



HAL
open science

**Étude de la réactivité polyvalente des composés borés :
de la fluoration électrophile à la synthèse d'amides par
substitution nucléophile oxydante ; O-alkylation de
dérivés phénoliques par substitution nucléophile : vers la
mise au point d'un système éco-compatible**

Clément Cazorla

► **To cite this version:**

Clément Cazorla. Étude de la réactivité polyvalente des composés borés : de la fluoration électrophile à la synthèse d'amides par substitution nucléophile oxydante ; O-alkylation de dérivés phénoliques par substitution nucléophile : vers la mise au point d'un système éco-compatible. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10144 . tel-00847776

HAL Id: tel-00847776

<https://theses.hal.science/tel-00847776v1>

Submitted on 24 Jul 2013

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 L., UNIVERSITE DE LYON

Présentée devant

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

Spécialité : chimie

(arrêté du 7 août 2006)

Etude de la réactivité polyvalente des composés borés : de la fluoration électrophile à la synthèse d'amides par substitution nucléophile oxydante; O-alkylation de dérivés phénoliques par substitution nucléophile : vers la mise au point d'un système éco-compatible.

soutenue publiquement le 19 septembre 2011

par

Clément CAZORLA

*Institut de Chimie Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire
Laboratoire de Catalyse Synthèse et Environnement*

Directeur de thèse : Pr. Marc LEMAIRE

JURY :

Pr. Jean-Marc CAMPAGNE

Pr. Marc LEMAIRE

Dr. Emmanuel MAGNIER

Dr. Estelle METAY

Dr. Catherine PINEL

Université de Montpellier

Université Lyon 1

Université de Versailles

Université Lyon 1

Université Lyon 1

Rapporteur

Directeur de thèse

Rapporteur

Co-encadrant

Président du Jury

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Secrétaire Général

M. A. Bonmartin

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. le Professeur J-F. Mornex

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. Fleury

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Département GEP

Directeur : M. N. Siauve

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Département Physique

Directeur : Mme S. Fleck

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme le Professeur I. Daniel

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. Collignon

Observatoire de Lyon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Directeur : M. P. Fournier

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. Pignault

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. R. Bernard

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Marc Lemaire pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse dans les meilleures conditions. Je le remercie également pour sa disponibilité, ses conseils, ses encouragements et sa bienveillance qui ont permis l'excellent déroulement de ces travaux.

Je souhaiterais également remercier le Docteur Estelle Métay pour son encadrement, sa disponibilité, ses nombreux conseils et son savoir qu'elle m'a transmis tout au long de ces années. Merci pour avoir toujours été derrière moi et me pousser vers l'avant même dans les moments difficiles. Encore félicitations pour ton petit bout.

Je remercie également le Docteur Catherine Pinel, directrice de recherches à l'Institut de Recherches sur la Catalyse et l'Environnement de Lyon, au Professeur Jean-Marc Campagne, professeur à l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier, ainsi que le Docteur Emmanuel Magnier, chargé de recherche au laboratoire d'Eco-chimie Catalyse et Hétérochimie Organique à l'Université de Versailles, pour avoir accepté d'examiner mes travaux de thèse.

Merci également à Mademoiselle Caroline Toppan du centre de RMN de l'Université de Lyon pour les analyses de dernières minutes du vendredi soir. Merci aux membres du centre commun de spectrométrie de masse, Madame Natali Henriques et Monsieur Christian Duchamp pour toutes les analyses effectuées, et leurs aptitudes à annoncer de bonnes nouvelles.

Je voudrais également remercier mes collègues du laboratoire Catalyse, Synthèse et Environnement pour leur convivialité et la bonne humeur permanente régnant dans le labo. Je commence par les anciens du CASO : Stéphanie, Christelle, Antoine et Bénédicte avec qui l'ambiance dans le bureau restera mémorable. Je continue avec mes camarades venus plus tard (dans le bureau et dans le labo) thésards et stagiaires de tout horizon : Stéphane dit « wordreference » (toujours prêt à rendre service), Emilie, Leyla (quand tu veux on se refait un Mario bros.), Adrien (non je ne viendrais pas voir bon baiser de Bruges), Marc dit « Marco » (super idée Europapark), Marc dit « Junior », Julien, Romain (continue sur cette voie), François, Magalie (on se fait un resto ?), Simon et Stéphanie (Turk et Elliot), Cédric, Delphine, Amélie (je retiendrai ta danse du labo), Emilie (tu m'as bien fait avancer).

Je remercie également les permanents et post doc en tout genre : Eric (pour ton « bon » caractère), Santiago (ah Santiago !!!), Florence (eh mon ami ! euh Professeur), Nicolas, Wissam et Annick.

Je remercie en particulier Etienne pour avoir égayé mes journées et mes soirées, tu es toujours le bienvenu sur mon canapé, je dois avoir un poulet ou deux dans le congélateur.

Je tiens à remercier David (pour les soirées fajitas), Mino (pour les vacances mémorables), Svetlin « Simon » (pour les longues discussions devant fifa), Robert (même si je ne connais

toujours pas ton vrai prénom), Claire (ma paysanne préférée), pour m'avoir permis de me déconnecter du labo de temps en temps.

Je n'oublierai pas de remercier Marie-Christine, ma « petite maman » du laboratoire. J'ai appris beaucoup de choses grâce à toi. Tu as quand même réussi à me faire faire du sport et tu es presque arrivée à me faire manger des légumes (et c'était pas gagné). Encore un grand merci, je suis très fier de t'avoir rencontrée.

Enfin, je remercie mes parents, mes frères (Maxime, Mathieu, et Guillaume) et belles-sœurs (Bénédicte, Elodie et Séverine) qui ont toujours été là pour moi et pour leur soutien sans faille.

Abréviations

acac	acétylacétonate
AL	acide de Lewis
aq.	solution aqueuse
B ₂ pin ₂	diborylpinacolate
BINAP	bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthalyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
cod	cycloocta-1,7-diène
DAST	trifluorure de diéthylaminosulfure
dba	dibenzylideneacétone
DBAD	azodicarboxylate de di- <i>tert</i> -butyle
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DIAD	azodicarboxylate de di- <i>iso</i> -propyle
DIEA	<i>N,N</i> -di- <i>iso</i> -propyléthylamine
DME	diméthoxyéther
DMF	<i>N,N'</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPE-phos	éther de di(2-diphénylphosphinophényle)
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppbz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
<i>ee</i>	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
EWG	groupement électroattracteur
GC-MS	chromatographie en phase gaz couplé à un spectromètre de masse
HFIP	hexafluoro- <i>iso</i> -propanol
IMS	1,3-diméthyl imidazole-2-thione
(<i>R</i>),(<i>S</i>)Josiphos	(<i>R</i>)-1-[(<i>S_P</i>)-2-(diphénylphosphino)ferrocényl]éthylidicyclohexylphosphine
MAP	2'-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)- <i>N,N</i> -diméthyl-[1,1'-binaphthalène]-2-amine
MTBE	méthyl- <i>tert</i> -butyle éther
MS	tamis moléculaire
MW	micro-onde
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
Ac	acétate
Rdt	rendement
Selectfluor [®]	bis(tétrafluoroborate) de 1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane
Tf	triflate
t.a.	température ambiante
Tangphos	(1 <i>S</i> ,1 <i>S'</i> ,2 <i>R</i> ,2 <i>R'</i>)-1,1'-di- <i>tert</i> -butyl-(2,2')-diphospholane
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilane
TEA	triéthylamine
THF	tétrahydrofurane
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylazodicarboxamide
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle

RESUME

Ce travail a tout d'abord porté sur la réactivité des dérivés borés puis sur la réaction de *O*-alkylation des alcools aromatiques.

L'utilisation des composés borés est en plein essor. Ils sont employés comme partenaires de couplage dans la réaction de Suzuki et les réactions d'additions [1,4] catalysées au rhodium pour la synthèse de molécules à hautes valeurs ajoutées. La polarisation de la liaison C-B induit le caractère nucléophile de ces composés. Cette réactivité a été exploitée pour la formation de liaisons C-F par fluoration électrophile. L'utilisation de Selectfluor[®] comme agent de fluoration aboutit à de bons rendements. Toutefois, la nucléophilie des composés alkylborés peut être inversée par substitution nucléophile oxydante. Ainsi, une méthode créant des liaisons C-N a pu être développée et a permis la synthèse d'amides à partir de nitriles et de sels de trifluoroborates de potassium en présence de Cu(OAc)₂ et BF₃.OEt₂.

En vue de l'importance de la chimie des éthers en synthèse organique, une méthode de préparation d'éthers aryliques a été développée au laboratoire. En partant d'un système stœchiométrique en trifluorure de bore, un système catalytique impliquant du triflate de cérium a été mis au point. Afin de répondre au mieux au concept de la chimie verte, un système catalytique hétérogène, sans solvant, a été décrit. Dans ce cas, le catalyseur employé est le Nafion[®] NR50, facilement recyclable, sans perte d'activité, et conduisant à de bons rendements avec les alcools aliphatiques et aromatiques. Des amines aromatiques secondaires peuvent également être préparées par cette méthode.

ABSTRACT

This thesis describes the study of the reactivity of boron compounds and the *O*-alkylation of aromatic alcohols.

The use of boronic derivatives increased considerably over the past decades. They are used as cross-coupling partners in the Suzuki reaction and for 1,4 rhodium-catalyzed addition reaction. The nucleophilic nature of these compounds was induced by the C-B bond polarization. This peculiar reactivity was studied for the C-F bond formation. The use of Selectfluor[®] as fluorinating agent leads to good yields. Nevertheless, the polarity of the C-B bond could be reversed by oxidative nucleophilic substitution. Thus, C-N bond could be formed from nitriles and potassium trifluoroborate salts promoted by Cu(OAc)₂ in the presence of BF₃·OEt₂.

Due to the importance of ether chemistry in organic synthesis, the *O*-alkylation of phenol derivatives was achieved in the laboratory. From a stoichiometric amount of Lewis acid, BF₃·OEt₂, a catalytic system was developed involving cerium triflate. Then, the focus on green chemistry led to use a heterogeneous catalyst. Where Nafion[®] NR50 appears as a suitable catalyst for the ether synthesis.

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1: FLUORATION ELECTROPHILE	5
CHAPITRE 1 : FLUORATION ELECTROPHILE	7
1. PREPARATION DES ACIDES BORONIQUES.....	7
1.1. PAR ECHANGE HALOGENE-METAL, METAL-METAL ET METALLATION DIRECTE.....	7
1.2. PAR REACTION PALLADO-CATALYSEE ENTRE HALOGENURES D'ARYLES ET ESTERS DE DIBORANES	9
1.3. PAR HYDROBORATION	12
1.4. STABILITE DES DERIVES BORES.....	19
2. PREPARATION DES SELS DE TRIFLUOROBORATES DE POTASSIUM	20
3. REACTIVITE DES ACIDES BORONIQUES	22
3.1. REACTION DE SUZUKI-MIYAUURA.....	22
3.2. ADDITION [1,4] DE TYPE MICHAEL.....	24
3.3. REACTION DE TYPE PETASIS-MANNICH	25
3.4. REACTIVITE VIS-A-VIS DES ELECTROPHILES.....	25
4. FLUORATION ELECTROPHILE	29
4.1. FLUORATION ELECTROPHILE D'ENOLATES	30
4.1. FLUORATION ELECTROPHILE DE DOUBLES LIAISONS.....	32
4.2. FLUORATION ELECTROPHILE AROMATIQUE.....	33
5. RESULTATS ET DISCUSSION.....	36
5.1. PREPARATION DES SELS DE TRIFLUOROBORATES.....	36
5.2. REACTION DE SUZUKI-MIYAUURA.....	39
5.3. REACTION D'ADDITION NUCLEOPHILE DE BORONIQUES SANS CATALYSEUR	42
5.4. MISE AU POINT DE LA REACTION DE FLUORATION ELECTROPHILE.....	43
5.1. FLUORATION ELECTROPHILE DE BENZYLTRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM.....	44
5.2. FLUORATION ELECTROPHILE D'ACIDE ARYLBORONIQUE ET D'ARYLTRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM.....	45
5.3. FLUORATION ELECTROPHILE DE VINYLTRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM.....	46
5.4. VERSION ENANTIOSELECTIVE.....	46
6. CONCLUSION.....	47
7. PARTIE EXPERIMENTALE	49
CHAPITRE 2 : FORMATION DE LIAISON C-N VIA UNE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE OXYDANTE	59
1. DIFFERENTES METHODES DE FORMATION DE LIAISON C-N ET C-O	60
1.1. COUPLAGES A PARTIR D'ARYLBISMUTH.....	60
1.2. COUPLAGES A PARTIR D'ARYLPLOMBANE.....	60
1.3. COUPLAGES A PARTIR D'ARYLSTANNANES	61
1.4. COUPLAGES A PARTIR D'ACIDES ARYLBORONIQUES.....	62
1.5. COUPLAGES A PARTIR D'ARYLSILOXANES	64
1.6. MECANISME DE LA N-ARYLATION	66
1.7. REACTION DE RITTER.....	67
2. RESULTATS ET DISCUSSION.....	69
2.1. OPTIMISATION.....	70
2.2. ETUDE DE DIFFERENTS NITRILES	73
2.3. ETUDE DE LA REACTIVITE DE DERIVES BORES.....	75
2.4. UTILISATION DE DIVERS NUCLEOPHILES.....	76
2.5. PROPOSITION DE MECANISME	77
3. PERSPECTIVES – APPLICATIONS AUX BENZYSILANES.....	79
4. CONCLUSION.....	81

5. PARTIE EXPERIMENTALE	82
CHAPITRE 3 : O-ALKYLATION DE DERIVES PHENOLIQUES VIA UNE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE.	89
1. FORMATION DE LIAISONS C-O	91
1.1. <i>SYNTHESE D'ETHERS EN MILIEU BASIQUE</i>	<i>91</i>
1.2. <i>SYNTHESE D'ETHERS EN MILIEU NEUTRE</i>	<i>96</i>
1.3. <i>SYNTHESE D'ETHERS EN MILIEU ACIDE</i>	<i>98</i>
2. RESULTATS ET DISCUSSION	100
2.1. <i>ETUDES PRELIMINAIRES</i>	<i>100</i>
2.2. <i>FORMATION D'ETHERS AROMATIQUES A L'AIDE D'UN ACIDE DE LEWIS</i>	<i>106</i>
2.3. <i>FORMATION D'AMINES AROMATIQUES A L'AIDE D'UN ACIDE DE LEWIS</i>	<i>112</i>
2.4. <i>MISE AU POINT D'UN SYSTEME CATALYTIQUE RECYCLABLE</i>	<i>113</i>
2.5. <i>APPROCHE MECANISTIQUE</i>	<i>116</i>
3. CONCLUSION	117
4. PARTIE EXPERIMENTALE	118
CONCLUSION GENERALE	125

INTRODUCTION GENERALE

La chimie fait partie intégrante de notre quotidien. Médicament, peinture, matières plastiques, ... ont subi une succession de transformations chimiques. La synthèse organique permet de former des composés à hautes valeurs ajoutées, à partir de molécules simples, par création successive de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Ainsi, par un enchaînement d'étapes la molécule grandit jusqu'au composé attendu. Le chimiste organicien va alors utiliser des outils connus pour aller au bout de la synthèse.

Toutefois, de nombreux obstacles apparaissent lors de la formation d'une molécule complexe. Ceux-ci peuvent être :

- chimiques : la sensibilité de certaines fonctions chimiques nécessite des étapes de protection-déprotection, le substrat étudié n'a pas la même réactivité qu'une molécule simple ce qui conduit à des problèmes de régio-, chimio- et stéréosélectivité. Ces différents facteurs font diminuer les rendements à chaque étape et entraînent la formation de sous-produits qui nécessitent d'adapter la voie de synthèse.
- écologiques et sanitaires : l'utilisation et/ou la formation de produits peuvent être nocifs pour l'homme et l'environnement, les sous-produits de réactions et les différents effluents doivent être traités.
- économiques : les réactifs ou le matériel nécessaire pour la mise en place de la réaction sont onéreux, une voie de synthèse trop coûteuse ne peut être exploitée industriellement.

Pour pallier à ces trois facteurs limitants, il apparaît nécessaire de développer de nouvelles conditions opératoires et de nouvelles réactions.

Depuis leurs découvertes par Frankland en 1860, les acides boroniques ont pris une place prépondérante en synthèse organique. La chimie du bore a d'ailleurs été récompensée par trois Prix Nobel. Le premier en 1976 a été attribué à W. Lipscomb pour ses travaux sur la structure des boranes qui ont permis de mettre en lumière la notion de liaisons chimiques.

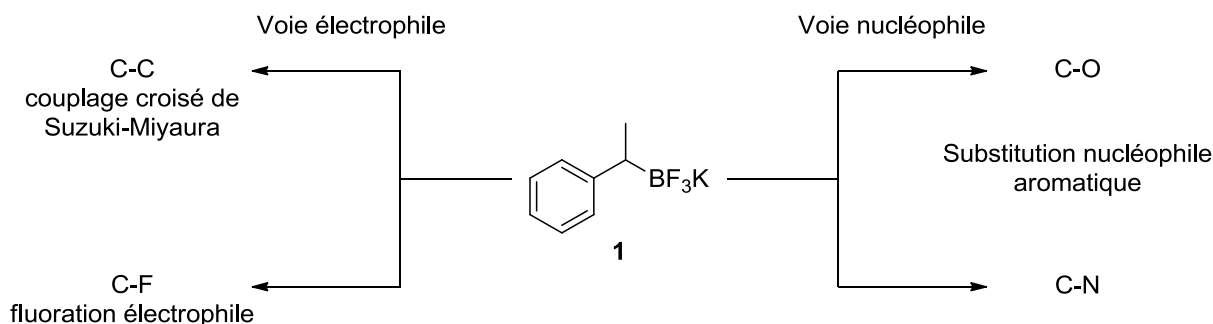
H. C. Brown a été récompensé en 1979 pour l'ensemble de ses recherches concernant les composés organoborés. Ces travaux ont permis de développer de nouveaux réactifs d'hydrogénation : les borohydrures, la synthèse d'organoboranes par hydroboration d'alcènes ainsi que la première synthèse avec de hauts excès énantiomériques. Plus récemment, A. Suzuki a reçu ce prix pour le développement des réactions de couplages catalysées au

palladium en synthèse organique. Ces travaux permettent de créer des liaisons carbone-carbone à partir de composés organoborés et d'halogénures d'aryles.

