : absorbance de $\text{Pd}^\circ(\text{dba})(\text{dppb})$ à t ; D_∞ : absorbance résiduelle à la fin de l'étape de complexation). $2 \ln x - x + 1 = -k_{\text{exp}} t$.

Ainsi $k_{\text{exp}} = 7.6 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

L'expérience est reproduite pour différents excès n de **1**. Puis on trace k_{exp} en fonction de la concentration en **1** pour vérifier l'ordre en PhCH=CH-CH(Ph)-OAc **1** :



Grphe A-I-17 : Détermination de l'ordre de réaction en PhCH=CH-CH(Ph)-OAc et de k_1^{app} : courbe de k_{exp} (déterminée comme illustré par le **graphe A-I-16**) en fonction de la concentration en PhCH=CH-CH(Ph)-OAc. $K_{exp} = K_0 k_1 [1] / C_0$.

On obtient une droite passant par zéro, l'ordre en PhCH=CH-CH(Ph)-OAc est bien de 1. Ce qui est en accord avec le mécanisme proposé au **schéma A-I-16**. Et on peut en déduire la valeur de $k_1^{app} = 0.53 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ et $K_0 k_1 = 5.3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (DMF, 25 °C)

III-f- L'étape d'ionisation

Cinétique

Nous avons vu dans la partie III-c que l'expérience du **graphe A-I-15** représentait la formation du complexe cationique **5** à partir du complexe intermédiaire **6**. D'autre part lors d'une autre expérience, 24 équivalents de **1** ont d'abord été ajoutés à une solution de Pd⁰(dba)(dppb) (1mM) ; la conductivité augmente. Mais lors de l'ajout de 10.4 puis 6.4 équivalents de **1** aucun changement n'est observé. Par conséquent la cinétique de formation du complexe cationique **5**⁺,AcO⁻ est indépendante de la concentration en PhCH=CH-CH(Ph)-OAc **1**. Dans les conditions de réaction choisies ici, l'étape d'ionisation est de nouveau plus lente que l'étape de complexation.

L'expérience illustrée par le **graphe A-I-15** n'est pas complètement terminée au bout d'un temps excessivement long, aussi la méthode Guggenheim a été utilisée afin de déterminer la constante de vitesse k_2 ^[15] (cf. **graphe A-I-18**).

La méthode Guggenheim

Elle permet de calculer la valeur de la constante de vitesse d'une réaction d'ordre 1 lorsque l'on ne connaît pas les valeurs initiales et/ou finales de la propriété physique qui nous permet de suivre la réaction. Dans notre cas il s'agit de la conductivité.

On a $(\kappa_{\infty} - \kappa) = (\kappa_{\infty} - \kappa_0) e^{-k_2 t}$ pour une réaction de premier ordre.

Pour un intervalle de temps Δt égal à 16500 s, on prend les mesures de κ à $t_1, t_2, t_3 \dots t_n$. Puis pour $t_1 + \delta t, t_2 + \delta t, t_3 + \delta t \dots t_n + \delta t$, avec $\delta t = 40$ s.

On a alors : $(\kappa_{\infty} - \kappa_n) = (\kappa_{\infty} - \kappa_0) e^{-k_2 t_n}$

Et $(\kappa_{\infty} - \kappa'_n) = (\kappa_{\infty} - \kappa_0) e^{-k_2 (t_n + \delta t)}$

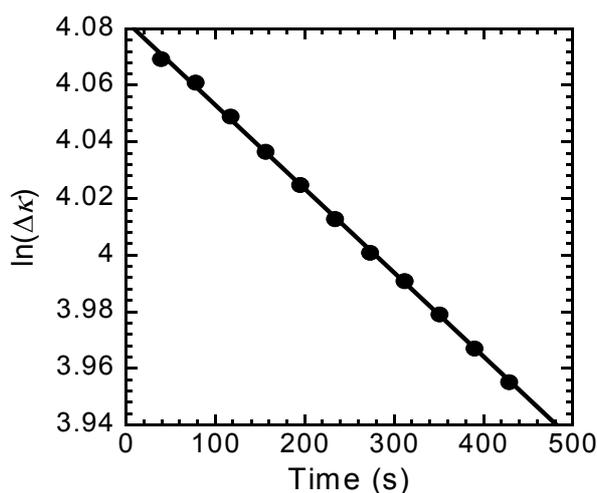
La soustraction des deux expressions donne :

$$(\kappa'_n - \kappa_n) = (\kappa_{\infty} - \kappa_0) [1 - e^{-k_2 \delta t}] e^{-k_2 t_n}$$

Alors $\text{Ln}(\kappa'_n - \kappa_n) = -k_2 t_n + \text{Ln}(\kappa_{\infty} - \kappa_0) + \text{Ln}[1 - e^{-k_2 \delta t}]$

Soit $\text{Ln}(\kappa'_n - \kappa_n) = -k_2 t_n + \text{cste}$ puisque δt est constant.

Ainsi en traçant $\text{Ln}(\kappa'_n - \kappa_n)$ en fonction du temps, obtient une droite dont la pente nous donne la valeur de k_2 .



Graphe A-I-18 : Détermination de la constante de vitesse k_2 de l'étape d'ionisation (**Schéma A-I-15**) à partir des données du **graphe A-I-15** par la méthode Guggenheim. Courbe de $\ln \Delta \kappa$ en fonction du temps : $\ln \Delta \kappa = -k_2 t + A$. $\Delta \kappa$ a été mesuré pour $\Delta t = 16500$ s et chaque $\delta t = 40$ s.

On obtient $k_2 = 3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (DMF, 30 °C). Les expériences ont été faites pour différentes concentrations en PhCH=CH-CH(Ph)-OAc **1** avec la même méthode. La constante de vitesse d'ionisation ne dépend pas de cette concentration. Ce qui est en accord avec le mécanisme postulé au **schéma A-I-15**.

III-g- Etude thermodynamique de l'équilibre global

Nous avons démontré que la réaction de l'acétate allylique **1** avec le complexe de palladium(0) Pd(dba)(dppb) était réversible (cf. partie III-c)

L'exploitation des données du **graphe A-I-15**, où dba a été ajouté, nous permet de déterminer la constante globale d'équilibre $K = K_0 K_1 K_2 = \frac{[5^+][AcO^-][dba]}{[Pd^0(dba)(dppb)][1]}$

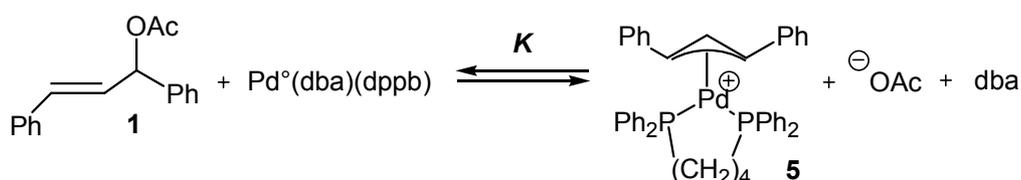
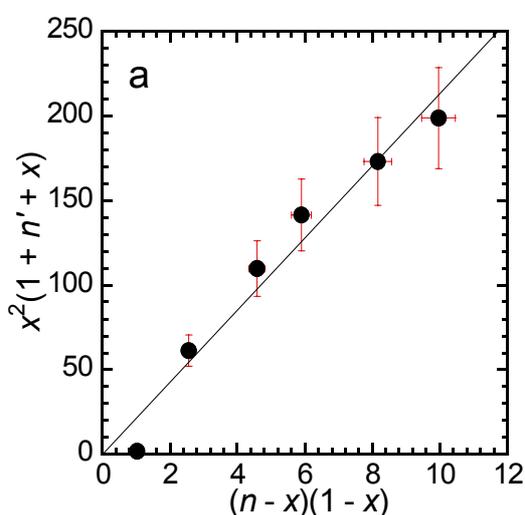


Schéma A-I-17



Grphe A-I-19 : Détermination de la constante d'équilibre globale K (cf. **Schéma A-I-15 et 17**) à partir des données du **graphe A-I-15** pour $t > 20000s.$, $K = C_0 x^2(1+n'+x)/(n-x)(1-x)$ où x est la fraction molaire de **5**⁺ dans l'équilibre : $x = (\kappa_{equil} - \kappa_0)/(\kappa_{lim} - \kappa_0)$; n' est le nombre total d'équivalents de dba ajoutés et $n = 32.1$ équivalents de **1**.

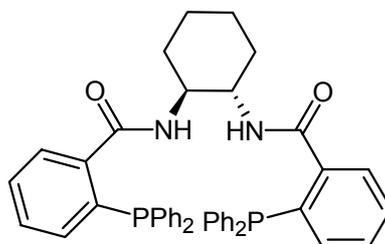
On obtient $K = 0.021$ M (DMF, 30 °C).

Nous avons démontré que le mécanisme proposé au **schéma A-I-15** était valable. Et nous avons précisé certains de ses paramètres. De plus la première étape de complexation est plus rapide que l'étape d'ionisation :

$$k_1^{app}[1] > k_2 \text{ dès que } [1] > 1 \text{ mM}$$

IV- Utilisation du Ligand de Trost

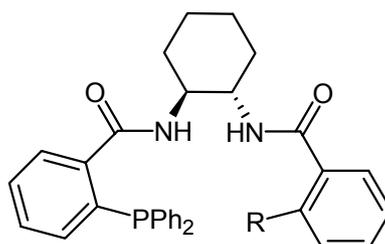
Comme nous l'avons vu dans l'introduction le (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène: PhCH=CH-CH(Ph)-OAc **1** est très utilisé pour l'étude de nouveaux ligands chiraux puisque le complexe cationique issu de l'addition oxydante est symétrique. Cet acétate allylique a notamment permis l'étude d'un ligand chiral particulièrement utilisé aujourd'hui, le ligand de Trost **7** : ^[16]



7 : Ligand de Trost

Ce ligand présentant plusieurs modes de chélation possibles avec le palladium, on peut se demander de quelle façon il agit lors de l'alkylation.

L'équipe de Trost a imaginé un dérivé dans lequel une des phosphines est remplacée par un substituant non chélatant : un hydrogène ou un groupe benzhydryle) : ^[17]



R = H, CHPh₂

Puis ces deux ligands ont été engagés dans la réaction suivante qui conduit à un intermédiaire d'inhibiteurs de glycosidases. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec le ligand de Trost :

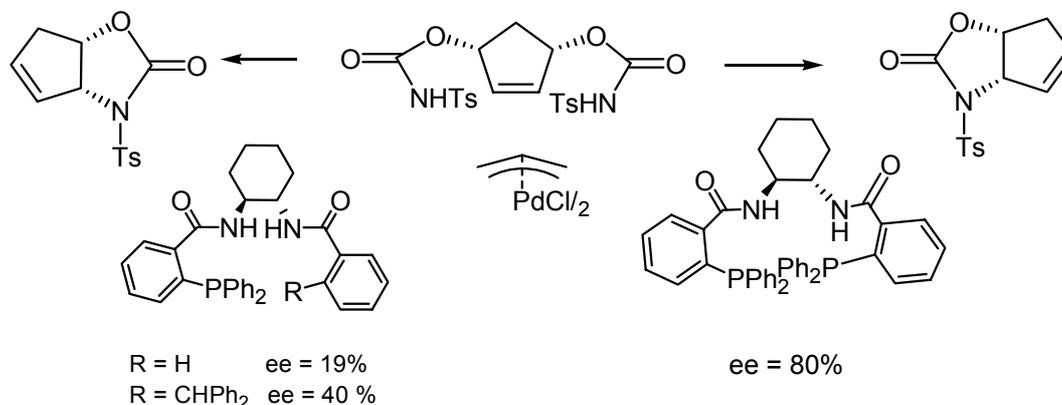


Schéma A-I-18

Une chute importante de l'excès énantiomérique est observée avec ces dérivés. Les deux ligands possèdent le même environnement chiral et l'un d'entre eux présente un encombrement stérique équivalent à la phosphine du ligand de Trost. Cette observation signifie donc que les deux phosphines jouent un rôle pour l'étape énantiodiscriminante. ^[19]

Le ligand de Trost a prouvé son efficacité dans d'autres réactions notamment : ^[17]

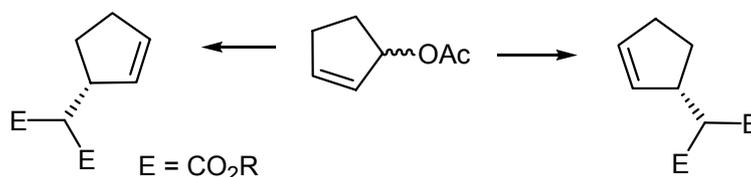


Schéma A-I-19

Un excès énantiomérique de 99% a été obtenu.

Le même ligand a été utilisé pour des réactions avec des mono-époxydes afin de synthétiser de façon asymétrique des dérivés de vinylglycinol : ^[19]

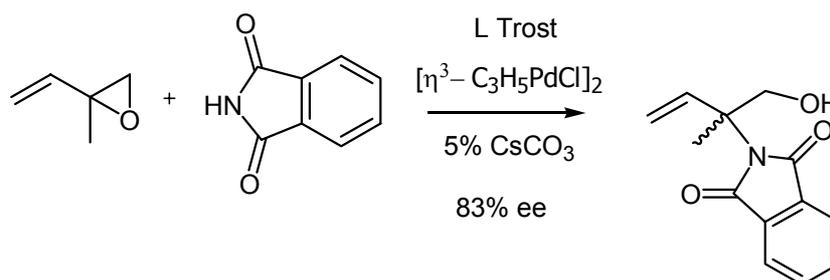


Schéma A-I-20

Ainsi ce ligand est utilisé dans des étapes clés pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

Cependant il présente des limites puisque l'équilibre entre les complexes cationiques intermédiaires diastéréomériques n'est pas assez rapide comparé à l'attaque nucléophile (cf. **schéma A-I-20**). De plus la différence de vitesse de réaction entre la voie a et la voie b n'est pas assez grande.

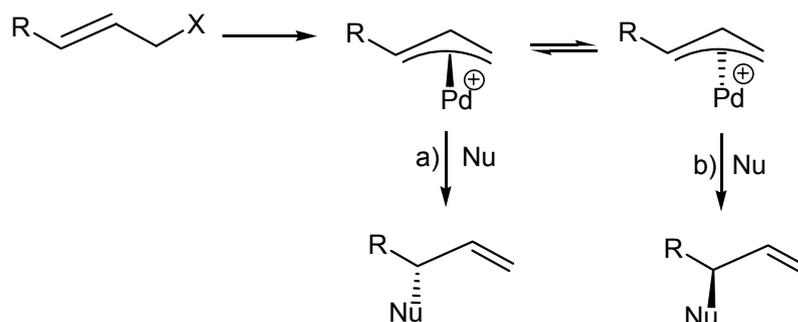
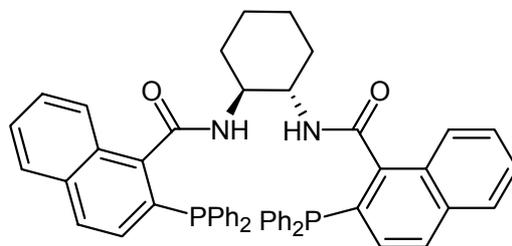


Schéma A-I-21

Afin de résoudre ces deux problèmes, l'équipe de Trost a décidé de rigidifier la structure en rajoutant un naphthyle à la place du phényle).^{[19],[20]} La structure ayant donnée les meilleurs résultats est celle où la liberté de rotation du carbonyle est restreinte :

(1S, 2S)-(-)-1,2-Diaminocyclohexane-N,N'-bis-(2-diphenylphosphino-1-naphtoyl)



8 : Ligand de Trost (Naphtyl) LNT

Le ligand de Trost **7** (LT) et le ligand de Trost Naphtyl **8** (LNT) étant très utilisés en synthèse asymétrique. Nous les avons choisis pour notre étude afin de mieux comprendre leur mode de fonctionnement.

V- Etude de la réaction de (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène avec le précurseur de Palladium(0) : Pd⁰(dba)₂ + (Ligand de Trost Naphtyl)

V-a- Formation du complexe de palladium(0) :

Pour former l'espèce active on fait réagir Pd(dba)₂ avec un équivalent du ligand de Trost, naphtyle pour former dans un premier temps Pd(dba)(LNT).

La réaction est suivie par RMN du phosphore dans le DMF contenant 10% d'acétone-*d*₆. On voit effectivement apparaître deux larges singulets à 25.46 et 20.08 ppm. Correspondant à Pd(dba)(LNT). Cependant un autre singulet fin plus important apparaît également à 21.83 ppm. Les signaux correspondants à Pd(dba)(LNT) disparaissent à son profit.

On formerait donc un produit comportant des phosphines équivalentes à partir du complexe de palladium(0) Pd(dba)(LNT).

La même réaction a été suivie par voltamétrie cyclique. On a pu montrer que deux dba étaient libérés lors de la réaction de Pd(dba)₂ avec un équivalent du ligand de Trost.

L'espèce formée a pu être isolée et cristallisée dans l'acétone, puis caractérisée par rayons-X et par spectrométrie de masse (électrospray) (cf. **Figure A-I-2** et **tableau A-I-2**).

Il s'agit en fait d'un complexe de palladium II. En effet l'équipe de Trost avait observé l'apparition de ce produit lorsque la solution était exposée à l'air.^{[17],[16]} (cf. **schéma 22**) Dans notre cas malgré des conditions très strictes utilisées : boîte à gants, atmosphère inerte, dégazage des solvants avant utilisation, ce pic reste

présent. Cela démontre que l'oxydation du centre Pd(0) en Pd(II) n'est pas un artéfact lié à la présence d'oxygène.

(Avec le ligand de Trost de première génération, la même observation a été faite lors de la réaction de formation du complexe de palladium(0) : Pd(dba)(LT) apparaît à 27.84 et 24.62 ppm dans l'acétone- d_6 et le complexe de palladium II à 25.93 ppm)

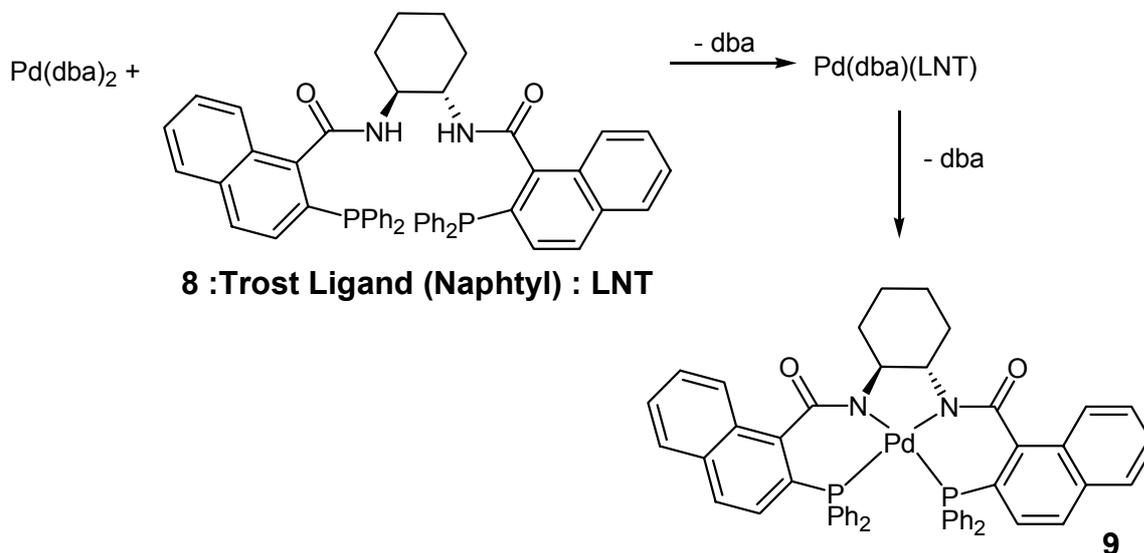


Schéma A-I-22

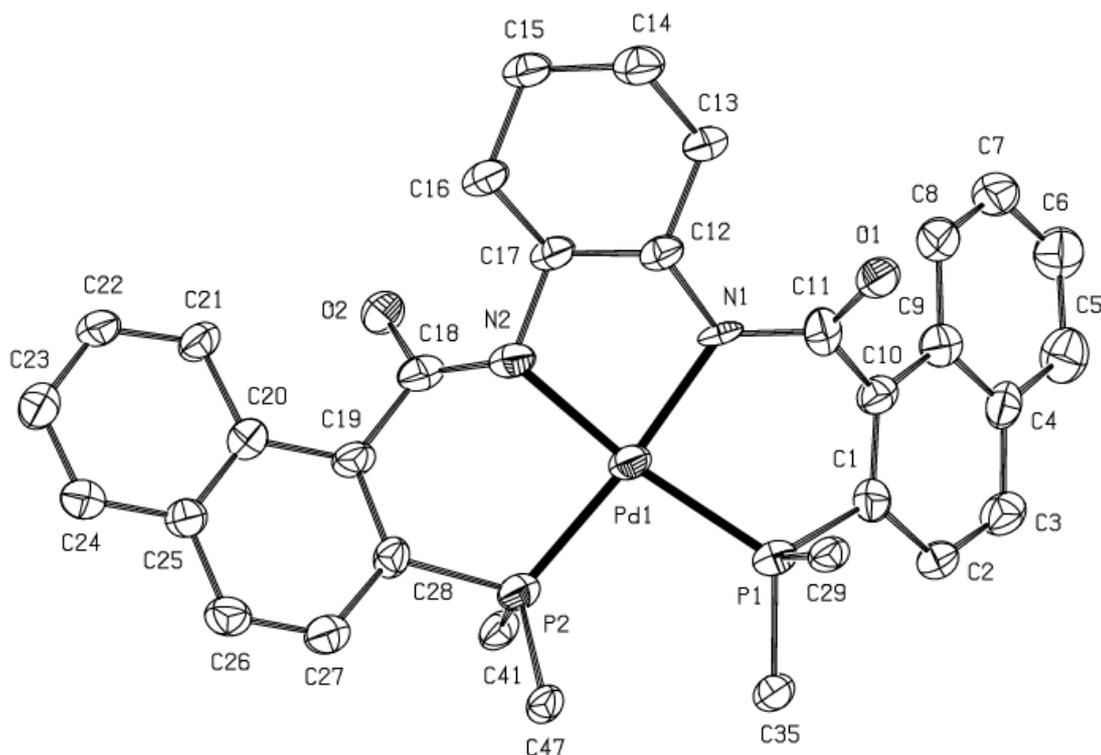


Figure A-I-2 structure RX de PdP2N2 : **9**, pour simplifier la figure, les phényles des deux phosphines n'ont pas été représentés.

Tableau A-I-2. Données des rayons X de Pdp2n2 : **9**

Compound	pdp2n2
Molecular formula	C ₅₈ H ₅₆ N ₂ O ₄ P ₂ Pd
Molecular weight	1013.39
Crystal habit	pale yellow needle
Crystal dimensions(mm)	0.20x0.06x0.03
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a(Å)	12.2370(10)
b(Å)	13.3510(10)
c(Å)	29.6560(10)
α(°)	90.00
β(°)	90.00
γ(°)	90.00
V(Å ³)	4845.1(6)
Z	4
d(g-cm ⁻³)	1.389
F000	2104
μ(cm ⁻¹)	0.500
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9067 min, 0.9852 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(10)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	23.82
HKL ranges	-13 13 ; -15 12 ; -33 33
Reflections measured	12132
Unique data	7237
Rint	0.0532
Reflections used	5349
Criterion	>2sigma(I)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	608
Reflections / parameter	8
wR2	0.0929
R1	0.0471
Flack's parameter	-0.03(3)
Weights a, b	0.0246 ; 0.0000
GoF	0.962
difference peak / hole (e Å ⁻³)	0.483(0.077) / -0.861(0.077)

Lorsque l'on ajoute un excès de dba dans la solution on parvient à ralentir la disparition de Pd(dba)(LNT). Cependant le complexe de palladium II apparaît dès le premier spectre et devient largement majoritaire avec le temps.

Dans les différents exemples d'utilisation du ligand de Trost donnés plus haut, le même précurseur de palladium(0) est utilisé :

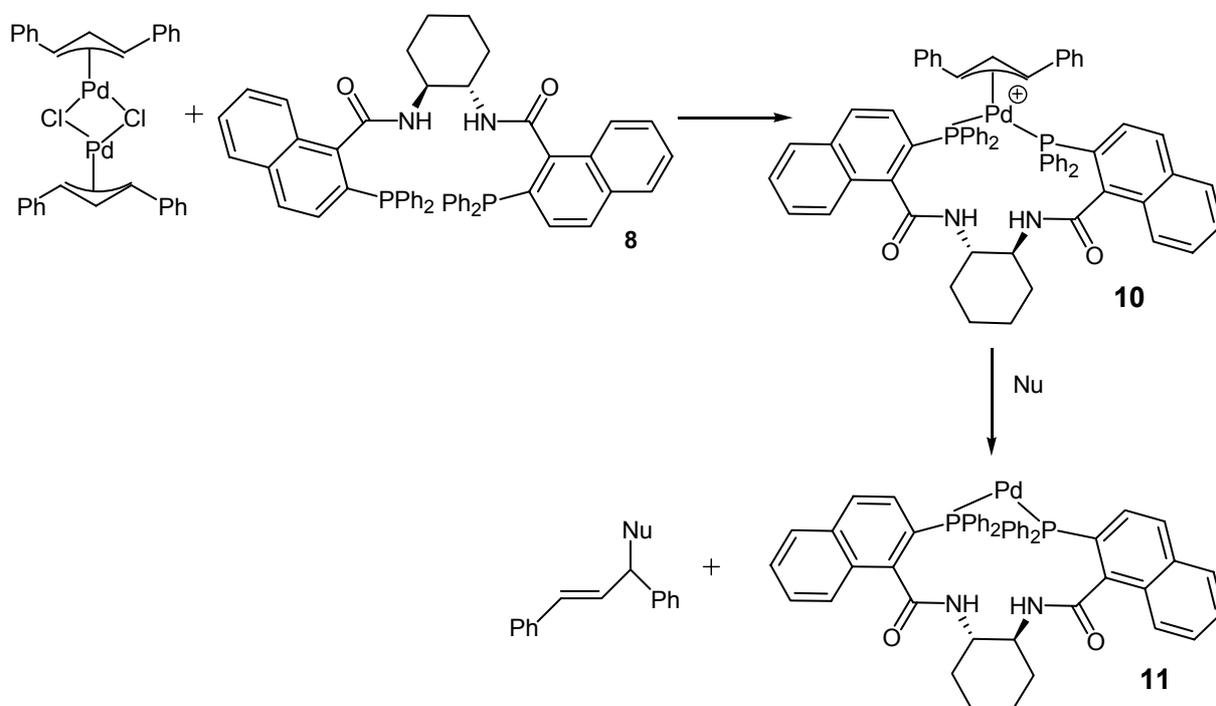


Schéma A-I-23

C'est pourquoi nous avons essayé de synthétiser le complexe du palladium(0) en partant du complexe cationique **10** : ^[21]

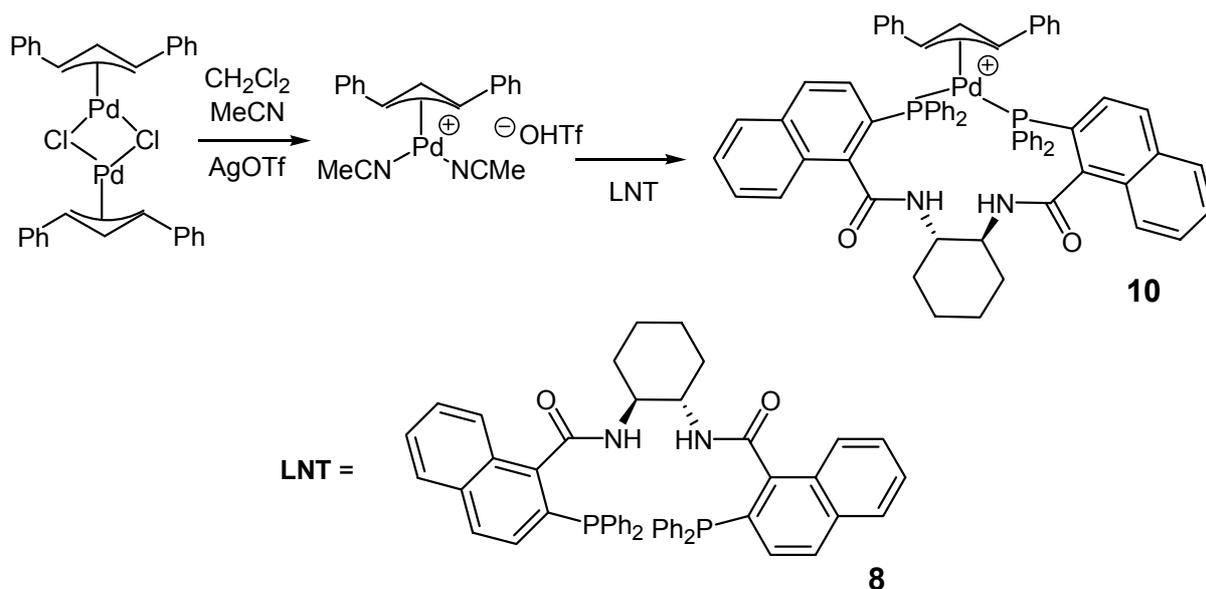


Schéma A-I-24

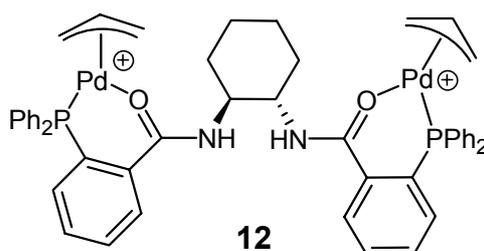
Nous n'avons pas pu isoler le complexe **10**. Cependant le spectre de masse (Electrospray et FAB) montre un massif à $M/Z = 1105.3$ correspondant au complexe cationique ayant une phosphine oxydée, un autre à $M/Z = 1121.26$ correspondant au complexe cationique ayant les deux phosphines oxydées.

Il se pourrait que le fait de voir $M+16$ ou $M+2 \times 16$ soit lié à la technique d'analyse. En effet la formation d'oxyde de phosphine est souvent observée en masse. (Roglans, Université de Girona, communication personnelle)

Un autre massif à $M/Z = 897.4$ correspondant au complexe Pd(LNT) apparaît. Il pourrait correspondre à un fragment provenant du complexe cationique **10**.

D'autres équipes de recherche ont étudié ce ligand, notamment l'équipe du Professeur Lloyd-Jones.^[22] Cette équipe a observé la formation d'un dimère $[\text{Pd}_2(\text{allyl})_2(\mathbf{7})][(\text{OTf})_2]$ lors de la réaction du ligand de Trost **7** avec $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{MeCN})_2][\text{OTf}]$ dans le dichlorométhane avec $\text{Pd/LT} \geq 1$.^{[22] d)}

La structure par rayons-X a montré qu'un phosphore et un carbonyle de ce complexe coordinaient le palladium :



Ce complexe a été engagé dans une réaction d'alkylation :

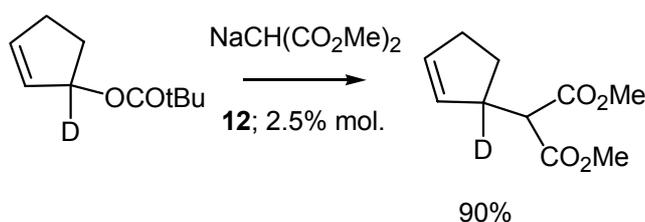


Schéma A-I-25

En moins de 60 s ils obtiennent plus de 90% de conversion (THF à 22°C). Cependant l'excès énantiomérique obtenu est très faible.

En faisant réagir le ligand de Trost **7** avec un équivalent de $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{MeCN})_2][\text{OTf}]$, ils observent l'apparition d'oligomères mis en évidence grâce à une analyse par RMN du phosphore : ^{[22] a)}

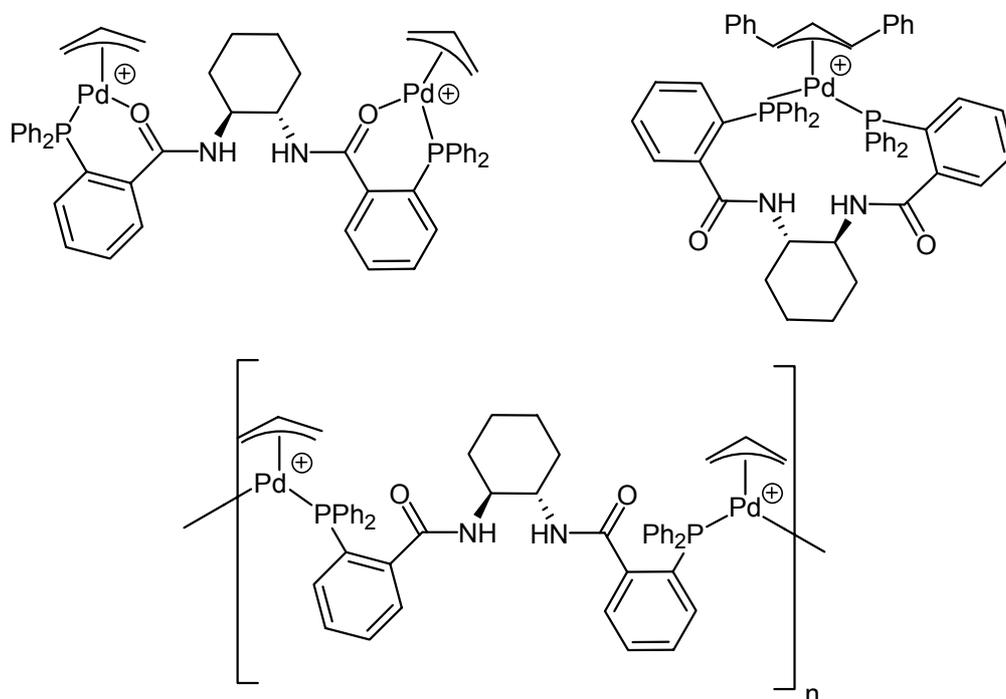
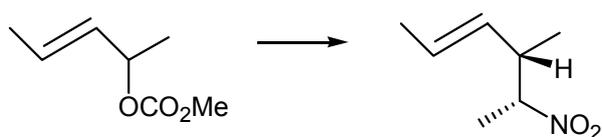


Schéma A-I-26

La proportion de ces oligomères augmente avec la concentration en « $[\text{Pd}(\mathbf{7})(\text{allyl})]^+$ ». Cette observation est importante puisqu'elle corrèle avec le résultat d'une autre expérience qui a montré que l'excès énantiomérique diminuait fortement avec l'augmentation de la concentration en précurseur de palladium(0).



4% mol. "Pd(7)" 53 % ee

0.5% mol. "Pd(7)" 97% ee

Schéma A-I-27

Malgré les résultats intéressants présentés dans la littérature pour les réactions catalytiques asymétriques, la détermination des caractéristiques cinétiques de ce ligand présente des problèmes. Nous n'avons donc pas pu faire l'étude de l'addition oxydante du palladium(0) complexé à LNT avec le (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène : $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$ **1**.

Conclusion

Nous avons montré que l'addition oxydante de (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène : PhCH=CH-CH(Ph)-OAc **1** avec différents précurseurs de palladium(0) (Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂ + 2 PPh₃, Pd(dba)₂ + dppb) se produit en deux étapes. La réaction de complexation suivie de la réaction d'ionisation. Elles sont toutes les deux réversibles. La première étape est plus rapide que la seconde.

Pour la première fois l'intermédiaire **2** (η^2 -PhCH=CH-CH(Ph)-OAc)Pd⁰L₂ (L = PPh₃ ou L₂ = dppb) a été caractérisé dans le DMF par RMN du phosphore et par spectroscopie UV.

Les valeurs des différents constantes de vitesse et d'équilibre que nous avons obtenues sont rassemblées dans le tableau suivant (entrée 1-4) :

Tableau A-I-3

Constantes d'équilibre et de vitesse de la réaction de PhCH=CH-CH(Ph)-OAc avec des complexes de Pd⁰ (C₀ = 1 mM) dans le DMF à 25 °C sauf ^a à 30 °C. Les données obtenues avec CH₂=CH-CH₂-OAc sont présentées à l'entrée 5.

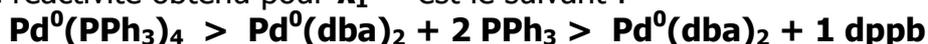
Pd ⁰ précurseur	$K = \frac{K_0 K_1 K_2}{K_0 K_1 K_2}$ (M)	$K_0 K_1$	$K_0 k_1$ (s ⁻¹)	k_1^{app} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_{-1} (s ⁻¹)	k_2 (s ⁻¹)	k_{-2} (M ⁻¹ s ⁻¹)
1 Pd ⁰ (PPh ₃) ₄ ^b	nd	8.7	2.3×10 ⁻²	23	5×10 ⁻³	1×10 ⁻⁵	>> 10 ⁻²
2 Pd ⁰ (dba) ₂ + 2 PPh ₃ ^c	nd	0.19	4.5×10 ⁻³	4.5	5×10 ⁻³	1×10 ⁻⁵	>> 10 ⁻²
3 Pd ⁰ (dba) ₂ + 2 PPh ₃ ^c						5.3×10 ⁻⁴ ^d	
4 Pd ⁰ (dba) ₂ + 1 dppb ^e	0.021	nd	5.3×10 ⁻⁴	0.53	nd	3×10 ⁻⁴ ^a	< 3×10 ⁻⁷ ^a
5 Pd ⁰ (dba) ₂ + 1 dppb ^f	0.018	nd	5.8×10 ⁻²	58	nd	2.5×10 ⁻²	nd

^a 30 °C. ^b cf. **Schéma A-I-9** avec $K_0 = K'_0$. ^c cf. **Schéma A-I-7**. ^d dans l'acétonitrile. ^e cf. **Schéma A-I-15**. ^f Réaction avec CH₂=CH-CH₂-OAc.

Le ligand et le précurseur de palladium(0) ont une influence sur la thermodynamique et la cinétique de la réaction.

L'étape de complexation :

L'ordre de réactivité obtenu pour k_1^{app} est le suivant :



Cet ordre peut être rationalisé, en effet on sait que la concentration en espèce active Pd⁰(PPh₃)₂ est plus importante avec Pd⁰(PPh₃)₄ qu'avec Pd⁰(dba)(PPh₃)₂ ^[12] Et la concentration de Pd⁰(PPh₃)₂ en équilibre avec Pd⁰(dba)(PPh₃)₂ est plus importante que la concentration de Pd⁰(dppb) avec Pd⁰(dba)(dppb) ^[13] De plus dppb est plus basique et plus encombrant que PPh₃, ce qui est en défaveur de la complexation de Pd⁰(dppb) à la double liaison de **1**.

L'étape d'ionisation :

L'intermédiaire **2** étant le même pour $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ et $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ seul le ligand a une influence sur cette étape.

L'ordre de réactivité est le suivant :

Pour k_2 : dppb > PPh_3

L'ionisation peut être considérée comme une addition oxydante. Cette réaction sera donc favorisée par un ligand plus riche en électron comme dppb.

On a vu que l'ionisation était quantitative uniquement pour dppb, dans les mêmes conditions expérimentales. On peut donc supposer que pour la réaction retour : l'attaque de l'ion acétate sur le complexe cationique **3**, l'ordre de réactivité est le suivant :

Pour k_{-2} : PPh_3 > dppb

Il s'agit d'une attaque nucléophile. Elle sera favorisée par un ligand plus pauvre en électron comme PPh_3 .

Lorsque l'on prend le même précurseur : $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{dppb})$, la formation du complexe cationique est beaucoup plus lente avec $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OAc}$ qu'avec $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OAc}$. Ceci est dû à l'encombrement stérique induit par le groupement phényle. Cet encombrement défavorise l'étape d'ionisation.

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE A-I Réaction de Tsuji-Trost : Première étape, l'addition oxydante.

- [1] Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1273.
- [2] a) Pour l'utilisation de Pd(dba)₂ avec des phosphines monodentées lors de substitutions allyliques, cf. : Ferroud, D.; Genêt, J. P.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4379.
b) Pour l'utilisation de Pd(dba)₂ avec des phosphines bidentées lors de substitutions allyliques, cf.: Fiaud, J. C.; Hibon de Gournay, A.; Larchevêque, M.; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *154*, 175.
- [3] L.S. Hegedus, in M. Schlosser (Ed.), *Organometallics in Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, 383
a) Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168.
b) Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G. *Inorg.Chim. Acta* **1998**, *273*, 76.
c) Amatore, C.; Jutand, A. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 511.
- [4] Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 466.
- [5] Le dimère [Pd(η^3 -PhCH-CH-CHPh)(μ -Cl)]₂ a été synthétisé selon la procédure de la publication suivante, à partir de Na₂PdCl₄: Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioha, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301
- [6] Selon une procédure similaire à celle de Powell, J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 774 avec BPh₄⁻ comme contre anion.
- [7] Steinhagen, H.; Reggelin, S.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2108.
- [8] Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *273*
- [9] Fauvarque, J. F.; Pflüger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419.
Amatore C.; Pflüger, F; *Organometallics* **1990**, *9*, 2276.
- [10] Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168.
- [11] Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *273*, 76
- [12] Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168.
- [13] Amatore, C.; Broeker, G.; Jutand, A.; Khalil, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5176.
- [14] Note : En utilisant la valeur de k_2 , on peut évaluer que $t_{1/2} = 2340$ s avec $\kappa_{1/2} = 30.7$ μ S.cm⁻¹. La conductivité théorique de **5+**,AcO⁻ (1 mM dans le DMF à 30 °C) est alors 61.4 μ S.cm⁻¹. En tenant compte de la conductivité résiduelle $\kappa_0 = 4$ μ S.cm⁻¹, on prédit une conductivité expérimentale finale de 65.4 μ S.cm⁻¹ (κ_{lim} du **graphe 14**), lorsque l'équilibre est totalement déplacé. Ce qui montre *a posteriori* que la réaction d'ionisation (graphe 14) était quasiment terminée à $t = 20000$ s, avant l'addition de dba.
- [15] Guggenheim, E. A. *Phil. Mag.* **1936**, *22*, 322

- [16] a) Trost B.M., Toste F.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4545-4554.
b) Trost B.M., *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 355.
- [17] Trost B.M., Breit B., Organ M.G., *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 5817- 5820.
- [18] Trost B.M., Patterson D.E., *Journal of Org. Chemistry*, **1998**, *63*, 1339
- [19] Trost B.M., Bunt R.C., Lemoine R.C., Calkins T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976.
- [20] Trost B.M., Bunt R.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 99-102.
- [21] a) Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2043.
b) Lloyd-Jones, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, No 19, 4205-4215.
c) Sen A., Lai T-W., *Organomet.* **1983** , *2*, 1059-1060.
- [22] a) Fairlamb I.J.S., Lloyd-Jones G. *Chem Comm*, **2000**, 2447-2448.
b) Lloyd-Jones G., *Synlett.*, **2001**, No2, 161-183.
c) Lloyd-Jones G., Stephen S.C., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, No. 12, 2539-2549.
d) Butts C.P., Crosby J., Lloyd-Jones G., Stephen S.C., *Chem Comm*, **1999**, 1707-1708.
e) Dominguez B., Hodnett N.S., Lloyd-Jones G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4289-4291.

CHAPITRE A-II

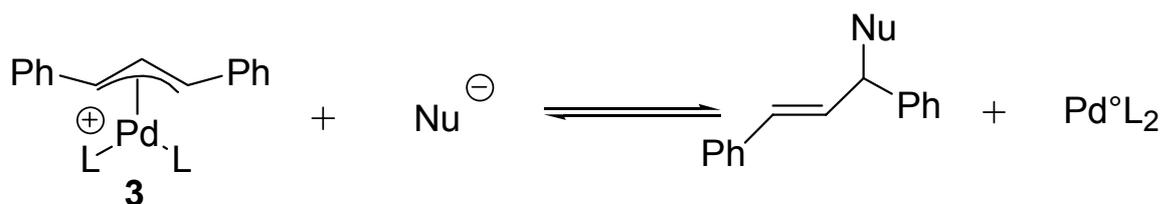
Deuxième étape de la réaction de Tsuji-Trost

La Substitution Nucléophile

CHAPITRE A-II- Deuxième étape de la réaction de Tsuji-Trost La Substitution Nucléophile

Introduction

Après avoir étudié l'addition oxydante des complexes de palladium(0): Pd(PPh₃)₄ et Pd(dba)(PPh₃)₂ sur le 1,3-diphényl acetoxyprop-1-ène ; la seconde partie de ce projet consiste à étudier la deuxième étape de la réaction de Tsuji-Trost : l'addition nucléophile sur le complexe intermédiaire cationique **3** :



L=PPh₃, dppb

Schéma A-II-1

Je tiens à remercier Lucie Marchal, élève ingénieur de l'ESCOM, qui a travaillé avec moi sur ce thème lors de son stage.