L'ensemble de ces récompenses montre que le bore et ses dérivés sont des outils de choix pour la mise en place de nouvelles réactions. Le nombre de synthèse utilisant des composés organoborés comme réactifs ou comme substrats est en plein essor depuis les années 1970. Ces composés borés sont utilisés essentiellement dans les réactions de Suzuki-Miyaura, Petasis-Mannich et d'addition [1,4] pour la création de liaisons C-C et la réaction de Chan-Lam pour la formation de liaisons C-O ou C-N. Dans ces différentes réactions, le caractère nucléophile des dérivés borés est exploité.

Dans une première partie, nous nous sommes intéressés à ce caractère nucléophile des dérivés organoborés pour la création de liaisons C-F. Nous avons en particulier étudié la réactivité des sels de trifluoroborate et des acides boroniques dans la réaction de fluoration électrophile.

Dans une seconde partie, nous avons montré que la polarisation de la liaison C-B peut être inversée. Cette réactivité particulière donne accès à la formation de liaison C-O et C-N. La formation d'amide a ainsi pu être réalisée à partir de nitriles par substitution nucléophile oxydante. Cette réaction repose sur un système oxydant à base d'acétate de cuivre et de trifluorure de bore.



Dans une troisième partie, nous avons étudié la *O*-alkylation de dérivés phénoliques. Ces travaux découlent de la valorisation d'un sous-produit obtenu lors de l'utilisation de notre système oxydant appliqué aux phénols. En raison de l'importance de la chimie des éthers, une étude sur la formation de liaisons C-O a donc été initiée. L'enchaînement C-O-C se retrouve dans de nombreuses molécules à hautes valeurs ajoutées. De plus, la parution des 12 principes

de la chimie verte en 1998 définis par Paul Anastas et John C. Warner,¹ implique de développer une chimie responsable. C'est dans cet objectif que la mise au point d'un système éco-compatible pour la formation de liaison C-N et C-O, à partir de dérivés phénoliques, a été abordée. L'optimisation de cette réaction a conduit à la mise en œuvre d'une catalyse hétérogène permettant de recycler le solvant et le catalyseur.

¹ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, p.30.

CHAPITRE 1: FLUORATION ELECTROPHILE

1. PREPARATION DES ACIDES BORONIQUES.....	7
1.1. PAR ECHANGE HALOGENE-METAL, METAL-METAL ET METALLATION DIRECTE.....	7
1.2. PAR REACTION PALLADO-CATALYSEE ENTRE HALOGENURES D'ARYLES ET ESTERS DE DIBORANES	9
1.3. PAR HYDROBORATION	12
1.4. STABILITE DES DERIVES BORES.....	19
2. PREPARATION DES SELS DE TRIFLUOROBORATES DE POTASSIUM	20
3. REACTIVITE DES ACIDES BORONIQUES	22
3.1. REACTION DE SUZUKI-MIYAURA.....	22
3.2. ADDITION [1,4] DE TYPE MICHAEL.....	24
3.3. REACTION DE TYPE PETASIS-MANNICH	25
3.4. REACTIVITE VIS-A-VIS DES ELECTROPHILES.....	25
4. FLUORATION ELECTROPHILE	29
4.1. FLUORATION ELECTROPHILE D'ENOLATES	30
4.1. FLUORATION ELECTROPHILE DE DOUBLES LIAISONS.....	32
4.2. FLUORATION ELECTROPHILE AROMATIQUE.....	33
5. RESULTATS ET DISCUSSION.....	36
5.1. PREPARATION DES SELS DE TRIFLUOROBORATES.....	36
5.2. REACTION DE SUZUKI-MIYAURA.....	39
5.3. REACTION D'ADDITION NUCLEOPHILE DE BORONIQUES SANS CATALYSEUR	42
5.4. MISE AU POINT DE LA REACTION DE FLUORATION ELECTROPHILE.....	43
5.1. FLUORATION ELECTROPHILE DE BENZYLTRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM.....	44
5.2. FLUORATION ELECTROPHILE D'ACIDE ARYLBORONIQUE ET D'ARYLTRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM.....	45
5.3. FLUORATION ELECTROPHILE DE VINYLTRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM.....	46
5.4. VERSION ENANTIOSELECTIVE.....	46
6. CONCLUSION.....	47
7. PARTIE EXPERIMENTALE	49

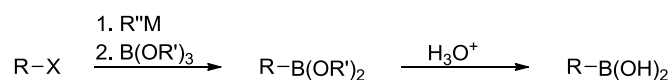
CHAPITRE 1 : FLUORATION ELECTROPHILE

L'addition nucléophile d'un composé organométallique sur une entité électrophile fait partie des fondements de la chimie organique. Dans ce domaine, les organomagnésiens et organolithiens sont largement utilisés de part leur grande réactivité et leur accessibilité. Cependant, leur forte réactivité apparaît parfois comme un inconvénient majeur, il devient alors nécessaire de protéger certaines fonctions pour éviter des réactions parasites. Une stratégie intéressante est d'utiliser des nucléophiles moins réactifs qui seront moins enclins aux réactions secondaires. Dans ce contexte nous avons choisi d'étudier la réactivité des acides boroniques dont nous rappellerons les différentes voies de synthèse. Cette réactivité nous a conduit vers la mise au point de deux nouvelles réactions : la fluoration électrophile et la formation de liaison C-N. Dans ce premier chapitre, seuls nos résultats sur la fluoration électrophile seront détaillés après un rappel de la littérature dans ce domaine.

1. PREPARATION DES ACIDES BORONIQUES

1.1. *Par échange halogène-métal, métal-métal et métallation directe*

La préparation des acides boroniques se fait couramment par un échange halogène-métal. Cette réaction implique la formation *in situ* d'un intermédiaire organométallique, qui réagit par la suite avec un ester de trialkylborate. Cette méthode (Schéma 1) permet ainsi de former des esters boroniques d'aryles, d'alcényles et d'alkyles. Les esters boroniques obtenus peuvent être convertis en acide boronique par hydrolyse acide.



R= aryle, alcényle, alkyle
X= Br, I
M= Mg, Li, Cd, Zn

Schéma 1 : préparation des acides boroniques par échange halogène-métal

La réaction fait intervenir un intermédiaire organométallique, principalement de type magnésien ou lithien. Les zinciques et les cadmiens sont souvent moins efficaces et/ou moins réactifs.² L'addition sur le trialkylborate se déroule à basse température afin d'éviter la formation des sous-produits de di- et tri-addition.³ L'échange halogène-métal est une méthode

² H. Gilman, L. O. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3609-3611.

³ F. R. Bean, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4415-4425.

simple et efficace pour la préparation d'acides boroniques et elle peut être utilisée à l'échelle du kilogramme.⁴

L'organométallique intermédiaire peut également être préparé par métallation directe (Schéma 2). Cependant, il est nécessaire qu'un groupement ortho-directeur, tel que des amines, des éthers, des esters ou des amides, soit présent sur le cycle aromatique.⁵ Cette réaction est couramment utilisée en synthèse totale.⁶

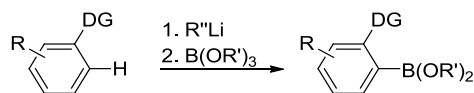


Schéma 2 : préparation des acides boroniques par métallation directe

Les esters et acides boroniques sont également obtenus après une étape de transmétallation. Le premier exemple de transmétallation pour la préparation de l'acide phénylboronique mettait en jeu du diphenylmercure et du trichlorure de bore.⁷ Les dérivés du mercure, très toxiques pour l'homme et nocifs pour l'environnement, ont été remplacés par des dérivés silylés, stannés et zirconés, préparés à partir des halogénures correspondants. Ces composés sont ensuite traités par un halogénure de bore (BCl_3 ou BBr_3) pour former un dihalogénure de bore. L'acide boronique correspondant est ensuite obtenu par hydrolyse acide. La réaction de transmétallation est une alternative à la réaction d'ortho-lithiation, comme le rapporte Snieckus en 1987 (Schéma 3).^{8,9} Ainsi, ces deux méthodes permettent de former le composé **3** avec des rendements similaires.

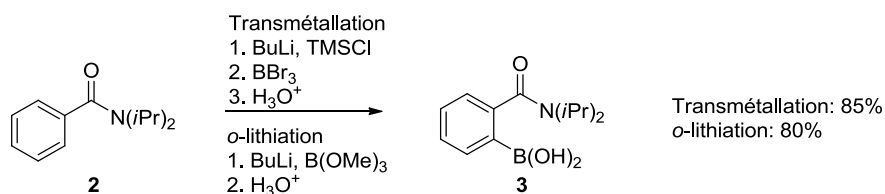


Schéma 3 : préparation des acides boroniques par échange métal-métal

Des dérivés aromatiques mais aussi des alcènes peuvent être obtenus par transmétallation, avec un contrôle total de la stéréochimie (Schéma 4).¹⁰

⁴ D. E. Cladingboel, *Org. Proc. Res. Devel.* **2000**, *4*, 153-155.

⁵ (a) M. J. Sharp, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *49*, 5997-6000. (b) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguigner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 49-64.

⁶ (a) N. Tamayo, H. Liao, M. M. Stec, X. Wang, P. Chakrabarti, D. Retz, E. M. Doherty, S. Surapaneni, R. Tamir, A. W. Bannon, N. R. Gavva, M. H. Norman, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2744-2757. (b) K. -H. Merz, T. Muller, S. Vanderheiden, G. Eisenbrand, D. Marko, S. Bräse, *Synlett* **2006**, *20*, 3461-3463.

⁷ A. Michaelis, P. Becker, *Ber.* **1880**, *13*, 58-61.

⁸ M. J. Sharp, W. Cheng, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5093-5096.

⁹ M. J. Sharp, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5997-6000.

¹⁰ K. Itami, T. Kamei, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14670-14671.

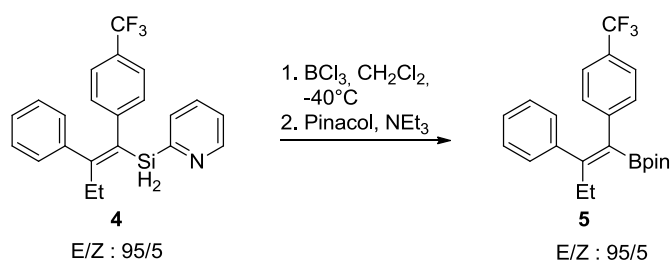


Schéma 4 : préparation d'un ester d'alcèneboronate de pinacol par échange métal-métal

L'intermédiaire silylé est relativement stable (dans de nombreuses conditions opératoires) et permet d'introduire aisément l'acide boronique plus réactif. Ainsi, White *et coll.*¹¹ décrivent la préparation du 3'-bromodiphényl-3-boronique **9** par transmétallation d'un groupement triméthylsilyle (Schéma 5).

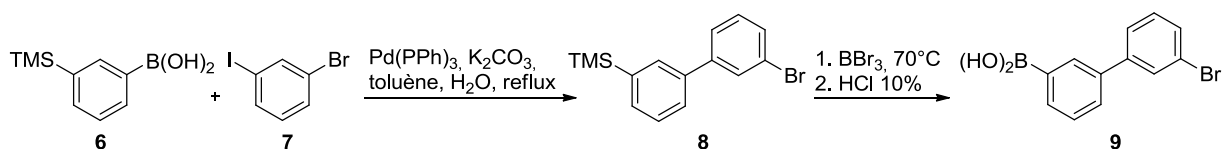


Schéma 5 : préparation d'un ester d'arylboronate de pinacol par échange métal-métal

1.2. Par réaction pallado-catalysée entre halogénures d'aryles et esters de diboranes

La réaction d'échange halogène-métal est performante pour un grand nombre de substrats. Toutefois, certaines fonctions chimiques ne sont pas compatibles, comme les cétones, les aldéhydes ou les esters, sur lesquels une addition de l'organométallique est possible. De plus, cette réaction nécessite des conditions parfaitement anhydres.

Il est donc apparu nécessaire de développer des conditions plus « douces » afin d'élargir le panel de substrats et de fonctions compatibles (Schéma 6). Miyaura *et coll.*¹² ont mis au point un couplage croisé entre halogénures d'aryles et esters de diboranes catalysé au palladium.

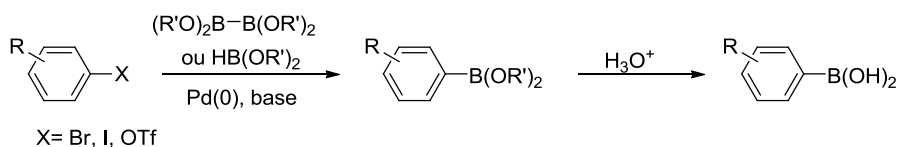


Schéma 6 : préparation des acides boroniques par réaction pallado-catalysée

Les conditions décrites mettent en jeu le PdCl₂(dppf), l'acétate de potassium comme base, du bis(pinacolato)diborane **11**, dans un solvant polaire aprotique (DMSO). Ces

¹¹ J. H. Delcamp, A. P. Brucks, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11270-11271.

¹² T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.

conditions opératoires sont compatibles avec des substrats comportant des fonctions sensibles comme les carbonyles (Schéma 7).

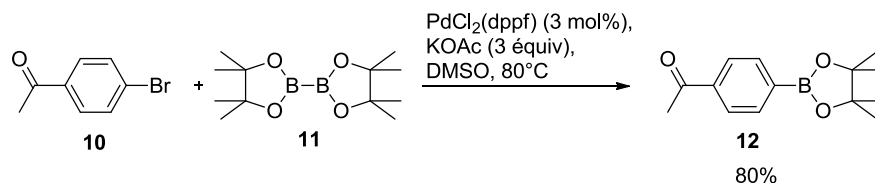


Schéma 7 : synthèse de l'ester de 4-acétylphénylboronate de pinacol par réaction pallado-catalysée
Le cycle catalytique proposé par Miyaura¹² est le suivant (Schéma 8) :

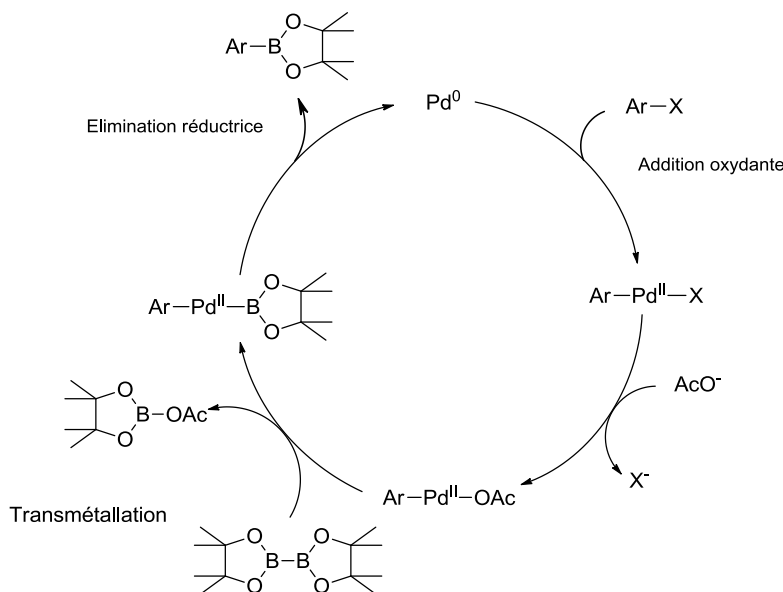


Schéma 8 : cycle catalytique proposé par Miyaura

Depuis, de nombreux esters de diboranes sont commerciaux (Figure 1), mais leurs prix très élevés restent probablement un frein à leur exploitation à grande échelle.

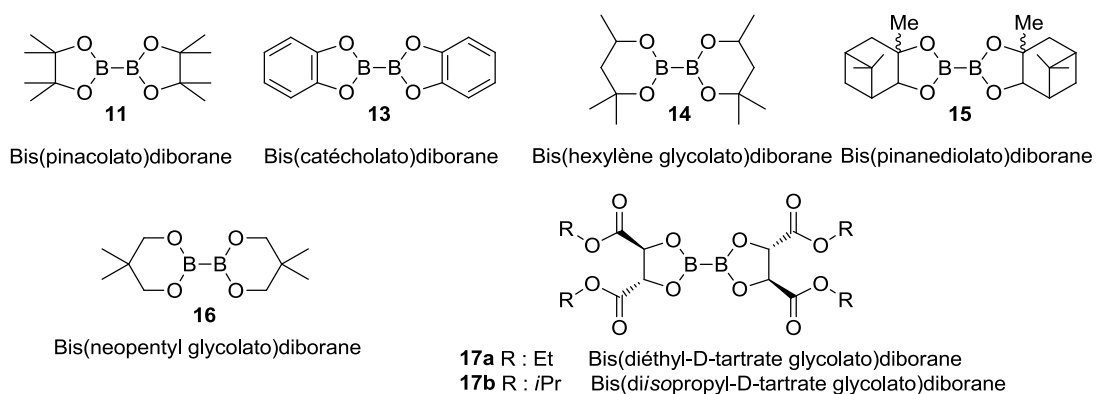


Figure 1 : exemples d'esters de diboranes commerciaux

Le pinacolborane, relativement peu coûteux, est une alternative très intéressante. Ainsi plusieurs groupes ont montré qu'il est possible d'utiliser ce dernier comme partenaire de couplage.

Cette réaction offre de bons rendements avec de nombreux halogénures d'aryles qu'ils soient très encombrés¹³ ou électroniquement enrichis.¹⁴ Les triflates d'aryles,¹⁵ obtenus à partir des phénols correspondants, les diazoniums d'aryles¹⁶ et les chlorures d'aryles,¹⁷ peu coûteux et disponibles, sont également d'excellents partenaires de couplage dans cette réaction.

Les acides alcénylboroniques peuvent également être préparés par cette méthode et à partir des dérivés halogénés, avec rétention de configuration. Les premières conditions employées par Miyaura¹⁸ conduisaient à de faibles rendements. L'ester de pinacol formé réagissait sur l'halogénure d'alcène par réaction de Suzuki pour donner le produit d'homocouplage. Pour favoriser les étapes de transmétallation et d'addition oxydante, plusieurs catalyseurs, bases et ligands ont été étudiés. Les conditions optimales mettent alors en jeu le phénolate de potassium et la triphénylphosphine dans le toluène. Ces conditions sont compatibles avec la présence de nombreux groupements fonctionnels.¹⁹

Le pinacolborane a également été engagé comme réactif de borylation sans réduction de la double liaison.²⁰ Il peut également être utilisé pour la borylation d'iodure d'aryles par une catalyse au cuivre.²¹

Dans un souci d'économie d'atomes, il est intéressant de pouvoir préparer des acides arylboroniques par activation d'une liaison C-H. Cette réaction est catalysée par un métal de transition, généralement iridium ou rhodium, et nécessite une source de bore, comme les dialkoxyboranes ou les esters de diboranes (Schéma 9).

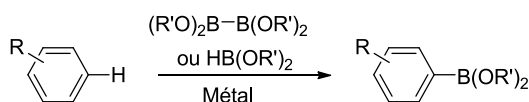


Schéma 9 : préparation d'esters boroniques par activation C-H

Le premier exemple de préparation de dérivés alkylborés remonte à 1999. Hartwig *et coll.*²² reportent leurs synthèses par activation C-H, catalysée par du rhénium et sous

¹³ O. Baudoin, A. Décor, M. Cesario, F. Guéritte, *Synlett* **2003**, 2009-2012.

¹⁴ S. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1967-1970.

¹⁵ H. Nakamura, M. Fujiawara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7529-7530.

¹⁶ Y. Ma, C. Song, W. Jiang, G. Xue, J. F. Cannon, X. Wang, M. B. Andrus, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4635-4638.

¹⁷ T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813-9816.

¹⁸ K. Takahashi, J. Takagi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2000**, 126-127.

¹⁹ J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001-8006.

²⁰ M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synthesis* **2000**, *6*, 778-780.

²¹ W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261-263.

²² (a) K. M. Waltz, J. F. Hartwig, *Science* **1997**, *277*, 211-213. (b) H. Chen, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391-3393.

conditions photochimiques. Depuis, les études sur les cycles aromatiques se sont multipliées notamment avec les travaux de Smith,²³ Hartwig,²⁴ Miyaura-Hartwig²⁵ et Marder,²⁶ le plus gros challenge de cette approche étant la régiosélectivité.²⁷

Ces méthodes sont employées majoritairement pour la formation d'aryle boronique. L'accès aux alkylboroniques s'effectue plus souvent en suivant les méthodes décrites ci-après.

1.3. Par hydroboration

La réaction d'hydroboration a été découverte en 1956 par Brown.²⁸ Cette réaction consiste en l'addition d'une liaison B-H sur une double ou triple liaison C-C. Ce procédé est fortement régiosélectif car l'atome de bore s'additionne sur le carbone le moins encombré (produit anti-Markovnikoff), et stéréospécifique car le mécanisme est de type *syn*-addition.

La première hydroboration a été effectuée en présence de borohydure de sodium et de chlorure d'aluminium, sur un alcène terminal (Schéma 10). Le trialkylborane est formé avec un rendement de 88%. Le chlorure d'aluminium permet de former *in situ* du borohydure d'aluminium, plus réactif.²⁹

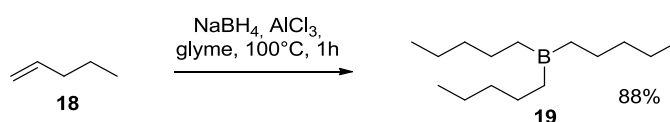


Schéma 10 : hydroboration du butène par H. C. Brown

Depuis ces travaux, de nombreuses modifications ont été apportées à cette réaction. De nouvelles sources de boranes sont accessibles, l'utilisation de métaux de transition permet de diminuer les températures de réaction ainsi que d'inverser la régiosélectivité et de nouveaux ligands permettent de contrôler la stéréosélectivité.

L'hydroboration d'alcynes et d'alcènes sera distinguée et les avancées dans ces deux domaines seront étudiées.

²³ (a) C. N. Iverson, M. R. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696-7697. (b) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868-12869.

²⁴ H. Chen, S. Schlecht, T. C. Temple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995-1997.

²⁵ T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390-391.

²⁶ S. Shimada, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2168-2171.

²⁷ I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890-931.

²⁸ H. C. Brown, S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694-5695.

²⁹ H. C. Brown, S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2582-2588.

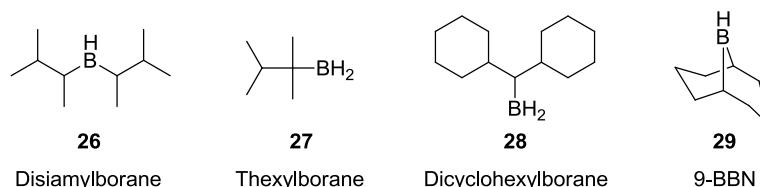


Figure 2 : exemples de réactifs utilisés pour l'hydroboration

La régiosélectivité est un facteur très important de cette réaction. Pour les alcynes terminaux, les sources de bore citées ci-dessus, de part leur encombrement stérique favorisent l'addition du bore sur le carbone terminal.

En 2000, Miyaura *et coll.*³¹ décrivent l'hydroboration d'alcynes terminaux permettant la formation du produit de Markovnikoff. Les conditions opératoires mettent en jeu du chlorure de cuivre, de l'acétate de potassium, un ligand et le diborane **11** (Schéma 13). Le rendement et la sélectivité sont excellents pour le déc-1-yne, où le produit de Markovnikoff **31** est très largement majoritaire. Cependant pour les autres substrats le rendement chute et la sélectivité s'inverse.

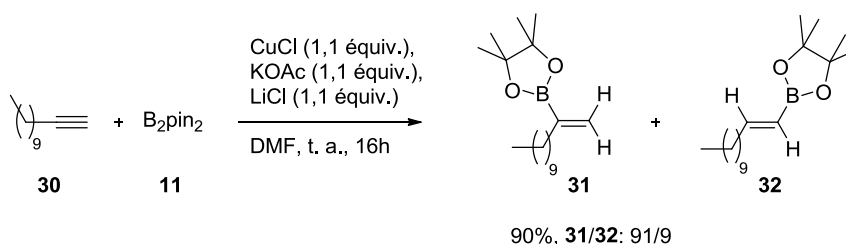


Schéma 13 : hydroboration régiosélective d'alcynes terminaux

Dans le cas des alcynes internes, un mélange des deux régioisomères est obtenu. L'utilisation de métaux de transition, comme le titane,³² le zirconium,³³ le rhodium³⁴ ou l'iridium,³⁵ permettra de favoriser la formation d'un des régioisomères par rapport à l'autre, en faveur de l'encombrement stérique minimal. Très récemment Yun *et coll.*³⁶ décrivent l'hydroboration d'alcynes internes par le composé **11** en présence de chlorure de cuivre et d'un carbène (IMS) comme ligand. Ces conditions permettent un contrôle total de la régiosélectivité. Cependant, les rendements associés à cette réaction sont modestes pour un grand nombre de substrats (Schéma 14).

³¹ K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 625, 47-53.

³² X. He, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1696-1702.

³³ S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, 14, 3127-3128.

³⁴ D. Männig, H. Nöth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 878-879.

³⁵ T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4990-4991.

³⁶ H. R. Kim, I. G. Jung, K. Yoo, K. Jang, E. S. Lee, J. Yun, S. U. Son, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 758-760.

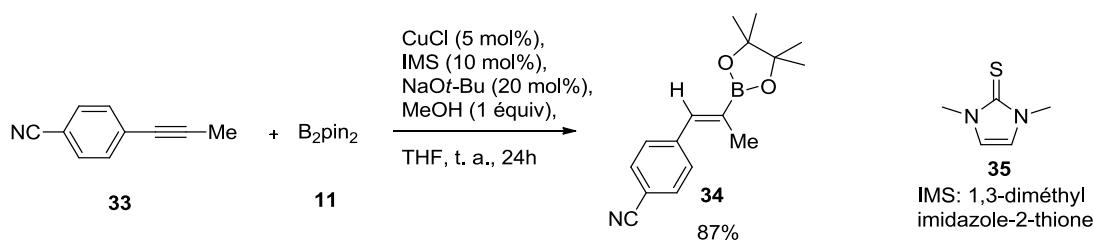


Schéma 14 : hydroboration d'alcynes catalysée au cuivre

L'une des alternatives pour former un vinylborane non terminal est la réaction de métathèse. Le 2-vinylborane **39** est préparé en deux étapes à partir de l'alkyne correspondant. La première consiste à préparer l'iodure vinylique **37** par addition de HI formé *in situ*.³⁷ Cet intermédiaire conduit à l'ester vinylique **39** par échange halogène-métal (Schéma 15).³⁸

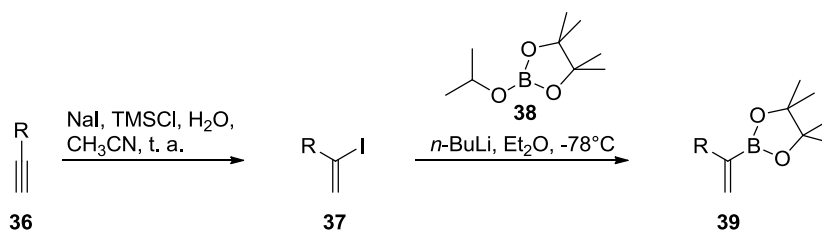


Schéma 15 : préparation de vinylborane

Le vinylborane ainsi préparé est ensuite engagé dans la réaction de métathèse permettant ainsi d'obtenir un large panel de vinylboranes di-substitués. Le catalyseur de rhodium **43** proposé par Grubbs permet une stéréosélectivité *Z* majoritaire pour le produit **42** (Schéma 16).³⁹

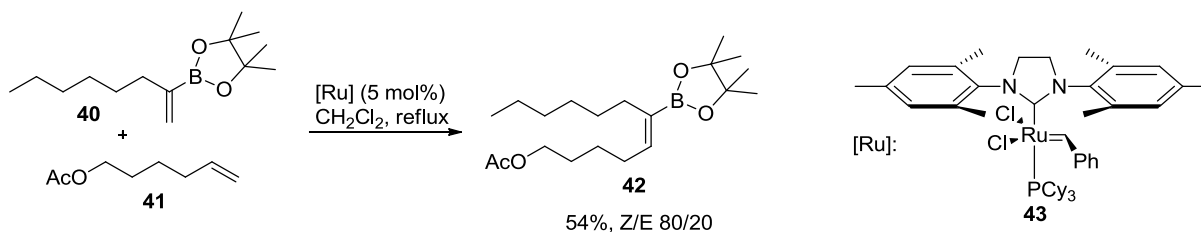


Schéma 16 : préparation de vinylborane par réaction de métathèse

1.3.2. Hydroboration d'alcènes

Comme pour les alcynes, l'hydroboration non catalysée d'un alcène conduira au produit anti-Markovnikoff. Pour des alcènes comportant des fonctions potentiellement réductibles,

³⁷ N. Kamiya, Y. Chikami, Y. Ishii, *Synlett*, **1990**, 11, 675-676.

³⁸ J. Renaud, S. G. Ouellet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7995-7996.

³⁹ C. Morrill, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7733-7736.

comme des cétones ou des esters, la chimiosélectivité du borane ne sera pas en faveur de l'hydroboration.⁴⁰

Depuis les travaux de Wilczynski et Sneddon⁴¹ mettant en jeu des métaux de transition pour catalyser l'hydroboration, cette réaction a été très largement étudiée, pour son mécanisme,^{42,43,44} sa chimiosélectivité,⁴⁰ sa régiosélectivité et sa stéréosélectivité.⁴⁵ Ainsi en 1985, Nöth et Männig⁴⁰ reportent l'hydroboration de l'alcène **44** par du catécholborane **42** en utilisant le complexe de Wilkinson comme catalyseur, sans réduire la cétone (Schéma 17).

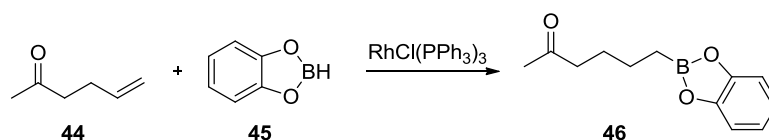


Schéma 17 : hydroboration de la hex-5-èn-2-one par le catécholborane

Dès lors, la majorité des hydroborations catalysées par un métal de transition utilise du rhodium, bien que d'autres métaux puissent être employés. Ainsi, différents groupes décrivent l'utilisation de lanthanides,^{46,47,48} de palladium,⁴⁹ de ruthénium,⁵⁰ de zirconium^{51,52} et de titanes.⁵³

En 1989, Hayashi et Ito⁵⁴ montrent que la régiosélectivité lors de l'hydroboration du styrène par le catécholborane, est totalement contrôlée et en faveur du produit ramifié. Ceci grâce à un catalyseur cationique de rhodium et d'une phosphine. L'utilisation d'une phosphine chirale permet de contrôler la stéréochimie du produit formé (Schéma 18). Le BINAP conduit aux meilleurs excès énantiomériques. Le dérivé boré obtenu lors de l'hydroboration étant instable, l'excès énantiomérique est déterminé sur l'alcool obtenu par oxydation en présence d'eau oxygénée et de soude.

⁴⁰ D. Männig, H. Nöth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 878-879.

⁴¹ R. Wilczynski, L. G. Sneddon, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *103*, 2857-2858.

⁴² H. Kono, K. Ito, Y. Nagai, *Chem. Lett.* **1975**, 1095-1096.

⁴³ S. A. Westcott, N. J. Taylor, T. B. Marder, R. T. Baker, N. J. Jones, J. C. Calabrese, *Chem. Commun.* **1991**, 304-305.

⁴⁴ C. Widauer, H. Grützmacher, T. Ziegler, *Organometallics* **2000**, *19*, 2097-2107.

⁴⁵ C. M. Crudden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695-4712.

⁴⁶ K. N. Harrison, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9220-9221.

⁴⁷ G. A. Molander, D. Pfeiffer, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 361-363.

⁴⁸ D. A. Evans, A. R. Muci, R. Stürmer, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5307-5309.

⁴⁹ I. D. Gridnev, N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5351-5354.

⁵⁰ K. Burgess, M. Jaspars, *Organometallics* **1993**, *12*, 4197-4200.

⁵¹ (a) S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127-3128. (b) S. Pereira, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3283-3286.

⁵² S. Pereira, M. Srebnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 909-910.

⁵³ (a) X. He, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1696-1702. (b) M. J. Pender, P. J. Carroll, L. G. Sneddon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12222-12231. (c) K. Burgess, W. van der Donk, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6561-6569.

⁵⁴ T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426-3428.

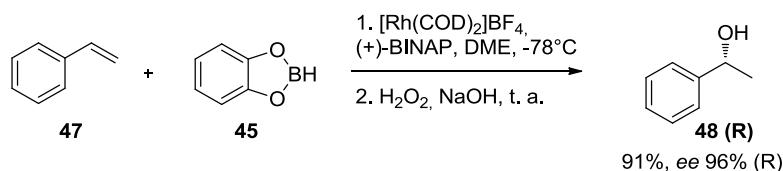


Schéma 18 : hydroboration énantiosélective du styrène

Un cycle catalytique a été proposé par Westcott⁵⁵ (Schéma 19). La première étape consiste en la formation de l'espèce active par perte d'un ligand, ce qui conduit à l'addition oxydante du catécholborane. L'alcène se coordine ensuite au complexe de rhodium. Suit alors l'étape d'insertion [1.2] de l'alcène dans la liaison Rh-H. Enfin, l'élimination réductrice libère les isomères linéaires ou ramifiés en régénérant le catalyseur. La régiosélectivité vient de la capacité du complexe de rhodium à stabiliser l'intermédiaire benzylique.⁵⁶ Le catalyseur étant cationique, il peut former un complexe benzylrhodium avec le styrène, ce qui n'est pas possible avec un catalyseur neutre. De plus, le contre-ion du complexe de rhodium joue un rôle important dans la cinétique de cette réaction. En effet, les travaux récents de Shibata⁵⁷ montrent que la présence d'acétate sur le complexe métallique permet une conversion totale en 10 minutes de réaction, avec un contrôle excellent de la régiosélectivité et un rendement de 98%.

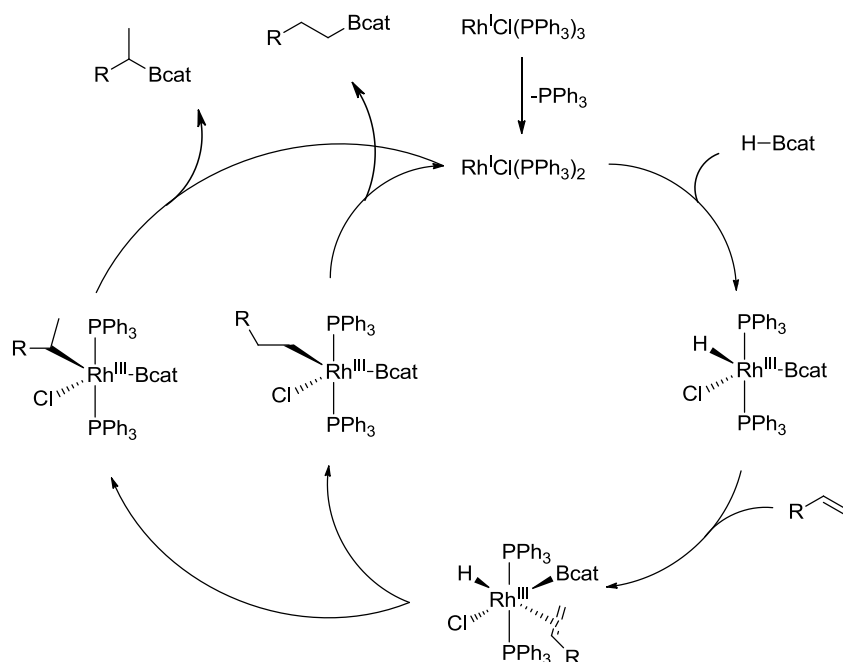


Schéma 19 : cycle catalytique de l'hydroboration catalysée par le rhodium

⁵⁵ D. I. McIsaac, S. J. Geier, C. M. Vogels, A. Decken, S. A. Westcott, *Inorg. Chem. Acta* **2006**, 359, 2771-2779.

⁵⁶ T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *Tetrahedron asymmetry* **1991**, 2, 601-612.

⁵⁷ K. Endo, M. Hirokami, T. Shibata, *Organometallics* **2008**, 27, 5390-5393.

Plus récemment, Crudden *et coll.*⁵⁸ reportent l'hydroboration du styrène par le pinacolborane, en utilisant le même système catalytique que Hayashi et Ito.⁵⁶ L'ester pinacolique formé est relativement stable et peut être engagé dans une réaction de couplage croisé de Suzuki avec contrôle de la stéréochimie.⁵⁹

En 2009, le catalyseur utilisé par Yun *et coll.*⁶⁰ est du chlorure de cuivre en présence de pinacolborane. La régiosélectivité obtenue est de 99/1 en faveur du produit ramifié (Schéma 20).