Peu d'équipes de recherche ont étudié cette étape proprement dite, c'est à dire la réactivité des nucléophiles sur les complexes cationiques.

Seule l'équipe du Professeur Mayr a étudié l'attaque de différents nucléophiles sur le complexe cationique suivant :

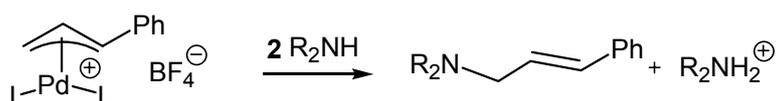


Schéma A-II-2

Les constantes de vitesse ont été mesurées par UV à 20°C dans CH₂Cl₂. [1]

L'équipe du Dr. Crociani a longuement étudié différents complexes cationiques du type [Pd(η^3 -R-C₃H₃-R)(L,L')]⁺, d'une part pour mieux connaître leur structure (RX), et la proportion des différents isomères. D'autre part pour l'attaque nucléophile, ils utilisent une oléfine activée pour capturer le Pd⁰(L,L') formé et éviter qu'il précipite. De plus ils ont observé l'attaque de l'amine sur la partie allylique et sur le palladium. [2]

Cf . **Schéma A-II-3**.

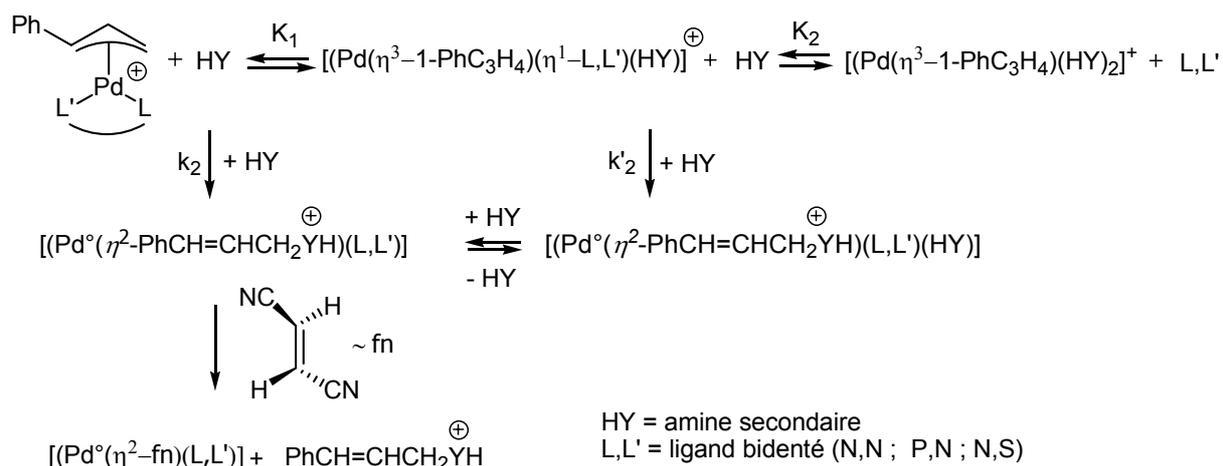


Schéma A-II-3

La réaction a été suivie par UV afin de calculer la valeur de la constante de vitesse k_{obs} pour plusieurs amines secondaires.

Au sein du laboratoire une étude a été faite avec le complexe π -allylique sans substituant. La réaction de $[(\eta^3\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2)\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^{\oplus} \text{BF}_4^{-}$ avec la morpholine a été étudiée par UV et voltamétrie cyclique. [3]

Il a été démontré que deux équivalents sont nécessaires pour que la réaction ait lieu. Le premier joue le rôle de nucléophile ; le deuxième servant à déprotoner le complexe η^2 formé lors de l'attaque du nucléophile.

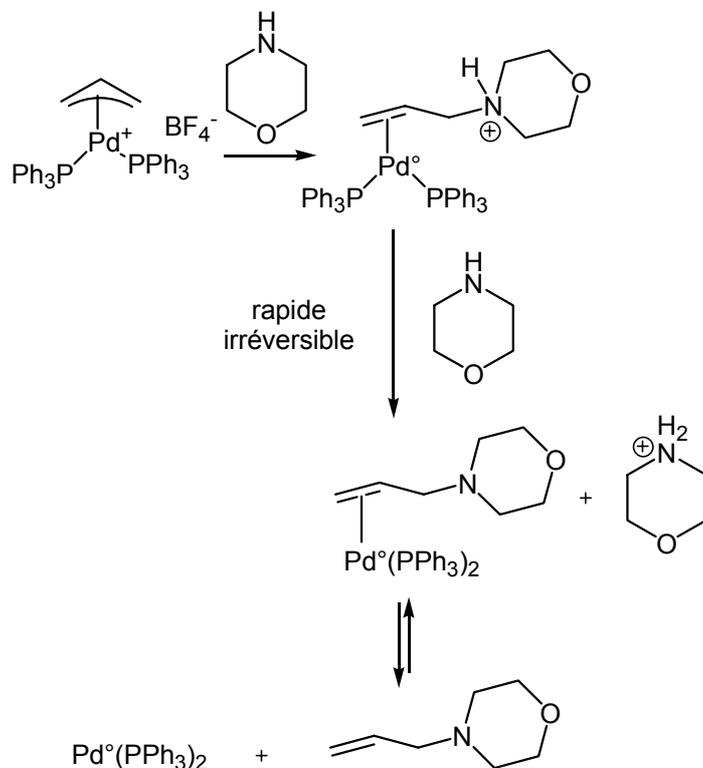


Schéma A-II-4

Afin de pouvoir faire une étude approfondie de nos complexes cationiques $[(\eta^3\text{-Ph-CH-CH-CH-Ph})\text{Pd}(\text{L},\text{L})]^+$ ($\text{L}=\text{PPh}_3$ et dppb) ; nous avons choisi de reproduire la réaction sans les contraintes qui apparaissent dans les conditions réelles dues à la présence du groupe partant.

Pour cela il a fallu synthétiser ces complexes avec le contre-anion non nucléophile BF_4^- comme nous l'avons présenté dans la première partie :

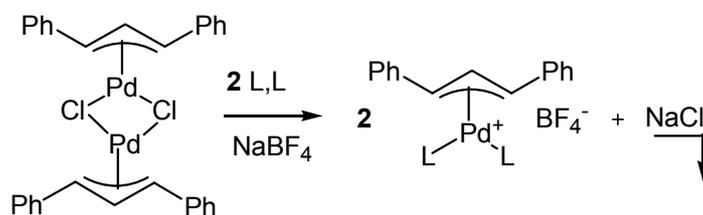


Schéma A-II-5

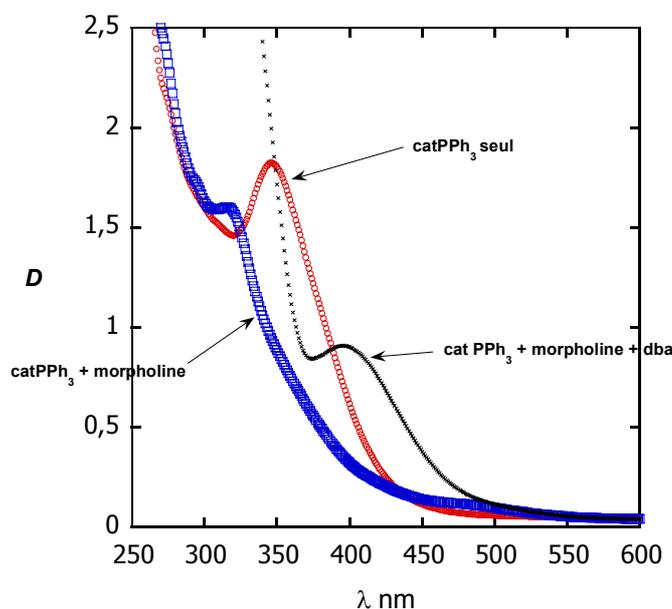
Nous avons commencé par étudier la réaction du complexe cationique portant les phosphines monodentées (PPh_3) avec la morpholine par UV. Les résultats obtenus par l'équipe du Professeur Dr. Mayr vont nous servir d'élément de comparaison. ^[1]

I- Réactivité du complexe cationique $[(\eta^3\text{-Ph-CH-CH-CH-Ph})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+ \text{BF}_4^-$ avec la morpholine dans le DMF.

Comme nous l'avons vu le complexe **3** absorbe en UV à $\lambda=345$ nm. Le DMF et la morpholine n'absorbant pas entre 250 et 620 nm ; nous pourrions suivre la disparition du complexe lors de la réaction. Celle-ci étant trop rapide à température ambiante, nous avons opéré à 10°C.

Quelle que soit la quantité de morpholine ajoutée en excès, le minimum d'absorbance atteint à la fin de la réaction est le même. La réaction globale est donc irréversible dans nos conditions.

D'autre part à l'aide de l'expérience suivante nous pouvons conclure qu'un complexe de palladium (0) est formé à l'issue de la réaction. Un premier spectre d'une solution millimolaire du complexe cationique (noté catPPh_3) est effectué. On ajoute 10 μL soit un équivalent de morpholine. La première bande d'absorbance disparaît. Le nucléophile a bien réagi avec le complexe cationique. Puis on ajoute 5 μL d'une solution de dba soit deux équivalents. Une bande correspondant à $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ apparaît à 400 nm.



Graphe A-II-1 : Spectroscopie UV faite dans le DMF à 10°C avec une cuve de 1mm de longueur.

Mesure de l'absorption du complexe cationique **3**, puis après l'ajout de un équiv. de morpholine, et 2 équiv. de dba, comme l'indiquent les flèches.

I-a-Equation cinétique

D'après une étude préalable avec l'allyle simple, on suppose que la réaction globale consiste en une première réaction lente suivie d'une étape de déprotonation irréversible et rapide :

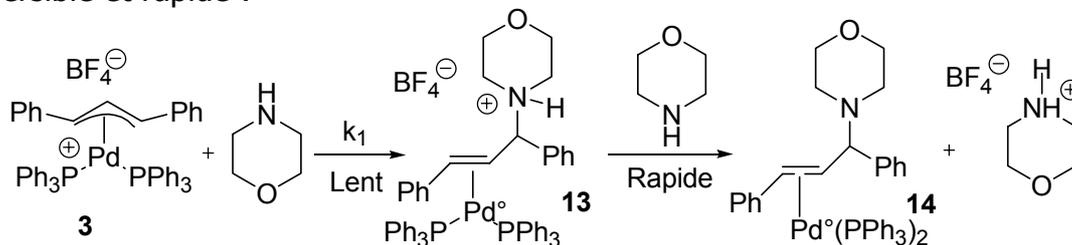


Schéma A-II-4



Nous allons déterminer l'équation cinétique correspondant à notre hypothèse en présence d'un excès (n équiv.) de morpholine.

Dans le cas où $n < 10$, la variation de concentration de la morpholine en cours de réaction doit être prise en compte.

La vitesse de disparition du complexe cationique nous donne :

$$d[\text{cat}]/dt = -k C_0 (n-2+2x) C_0 x$$

$$\frac{dx}{(n-2+2x)x} = -k C_0 dt$$

$$\frac{dx}{x} + \frac{-2dx}{(n-2+2x)} = -k (n-2) C_0 dt$$

avec $X = n-2+2x$

$$dX = 2dx$$

alors $\frac{dx}{n-2+2x} = \frac{dX}{2X}$

pour $x = 1$, $X = n$

donc l'intégration donne $\left[\frac{\ln X}{2} \right]_n^x$

et pour $\frac{dx}{x}$ l'intégration donne $\left[\ln(x) \right]_1^x$

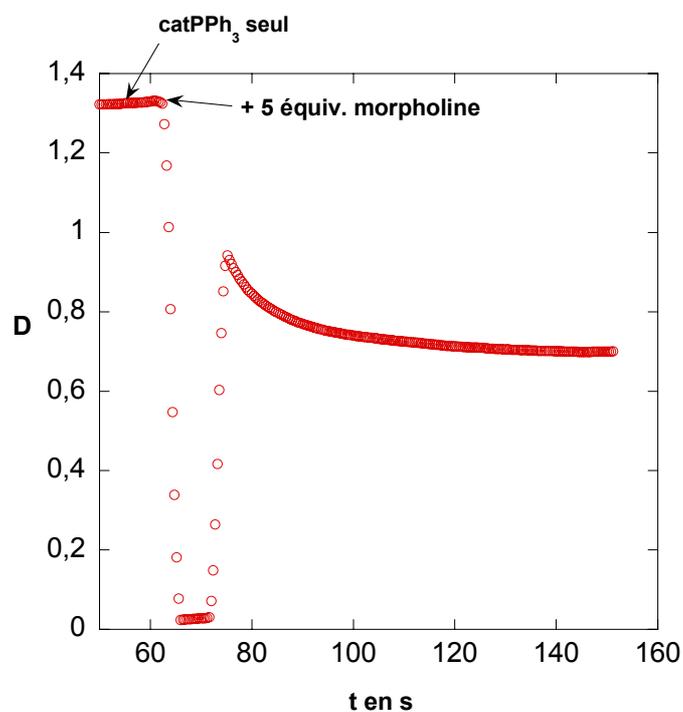
On obtient $-\ln(x) + \ln(n-2+2x) - \ln(n) = -k C_0 (n-2) t$

Soit $\ln \left[\frac{n-2+2x}{nx} \right] = k C_0 (n-2) t$

En traçant $\ln \left[\frac{n-2+2x}{nx} \right]$ en fonction de t on doit obtenir une droite

I-b-Etude cinétique par UV

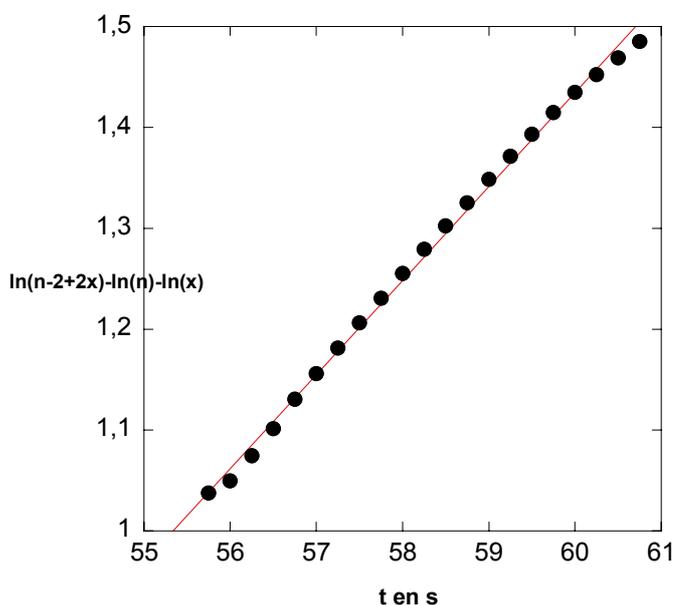
Une solution mère du complexe cationique **3** est préparée à une concentration de 10^{-3}M . On y ajoute un excès de morpholine et on suit la diminution de l'absorbance en fonction du temps à 350nm. Cette expérience est reproduite pour différents excès de morpholine. Un exemple est donné ci-dessous.



Grphe A-II-2 : Spectroscopie UV faite dans le DMF à 10°C avec une cuve de 1mm de longueur. Cinétique de la réaction du complexe cationique **3** avec 5 équiv. de morpholine à $\lambda = 350\text{ nm}$.

La décroissance de l'absorbance à $t = 65\text{ s}$ est due à la lumière parasite suite à l'ouverture du capot de l'appareil UV pour permettre l'agitation de la cuve.

On trace $\ln(n-2+2x)-\ln(x)$ en fonction du temps (x étant la fraction molaire du complexe cationique **3** n'ayant pas réagi) :



Grphe A-II-3 : Détermination de la constante de vitesse k lors de la réaction de **3** avec 5 équiv. de morpholine dans le DMF à 10°C. Le t_0 n'est pas connu avec précision du fait du temps nécessaire pour l'agitation. C'est pourquoi la droite ne passe pas par zéro.

On obtient une droite, l'ordre en morpholine est de 1. Le mécanisme proposé dans le **schéma A-I-4** est vérifié. La pente nous donne $k_{\text{exp}} = k(n-2)C_0$

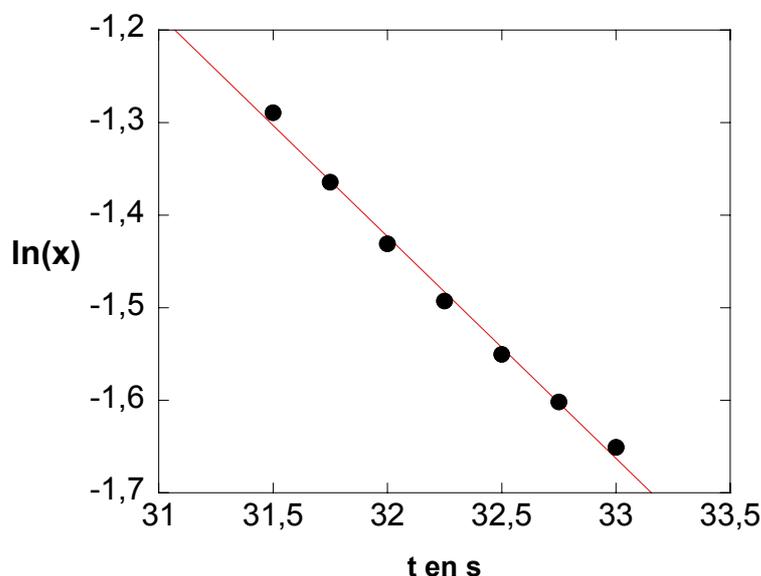
$$k_{\text{exp}} = k[n-2]C_0 = 9.3 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$$

$$k = 23 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \text{ (DMF, } 10^\circ\text{C)}$$

Dans le cas où $n > 10$, la variation de concentration de la morpholine peut ne pas être prise en compte.

Ainsi $\ln(x) = -k_{\text{exp}} t = -k [\text{morpholine}] t$

Avec x : la fraction molaire du cationique n'ayant pas réagi.



Graphe A-II-4 : Détermination de la constante de vitesse k lors de la réaction de **3** avec 16 équiv. de morpholine dans le DMF à 10°C.

A nouveau on obtient une droite. Comme l'ordre en morpholine est de 1, on a $k_{\text{exp}} = k[\text{morpholine}]$.

Pour les deux cas, un seul graphe a été présenté mais plusieurs expériences ont été faites. La réaction restant trop rapide pour $n > 10$ (évaluation de k sur 3 secondes), les résultats sont imprécis. On ne tiendra compte que des valeurs de k obtenues pour $n < 10$.

Le bilan des constantes de vitesse obtenues est présenté dans le tableau suivant :

$n_{\text{eq}} < 10$	$k \quad (\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$
5.99	23.4
6	23.4
7	21.8
8.19	24.4
9.45	25
9.5	19.4

Tableau A-II-1

La valeur moyenne à 10°C est de l'ordre de $23 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

II- Réactivité du complexe cationique $[(\eta^3\text{-Ph-CH-CH-CH-Ph})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+ \text{BF}_4^-$ avec la pipéridine dans le DMF.

Les mêmes expériences ont été faites avec la pipéridine à 10°C.

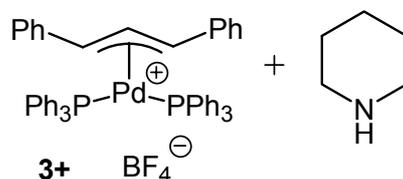


Schéma A-II-5

La réaction étant trop rapide, les résultats, trop imprécis, la vérification du mécanisme et la mesure de k n'ont pas été possibles même à 10°C. Des problèmes de condensation étant déjà gênant à cette température nous n'avons pas été en mesure de l'abaisser d'avantage.

On peut tout de même observer que l'attaque de la pipéridine est beaucoup plus rapide que celle de la morpholine pour une même concentration de deux amines. En effet cette dernière est moins basique donc moins réactive puisque :

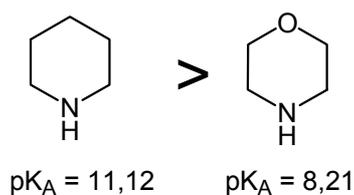
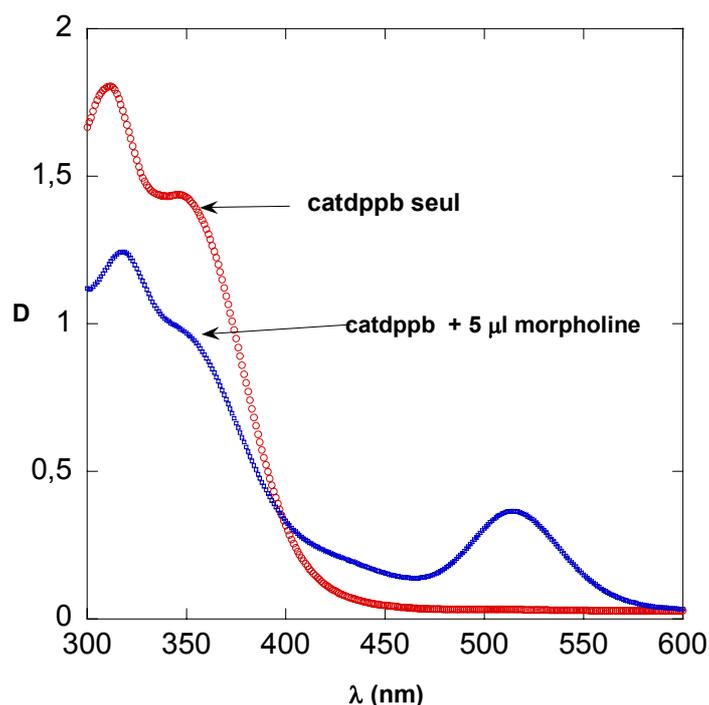


Schéma A-II-6

Pour compléter notre étude nous avons effectué l'étude avec une phosphine bidentée.

III- Réactivité du complexe cationique $[(\eta^3\text{-Ph-CH-CH-CH-Ph})\text{Pd}(\text{dppb})]^+ \text{BF}_4^-$ avec la morpholine.

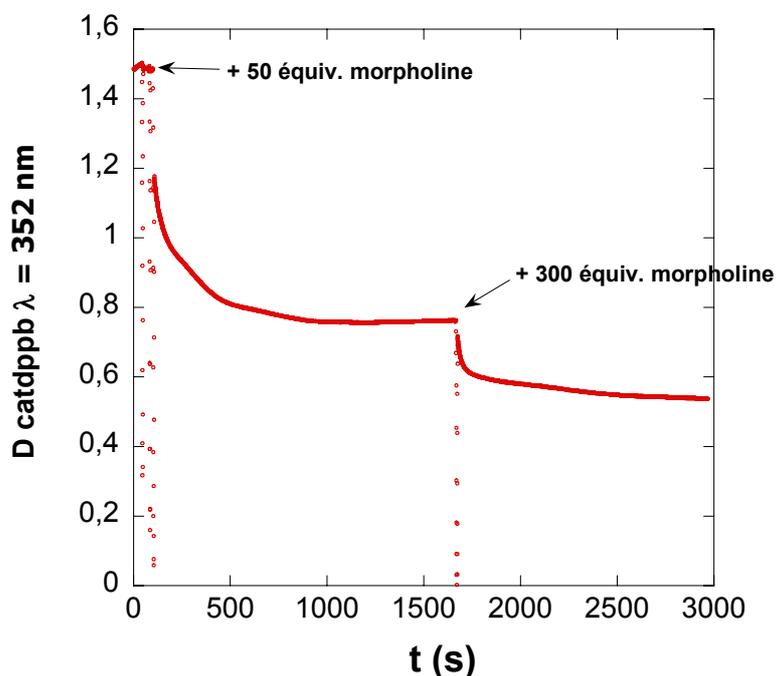
Comme nous l'avons vu dans la partie A-I, ce complexe absorbe en UV à $\lambda=352$ nm. (cf. **graphe A-II-5**) On suivra la diminution de son absorbance lors de l'ajout de n équivalents de morpholine. Le graphe ci-dessous illustre les expériences qui ont été réalisées.



Grappe A-II-5 : Spectrométrie UV faite dans le DMF à 25°C.

Mesure de l'absorption du complexe cationique 5^+ , BF_4^- seul (1 mM) puis après l'ajout d'un excès de morpholine. (cf. flèche)

La réaction est réalisée à 25°C. L'absorbance diminue puis se stabilise après l'ajout d'un excès de morpholine. Elle diminue de nouveau après un second ajout de morpholine. On a donc une réaction équilibrée. Il faut un excès plus important pour déplacer l'équilibre. D'autre part même après l'ajout de 300 équivalents de morpholine il reste toujours une absorbance résiduelle. On ne peut pas se placer dans des conditions irréversibles.



Grphe A-II-6 : Cinétique de disparition du complexe cationique **5** (1 mM) après l'ajout de 50 équiv. puis 300 équiv. de morpholine. Mesure faite à $\lambda = 352$ nm.

On observe également une bande à 520 nm, accompagnée d'une coloration rosée (cf. **graphe A-II-5**). Ce qui peut être dû à un produit de dégradation. En effet l'équipe du Dr. Koningsberger observe la formation de dimère de palladium, inactif, qui peut évoluer vers la formation de trimère, puis de cluster. Il explique l'apparition de la couleur rose par la formation de liaisons Pd-Pd.^[4]

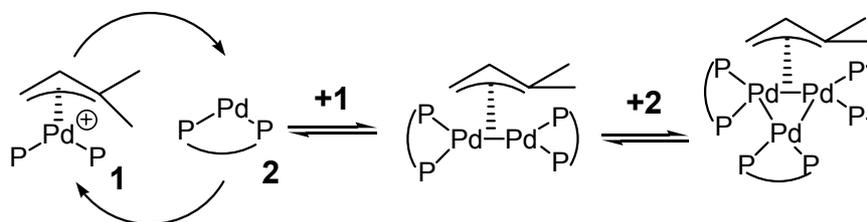


Schéma A-II-7

III-a-Détermination de l'équilibre global étudié

Afin de déterminer les produits finaux et donc essayer de caractériser l'équilibre mis en évidence par UV, une étude RMN mettant en présence le complexe cationique avec deux équivalents de morpholine a été faite.

¹H-RMN : dans CDCl₃

Le produit final de substitution nucléophile **15** apparaît dès le premier spectre : 6.7 ppm (d, 1H, $J_{H_3-H_2}=16\text{Hz}$), 6.4 ppm (dd, 1H, $J_{H_1-H_2} = 9 \text{ Hz}$, $J_{H_3-H_2} = 16 \text{ Hz}$), 3.9 ppm (d, 1H, $J_{H_1-H_2} = 9 \text{ Hz}$). La morpholine protonée apparaît : 2.9 (m, 4H) ; 3.7 ppm (m, 4H) et 4.9 ppm (s, 2H). A aucun moment le produit de substitution encore protoné n'est observé : 6.7 ppm (d, 1H) et 6.95 ppm (dd, 1H).

En effet pour ces deux derniers produits, nous avons pris les produits authentiques auquel nous avons ajouté de l'acide chlorhydrique dilué afin de faire un spectre RMN.

³¹P-RMN :

Le pic du complexe cationique à 22.89 ppm est toujours présent. Un nouveau pic à 21.28 ppm apparaît. Aucun doublet qui pourrait correspondre à l'intermédiaire (η^2 -allyl-Nu)Pd^o(dppb) n'est observé.

On peut en conclure que la morpholine attaque le complexe cationique pour former un intermédiaire qui est très rapidement déprotoné. Le palladium se décomplexe très rapidement puisqu'aucun doublet n'est observé. Le singulet à 21.28 ppm pourrait correspondre à Pd^o(dppb).

L'équilibre global suivi est donc le suivant :

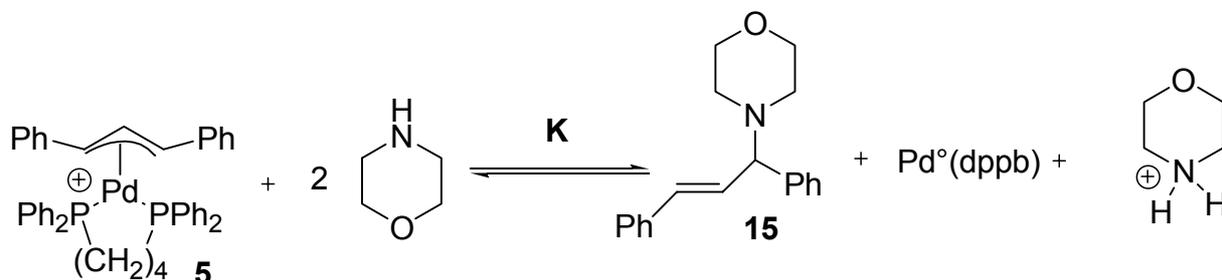


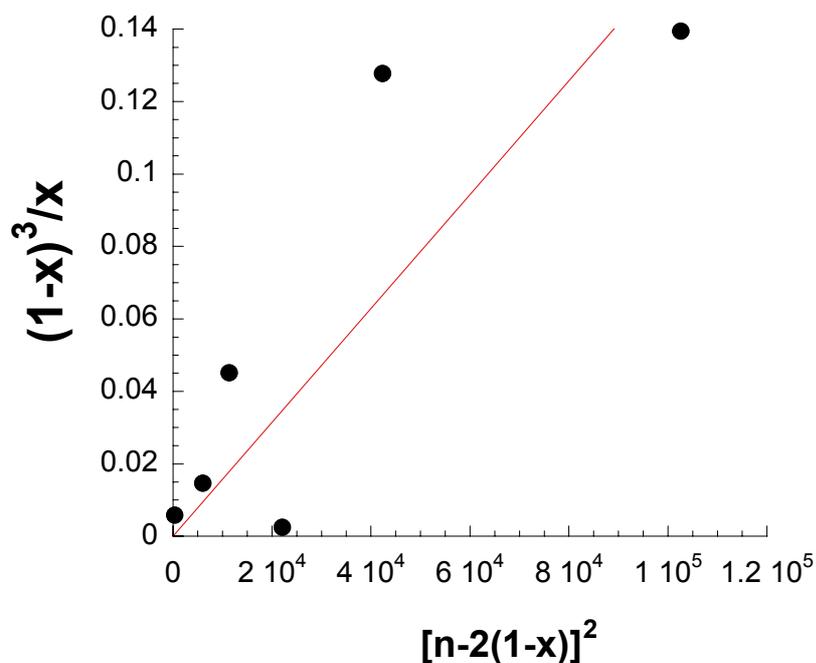
Schéma A-II-8



$$\text{Alors } K = (1-x)^3 / [x(n-2(1-x))^2]$$

III-b-Détermination de K

La disparition du complexe cationique ($C_0=10^{-3}$ M) a été suivie lors de l'ajout de n équivalents de morpholine par UV. Les données obtenues nous permettent de calculer la valeur de x . Donc de tracer $(1-x)^3/x$ en fonction de $(n-2(1-x))^2$:



Grphe A-II-7 : Détermination de la constante de l'équilibre entre le complexe cationique 5^+ , BF_4^- et le produit de substitution. ($K = (1-x)^3/[x(n-2(1-x))^2]$)

Bien que les points soient relativement dispersés, nous obtenons une droite. Ce qui confirme le mécanisme proposé. La pente nous donne la valeur de $K = 1.6 \times 10^{-6}$ (DMF, 25°C).

Ce résultat sera confirmé dans l'étude suivante avec la pipéridine (cf. **graphe A-II-9**) pour laquelle les points seront mieux alignés.

III-c-Détermination des équilibres intermédiaires

Deux hypothèses se présentent pour les équilibres intermédiaires successifs.

1-La morpholine attaque le complexe cationique. (**Eq.1**)

2-Dans un premier temps le palladium se décomplexe de la double liaison. (**Eq.2**)

3-Puis la déprotonation a lieu (**Eq.3**)

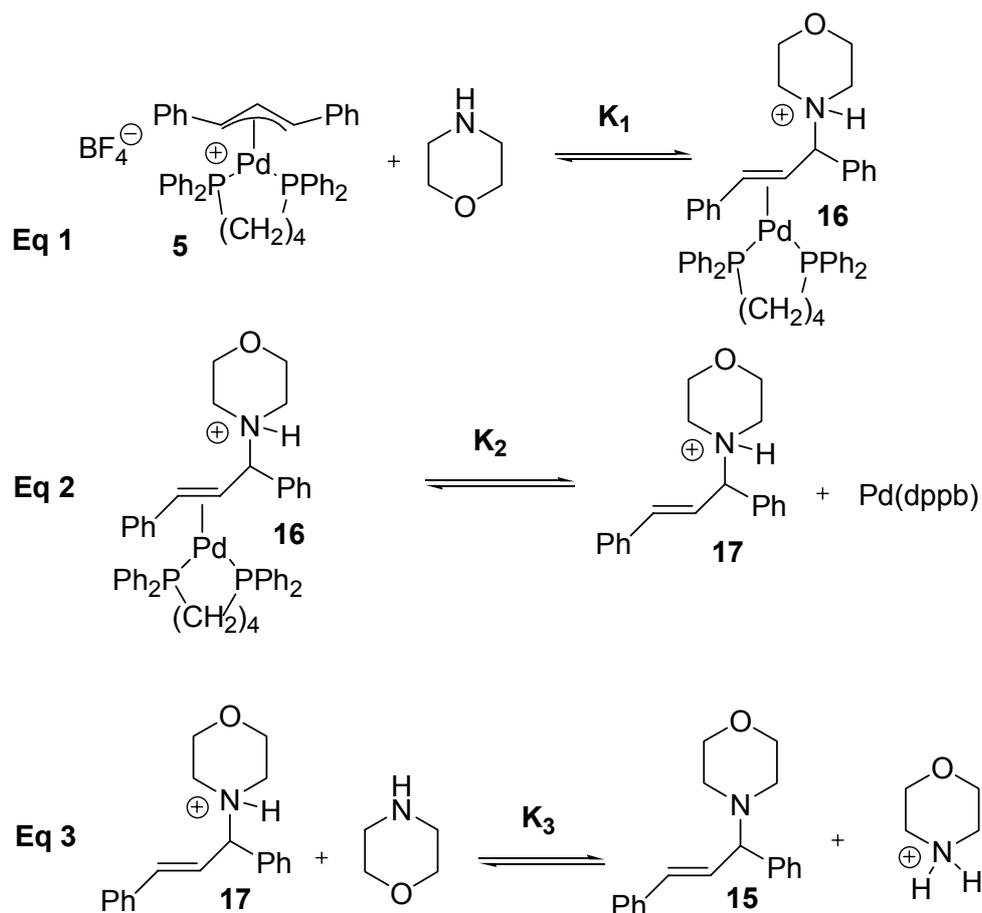


Schéma A-II-9

Ou bien la déprotonation a d'abord lieu **Eq.2'**, suivie de la décomplexation du palladium **Eq.3'** :

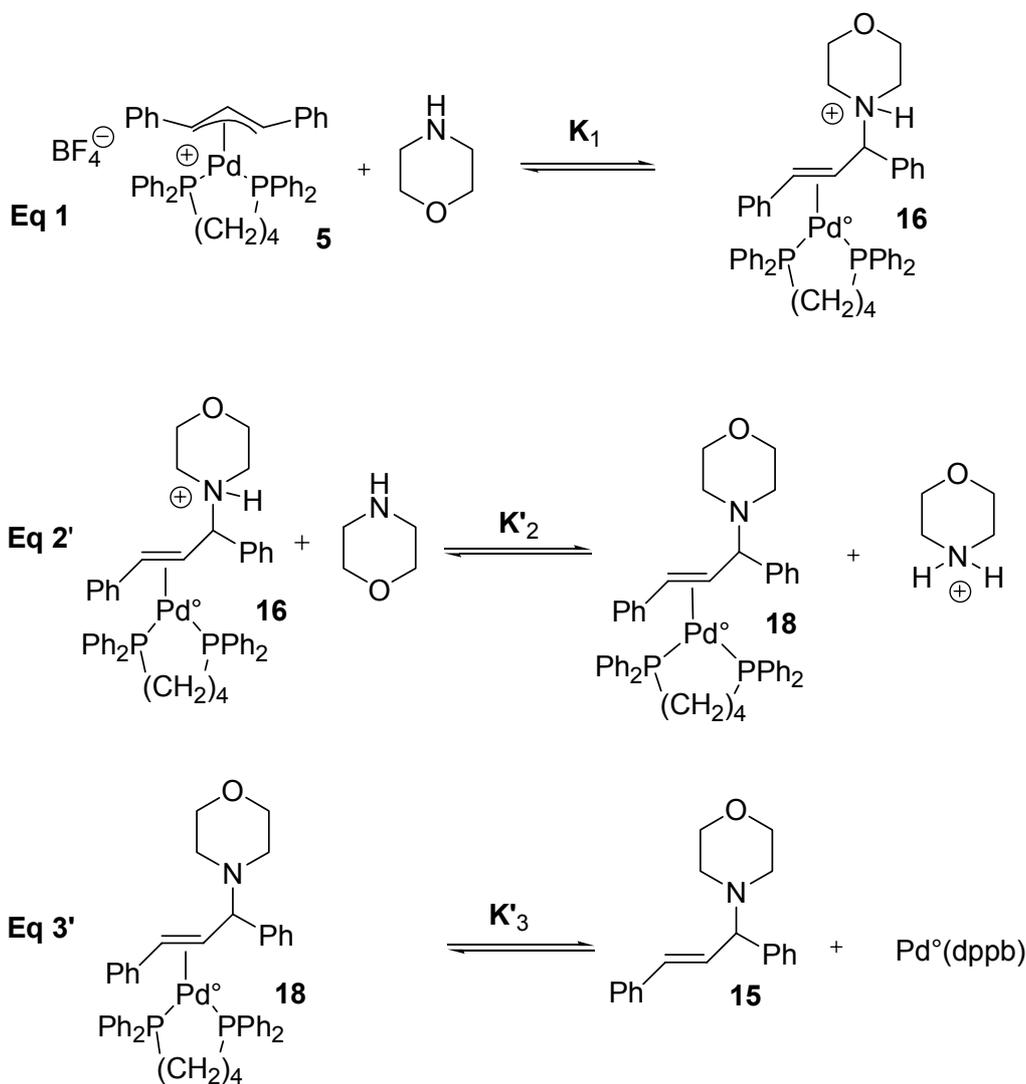


Schéma A-II-10

Nous avons affaire à un équilibre global. La première étape Eq. 1 est donc équilibrée, contrairement au cas de PPh_3 . Cela peut s'expliquer par la plus grande nucléophilie de $\text{Pd}^\circ(\text{dppb})$ par rapport à $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)$. (Pour des exemples de réversibilité cf. référence 5) ^[5]

L'équilibre **1** est le même pour les deux hypothèses. Il s'agit donc de comparer les équilibres qui suivent et d'étudier leur probabilité.

Eq.2 :

Réaction directe : La morpholine protonée est un bon groupe partant. Il paraît peu probable que le palladium se décomplexe. Il paraît plus probable qu'un deuxième équivalent de morpholine déprotone le complexe. L'**Eq. 2'** est favorisée par rapport à l'**Eq.2**.

Réaction inverse : Le produit **17** est plus déficient en électron que le produit **15**. Pd⁰(dppb) aura plus d'affinité pour **17** que pour **15**. Donc $k_{-2} > k'_{-3}$

Eq. 2' : l'azote du produit **18** est plus riche en électrons grâce à l'influence de dppb. La réaction inverse est tout a fait possible.

Eq. 3 :

Réaction directe : Le proton du produit **17** est plus acide que celui du produit **16**. L'Eq. 3 est favorisé devant l'Eq. 2' ($K_3 > K_2'$).

Réaction inverse : L'échange de proton entre le produit final et la morpholine protonée est possible.

De même pour l'Eq. 3', Pd⁰(dppb) peut complexer la double liaison du produit **15**.

Il est difficile de savoir quel est le chemin thermodynamique le plus favorable. Mais selon moi la réaction directe de l'Eq. 2 est peu probable. L'équilibre devrait être déplacé vers la reformation du complexe cationique **5**. C'est pourquoi la deuxième hypothèse est la plus probable.

IV- Réactivité du complexe cationique $[(\eta^3\text{-Ph-CH-CH-CH-Ph})\text{Pd}(\text{dppb})]^+ \text{BF}_4^-$ avec la pipéridine.

Les mêmes expériences ont été faites avec la pipéridine. Un nombre important d'équivalents est nécessaire pour provoquer une diminution de l'absorbance du complexe cationique η^3 -allylique. La réaction est équilibrée. Les mêmes observations ont été faites en RMN du proton et du phosphore. On suppose donc que le mécanisme est le même que pour la morpholine.

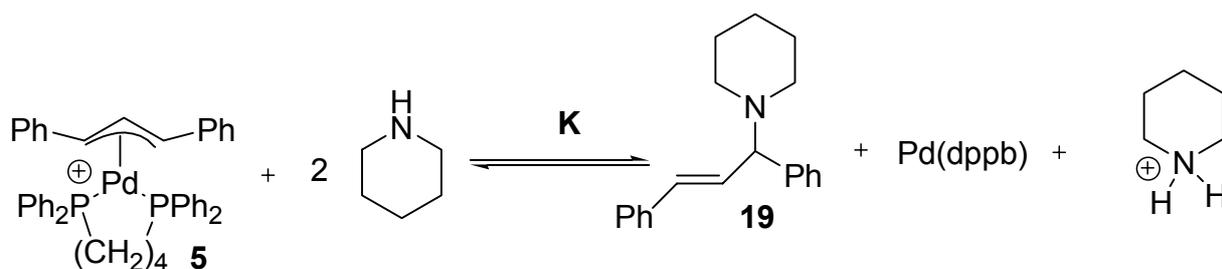
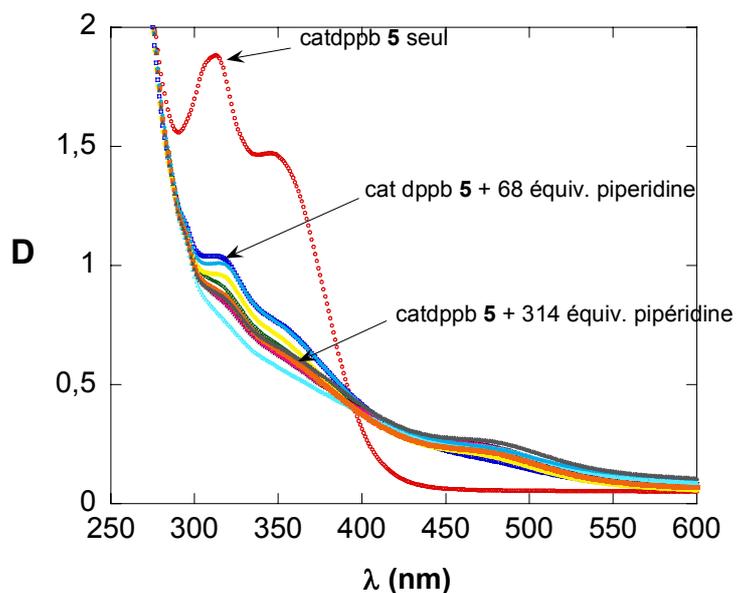
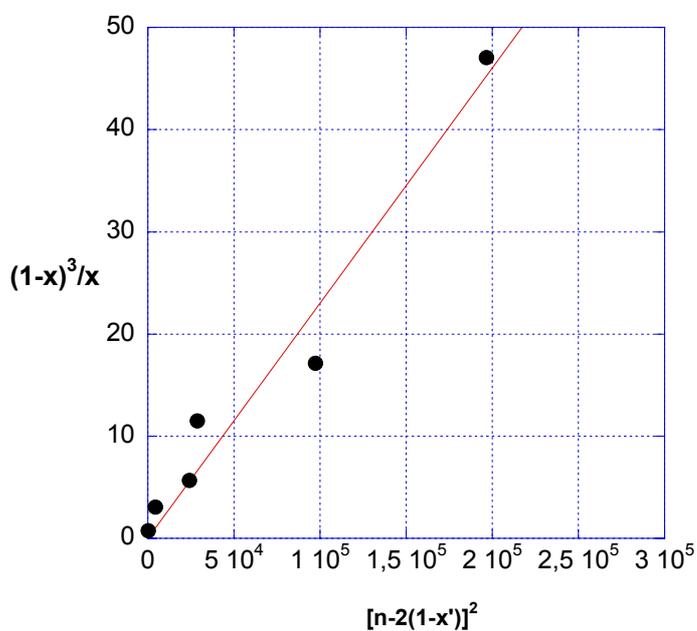


Schéma A-II-11

Avec $K = (1-x)^3 / [x(n-2(1-x))^2]$



Grphe A-II-8 : Spectrométrie UV faite dans le DMF à 25°C.
 Mesure de l'absorption du complexe cationique **5** (1mM) après l'ajout successif de pipéridine.
 n est le nombre total d'équivalent ajouté. (cf. Flèches)



Grphe A-II-9 : Détermination de K constante d'équilibre entre le complexe cationique **5** et le produit de substitution **19** (cf. **schéma A-II-11**) à partir des données du **grphe A-II-8**.