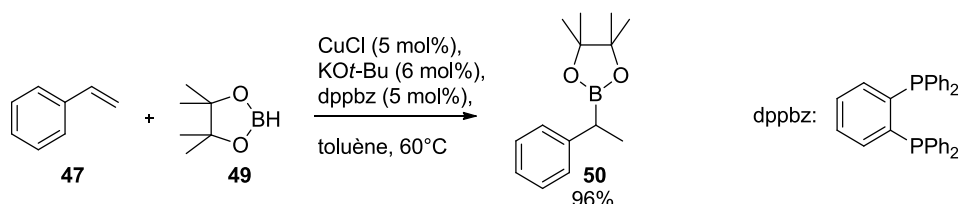


Schéma 20 : hydroboration régiosélective du styrène par une catalyse au cuivre

La version énantiosélective utilise de la (*S,S',R,R'*)-tangphos comme ligand chiral (Figure 3). Les excès énantiomériques et les rendements obtenus sont similaires aux résultats décrits employant du rhodium.⁶⁰

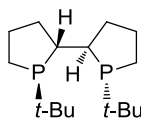


Figure 3 : structure de la (*S,S',R,R'*)-tangphos

Les substrats les plus étudiés pour cette réaction sont les dérivés du styrène et du cyclohexène. Les oléfines fortement encombrées sont faiblement réactives dans ces conditions. De plus, certains groupements fonctionnels peuvent être limitants. Diverses oléfines non terminales ont été employées dans l'hydroboration catalysée par des métaux de transition, toutefois, les rendements obtenus sont comparables à ceux obtenus par voie classique, sans catalyse.

1.3.3. Par réaction d'addition [1,4]

Une alternative pour la préparation d'alkylborane est la boration de composés carbonyles α,β -insaturés. Cette réaction catalysée par un métal de transition (platine,⁶¹ rhodium,⁶²

⁵⁸ C. M. Crudden, Y. B. Helba, A. C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9200-9201.

⁵⁹ D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024-5025.

⁶⁰ D. Noh, H. Chea, J. Ju, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6062-6064.

⁶¹ H. A. Ali, I. Goldberg, M. Srebnik, *Organometallics* **2001**, *20*, 3962-3965.

⁶² G. W. Kabalka, B. C. Das, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2323-2325.

nickel,⁶³ ou cuivre⁶⁴) permet de préparer des esters boroniques par addition sur une double liaison C-C conjuguée. L'addition du bore a lieu en β du groupement électroattracteur.

Bien que cette réaction ait été étudiée avec différents métaux de transition, elle n'est pas décrite de manière énantiosélective.

En 2006, Yun *et coll.*⁶⁴ proposent une catalyse au cuivre qui permet la boration de la double liaison conjuguée d'une cétone, d'un ester, d'un phosphonate ou d'un nitrile. La régiosélectivité est assurée par une phosphine encombrée, la DPE-phos (Schéma 21).

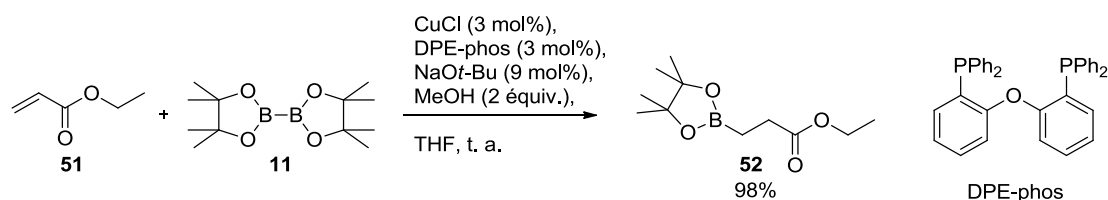


Schéma 21 : préparation d'esters d'alkylboronates de pinacol par réaction d'addition [1,4]

L'utilisation de la (*R*)-(*S*)-Josiphos comme ligand chiral conduit à une énantiosélectivité intéressante de l'ordre de 90%. Dans ces conditions, le cinnamitrile (Schéma 22) conduit à l'ester **54** avec un rendement de 97% et un excès énantiomérique de 94%.

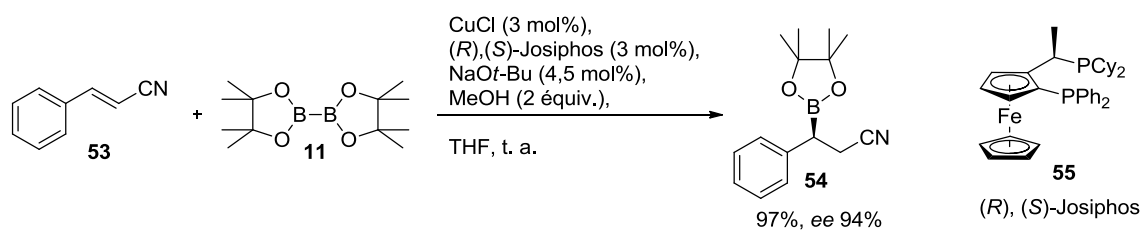


Schéma 22 : préparation d'esters d'alkylboronates de pinacol chiraux en présence de (*R*)-(*S*)-Josiphos

1.4. Stabilité des dérivés borés

Les trialkylboranes formés par l'hydroboration de Brown ne peuvent être isolés car ils sont très sensibles à l'hydrolyse. Ils sont alors utilisés en l'état sans traitement préalable.

Les esters acycliques et cycliques faiblement encombrés, préparés à partir de l'éthylène ou du propylène glycol, sont facilement hydrolysés en milieu aqueux et sont généralement dégradés au cours du temps, en cas de stockage inadapté. De même, les esters de catéchol obtenus par hydroboration avec le catécholborane (Section 1.5.2) sont très rapidement hydrolysés.

Afin de remédier à cela, il est possible de transestérifier les esters boroniques par simple traitement avec un diol encombré, tel le pinacol ou le pinanediol qui conduisent à des esters stables, comme le composé **58** (Schéma 23).⁶⁵

⁶³ V. Lillo, M. J. Geier, S. A. Westcott, E. Fernandez, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4674-4676.

⁶⁴ S. Mun, J.-E. Lee, J. Yun, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4887-4889.

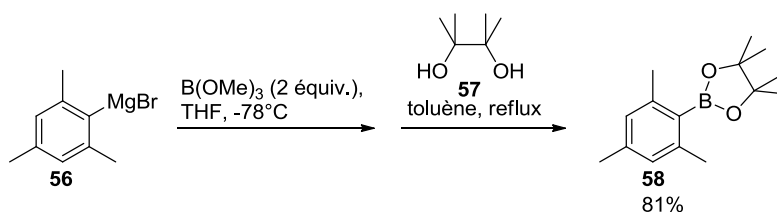


Schéma 23 : préparation d'esters boroniques par hydrolyse d'un acide boronique par du pinacol

Les boroxilanes ainsi formés sont plus stables et moins sensibles à l'hydrolyse. Cependant, ils présentent une réactivité moindre. Les esters dérivés du pinanediol sont si stables que les convertir en acides boroniques est plus difficile, un traitement acide n'étant plus suffisant. Cette transformation est réalisée en présence de trichlorure de bore par transborylation⁶⁶ ou par réduction en borane en employant de l'hydruire d'aluminium et de lithium (LiAlH₄) (Schéma 24).⁶⁷

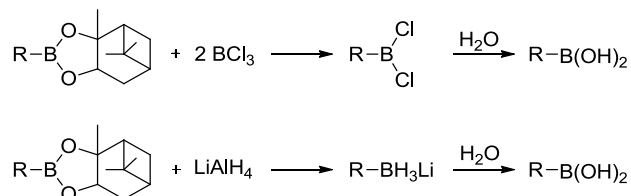


Schéma 24 : réduction d'esters boroniques du pinanediol en acides boroniques

Autre classe de dérivés borés, les sels de trifluoroborates présentent une grande réactivité, comparable aux acides boroniques, mais sont suffisamment stables pour être conservés sans dégradation.

2. PREPARATION DES SELS DE TRIFLUOROBORATES DE POTASSIUM

En raison de l'existence d'une orbitale p vacante sur le bore, les acides boroniques et les esters boroniques, dans une moindre mesure, présentent une sensibilité accrue vis-à-vis de plusieurs classes de réactifs couramment employées en synthèse organique. Leurs réactivités envers des oxydants, des bases, des nucléophiles et des acides organiques limitent les conditions dans lesquelles ces dérivés borés peuvent être utilisés. Ceci impose la fonctionnalisation d'un substrat avant d'introduire le bore sur celui-ci.

Les sels de trifluoroborates de potassium qui n'ont pas d'orbitales p vacantes ne réagissent pas comme les espèces borées tricoordinées. Ils apparaissent donc comme des

⁶⁵ K.-T. Wong, Y.-Y. Chien, Y.-L. Liao, C.-C. Lin, M.-Y. Chou, M.-K. Leung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1041-1044.

⁶⁶ V. Martichonok, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 950-958.

⁶⁷ H. C. Brown, M. V. Rangaishenvi, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 15-30.

composés borés protégés à moindre coût et restent réactifs pour d'autres réactions chimiques.⁶⁸ Ainsi, un sel de trifluoroborate peut être fonctionnalisé sur ses fonctions auxiliaires tout en maintenant intact l'activité du trifluoroborate de potassium.

Ces composés sont notamment résistants aux réactions d'époxidation,⁶⁹ d'ozonolyse d'alcènes,⁷⁰ d'amination réductrice⁷¹ ou d'oléfination de Wittig.⁷²

La préparation de ces sels de trifluoroborates de potassium peut être réalisée à partir de l'acide ou de l'ester boronique correspondant, par un traitement au KHF_2 en solution aqueuse selon les conditions décrites par Vedejs en 1995 (Schéma 25).⁷³ Le sel obtenu est également résistant à l'air et à l'humidité, ce qui permet de le conserver sans dégradation ou oligomérisation.⁷⁴

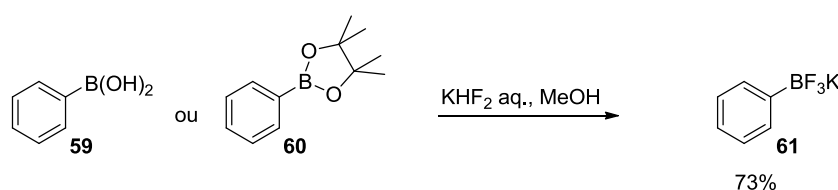


Schéma 25 : préparation de sels de trifluoroborates par traitement au KHF_2

Il est cependant possible de former un acide boronique à partir d'un sel de trifluoroborate de potassium par un traitement à l'hydroxyde de potassium aqueux.⁷⁵

L'intérêt croissant pour la préparation de dérivés borés est lié à leurs utilisations dans différentes grandes réactions permettant l'accès à des molécules innovantes.

⁶⁸ G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286.

⁶⁹ G. A. Molander, M. Ribagorda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148-11149.

⁷⁰ G. A. Molander, D. J. Cooper, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3558-3560.

⁷¹ G. A. Molander, D. J. Cooper, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3885-3891.

⁷² G. A. Molander, R. Figueroa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6135-6149.

⁷³ E. Vedejs, R.W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027

⁷⁴ S. Darses, J. -P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *22*, 4313-4327.

⁷⁵ A. K. L. Yuen, C. A. Hutton, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7899-7903.

3. REACTIVITE DES ACIDES BORONIQUES

3.1. Réaction de Suzuki-Miyaura

Depuis sa découverte en 1979,⁷⁶ le couplage croisé de Suzuki-Miyaura fait parti des réactions incontournables en synthèse organique. Elle a d'ailleurs été récompensée par le prix Nobel de chimie en 2010. De nombreuses revues⁷⁷ présentent les améliorations apportées progressivement aux conditions initiales. Cette réaction permet de former une liaison C-C par couplage d'un composé boré et d'un halogénure (ou triflate) catalysé par du palladium, en présence d'une base (Schéma 26).⁷⁸

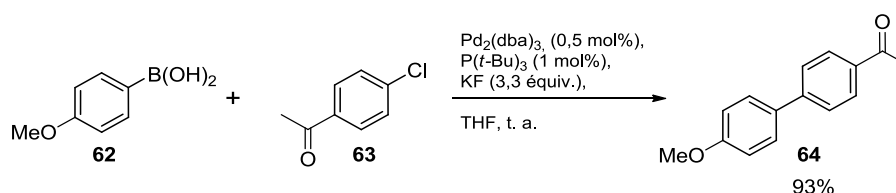


Schéma 26 : synthèse de la 1-(4'-méthoxy-[1,1'-biphényl]-4-yl)éthanone par réaction de Suzuki

Le premier exemple décrit par Suzuki et Miyaura⁷⁶ permettait la synthèse stéréosélective d'alcènes (*E*) arylés, à partir d'un acide boronique vinylique et d'un halogénure d'aryle. En 1981, c'est la synthèse de biaryles dissymétriques qui est décrite en utilisant ces nouvelles conditions opératoires.⁷⁹

Depuis, les différents travaux sur le couplage croisé conduisent à la formation de liaisons C(sp²)-C(sp²), C(sp²)-C(sp³). Les modifications ont été apportées sur la nature de la base (NEt₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, KF), du solvant (DME, toluène, dioxane, THF, DMF, H₂O), la source de palladium (Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf)) et la nature du ligand (phosphines, ferrocènes, carbènes) pour pouvoir réaliser des couplages avec des chlorures, ou des triflates (moins réactifs que des bromures ou iodures).

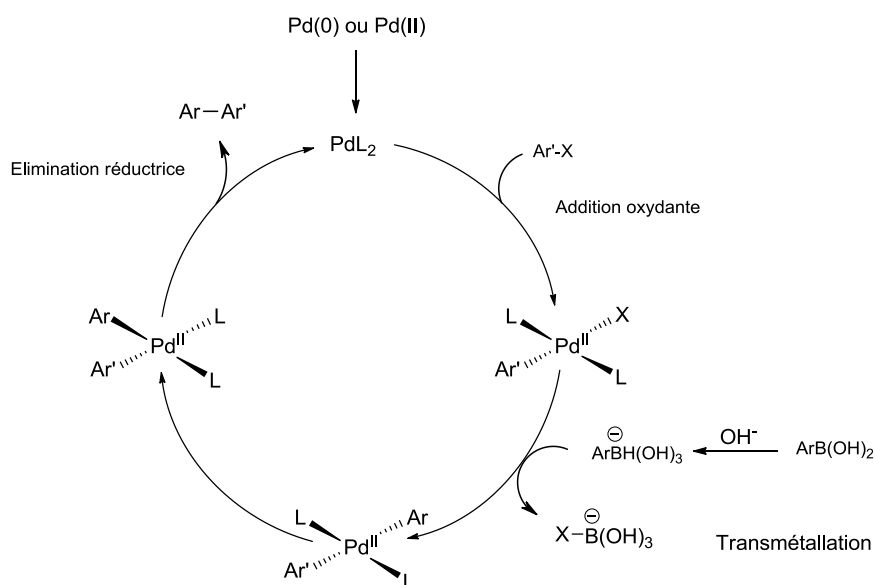
Le cycle catalytique de cette réaction est le suivant (Schéma 27) :

⁷⁶ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

⁷⁷ (a) H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013-2030. (b) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286. (c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.

⁷⁸ A. F. Littke, C. Dai, G. F. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.

⁷⁹ N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.

Schéma 27 : cycle catalytique de la réaction de Suzuki⁸⁰

Les bases utilisées dans la réaction de Suzuki sont variées, elles peuvent être minérales ou organiques. Celles-ci vont jouer deux rôles : la formation d'un « ate-complexe » ArB(OH)_3^- augmentant la nucléophilie de l'organoborane,⁸¹ et l'échange avec les ligands halogènes sur le complexe palladié.⁸²

Les avancées les plus récentes permettent d'obtenir des molécules chirales par rétention de la configuration de l'organoborane (Schéma 28).^{83,84}

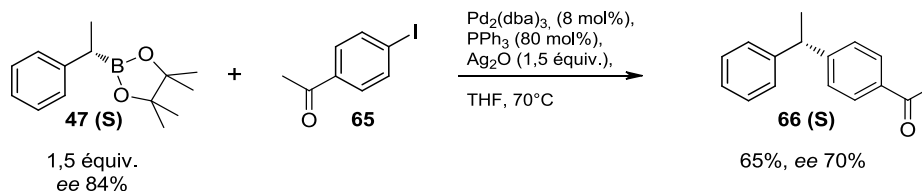


Schéma 28 : couplage croisé de Suzuki stéréospécifique

Ce couplage croisé présente de nombreux avantages : conditions relativement douces, acides boroniques disponibles commercialement, sous-produits inorganiques facilement séparables, compatibilité avec une grande quantité de fonctions organiques, grande régio- et stéréosélectivité.

⁸⁰ L. Kürti, B. Czako, In *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Ed.; Elsevier Academic Press: San Diego, **2005**; pp 382-383

⁸¹ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

⁸² N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.

⁸³ D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024-5025.

⁸⁴ S. D. Dreher, P. G. Dormer, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9257-9259.

3.2. Addition [1,4] de type Michael

L'addition conjuguée d'acides boroniques (arylique ou vinylique) sur des cétones α,β -insaturées a été mise à jour par Miyaura en 1997.⁸⁵ Pour effectuer cette addition, il a eu recours à une catalyse avec un complexe de rhodium préparé à partir de $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ et d'une phosphine, la dppb (1,4-Bis(diphénylphosphino)butane) (Schéma 29). Le solvant utilisé est un mélange de solvant organique (DMF, MeOH, ou cyclohexane) et d'eau, le milieu réactionnel étant chauffé à 50°C pendant 16 heures. Ces conditions conduisent à des rendements compris entre 52 et 98%.

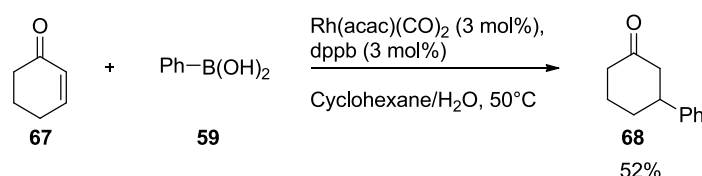


Schéma 29 : synthèse de la 3-phénylcyclohexanone par addition de type Michael

Un an plus tard, Hayashi et Miyaura reportent une version énantiosélective de cette réaction.⁸⁶ Un ligand chiral est utilisé, le (*S*)-BINAP, et le précurseur de rhodium est $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$. La température du milieu réactionnel est augmentée à 100°C, ce qui raccourcit les temps de réaction à 5 heures. Dans ces conditions réactionnelles les acides vinyboroniques conduisent également à de bons résultats. Les rendements sont compris entre 15 et 99%, alors que les excès énantiomériques sont excellents (91-99%) (Schéma 30).

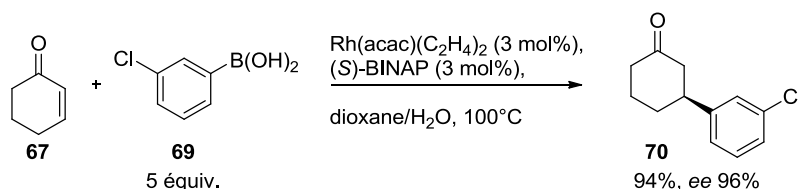


Schéma 30 : addition de type Michael énantiosélective

Le changement de précurseur de rhodium est crucial dans la version énantiosélective. En effet, avec le $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$, les excès énantiomériques obtenus sont faibles. Cela est dû à la formation incomplète du complexe de rhodium $\text{Rh}(\text{acac})((\text{S})\text{-BINAP})$, en raison de la forte coordination des ligands CO.

Depuis, de nombreux travaux ont été effectués, démontrant l'étendue de cette réaction et la large diversité de substrats utilisables. Les esters boroniques et les sels de trifluoroborates

⁸⁵ M. Saki, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.

⁸⁶ Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.

sont maintenant utilisés comme partenaire de couplage. Les esters, les phosphonates, les nitriles α,β -insaturés peuvent également être employés.

3.3. Réaction de type Petasis-Mannich

La réaction de type Petasis-Mannich est une réaction multicomposants qui permet de préparer des amines allyliques ou benzyliques par addition d'un acide vinylboronique (ou acide arylboronique) sur une imine générée *in situ* (Schéma 31).⁸⁷ Il s'agit donc d'une réaction de Mannich modifiée, dont les premiers travaux ont été initiés par Petasis en 1993.

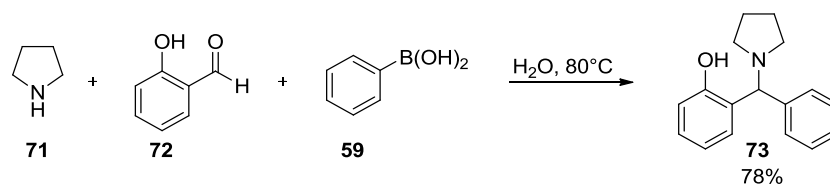


Schéma 31 : exemple de réaction de type Petasis-Mannich

Cette réaction est compatible avec des amines primaires et secondaires, des cétones ou aldéhydes (ou paraformaldéhyde). Les acides boroniques sont efficaces dans cette réaction, mais des esters boroniques et des sels de trifluoroborates peuvent également être utilisés.

La réaction de Petasis-Mannich est surtout utilisée pour la préparation d'acides aminés à partir de l'acide glyoxylique **76** (Schéma 32).⁸⁸

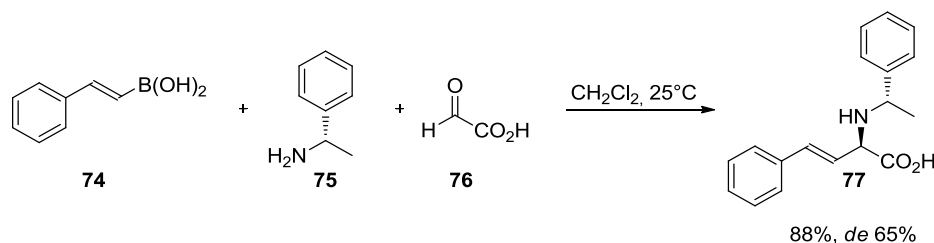


Schéma 32 : synthèse d'acide aminé par réaction de type Petasis-Mannich

3.4. Réactivité vis-à-vis des électrophiles

Depuis la fin des années 1990, les acides boroniques vinyliques et aryliques ont commencé à être utilisés dans les réactions d'additions. Ils peuvent servir à la formation d'alcools secondaires ou tertiaires par réaction avec des cétones et des aldéhydes. La réaction sur les carbonyles nécessite néanmoins une catalyse au rhodium pour être pleinement efficace.

⁸⁷ N. R. Candeias, L. F. Veiros, C. A. M. Afonso, P. M. P. Gois, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 12, 1859-1863.

⁸⁸ N. A. Petasis, I. A. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445-446.

Miyaura⁸⁹ décrit ainsi la formation d'un alcool tertiaire par réaction intramoléculaire en présence de $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ avec de très bons rendements (Schéma 33).

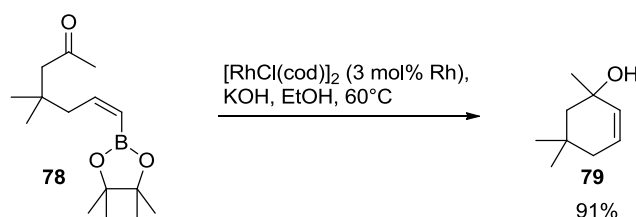


Schéma 33 : utilisation de cétone comme électrophile

Dans des conditions similaires,^{90,91} les anhydrides sont utilisés comme agents acétylants (Schéma 34). Une catalyse au palladium conduit également à la synthèse de cétones et dans ce cas l'acide boronique n'est pas utilisé en excès.^{92,93}

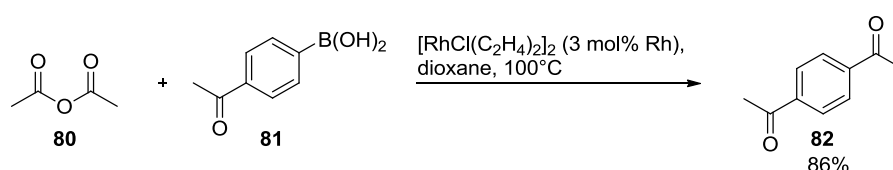


Schéma 34 : acétylation d'acide boronique par l'anhydride acétique

Cette méthode a pu être appliquée à la synthèse d'analogues de stéroïdes avec des rendements modestes (Schéma 35).⁹⁴

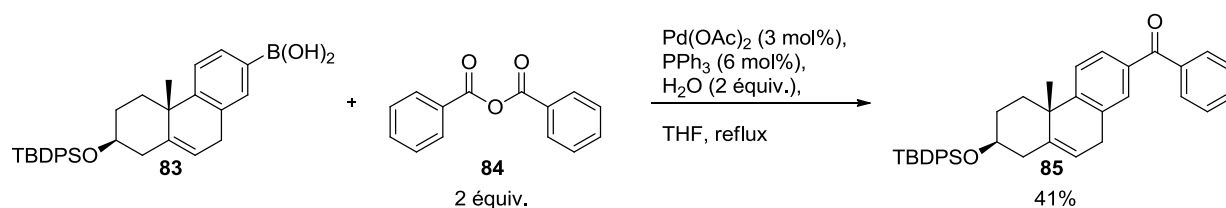


Schéma 35 : synthèse de stéroïde par acylation d'acide boronique

Liebeskind *et coll.*^{95,96} ont montré en 2007, que les thioesters pouvaient servir de partenaire pour l'acylation d'acides arylboroniques par catalyse au palladium et en présence d'un complexe de cuivre (Schéma 36). Le rôle de ce complexe est de couper la liaison C-S.

⁸⁹ A. Takezawa, K. Yamagushi, T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Synlett* **2002**, 1733-1735.

⁹⁰ C. G. Frost, K. J. Wadsworth, *Chem. Commun.* **2001**, 2316-2317.

⁹¹ K. Oguma, M. Miura, T. Satoh, M. Nomura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 648, 297-301.

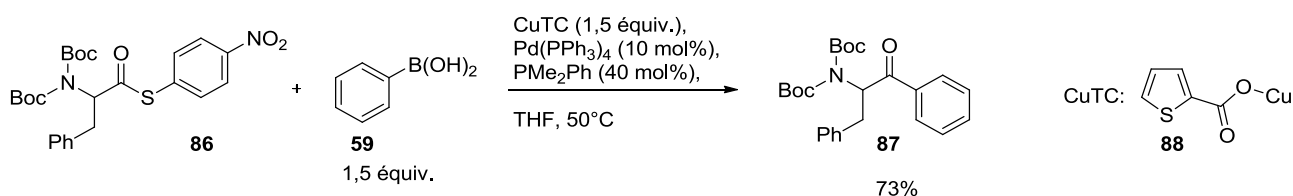
⁹² L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3458-3460.

⁹³ L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 19, 3254-3267.

⁹⁴ Y. Gan, T. A. Spencer, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5870-5875.

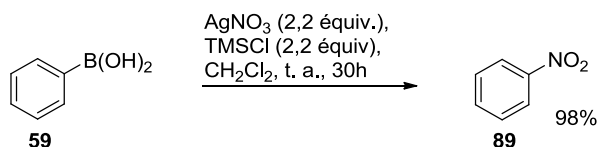
⁹⁵ H. Yang, H. Li, R. Wittenberg, M. Egi, W. Huang, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1132-1140.

⁹⁶ H. Prokopcova, O. C. Kappe *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3674-3676.

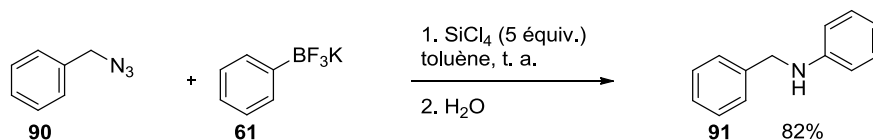


Il est également possible de former des liaisons C-N à partir de boroniques, soit par nitration électrophile,^{97,98} soit par addition sur un azoture.

Dans le cas de la nitration électrophile, l'espèce active nitronium ($(\text{CH}_3)_3\text{Si-O-NO}_2$) est formée *in situ* par réaction du nitrate d'ammonium ou d'argent sur le chlorure de triméthylsilane. La complexation de cette espèce active par le bore conduit à l'*ipso*-nitration. Les substrats étudiés comportant des groupements électroattracteurs conduisent à des rendements compris entre 45 et 98% en 30 heures de réaction à température ambiante (Schéma 37).



L'addition d'un trifluoroborate d'aryle⁹⁹ ou d'alkyle,^{100,101} sur un azoture conduit à la formation d'amines secondaires. Cette réaction se fait en présence d'un acide de Lewis. Le tétrachlorosilane conduit à de meilleurs résultats, à température ambiante (Schéma 38).



L'halogénéation électrophile de composés borés a été largement étudiée ces dernières années notamment pour le marquage isotopique.¹⁰² Les travaux d'halogénéation d'acide boronique remontent aux années 1950 où la réaction d'*ipso*-halodéboration d'acide

⁹⁷ G. K. S. Prakash, C. Panja, T. Mathew, V. Surampudi, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2205-2207.

⁹⁸ S. Salzbrunn, J. Simon, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Synlett* **2000**, *10*, 1485-1487

⁹⁹ D. N. Matteson, G. Y. Kim, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2153-2155.

¹⁰⁰ J. Pietruszka, G. Solduga, *Synlett* **2008**, *9*, 1349-1352.

¹⁰¹ G. A. Molander, J. Raushel, N. M. Ellis, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4304-4306.

¹⁰² (a) J.-H. Chun, S. Lu, Y.-S. Lee, V. W. Pike, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3332-3338. (b) T. E. Boothe, R. D. Finn, M. M. Vora, A. Emran, P. J. Kothari, *J. Labelled Comp. Rad.* **1985**, *22*, 1109-1122. (c) G. W. Kabalka, R. S. Varma, Y.-Z. Gai, R. M. Baldwin, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3843-3844.

arylboronique a pu être menée à bien par action de dibrome, de dichlore ou diiode aqueux en présence d'iodure de potassium.¹⁰³ L'étude cinétique¹⁰⁴ et mécanistique¹⁰⁵ menée par Kuivila explique que la réaction d'*ipso*-substitution implique l'affaiblissement de la liaison C-B par la formation d'un anion boronate (Schéma 39).

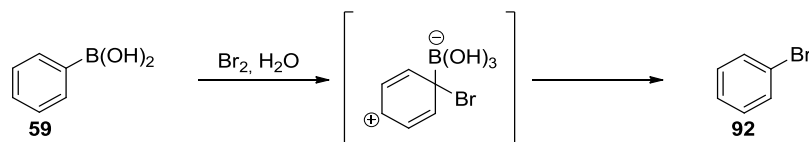


Schéma 39 : bromation par *ipso*-substitution d'un acide boronique

Ces conditions réactionnelles appliquées aux acides vinylboroniques conduisent à une inversion de la géométrie de la double liaison,¹⁰⁶ d'autre part, la réaction n'a pas lieu avec les acides alkylboroniques.

L'utilisation d'halosuccinimide pour l'halogénéation est plus récente et commence avec les travaux de Petasis, Olah et Prakash dans les années 1990.¹⁰⁷ Le *N*-iodosuccinimide (NIS) et le *N*-bromosuccinimide (NBS) convertissent respectivement les acides arylboroniques en iodures et bromures d'aryles avec de bons rendements compris entre 60 et 95%. La réaction se déroule à reflux de l'acétonitrile en présence de 1,5 équivalents de réactif halogéné. L'application de ces conditions aux esters d'arylboronates aboutit à des rendements modestes. Le *N*-chlorosuccinimide (NCS) présente une plus faible réactivité que le NBS et le NIS. Pour la chloration de dérivés aryliques, Hartwig¹⁰⁸ utilise une source de chlorure de cuivre (II). Cependant un large excès de cuivre est nécessaire pour obtenir un rendement de 60%. En 2010, Hynes *et coll.*¹⁰⁹ utilisent du NCS et une quantité catalytique de chlorure de cuivre (I) à reflux de l'acétonitrile obtenant ainsi de bonnes conversions (Schéma 40).

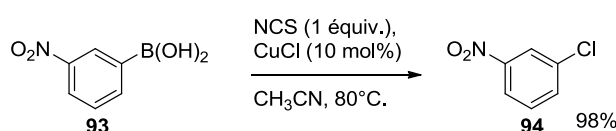


Schéma 40 : réaction de chloration par le NCS

¹⁰³ A. D. Ainley, F. Challenger, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2171-2180.

¹⁰⁴ H. G. Kuivila, E. K. Easterbrook, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4629-4632.

¹⁰⁵ H. G. Kuivila, A. R. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5068-5070.

¹⁰⁶ H. C. Brown, C. Subrahmanyam, T. Hamaoka, N. Ravindran, D. H. Bowman, S. Misumi, M. K. Unni, V. Somayaji, N. G. Bhat, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 6068-6075.

¹⁰⁷ C. Thiebes, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Synlett* **1998**, 141-142.

¹⁰⁸ J. M. Murphy, X. Liao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15434-15435.

¹⁰⁹ H. Wu, J. Hynes, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1192-1195.

Petasis et Zavialov¹¹⁰ ont développé une méthode efficace d'halogénéation d'acides vinylboroniques avec les *N*-halosuccinimides qui nécessite la présence de triéthylamine ce qui conduit à de bons rendements tout en conservant la stéréochimie.

La formation de liaison C-F peut également avoir lieu à partir d'acides boroniques. Ces conditions mises au point au laboratoire seront décrites après un rappel de la littérature concernant la fluoration électrophile.

4. FLUORATION ELECTROPHILE

Le nombre de molécules organiques fluorées a connu un essor depuis les dix dernières années.¹¹¹ Cet engouement vient des propriétés physico-chimiques que le fluor peut apporter.^{112,113} De nouvelles méthodes sont sans cesse développées pour introduire un atome de fluor sur des composés organiques et la fluoration électrophile en fait partie. En raison du danger lié à l'utilisation du HF et du F₂, de nouvelles sources de fluor électrophile et nucléophile ont été mises au point. Le premier réactif de fluoration électrophile, le fluoroxytrifluorométhane, a été développé par Barton *et coll.*¹¹⁴ Depuis, d'autres réactifs ont été développés comme le difluorure de xénon **96**,¹¹⁵ perchlorate de fluor **98**,¹¹⁶ le fluorure d'oxyde d'azote **100**,¹¹⁷ les fluoroammoniums **101-103**,¹¹⁸ et les fluorosulfonimides **104-107** (Figure 4).¹¹⁹

¹¹⁰ N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 567-570.

¹¹¹ J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor, CNRS Editions et EDP Sciences: Paris, **2005**.

¹¹² P. Jeschke, *Chem. Bio. Chem.* **2004**, 5, 570-589.

¹¹³ P. Kirsch, Modern Fluoroorganic Chemistry; Wiley: VCH, **2004**.

¹¹⁴ D. H. R. Barton, L. S. Godinho, R. H. Hesse, M. M. Pechet, *Chem. Commun.* **1968**, 804-806.

¹¹⁵ M. A. Tius, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6605-6634.

¹¹⁶ (a) D. H. R. Barton, A. K. Ganguly, R. H. Hesse, S. N. Loo, M. M. Pechet, *Chem. Commun.* **1968**, 806-808.

(b) C. J. Schack, K. O. Christe, *Inorg. Chem.* **1979**, 18, 2619-2620.

¹¹⁷ R. Schmutzler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 440-455.

¹¹⁸ T. Umemoto, K. Kawada, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4465-4468.

¹¹⁹ G. Resnati, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4925-4929.

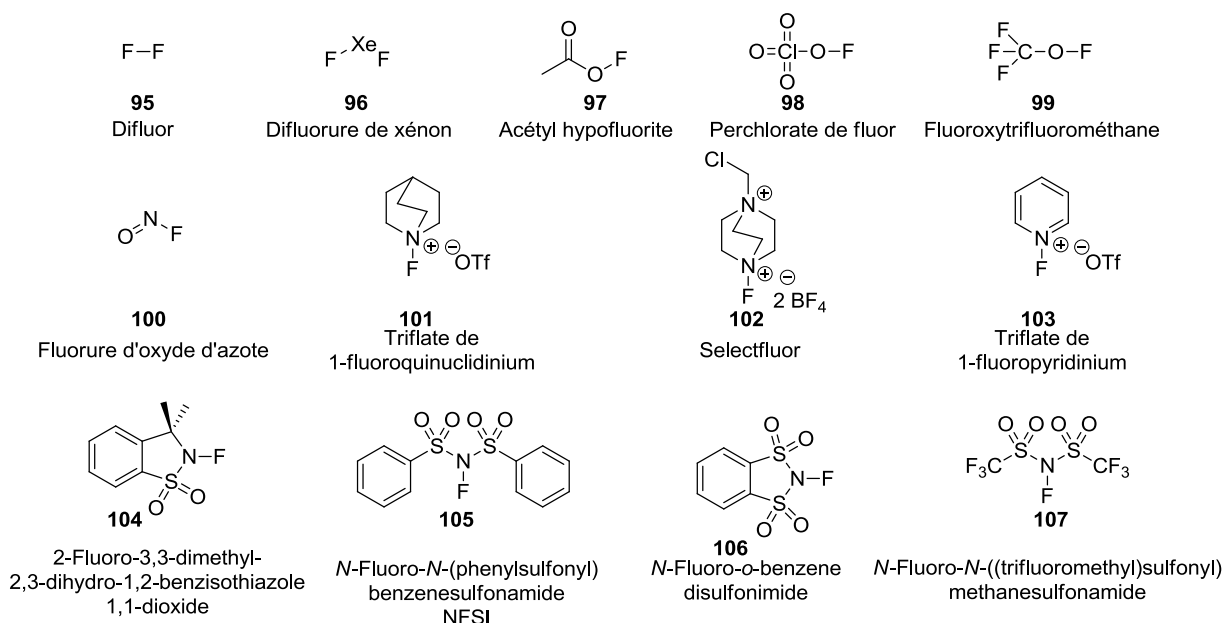


Figure 4 : différentes sources de fluor électrophile

La réactivité de ces sources de fluor électrophile en présence de divers nucléophiles ont fait l'objet de nombreuses études.