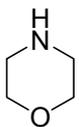
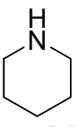
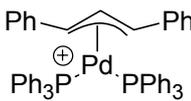
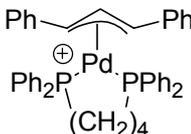
A nouveau nous obtenons une droite. $K = 2.3 \times 10^{-4}$ (DMF, 25°C).

L'équilibre est davantage déplacé environ 100 fois plus vers la formation du produit de substitution avec la pipéridine. En effet la pipéridine est plus basique, avec un $pK_A = 11.12$ que la morpholine ($pK_A = 8.21$).

V- Bilan - Conclusion

Avec les phosphines monodentées la substitution nucléophile, pour la morpholine et la pipéridine, est rapide et irréversible. Alors qu'elle est équilibrée et plus lente avec les phosphines bidentées. Il faut au moins deux équivalents de nucléophile, le deuxième jouant le rôle de base pour déprotoner le produit intermédiaire obtenu.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

	 $pK_A = 8.21$	 $pK_A = 11.12$
	$k = 23 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (10°C)	n.d
	$K = 1.6 \times 10^{-6}$ (25°C)	$K = 2.3 \times 10^{-4}$ (25°C)

Dans le cas des phosphines monodentées, cette seconde étape de la réaction de Tsuji-Trost est plus rapide que l'étape cinétiquement déterminante de l'addition oxydante, c'est à dire l'étape d'ionisation dont la constante de vitesse est k_2 :

$$k = 23 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \text{ (DMF, } 10^\circ\text{C)}. \text{ Pour } [\text{morpholine}] = 6 \times 10^{-3} \text{ M, alors :} \\ k_{\text{exp}} = 9.3 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ (DMF, } 10^\circ\text{C)} > k_2 = 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ (DMF, } 25^\circ\text{C)}$$

L'effet sera encore plus amplifié à plus grandes concentrations en morpholine.

Ces résultats vont à l'encontre des hypothèses qui ont été faites jusqu'à présent selon lesquelles l'addition oxydante est rapide et l'attaque nucléophile lente. ^[6]

Dans le milieu réactionnel, le nucléophile se retrouve en compétition avec le groupe partant. Nous avons vu dans la première partie que la constante de vitesse d'attaque de l'ion acétate était très supérieure à $10^{-2} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Une perspective intéressante consisterait à faire une étude comparative de différents groupes partants avec différents nucléophiles.

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre A-II- Deuxième étape de la réaction de Tsuji-Trost La Substitution Nucléophile

- [1] Khun O., Mayr H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 343-346
- [2] a) Antonaroli S. ; Crociani B. ; *J. Organomet. Chem.* **1998**, *560*, 137.
b) Crociani B. ; Antonaroli S. ; Canovese L. ; Visenti F. ; Uguagliati P. *Inorg. Chim. Acta*, **2001**, *315*, 172.
- [3] Cantat T., Genin, E., Giroud, C., Meyer G., Jutand A. *J. Organomet. Chem.* **2003** 687, 365-376
- [4] Tromp M., Sietsma J.R.A., van Bokhoven J.A, van Strijdonck G.P.F., van Haaren R.J., van der Eerden A.M.J., van Leeuwen P.W.N.M., Koningsberg D.C. *Chem.Comm* **2002**, 128-129.
- [5] Grellier M., Pfeffer M., *Chem. Comm.*, **1996**, 2257-2258
- [6] a) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Rev.* **1993**, *26*, 339.
b) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
c) Markert, C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2498.

PARTIE-B

ETUDE DU MECANISME DE L'ADDITION OXYDANTE DANS LE CAS DES DERIVES ALLYLIQUES CYCLIQUES

CHAPITRE B-I

**Etude du mécanisme de l'addition oxydante des
benzoates allyliques cycliques avec des
complexes du palladium(0).**

Partie B- ETUDE DU MECANISME DE L'ADDITION OXYDANTE DANS LE CAS DES DERIVES ALLYLIQUES CYCLIQUES

CHAPITRE B-I Etude du mécanisme de l'addition oxydante des benzoates allyliques cycliques avec des complexes du palladium(0).

INTRODUCTION

Après avoir vu la réaction de Tsuji-Trost pour le 1,3-diphénylacétoxyprop-1-ène. Nous allons maintenant étudier le cas, plus compliqué, des benzoates allyliques cycliques substitués en 5.

Lorsqu'il s'agit de dérivés allyliques acycliques l'isomérisation des produits de départ ou la perte de stéréospécificité des produits d'arrivée peut s'expliquer par le mécanisme π - σ - π , opérant sur les complexes cationiques, déjà mentionné dans l'introduction générale. Dans le cas des allyles cycliques la libre rotation de la liaison du complexe σ est impossible. C'est pourquoi l'origine de la stéréospécificité a longtemps été discutée.^{[1], [2], [3]}

La Stéréospécificité de cette réaction

Comme nous l'avons vu la réaction de Tsuji-Trost est très utilisée pour former des liaisons C-C, C-N, C-O. En effet pour de nombreux nucléophiles la stéréospécificité est élevée. Hayashi ^[4] a montré que l'addition oxydante avait lieu avec inversion de configuration mais il existe cependant des exceptions. ^[5] Pour la substitution nucléophile il a été établi qu'un nucléophile donné s'additionnait selon un seul mode, c'est à dire en syn ou en anti. Ainsi avec le diméthyle malonate de sodium Hayashi obtient une substitution en trans (avec inversion de configuration). Ce qui conduit à une rétention globale de configuration. Les différents nucléophiles sont classés dans le tableau suivant avec leur mode d'addition : ^[6]

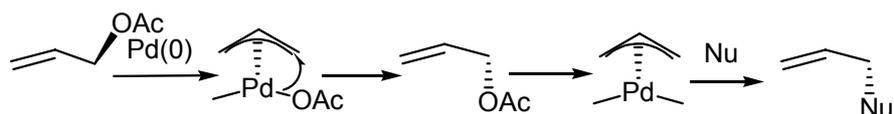
Nucléophiles durs Addition syn = Inversion globale de configuration	Nucléophile mous ou stabilisés Addition anti = Rétention globale de configuration
Hydrure ^[7]	carbones nucléophiles ^[12]
Méthyl lié à un métal (Mg, Zn, Al) ^[8]	Amines ^[13]
Aryl lié à un métal (Mg, Zn, Al) ^[9]	Amides ^[14]
Vinyl lié à un métal (Mg, Zn, Al) ^[10]	Alcoolates ^[15]
Allyl lié à un métal (Mg, Zn, Al) ^[11]	Sulfinates de phenyl ^[16]
amidures	

Tableau 1

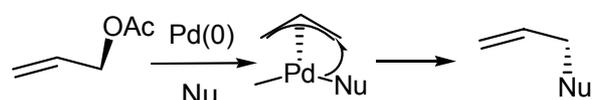
Les carboxylates, comme l'acétate par exemple, sont une exception puisqu'ils peuvent s'additionner selon les deux modes en fonction des conditions de réaction.^[17]

Cependant dans beaucoup de cas une perte de stéréospécificité se produit. Ou bien on obtient un stéréoisomère différent de celui attendu. Plusieurs mécanismes ont été suggérés :

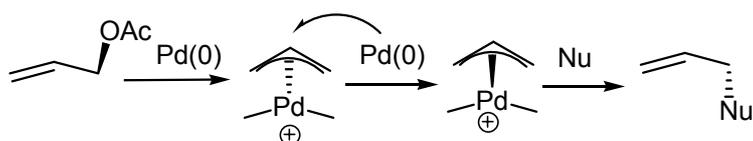
I- Isomérisation du produit de départ (pour plus de clarté, les substituants des dérivés allyliques n'ont pas été représentés) :



II- Syn addition du Nucléophile :



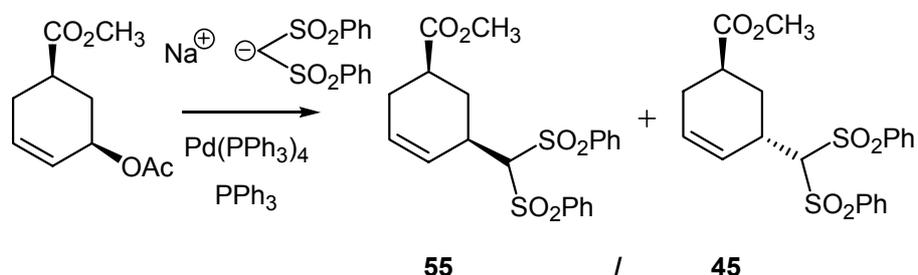
III- Isomérisation de l'intermédiaire π -allyle cationique catalysée par le palladium(0) :



Dans cette introduction nous montrerons comment différents groupes de recherche ont confirmé ou infirmé ces hypothèses.

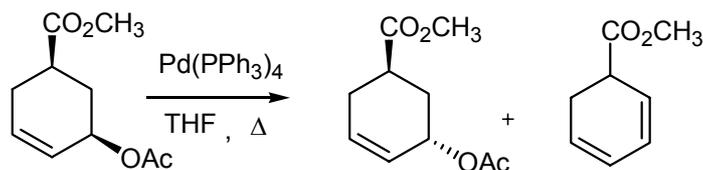
Etude du mécanisme pour expliquer la perte de stéréospécificité

En 1979 Trost et al. ont observé une perte au niveau de stéréospécificité lors de la réaction de Tsuji-Trost avec le méthyl 3-acétoxy-3-cyclohexène-1-carboxylate et le bis (benzènesulfonyl) méthane :^[18]



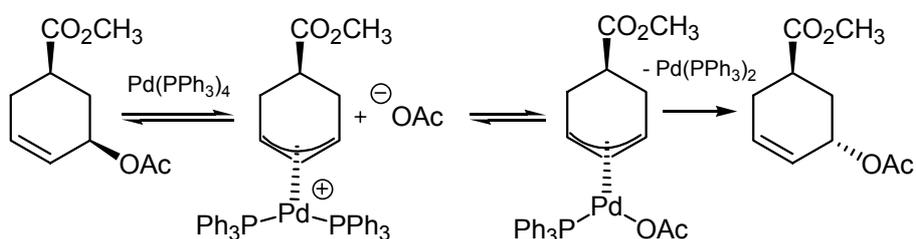
Pour comprendre d'où venait cette perte, ils ont commencé par étudier l'addition oxydante en absence de nucléophile.

L'isomérisation du carbone en position allylique a lieu au niveau de cette première étape :



Au bout d'une demi-heure ils obtiennent déjà 28% d'isomère trans pour 65% de cis et 7% de produit issus de l'élimination de l'acétate.

A cette époque il a été supposé que l'acétate coordina le palladium ; se comportant comme un nucléophile non stabilisé. Puis il migrerait vers le carbone allylique par une élimination réductrice : ^{[18] a)}

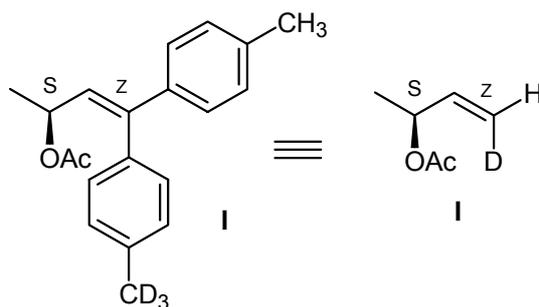


Puis l'isomère trans réagit à nouveau avec le palladium pour donner le complexe cationique qui réagit de façon stéréospécifique avec le nucléophile : il attaque en anti par rapport au palladium.

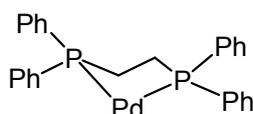
Avec d'autres nucléophiles comme le diméthyle malonate ou le méthylbenz nesulfonylac tate la substitution a lieu avec rétention de configuration. Une compétition a lieu entre l'anion acétate et le nucléophile qui doit le remplacer. Si la substitution nucléophile est plus rapide que la migration de l'acétate, l'isomère trans n'a pas le temps de se former. La perte de stéréochimie sera faible. Dans le cas du bis (benz nesulfonyl) méthane l'encombrement stérique est important. On peut supposer que pour cette raison la substitution nucléophile est plus lente.

En 1985 l'équipe de Bosnich ^[19] montre que cette hypothèse est peu probable. Il confirme l'hypothèse émise par Collman ^[20] selon laquelle l'isomérisation pourrait être due à une réaction d'échange au niveau du métal et non à une attaque non stéréospécifique du groupe partant. Ce qui est cohérent avec l'observation de l'équipe de Tsuji qui a observé que le taux d'isomérisation augmentait avec la concentration en palladium. ^[21]

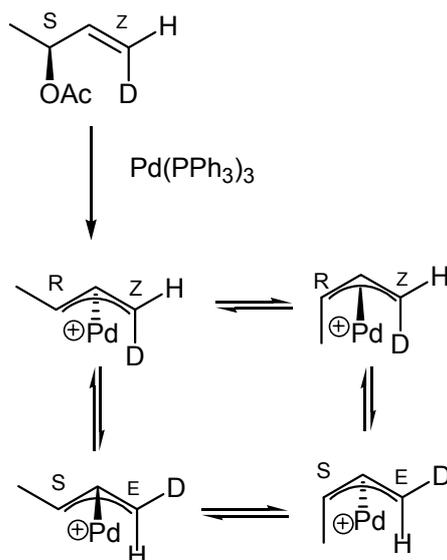
En effet ils étudient l'addition oxydante de l'acétate allylique suivant (représenté schématiquement à droite)



avec Pd(*S,S*-Chiraphos):

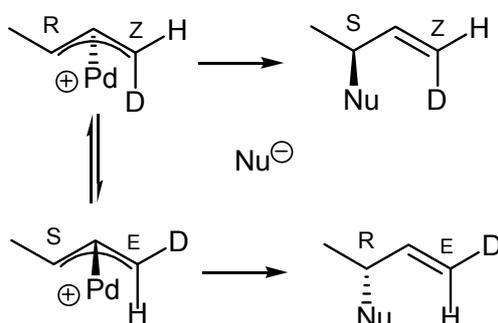


Si on considère que cette étape est stéréospécifique et que l'isomérisation du complexe cationique se produit par un mécanisme π - σ - π ; les seuls complexes cationiques possibles sont les suivants (Pd symbolise Pd(PPh₃)₂) :

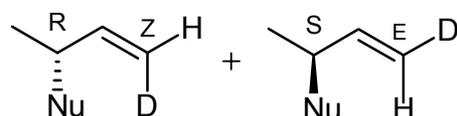


Lors de cette expérience les deux diastéréoisomères des complexes cationiques ayant leur méthyle en position anti (cf. ci-dessus) n'ont pas été observés par RMN du proton ce qui suggère qu'ils représentent moins de 3% des espèces en solution. D'autre part pour qu'ils participent à l'allylation catalytique il faut qu'ils réagissent deux fois plus vite que les diastéréoisomères ayant le méthyle en position cis. Or différentes expériences faites avec les allyles cycliques dont les substituants sont toujours en position anti ont montré qu'aucune accélération n'avait lieu. On peut donc supposer que ces deux « diastéréoisomères anti » n'interviennent pas lors de la substitution nucléophile.

Par conséquent, en considérant uniquement les diastéréoisomères cis et sachant que la substitution nucléophile a lieu avec rétention de configuration, les produits finaux peuvent être les suivants :



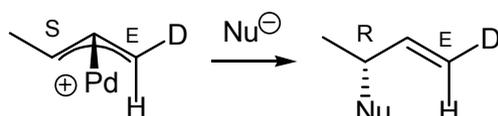
Or l'équipe de Bosnich obtient 57% de produits correspondants à un échange des phenyls substitués :



Deux solutions sont possibles pour expliquer ce phénomène.

- Soit l'isomérisation a lieu lors de la première étape : l'acétate attaque de façon non-stéréospécifique comme le supposait Trost (*vide supra*). Cependant cette hypothèse va à l'encontre du fait que l'allylation se produit avec une double inversion à cause de la réversibilité microscopique. (De plus les auteurs ont éliminé cette hypothèse en ajoutant un équivalent d'acétate de sodium dans une solution des diastéréoisomères- π -allyles purs dans le THF sans qu'aucun échange ne se produise.)

- Soit l'isomérisation a lieu lors de la substitution nucléophile. Or ils ont observé que cette étape se produit avec une inversion de configuration : attaque du nucléophile en anti par rapport au palladium. En effet le diastéréoisomère majoritaire obtenu lors de l'addition oxydante de I avec Pd(*S,S*-Chiraphos) est celui ayant la géométrie *S*-syn-D. Lorsque l'on ajoute du sodium de diméthyl malonate on obtient majoritairement l'isomère *R-E* :

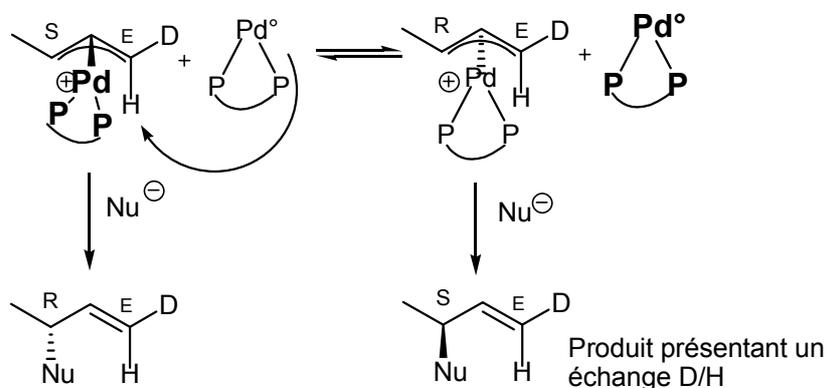


Par conséquent l'échange n'a pas lieu au niveau de cette étape. Mais entre l'addition oxydante et la substitution nucléophile.

Pour le vérifier ils ajoutent un équivalent de Pd⁰(*S,S*-chiraphos) à une solution des diastéréoisomères- π -allyles purs ayant comme contre anion un perchlorate dans le THF à 25°C. Après une heure un échange important a eu lieu. Cette expérience montre qu'une réaction d'échange au niveau du métal a lieu.

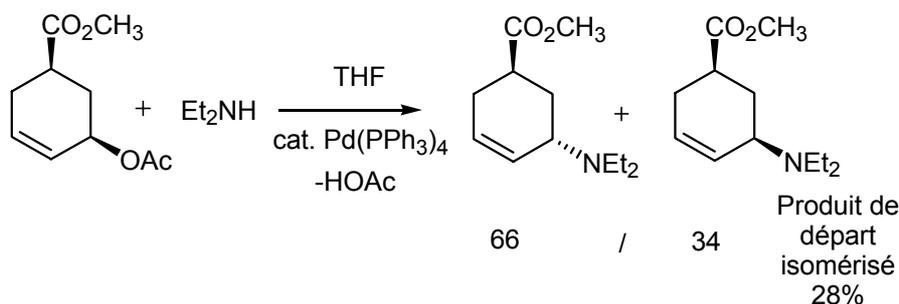
THF à 25°C. Après une heure un échange important a eu lieu. Cette expérience montre qu'une réaction d'échange au niveau du métal a lieu.

On peut supposer que le mécanisme suivant a lieu :



L'équipe de Bosnich est donc la première à avoir observé le mécanisme SN2. Par la suite Bäckvall l'applique aux allyles cycliques pour lesquels le mécanisme π - σ - π n'est, de toute façon, pas applicable [22] et prouve que l'isomérisation est dûe majoritairement à l'isomérisation par SN2 de l'intermédiaire cationique.

Cette équipe effectue la réaction de Tsuji-Trost suivante :

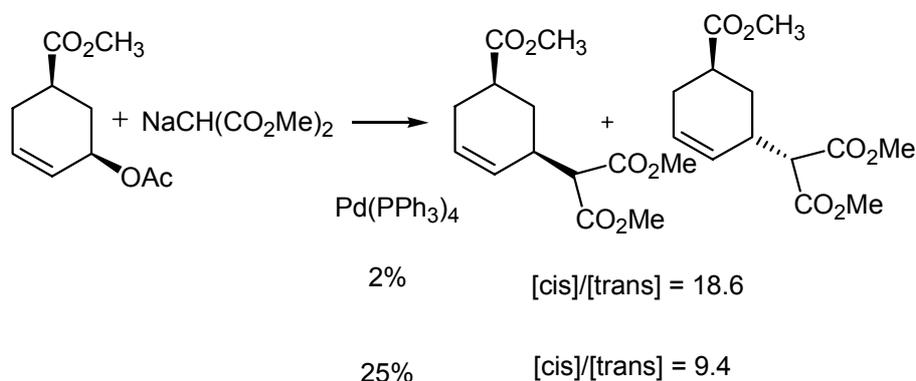


Une isomérisation du produit de départ s'est produite et on observe deux produits finaux. Lorsque l'on ajoute LiCl le produit de départ ne s'isomérisse plus. En effet l'ion chlorure déplace l'acétate coordonné au palladium et ainsi inhibe la migration syn. [23] Cependant une perte de stéréospécificité, bien que diminuée, a toujours lieu. Par conséquent ceci est du :

- soit à une syn addition de l'amine
- soit à l'isomérisation par SN2 du complexe cationique

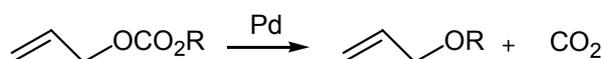
Dans le premier cas l'amine se coordine au palladium, donc la présence de LiCl devrait également perturber l'isomérisation du produit d'arrivée. Or une majorité de produit issu d'une rétention globale est obtenue. Ce qui est en désaccord avec ce mécanisme et tend à démontrer qu'une partie de l'isomérisation serait due à l'isomérisation du produit de départ.

Ils prouvent aussi que dans les conditions réelles de la réaction, le taux d'isomérisation dépend de la concentration du catalyseur :



Historique du laboratoire sur l'étude des dérivés allyliques cycliques

Au niveau du laboratoire une étude a été réalisée sur un carbonate allylique cyclique : le cis carbonate de 5-méthylcyclohex-2-ène en collaboration avec le Pr. Moreno-Mañas.^[24] L'addition oxydante de complexes du palladium(0) sur les carbonates d'allyles est connue pour être irréversible et rapide. L'anion carbonate ROCO_2^- se décarboxylerait rapidement pour former un anion alcoolate RO^- qui jouerait le rôle de nucléophile s'il n'y en a pas d'autre dans le milieu réactionnel :



Or l'équipe du Pr. Moreno-Mañas a déjà montré que l'addition oxydante avec le complexe de palladium(0) issu de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ est réversible.^[6] L'étude complémentaire du laboratoire a abouti à la même conclusion avec $\text{Pd(dba)}_2 + 2 \text{PPh}_3$ et a montré que cette première étape passe par un complexe cationique. D'après les résultats des cinétiques obtenus, la décarboxylation n'est pas plus rapide que l'attaque du carbonate sur le complexe π -allyle cationique.

De plus il a été montré que l'addition oxydante conduit à l'isomérisation en position allylique en passant par l'isomérisation de l'intermédiaire cationique par un mécanisme $\text{S}_\text{N}2$ (cf. **schéma 1**).^[24]

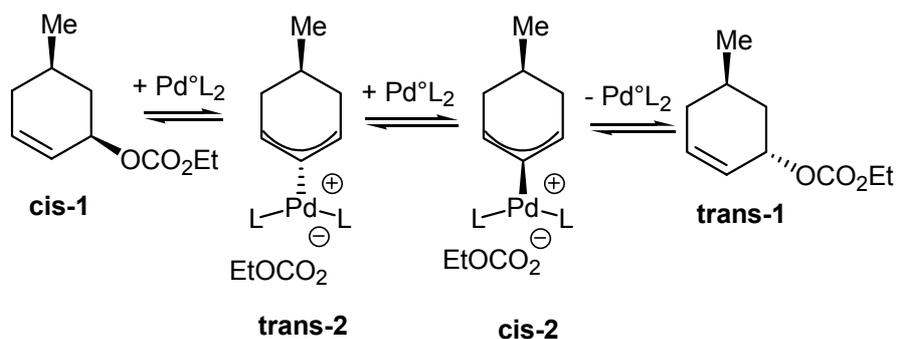
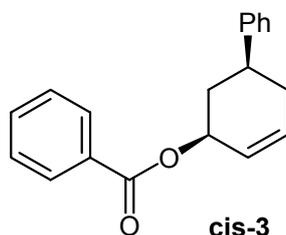


Schéma 1.

En effet les signaux correspondants aux deux complexes cationiques ont été observés par RMN du phosphore à 23.5 et 24.4 ppm dans le DMF contenant 10% d'acétone deutérié.

De plus l'isomérisation est plus rapide avec $Pd(PPh_3)_4$ qu'avec $Pd(dba)(PPh_3)_2$ utilisée à la même concentration. Ce qui ne peut être dû qu'à la concentration plus importante de l'espèce active $[Pd(PPh_3)_2]$ pour le premier précurseur puisqu'il s'agit de la seule différence entre les deux systèmes. Ceci est en accord avec le mécanisme SN2.

Pour poursuivre cette étude nous avons étudié l'isomérisation du benzoate allylique suivant, fourni par l'équipe du Pr. J-C. Fiaud : le cis benzoate de 5-phénylcyclohex-2-ène noté cis-3 (78% de cis-3 et 2 % trans-3) :



Les expériences faites part UV ont été effectuées dans le DMF à 25°C, et les expériences suivies par RMN dans le CDCl₃, à 25°C .

I- Etude de l'addition oxydante avec des complexes de palladium(0) liés à des mono phosphines par RMN.

I-a- Mise en évidence de la réversibilité de l'addition oxydante avec Pd(dba)(PPh₃)₂ par RMN :

Dans un premier temps nous avons suivi la réaction par RMN du proton dans CDCl₃. Tous les réactifs sont placés en même temps dans le tube RMN. Le précurseur de palladium(0) : Pd(dba)(PPh₃)₂ est formé in situ à partir de Pd(dba)₂ et deux équivalents de PPh₃ à une concentration de 2x10⁻² M. Le substrat ayant une pureté énantiomérique de 98% est en excès à 4x10⁻² M.

Après une heure et demie les pics caractéristiques du trans benzoate de 5-phénylcyclohex-2-ène (trans-3) apparaissent (ces signaux ont été comparés au spectre du mélange cis/trans à un ratio de 78/22 fourni par l'équipe du Pr. J-C. Fiaud) à 5.5 ppm correspondant au proton éthylénique en β du benzoate et à 6.05 ppm correspondant au proton éthylénique en α du benzoate. Le proton allylique se confond avec un proton éthylénique de l'isomère cis à 5.9 ppm. En effet pour le produit cis-3 le multiplet à 5.9 ppm représente le proton éthylénique en α du benzoate et celui à 5.7 ppm, 2H ; le proton éthylénique en β du benzoate et le proton allylique. Au fur et à mesure que le trans-3 apparaît la proportion entre ces deux signaux n'est plus de 1 pour 2. Mais de 1 pour 1.6 etc... De plus la différence correspond au pourcentage de trans ayant apparue. Ce qui signifie qu'un des protons du trans se confond avec le multiplet à 5.9 ppm.

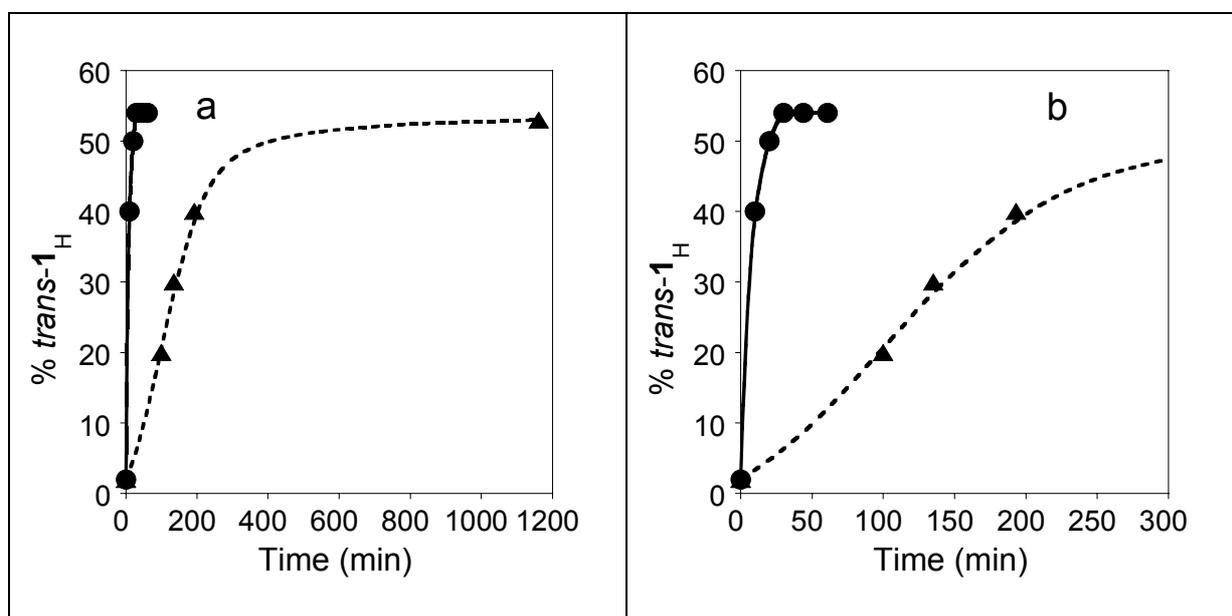
La hauteur de ces signaux grandit aux dépens de ceux de l'isomère cis, et se stabilise après 600 min soit 10 heures. A l'équilibre on obtient 54% de trans et 46% de cis.

Les signaux du complexe cationique n'ont pas été observés. Ce qui montre qu'il n'est pas formé en grande concentration dans ces conditions expérimentales.

I-b- Mise en évidence de la réversibilité de l'addition oxydante avec Pd(PPh₃)₄ par RMN :

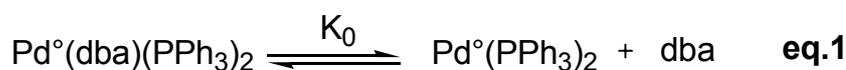
La même expérience a été faite avec le précurseur de palladium(0) : Pd(PPh₃)₄. Les mêmes signaux correspondants à l'isomère trans apparaissent cette fois-ci après 10 min. L'équilibre est atteint au bout de 35 min. On obtient la même proportion : 54% de trans et 46% de cis. Ici aussi les signaux du complexe cationique n'ont pas été observés.

Ces expériences montrent que l'addition oxydante de ce benzoate d'allyle cyclique avec des précurseurs de palladium(0) chélatés par des mono phosphines est réversible et se produit avec une isomérisation en position allylique. L'évolution de l'isomérisation dans les deux cas est présentée sur le graphe suivant :



Graphe B-I-1 : a) Isomérisation de cis-3 suivie par RMN du proton dans le CDCl₃ lors de l'addition oxydante avec Pd⁰(PPh₃)₄ (cercle plein) et Pd⁰(dba)(PPh₃)₂ (triangle plein). Apparition de trans-3 (%(trans/(cis+trans))) en fonction du temps, b) agrandissement du graphe a) jusqu'à t= 300min.

Nous remarquons que l'isomérisation est beaucoup plus rapide avec Pd(PPh₃)₄. Or la seule différence entre les deux précurseurs est la concentration en espèce active Pd(PPh₃)₂ qui est plus importante pour Pd(PPh₃)₄ que pour Pd(dba)(PPh₃)₂ (l'équilibre de l'équation 2 est d'avantage déplacé vers la droite par rapport à celui de l'équation 1 (K'₀>K₀)). Ceci a été montré dans une étude précédente au laboratoire. ^[25]



Nous pouvons donc en déduire que la vitesse d'isomérisation dépend de la concentration en $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$; ce qui est en accord avec le mécanisme $\text{S}_\text{N}2$ cité plus haut.

I-c- Etude de l'addition oxydante avec des complexes de palladium(0) liés à des phosphines bidentées.

Nous avons suivi par RMN du proton la même réaction avec $\text{Pd}(\text{dba})_2 + \text{dppf}$ à une concentration de 2×10^{-2} M. Aucune isomérisation n'a été constatée même après trois heures.

Nous avons également essayé le ligand bidenté nommé OxaPN : 4,4'-diméthyl-2-(2-diphényl-phosphinophényl)-1,3-oxazoline. Aucune isomérisation n'a eu lieu.

A notre connaissance, un seul cas d'isomérisation d'un allyle cyclique substitué en 5 a été constaté dans la littérature : à partir d'un mélange à 97/3 du carbonate cis-1, l'équipe du Pr. Mañas obtient un mélange à 74/26 après 35 min. en présence de $\text{Pd}(\text{dba})_2 + (\text{dppe})$ dans le THF à reflux. ^[6]

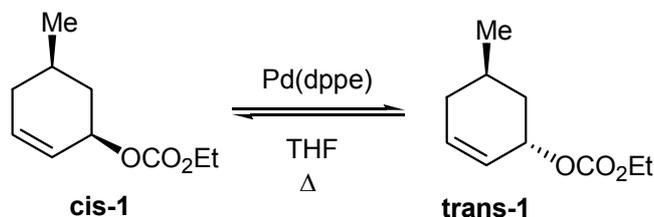


Schéma B-I-2

C'est pourquoi un essai a été réalisé dans les mêmes conditions avec dppf , mais en vain.

Nous pouvons en conclure que pour éviter une isomérisation du produit de départ, il faut utiliser des phosphines bidentées.

Nous avons mis en évidence l'isomérisation, donc la réversibilité de l'étape d'addition oxydante. Nous pouvons maintenant faire une étude quantitative à partir des données obtenues par RMN.

II- Calcul de la constante d'équilibre K_{eq} .

L'équilibre global que nous étudions est le suivant :

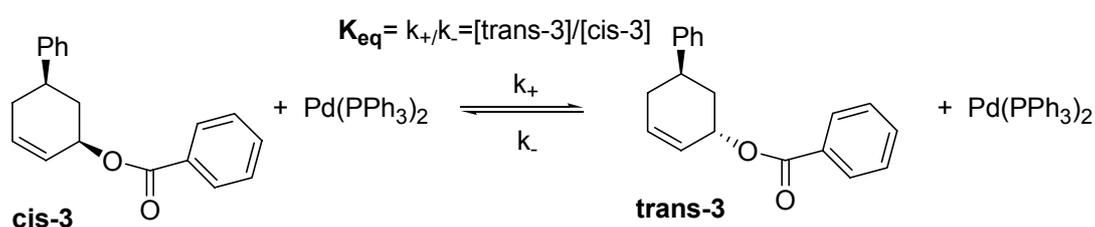


Schéma B-I-3

Nous obtenons la valeur de la constante d'équilibre en faisant le rapport de la concentration de l'isomère trans-3 sur celle de cis-3.

Ainsi nous obtenons à peu près la même valeur pour $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ et $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ puisque nous obtenons à peu près les mêmes proportions de cis et de trans pour les deux précurseurs : $K_{eq} = [\text{trans-3}]/[\text{cis-3}] = 1.2$ (CDCl_3 , 23°C)

III- Etude de la cinétique de l'isomérisation cis-3 / trans-3 Calcul de la constante de vitesse

III-a- Présentation des équilibres successifs.

Nous avons déjà vu que l'addition oxydante passait par la formation d'un complexe cationique qui s'isomérisait pour donner l'autre isomère. L'équilibre du schéma 3 peut donc être divisé en plusieurs équilibres successifs comme suit :

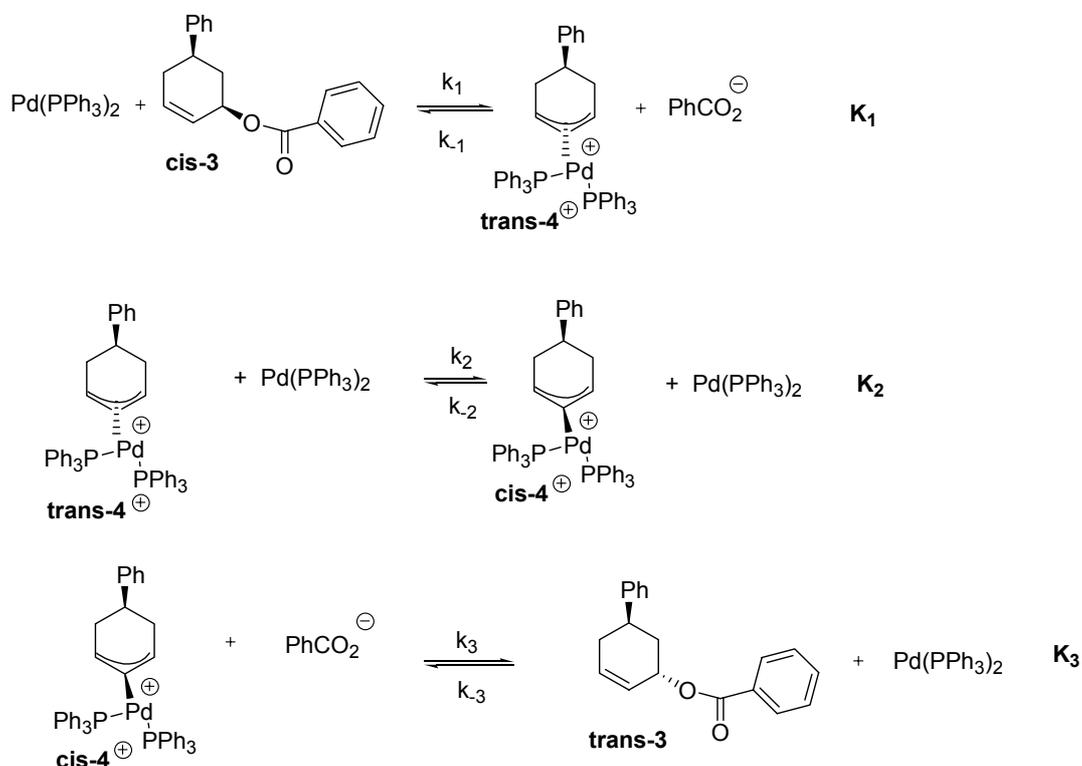


Schéma B-I-4

III-b- Démonstration mathématique de l'équation cinétique de mise à l'équilibre suivant :

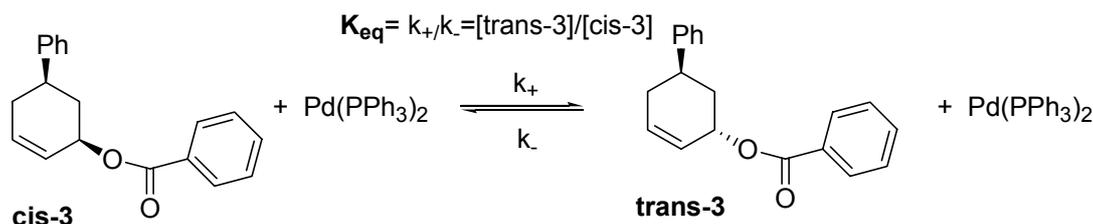


Schéma B-I-3

Par la suite $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ sera noté Pd° , C_0 étant la concentration de départ en cis-3 et les différents complexes seront nommés cis-3, trans-3.

On en déduit l'égalité suivante : $K_{\text{eq}} = [\text{trans-3}]/[\text{cis-3}] = k_+/k_-$.

La cinétique de l'isomérisation cis-3/trans-3 nous donne :

$$d[\text{cis-3}]/dt = -k_+[\text{Pd}^\circ][\text{cis-3}] + k_-[\text{trans-3}][\text{Pd}^\circ]$$

On a $C_0 = [\text{cis-3}] + [\text{trans-3}]$ alors $[\text{trans-3}] = C_0 - [\text{cis-3}]$
 Donc $d[\text{cis-3}]/dt = -k_+[\text{Pd}^\circ][\text{cis-3}] + k_-(C_0 - [\text{cis-3}])([\text{Pd}^\circ])$
 $d[\text{cis-3}]/dt = [\text{Pd}^\circ](k_-(C_0 - [\text{cis-3}]) - k_+[\text{cis-3}])$
 $d[\text{cis-3}]/(k_-(C_0 - [\text{cis-3}]) - k_+[\text{cis-3}]) = [\text{Pd}^\circ]dt$ **eq.3**

On pose $X = (k_-(C_0 - [\text{cis-3}]) - k_+[\text{cis-3}])$

Alors $dX = -k_- d[\text{cis-3}] - k_+ d[\text{cis-3}]$

$$dX = -d[\text{cis-3}] (k_- + k_+)$$

Donc $d[\text{cis-3}] = -dX/(k_- + k_+)$

Eq.3 devient $(1/(k_- + k_+))(dX/X) = -[\text{Pd}^\circ] dt$

Alors $[\text{Ln}X]_0^t = -[\text{Pd}^\circ](k_- + k_+) t$

Soit $[\text{Ln}(k_-(C_0 - [\text{cis-3}]) - k_+[\text{cis-3}])]_0^t = -[\text{Pd}^\circ](k_- + k_+) t$

Or à $t=0$ $[\text{cis-3}] = C_0$

Donc $\text{Ln}(k_-(C_0 - [\text{cis-3}]) - k_+[\text{cis-3}]) - \text{Ln}(-k_+C_0) = -[\text{Pd}^\circ](k_- + k_+) t$

$$\text{Ln}((k_-(C_0 - [\text{cis-3}]) - k_+[\text{cis-3}]) / (-k_+C_0)) = -[\text{Pd}^\circ](k_- + k_+) t$$

$$\text{Ln}((k_-/k_+)([\text{cis-3}]/C_0 - 1) + [\text{cis-3}]/C_0) = -[\text{Pd}^\circ](k_- + k_+) t$$

Avec $K_{\text{eq}} = k_-/k_+$

On a $\text{Ln}((1/K_{\text{eq}})([\text{cis-3}]/C_0) - (1/K_{\text{eq}}) + [\text{cis-3}]/C_0) = -[\text{Pd}^\circ](k_- + k_+) t$

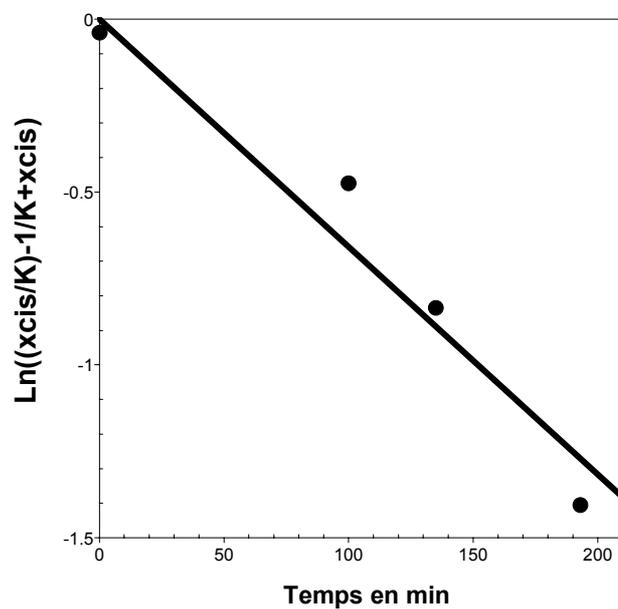
Soit **$\text{Ln}((1/K_{\text{eq}})[([\text{cis-3}]/C_0)(1 + K_{\text{eq}}) - 1]) = -[\text{Pd}^\circ](k_- + k_+) t$ [eq.4]**

A partir des données du **graphe B-I-1** on trace $\text{Ln}((1/K_{\text{eq}})[([\text{cis-3}]/C_0)(1 + K_{\text{eq}}) - 1])$ en fonction du temps.