4.1. Fluoration électrophile d'énolates

La fluoration électrophile est largement utilisée pour former des α-fluorocarbonyles. L'atome de fluor est introduit par réaction sur un énolate formé *in situ* (Schéma 41)¹²⁰ ou sur un éther d'énol silylé (Schéma 42).¹²¹

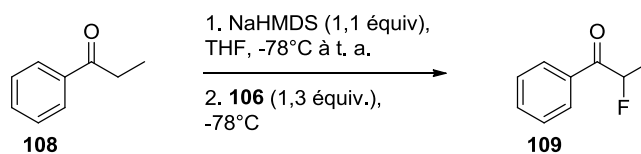


Schéma 41 : fluoration électrophile d'énolate

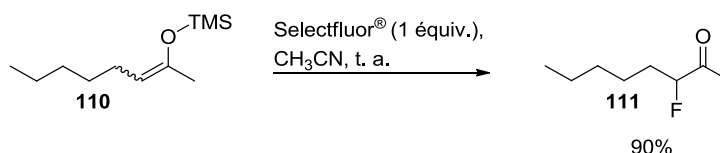


Schéma 42 : fluoration électrophile d'énol silylé

¹²⁰ F. A. Davis, W. Han, C. K. Murphy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4730-4737.

¹²¹ J. F. Okonya, M. C. Johnson, R. V. Hoffman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6409-6413.

La chiralité des α -fluorocarbonylés provient soit de l'utilisation d'un réactif chiral,¹²² soit en introduisant un ligand chiral. Les équipes de Davies,¹²³ Taylor,¹²⁴ Liotta¹²⁵ et Enders¹²⁶ ont développé des sources chirales de fluor électrophiles (Figure 5).^{127,128,129,130}

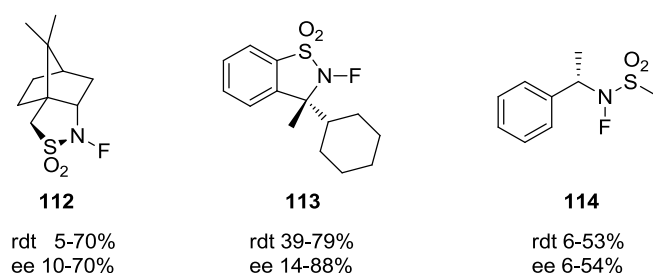


Figure 5 : sources chirales de fluor électrophile

Les ligands couramment utilisés sont des dérivés de la quinine¹³¹ et de la proline ainsi que des dérivés d'acides aminés (telle la phénylalanine). Le fluor est transféré sur l'azote du ligand chiral qui devient agent fluorant (Schéma 43).¹³²

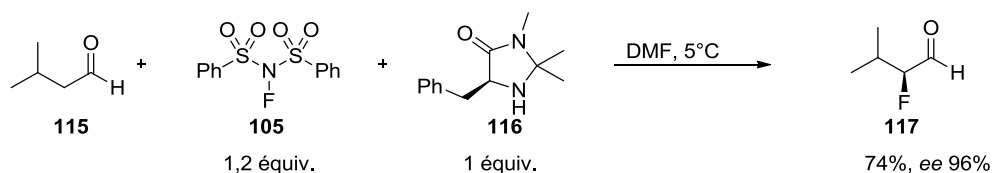


Schéma 43 : fluoration électrophile énantiosélective d'énolate

En 2000, Togni *et coll.*¹³³ proposent d'apporter la chiralité par l'utilisation d'un acide de Lewis chiral en quantité catalytique sur des α,β -cétoester (Schéma 44). En se complexant au carbonyle, le catalyseur favorise la formation de l'énol. L'encombrement stérique du complexe formé induit la chiralité lors de la fluoration.

¹²² K. Muniz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1653-1656.

¹²³ F. A. Davies, P. V. N. Kasu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6135-6138.

¹²⁴ S. D. Taylor, C. C. Kotoris, G. Hum, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12431-12477.

¹²⁵ J. J. McAtee, R. F. Schinazi, D. C. Liotta, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2161-2167.

¹²⁶ D. Enders, M. Potthoff, G. Raabe, J. Runsink, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2362-2364.

¹²⁷ E. Differding, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6087-6090.

¹²⁸ Y. Takeuchi, T. Suzuki, A. Satoh, T. Shiragami, N. Shibata, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5708-5711.

¹²⁹ Z. Liu, N. Shibata, Y. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7583-7587.

¹³⁰ Y. Takeuchi, A. Satoh, T. Suzuki, A. Kameda, M. Dohrin, T. Satoh, T. Koizumi, K. L. Kirk, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1085-1088.

¹³¹ D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699-3701.

¹³² D. D. Steiner, N. Mase, C. F. Barbas, III *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 3706-3710.

¹³³ L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4359-4362.

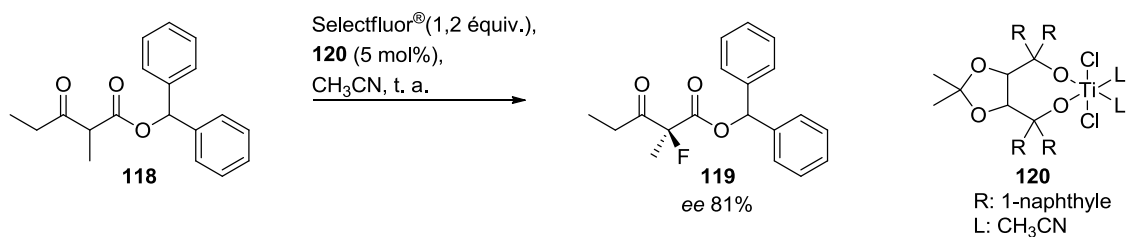


Schéma 44 : fluoration électrophile énantiosélective catalysée au titane d'énolate

4.1. Fluoration électrophile de doubles liaisons

Les alcènes réagissent facilement avec les électrophiles. Lal¹³⁴ et Zupan¹³⁵ ont montré que les 1,2-fluoroéthers, tel le composé **122**, peuvent être préparés à partir d'alcènes traités par le Selectfluor[®] et en présence d'un alcool (Schéma 45). Le carbocation formé lors de l'addition de F⁺, est attaqué par l'alcool. L'étude de cette réaction a mis en évidence la formation de composés 1,2-fluoroamides, 1,2-fluoroalcools et 1,2-difluorés avec respectivement un nitrile, de l'eau et un fluorure comme nucléophile.¹³⁶

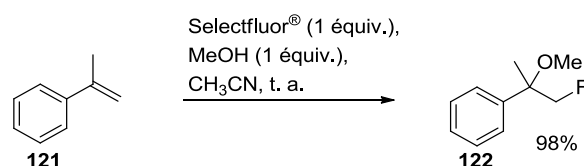


Schéma 45 : formation de 1,2-fluoroéther par fluoration électrophile de doubles liaisons

Cette réactivité particulière a été appliquée à la synthèse d'analogues de la daunomycinone (antibiotique) avec de bons rendements et l'utilisation de la version triflatée du Selectfluor[®] **125** (Schéma 46).¹³⁷

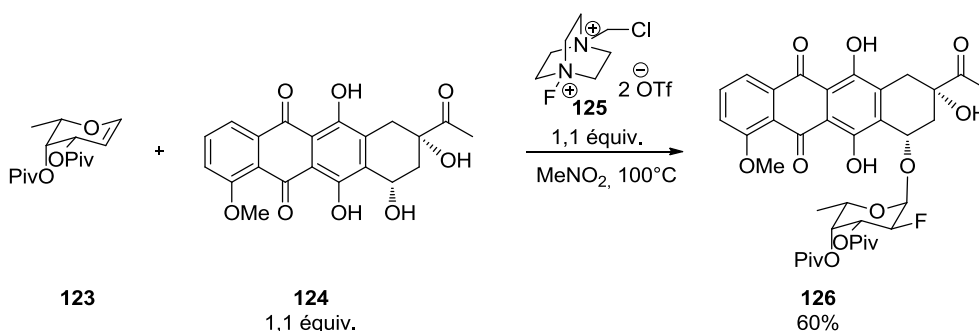


Schéma 46 : application en synthèse totale de la fluoration électrophile d'alcène

¹³⁴ G. S. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791-2796.

¹³⁵ S. Stavber, T. Sotler, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1105-1108.

¹³⁶ S. Stavber, T. Sotler, M. Zupan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 169-175.

¹³⁷ S. P. Vincent, M. D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264-5279.

4.2. Fluoration électrophile aromatique

La fluoration électrophile des substrats aromatiques peut se faire avec l'acétyl hypofluorite **97**,¹³⁸ le XeF₂,¹³⁹ le Selectfluor[®]¹⁴⁰ ou le NFSI **105**.¹⁴¹ Cependant, la fluoration d'aryles électroniquement enrichis conduit à des rendements modestes et à des mélanges d'isomères (Schéma 47), les cycles appauvris ne réagissant pas.

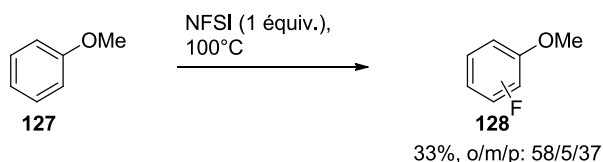


Schéma 47 : fluoration électrophile aromatique

Pour augmenter les conversions, il est souvent nécessaire d'utiliser le NFSI ou le Selectfluor[®] en large excès (20-50 équivalents) et à des températures élevées (100-150°C). Le coût des réactifs, les conditions drastiques et le manque de sélectivité limitent l'étendue de cette réaction.

Une alternative est d'effectuer une fluoration électrophile par *ipso*-substitution d'un composé organométallique. Ainsi des travaux très récents proposent de former un composé fluoré à partir de stannanes, de silanes, d'acides boroniques aryliques ou vinyliques et même à partir de magnésiens.

En 2010, les groupes de Beller¹⁴² et de Knochel¹⁴³ proposent simultanément la fluoration électrophile d'arylmagnésien. Beller utilise le sel de *N*-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium comme agent fluorant et effectue la réaction dans l'heptane ou le méthoxyperfluorobutane (MeOC₄F₉) à 0°C. Ces conditions offrent de très bons rendements pour les aryles électroniquement enrichis (Schéma 48).

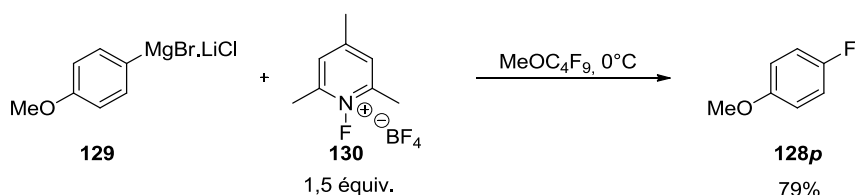


Schéma 48 : fluoration électrophile d'arylmagnésien

¹³⁸ G. W. M. Visser, B. W. v. Halteren, J. D. M. Herscheid, G. A. Brinkman, A. Hoekstra, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 10, 655-656.

¹³⁹ M. Zupan, J. Iskra, S. Stavber, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 878-880.

¹⁴⁰ G. W. Bluck, N. B. Carter, S. C. Smith, M. D. Turnbull, *J. Fluor. Chem.* **2004**, 125, 1873-1877.

¹⁴¹ E. Differding, H. Ofner, *Synlett* **1991**, 3, 187-189.

¹⁴² P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, 49, 2219-2222.

¹⁴³ S. Yamada, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, 49, 2215-2218.

Knochel utilise le NFSI comme source de fluor dans un mélange dichlorométhane-perfluorodécane à température ambiante. Ces conditions sont efficaces pour la fluoration d'hétérocycles comme les isoquinolines, les pyrroles, les pyridines, les benzo[*b*]thiophènes (Schéma 49) et les furanes.

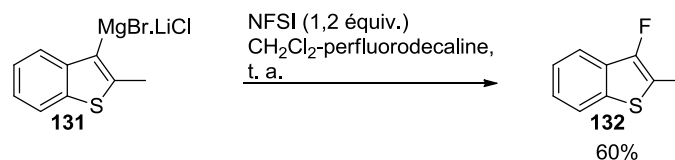


Schéma 49 : fluoration électrophile d'hétéroarylmagnésien

La fluoration d'arylsilanes électroniquement enrichis a été décrite avec du difluorure de xénon conduisant à des mélanges d'isomères (Schéma 50).¹⁴⁴ L'utilisation de Selectfluor[®] n'offre que de très faibles rendements et des temps réactionnels très longs.¹⁴⁵

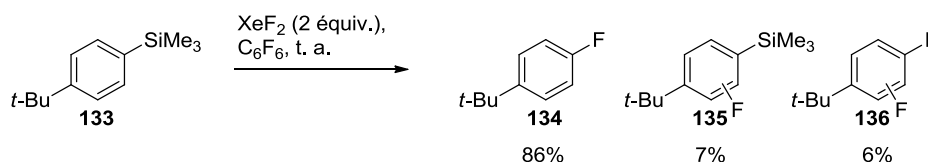


Schéma 50 : fluoration électrophile d'arylsilane

En 1997, Petasis, Olah et Prakash¹⁴⁶ proposent d'utiliser du Selectfluor[®] comme source de fluor électrophile pour la fluoration d'acides vinylboroniques. Cependant, le produit de protodéboronation étant trop important, ils se tournent alors vers l'utilisation de sels de trifluoroborates de potassium. Les rendements obtenus dans l'acétonitrile à température ambiante sont compris entre 65 et 90%, toutefois cette réaction conduit à l'isomérisation de la double liaison (Schéma 51).

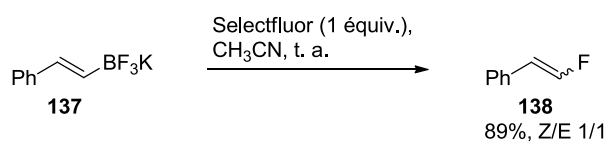


Schéma 51 : fluoration électrophile de sels de vinyltrifluoroborates de potassium

Très récemment, le groupe de Ritter a développé la fluoration d'acides arylboroniques par l'utilisation d'un complexe palladié et du Selectfluor[®] comme source de fluor.¹⁴⁷ Cette méthode est efficace avec une diversité de groupements fonctionnels. Néanmoins, le palladium est engagé stœchiométriquement. En 2009, ce même groupe produit des

¹⁴⁴ A. P. Lothian, C. A. Ramsden, *Synlett* **1993**, 10, 753-755.

¹⁴⁵ M. Tredwell, V. Gouverneur, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 26-32.

¹⁴⁶ N. A. Petasis, A. K. Yudin, I. A. Zavalov, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Synlett* **1997**, 606-608.

¹⁴⁷ T. Furuya, H. M. Kaiser, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5993.

fluoroarènes par utilisation de sels d'argent en présence de Selectfluor[®] et d'une base.¹⁴⁸ Cette réaction se déroule en deux étapes, la première est un échange métal-métal entre le sel d'argent et l'acide arylboronique suivi de la fluoration électrophile (Schéma 52). Les rendements obtenus sont compris entre 71 et 85% avec des cycles enrichis et appauvris.

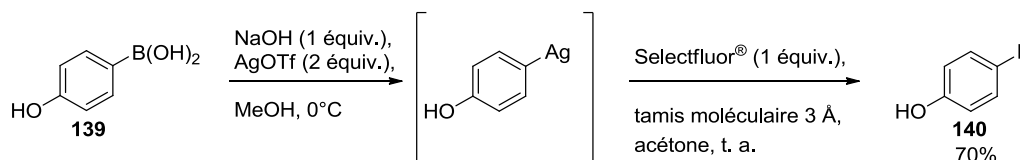


Schéma 52 : fluoration électrophile d'acide arylboronique en présence de sels d'argent

En 2011, Ritter *et coll.*¹⁴⁹ utilisent des conditions similaires pour la fluoration d'arylsilanes. Les rendements obtenus sont compris entre 60 et 90% avec des cycles électroniquement appauvris (Schéma 53).

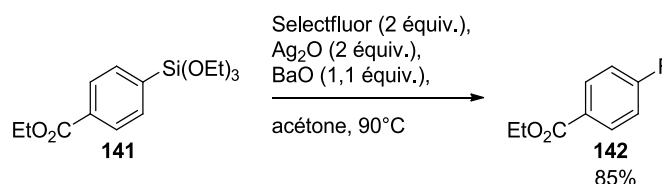


Schéma 53 : fluoration électrophile d'arylsilane en présence de sels d'argent

Les travaux de Ritter,^{148,149} Beller¹⁴² et Knochel¹⁴³ apparaissent comme une avancée majeure dans le domaine de la fluoration électrophile. Les méthodes développées sont applicables à de nombreux substrats et offrent des rendements élevés pour la préparation régiosélective de fluoroaryles. Toutefois, ces travaux sont apparus après la publication de nos résultats.

¹⁴⁸ T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860-2863.

¹⁴⁹ P. Tang, T. Ritter, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4449-4454.

5. RESULTATS ET DISCUSSION

5.1. Préparation des sels de trifluoroborates

Les dérivés borés apparaissent comme une alternative aux organomagnésiens, lithiens et stannanes. En effet, la forte réactivité de ces composés et la toxicité des stannanes, sont souvent contraignantes surtout pour l'utilisation de substrats comportant des fonctions sensibles. Dans ce contexte, nous avons choisi d'étudier la réactivité des acides boroniques. De nombreux acides arylboroniques sont commerciaux. Toutefois, les acides alkylboroniques et les sels de trifluoroborates de potassium correspondants sont rares et très coûteux. Nous avons donc préparé différents sels de trifluoroborates de potassium.