On obtient une droite dont la pente nous donne la valeur de $k_{\text{obs}} = [\text{Pd}^\circ](k_- + k_+)$.

On constate ainsi que la constante de vitesse observée pour l'isomérisation cis-3/trans-3 est proportionnelle à la concentration de Pd° .

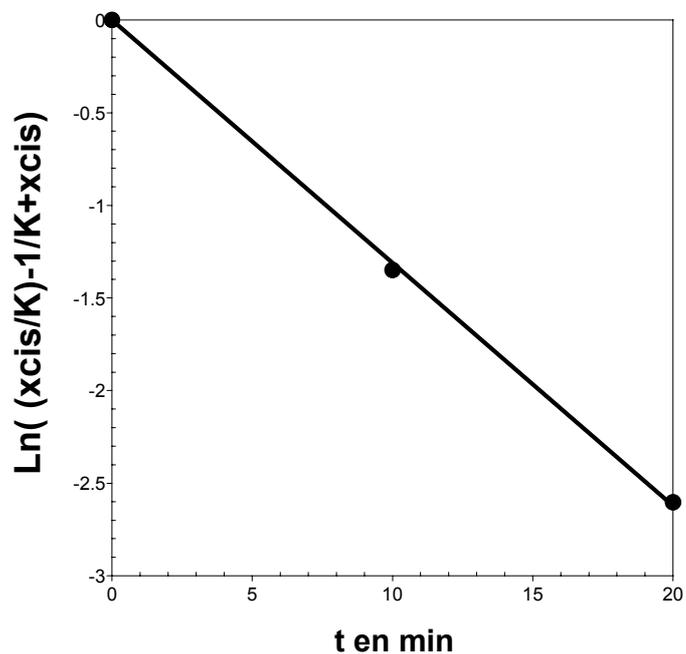
Le **graphe 2** présente les résultats obtenus avec $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$:



Grphe B-I-2 : Détermination de k_{obs} lors de la réaction de cis-3 avec $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$.

On obtient $k_{\text{obs}} = 1.1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$

Le **graphe B-I-3** présente les résultats obtenus avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:



Grphe B-I-3 : Détermination de la constante de vitesse observée d'isomérisation de cis-3 en trans-3 : k'_{obs} en présence de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$

On obtient $k'_{\text{obs}} = 2.2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

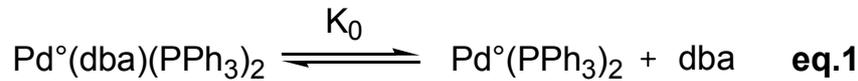
La remarque faite au chapitre I-c est confirmée par cette étude quantitative :

k'_{obs} pour $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 > k_{\text{obs}}$ pour $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$

IV- Détermination de k_+ et k_- .

IV-a- Pour $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$:

Nous savons que $k_{\text{obs}} = [\text{Pd}^\circ](k_- + k_+)$ avec $[\text{Pd}^\circ] = K_0[\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2]/[\text{dba}]$, et $C_0 = 2 \times 10^{-2}$ M. K_0 correspond à la valeur de la constante de l'équilibre suivant :



La valeur de cette constante à été évaluée dans le laboratoire. Pour différentes concentrations C_0 de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ la mesure de l'absorbance D de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ a été faite.

Or $D = \varepsilon [\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2] \times l$ ($l = 1\text{cm}$)

On a :

A $t = 0$	C_0	0	C_0
A l'équilibre	$C_0(1-x)$	C_0x	$C_0(1+x)$

Donc $D = \varepsilon C_0(1-x)$. Il s'agit d'exprimer x en fonction de K_0 .

On a $K_0 = C_0x C_0(1+x) / [C_0(1-x)]$

$$K_0 = C_0x(1+x)/(1-x)$$

D'où $K_0 - K_0x = C_0x + C_0x^2$

$$C_0x^2 + x(C_0 + K_0) - K_0 = 0$$

$$x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{(C_0 + K_0)^2 + 4C_0K_0}] / (2C_0)$$

$$x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{C_0^2 + K_0^2 + 6C_0K_0}] / (2C_0)$$

$$x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{C_0^2 (1 + K_0^2 / C_0^2 + 6 K_0 / C_0)}] / (2C_0)$$

Avec $K_0 \ll C_0$ puisque l'on sait que l'équation 1 est très peu déplacée vers la droite.

En effet en RMN du ^{31}P on n'observe pas de signaux correspondants à $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)_2$.

Donc $x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{C_0^2 (1 + 6 K_0 / C_0)}] / (2C_0)$

$$x = [-C_0 - K_0 + C_0 \sqrt{(1 + 6 K_0 / C_0)}] / (2C_0)$$

On fait un développement limité pour $\sqrt{(1 + 6 K_0 / C_0)} = 1 + 6 K_0 / (2C_0) = 1 + 3(K_0 / C_0)$

Alors $x = [-C_0 - K_0 + C_0 (1 + 3(K_0 / C_0))] / (2C_0)$

$$x = [-K_0 + 3 K_0] / (2C_0)$$

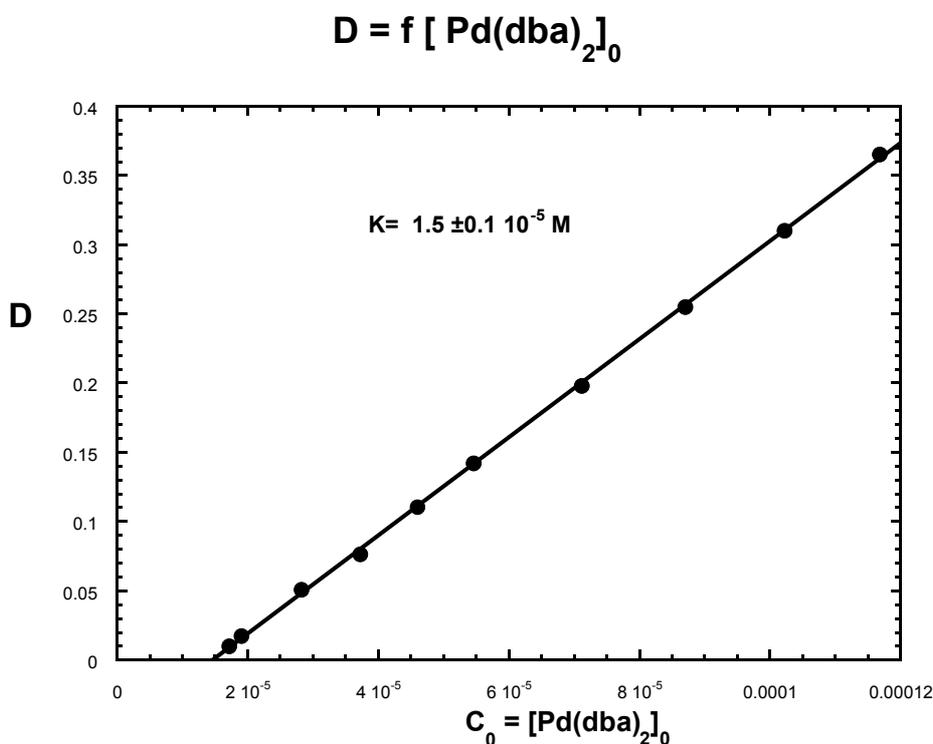
$$x = [2 K_0] / (2C_0)$$

$$x = K_0 / C_0$$

Donc $D = \varepsilon C_0 [1 - (K_0 / C_0)]$

Soit $D = \varepsilon C_0 - \varepsilon K_0$

On trace D en fonction de C_0 :



On obtient $y = -0.0521 + 3546x$. Ainsi $\varepsilon = 3546$ et $K_0 = 0.0521/3546$.
Soit **$K_0 = 1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$** .

Reprenons l'équilibre faisant intervenir $Pd^\circ(PPh_3)_2$:



A $t = 0$ C_0 0 C_0
A l'équilibre $C_0(1-x)$ C_0x $C_0(1+x)$

On a $[Pd^\circ] = C_0x$. Il s'agit d'exprimer x en fonction de K_0 et C_0 .

On a obtenu l'équation du second degré suivant :

$$C_0x^2 + x(C_0 + K_0) - K_0 = 0$$

Puis la formule pour : $x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{(C_0 + K_0)^2 + 4C_0K_0}] / (2C_0)$

On a donc tous les éléments pour calculer **$[Pd^\circ] = C_0x$** . Avec $C_0 = 2 \times 10^{-2} \text{ M}$, $K_0 = 1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$, alors $[Pd^\circ] = C_0x = 1.25 \times 10^{-5} \text{ M}$

Et à partir de la valeur de k_{obs} obtenue plus haut et de $[Pd^\circ]$, on en déduit la valeur de $(k_- + k_+)$.

D'autre part nous connaissons $K_{eq} = [trans-3]/[cis-3] = k_+/k_-$. A partir de ces deux équations nous pouvons calculer les valeurs de k_+ et k_- .

Nous avons vu au chapitre III-b que **$k_{obs} = 1.1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1} = [C_0x](k_- + k_+)$**

Alors $(k_- + k_+) = (1.1 \times 10^{-4}) / (C_0x)$

Avec $C_0x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{(C_0 + K_0)^2 + 4C_0K_0}] / 2 = 1.25 \times 10^{-5} \text{ M}$.

D'autre part $K_{eq} = 1.2 = k_+ / k_-$.

Donc $k_+ = 1.2 k_-$.

Et $k_- + 1.2 k_- = (1.1 \times 10^{-4}) / (1.25 \times 10^{-5})$

$$k_+ + k_- = 8.8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$k_- = 8.8 / 2.2$$

Donc $k_- = 4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \text{ (DMF, 25}^\circ\text{C)}$

Et $k_+ = 4.8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \text{ (DMF, 25}^\circ\text{C)}$

V- Calcul de la constante K_{cat} de l'équilibre de formation du complexe cationique.

Nous faisons réagir les précurseurs de palladium(0) $Pd(PPh_3)_3$ et $Pd(dba)(PPh_3)_2$ avec le benzoate allylique cyclique cis-3. Par UV nous pouvons suivre l'évolution de leur concentration. A chaque ajout successif de cis-3 l'absorbance diminue et atteint une valeur seuil rapidement. Il s'agit donc d'un équilibre et cette expérience nous permet de suivre l'équilibre de la formation du complexe cationique.

V-a- Pour $Pd(dba)(PPh_3)_2$

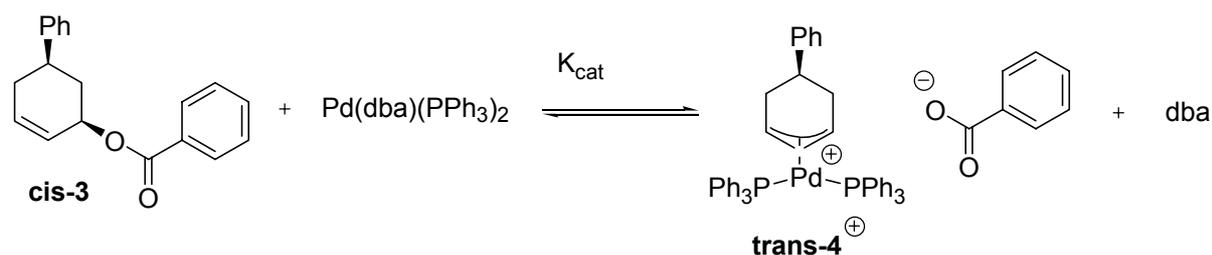


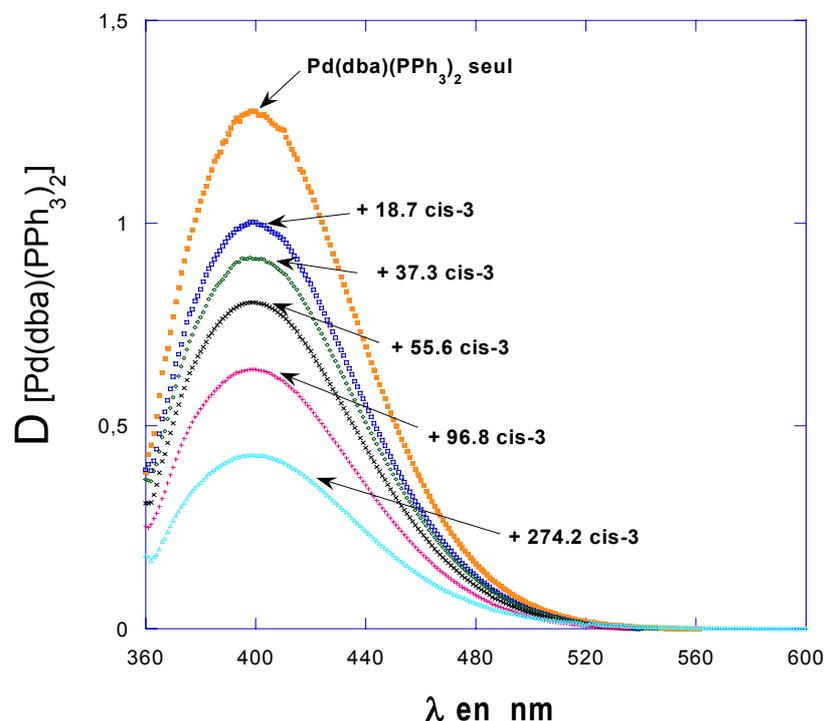
Schéma B-I-5

A $t = 0$

	nC_0	C_0	0	0	C_0
A t	$C_0(n-x)$	$C_0(1-x)$	C_0x	C_0x	$C_0(1+x)$

Alors $K_{cat} = C_0(x^2)(1+x)/[(1-x)(n-x)]$ **eq. 5**

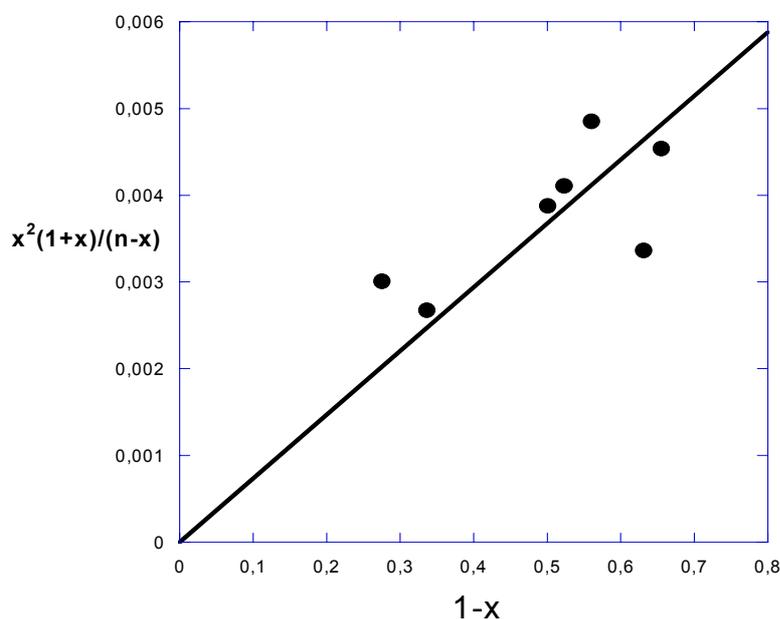
Le **graphe B-I-4** présente la disparition de $Pd(dba)(PPh_3)_2$ lors de l'ajout successif de plusieurs équivalents de cis-3 suivi par UV : (afin de mieux visualiser la bande d'absorbance de $Pd(dba)(PPh_3)_2$, nous présentons ici la forme « corrigée » ; c'est à dire que pour chaque bande nous avons soustrait la bande résiduelle correspondant à l'ajout de PhI en fin de réaction : $D = D_{exp} - D_{\infty}$



Grphe B-I-4 : Spectrométrie UV faite dans le DMF à 25°C d'une solution de Pd(dba)₂ (1mM) et PPh₃ (2mM) en présence de n équivalents de cis-3. Chaque bande représente $D = D_{\text{exp}} - D_{\infty}$ comme indiqué plus haut. (D_{exp} représente l'absorbance de Pd(dba)(PPh₃)₂ à l'équilibre après avoir réagit avec n équiv. de cis-3 ; D_{∞} représente l'absorbance résiduelle après l'addition de PhI (5mM).

La première courbe est obtenue à partir de la bande d'absorption de Pd(dba)(PPh₃)₂ seul à une concentration $C_0 = 10^{-3}$ M et nous donne la valeur D_0 . La dernière courbe est obtenue à partir de la bande d'absorption résiduelle lorsque Pd(dba)(PPh₃)₂ a complètement disparu après l'ajout de PhI. En effet une étude au laboratoire a montré que la réaction de PhI avec Pd(dba)(PPh₃)₂ était rapide et quantitative.^[28] Cette courbe nous donne donc la valeur de D_{∞} . Les courbes intermédiaires sont obtenues à partir de la bande d'absorption de Pd(dba)(PPh₃)₂ lorsqu'il a réagi avec n équivalents de cis-3. Elles nous donnent les valeurs de D_n . D'après l'équilibre du **schéma B-I-5**, x représente la fraction molaire de Pd(dba)(PPh₃)₂ ayant réagi. Alors à partir des données du **grphe B-I-4** on calcule $x = [D_0 - D_n] / [D_0 - D_{\infty}]$.

L'équation 5 nous donne : $K_{cat}(1-x) = C_0x^2(1+x)/(n-x)$. On trace $x^2(1+x)/(n-x)$ en fonction de $(1-x)$:



Graph B-I-5 : Détermination de la constante d'équilibre K_{cat} entre le substrat allylique cis-3 et le complexe cationique 4^+ (cf. **schéma B-I-5**) lors de la réaction de $Pd(dba)_2$ (1mM) et PPh_3 (2mM) avec n équivalents de cis-3 dans le DMF à 25°C.

On obtient une droite passant par zéro. Cela confirme notre mécanisme et la pente nous permet d'obtenir K_{cat}/C_0 . Ainsi $K_{cat} = 7.3 \times 10^{-6}$ M.

V-b- Pour $Pd(PPh_3)_4$

L'équilibre concerné est le suivant :

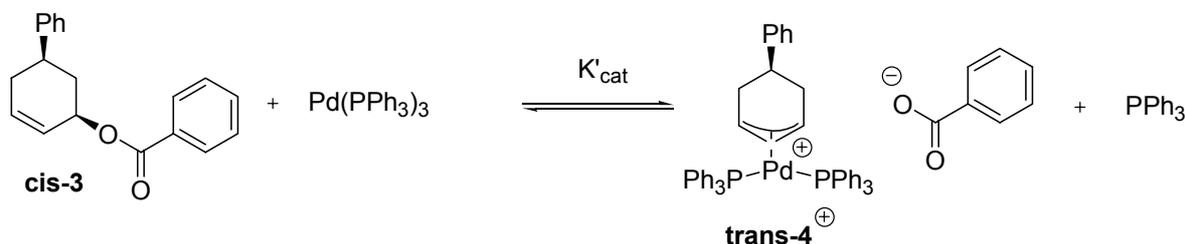
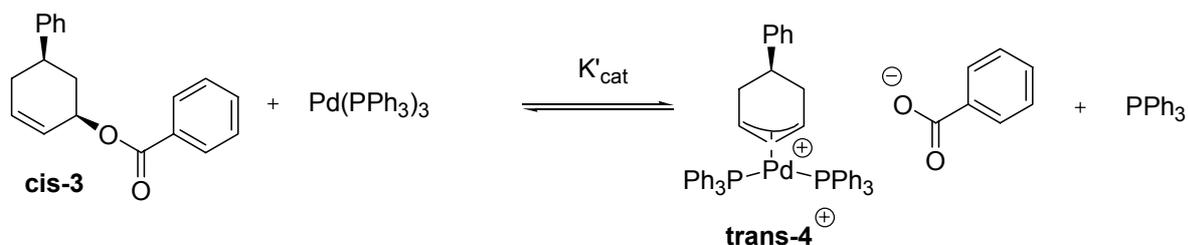


Schéma B-I-6

En effet nous avons déjà vu que $Pd(PPh_3)_4$ se trouvait majoritairement sous la forme $Pd(PPh_3)_3$ en solution. C'est sous cette forme que nous suivons le précurseur de palladium(0) par UV.

La même expérience UV et le même raisonnement utilisé pour $Pd(dba)(PPh_3)_2$ ont été faits pour $Pd(PPh_3)_3$.



Ainsi à $t = 0$:

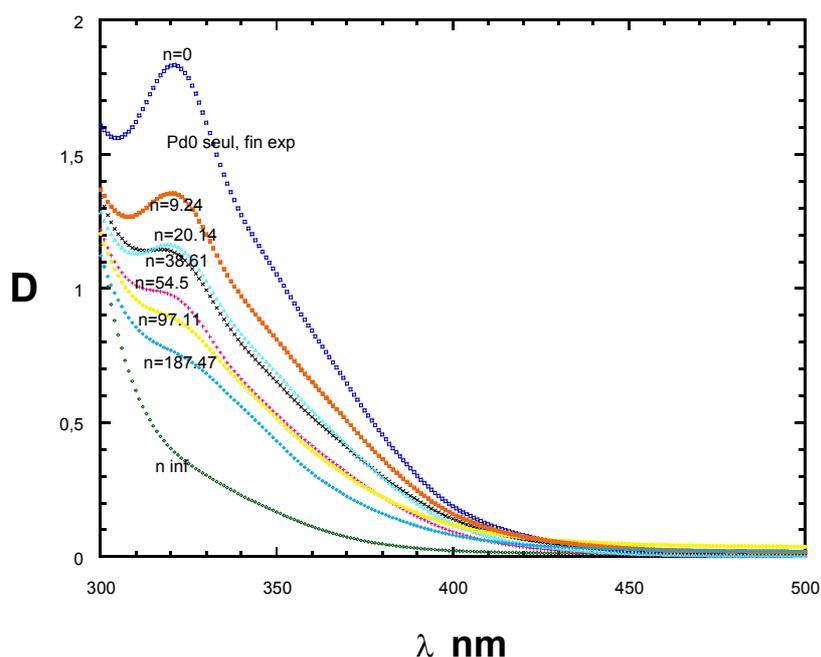


Puis à l'équilibre



Alors $K'_{\text{cat}} = C_0(x^2)(1+x)/[(1-x)(n-x)]$ **eq. 6**

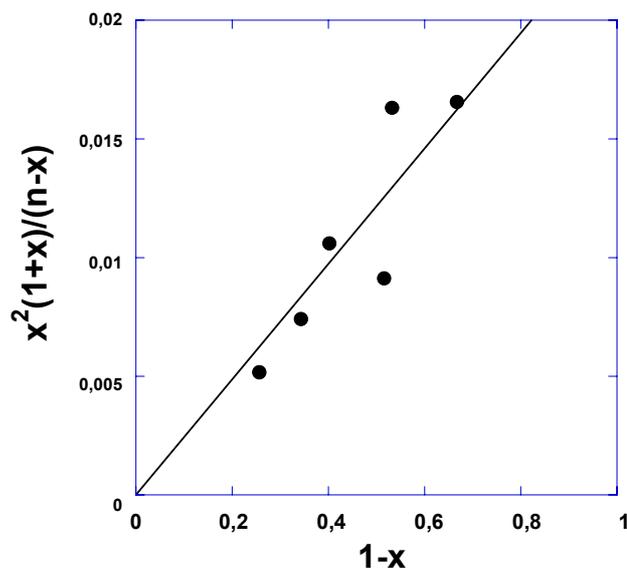
Le **graphe B-I-6** présente la disparition de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ (1mM) lors de l'ajout successif de plusieurs équivalents n de cis-3 suivie par UV (n représente le nombre total d'équivalents cis-3 ajouté) :



Graphe B-I-6 : Spectrométrie UV faite dans le DMF à 25°C d'une solution de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ (1mM) en présence de n équivalents de cis-3. (n représente le nombre d'équivalents total de cis-3 ajoutés)

D représente l'absorbance de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ à l'équilibre après avoir réagi avec n équiv. de cis-3.

A partir de ces données nous calculons, pour chaque n , la valeur de $x = [D_0 - D_n]/[D_0 - D_\infty]$.



Grphe B-I-7 : Détermination de la constante d'équilibre K'_{cat} entre le substrat allylique cis-3 et le complexe cationique 4^+ (cf. **schéma B-I-6**) lors de la réaction de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ (1mM) avec n équivalents de cis-3 dans le DMF à 25°C.

On obtient une droite passant par zéro. Ceci confirme la validité de notre mécanisme pour $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ également. La pente nous donne $K'_{\text{cat}}/C_0 = 2.4 \times 10^{-2}$. Ainsi $K'_{\text{cat}} = 2.4 \times 10^{-5} \text{ M}$.

V-c- Comparaison des deux précurseurs.

La valeur de K'_{cat} est plus élevée pour $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:



On remarque qu'il y a à peu près un facteur 3 entre les deux valeurs. Or $K_{\text{cat}} = K_0 K_1$ et $K'_{\text{cat}} = K'_0 K_1$ cf **schéma B-I-7 et B-I-8**.

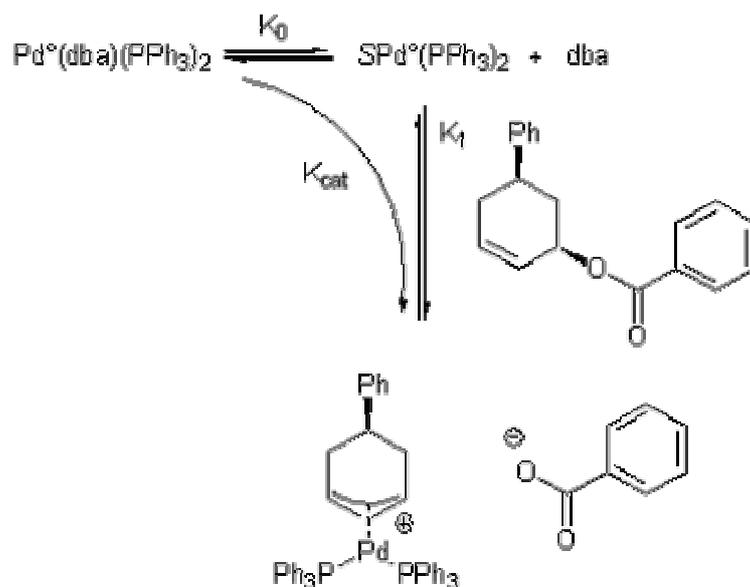


Schéma B-I-7

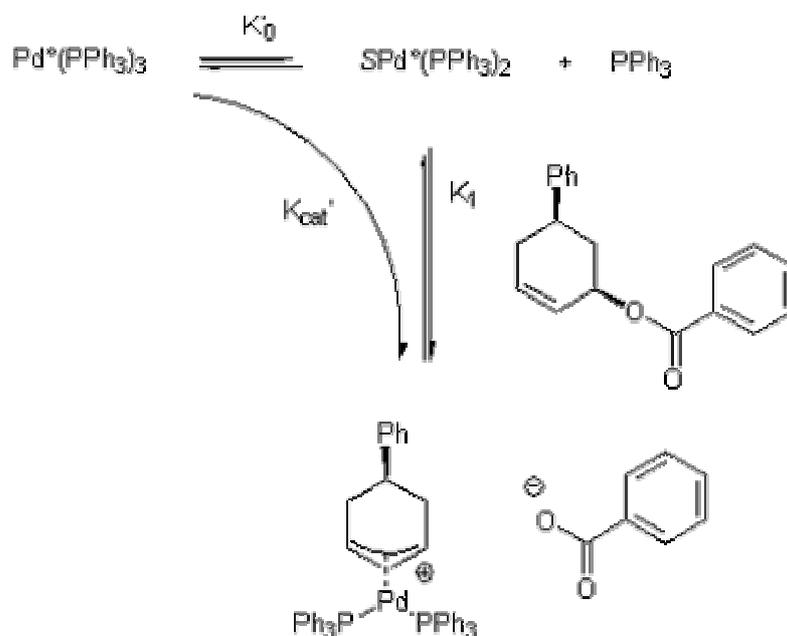


Schéma B-I-8

Donc $K'_{\text{cat}}/K_{\text{cat}} = K'_0/K_0 = 3.3$ (DMF, 25°C)

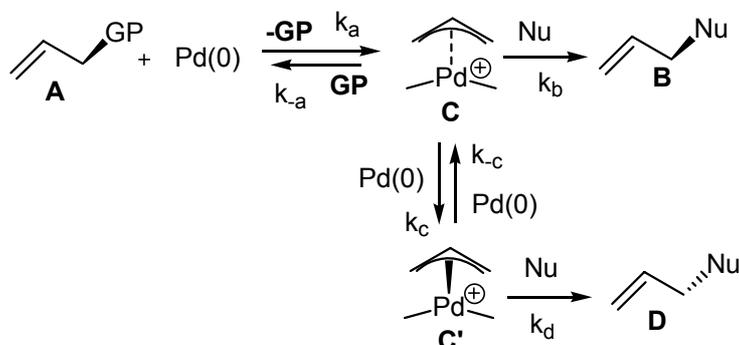
Ce rapport est légèrement inférieur aux résultats obtenus précédemment ($K'_0/K_0 = 8.6$ (DMF, 20°C)) dans le laboratoire sur l'étude de la cinétique de l'addition oxydante de ces précurseurs avec PhI, déjà mentionnés dans la **partie A-I** Cependant les températures sont légèrement différentes.

INTRODUCTION A L'ETUDE DE L'INFLUENCE DES GROUPES PARTANTS.

Nous avons démontré que l'addition oxydante de cis-3 avec les précurseurs de palladium(0) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ était réversible et avait lieu avec une isomérisation en position allylique. Nous avons également pu vérifier que l'isomérisation était plus rapide avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ puisque la concentration en espèce active $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)_2$ est plus importante avec ce complexe. Pour compléter cette étude, notre objectif est d'étudier l'influence du groupe partant sur la vitesse d'isomérisation cis/trans.

Pour démontrer le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$, l'équipe de Bäckvall a discuté l'effet du groupe partant sur la stéréospécificité. ^[22]

Dans le cas où le produit de départ ne s'isomérisise pas, les auteurs supposent que si seul le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ a lieu, le groupe partant devrait avoir une influence importante sur le résultat de la réaction. (les k_i représentent les vitesses des réactions)



Ils font l'hypothèse que k_{-a} peut être négligée puisque beaucoup de groupes partants sont peu nucléophiles. Les auteurs négligent également k_c en prenant le cas où l'isomérisation est lente.

Si l'AEQS (approximation de l'état quasi stationnaire) pour l'intermédiaire cationique **C** est faite :

$$k_a[\text{A}][\text{Pd}(0)] = k_c[\text{C}][\text{Pd}(0)] + k_b[\text{C}][\text{Nu}]$$

Or la vitesse de formation du produit de rétention **B** = $k_b[\text{C}][\text{Nu}]$
 Donc = $[\text{Pd}(0)](k_a[\text{A}] - k_c[\text{C}])$
 L'AEQS pour l'intermédiaire **C'** donne :

$$K_c[\text{C}][\text{Pd}(0)] = k_d[\text{C}'][\text{Nu}]$$

Or la vitesse de formation du produit d'isomérisation **D** = $k_d[\text{C}'][\text{Nu}]$
 Donc = $K_c[\text{C}][\text{Pd}(0)]$
 Ainsi en jouant sur ces facteurs on devrait favoriser l'un ou l'autre des produits.

Plusieurs cas sont possibles :

- **L'addition oxydante est l'étape limitante : $k_a \ll k_b \sim k_d$**

Ce qui se produit dans le cas d'un groupe partant faible et d'un bon nucléophile. Alors la concentration de $\text{Pd}(0)$ dans le milieu réactionnel est importante. Ce qui

favorise l'isomérisation des intermédiaires cationiques. De plus si cette dernière est plus rapide que l'attaque du nucléophile :

$$k_c \sim k_{c'} \gg k_b \sim k_d$$

Les intermédiaires ont le temps de s'isomériser et l'inversion de configuration se produira.

Si l'isomérisation des intermédiaires cationiques est plus lente que l'attaque du nucléophile :

$$k_c \sim k_{c'} \ll k_b \sim k_d$$

Il s'agit d'un équilibre dynamique. Si $k_d \gg k_b$ l'équilibre sera déplacé vers la formation du produit d'isomérisation. Si $k_b \gg k_d$ il y aura rétention complète.

La différence entre k_b et k_d peut être due au substituant en position 5 qui gênerait d'avantage l'attaque du nucléophile dans un des cas.

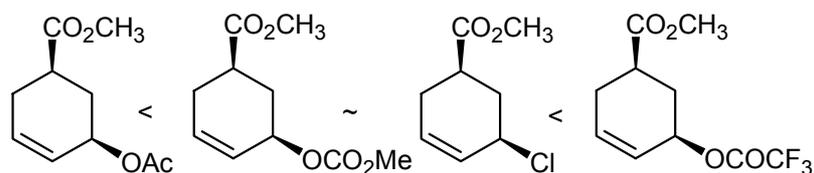
- **L'attaque nucléophile est l'étape limitante : $k_a \gg k_b \sim k_d$**

Ce qui peut arriver dans le cas où l'encombrement stérique du nucléophile et / ou de l'allyle seraient importants.

Alors la durée de vie du complexe cationique π -allyle est suffisamment importante pour que le Pd(0) puisse l'attaquer et l'isomériser. L'inversion de configuration se produira.

Cependant la concentration en Pd(0) peut être trop faible pour que ce dernier cas ait lieu. En effet si le groupe partant est très bon, on a aussi $k_a \gg k_c \sim k_{c'}$ et tout le palladium est sous forme π -allyle. Il ne reste plus de Pd(0) pour le mécanisme de S_N2 , il y a rétention de configuration.

Cette dernière hypothèse a été confirmée par une expérience de l'équipe de Bäckvall.^{[22]a)} Ils effectuent l'amination des allyles suivants ; rangés par ordre croissant de réactivité i.e. du moins bon au meilleur groupe partant :



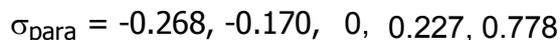
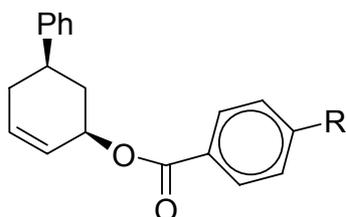
(Une étude de l'effet des groupes partants sur les constantes cinétiques et thermodynamiques de l'addition oxydante de différents allyles avec Pd(dba)(PPh₃)₂ et Pd(dba)(dppb) a été réalisée dans notre laboratoire. Il a été démontré que plus le groupe partant était bon, plus la concentration en complexe cationique était élevée.^[26] Ils obtiennent une meilleure rétention de configuration avec les meilleurs groupes partants.

Pour résumer, le taux d'isomérisation du produit final dépend du produit [C][Pd(0)]. Par conséquent si l'un ou l'autre des facteurs est faible le taux d'isomérisation sera faible. C'est le cas si on a un très bon groupe partant ([Pd(0)] est proche de zéro) et (/ ou) si on a un très bon nucléophile ([C] est proche de zéro) et $k_c \sim k_{c'} \ll k_b \sim k_d$.

Nous nous arrêterons à l'étude de l'effet du groupe partant pour l'addition oxydante. De plus ces groupes partants jouent également le rôle de nucléophile. On considèrera l'isomérisation du produit de départ. Notre raisonnement sera donc différent de celui de Bäckvall.

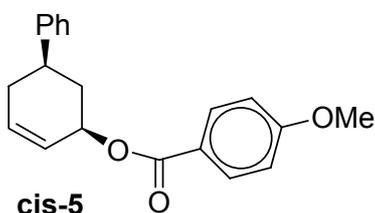
VI- Etude de l'influence de différents groupes partants.

Nous avons fait appel à l'équipe du Pr. J-C. Fiaud pour nous fournir une série de substrats allyliques cycliques. Pour pouvoir faire une comparaison avec l'allyle cyclique étudié jusqu'ici : le cis benzoate de 5-phenylcyclohex-2-ène (cis-3) ; nous avons choisi des allyles cycliques basés sur le même modèle et possédant un substituant électro-attracteur ou électro-donneur en position para :



Nous allons commencer notre étude par les groupes électro-donneurs.

VI-a- Etude par RMN de l'addition oxydante du cis paraméthoxybenzoate de 5-phenylcyclohex-2-ène (cis-5) avec des précurseurs de palladium(0) munis de mono-phosphines.



Le groupe méthoxy en position para présente un effet mésomère donneur d'électrons important du fait de la forme mésomère paraquinonique : $\sigma_{\text{R}} = -0.31$.

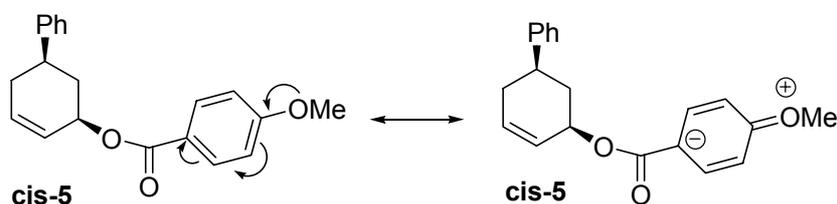


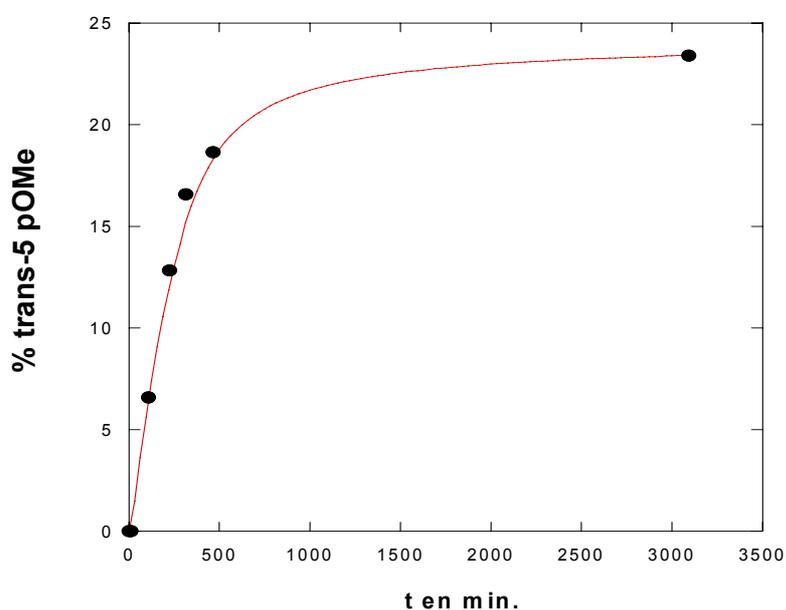
Schéma B-I-9

Il ne stabilise pas la charge négative du benzoate, il s'agit donc d'un mauvais groupe partant et d'un meilleur nucléophile que le benzoate non substitué. On suppose donc que l'addition oxydante sera lente.

VI-a-1- Avec Pd(dba)(PPh₃)₂

Comme pour le benzoate simple cis-3, un suivi par RMN du proton a été effectué. Tous les acteurs de la réaction sont placés simultanément dans le tube RMN. La concentration du benzoate est de 4×10^{-2} M, soit deux fois plus importante que celle du précurseur de palladium(0) : Pd(dba)₂ avec deux équivalents de PPh₃.

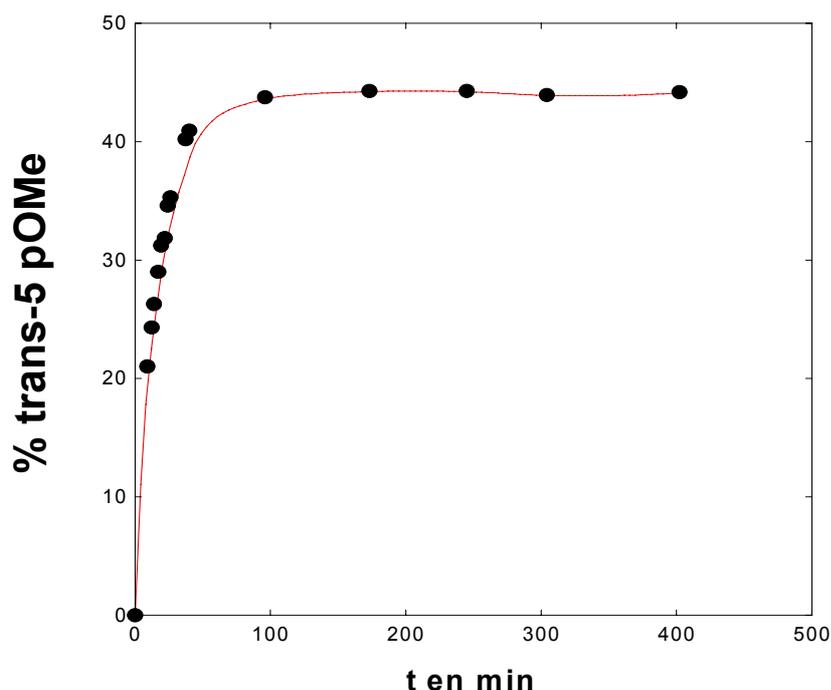
Après 1 heure et 47 minutes, les signaux correspondants à l'isomère trans-5 apparaissent faiblement. Les protons éthyléniques apparaissent à 5.6 ppm (1H) et 6.1 ppm (1H). Le proton allylique se confond avec un des protons éthyléniques de l'isomère cis-5 centré à 6 ppm. Puis la hauteur des signaux augmente lentement au détriment de l'isomère cis-5. Après 3 h 43 min, on obtient 13% de trans-5 pour 87% de cis-5. La proportion atteint **23% de trans-5** après quatre jours. Cf. **graphe 8**



Grappe B-I-8 : Pourcentage de trans-5 formé au cours du temps lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de Pd(dba)₂ (20mM) et PPh₃ (40mM) avec cis-5 (40mM) dans CDCl₃ à 25°C. Le pourcentage de trans-5 a été déterminé par RMN du proton.

VI-a-2- Avec Pd(PPh₃)₄

La même expérience a été faite avec Pd(PPh₃)₄. Dès le premier spectre, soit 10 minutes après l'ajout du solvant et l'agitation, on obtient 25% de trans-5. On atteint un équilibre après 1 h 40min avec **44% de trans-5**. Cf. **graphe 9**.



Grphe B-I-9 : Pourcentage de trans-5 formé au cours du temps lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de Pd⁰(PPh₃)₄ (20mM) avec cis-5 (40mM) dans CDCl₃ à 25°C. Le pourcentage de trans-5 a été déterminé par RMN du proton.

Nous avons démontré à nouveau le caractère réversible de l'addition oxydante des précurseurs de palladium(0) Pd(PPh₃)₄ et Pd(dba)₂ + 2 PPh₃ avec l'allyle cyclique cis-5. En effet l'isomérisation a lieu.

L'isomérisation est plus lente qu'avec le simple benzoate allylique (Z = H). De plus on observe à nouveau que l'isomérisation est beaucoup plus rapide avec Pd(PPh₃)₄ qu'avec Pd(dba)(PPh₃)₂ du fait de la concentration plus importante en espèce active : Pd⁰(PPh₃)₂.

L'isomérisation particulièrement lente avec Pd(dba)(PPh₃)₂ s'explique par la concentration plus faible en Pd⁰(PPh₃)₂; mais surtout par la faible concentration en complexe cationique ([C]) qui en découle.

Après avoir vérifié l'isomérisation de ce dérivé allylique, nous abordons maintenant l'étude quantitative. Pour cela la même méthode que pour l'étude de benzoate non substitué cis-3 a été utilisée.

VII- Calcul de la constante de l'équilibre global : K_{eq} .

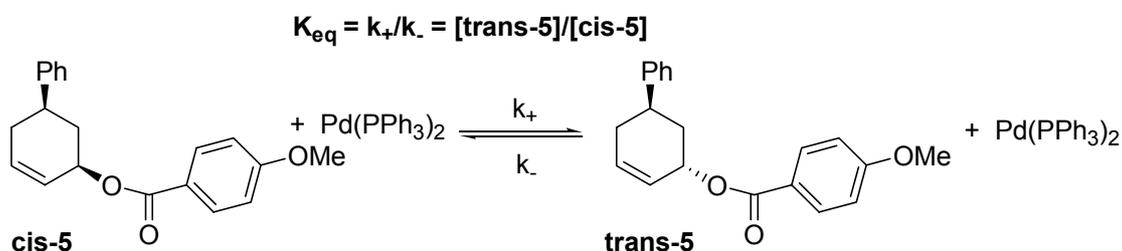
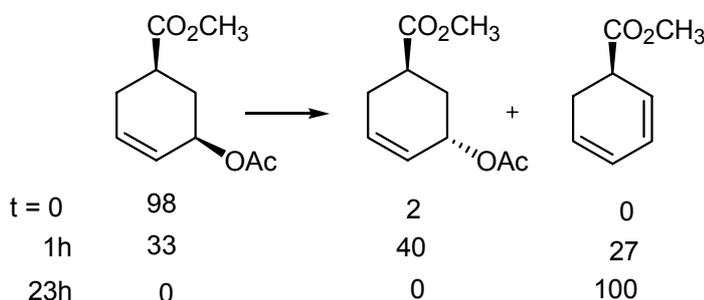


Schéma B-I-10

Dans le cas de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ l'isomérisation est trop lente, l'équilibre n'est pas atteint après quatre jours. Les spectres n'ont pas été réalisés au-delà de cette période car une dégradation progressive des complexes du palladium a lieu qui fausse les mesures. De plus Trost et al. ont obtenu le cyclohexa-1,3-diène-5-carboxylate de méthyle issu d'une réaction d'élimination à partir du 3-acetoxycyclohex-1-ène-3-carboxylate de méthyle. De même pour d'autres acétate d'allyle cyclique.^[27]



Pour $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ l'équilibre a le temps de s'établir, on obtient $K_{eq} = 0.8$.

VIII- Calcul de la constante de vitesse d'isomérisation $k_{obs} = [\text{Pd}^0](k_- + k_+)$

Les équilibres successifs présentés dans le chapitre III-a sont les mêmes pour le benzoate allylique cis-5. Et la démonstration mathématique de l'équation 4 a déjà été faite dans le chapitre III-b.

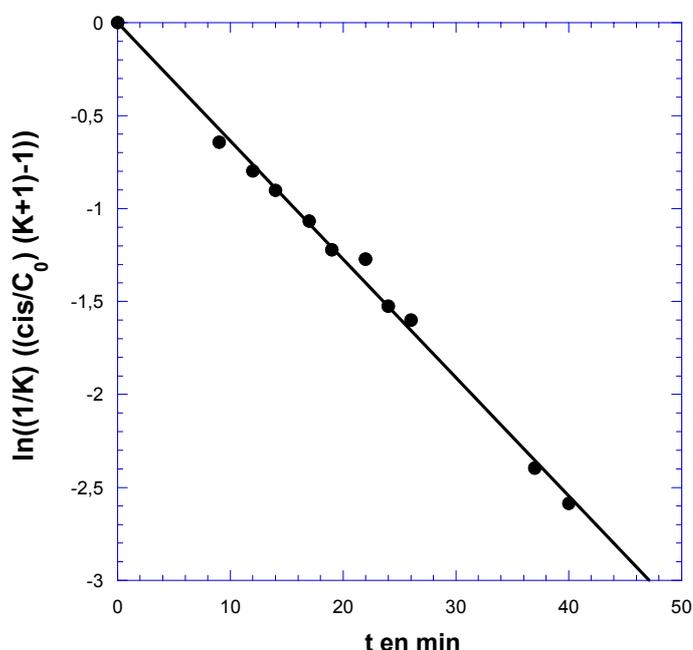
$$\ln\left(\frac{1}{K_{eq}}\left[\frac{[\text{cis-3}]}{C_0}(1+K_{eq}) - 1\right]\right) = -[\text{Pd}^0](k_- + k_+)t \quad \text{eq.4}$$

VIII-a- Pour $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$

L'équilibre n'ayant pas été atteint dans les conditions de notre expérience (cf. **graphe B-I-8**) nous ne pouvons pas calculer k_{obs} .

VIII-b- Pour Pd(PPh₃)₄

A partir des données du **graphe B-I-8** on trace $\ln((1/K_{eq})[([cis-3]/C_0)(1+K_{eq}) - 1])$ en fonction du temps.



Grphe B-I-10 : Détermination de la constante de vitesse observée d'isomérisation de cis-5 en trans-5 : k'_{obs} lors de la réaction de Pd⁰(PPh₃)₄ (20mM) avec cis-5 (40mM). Courbe de $\ln((1/K_{eq})[([cis-5]/C_0)(1+K_{eq}) - 1])$ en fonction du temps. ($[cis-5]/C_0$ à t ; C_0 = concentration initiale de cis-5 = 40mM ; K_{eq} = constante d'équilibre entre cis-5 et trans-5).

On obtient une droite. Le mécanisme est donc le même que pour le cis-3. La pente nous donne la valeur de $k'_{obs} = [Pd^0](k_- + k_+)$.

On obtient $k'_{obs} = 8.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

Du fait de la lenteur de l'isomérisation avec Pd(dba)(PPh₃)₂ et de l'absence de valeur de k_{obs} qui en découle ; la comparaison des valeurs de k_{obs} des deux précurseurs ne peut pas être faite. Nous poursuivons notre étude quantitative.

IX- Calcul de k_+ et k_- pour Pd(PPh₃)₄.

$$(k_- + k_+) = k'_{obs} / [Pd^0]$$

$$\text{avec } [Pd^0] = C_0 x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{(C_0 + K_0)^2 + 4C_0K_0}] / 2 = 1.25 \times 10^{-4} \text{ M}$$

$$K_{eq} = k_+ / k_-$$

$$\text{On a } k'_{obs} = 8.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

$$K_{eq} = 0.8$$

$$C_0 = 2 \times 10^{-2} \text{ M}$$

$$K_0 = 1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$$

Alors $(k_- + k_+) = 7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

$$k_+ / k_- = 0.8$$

$$k_+ = 0.8 k_-$$

Et $k_- + 0.8 k_- = 7$

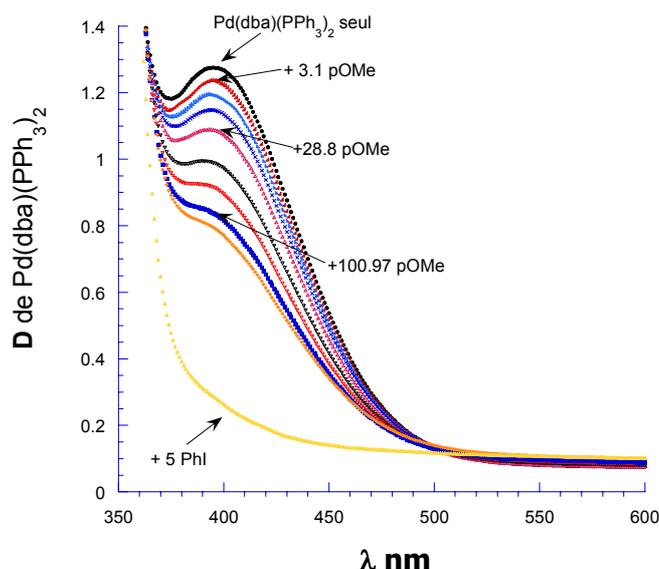
$$k_- = 3.9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$k_+ = 3.1 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

X- Etude par UV de l'addition oxydante de Pd(dba)(PPh₃)₂ avec cis-5

Nous avons cherché à déterminer la constante d'équilibre, K_{cat} , entre Pd(dba)(PPh₃)₂ et le complexe π -allyle cationique comme précédemment dans le cas de cis-3.

Pour le calcul de K_{cat} l'expérience réalisée pour cis-3 a été reproduite pour cis-5. C'est à dire que nous avons suivi par UV la disparition de Pd(dba)(PPh₃)₂ à $\lambda = 400 \text{ nm}$ après plusieurs ajouts de n équivalents de cis-5. A nouveau l'absorbance diminue et atteint un équilibre après chaque ajout :



Graphe B-I-11 : Spectrométrie UV faite dans le DMF à 25°C d'une solution de Pd⁰(dba)₂ (1mM) et PPh₃ (2mM) en présence de n équivalents de cis-5. (n représente le nombre d'équivalents total de cis-5 ajoutés)

D représente l'absorbance de Pd(dba)(PPh₃)₂ à l'équilibre après avoir réagi avec n équiv. de cis-5.

Cependant lorsque l'on applique l'équation $K_{\text{cat}} = C_0(x^2)(1+x)/[(1-x)(n-x)]$, nous n'obtenons pas de droite. On suppose que l'équilibre étudié lors de cette expérience ne correspond pas à la formation du complexe cationique.

On peut supposer que la lenteur de l'isomérisation est due à la lenteur de l'étape d'ionisation du complexe intermédiaire. En effet l'équipe du laboratoire a étudié

l'effet des groupes partants sur des allyles simples et est arrivée à la conclusion que pour les benzoates, l'étape d'ionisation était cinétiquement déterminante. [26]

Par conséquent l'équilibre que nous étudions lors de cette expérience serait celui correspondant uniquement à la complexation :

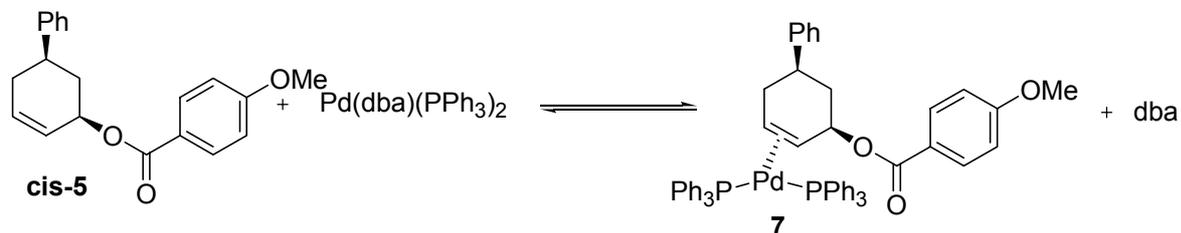
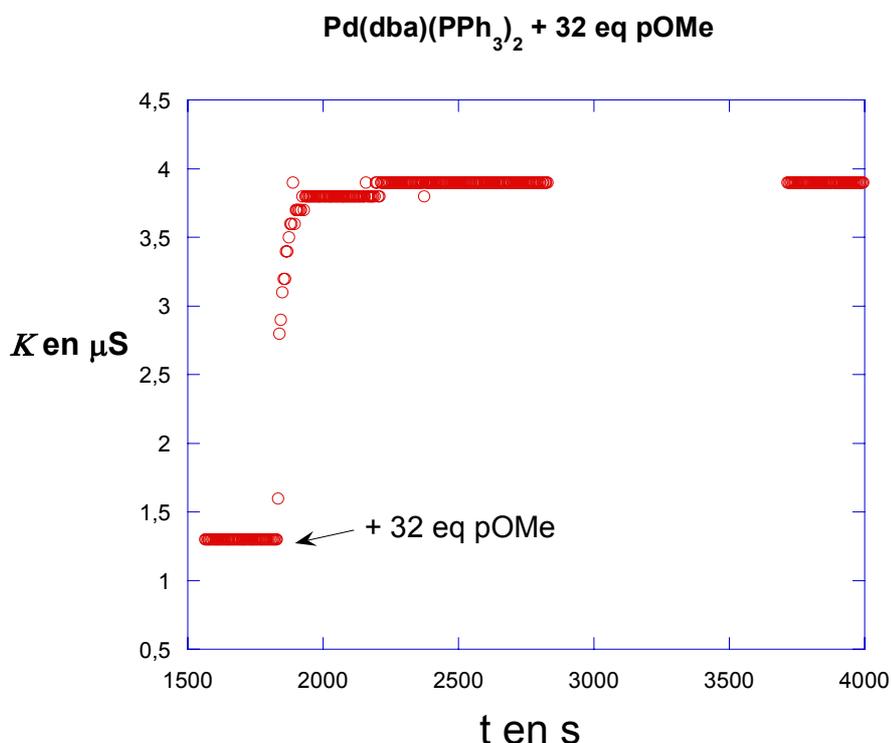


Schéma B-I-11

Pour vérifier notre hypothèse nous avons suivi par conductimétrie la réaction de $\text{Pd}(\text{dba})_2 + 2 \text{PPh}_3$ en solution dans le DMF (1 mM) à 25°C avec 32 équivalents de cis-5 :



Graphe B-I-12 : Mesure de la conductance lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1mM) et PPh_3 (2mM) avec cis-5 (32mM) dans le DMF à 25°C.

On remarque que la conductance est faible puisqu'elle atteint à peine 4 μS . Cependant pour avoir un élément de comparaison nous avons effectué la même expérience avec le benzoate allylique substitué par un groupe nitro. En effet ce substituant est attracteur d'électrons. En position para l'effet de résonance est faible : $\sigma_R = 0.07$. La forme paraquinonique a une contribution peu importante. (Cf. **schéma B-I-12**).

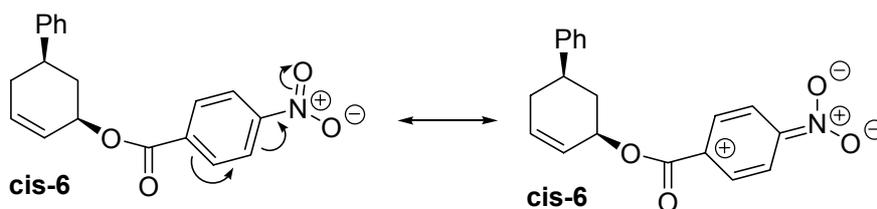
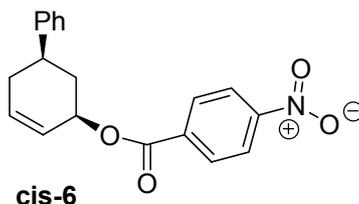


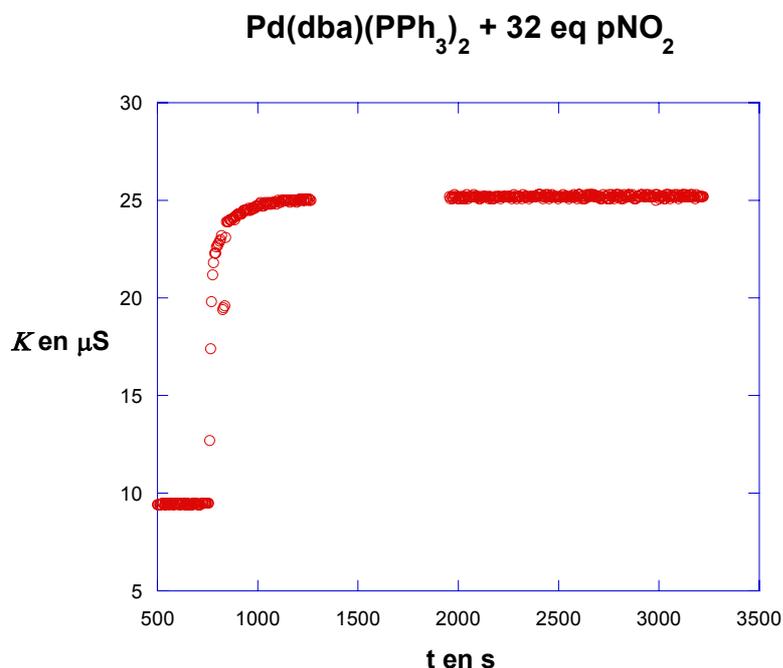
Schéma B-I-12

Mais l'effet inductif -I est important : $\sigma_I = 0.71$. Ce qui est dû à la charge positive située sur l'atome d'azote.



Par conséquent lors de l'addition oxydante lorsque le benzoate substitué part ; sa charge négative est stabilisée par le groupe nitro. Il s'agit d'un bon groupe partant contrairement au benzoate substitué par le méthoxy. On s'attend à des effets contraires, c'est à dire à une formation beaucoup plus rapide du complexe cationique et l'équilibre doit être d'avantage déplacé vers sa formation.

On le vérifie par conductimétrie :



Graphique B-I-13 : Mesure de la conductance lors de la réaction du complexe du palladium(0) formé à partir de Pd(dba)₂ (1mM) et PPh₃ (2mM) avec cis-6 (32mM) dans le DMF à 25°C.

La conductance est beaucoup plus élevée dans le cas de NO₂. Ce qui confirme que la concentration en complexe cationique est beaucoup plus faible dans le cas de OMe. L'étape d'ionisation est donc lente dans le cas de OMe. L'équilibre étudié par UV est bien celui de l'étape de complexation du **schéma B-I-11**.

XI- Calcul de la constante K_{int} de l'équilibre de formation du complexe intermédiaire 7.

XI-a- Pour Pd(dba)(PPh₃)₂

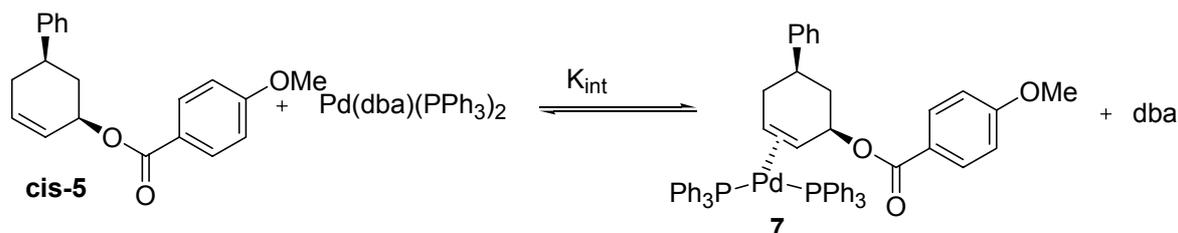
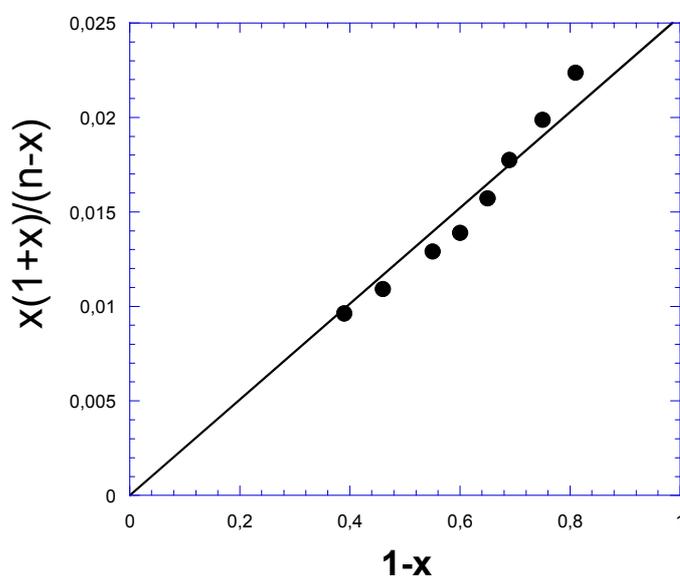


Schéma B-I-11

A t=0	nC_0	C_0	0	C_0
A t	$C_0(n-x)$	$C_0(1-x)$	C_0x	$C_0(1+x)$

Alors $K_{int} = \frac{x(1+x)}{(1-x)(n-x)}$ eq. 5

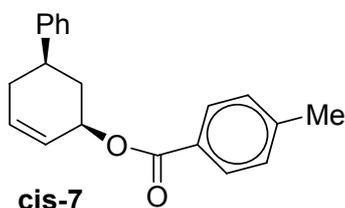
Cette fois nous traçons $x(1+x)/(n-x)$ en fonction de $(1-x)$ (cf. **graphe B-I-14**)



Grphe B-I-14 : Détermination de la constante d'équilibre globale K_{int} (cf. **schéma B-I-11**). Courbe de $x(1+x)/(n-x)$ en fonction de $(1-x)$ ($(1-x) = (D_{equil} - D_{lim}) / (D_0 - D_{lim})$) avec D_{equil} : absorbance de Pd⁰(dba)(PPh₃)₂ à l'équilibre en présence de n équiv de *cis*-5, D_{lim} : absorbance résiduelle après ajout de PhI, D_0 : absorbance initiale cf. **graphe B-I-11**).

On obtient bien une droite. L'équilibre que nous avons suivi correspondait bien à la formation de l'intermédiaire 7. La pente nous donne la valeur de $K_{int} = 2.5 \times 10^{-2}$. Nous poursuivons cette étude avec un autre groupe électro-donneur.

XII- Etude par RMN de l'addition oxydante du cis paraméthyle-benzoate de 5-phenylcyclohex-2-ène (cis-7) avec des précurseurs de palladium(0) munis de mono-phosphines.



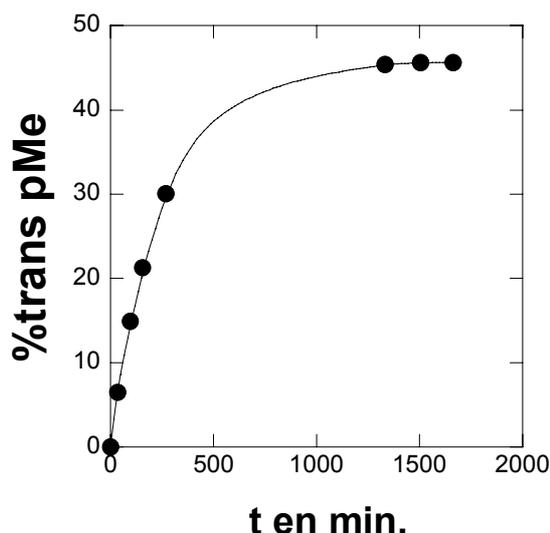
Le groupe méthyle présente un faible effet mésomère donneur ($\sigma_R = -0.170$) grâce à une hyper conjugaison : recouvrement de l'orbital sp^3 de la liaison CH avec les électrons π du cycle aromatique. Il s'agit d'un groupe partant faible mais meilleur que le benzoate précédent substitué par le méthoxy. Et d'un bon nucléophile, mais moins important que le méthoxy.

XII-a- Avec $Pd(dba)_2(PPh_3)_2$

$Pd(dba)_2$ et deux équivalents de PPh_3 à une concentration de 2×10^{-2} M ont été ajoutés à l'allyle cyclique cis-6 ayant une concentration de 4×10^{-2} M.

Au bout de 34 min on obtient 6.5 % de trans-6. Les protons éthyléniques apparaissent à 5.5 ppm (1H) et 6.07 ppm (1H). Comme pour le méthoxy le proton allylique se confond avec un des protons éthyléniques de l'isomère cis-7 centré à 5.91 ppm.

Après 1h36min on atteint 14.9 % soit à peine plus de la moitié. Ce pourcentage augmente lentement pour atteindre un équilibre après une journée : **45.6% de trans-7.**

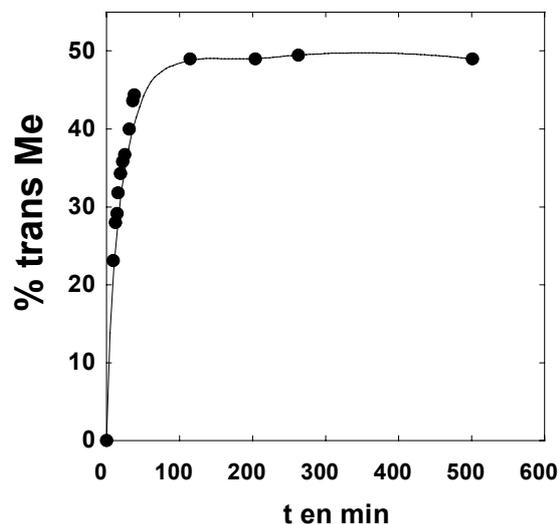


Pourcentage de trans-7 formé au cours du temps lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de $Pd(dba)_2$ (20mM) et PPh_3 (40mM) avec cis-7 (40mM) dans $CDCl_3$ à 25°C. Le pourcentage de trans-7 a été déterminé par RMN du proton.

Graphe B-I-15

XII-b- Avec Pd(PPh₃)₄

La même expérience a été faite avec Pd(PPh₃)₄. Au bout de 9 min on obtient déjà 23% de trans-7. Après 30 min on obtient 40% de trans-6. Et l'équilibre est atteint après 2h avec **49% de trans-7**.



Pourcentage de trans-7 formé au cours du temps lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de Pd⁰(PPh₃)₄ (20mM) avec cis-7 (40mM) dans CDCl₃ à 25°C. Le pourcentage de trans-7 a été déterminé par RMN du proton.

Graph B-I-16

On remarque que l'on obtient à peu près le même pourcentage à l'équilibre pour les deux précurseurs. L'isomérisation est plus rapide avec Pd(PPh₃)₄ pour les mêmes raisons que celles évoquées plus haut.

On a vu que le benzoate substitué par le méthyle était un mauvais groupe partant mais meilleur que le benzoate substitué par le méthoxy. Et puisque l'addition oxydante est d'avantage déplacée vers la formation du complexe cationique ; sa concentration est plus élevée. D'autant plus que ce groupe partant est un nucléophile moins bon que le méthoxy. L'équilibre entre les deux cationiques a le temps de s'établir avant l'attaque du nucléophile. Ce qui explique pourquoi l'isomérisation est plus rapide dans le cas de Me par rapport à OMe, mais elle est plus lente dans le cas du benzoate non substitué.

Pour vérifier cette hypothèse nous poursuivons notre étude avec la présentation de l'aspect qualitatif.

XIII- Calcul de la constante de l'équilibre global : K_{eq} .

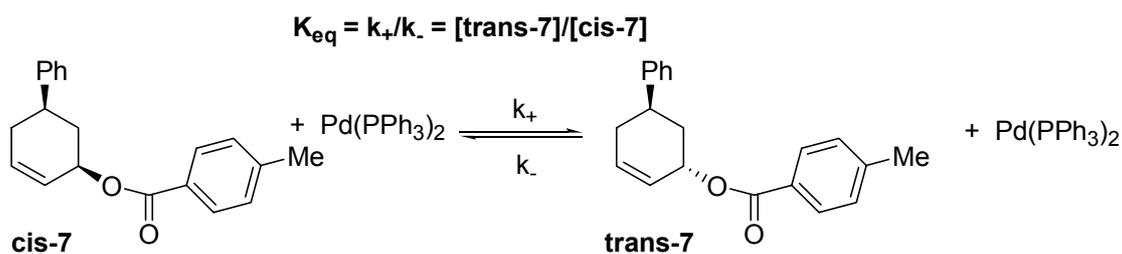


Schéma B-I-13

Pour **Pd(dba)(PPh₃)₂** on obtient $K_{eq} = [\text{trans-7}]/[\text{cis-7}]$
 $= 45.6/54.4$

Pour **Pd(PPh₃)₄** on obtient $K_{eq} = 0.8$
 $K_{eq} = 49/51$
 $K_{eq} = 0.9$

La valeur est à peu près la même pour les deux précurseurs. Cependant il est intéressant de remarquer que l'équilibre est atteint pour Pd(dba)(PPh₃)₂ cette fois-ci.

XIV- Calcul de la constante de vitesse $k_{obs} = [Pd^\circ](k_- + k_+)$

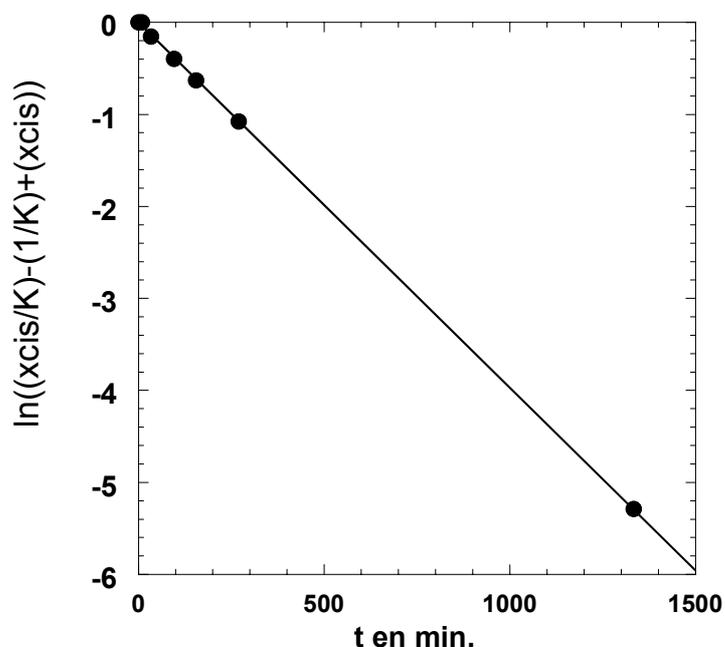
Comme on l'a vu aux chapitres III-a et III-b l'équation cinétique permettant d'obtenir la valeur de k_{obs} est la suivante :

$$\ln\left(\frac{1}{K_{eq}}\left[\frac{[\text{cis-7}]}{C_0}(1+K_{eq}) - 1\right]\right) = - [Pd^\circ](k_- + k_+) t \quad [\text{eq.4}]$$

Avec C_0 : concentration de départ en cis-7 et $[Pd^\circ]$ la concentration en espèce active Pd(PPh₃)₂ à l'instant t .

XIV -a- Pour Pd(dba)(PPh₃)₂

A partir des données du **graphe B-I-15** on trace $\ln((1/K_{eq})[([cis-7]/C_0)(1+K_{eq}) - 1])$ en fonction du temps :



Détermination de la constante de vitesse observée d'isomérisation de cis-7 en trans-7 : k_{obs} lors de la réaction de Pd⁰(dba)₂ (20mM) et PPh₃ (40mM) avec cis-7 (40mM). Courbe de $\ln((1/K_{eq})[([cis-7]/C_0)(1+K_{eq}) - 1])$ en fonction du temps. ($[cis-7]/C_0$ à t ; C_0 = concentration initiale de cis-7 = 40mM ; K_{eq} = constante d'équilibre entre cis-7 et trans-7).

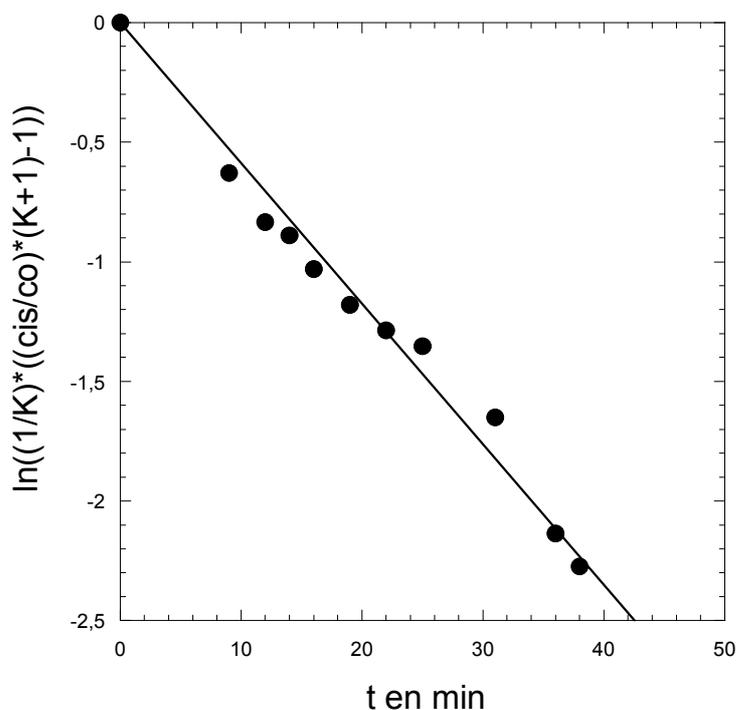
Grappe B-I-17

On obtient une droite. Le mécanisme est donc le même que pour le cis-3. La pente nous donne la valeur de $k_{obs} = [Pd^0](k_- + k_+)$

Ainsi on obtient $k_{obs} = 6.5 \times 10^{-5} s^{-1}$.

XIV -b- Pour Pd(PPh₃)₄

De la même façon on trace $\ln((1/K_{eq})[([cis-7]/C_0)(1+K_{eq}) - 1])$ en fonction du temps pour obtenir la valeur de k'_{obs} .



Détermination de la constante de vitesse observée d'isomérisation de cis-7 en trans-7 : k_{obs} lors de la réaction de Pd⁰(PPh₃)₄ (20mM) avec cis-7 (40mM).

Courbe de $\ln((1/K_{eq})[([cis-7]/C_0)(1+K_{eq}) - 1])$ en fonction du temps. ($[cis-7]/C_0$ à t ; C_0 = concentration initiale de cis-7 = 40mM ; K_{eq} = constante d'équilibre entre cis-7 et trans-7).

Graph B-I-18

Le mécanisme est validé pour Pd(PPh₃)₄ aussi puisque l'on obtient une droite.

$$k'_{obs} = [Pd^0](k + k_+) = 9.6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}.$$

XV- Comparaison des deux précurseurs

$$(Pd(dba)(PPh_3)_2) k_{obs} = 6.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1} < (Pd(PPh_3)_3) k'_{obs} = 9.6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

k_+ et k_- étant les mêmes pour les deux précurseurs puisque relatives à Pd(PPh₃)₂, le rapport :

$k'_{obs} (Pd(PPh_3)_4) / k_{obs} (Pd(dba)(PPh_3)_2)$ est égal au rapport des concentrations en espèce active des deux précurseurs. On obtient $k'_{obs} / k_{obs} = 11.8$

On obtient donc une valeur du même ordre de grandeur que la valeur $K'_0/K_0 = 8.6$ obtenue dans la première partie.

XVI- Calcul de k_+ et k_- .

Comme on l'a vu dans le chapitre IV, à partir des deux équations à deux inconnues suivantes :

$$(k_- + k_+) = k_{\text{obs}} / [\text{Pd}^\circ]$$

$$\text{avec } [\text{Pd}^\circ] = C_0 x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{[(C_0 + K_0)^2 + 4C_0K_0]}/2]$$

$$K_{\text{eq}} = k_+ / k_-$$

On calcule les valeurs de k_+ et k_- .

$$K_0 = 1.5 \times 10^{-5} \text{ M}, C_0 = 2 \times 10^{-2} \text{ M} \text{ alors } [\text{Pd}^\circ] = 1.25 \times 10^{-5} \text{ M.}$$

$$K_{\text{eq}} = 0.8$$

$$\text{Donc } k_+ = 0.8 k_-$$

$$\text{Et } k_- + 0.8 k_- = 6.5 \times 10^{-5} / 1.25 \times 10^{-5} = 5.2$$

$$k_- = 2.9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$k_+ = 2.3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

XVII- Calcul de la constante K_{cat} de l'équilibre de formation du complexe cationique.

Comme pour l'étude de cis-3, on suit, par UV, l'évolution de la concentration de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ ou de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ lors d'ajouts successifs de cis-7 pour étudier l'équilibre de la formation du complexe cationique.

XVII-a- Pour $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$

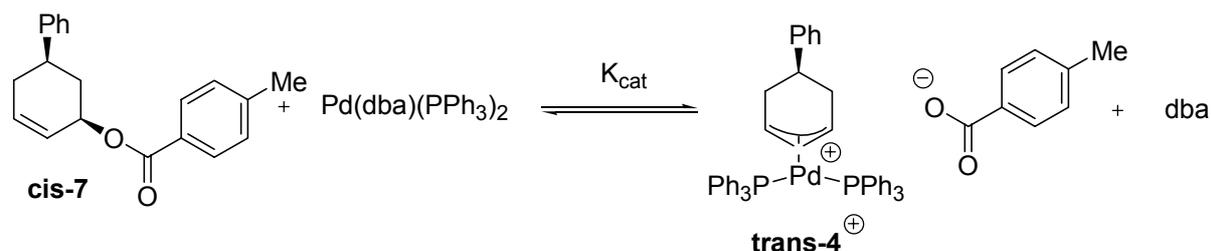


Schéma B-I-14

$$\text{A t } C_0(n-x)$$

$$C_0(1-x)$$

$$C_0x$$

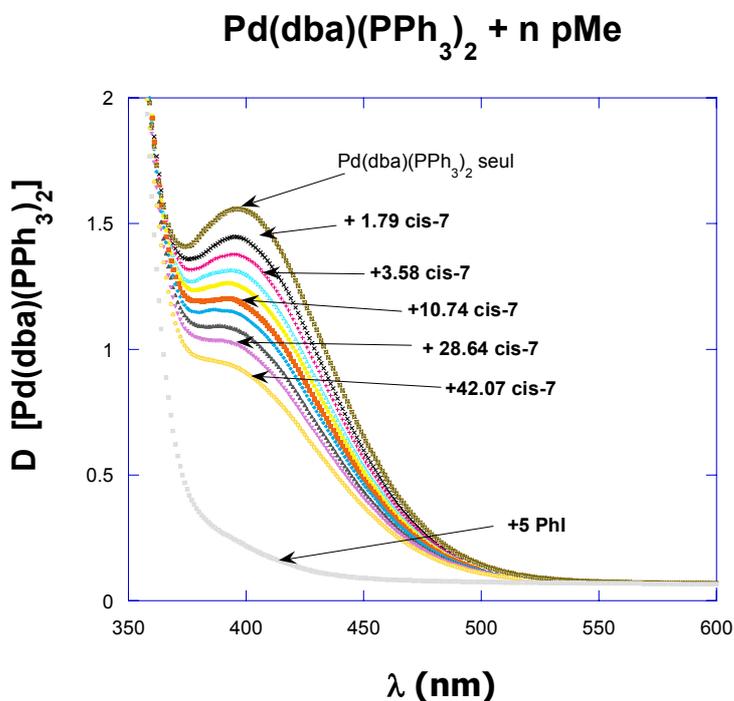
$$C_0x$$

$$C_0(1+x)$$

$$\text{Avec } C_0 = 10^{-3} \text{ M.}$$

$$\text{Alors } K_{\text{cat}} = C_0(x^2)(1+x) / [(1-x)(n-x)] \text{ eq. 5}$$

Le graphe suivant présente la bande d'absorption de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ à une concentration de 10^{-3} M, puis les différentes bandes à l'équilibre après l'ajout de n équivalents de cis-7.

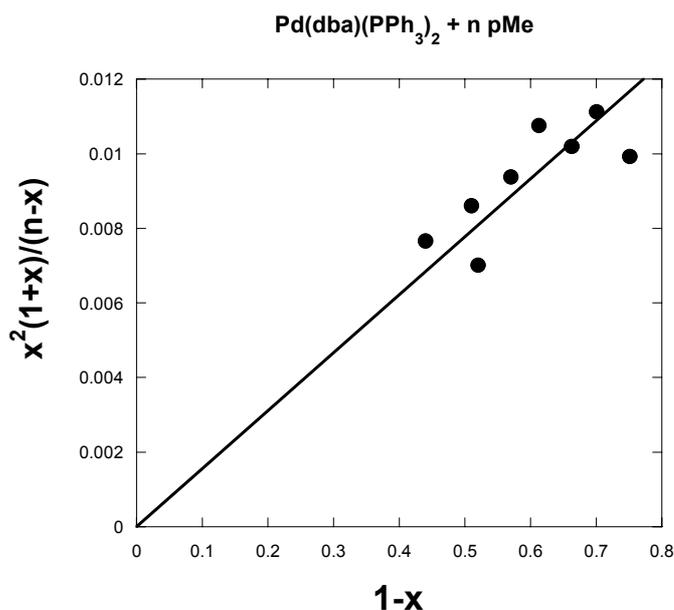


Spectrométrie UV faite dans le DMF à 25°C d'une solution de $\text{Pd}^\circ(\text{dba})_2$ (1mM) et PPh_3 (2mM) en présence de n équivalents de cis-7. (n représente le nombre d'équivalents total de cis-7 ajoutés)

D représente l'absorbance de $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ à l'équilibre après avoir réagi avec n équiv. de cis-7.

Graphe B-I-19

En traçant $x^2(1+x)/(n-x)$ en fonction de $(1-x)$ on obtient une droite dont la pente nous donne la valeur de K_{cat}/C_0 :



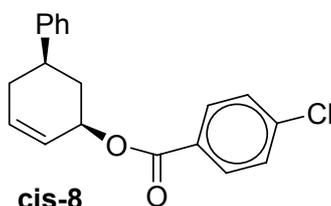
Détermination de la constante de l'équilibre K_{cat} entre cis-7 et le complexe cationique trans-4⁺ (cf. **schéma B-I-14**). Courbe de $x^2(1+x)/(n-x)$ en fonction de $(1-x)$ ($(1-x) = (D_{\text{equil}} - D_{\text{lim}})/(D_0 - D_{\text{lim}})$ avec D_{equil} : absorbance de Pd⁰(dba)(PPh₃)₂ à l'équilibre en présence de n équiv de cis-7, D_{lim} : absorbance résiduelle après ajout de PhI, D_0 : absorbance initiale cf. **graphe B-I-19**).

Graphe B-I-20

Ainsi $K_{\text{cat}}/C_0 = 1.5 \times 10^{-2}$, alors $K_{\text{cat}} = 1.5 \times 10^{-5}$ M.

Nous passons maintenant à l'étude des groupes partants ayant un substituant attracteur d'électrons.

XVIII- Etude par RMN de l'addition oxydante du cis parachloro-benzoate de 5-phenylcyclohex-2-ène (cis-8) avec des précurseurs de palladium(0) munis de mono-phosphines.



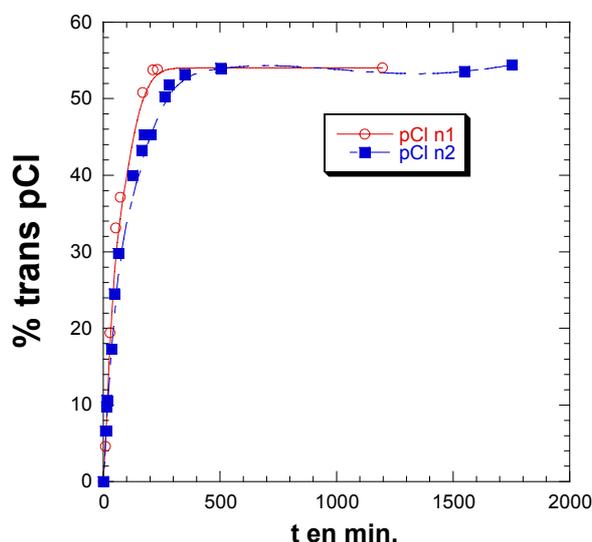
Le chlorure a un effet inductif attracteur fort qui l'emporte sur l'effet mésomère donneur faible. ($\sigma_{\text{para}} = 0.227$). La charge négative du groupe partant est stabilisée. Il s'agit donc d'un bon groupe partant, peu nucléophile.

XVIII-a- Avec Pd(dba)(PPh₃)₂

Les mêmes concentrations utilisées jusqu'ici pour Pd(dba)(PPh₃)₂ et cis-8 sont maintenues i.e. 2×10^{-2} M et 4×10^{-2} M, respectivement. L'isomérisation est plus rapide que pour les autres allyles étudiés dans les chapitres précédents. Dès 10 min on atteint 6% de trans-8.

En effet les protons éthyléniques apparaissent à 5.6 ppm (1H) et 6.17 ppm (1H). Comme pour les autres, le proton allylique se confond avec un des protons éthyléniques de l'isomère cis-8 centré à 6.0 ppm.

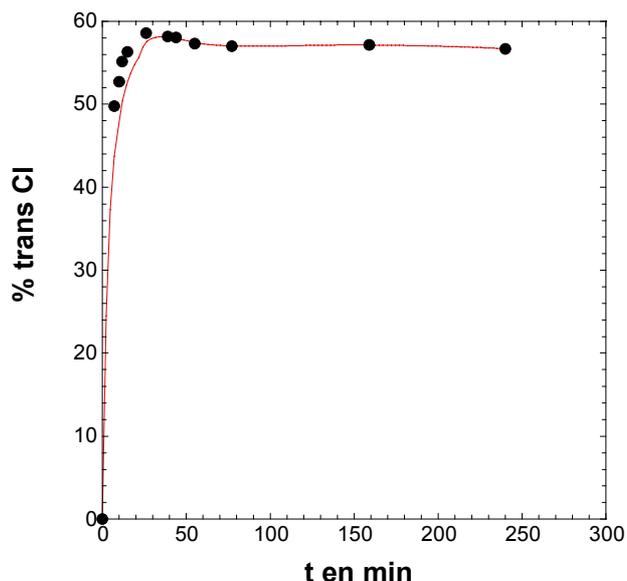
7 min plus tard on obtient 10.6%. L'équilibre est atteint après 500min. avec **54% trans-8**.