Les composés benzyliques **1**, **144**, et **148** (Tableau 1) sont préparés par hydroboration de styrène selon les conditions de Crudden.⁵⁸ Les conditions font appel à du catécholborane, du $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, et du dppp comme ligand. Le solvant doit être désoxygéné au préalable afin d'éviter l'oxydation du styrène en alcool benzylique. L'ester de catéchol est ensuite transestérifié par un ajout de pinacol dans le milieu réactionnel. Une analyse RMN ^1H de l'ester de pinacol permet de déterminer la régiosélectivité du produit formé (ramifié/linéaire >95/5). L'ester de pinacol est ensuite traité par une solution aqueuse de KHF_2 pour obtenir le sel de trifluoroborate de potassium.







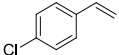
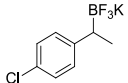
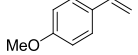
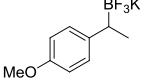
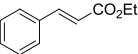
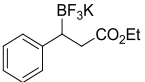
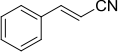
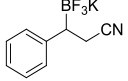

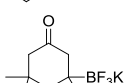
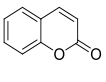
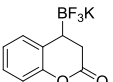
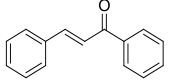
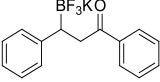


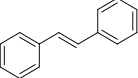
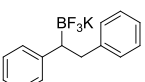
L'utilisation du (*R*)-BINAP, au lieu de la dppp, permet d'obtenir le composé (**R**)-**1** avec un excès énantiomérique de 70%. Celui-ci est déterminé avant et après le traitement au KHF_2 , par GC-chirale de l'alcool benzylique, celui-ci étant obtenu par oxydation à l'eau oxygénée de l'ester du pinacol et du sel de trifluoroborate. Les deux excès énantiomériques mesurés sont similaires. La réaction est réalisée à température ambiante, ce qui explique la différence d'excès énantiomérique que Crudden *et coll.*⁵⁸ obtiennent (*ee* 92%). Cependant, lorsque la réaction est réalisée à -40°C comme le font les auteurs de la publication, aucune conversion n'est observée.

Pour des raisons de coût, une nouvelle voie de synthèse du composé **1** a été explorée. Ainsi, celui-ci peut être préparé par une catalyse au cuivre, avec un rendement isolé de 80% en deux étapes (entrée 3).⁶⁰

Les composés **148** et **149** ont été préparés par addition [1,4] du diborylpinacolate sur le cinnamate d'éthyle et le cinnamitrile. Cette réaction a lieu en présence d'une quantité catalytique de cuivre.⁶⁴ Les rendements obtenus sont similaires à ceux de la littérature (respectivement 93% et 92%), et la conversion en sels de trifluoroborates conduit à des rendements satisfaisants de 78 et 74%. L'encombrement stérique de l'isophorone empêche

l'addition du pinacolborane (entrée 8). La coumarine montre une faible réactivité vis-à-vis de l'addition [1,4], la conversion est inférieure à 10% après 10 jours de réaction (entrée 9). D'autres conditions, toujours catalysées au cuivre³¹ ont été employées sans aboutir à la formation des produits désirés.

Tableau 1 : préparation de sels de trifluoroborates de potassium

Entrée	Substrat		Produit		Rendement
1		47		1	75% ^a
2		47		1-(R)	ee 70% ^b
3		47		1	80% ^c
4		143		144	95% ^a
5		145		146	80% ^a
6		147		148	72% ^d
7		53		149	68% ^d
8		150		151	- ^d
9		152		153	- ^d
10		154		155	- ^e
11		156		157	- ^e
12		158		159	- ^f

^a Catécholborane (1,2 équiv.), [Rh(cod)₂]BF₄ (2 mol%), dppp (2 mol%), THF, Ar, t.a., 12h puis pinacol (2 équiv.) 24h. KHF₂ (5,5 équiv.), H₂O, MeOH, 15h, t.a.

^b Catécholborane (1,2 équiv.), [Rh(cod)₂]BF₄ (2 mol%), (R)-BINAP (2 mol%), THF, Ar, t.a., 12h puis pinacol (2 équiv.) 24h. KHF₂ (5,5 équiv.), H₂O, MeOH, 15h, t.a.

^c Pinacolborane (1,2 équiv.), CuCl (5 mol%), KO^t-Bu (6 mol%), dppbz (5 mol%), toluène, 60°C, 15h. KHF₂ (5,5 équiv.), H₂O, MeOH, 15h, t.a.

^d B₂pin₂ (1,1 équiv.), CuCl (3 mol%), NaO^t-Bu (0,9 équiv.), DPE-Phos (3 mol%), MeOH (4 équiv.), THF, Ar, t.a., 48h. KHF₂ (5,5 équiv.), H₂O, MeOH, 15h, t.a.

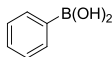
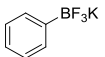
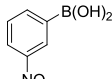
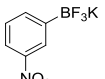
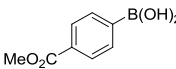
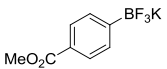
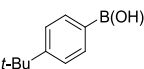
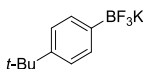


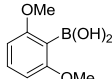
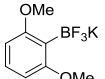
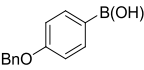
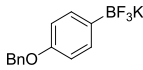
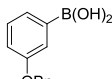
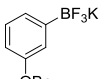
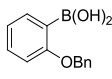
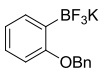
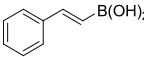
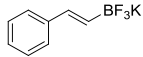
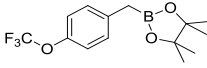
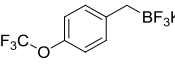
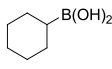
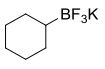
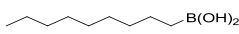
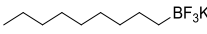
^e Catécholborane (1,1 équiv.), Ar, 100°C, 48h. KHF₂ (5,5 équiv.), H₂O, MeOH, 15h, t.a.

^f B₂pin₂ (1,1 équiv.), KOAc (1,1 équiv.), CuCl (1,1 équiv.), LiCl (1,1 équiv.), DMF, Ar, 50°C, 20h.³¹ KHF₂ (5,5 équiv.), H₂O, MeOH, 15h, t.a.

Des conditions d'hydroboration classique, au pinacol borane, catécholborane et 9-BBN, ont été appliquées au stilbène et à l'indène, cependant les efforts sont restés vains, aucune conversion n'est observée (entrées 11 et 12).

Les acides boroniques commerciaux ont été convertis en sels de trifluoroborates correspondants par traitement au KHF_2 aqueux. Ce traitement conduit à de très bons rendements (Tableau 2).

Tableau 2 : préparation de sels de trifluoroborates de potassium à partir d'acides boroniques commerciaux

Entrée	Substrat		Produit		Rendement
1		59		61	98%
2		93		160	97%
3		161		162	85
4		163		164	68%
5		165		166	95%
6		167		168	99%
7		169		170	92%
8		171		172	95%
9		173		174	85%
10		74		137	95%
11		175		176	86%
12		177		178	79%
13		179		180	67%

Conditions : RB(OH)_2 (1 équiv.), KHF_2 4,5 M (5,5 équiv.), MeOH, t.a., 30 min.

5.2. Réaction de Suzuki-Miyaura

A l'origine de ce travail, l'accès à des dérivés boroniques chiraux laissait entrevoir la possibilité de former des liaisons C-C sans perte de cette chiralité. Nous nous sommes donc intéressés au transfert de chiralité lors d'un couplage croisé de Suzuki-Miyaura (Schéma 54).

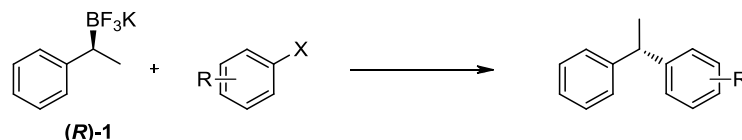


Schéma 54 : couplage croisé de Suzuki-Miyaura énantiosélectif

La première difficulté est d'obtenir le produit de couplage entre le composé **1** et l'halogénure d'aryle. Pour le couplage du sel de cyclopropyltrifluoroborate de potassium, Deng *et coll.*¹⁵⁰ montrent que trois systèmes catalytiques sont efficaces et que la 4-bromoacétophénone est un partenaire de choix. Ces travaux nous ont servi de point de départ, et le système étudié est le suivant (Schéma 55).

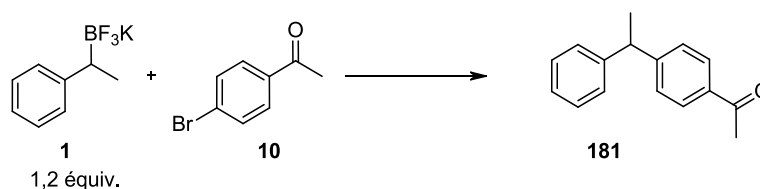


Schéma 55 : réaction témoin pour le couplage croisé de Suzuki-Miyaura

En appliquant ces conditions (Tableau 3), nous avons observé par analyses GC-MS, la formation du produit désiré **181** et de quatre sous-produits **182**, **183**, **184** et **185** (Figure 6).

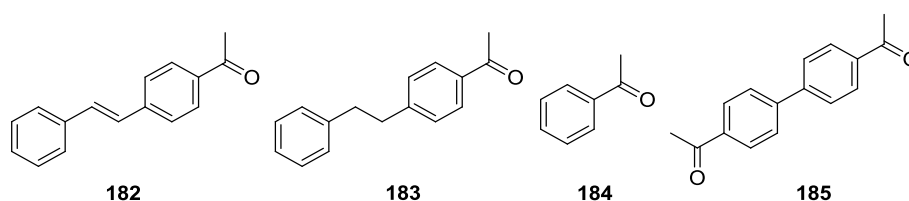


Figure 6 : sous-produits observés lors de la réaction de Suzuki

Le meilleur rendement (41%) est obtenu en présence de tétrakis(triphénylphosphine) de palladium et de phosphate de potassium. De plus, dans ces conditions la conversion est totale. Cependant, une grande proportion d'acétophénone est obtenue ainsi que le composé **183**. La formation de l'acétophénone est le résultat de la réduction du bromure d'aryle tandis que le produit **183** est formé par β -H élimination/addition. Molander *et coll.*⁸⁴ ont observé la migration du bore lors du couplage de Suzuki sur des alkylboranes.

¹⁵⁰ G. H. Fang, Z. J. Yan, M. Z. Deng, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 357-360.

Tableau 3 : Conditions étudiées pour la réaction de Suzuki

Entrée	Conditions	Produits observés (%)					
		10	181	182	183	184	185
1	Pd(PPh ₃) ₄ (2 mol%), K ₃ PO ₄ (3 équiv.), toluène/H ₂ O 3/1, reflux, 20h	0	41	6	25	25	3
2	Pd(dppf)Cl ₂ (2 mol%), Cs ₂ CO ₃ (3 équiv.), THF/H ₂ O 3/1, reflux, 20h	13	17	23	32	14	1
3	Pd(OAc) ₂ (2 mol%), 2-biphényldicyclohexyl-phosphine, K ₃ PO ₄ (3 équiv.), toluène/H ₂ O 3/1, reflux, 20h	0	17	9	37	37	0

En appliquant ces conditions à l'ester pinacolique seul la réduction de l'halogénure d'aryle est détectée par analyse GC-MS, l'ester pinacolique n'ayant pas réagi.

Après ces premiers résultats, nous avons optimisé les conditions offrant le meilleur rendement GC-MS, afin de réduire la formation de produits secondaires. Pour cela, nous avons étudié l'influence du solvant, de la base, du ligand, de l'ajout d'additifs et de l'halogénure d'aryle.

5.2.1. *Influence du solvant*

Dans les conditions optimales, trois solvants ont été testés (DMF, NMP et THF) sans amélioration. De plus, le produit de couplage n'est pas observé et de nouveaux sous-produits qui n'ont pas pu être caractérisés sont formés.

5.2.2. *Influence de la base*

La nature de la base a été étudiée, ainsi six bases organiques et minérales ont été testées: KOAc, LiOH, Cs₂CO₃, CsF, KO^t-Bu, et NEt₃.

Pour chacune de ces bases, la conversion est faible, entre 0 et 56%. De plus le produit majoritaire est le produit d'homocouplage **185**.

La transmétallation du dérivé boré n'a pas lieu, il semblerait que ces différentes bases n'activent pas l'alkylboré.

5.2.3. *Influence du catalyseur*

Différents catalyseurs ont été testés : Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, Pd(MeCN)₂Cl₂, sans apporter d'amélioration.

La quantité de catalyseur introduite influence la réaction. En effet lorsque 5 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sont introduits, le produit **182** est majoritaire. Dans le cas, où 0,5 mol% de catalyseur sont utilisés, la réaction est plus lente (conversion totale au bout de 40 heures) cependant le produit de couplage est obtenu avec 44% de rendement. Le sous-produit majoritaire est l'acétophénone résultant de la déhalogénéation.

5.2.4. *Influence de l'additif*

Il semble que l'étape limitante de la réaction soit l'élimination réductrice. Cette dernière étant en compétition avec la β -H élimination, c'est pourquoi nous observons une quantité importante de produit **182**. Nous avons donc testé différents additifs afin de la favoriser.

La bis(diphényl)propylphosphine (dppp) a été utilisée afin d'augmenter l'encombrement stérique du complexe intermédiaire et ainsi favoriser l'élimination réductrice au détriment de la β -H élimination. Cependant, l'analyse GC montre que le produit majoritaire est le produit **182**.

Les sels d'argent sont connus pour favoriser l'étape de transmétallation, ce qui permet de réduire les réactions de réduction et de dimérisation des halogénures d'aryles.¹⁵¹ Le sel d' AgSbF_6 a été utilisé. Cependant, le rendement n'a pas été amélioré, les produits **182** et **183** étant majoritaires.

5.2.5. *Influence de l'halogénure d'aryle*

Nous avons voulu vérifier si ce couplage ne dépendait pas du substrat étudié, ainsi différents bromures d'aryles ont été étudiés (Figure 7).

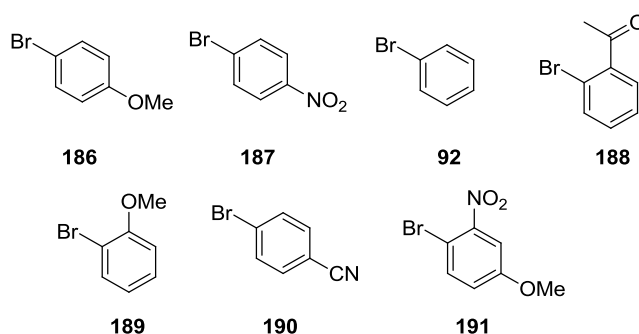


Figure 7 : bromures d'aryles étudiés lors de l'optimisation

Le 4-bromoanisole **186**, conduit à une faible conversion, et le produit majoritaire est le dimère. Avec le 4-bromonitrobenzène **187**, la conversion est faible, car la réaction est très

¹⁵¹ (a) J. Uenishi, J. M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756-4758.
 (b) K. Hirabayashi, J. Kawashima, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299-301.


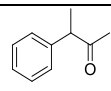

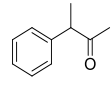

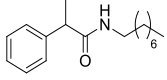

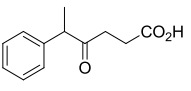
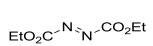
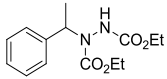

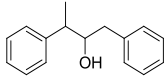
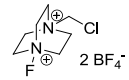
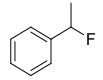
lente. Pour le 4-bromo-3-nitroanisole **191**, la réaction est lente ce qui donne beaucoup de réduction de l'halogénure mais nous n'observons pas le produit **182**. La 2-bromoacétophénone **188** ne réagit pas, cela est certainement dû à l'encombrement stérique. Le 2-bromoanisole **189** donne majoritairement du produit de réduction et le produit **182**. Avec le 4-cyanobromobenzène **190**, nous obtenons majoritairement le produit de dimérisation du bromure d'aryle mais également une forte proportion de l'alcène **182**. Dans le cas du bromobenzène, nous observons une faible conversion et le produit majoritairement formé est le résultat de la dimérisation. Nous avons également travaillé sur des sels de diazoniums et des triflates d'aryles mais seule la dégradation des réactifs est observée.

Pendant notre étude sur l'arylation énantiosélective, Crudden *et coll.*⁸³ ont publié des travaux similaires conduisant à de bons rendements et une très bonne énantiosélectivité. Nos différentes tentatives d'optimisation ont été infructueuses. Nous avons donc choisi d'orienter nos recherches sur la réactivité des dérivés alkylborés vis-à-vis des électrophiles.

5.3. Réaction d'addition nucléophile de boroniques sans catalyseur

La littérature rapporte l'utilisation des acides aryloxyboroniques ou vinylboroniques comme source de nucléophile. Les dérivés alkylborés ne sont que très rarement utilisés à l'heure actuelle. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la nature nucléophile de ces composés. Le 1-phényléthyltrifluoroborate de potassium **1** a servi de substrat modèle. Nous avons donc utilisé différents partenaires électrophiles dont une liste non exhaustive est regroupée dans le Tableau 4. Pour chacun d'entre eux, nous avons utilisé différentes conditions. La nature du solvant a été modifiée (CH_2Cl_2 , CH_3CN , DMF, THF), ainsi que la température (température ambiante, 60°C et 90°C), les proportions de chacun des réactifs et la présence d'un acide de Lewis ou d'un catalyseur (Fe, Cu, Pd, Rh). Dans les meilleurs cas, le produit désiré a été observé à l'état de traces par analyse GC (<10%), jusqu'à l'obtention de mélange complexe. Le Selectfluor[®] a cependant permis d'obtenir le composé fluoré correspondant avec un rendement de 24%, mais contenant également des sous-produits. Nous nous sommes donc tournés vers la fluoration électrophile d'organotrifluoroborate de potassium.