Grphe B-I-21 : Pourcentage de trans-8 formé au cours du temps lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de Pd(dba)₂ (20mM) et PPh₃ (40mM) avec cis-8 (40mM) dans CDCl₃ à 25°C. Le pourcentage de trans-8 a été déterminé par RMN du proton.

XVIII-b- Avec Pd(PPh₃)₄

La même expérience a été réalisée. L'isomérisation est très rapide : au bout de 7 min 49.8 % de trans ont déjà été formé. Après 15 min, on obtient 56% de trans. Le pourcentage évolue jusqu'à obtenir un maximum après 30 min avec **58% de trans-8**.



Grphe B-I-22 : Pourcentage de trans-8 formé au cours du temps lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de Pd⁰(PPh₃)₄ (20mM) avec cis-8 (40mM) dans CDCl₃ à 25°C. Le pourcentage de trans-8 a été déterminé par RMN du proton.

Une fois encore l'isomérisation est plus rapide qu'avec Pd(dba)(PPh₃)₂. Au bout d'un certain temps un diène se forme et les signaux correspondants au trans disparaissent.

XIX- Calcul de la constante de l'équilibre global : K_{eq}.

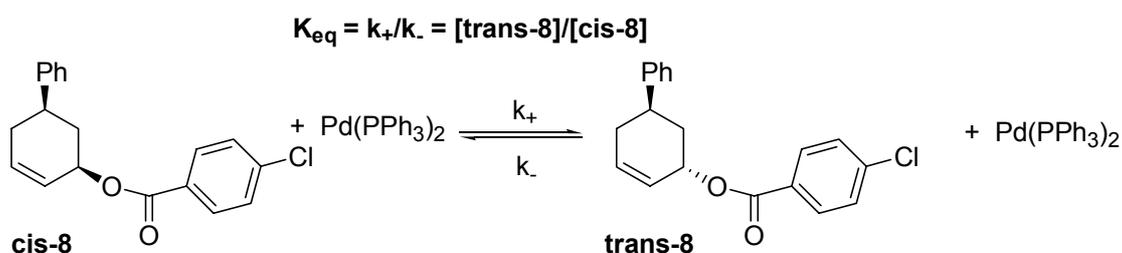


Schéma B-I-15

Pour **Pd(dba)(PPh₃)₂** on obtient $K_{eq} = [\text{trans-8}]/[\text{cis-8}]$
 $= 54/46$

$$K_{eq} = 1.2$$

Pour **Pd(PPh₃)₄** on obtient $K_{eq} = 58/41$

$$K_{eq} = 1.4$$

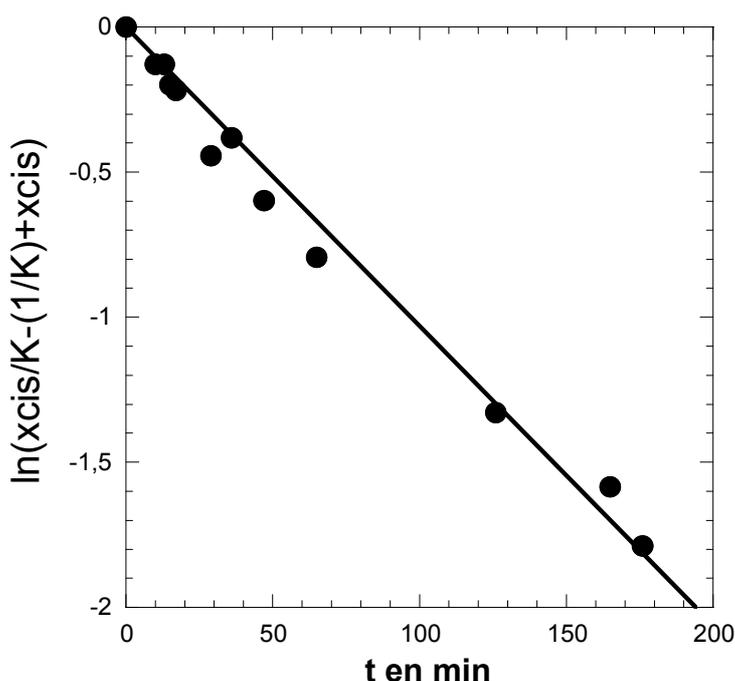
La différence entre les deux constantes provient de la marge d'erreur due à l'intégration des spectres RMN que l'on estime à 5%.

XX- Calcul de la constante de vitesse d'isomérisation $k_{obs} = [Pd^0](k_- + k_+)$

L'application de l'équation suivante aux données des graphes 19 et 20 nous permet de calculer la valeur de cette constante :

$$\ln\left(\frac{1}{K_{eq}}\left[\frac{[\text{cis-8}]}{C_0}(1+K_{eq}) - 1\right]\right) = -[Pd^0](k_- + k_+) t \quad \text{eq.4}$$

XX -a- Pour Pd(dba)(PPh₃)₂



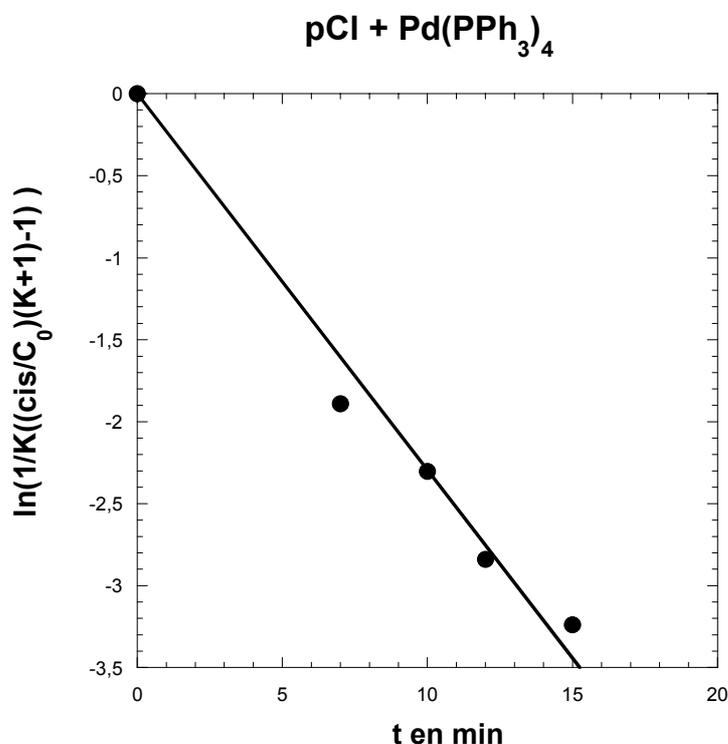
Grphe B-I-23 : Détermination de la constante de vitesse observée d'isomérisation de cis-8 en trans-8 : k_{obs} lors de la réaction de cis-8 (40mM) avec le complexe de palladium(0) formé à partir de Pd⁰(dba)₂ (20mM) et PPh₃ (40mM).

Courbe de $\ln\left(\frac{1}{K_{eq}}\left[\frac{[\text{cis-8}]}{C_0}(1+K_{eq}) - 1\right]\right)$ en fonction du temps. ($[\text{cis-8}]/C_0$ à t ; C_0 = concentration initiale de cis-8 = 40mM ; K_{eq} = constante d'équilibre entre cis-8 et trans-8 cf. schéma B-I-15)

On obtient $k_{obs} = 1.7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

XX-b- Pour Pd(PPh₃)₄

De la même façon on trace $\ln((1/K_{eq})[([cis-8]/C_0)(1+K_{eq}) - 1])$ en fonction du temps pour obtenir la valeur de k'_{obs} .



Grphe B-I-24 : Détermination de la constante de vitesse observée d'isomérisation de cis-8 en trans-8 : k_{obs} lors de la réaction de Pd⁰(PPh₃)₄ (20mM) avec cis-8 (40mM).
Courbe de $\ln((1/K_{eq})[([cis-8]/C_0)(1+K_{eq}) - 1])$ en fonction du temps. ([cis-8]/C₀ à t ; C₀ = concentration initiale de cis-8 = 40mM ; K_{eq} = constante d'équilibre entre cis-8 et trans-8).

On obtient $k'_{obs} = 3.8 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. C'est à dire que $k'_{obs} / k_{obs} = 22$

XXI- Calcul de k_+ et k_- .

On résout les deux équations à deux inconnues suivantes :

$$[1] \quad (k_- + k_+) = k_{obs} / [Pd^0]$$

$$\text{avec } [Pd^0] = C_0 x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{(C_0 + K_0)^2 + 4C_0 K_0}] / 2$$

$$[2] \quad K_{eq} = k_+ / k_-$$

$$K_0 = 1.5 \times 10^{-5} \text{ M}, C_0 = 2 \times 10^{-2} \text{ M} \text{ alors } [Pd^0] = 1.25 \times 10^{-5} \text{ M.}$$

$$K_{eq} = 1.2$$

$$\text{Donc } k_+ = 1.2 k_-$$

$$\text{Et } k_- + 1.2 k_- = 1.7 \times 10^{-4} / 1.25 \times 10^{-5} = 13.6$$

$$k_- = 6.2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$k_+ = 7.4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

XXII- Calcul de la constante K_{cat} de l'équilibre de formation du complexe cationique.

Comme pour l'étude de cis-3, on suit, par UV, l'évolution de la concentration des précurseurs de palladium(0) lors d'ajouts successifs de cis-8 pour étudier l'équilibre de la formation du complexe cationique.

Le calcul a été fait pour $Pd(PPh_3)_4$.

XXII-a- Pour $Pd(PPh_3)_4$

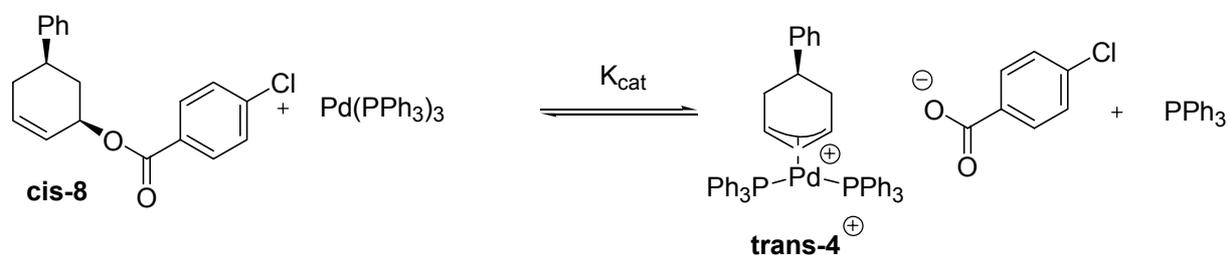


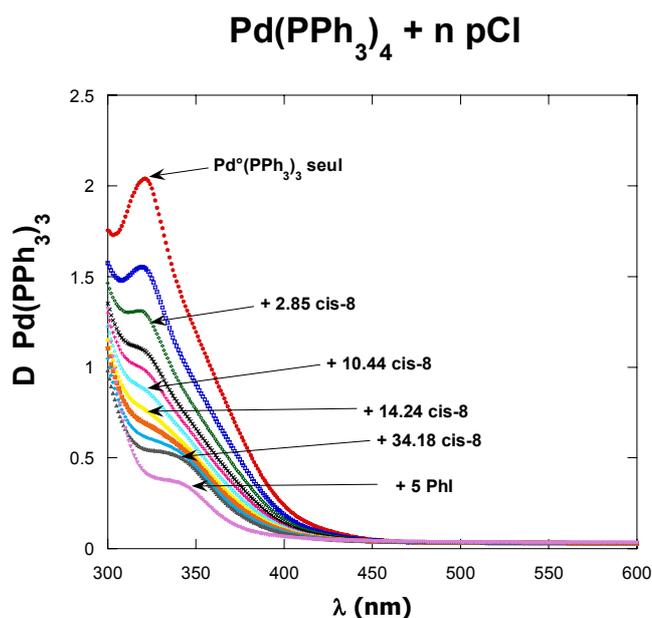
Schéma B-I-16

$$\text{A t } C_0(n-x) \qquad C_0(1-x) \qquad C_0 x \qquad C_0 x \qquad C_0(1+x)$$

$$\text{Avec } C_0 = 10^{-3} \text{ M.}$$

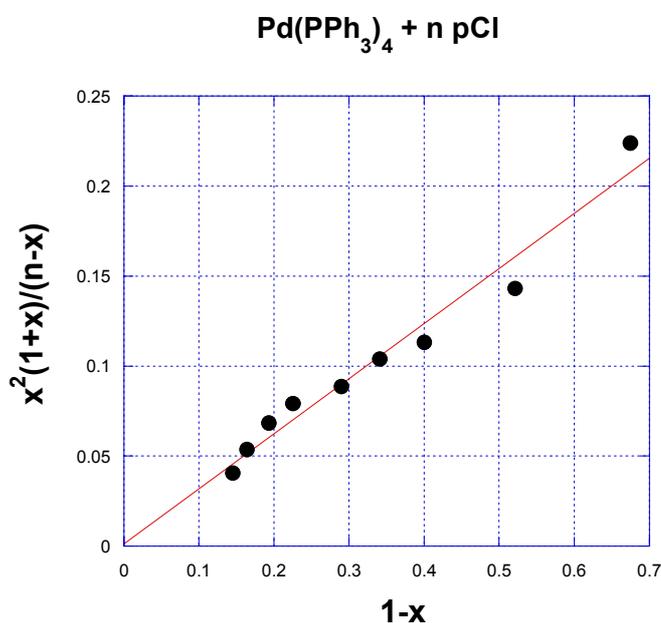
$$\text{Alors } K_{cat} = C_0(x^2)(1+x) / [(1-x)(n-x)] \text{ eq. 5}$$

La graphe suivant présente la disparition de $Pd(PPh_3)_3$ lors de l'ajout successif de n équivalents de cis-8.



Grphe B-I-25 : Spectrométrie UV faite dans le DMF à 25°C d'une solution de Pd⁰(PPh₃)₄ (1mM) en présence de n équivalents de cis-8. (n représente le nombre d'équivalents total de cis-8 ajoutés). D représente l'absorbance de Pd⁰(PPh₃)₄ à l'équilibre après avoir réagi avec n équiv. de cis-8.

En traçant $(x^2)(1+x)/(n-x)$ en fonction de $(1-x)$:



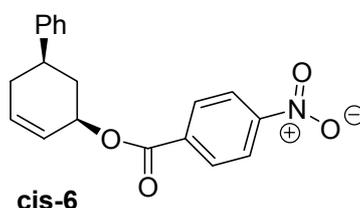
Grphe B-I-26 : Détermination de la constante de l'équilibre K_{cat} entre cis-8 et le complexe cationique trans-4⁺ (cf. **schéma B-I-16**). Courbe de $x^2(1+x)/(n-x)$ en fonction de $(1-x)$ ($(1-x) = (D_{equil} - D_{lim}) / (D_0 - D_{lim})$) avec D_{equil} : absorbance de Pd⁰(PPh₃)₃ à l'équilibre en présence de n équiv de cis-8, D_{lim} : absorbance résiduelle après ajout de PhI, D_0 : absorbance initiale de Pd⁰(PPh₃)₃ cf. **grphe B-I-25**).

On obtient une droite ce qui confirme notre hypothèse. La pente nous donne la valeur de K_{cat}/C_0 , avec $C_0 = 10^{-3}$ M. alors $K_{cat} = 3.1 \times 10^{-4}$ M.

On peut comparer cette valeur à celle obtenue pour le benzoate simple cis-3 : $K_{\text{cat}} = 2.4 \times 10^{-5}$ M. Le résultat est en accord avec la théorie puisque K_{cat} est plus élevée pour le benzoate substitué par le chlore. Ce qui signifie que l'équilibre est d'avantage déplacé vers la formation du complexe cationique. En effet le chlorure, groupe attracteur d'électron, stabilise la charge négative du benzoate et plus mauvais nucléophile. C'est un meilleur groupe partant que le benzoate simple.

Pour compléter cette étude nous allons maintenant voir le cas d'un autre groupe attracteur.

XXIII- Etude par RMN de l'addition oxydante du cis paranitro-benzoate de 5-phenylcyclohex-2-ène (cis-6) avec des précurseurs de palladium(0) munis de mono-phosphines.



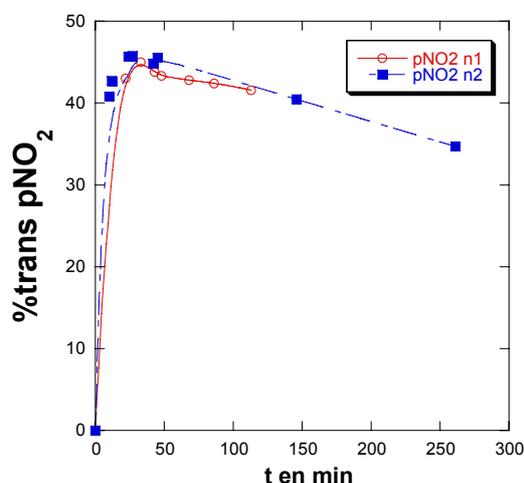
Comme nous l'avons déjà vu au chapitre X le groupe nitro est attracteur d'électrons. En effet il présente un effet inductif -I important : $\sigma_I = 0.71$. Ce qui est dû à la charge positive située sur l'atome d'azote. On a déjà vu que l'effet mésomère attracteur était faible.

XXIII-a- Avec Pd(dba)₂(PPh₃)₂

Lorsque l'on fait réagir dans un tube RMN Pd(dba)₂ + 2 PPh₃ à une concentration de 2×10^{-2} M et l'allyle cis-6 à une concentration de 4×10^{-2} M ; les signaux représentatifs de l'allyle trans-6 apparaissent après 10 min. Les protons éthyléniques apparaissent à 5.63 et 6.2 ppm. Le proton allylique est confondu avec un des protons du cis-6 vers 6 ppm .

Deux expériences ont été réalisées. Cf. **graphe B-I-27**.

On atteint un sommet avec 45% de trans-6 après 25 min. Puis les signaux diminuent jusqu'à 41%. Ceux du cis-6 changent d'apparence. Le signal du proton au pied du phényle à 3.2 ppm disparaît et un autre apparaît à 3.5 ppm. Les deux allyles se transforment en diène.



Grphe B-I-27 : Pourcentage de trans-6 formé au cours du temps lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de Pd(dba)₂ (20mM) et PPh₃ (40mM) avec cis-6 (40mM) dans CDCl₃ à 25°C. Le pourcentage de trans-6 a été déterminé par RMN du proton.

XXIV-Calcul de la constante de l'équilibre global : K_{eq}.

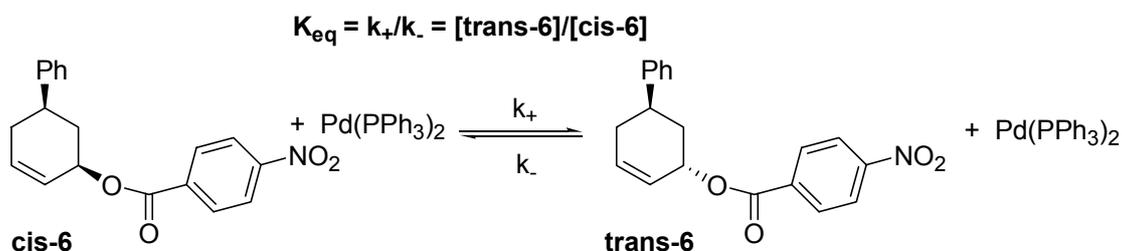


Schéma B-I-17

Pour **Pd(dba)(PPh₃)₂** on obtient $K_{eq} = [\text{trans-6}]/[\text{cis-6}] = 45/55$
K_{eq} = 0.8

Pour **Pd(PPh₃)₄** on obtient $K_{eq} = 58/41$
K_{eq} = 1.4

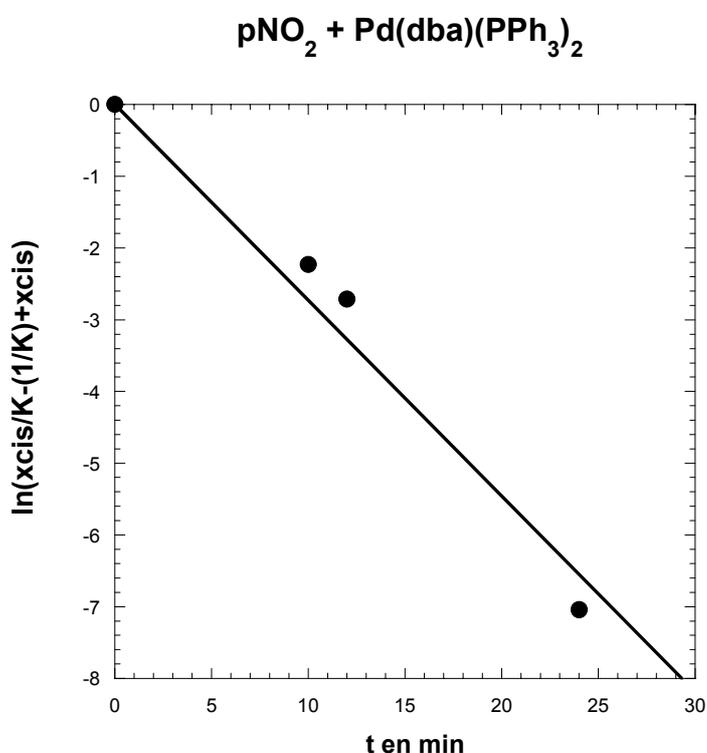
XXV- Calcul de la constante de vitesse $k_{obs} = [Pd^{\circ}](k_{-} + k_{+})$

L'application de l'équation suivante aux données des graphes 25 et 26 nous permet de calculer la valeur de k_{obs} :

$$\ln\left(\frac{1}{K_{eq}}\left[\frac{[cis-6]}{C_0}(1+K_{eq}) - 1\right]\right) = - [Pd^{\circ}](k_{-} + k_{+}) t \quad \text{eq.4}$$

XXV-a- Pour $Pd(dba)(PPh_3)_2$

En traçant $\ln\left(\frac{1}{K_{eq}}\left[\frac{[cis-6]}{C_0}(1+K_{eq}) - 1\right]\right)$ en fonction du temps on obtient une droite. Cependant les résultats sont moins satisfaisants que pour les autres dérivés allyliques. En effet la rapidité de la réaction ne nous permet pas d'avoir suffisamment de points.



Grphe B-I-28 : Détermination de la constante de vitesse observée d'isomérisation de cis-6 en trans-6 : k_{obs} lors de la réaction de $Pd^{\circ}(dba)_2$ (20mM) et PPh_3 (40mM) avec cis-6 (40mM). Courbe de $\ln\left(\frac{1}{K_{eq}}\left[\frac{[cis-6]}{C_0}(1+K_{eq}) - 1\right]\right)$ en fonction du temps. ($[cis-6]/C_0$ à t ; C_0 = concentration initiale de cis-6 = 40mM ; K_{eq} = constante d'équilibre entre cis-6 et trans-6).

La pente nous donne néanmoins une valeur approchée de $k_{obs} = 4.5 \times 10^{-3} s^{-1}$

XXVI- Calcul de k_+ et k_- .

La résolution des deux équations à deux inconnues suivantes :

$$[1] \quad (k_- + k_+) = k_{obs} / [Pd^0]$$

$$\text{avec } [Pd^0] = C_0 x = [-C_0 - K_0 + \sqrt{[(C_0 + K_0)^2 + 4C_0K_0]}/2]$$

$$[2] \quad K_{eq} = k_+ / k_-$$

nous permet de calculer la valeur des deux constantes.

$$K_0 = 1.5 \times 10^{-5} \text{ M}, C_0 = 2 \times 10^{-2} \text{ M} \text{ alors } [Pd^0] = 1.25 \times 10^{-5} \text{ M.}$$

$$K_{eq} = 0.8$$

$$\text{Donc } k_+ = 0.8 k_-$$

$$\text{Et } k_- + 0.8 k_- = 4.5 \times 10^{-3} / 1.25 \times 10^{-5} = 3.6 \times 10^2$$

$$k_- = 2 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$k_+ = 1.6 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

XXVII- Calcul de la constante K_{cat} de l'équilibre de formation du complexe cationique.

L'évolution de la concentration des précurseurs de palladium(0) a été suivie, par UV, lors d'ajouts successifs de cis-6, pour étudier l'équilibre de formation du complexe cationique.

Le calcul a été fait pour Pd(dba)(PPh₃)₂.

XXVII-a-Pour Pd(dba)(PPh₃)₂

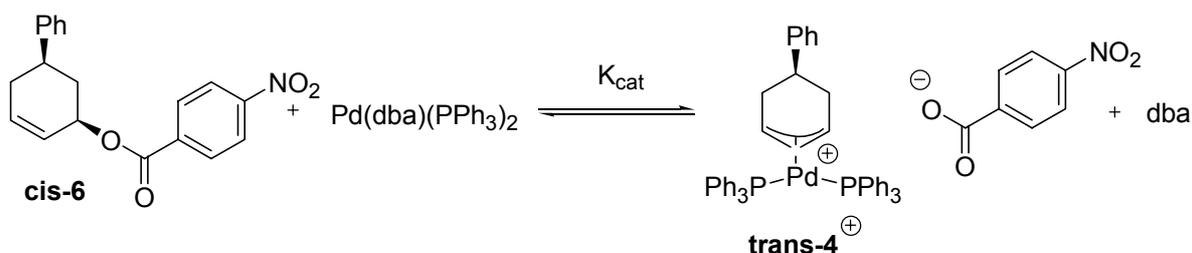


Schéma B-I-18

$$\text{A t } C_0(n-x)$$

$$C_0(1-x)$$

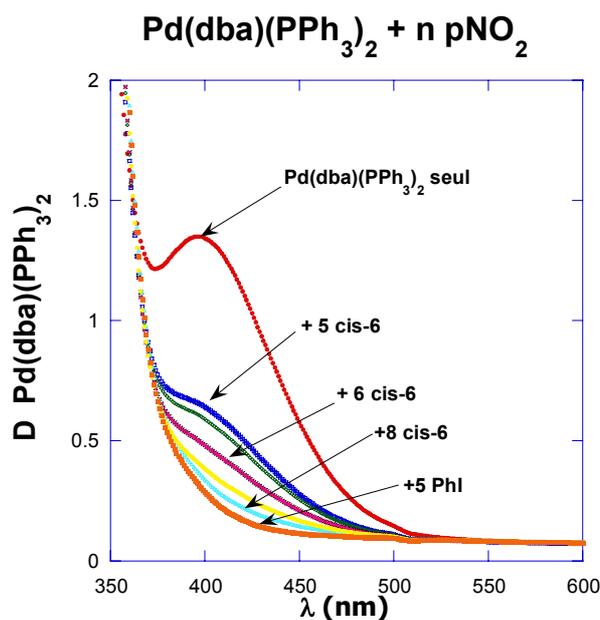
$$C_0x$$

$$C_0x$$

$$C_0(1+x)$$

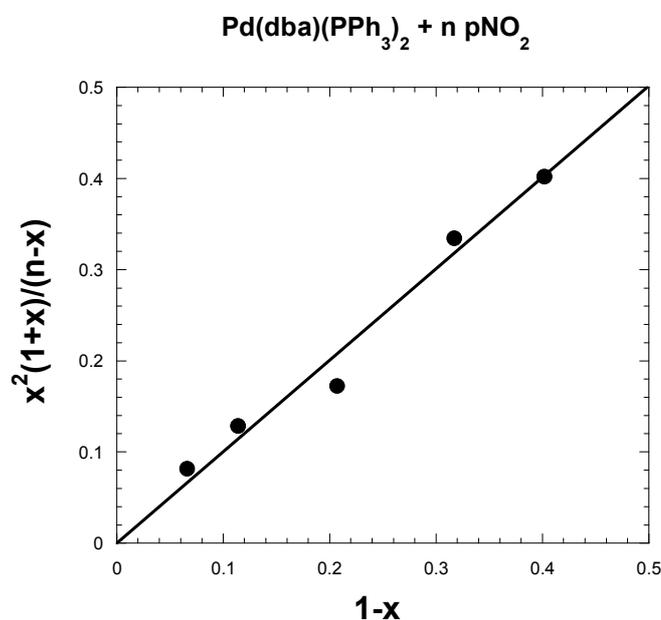
$$\text{Avec } C_0 = 10^{-3} \text{ M.}$$

$$\text{Alors } K_{cat} = C_0(x^2)(1+x) / [(1-x)(n-x)] \text{ eq. 5}$$



Grphe B-I-29 : Spectrométrie UV faite dans le DMF à 25°C d'une solution de Pd⁰(dba)₂ (1mM) et PPh₃ (2mM) en présence de n équivalents de cis-6. (n représente le nombre d'équivalents total de cis-6 ajoutés)
 D représente l'absorbance de Pd(dba)(PPh₃)₂ à l'équilibre après avoir réagi avec n équiv. de cis-6.

La pente du graphe $(x^2)(1+x)/(1-x)$ en fonction de $(1-x)$ nous donne K_{cat}/C_0



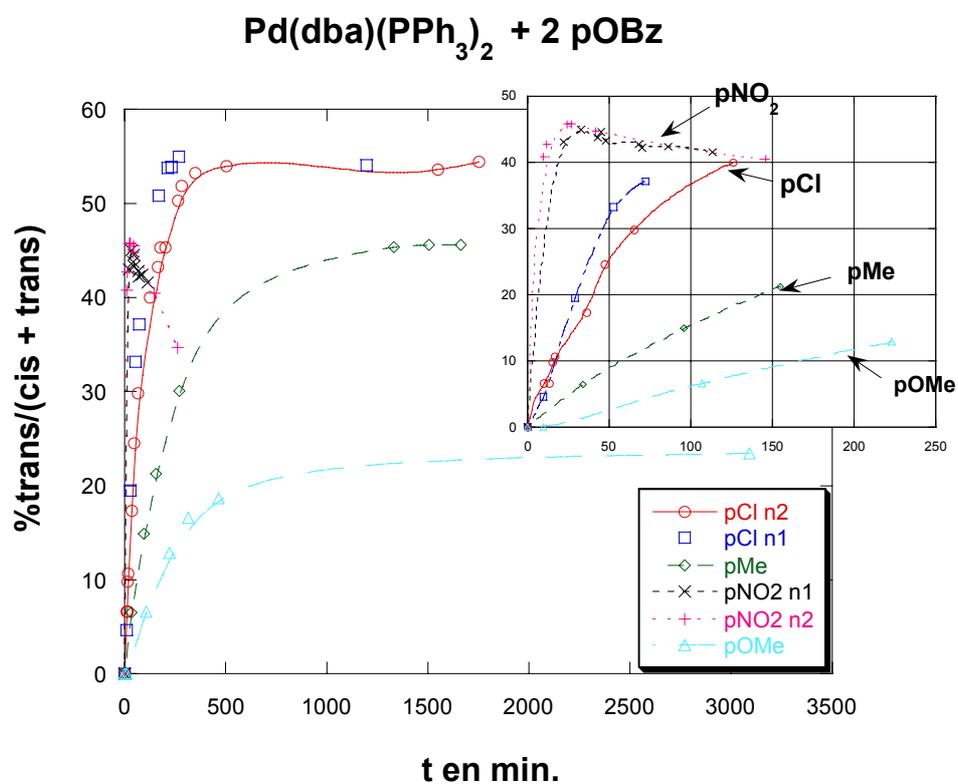
Grphe B-I-30 : Détermination de la constante de l'équilibre K_{cat} entre cis-6 et le complexe cationique trans-4⁺ (cf. **schéma B-I-18**). Courbe de $x^2(1+x)/(n-x)$ en fonction de $(1-x)$. $((1-x) = (D_{equil} - D_{lim}) / (D_0 - D_{lim}))$ avec D_{equil} : absorbance de Pd⁰(dba)(PPh₃)₂ à l'équilibre en présence de n équiv de cis-6, D_{lim} : absorbance résiduelle après ajout de PhI , D_0 : absorbance initiale de Pd⁰(dba)(PPh₃)₂ cf. **grphe B-I-29**).

Alors $K_{\text{cat}} = 1 \text{ M}$.

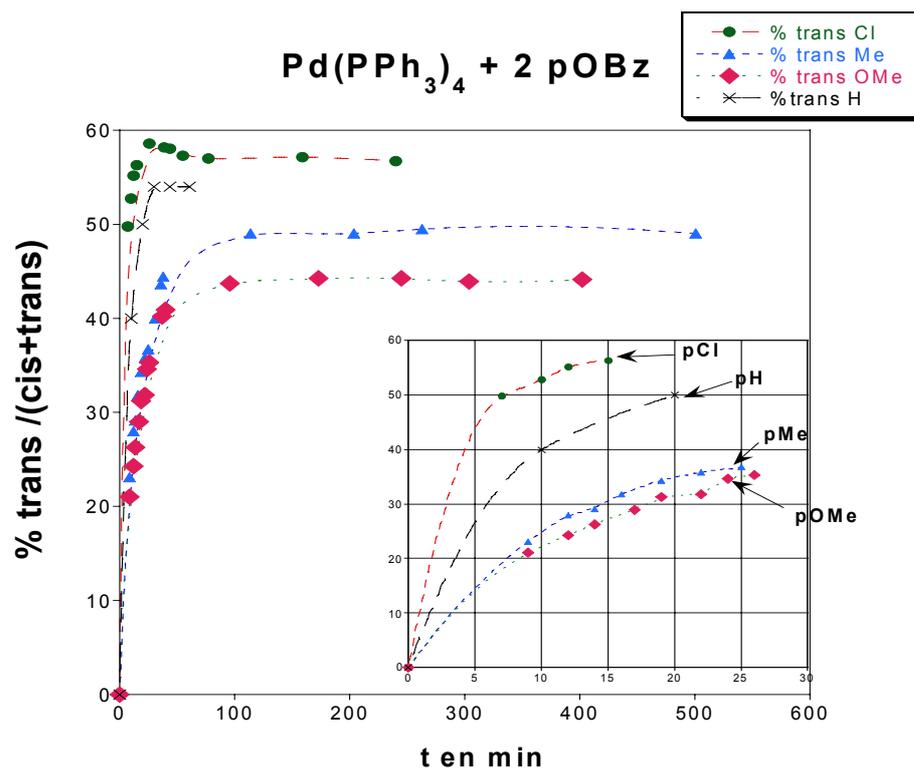
Cette valeur est bien supérieure à celle obtenue pour le benzoate non substitué cis-3 : $K_{\text{cat}} = 7.3 \times 10^{-6} \text{ M}$. L'équilibre est beaucoup plus déplacé vers la formation du complexe cationique. De plus cette constatation a été confirmée par l'expérience de conductimétrie présentée dans **graphe B-I-13**, p. 121.

XXVIII-Etude des groupes partants : Bilan

Les résultats obtenus par RMN sont rassemblés sur les graphes suivants :



Grphe B-I-31 : Pourcentage des trans-i (pNO₂, pCl, pMe, pOMe) formés au cours du temps lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de Pd(dba)₂ (20mM) et PPh₃ (40mM) avec cis-i (40mM) dans CDCl₃ à 25°C. Le pourcentage des trans-i a été déterminé par RMN du proton.



Grphe B-I-32 : Pourcentage des trans-i (pNO₂, pCl, pMe, pOMe) formés au cours du temps lors de la réaction du complexe de palladium(0) formé à partir de Pd⁰(PPh₃)₄ (20mM) avec cis-i (40mM) dans CDCl₃ à 25°C. Le pourcentage des trans-i a été déterminé par RMN du proton.

Globalement on observe bien que plus le groupe partant est bon plus l'isomérisation est rapide. Le benzoate allylique cis substitué par le groupe nitro s'isomérisise beaucoup plus vite que les autres. L'isomérisation du benzoate allylique substitué par le groupe méthoxy cis-5 étant particulièrement lente surtout avec Pd(dba)(PPh₃)₂.

Les valeurs des différentes constantes obtenues au cours de cette étude sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau B-I-2 : valeurs des constants obtenues

		Pd(dba)(PPh₃)₂					
	k_{obs}	k₋ + k₊	K = [trans]/[cis]	k₋	k₊	K_{cat}	K_{int}
	s⁻¹	M⁻¹.s⁻¹		M⁻¹.s⁻¹	M⁻¹.s⁻¹	M	
pOMe		7		3.9	3.1		2.5x10 ⁻²
pMe	6.5x10 ⁻⁵	5.2	0.8	2.9	2,3	1.5x10 ⁻⁵	
pH	1.1x10 ⁻⁴	8.8	1.1	4	4.8	7.3x10 ⁻⁶	
pCl	1.7x10 ⁻⁴	13.6	1.2	6.2	7.4	nd	
pNO₂	4.5x10 ⁻³	3.6x10 ²	0.8	2x10 ²	1,6x10 ²	1	
		Pd(PPh₃)₄					
	k'_{obs}		K = [trans]/[cis]			K_{cat}	
	s⁻¹			M			
pOMe	8.8x10 ⁻⁴		0.8			nd	
pMe	9.6x10 ⁻⁴		0.98			nd	
pH	2.2x10 ⁻³		1.2			2.4x10 ⁻⁵	
pCl	3.8x10 ⁻³		1.4			3.1x10 ⁻⁴	
pNO₂						nd	

K = [trans]/[cis]

Si on considère le même benzoate allylique, comme attendu les valeurs de K sont quasiment identiques pour les deux précurseurs de palladium(0). Les faibles différences peuvent être dues à la marge d'erreur sur l'intégration des signaux RMN. On remarque également que l'on obtient plus d'isomère *trans* avec les meilleurs groupes partants. (sauf 0.8 pour pNO₂ et Pd(dba)(PPh₃)₂)

k_{obs} = [Pd°](k₋ + k₊) représente la vitesse d'isomérisation cis/trans

Globalement les valeurs sont plus grandes pour Pd(PPh₃)₄ du fait de la concentration plus importante en Pd(PPh₃)₂ : **[Pd°]**.

Le rapport **k'_{obs} / k_{obs}** est égal au rapport des concentrations en Pd(PPh₃)₂ pour les deux précurseurs. Il doit donc être égal à 9.6 (valeur obtenue dans le DMF à 25°C). Ces valeurs ayant été obtenues expérimentalement, il y a une marge d'erreur. Cependant ce rapport reste dans le bon ordre de grandeur.

K_{cat}

Plus le groupe partant est bon plus l'équilibre est déplacé vers la formation du complexe cationique, plus la valeur de K_{cat} est grande. En effet dans le cas du benzoate allylique substitué par le méthoxy l'équilibre est très peu déplacé vers la formation du complexe cationique si bien que l'on ne peut étudier que l'équilibre de formation du complexe intermédiaire.

Dans le cas du benzoate allylique substitué par le méthyle la valeur de K_{cat} est proche de celle obtenue pour le benzoate allylique non substitué. $K_{cat}(\text{pMe})/K_{cat}(\text{pH}) = 2$

On peut donc établir l'ordre suivant : $\text{pOMe} < \text{pMe} \sim \text{pH} < \text{pCl} < \text{pNO}_2$

On remarque donc que plus la concentration en complexe cationique est élevée plus l'isomérisation est rapide. Pour appuyer cette constatation nous avons effectué une simulation sur ordinateur afin d'obtenir des profils de concentration pour les différents acteurs de la réaction.

Simulation par ordinateur :

Il y a quatre équilibres, chaque acteur de la réaction est noté par une lettre :

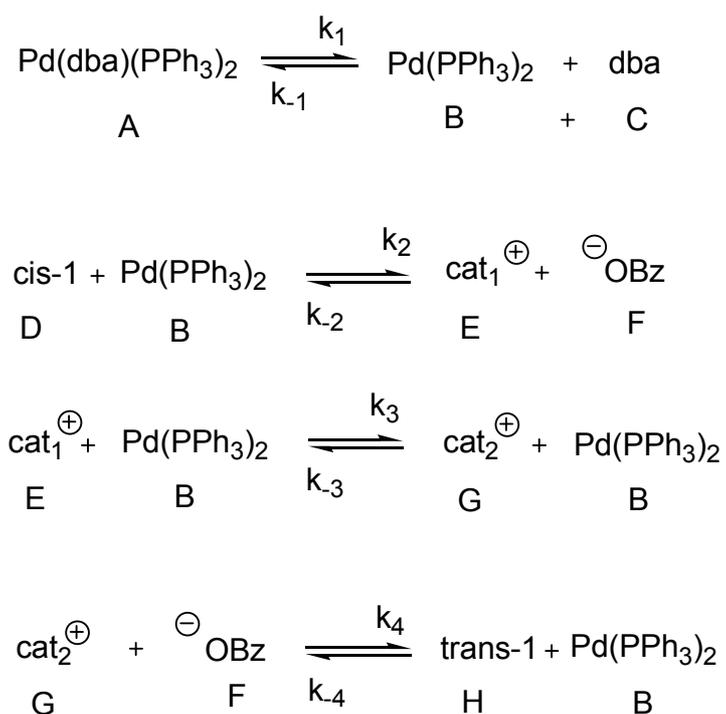


Schéma B-I-19

On fait réagir A avec D. Initialement ($t=0$), on choisit $A = 0.25$; $D = 0.5$; $C = [\text{dba}] = 0.25$ puisque $\text{Pd(dba)(PPh}_3)_2$ est issu de la réaction quantitative suivante :



Ainsi $A = C$

D'autre part d'après la géométrie du *cis* et du *trans* on peut émettre les hypothèses suivantes :

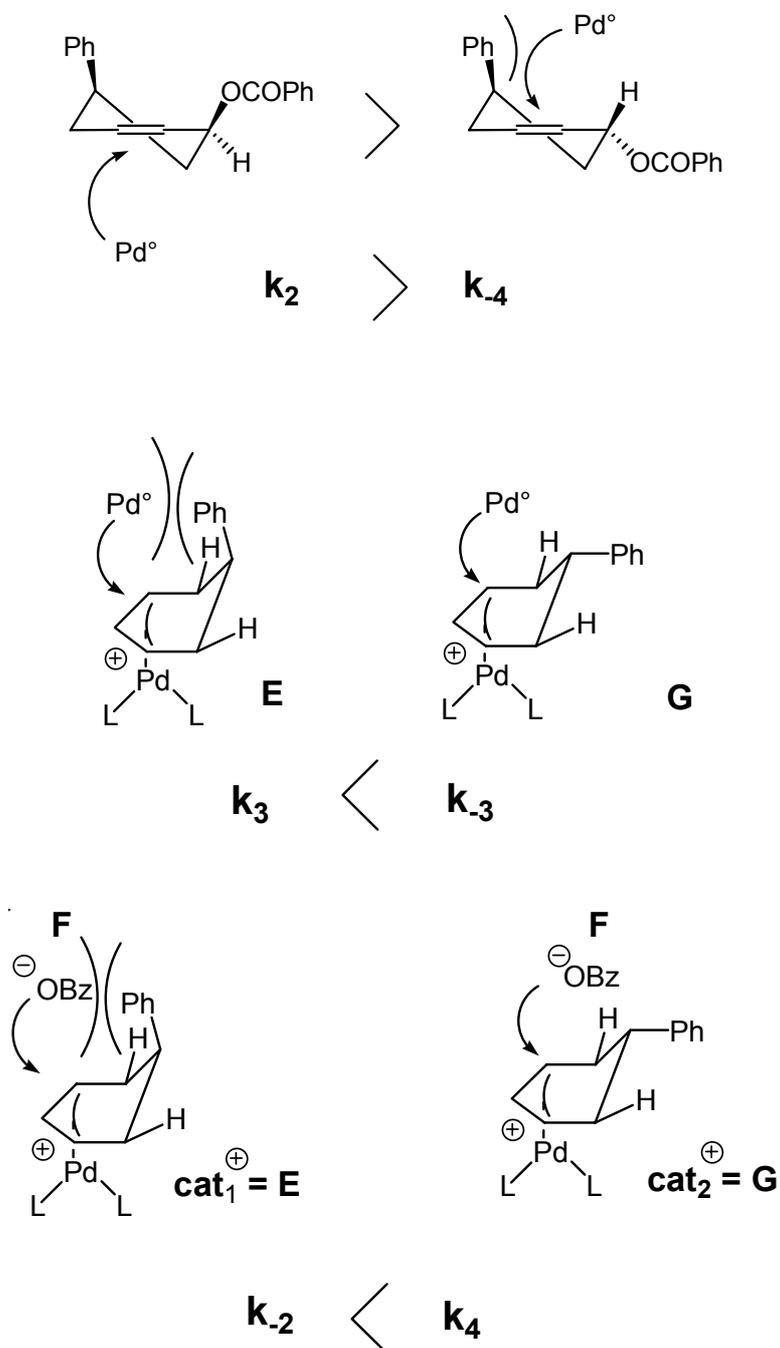


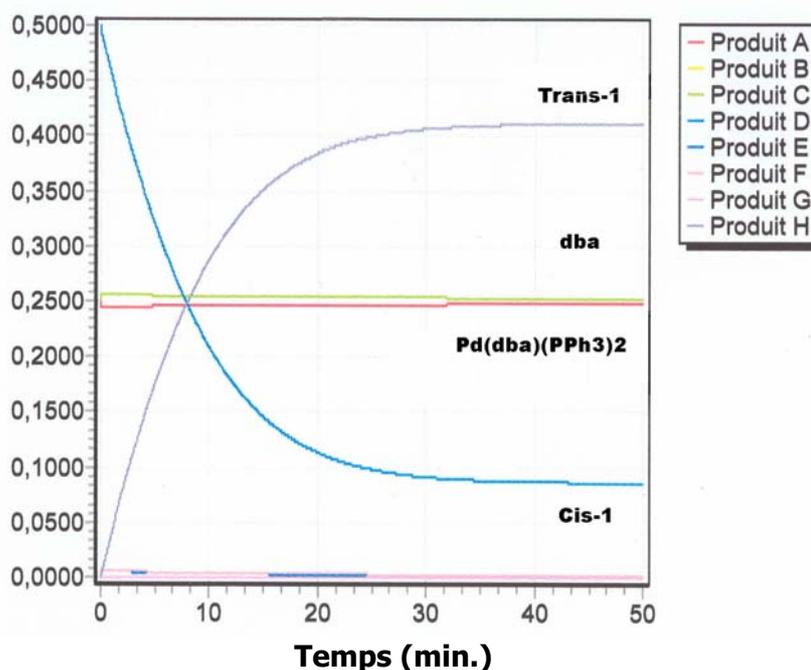
Schéma B-I-20

Benzoate allylique de référence

Dans le cas du benzoate allylique de référence, i.e. sans substituant, les valeurs choisies sont les suivantes :

$k_1 = 100$	$k_2 = 8000$	$k_3 = 10^5$	$k_4 = 3 \times 10^4$
$k_{-1} = 10^6$	$k_{-2} = 10^4$	$k_{-3} = 5 \times 10^5$	$k_{-4} = 1000$

Concentration (M)

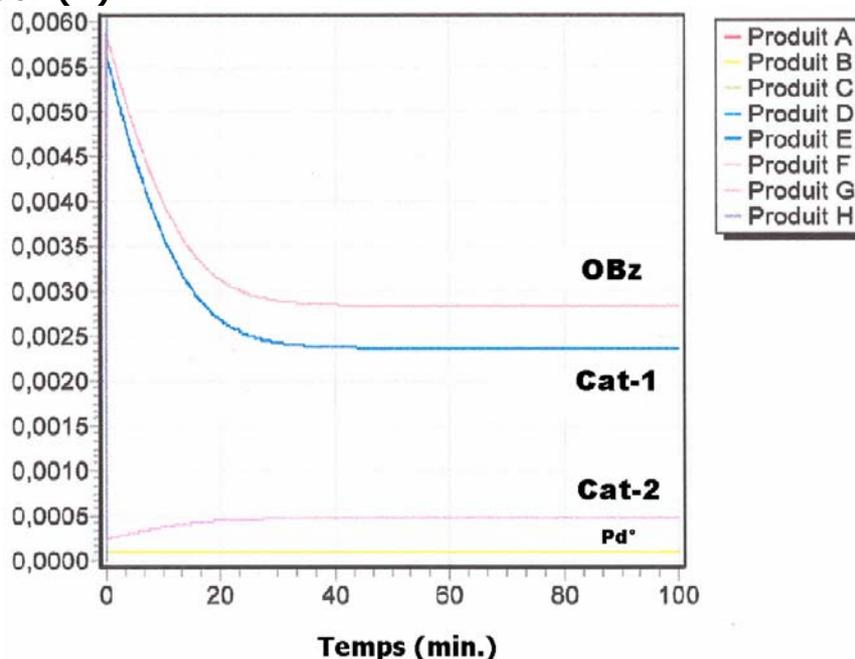


Simulation faite grâce au logiciel Anacin **Cas de référence**

Evolution des concentrations des acteurs de la réaction entre Pd(dba)(PPh₃)₂ et le cis benzoate de 5-phénylcyclohex-2-ène : cis-1 en fonction du temps (trans-1, cis-1, dba, Pd(dba)(PPh₃)₂ (les concentrations et les constantes de vitesse choisies sont données plus haut)).

Graphe B-I-33

Concentration (M)



Simulation faite grâce au logiciel Anacin **Cas de référence (agrandissement)**

Evolution des concentrations des acteurs de la réaction entre Pd(dba)(PPh₃)₂ et le cis benzoate de 5-phénylcyclohex-2-ène : cis-3 en fonction du temps (cat-1, cat-2, Pd*(PPh₃)₂ (les concentrations et les constantes de vitesse choisies sont données plus haut)).

Graphe B-I-34

Pour les conditions choisies l'isomérisation a lieu et est rapide. La concentration en $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (B) est faible et constante. La somme des concentrations en cis et en trans est égale à la concentration en cis de départ.

Ces constatations sont en accord avec les expériences effectuées et la théorie. Nous pouvons donc nous fonder sur ce système pour faire les simulations des benzoates allyliques portant un groupe attracteur puis d'un groupe donneur.

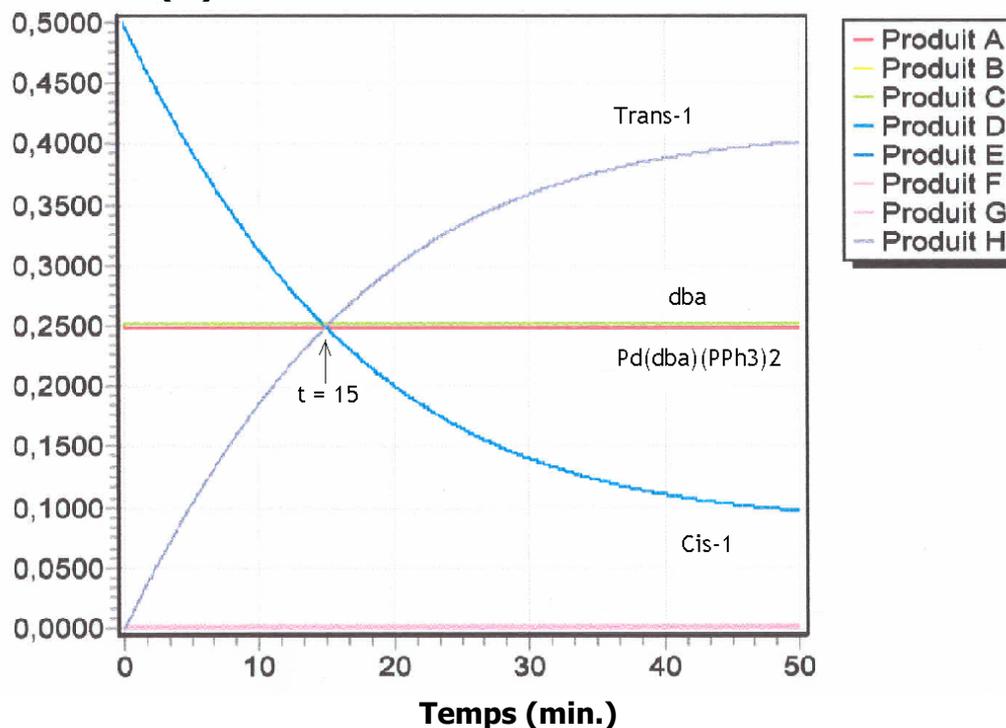
Benzoates allyliques portant un groupe donneur d'électrons

Dans ce cas, le groupe donneur déstabilise la charge négative du groupe partant. Le complexe cationique se formera plus difficilement : k_2 est plus faible que dans le cas de référence. On choisira $k_2 = 2000$

Ce groupe partant sera alors plus nucléophile. k_4 sera supérieure à la valeur du cas de référence. On choisira $k_4 = 0.75 \times 10^4$

Les autres constantes restant identiques.

Concentration (M)



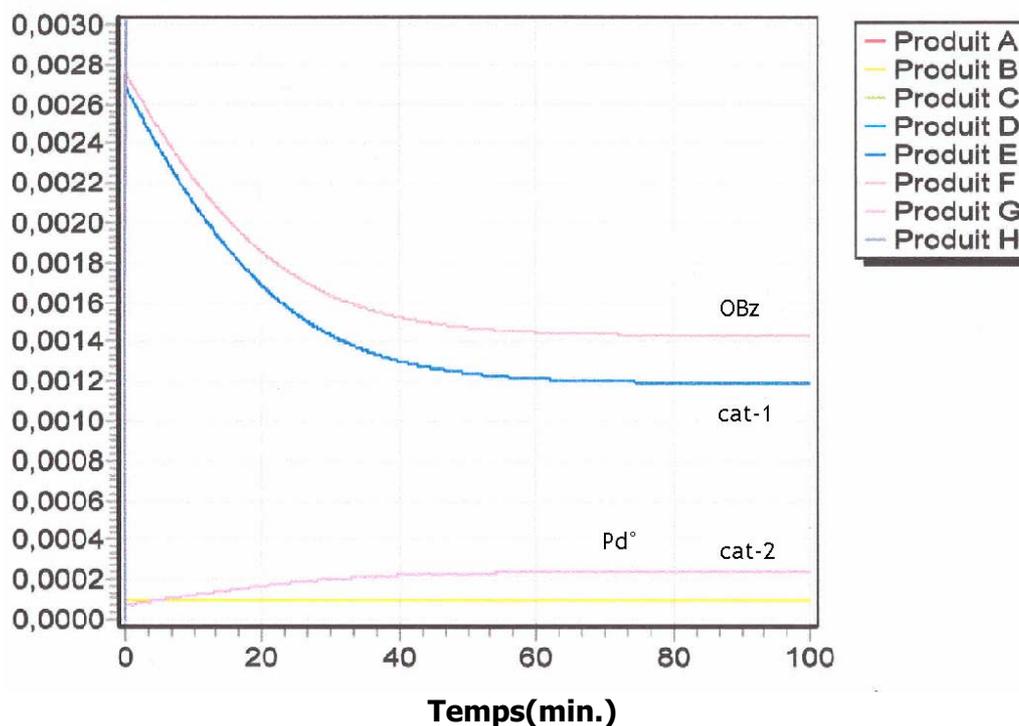
Simulation faite grâce au logiciel Anacin

Cas du benzoate substitué par un groupe donneur d'électrons

Evolution des concentrations des acteurs de la réaction entre $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ et le cis 4-Z-benzoate de 5-phénylcyclohex-2-ène en fonction du temps (trans-1, cis-1, dba, $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ (les concentrations et les constantes de vitesse choisies sont données plus haut)).

Graphe B-I-35

Concentration (M)



Simulation faite grâce au logiciel Anacin

Cas du benzoate substitué par un groupe donneur d'électrons.

Evolution des concentrations des acteurs de la réaction entre $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ et le cis 4-Z-benzoate de 5-phénylcyclohex-2-ène en fonction du temps (cat-1, cat-2, $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)_2$) (les concentrations et les constantes de vitesse choisies sont données plus haut).

Grphe B-I-36

On remarque que l'isomérisation est plus lente. Les courbes des concentrations du cis et du trans se croisent vers 15 contre 8 dans le cas de référence.

Les concentrations en benzoate (F) et en cat_1^+ (E) (0.0027 et 0.0028 respectivement contre 0.0057 et 0.0060 dans le cas de référence) sont nettement inférieures et se stabilisent plus lentement.

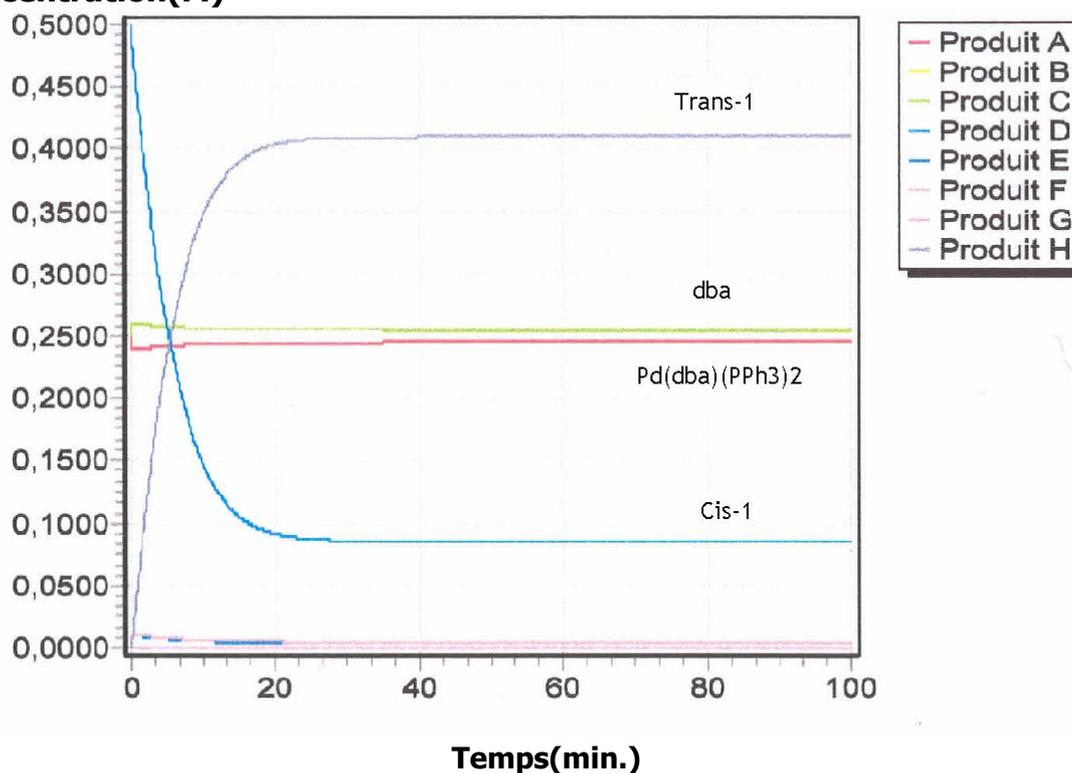
Benzoates allyliques portant un groupe attracteur

Dans ce cas, le groupe attracteur stabilise la charge négative du groupe partant. Le complexe cationique se formera plus facilement : k_2 est plus importante que dans le cas de référence. On choisira $k_2 = 24000$

Ce groupe partant sera alors moins nucléophile. k_4 sera inférieure à la valeur du cas de référence. On choisira $k_4 = 10^4$

Les autres constantes restant identiques.

Concentration(M)



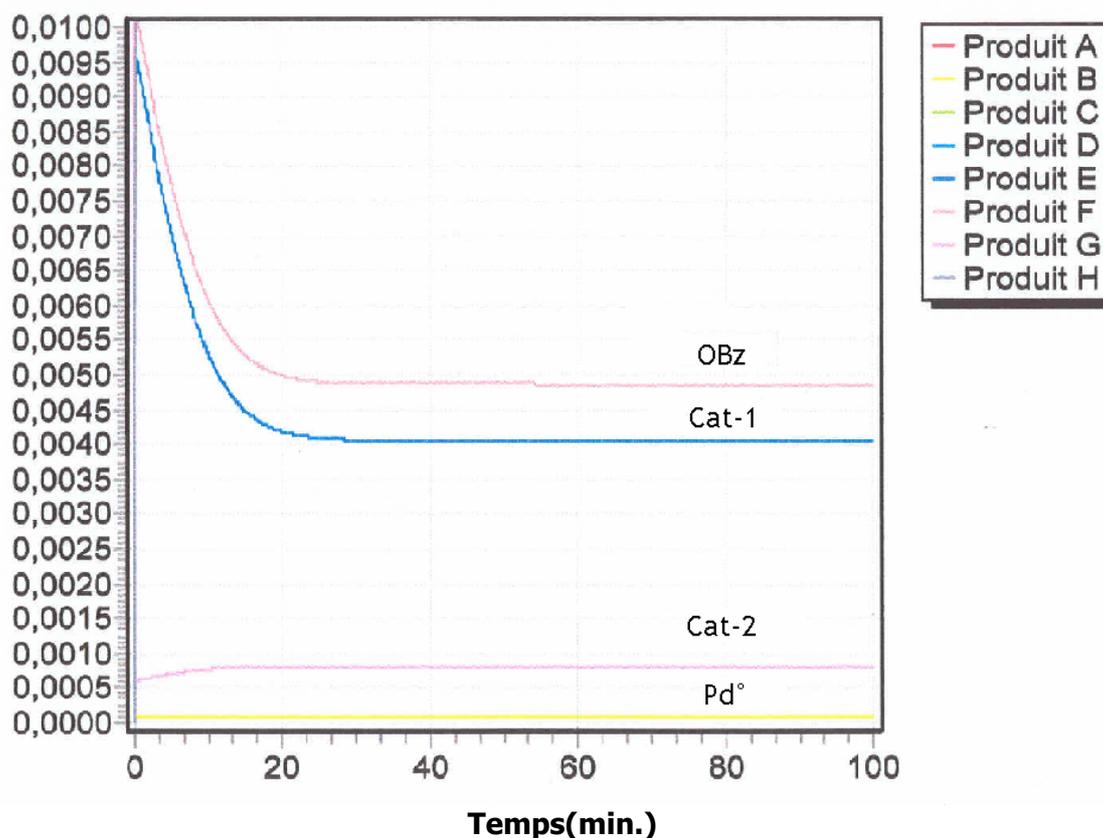
Simulation faite grâce au logiciel Anacin

Cas du benzoate substitué par un groupe attracteur d'électrons

Evolution des concentrations des acteurs de la réaction entre $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ et le cis 4-Z-benzoate de 5-phénylcyclohex-2-ène en fonction du temps (trans-1, cis-1, dba, $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ (les concentrations et les constantes de vitesse choisies sont données plus haut).

Graphe B-I-37

Concentration(M)



Simulation faite grâce au logiciel Anacin

Cas du benzoate substitué par un groupe attracteur d'électrons (agrandissement)

Evolution des concentrations des acteurs de la réaction entre $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ et le cis 4-Z-benzoate de 5-phénylcyclohex-2-ène en fonction du temps (cat-1, cat-2, $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)_2$) (les concentrations et les constantes de vitesse choisies sont données plus haut).

Graphe B-I-38

On remarque que l'isomérisation est plus rapide. Les courbes des concentrations du cis et du trans se croisent à $t=5.2$

Les concentrations en benzoate (F) et en cat_1^+ (E) sont plus importantes (0.0095 et 0.01 respectivement contre 0.0057 et 0.0060 dans le cas de référence) et se stabilisent plus rapidement.

Bilan

Plus la concentration en complexe cationique 1 (E) est importante plus l'isomérisation est rapide. Ce qui est en accord avec nos expériences RMN. Et appuie la constatation faite plus haut.

De plus dans l'introduction sur l'étude du groupe partant nous avons vu que la vitesse de formation du produit d'isomérisation dépendait du produit $[\text{C}][\text{Pd}(0)]$. Or $[\text{Pd}(0)] = \text{cste}$, elle ne dépend donc plus que de $[\text{C}]$ pour un précurseur donné.

Conclusion

Nous avons démontré par RMN l'isomérisation des benzoates allyliques simple, portant un groupe attracteur ou donneur en absence de nucléophile. Par la même nous avons prouvé la réversibilité de l'addition oxydante.

Dans tous les cas l'isomérisation est plus rapide avec Pd(PPh₃)₄. Ce qui est en faveur du mécanisme S_N2. La vitesse d'isomérisation dépend donc du précurseur.

L'isomérisation du produit de départ est due à l'isomérisation du complexe cationique π -allylique par attaque en anti du Pd⁰.

La vitesse d'isomérisation dépend aussi du groupe partant. Elle est d'autant plus grande que le groupe partant est bon. L'ordre de réactivité est le suivant :



Ainsi en tenant compte des informations données dans ce chapitre et aux études faites par Bäckvall ou Moreno-Mañas les chimistes organiciens sauront améliorer la stéréospécificité de leurs réactions de Tsuji-Trost.

Cependant dans les conditions réelles le groupe partant sera donc en compétition avec le nucléophile. Il faudra tenir compte des vitesses relatives d'isomérisation des complexes π -allyliques, d'attaque du nucléophile et du groupe partant sur le complexe cationique.

Le chapitre suivant introduit une façon originale d'éviter le problème de l'isomérisation du produit de départ.

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre B-I- Etude du mécanisme de l'addition oxydante des benzoates allyliques cycliques avec des complexes du palladium(0).

- [1] Bäckvall J.-E., Nordberg R. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4959.
b) Bäckvall J.-E., Nordberg R. E., Zetterberg K., Åkermark B., *Organometallics* **1983**, *2*, 1625.
c) Bäckvall J.-E., Nordberg R. E., Vagberg J., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 411.
- [2] Fiaud J. C., Legros J. Y., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907.
- [3] a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, J. F. Fortunak, S. M. McElvain, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2301.
b) Trost B. M., Verhoeven T. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730.
- [4] Hayashi T., Hagihara T., Konishi M., Kumada M., *JACS*, **1983**, *105*, 7767-7768
- [5] a) Vitagliano, A., Åkermark, B., Hansson, S., *Organometallics* **1991**, *10*, 2592.
b) Stary I., Kocovsky P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4981.
- [6] Moreno-Mañas M., Morral L., Pleixats R., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6160-6166.
- [7] Jones, D.N., Knox, S. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 165
- [8] Castanet, Y. ; Petit, F. *Tetrahedron Lett* **1979**, 3221
- [9] Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 107
- [10] a) Matsushita, H.; Negishi, E. I. *J. Chem. Soc. Commun.* **1982**, 160.
b) Temple, J. S. ; Riediker, M. ; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1310
- [11] Goliaszewski, A.; Schwartz *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5028.
- [12] Trost, B. M. ; Weber, L. ; Strege, P. E. ; Fullerton, T.J. ; Dietsche, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3416.
- [13] Bäckvall, J.E. ; Norberg, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619.
Manas, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6160-6166.
- [14] Byström, S. E.; Aslanian, R.; Bäckvall, J.E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1749.
- [15] Bäckvall, J.E. ; Norberg, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 411.
Stanton, S. A.; Felman S. W.; Parkhurst, C. S. ; Godleski, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1964.
- [16] a) Bäckvall, J.E. ; Nyström, J. E.; Norberg, R. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3676.
b) Åkermark, B. ; Nyström, J. E., Rein T. ; Bäckvall, J.E ; Helquist, P. ; Aslanian, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5719.
c) Trost, B. M. ; Schmuff, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 396.
- [17] Bäckvall, J.E. ; Norberg, R. E; Wilhelm D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6892-6898.
- [18] a) Trost B.M., Verhoeven T.R., Fortunak J.F., McElvain S.M., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2301.
b) Trost B.M., Verhoeven T.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730.
- [19] P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2046

- [20] Collmann, J.P. ; Hegedus, L.S., « Principles and applications of Organotransition Metal Chemistry » ; University Science Books : Mill Valley, CA, **1980**, p.692
- [21] Takahashi T. ; Jinbo Y. ; Kitamura K. ; Tsuji J. *Tetrahedron Letters*, **1984**, *51*, 5921-5924.
- [22] a) Bäckvall J-E, Granberg K.L., Heumann A., *Isr. J. Chem* **1991**, *31*, 17-24.
b) Granberg K.L., Bäckvall J-E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6858-6863
- [23] Bäckvall J-E, Nordberg R.E. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4959-4960
- [24] Amatore C., Gamez S., Jutand A., Meyer G., Moreno-Mañas M.; Morral ; Pleixats R., *Chem. Eur.J.* **2000**. 3372.
- [25] Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168.
- [26] N. Agenet, C. Amatore, S. Gamez, H. Gérardin, A. Jutand, G. Meyer, C. Orthwein, *ARKIVOC*, **2002**, 92. <http://www.arkat-usa.org/>.
- [27] Trost B.M. ; Verhoeven T.R. ; Fortunak J.M. ; Mc Elvain S.M. *Tetrahedron Letters* **1979**, *25*, 2301-2304. + ref.
- [28] Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168.

CHAPITRE B-II

Cas des allyles cycliques

Prospectives : Synthèse d'un pyridinium allylique

CHAPITRE B-II- Cas des allyles cycliques- Prospectives : Synthèse d'un pyridinium allylique

INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu dans la partie B-I, l'isomérisation du substrat allylique de départ et du complexe cationique sont une des raisons de la perte de stéréospécificité.

Pour éviter le problème de l'isomérisation du produit de départ, l'équipe du professeur Moreno-Mañas a pensé à utiliser un substrat allylique dont le groupe partant serait totalement neutre et peu nucléophile. Il ne pourrait donc pas s'ajouter à nouveau sur le complexe cationique π -allylique. Ainsi l'étude de la substitution nucléophile serait allégée de ce problème.

Cette équipe a synthétisé des pyridiniums allyliques pour les utiliser comme précurseurs de complexe cationique π -allylique. ^[1]

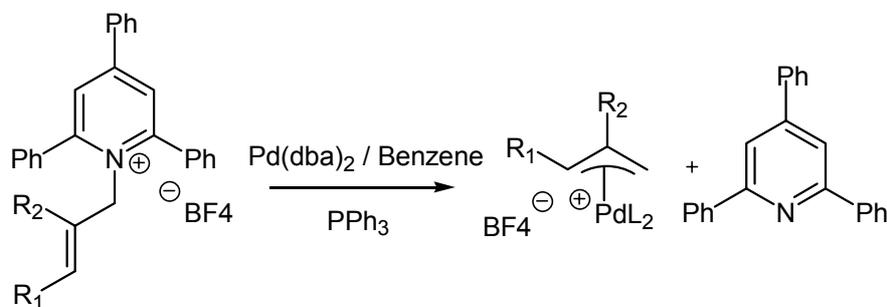


Schéma B-II-1

Cette voie de synthèse est simple et efficace. C'est pourquoi une collaboration s'est engagée entre nos deux équipes afin de transférer cette méthode aux dérivés allyliques cycliques puis d'étudier l'étape de substitution nucléophile (c'est à dire sa cinétique et sa stéréochimie) :

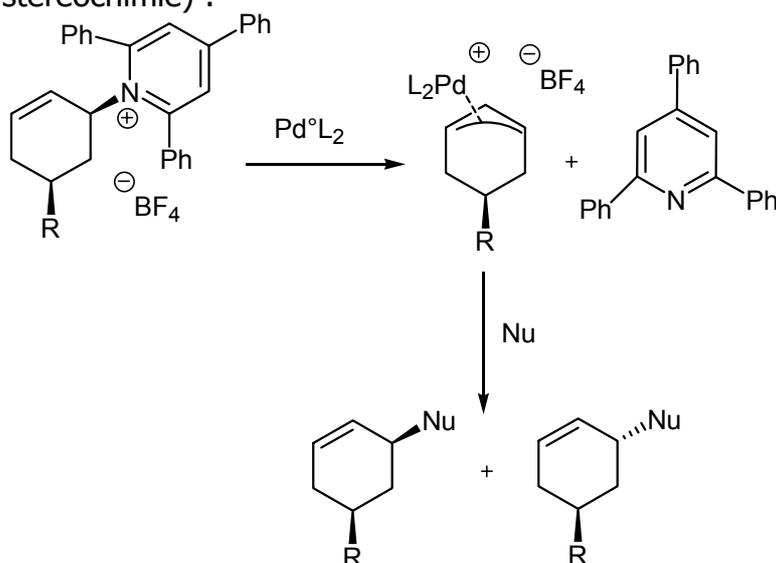
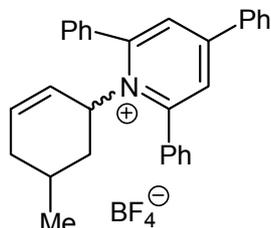


Schéma B-II-2

La pyridine libérée au cours de l'addition oxydante n'est pas nucléophile. Cette étape est donc irréversible. L'étape de substitution nucléophile sur le complexe π -allyle cationique pourra être étudiée sans contrainte.

Lors d'un séjour de trois mois dans le laboratoire du Pr. Moreno-Mañas j'ai donc travaillé à la synthèse de l'allyle cyclique suivant :



L'objet de cette partie est de présenter la synthèse détaillée.

I-Rétro-synthèse

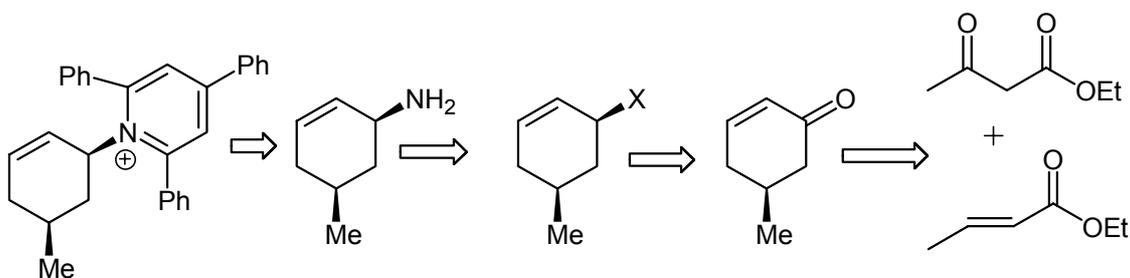


Schéma B-II-3

II-Synthèse

La première étape consiste à former le cycle par une réaction d'annélation de Robinson dans un premier temps selon le procédé de Crossley & Renouf ^{[2], [3]} et grâce aux améliorations de Blanchard et Goering. ^[4]

Elle est composée de deux étapes :

- une réaction de Michael entre un β -céto-ester (ici l'acéto-acétate d'éthyle) qui donne un nucléophile après que la base ait arraché un proton entre les deux carbonyles et un accepteur : crotonate d'éthyle, un ester α,β -insaturé.
- une aldolisation intramoléculaire

Ensuite une saponification et d'une décarboxylation permettent d'obtenir la dicétone **1** désirée.

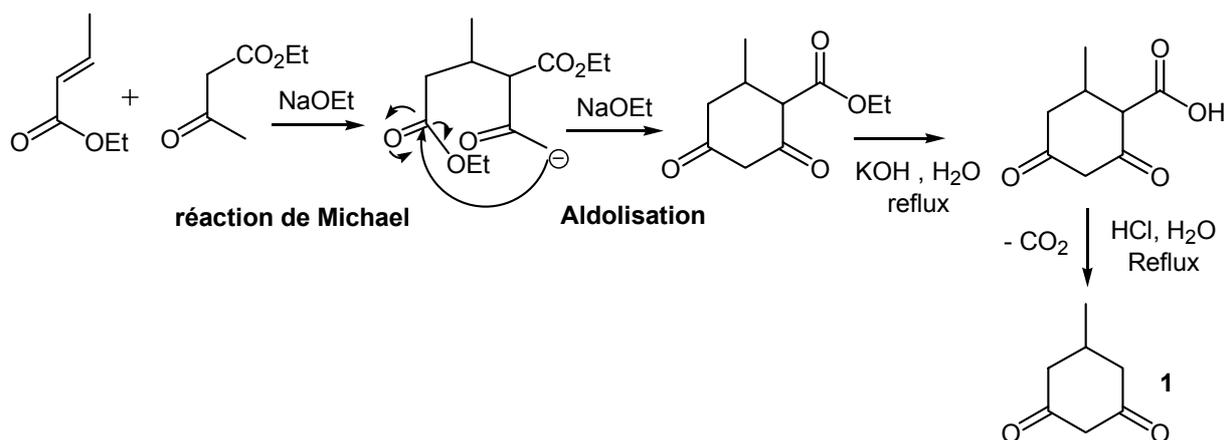
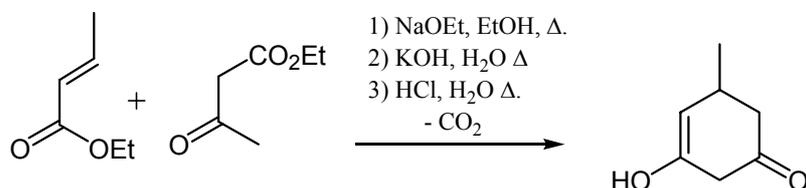


Schéma B-II-4

5-méthylcyclohexane-1,3-dione **1**



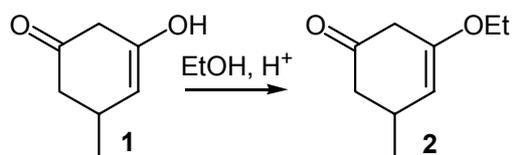
Le spectre RMN du produit purifié présente la forme énol et la forme dicétone dans le chloroforme deutérié (CDCl₃).

L'utilisation de l'éthanoate de sodium en tant que base permet de masquer la transestérification qui a lieu partiellement (on récupère le même ester).

Plusieurs essais ont été réalisés. Il s'est avéré que les rendements étaient moins bons avec de grandes quantités. En effet des difficultés sont apparues pour dissoudre une masse importante de sodium dans l'éthanol ; ce qui pourrait entraîner des réactions radicalaires. De plus le produit issu de l'annélation de Robinson, avant la décarboxylation, a été observé pour certains essais malgré les conditions respectées pour la saponification et la décarboxylation.

Avant de pouvoir réduire cette dicétone il faut préalablement faire une étherification pour former l'éther d'énol **2**.

3-éthoxy-5-méthylcyclohex-2-ène-1-one **2**

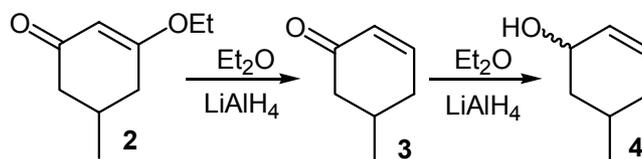


Le montage est surmonté d'un Dean-Stark qui permet de récupérer l'eau formée et de déplacer complètement l'équilibre vers la formation de l'éther d'énol **2**.

La réaction catalysée par l'acide para-toluène sulfonique (APTS) peut être effectuée dans le benzène ou dans le toluène en rajoutant de l'éthanol au cours de la réaction.

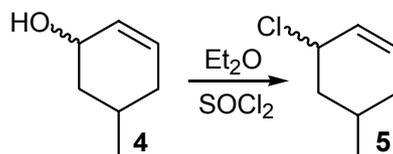
En effet le point d'ébullition du toluène (110°C) étant plus élevé que celui du benzène (80°C), l'éthanol (78°C) risque d'avantage de s'évaporer.

5-méthyl-2-cyclohexen-1-one **3** and 5-méthyl-2-cyclohexen-1-ol (cis and trans) **4**



L'éther d'énol **2** subit deux réductions successives avec $\frac{1}{2}$ équivalent de LiAlH_4 soit deux hydrures par cyclohexène. On obtient l'alcool **4** sous forme de mélange cis/trans = 61%/39%. [3], [5]

chlorure de 5-méthyl-2-cyclohexenyl **5**



On obtient le chlorure d'allyle par substitution nucléophile avec le chlorure de thionyle. [6] La réaction se produit avec rétention de configuration (cis/ trans = 61%/39%).

Le produit peut également être obtenu avec l'acide chlorhydrique dans le THF. [7]

La réaction se produit avec inversion de configuration. En effet si on compare les doublets des méthyles on remarque une inversion des proportions.

L'équipe de Silversmith a observé une diminution de l'activité optique du à l'isomérisation du produit si celui-ci n'est pas isolé dès sa formation, soit dès que l'effervescence a disparu dans le ballon. Ils supposent que ce processus est catalysé par l'acide chlorhydrique et proposent le mécanisme suivant : [8]

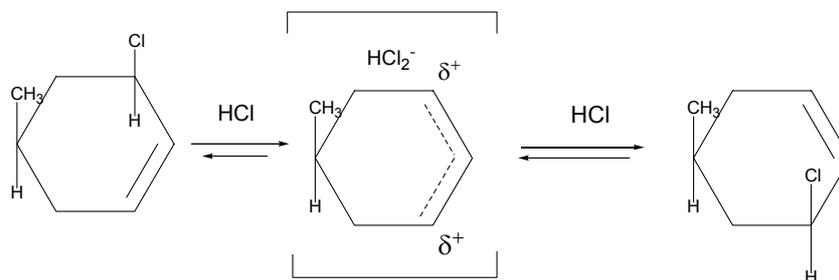


Schéma B-II-5

De plus si le produit **5** est chauffé trop longtemps lors de la distillation une isomérisation cis/trans a lieu.

Pour obtenir l'amine allylique cyclique sous la forme cis seule il faut passer par un phtalimide. En effet ce produit est solide, nous pourrions effectuer une recristallisation pour séparer les diastéréoisomères.^[9]

Un essai a été réalisé avec un produit témoin : le bromo-cyclohexène pour étudier cette réaction :

N-(2-cyclohexenyl)phtalimide **10**

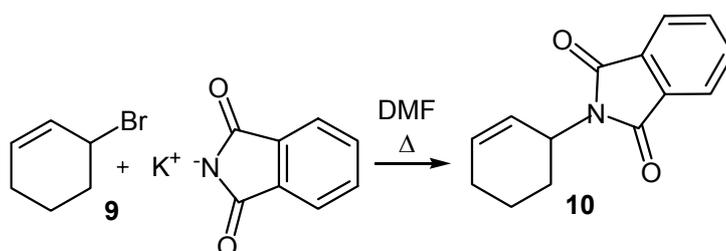
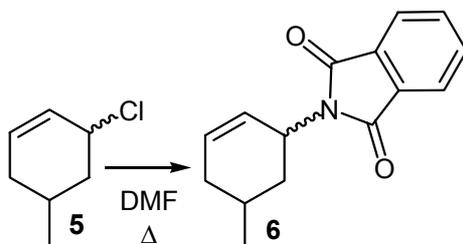


Schéma B-II-6

Le phtalimide de potassium étant très peu soluble nous avons essayé un agent de transfert de phase : le chlorure de tetrabutylammonium dans l'acétone. Aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu. Aussi la réaction a été réalisée dans le DMF a reflux pendant une nuit pour obtenir un rendement de 72%.

Cette méthode a alors été utilisée pour le chlorure de 5-méthyl-2-cyclohexenyl **5** cependant le rendement reste faible (19%) à cause de la très faible solubilité du phtalimide de potassium.

N-(5-méthyl-2-cyclohexenyl) phtalimide **6**



Pour déterminer la proportion de cis et de trans l'analyse RMN du proton et du carbone sont complémentaires. Dans le cas du trans il existe un équilibre entre les deux formes pseudo-chaînes, c'est pourquoi le déplacement magnétique du carbone 13 en position α est plus élevé que pour l'isomère cis pour lequel il n'y a pas d'équilibre. En effet il y a un encombrement stérique important entre le méthyle et le phtalimide comme le montre le **schéma 7**.^[10]

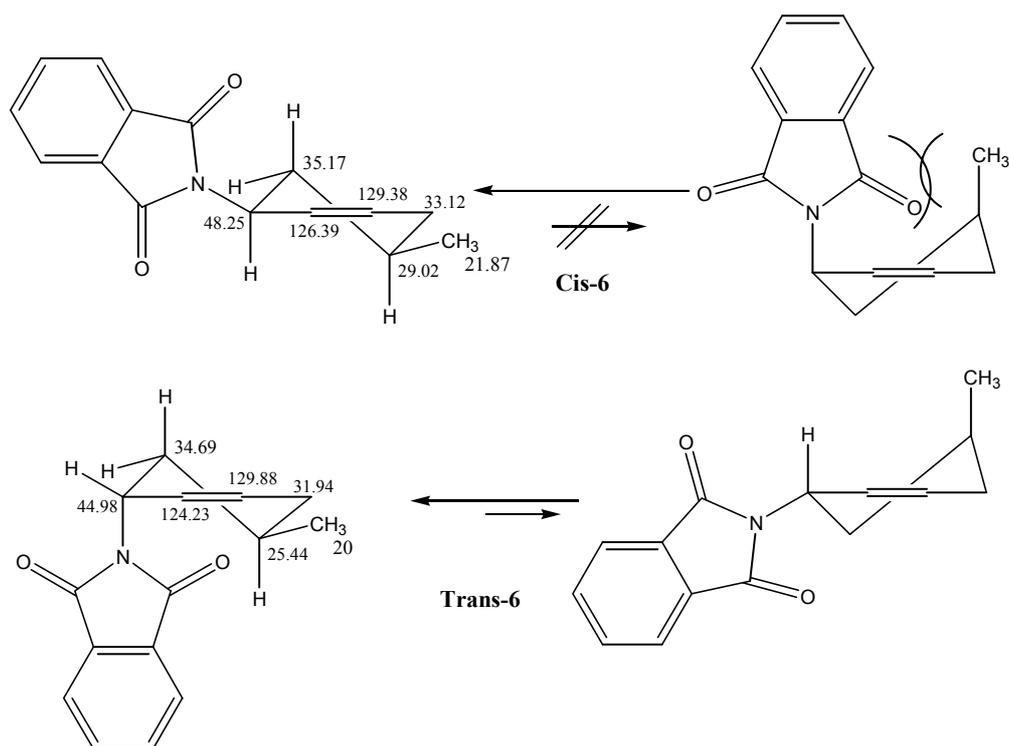


Schéma B-II-7

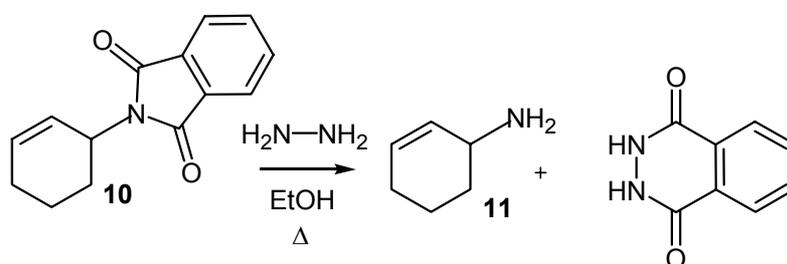
Grâce à cette observation, on peut savoir lequel des deux isomères est majoritaire à partir du spectre du carbone. Sur le spectre du proton, le signal ayant l'intégration la plus grande correspond à l'isomère majoritaire. On détermine le pourcentage de chacun des isomères à l'aide de ce spectre.

L'isomère **trans-6** est majoritaire. On peut alors supposer que la réaction procède par un mécanisme S_N2 .

(cis/trans = 43%/57%)

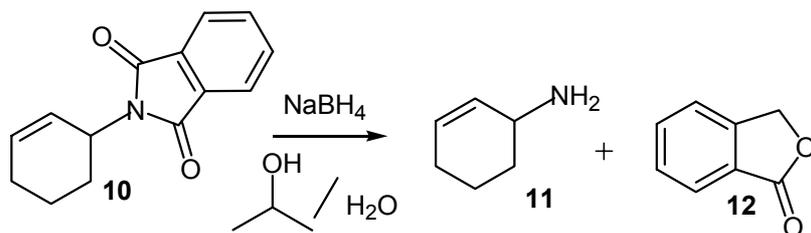
Pour éviter de perdre du produit un premier essai a été réalisé pour la réaction de déprotection avec le produit témoin :

3-Aminocyclohexène **11**



L'hydrazide de phtaloyl étant insoluble dans l'éthanol, il précipite. La séparation des deux produits est donc aisée. On passe en milieu acide pour former l'ammonium et récupérer le plus de produit possible par un lavage à l'eau. Après filtration pour séparer l'hydrazide de phtaloyl, on passe en milieu basique afin de reformer l'amine et extraire par un solvant organique. ^[11]

Les résultats n'étant pas concluants, une autre méthode a été utilisée : [12]



L'équipe de Ganem a optimisé la réduction de différents phthalimides :

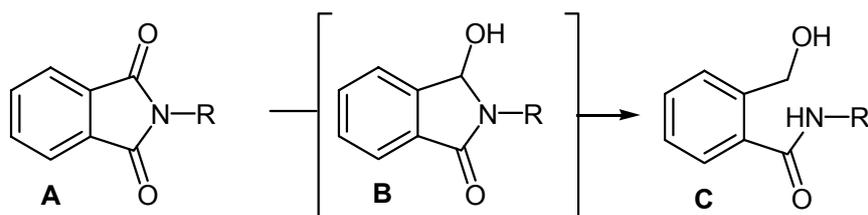


Schéma B-II-8

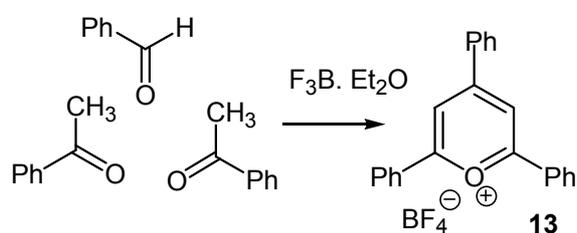
Ainsi ils obtiennent de bons rendements malgré la lenteur de la réaction, avec NaBH_4 dans un mélange eau/2-propanol. Puis ils cyclisent **C** pour libérer l'amine primaire et le phthalide dans l'acide acétique dilué ($\text{pH} = 5$) à 80°C pendant deux heures.

Le phthalide étant insoluble en milieu aqueux, on fait une séparation en acidifiant davantage le milieu après avoir évaporé le 2-propanol. Ainsi l'amine est sous forme d'ammonium et restera dans la phase aqueuse lors des extractions.

On obtient 40% de rendement pour former l'amine **11**. Elle doit être conservée à basse température et sous argon.

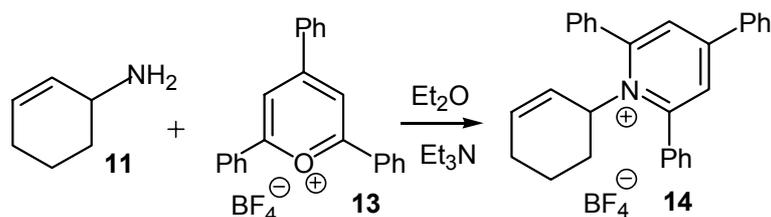
Avant de passer à la dernière étape, il nous faut synthétiser le second réactif :

2,4,6-triphenylpyryliumtetrafluoroborate **13**



La réaction est rapide. On récupère le produit par précipitation dans l'éther. [13]

Pour la dernière étape on poursuit notre étude témoin :



L'équipe de Katrizky a travaillé sur ce type de réaction pour former des produits du type RNu en faisant réagir le nucléophile Nu^- sur le sel de pyridinium. ^[14]

Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant :

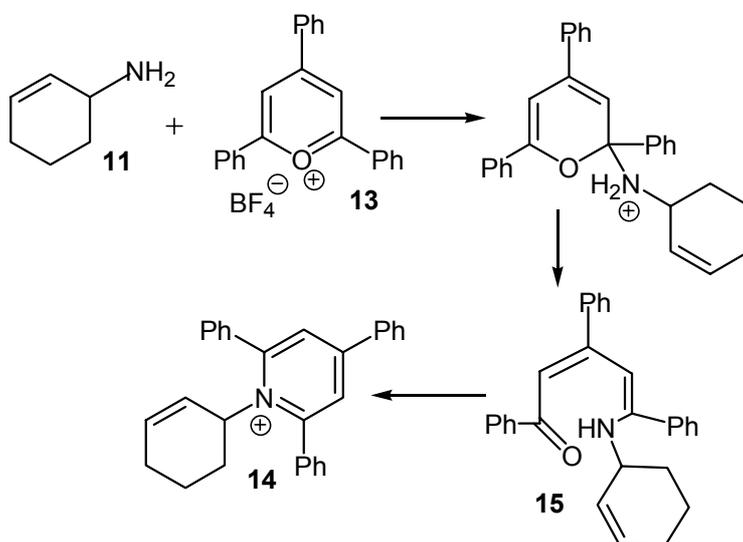


Schéma B-II-9

La triéthyl amine est utilisée pour déprotoner le premier intermédiaire formé. L'acide acétique catalyse la cyclisation de l'intermédiaire **15**.

Ils ont rencontré quelques difficultés. Avec des amines faiblement basiques, il est nécessaire d'éliminer toute trace d'eau sinon celle-ci réagit avant l'amine :

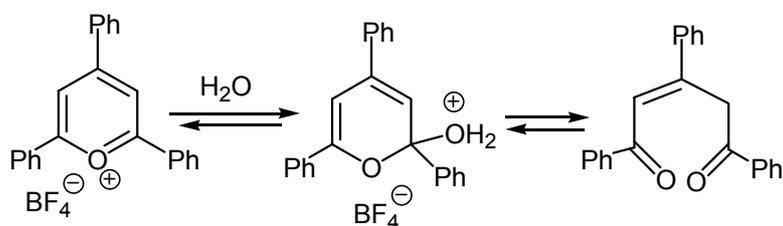


Schéma B-II-10

Quelques essais ont été réalisés. Dans certains cas on récupère un mélange de pyrylium et d'un produit issu de la réaction de ce dernier avec l'eau. (cf. **schéma B-II-10**)

L'expérience a donc été reproduite dans des conditions strictes ; en utilisant de l'éther fraîchement distillé puis séché sur tamis moléculaire.

Soit on obtient le produit de départ seul, soit on obtient un mélange avec la pyridine. Ce qui laisserait à penser que la réaction a bien eu lieu. Mais le groupe partant étant trop bon, se serait détaché. Ce constat a déjà été fait,^[15] par la même équipe, qui observe cinétiquement cette dissociation avec les N-cycloalkyl-2,4,6-triphenylpyridiniums, couplée à la formation d'un carbocation secondaire qui réagit avec l'eau pour former l'alcool.

D'après les différentes observations de l'équipe de Katrizky et des nôtres cette réaction est particulièrement délicate. En effet l'encombrement stérique important favorise d'autant plus le départ de la 2,4,6-triphénylpyridine que celle-ci est très stable.

La durée de mon séjour dans le laboratoire du Pr. Moreno-Mañas ne m'a pas permis de poursuivre la synthèse et l'étude mécanistique. Aujourd'hui le projet est poursuivi par une doctorante au sein de cette équipe.

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre B-II- Cas des allyles cycliques- Prospectives : Synthèse d'un pyridinium allylique

- [1] a) Malet, R. ; Moreno-Mañas, M. ; Pleixats, R. *Organometallics* **1994**, *13*, 397-398.
b) Malet, R. ; Moreno-Mañas, M. ; Pleixats, R. *Anal. Quim. Int. Ed.* **1996**, *92*, 25-30.
- [2] Crossley A.W. ; Renouf N., *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 602-610
- [3] Frank R.L., Hall H.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 1645-1648
- [4] Blanchard J.P., Goering H.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 5863-5865.
- [5] Nystrom R.F., Brown W.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1197-1199.
- [6] Vallribera A., Serra N., Marquet J., Moreno-Mañas M., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6451-6462.
- [7] T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6301-6310.
- [8] Goering H.L., Nevitt T.D., Silversmith E.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 4042
- [9] a) Sheenan J.C., Bolhofer W.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 2786-2788 ;
b) Landini D., Rolla F. *Syn.* **1976**, 389-390 ;
c) *Org. Syn. Coll. Vol. 2/83* **1943** ;
d) Turk S.D., Louthan R.P., Cobb R.L., Bresson C.R. *journal* **1962** ;
e) Zhu X., Giordano T., Yu Q-S., Holloway H.W., Perry T.A. Lahiri D.K., Brossi A., Greig N.H. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 5222-5229
- [10] M. Moreno-Mañas, L. Morral, R. Pleixats. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6160-6166.
- [11] a) S.D. Turk, R.P. Louthan, R.L. Cobb, C.R. Bresson, *J. Organic. Chemistry*, **1962**, *27*, 2846-53.
b) M. Kaik, J. Gawronski, *Tetrahedron Asymetry* ,**2003**, *14*, 1559-1563
c) Vögel, chap. 5.16, p. 780.
- [12] Osby J.O., Martin M.G., Ganem B., *Tetrahedron Letters*, **1984**, *25*, 2093-2096.
- [13] a) Balaban A.T., Schroth W., Fischer G., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1969**, *10*, 241.
b) Katrizky A.R., Marson C.M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 420.
- [14] a) A.R. Katrizky, N.F. Eweiss, P-L. Nie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1979**, *2*, 433-435.
b) A.R. Katrizky, J.Marquet, J. M. Lloyd, J.G. Keay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1983**, *9*, 1435-1441;.
c) A.R. Katrizky, G.de Ville, R. C. Patel, *Tetrahedron, Supplement*, **1981**, *9*, 25-30;.
- [15] A.R. Katrizky, G. Musumarra, K. Sakizadeh, S.M.M. El-Shafie, B. Jovanovich, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 2697

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Grâce à ce projet de thèse, nous avons pu analyser et confirmer le mécanisme de la réaction de Tsuji-Trost dans le cas d'un substrat allylique très utilisé en synthèse asymétrique le 1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène.

Pour étudier un mécanisme réactionnel, on procède à des études thermodynamiques et cinétiques, on détermine les ordres de réaction des différents acteurs de la réaction, on calcule les constantes de vitesse et d'équilibre. Il faut synthétiser et caractériser les intermédiaires supposés s'ils sont suffisamment stables, vérifier à l'aide de différentes méthodes analytiques leur apparition et sa disparition au cours de la réaction. Ainsi on confirme ou on infirme le mécanisme connu dans la littérature.

Par cette méthode nous avons démontré que l'addition oxydante du 1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène avec les complexes de palladium(0) suivants : $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dba}) + 2\text{xPPh}_3$, $\text{Pd}(\text{dba}) + \text{dppb}$, était réversible et se produisait en deux étapes. Lors de la première étape, l'espèce active $\text{Pd}^\circ(\text{L},\text{L})$ ($\text{L} = \text{PPh}_3$ ou $\text{L}_2 = \text{dppb}$) se complexait à la double liaison du dérivé allylique, c'est l'étape de complexation qui forme l'intermédiaire : $(\eta^2\text{-PhCH=CH-CH(Ph)-OAc})\text{Pd}^\circ\text{L}_2$. Celui-ci a pu être caractérisé pour la première fois par RMN et par UV. Lors de la deuxième étape, l'intermédiaire η^2 -allylique s'ionise pour former le complexe π -allylique cationique, c'est l'étape d'ionisation.

Pour améliorer le turn-over du cycle catalytique, il faut que chaque étape ait à peu près la même vitesse.

Nous avons vu que l'étape de complexation était beaucoup plus rapide que l'étape d'ionisation pour les concentrations en acétate allylique de départ utilisées. D'autre part l'utilisation d'un ligand bidenté plus riche en électrons que PPh_3 : dppb , augmente la vitesse de l'étape d'ionisation. On choisira en conséquence un ligand davantage électrodonneur pour accélérer l'étape cinétiquement déterminante d'ionisation.

Nous avons vu dans le chapitre A-II que dans le cas de PPh_3 , l'étape de substitution nucléophile était plus rapide que l'étape cinétiquement déterminante de l'addition oxydante : l'étape d'ionisation. On pourra choisir en conséquence, un nucléophile qui ralentira l'étape de substitution nucléophile.

Nous avons vu dans le chapitre B-I que l'étude de la réaction de Tsuji-Trost avec des substrats allyliques cycliques avait permis de mieux comprendre son mécanisme. Notre étude de l'addition oxydante des complexes de palladium(0) $\text{Pd}^\circ(\text{dba}) + 2 \text{PPh}_3$ et $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)_4$ avec les cis 4-Z-benzoates de 5-phénylcyclohex-2-ène a apporté un nouvel élément de confirmation du mécanisme $\text{S}_\text{N}2$.

Pour chaque substrat allylique cyclique étudié, l'isomérisation est plus rapide avec le précurseur de palladium(0) $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)_4$ qu'avec le deuxième précurseur étudié $\text{Pd}^\circ(\text{dba})_2 + 2 \text{PPh}_3$. Or ce premier précurseur génère plus d'espèce active $\text{Pd}^\circ(\text{PPh}_3)_2$ susceptible d'attaquer la partie allylique du complexe cationique π -allylique et donc d'isomériser.

Puis nous avons étudié l'effet du groupe partant lors de l'isomérisation de ces benzoates allyliques cycliques. D'après nos connaissances, cette approche est novatrice. Beaucoup d'études ont été faites sur l'influence de la nature du substrat

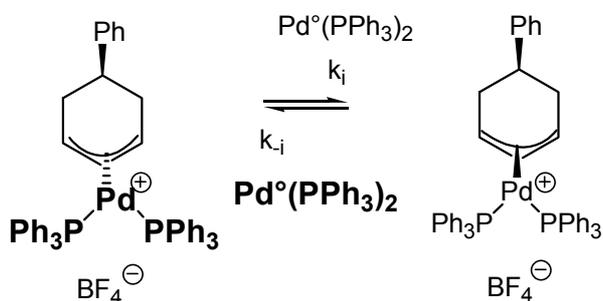
allylique, du ligand, du nucléophile, mais peu sur l'influence du groupe partant. Or comme nous l'avons vu il intervient à plusieurs reprises dans le mécanisme d'isomérisation du produit de départ.

Nous avons mis en évidence que plus le groupe partant est bon, c'est à dire plus le substituant Z en para du benzoate est électro-attracteur, plus l'isomérisation du benzoate allylique est rapide. Cette observation s'explique par le fait que plus le groupe partant est bon, plus l'équilibre est déplacé vers la formation du complexe cationique π -allylique. (Ce qui a été confirmé par la détermination de la constante de l'équilibre par lequel il est formé par spectroscopie UV). L'isomérisation du produit de départ est liée à l'isomérisation du complexe cationique π -allylique par le mécanisme S_N2 .

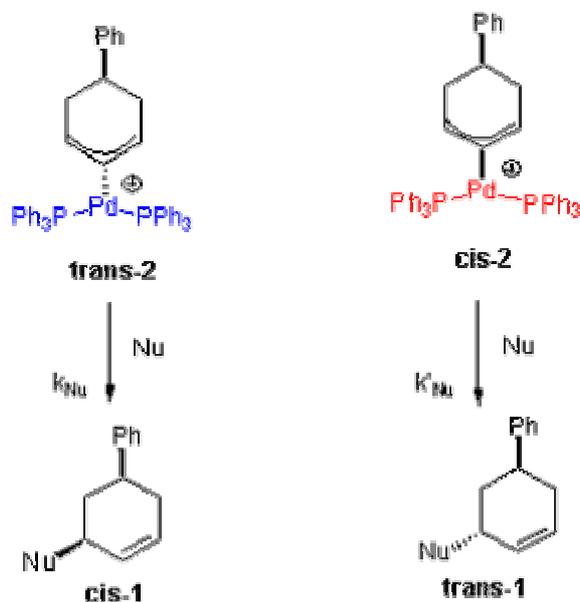
Ces travaux ont fait l'objet d'une publication,^[1] une deuxième a été soumise et une troisième est en cours de rédaction.

PERSPECTIVES

Par la suite il sera important de déterminer la vitesse d'isomérisation de complexes cationiques en suivant la réaction par RMN du proton : [2]



Dans un deuxième temps une étude de l'attaque de divers nucléophiles sur ces complexes cationiques permettra d'obtenir les valeurs des vitesses d'attaque nucléophile :



Cette étude pourra être faite en suivant la disparition du complexe cationique, si celui-ci absorbe en UV, lors de l'ajout d'un excès de nucléophile ; ou bien en suivant l'apparition de l'intermédiaire η^2 -allylique (produit de couplage complexé au palladium(0)) . [3]

On pourra donc comparer la vitesse d'isomérisation des complexes cationiques avec la vitesse d'attaque du nucléophile et prédire la stéréospécificité de la réaction. Par exemple si l'attaque du nucléophile est plus rapide que l'isomérisation du complexe cationique cyclique la stéréospécificité sera plus élevée.

La réaction de Tsuji-Trost est utilisée pour former une grande variété de liaisons.

- Pour les liaisons C-C, on étudiera les dialkylmalonates de sodium [4], ou les acétals de cétène silylés. [5]
- Pour les liaisons C-N, on étudiera les amines secondaires. [6]

- Pour les liaisons C-O, on étudiera les alcoolates de sodium comme le méthanolate ou le phénolate. ^[7]
- Pour les liaisons C-S, on étudiera les benzène sulfinates de sodium. ^[8]

Ce complément permettra d'apporter davantage d'informations sur la réaction de Tsuji-Trost.

Le travail que représente cette thèse ainsi que les différents travaux effectués au sein du laboratoire sont des outils essentiels pour les chimistes de synthèse. En effet au laboratoire universitaire comme dans l'industrie il est important d'obtenir de bons rendements et des réactions reproductibles. Les réactions de couplage, en général, sont difficilement optimisables. Elles sont très sensibles aux conditions expérimentales (précurseur du palladium (0), ligand). Il est donc important de comprendre avec précision leur mécanisme afin de comprendre quels facteurs peuvent influencer leur efficacité.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales

Toutes les expériences ont été réalisées avec les techniques de Schlenk sous atmosphère d'argon. Le DMF est distillé sur hydrure de calcium et stocké sous atmosphère d'argon. Tous les ligands, les nucléophiles du chapitre A-II et les solvants deutériés sont commerciaux (Aldrich). La pipéridine est filtrée sur alumine avant utilisation.

Spectroscopie RMN

Les spectres RMN ^{31}P ont été réalisés avec un spectromètre Bruker (101 MHz) utilisant H_3PO_4 comme référence externe, les spectres ^1H sur un spectromètre Bruker (250 MHz).

Tous les spectres RMN sont réalisés avec des solutions 20 mM en catalyseur dans CDCl_3 ou l'acétone- d_6 . (cf. partie théorique).

Spectroscopie UV

Les spectres UV ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Safas UVmc² Monaco.

Les courbes UV et les cinétiques UV sont obtenues dans des cuves en quartz de 1 mm d'épaisseur (environ 300 μL) avec des solutions 1 mM en complexes du palladium(0) ou du palladium(II).

Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été réalisés sur spectromètre JEOL MS 700 ; en FAB la matrice utilisée est la Magic Bullet.

Conductimétrie

La conductivité a été mesurée par un conductimètre Tacussel CDM210, avec une cellule de constante de cellule $K = 0,9 \text{ cm}^{-1}$.

Modes opératoires

Partie A- Chapitre I –Première étape l'addition oxydante

Synthèses :

Synthèse du 1,3-diphényl-3-hydroxyprop-1-ène

La chalcone (10,25 g ; 49,2 mmol) est dissoute dans du méthanol (100 mL). A température ambiante, le chlorure de cérium (III) heptahydraté (18,3 g ; 49,2 mmol) est ajouté en une fois. A 0°C, NaBH₄ (2,37 g ; 62,4 mmol) est ajouté à l'aide d'une spatule. Quand l'effervescence a cessé, on augmente la température graduellement jusqu'à température ambiante puis on agite pendant 3h. On ajoute de l'eau (50 mL) et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (5x80 mL). Les extraits sont rassemblés, séchés avec MgSO₄ filtrés et concentrés sous vide. Le produit cristallise doucement, pas de purification nécessaire.

RMN : δ_H (250MHz, CDCl₃) ; 2,25 (1H ; s ; OH) ; 5,35 (1H ; d ; J=6,3 Hz ; PhCH(OH)) ; 6,4 (1H ; dd ; J=6,3 Hz J=15,8 Hz ; CHCH) ; 6,7 (1H ; d ; J=15,9 Hz ; PhCH) ; 7,35 (10H ; m ; PhH).

Synthèse du (E)-1,3-diphényl-3-acetoxyprop-1-ène ^[1]

Le 1,3-diphényl-3-hydroxyprop-1-ène (8,40 g ; 40,0 mmol) est dissout dans de la pyridine (10 mL). On ajoute du 4-DiMethylAminoPyridine (DMAP) (1 à 2 cristaux, quantité catalytique). A 0°C, on additionne goutte-à-goutte de l'anhydride acétique (5,0 mL). La solution est agitée toute la nuit à température ambiante. 200 mL d'éther sont introduit. La solution est ensuite lavée avec une solution aqueuse de CuSO₄ saturé (5x50 mL) et NaHCO₃ saturé (2x50 mL) puis de l'eau (2x25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis filtrée et concentrée sous vide.

RMN : δ_H (250MHz, CDCl₃) ; 2,1 (3H ; s ; COOCH₃) ; 6,3 (1H ; m ; CHCH) ; 6,4 (1H ; d ; J=7 Hz ; CHCH(Ph)OCOCH₃) ; 6,55 (1H ; d ; J=15 Hz ; PhCH) ; 7,4 (10H ; m ; PhH).

Synthèse du (E)-1,3-diphényl-3-chloroprop-1-ène

D'après la procédure de Hayashi ^[2]

7,10 g (31,07 mmol) de (E)-1,3-diphényl-3-acetoxyprop-1-ène sont dissous dans 11 mL de THF. A 0°C, on ajoute 11 mL d'acide chlorhydrique concentré. On agite à 0°C pendant 30 min. Extraire avec de l'éther (2x50 mL). Laver les extraits avec de l'eau (2x50 mL), avec une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée (1x50 mL) puis avec de l'eau (1x50 mL). Ensuite, on sèche les extraits avec MgSO₄ anhydre, on filtre et évaporer les solvants sous vide. On distille à 120-130°C sous vide avec un Kugelrohr.

RMN : δ_H (250 MHz, CDCl₃) ; 5,6 (1H ; d ; J=6 Hz) ; 6,4 (1H ; m) ; 6,55 (1H ; m) ; 7,4 (10H ; m)

Synthèse du dimère $[\text{Pd}(\eta^3\text{-PhC}_3\text{H}_3\text{-Ph})(\mu\text{-Cl})]_2$

Il est obtenu d'après la procédure de Bosnich ^[3]

Dissoudre 0,626 g de Na_2PdCl_4 (2,1 mmol) dans 0,9 mL d'eau. Ajouter 4,25 mL d'éthanol et 1,95 g (8,5 mmol) de (*E*)-1,3-diphényl-3-chloroprop-1-ène. La solution est portée à 45°C. A cette température, on fait buller du monoxyde de carbone dans la solution pendant 3 h., le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 14h sous atmosphère de monoxyde de carbone. La poudre jaune est filtrée puis lavée avec de l'eau, du méthanol, de l'éther et séchée sous vide.

RMN : δ_{H} (250MHz, (DMSO) d_6) ; 5,25 (2H ; d ; J=11,8 Hz); 6,95 (1H ; t; J=12 Hz); 7,3-7,5 (6H ; m); 7,7-7,8 (4H ; m)

Synthèse de $[(\eta^3\text{-PhC}_3\text{H}_3\text{-Ph})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+\text{BF}_4^-$

D'après la procédure de B.L. Shaw ^[4]

Une solution de 498 mg (1,89 mmol) de PPh_3 dans 10 mL d'acétone est ajoutée à une solution de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-PhC}_3\text{H}_3\text{-Ph})(\mu\text{-Cl})]_2$ (250 mg ; 0,474 mmol) dans 13 mL d'acétone puis une solution de NaBF_4 (521 mg ; 4,76 mmol) dans 13 mL d'eau. Un précipité jaune apparaît. Filtrer et laver avec de l'eau plusieurs fois pour éliminer NaCl . Sécher sous vide. Recristalliser dans du dichlorométhane avec le pentane comme co-solvant.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3); 5.72 (ddd, $J_{\text{HH}} = 11$ Hz, $J_{\text{PH}} = 6$ Hz, $J_{\text{PH}} = 6$ Hz, 2H, CH_{anti}), 6.35 (t, $J_{\text{HH}} = 14$ Hz, 1H, central H), 6.78 (m, 10H, Ph), 7.05 (m, 18H, Ph of PPh_3), 7.2 (m, 12H, Ph of PPh_3). ^{31}P NMR (101 MHz, DMF + acetone- d_6 10%) 28.2 (s); (101 MHz, CDCl_3) 23.36 (s). FAB Mass spectrometry (MB 001): $m/z = 823$ $[\text{M}]^+$, 630 $[\text{M} - (\text{Ph-CH-CH-CH-Ph})]$, 561 $[\text{M} - \text{PPh}_3]$.

Synthèse du $[(\eta^3\text{-PhC}_3\text{H}_3\text{-Ph})\text{Pd}(\text{dppb})]^+\text{BF}_4^-$

Même mode opératoire que pour la synthèse du $[(\eta^3\text{-PhC}_3\text{H}_3\text{-Ph})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]^+\text{BF}_4^-$ mais avec dppb (350 mg ; 0,820 mmol).

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3); 1.60-12.1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ of dppb), 2.45 (dm, $J_{\text{PH}} = 6.7$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 5.35 (ddd, 2H, $J_{\text{HH}} = 12$ Hz, $J_{\text{PH}} = 6$ Hz, $J_{\text{PH}} = 6$ Hz, H_{anti}), 6.33 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 12$ Hz, central H), 6.75-6.9 (m, 6H, Ph), 6.9-7.1 (m, 4H, Ph), 7.2-7.5 (m, 20 H, Ph of PPh_3).

^{31}P RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 21.35 (s).

FAB Mass spectrometry (MB 001): $m/z = 725$ $[\text{M}]^+$, 532 $[\text{M} - (\text{Ph-CH-CH-CH-Ph})]$.

Expériences par UV

Etude thermodynamique et cinétique : exemple type (cf. graphe 3)

On fait une solution mère de 10 mL DMF contenant 5.75 mg (10 μmole) de $\text{Pd}^0(\text{dba})_2$ et 5.3 mg (20 μmole) de PPh_3 . 300 μL de cette solution sont transférés sous Argon dans une cuve UV thermostatée (de 1 mm). On fait un spectre UV. Puis on ajoute une quantité connue de (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène provenant d'une

solution mère. Le spectre UV a été fait immédiatement après avoir agité la cellule à la main. Pour les calculs, la dilution a été prise en compte lorsque c'était nécessaire. Pour l'étude thermodynamique, n équivalents de (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène ont été successivement ajoutés. Pour l'étude cinétique un grand excès a été utilisé.

Mise en évidence de la réversibilité de l'addition oxydante (cf. graphe 1),

On fait une solution mère de 2 mL DMF contenant 2.8 mg (2 μ mole, 1 mM) de $\mathbf{3}^+$, BF_4^- , 300 μ L de cette solution sont transférés sous Argon dans une cuve UV thermostatée (de 1 mm). On fait un spectre UV. Puis on ajoute 10 équivalents de *n*Bu₄NOAc (20 μ L d'une solution mère contenant 105.5 mg *n*Bu₄NOAc dans 2 mL de DMF). On fait un spectre UV. Puis on ajoute 2 équivalents de dba (10 μ L d'une solution mère contenant 32.8 mg de dba dans 2 mL de DMF). On fait un spectre UV.

Expériences par conductimétrie : exemple type

Dans une cellule thermostatée, on introduit de 5.75 mg (10 μ mole) de Pd⁰(dba)₂ et 5.3 mg (20 μ mole) de PPh₃ dans 10 mL de DMF. On ajoute un nombre connu d'équivalents de (*E*)-1,3-diphényl-3-acétoxyprop-1-ène. La conductivité est mesurée en fonction du temps à l'aide d'un logiciel élaboré au laboratoire. ^[5]

Partie B- Chapitre I – Cas des substrats allyliques cycliques- Effet du groupe partant

Les 4-Z-benzoates de 5-phenylcyclohex-2-ènyle notés *cis-1_Z* (Z = NO₂, Cl, H, Me, MeO) nous ont été fournis par le Pr. Fiaud et le Dr. Legros. Le benzoate de *cis-5*-phénylcyclohex-2-ènyle a été synthétisé selon la procédure donnée dans la littérature.^[6]

Expériences par UV : exemple type

Pour Pd⁰(dba)(PPh₃)₂

Faire une solution mère de 10 mL de DMF contenant 5.7 mg (10 μmole) de Pd⁰(dba)₂ et 5.4 mg (20 μmole) de PPh₃, 300 μL de cette solution sont transférés sous Argon dans une cuve UV thermostatée (de 1 mm). Faire un spectre UV. Puis ajouter successivement *n* équivalents de *cis-1_Z* (cf. *n* du **graphe 4** p.) provenant d'une solution mère (0.3 M) dans le DMF. Le spectre UV a été fait immédiatement après l'agitation de la cellule.

Pour Pd⁰(PPh₃)₄

300 μL d'une solution mère de Pd⁰(PPh₃)₄ (11.5 mg soit 10 μmole dans 10 mL de DMF) sont transférés sous Argon dans une cuve UV thermostatée (de 1 mm) un spectre UV a été fait. Puis un volume connu de *cis-1_Z* provenant d'une solution mère (0.3 M) dans le DMF est successivement ajouté (cf. *n* du **graphe 3**). Le spectre UV a été fait immédiatement après l'agitation de la cellule.

Expériences par conductimétrie : exemple type (cf. graphe 11)

Dans une cellule thermostatée connectée à une rampe de Schlenk, une solution de Pd(dba)(PPh₃)₂ est préparée à partir de 5.7 mg (10 μmole) de Pd⁰(dba)₂ et 5.3 mg (20 μmole) de PPh₃ dans 10 mL de DMF. Puis 98.4 mg (320 μmole) de *cis-1_{OMe}* sont ajoutés. La conductivité est mesurée en fonction du temps à l'aide d'un logiciel élaboré au laboratoire.

Dans le cas de *cis-1_{NO2}* : 103.4 mg (320 μmole) sont ajoutés à la solution du complexe de Pd⁰.

Procédure type du suivi de la cinétique de l'isomérisation de *cis-1_Z* en *trans-1_Z*, par RMN du ¹H:

Pour Pd⁰(dba)(PPh₃)₂

Dans un tube RMN contenant 5.7 mg (10 μmole) de Pd⁰(dba)₂, 5.3 mg (20 μmole) de PPh₃ ; 5.6 mg (20 μmol) de *cis-1_H* sont ajoutés. Puis 0.5 mL de CDCl₃ sont

cannulés sous Argon. Plusieurs spectres RMN ont été faits au cours du temps jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint.

Pour Pd⁰(PPh₃)₄

Dans un tube RMN contenant 11.5 mg (10 μmole) de Pd⁰(PPh₃)₄ ; 6.3 mg (20 μmol) de *cis*-**1**_{Cl} sont ajoutés, suivis de 0.5 mL de CDCl₃. Plusieurs spectres RMN ont été faits au cours du temps jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint.

Les mêmes procédures ont été utilisées pour chaque dérivé *cis*-**1**_Z.

Partie B- Chapitre II – Cas des substrats allyliques cycliques- Synthèse d'un pyridinium allylique

Synthèse de la 5-méthyl-cyclohexane-1,3-dione 1

Dans un bicol de 2 L muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant (surmonté d'une garde à chlorure de calcium), introduire 250 mL d'éthanol anhydre et peu à peu (sous agitation) 8,64 g (0,376 mol) de sodium en petits copeaux ; de façon à avoir un doux reflux. Ajouter avec précaution 50 mL (0,395 mol) d'acétoacétate d'éthyle en agitant toujours. Puis introduire d'un seul coup 46 mL (0,376 mol) de crotonate d'éthyle. Placer dans un bain à 100°C de façon à avoir un léger reflux pendant 1h puis ajouter 100 mL d'éthanol anhydre et laisser encore une nuit au reflux. Évaporer le solvant et dissoudre le solide jaune obtenu dans 115 mL d'eau distillée. Transvaser avec précaution dans un erlenmeyer de 2 L contenant 49,4 g d'hydroxyde de potassium dissout dans 380 mL d'eau à ébullition. Maintenir le mélange à ébullition pendant 20 minutes puis refroidir dans un bain de glace. Ajouter de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à atteindre un pH = 3, puis chauffer à nouveau jusqu'à 80°C (maximum). Une fois l'effervescence terminée, laisser toute une nuit à 6°C. On obtient un précipité que l'on filtre et recristallise avec de l'acétate d'éthyle fraîchement distillé de manière à obtenir un solide blanc-jaune. Ce solide est séché sous vide, on obtient ainsi 23,26 g (0,185 mol) de 5-méthyl-cyclohexane-1,3-dione (49 % de rendement).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,10-1,11 (d, 3H) ; 1,85-2,67 (m, 5-6H) ; 3,38 (s, 2H) ; 5,45 (s, 1H)

Spectre de masse (IE) (m/z, %) : 126 (M, 78) ; 98 (91) ; 83 (37) ; 69 (100) ; 56 (91) ; 55 (38)

Synthèse de la 3-éthoxy-5-méthyl-cyclohex-2-ène 2

Dans un ballon de 1 L muni d'un Dean-Stark, sont introduits : 33,5 mL (0,576 mol) d'éthanol anhydre, 120 mL de toluène distillé, 23,26 g (0,185 mol) de 5-méthyl-cyclohexane-1,3-dione et 0,74 g d'acide paratoluène sulfonique monohydrate. Le mélange est porté à reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'eau qui se sépare. On isole la 3-éthoxy-5-méthyl-cyclohex-2-ène par distillation fractionnée à pression réduite (le produit sort à 94°C sous 1 mm Hg). On obtient la 3-éthoxy-5-méthyl-cyclohex-2-ène sous la forme d'un liquide incolore (17,8 g (0,116 mol), rendement 63 %).

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 1,08 (d, $J=6,2$ Hz, 3H) ; 1,37 (t, $J=7,0$ Hz, 3H) ; 1,97-2,45 (m, 5H) ; 3,90 (q, $J=7,1$ Hz, 2H) ; 5,34 (s, 1H)

Synthèse de la 5-méthylcyclohex-2-énone 3

Dans un tricol de 500 mL équipé d'un reflux, d'un agitateur magnétique et d'une ampoule d'addition ; introduire 45 mL d'éther anhydre et 2,2 g (0,058 moles) d'aluminohydruure de lithium. Ajouter à froid 17,8 g (0,116 mol) de 3-éthoxy-5-méthyl-cyclohex-2-énone sur la suspension puis maintenir un léger reflux pendant 3h. Terminer l'addition en agitant pendant encore 1h. Ajouter alors avec précaution 50 mL d'eau distillée ce qui conduit à la formation d'une pâte blanche. Introduire 76 mL d'une solution aqueuse d'acide sulfurique (2 M) conduisant à la formation de deux phases transparentes ; la phase aqueuse est extraite avec deux volumes d'éther de 50 mL. Réunir l'ensemble des phases étherées. Sécher la phase organique obtenue au sulfate de sodium anhydre et évaporer le solvant à pression réduite, le produit est distillé à 65-8°C à 15 mm Hg. On obtient ainsi la 5-méthylcyclohex-2-énone sous la forme d'un liquide incolore (7,69 g, 0,070 mol) avec un rendement de 61 %.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 0,98 (d, $J=6,2$ Hz, 3H) ; 1,88-2,53 (m, 5H) ; 5,93 (d, $J=10$ Hz, 1H) ; 6,84-6,91 (m, 1H)

Synthèse du 5-méthyl-cyclohexèn-2-ol 4

Dans un tricol de 500 mL équipé d'un reflux, d'un agitateur magnétique et d'une ampoule d'addition ; introduire 75 mL d'éther anhydre et 1,35 g (0,035 mol) d'aluminohydruure de lithium. Ajouter à froid 7,69 g (0,070 mol) de 5-méthylcyclohex-2-énone sur la suspension puis maintenir un léger reflux pendant 2h. Terminer l'addition en agitant pendant encore 30 min. Ajouter alors avec précaution 35 mL d'eau distillée ce qui conduit à la formation d'une pâte blanche. Introduire 60 mL d'une solution aqueuse d'acide sulfurique (2 M) conduisant à la formation de deux phases transparentes ; la phase aqueuse est extraite avec trois volumes d'éther de 20 mL. Réunir l'ensemble des phases étherées. Laver la phase organique obtenue avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis la sécher avec un mélange de sulfate de sodium anhydre et de bicarbonate de sodium. Distiller le solvant à pression atmosphérique. Distiller le résidu sous pression réduite (15 mmHg) le produit sort à 75-8°C. On obtient ainsi le 5-méthyl-cyclohexèn-2-ol sous la forme d'un liquide incolore (4,78 g, 0,043 mol ; ratio cis/trans = 79:21) avec un rendement de 61 %.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 0,97 (d, $J=6,4$ Hz, 3H) ; 1,07-2,31 (m, 5H) ; 4,19-4,32 (m, 1H) ; 5,64-5,88 (m, 2H)

Synthèse du 3-chloro-5-méthylcyclohexène 5

Dans un ballon de 100 mL équipé d'un reflux et d'une garde à chlorure de calcium, introduire 4,78 g (0,043 mol) de 5-méthyl-cyclohexène-2-ol, 3,21 mL de chlorure de thionyle et 55 mL d'éther anhydre. Il se produit une effervescence. Évaporer l'éther et le chlorure de thionyle à 5°C sous pression réduite (15 mm Hg). Distiller le résidu et isoler le produit qui passe à 42 °C (15 mm Hg). On obtient ainsi le 3-chloro-5-méthylcyclohexène sous la forme d'un liquide incolore (3,35 g, 0,026 mol ; cis/trans = 65:35) avec un rendement de 60 %.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 1,03 (d, $J=6,3$ Hz, 3H cis) ; 1,04 (d, $J=6,5$ Hz, 3H trans) ; 1,49-2,28 (m, 5H cis et trans) ; 4,59-4,66 (m, 1H cis et trans) ; 5,70-5,91 (m, 2H cis et trans)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm) :

cis : 21,71 ; 29,56 ; 33,06 ; 42,28 ; 56,63 ; 129,21 ; 129,85

trans : 21,33 ; 23,30 ; 33,55 ; 40,00 ; 55,94 ; 127,23 ; 131,37

Synthèse de *N*- (2-cyclohexenyl)phtalimide 10 [7]

Dans un ballon de 50 ml muni d'un réfrigérant, faire une solution de 3-bromocyclohexène (8.02 g, 43.25 mmoles) dans 20 ml de diméthylformamide.

Ajouter le phtalimide de potassium (6.965 g, 43.25 mmoles). Agiter à 100°C pendant une nuit. Refroidir puis ajouter 30ml de chloroforme. Le mélange est ensuite versé dans 100 ml d'eau. Séparer la phase organique de la phase aqueuse. Puis extraire avec du chloroforme (2x10 ml CHCl_3). Laver avec 20 ml d'une solution d'hydroxide de sodium (0.2N) pour enlever le phtalimide qui n'a pas réagi. Puis avec 20 ml d'eau. Sécher la phase organique avec du sulfate de sodium. Distiller le chloroforme. Triturer le solide résiduel avec de l'héxane préalablement chauffé. Filtrer le solide non dissoud. (phtalimide restant) Le produit cristallise dans l'héxane. On obtient 7.1 g, 72%.de cristaux.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.85-7.80 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 2H), 5.97-5.91 (m, , 1H), 5.59-5.53 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, , 1H), 2.14-2.00 (m, 3H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 1H).

m.p. 114°C

N- (5-méthyl-2-cyclohexenyl) phtalimide 6

(7.58 g, 40.92 mmoles) de phtalimide de potassium sont ajoutés à une solution de chlorure de 5-méthyl-2-cyclohexenyl (4.853 g, 37.2 mmoles) dans 37 ml de diméthylformamide. Le mélange est agitée à 100°C pendant une nuit. Refroidir puis ajouter 30 ml d'éther. Le mélange est ensuite versé dans 100 ml d'eau. Séparer la phase organique de la phase aqueuse. Puis extraire avec de l'éther (2x10 ml Et_2O). (S'il reste du DMF, sécher le produit à la pompe)

Dissoudre la poudre blanche dans l'héxane préalablement chauffé. Filtrer le phtalimide restant qui est sous forme de poudre. Le produit cristallise dans l'héxane On obtient 1.693g (19%).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.81-7.77 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 5.97-5.86 (m, 1H, cis and trans), 5.58-5.51 (m, 1H, cis and trans), 4.96-4.85 (m, 1H, cis and trans), 2.41-2.17 (m, 1H, cis and trans), 2.16-2.04 (m, 1H, cis and trans), 1.96-1.77 (m, 2H, cis and trans), 1.74-1.60 (m, 1H, cis and trans), 1.021 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H, trans), 0.99 (d, $J=5.6\text{Hz}$, cis).

^{13}C RMN (62.5MHz, CDCl_3) δ (ppm):

cis 133.74, 132.03, 129.38, 126.39, 122.99, 48.25, 35.17, 33.12, 29.02, 21.87

trans 133.73, 132.01, 129.88, 124.23, 122.95, 44.98, 34.69, 31.94, 25.44, 19.99

3-Aminocyclohexène 11 ^{[8], [9]}

Faire une solution du *N*- (2-cyclohexényl)phtalimide **10** (7g, 30.83 mmoles) dans un mélange d'eau (46 mL) et d'isopropanol (288 mL). Ajouter NaBH_4 (5.91g, 156 mmoles). Agiter pendant 24h. (Suivre par CCM l'évolution de la réaction). Lorsque le produit de départ a complètement disparu, ajouter lentement 33mL d'acide acétique. Lorsque l'effervescence a disparu, le mélange est chauffé à 80°C pendant 2h.

Refroidir, distiller l'isopropanol. Puis ajouter HCl (1M) jusqu'à obtenir un PH = 2 pour protoner l'amine. Extraire à l'éther le sous-produit : le phthalide. Récupérer la phase aqueuse et ajouter NH_4OH (aq.) pour obtenir un PH = 11-12 et déprotoner l'amine. Extraire avec le dichlorométhane. Rassembler et évaporer les phases organiques. On obtient 974 mg (32%) de liquide brun.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.25 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 5.5 (d, $J = 10.2\text{ Hz}$, 1H), 5.65 (d, $J = 10.2\text{ Hz}$, 1H)

^{13}C RMN (62.5MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.09, 24.89, 33.34, 46.82, 128.15, 132.27

2,4,6-triphénylpyryliumtétrafluoroborate 13

Ajouter le tétrafluoroborate d'éther au mélange formé par l'acétophénone et la benzaldéhyde.

Agiter à 100°C pendant 2 heures. Ajouter 340 ml d'éther. Un solide jaune précipite immédiatement. Filtrer puis laver le produit à l'éther.

M.P : 208-210°C

BIBLIOGRAPHIE

CONCLUSION GENERALE et PERSPECTIVES

- [1] C. Amatore, A.A., Bahsoun, A. Jutand, L. Mensah, G. Meyer, L. Ricard, *Organometallics*, **2005**, *24*, 1569-1577
- [2] [Granberg K.L., Bäckvall J-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6858-6863.]
- [3] [Cantat T., Genin, E., Giroud, C., Meyer G., Jutand A. *J. Organomet. Chem.* **2003** *687*, 365-376]
- [4] Trost, B. M. ; Weber, L. ; Strege, P. E. ; Fullerton, T.J. ; Dietsche, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3416
- [5] Khun O., Mayr H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 343-346
- [6] Moreno-Mañas M., Morral L., Pleixats R., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6160-6166
- [7] Takahashi K., Miyaki A., Hata G., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1972**, *45*, 230.
- [8] Trost, B. M. ; Schmuff, N. R. *J. Am. Chem. Soc* **1985**, *107*, 396.

PARTIE EXPERIMENTALE

- [1] Leung, W.; Cosway, S.; Jones, R. H. V.; McCann, H.; Wills, M. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1* **2001**, 2288.
- [2] Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioha, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.
- [3] Mackenzie P.B. , Whelan J., Bosnich B., *J. Am. Chem.Soc.* **1985**, *107*, 2046.
- [4] J. Powell, B.L. Shaw, *J.Chem. Soc.* **1968**, 774
- [5] Pour l' utilisation de la conductivité pour l'étude de mécanisme cf: Jutand, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2017.
- [6] a) F. Gauchet, M. Julia, H. Mestdagh, C. Rolando, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 1036.
b) E. Dunkelblum, R. Levene, J. Klein, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1009.
- [7] a) Sheenan J.C., Bolhofer W.A., *JACS* **1950** *72*, 2786-2788
b) Landini D., Rolla F. *Syn.* **1976**, 389-390
c) *Org. Syn. Coll.* Vol. 2/83 **1943**
d) Turk S.D., Louthan R.P., Cobb R.L., Bresson C.R. *journal* **1962**
e) Zhu X., Giordano T., Yu Q-S., Holloway H.W., Perry T.A. Lahiri D.K., Brossi f) A., Greig N.H. *J. Med. Chem* **2003**, *46*, 5222-5229
- [8] a) S.D. Turk, R.P. Louthan, R.L. Cobb, C.R. Bresson, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2846-53.
b) M. Kaik, J. Gawronski, *Tetrahedron Asymetry*, **2003**, *14*, 1559-1563
c) Vögel, chap. 5.16, 780.
- [9] Osby J.O., Martin M.G., Ganem B., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2093-2096