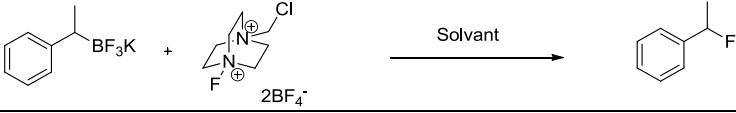
Tableau 4 : essais avec différents électrophiles

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{BF}_3\text{K} + \text{E}^\oplus \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{E}$					
Entrée	Electrophile		Produit		Résultat
1		192		193	Traces
2		80		193	Traces
3		194		195	Mélange complexe
4		196		197	-
5		198		199	Mélange complexe
6		200		201	-
7		102		202	24%

5.4. Mise au point de la réaction de fluoration électrophile

Le fluor électrophile fourni par le Selectfluor[®] a montré une réactivité intéressante (Tableau 4). En effet, lorsque le sel de trifluoroborate **1** est mis en solution dans l'acétonitrile en présence d'un équivalent de ce réactif, le 1-fluoroéthylbenzène **202** est obtenu avec un rendement GC de 24% après 24 heures de réaction à température ambiante. Les sous-produits observés sont le 1-phényléthanol, l'acétophénone et la *N*-(1-phényléthyl)acétamide. Ceux-ci sont formés par oxydation du produit de départ par l'oxygène présent dans le solvant et par réaction sur le solvant. Pour remédier à la formation de ces sous-produits, les solvants sont anhydres et désoxygénés par freeze-pumping avant chaque utilisation. Les rendements obtenus avec le DMF et le THF sont faibles. Lors de ces essais, l'éthylbenzène, produit issu de la réduction de la liaison C-B, est majoritaire. Dans l'acétonitrile désoxygéné aucun des sous-produits n'est détecté, le rendement GC-MS est supérieur à 95%.

Tableau 5 : effet du solvant lors de la fluoration électrophile



Entrée	Solvant	Rendement GC-MS
1	Acétonitrile	24%
2	Acétonitrile anhydre et désoxygéné	>95%
3	DMF anhydre et désoxygéné	28%
4	THF anhydre et désoxygéné	13%


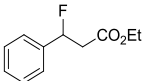
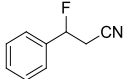
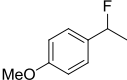
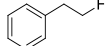
Conditions : RBF₃K (1 mmol), Selectfluor[®] (1 mmol), solvant (5mL), t.a., 24h

5.1. Fluoration électrophile de benzyltrifluoroborate de potassium

A ce jour la fluoration en position benzylique se fait essentiellement par substitution nucléophile d'un alcool ou d'un halogénure par le DAST, ou par addition sur une double liaison. Il n'existe pas d'exemple de fluoration électrophile pour les composés fluorés en position benzylique.

Les conditions réactionnelles mises au point ont été appliquées à différents sels de benzyltrifluoroborates de potassium. La présence d'un groupement électroattracteur sur la chaîne alkyle conduit à des rendements variables (Tableau 6, entrées 2 et 3). Le sel de trifluoroborate **146** ne conduit pas à la formation du composé fluoré **205**, mais au produit de réduction (entrée 4).

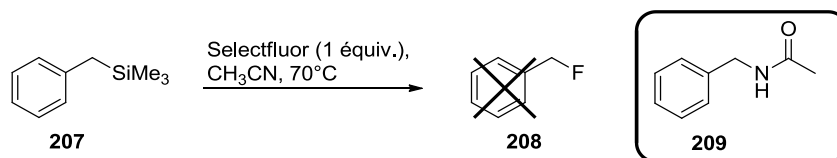
Tableau 6 : fluoration électrophile d'alkyltrifluoroborate de potassium

Entrée	Produit	Rdt
1		202 95
2		203 55
3		204 90
4		205 -
5		206 -

Conditions : RBF₃K (1 mmol), Selectfluor[®] (1 mmol), CH₃CN (5mL), t. a., 24h

Un alkyltrifluoroborate de potassium a été engagé dans ces conditions réactionnelles, conduisant uniquement à l'éthylbenzène (entrée 5).

Les conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées au benzyltriméthylsilane **207**, afin de vérifier l'étendue de cette réaction. Malgré une conversion complète après 24 heures de réaction à 70°C, un seul composé est formé, il s'agit du benzylacétamide **209**.

Schéma 56 : formation du benzylacétamide en présence de Selectfluor[®]

Ce produit est formé par réaction du benzyltriméthylsilane sur le solvant.

5.2. Fluoration électrophile d'acide arylboronique et d'aryltrifluoroborate de potassium

Les conditions réactionnelles mises au point ont, également, été appliquées à différents acides boroniques et sels de trifluoroborates. Les résultats sont réunis dans le Tableau 7. Les cycles aromatiques comportant des groupements électrodonneurs permettent d'obtenir des rendements convenables (entrées 1, 2 et 3).

Tableau 7 : fluoration électrophile d'aryltrifluoroborate de potassium

Entrée	Produit	Rdt à partir d'acide boronique	Rdt à partir de sel de trifluoroborate de potassium	
1		210	45	70
2		211	75	53
3		212	90	79
4		213	95	-
5		214	0	0
6		215	66	80
7		216	0	0
8		217	0	0

Conditions : RBF₃K (1 mmol), Selectfluor[®] (1 mmol), CH₃CN (5mL), t. a., 24h

La présence de groupements électrodonneurs sur le noyau favorise la substitution électrophile. Par comparaison, les noyaux électroniquement appauvris conduisent à la réduction de la liaison C-B et non à la fluoration (entrées 7 et 8). Pour valider nos observations, nous avons étudié la réactivité d'une série de benzyloxyphényliques. Comme attendu, le sel **169**, le moins encombré, conduit à la meilleure conversion proche de 95% en composé fluoré **213** (entrée 4). L'isomère ortho est converti en composé fluoré avec un rendement de 66% pour l'acide boronique **171** et de 80% pour le sel **172** (entrée 6). Enfin le composé méta **215** n'est pas obtenu à partir de l'acide **173** et du sel **174** (entrée 5). Le groupement nitro en position méta et l'ester en position para désactivent le cycle aromatique. La fluoration n'a pas lieu pour ces deux substrats (entrées 7 et 8).

5.3. Fluoration électrophile de vinyltrifluoroborate de potassium

Le vinyltrifluoroborate de potassium en présence de Selectfluor[®] conduit au composé fluoré correspondant avec un rendement de 94%. Cependant, le composé de départ avait une configuration E alors que le produit obtenu est un mélange d'isomères (Schéma 57).

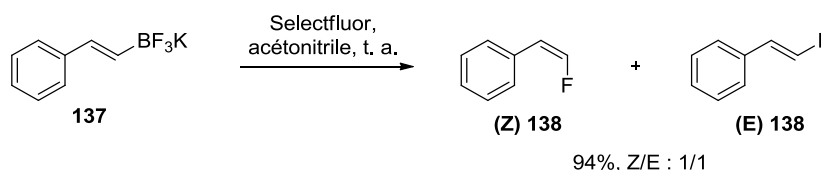


Schéma 57 : fluoration électrophile du styryltrifluoroborate de potassium

Dans la littérature, la fluoration électrophile d'alcène par le Selectfluor[®] en présence d'acétonitrile conduit à la formation de 1,2-fluoroamide. Dans nos conditions opératoires, aucun sous-produit n'est observé avec le vinyltrifluoroborate de potassium.

5.4. Version énantiosélective

Pour accéder à des composés chiraux porteurs d'un fluor, le sel de 1-phényléthyltrifluoroborate enrichi (**R**)-**1** a été préparé. Dans les mêmes conditions opératoires, nous avons observé la racémisation du produit de départ, sans influence sur le rendement de 95% (Schéma 58).

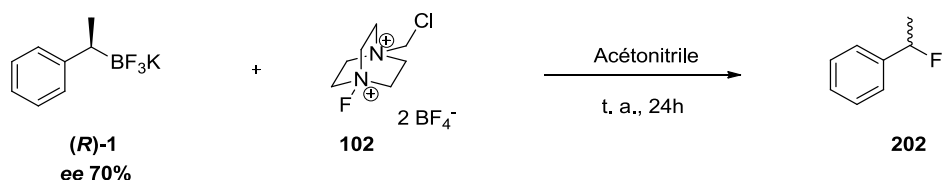


Schéma 58 : fluoration électrophile énantiosélective

En s'inspirant des travaux de Cahard¹³¹ et Takeuchi,¹⁵² le sel racémique a été mis en réaction avec le Selectfluor[®] en présence de quinine permettant un transfert de chiralité. Les conditions usuelles impliquent une forte dilution et une température de -40°C . En appliquant ces modifications, la formation du composé fluoré n'a pas été observée (Schéma 59).

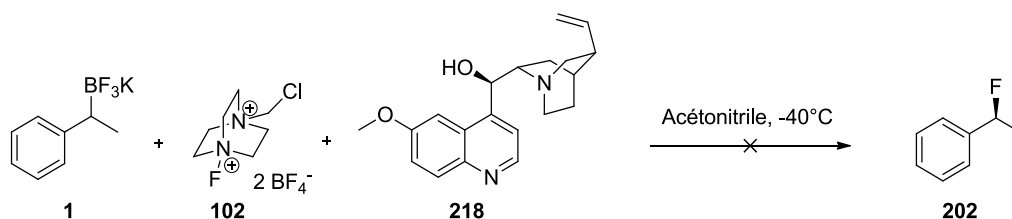


Schéma 59 : fluoration électrophile énantiosélective en présence de quinine

De même, en conservant la concentration optimale ($0,2 \text{ mol.L}^{-1}$), sans quinine et à -40°C , le produit fluoré n'est pas observé. La fluoration ne peut pas être réalisée à basse température.

6. CONCLUSION

Les travaux sur le couplage croisé de Suzuki-Miyaura entre un dérivé alkylboré et un halogénure d'aryle n'ont abouti qu'à de très faibles rendements. Suite aux travaux publiés par le groupe de Crudden lors de l'optimisation des conditions, nous avons choisi de réorienter nos recherches. Pour cela, nous nous sommes intéressés au caractère nucléophile des composés organoborés. Les différents essais préliminaires ont montré des résultats prometteurs pour accéder à des composés fluorés.

Nous avons donc mis au point une méthode de fluoration électrophile régiosélective ne nécessitant pas l'utilisation d'un catalyseur et se déroulant à température ambiante. Notre méthode souffre néanmoins de certaines limitations, elle offre de bons rendements exclusivement avec des groupements électrodonneurs pour les composés arylés. Cependant, des composés fluorés en position benzylique peuvent également être formés dans les mêmes conditions ce qui n'est actuellement pas décrit en fluoration électrophile. Depuis nos travaux, de nombreux articles publiés par le groupe de Beller, Ritter et Knochel, montrent l'utilisation

¹⁵² N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728-10729.

des organomagnésiens ou des acides boroniques. Ces derniers nécessitent une activation par des quantités stœchiométriques de sels d'argents pour offrir de bons résultats. Toutefois, l'accès à des composés fluorés chiraux reste un challenge important.

7. PARTIE EXPERIMENTALE

Informations générales

Les produits commerciaux ainsi que les solvants anhydres commerciaux proviennent des entreprises Acros, Aldrich, Alfa aesar et Fluka, et sont utilisés sans purification. Les réactions sont conduites sous atmosphère d'argon, en utilisant un montage à rampe vide/argon, dans de la verrerie préalablement séchée. La température ambiante se situe entre 20 et 25°C. Les évaporations sont réalisées sous pression réduite, à des températures inférieures à 50°C, sauf indications contraires. Les purifications sur colonnes chromatographiques sont réalisées sous pression positive d'air, avec de la silice Merck de granulométrie 40-63 μm ; les solvants d'éluion sont indiqués en rapport de volume. Le suivi des purifications et des réactions se fait par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice 60 F254 Merck et révélée sous UV. Les rendements sont exprimés en pourcentages molaires (%) par rapport au produit de départ.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils BRUKER ALS 300, DRX 300 et DRX 400. Dans tous les cas, le solvant est précisé lors de la description des spectres. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ (ppm) relativement au solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 7,26 ppm pour la RMN ^1H et δ 77,16 ppm pour la RMN ^{13}C ; $\text{DMSO}-d_6$: δ 2,50 ppm pour la RMN ^1H et δ 39,52 ppm pour la RMN ^{13}C) ; les constantes de couplage (J) sont données en Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (massif complexe ou multiplet), br (singulet large). La multiplicité des carbones a été déterminée par expérience DEPT 135. Les abréviations suivantes sont utilisées pour désigner les pics : Cq (carbone quaternaire), CH (carbone tertiaire), CH_2 (carbone secondaire), CH_3 (carbone primaire). Pour les analyses RMN ^{13}C des dérivés borés, les carbones portant l'atome de bore apparaissent comme des bandes larges, souvent inférieures aux limites de détection.¹⁵³

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un spectromètre IR Nicolet iS10. Les acquisitions ont été faites en transmittance. Les bandes d'absorption sont données en nombre d'onde en unité cm^{-1} .

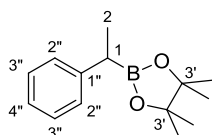
Les spectrogrammes de masse ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Focus DSQ ThermoElectron pour les GC-MS, un spectromètre ThermoFinnigan MAT 95 XL (ionisation

¹⁵³ R. A. Oliveira, R. O. Silva, G. A. Molander, P. H. Menezes, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 873-878.

par impact électronique, ionisation chimique et LSIMS) pour les mesures de hautes résolutions.

Les températures de fusion, comprises entre 50 et 250 °C, sont mesurées sur un appareil numérique : Stuart SMP 10

Representative procedure for hydroboration of styrene derivatives using $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$:



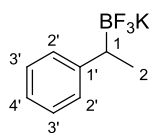
Pinacol(1-phenylethyl)boronate (**50**)

In a 250 mL round-bottomed flask, under argon, $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (394 mg, 0.97 mmol) and dppp (481 mg, 1.17 mmol) were suspended in anhydrous and deoxygenated THF (75 mL). The suspension was stirred at room temperature until a homogeneous orange solution was obtained (10 min). Styrene (5.7 mL, 50.0 mmol) was added to the reaction mixture and the resulting solution was stirred 10 min at room temperature. Then a solution of catecholborane (6.4 mL, 60.0 mmol) in 25 mL of THF was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Pinacol (12.16 g, 102.90 mmol) was added rapidly in one batch, and the vessel was flushed with a vigorous flow of argon. The solution was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed and the resulting crude was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane / Et₂O: 95/5) to afford 11.1 g (95% yield) of pinacol(1-phenylethyl)boronate as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 6.98-7.16 (m, 5H, H_{arom}), 2.33 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁), 1.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₂), 1.09 (s, 6H, H_{Me}), 1.08 (s, 6H, H_{Me}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 145.0 (C_q), 128.3 (2 CH), 127.8 (2 CH), 125.1 (CH), 83.3 (2 C_q), 24.6 (2 CH₃), 24.5 (2 CH₃), 17.0 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₄H₂₁BO₂]⁺ = 232.1635, found = 232.1626.

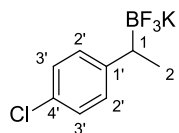
Representative procedure for preparation of potassium trifluoroborate salt:

To a solution of pinacol(1-phenylethyl)boronate (9 g, 38.8 mmol) in methanol (100 mL) was added aqueous potassium hydrogen fluoride (50 mL, 4.5 M, 225 mmol). The resulting white slurry was stirred at room temperature for 30 min, concentrated *in vacuo* and dissolved in hot acetone. The mixture was filtered, the filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue recrystallised from a minimal amount of ether, to afford the corresponding potassium (1-phenylethyl)trifluoroborate as a white crystalline solid (7.1 g, 85%).

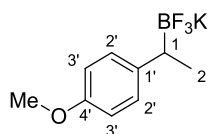
Potassium (1-phenylethyl)trifluoroborate [329976-80-9] (**1**)

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 7.03 (m, 4H, H_{2',3'}), 6.86 (m, 1H, H_{4'}), 1.56 (br, 1H, H₁), 1.02 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H, H₂). **¹³C NMR** (100 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 152.2 (C_q), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 122.3 (CH), 17.3 (CH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): -150.5. mp (Et₂O) 206-207°C (white solid).

Potassium (1-(4-chlorophenyl)ethyl)trifluoroborate (**144**)

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 7.07 (m, 4H, H_{2',3'}), 1.57 (br, 1H, H₁), 1.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₂). mp (Et₂O) >250°C (white solid).

Potassium (1-(4-methoxyphenyl)ethyl)trifluoroborate [1252797-09-3] (**146**)

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 6.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H, H_{2'}), 6.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H, H_{3'}), 3.65 (s, 3H, H_{OMe}), 1.49 (br, 1H, H₁), 0.98 (d, *J* = 9.7 Hz, 3H, H₂). **¹³C NMR** (100 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 155.2 (C_q), 144.3 (C_q), 128.1 (2 CH), 112.4 (2 CH), 54.8 (CH₃), 17.8 (CH₃). **¹⁹F NMR** (376 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): -143.3. mp (Et₂O) 166-169°C (white solid).

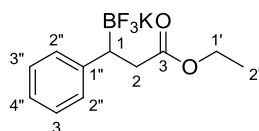
Representative procedure for hydroboration of styrene derivatives using CuCl:

A mixture of CuCl (100 mg, 1 mmol), KO*t*-Bu (135 mg, 1.2 mmol), and dppbz (446 mg, 1 mmol) in anhydrous toluene (8 mL) was stirred for 10 min in a Schlenk tube under argon atmosphere. Pinacolborane (3.48 mL, 24 mmol) was added to the reaction mixture and stirred for 10 min at room temperature. Styrene (2.28 mL, 20 mmol) in toluene (4 mL) was added. The reaction tube was washed with another toluene (8 mL), sealed, and the reaction was monitored by TLC. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated. The crude was dissolved in MeOH (50 mL) and an aqueous potassium hydrogen fluoride (25 mL, 4.5 M, 112.5 mmol) was added. The resulting white slurry was stirred at room temperature for 30 min, concentrated *in vacuo* and dissolved in hot acetone. The mixture was filtered, the filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue recrystallised from a minimal amount of ether, to afford the corresponding potassium (1-phenylethyl)trifluoroborate (**1**) as a white solid (3.38 g, 80%).

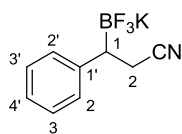
Representative procedure for the β -boration of α,β -unsaturated carbonyl compounds

CuCl (30 mg, 0.3 mmol), NaO*t*-Bu (87 mg, 0.9 mmol) and DPEphos ligand (162 mg, 0.3 mmol) were placed in an oven-dried Schlenk tube and THF (8 mL) were added under argon. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and then, bis(pinacolato)diboron (2.79 g, 11 mmol) and THF (6 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 10 min and ethyl cinnamate (1.68 mL, 10 mmol) was added, followed by MeOH (1.62 mL, 40 mmol). The reaction tube was washed with THF (6 mL), sealed, and stirred until no starting material was detected by TLC. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated. The product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane / AcOEt: 95/5) to afford pinacol(3-ethoxy-3-oxo-1-phenylpropyl)boronate 2.84 g (93% yield) as a colorless oil.

This product was converted into potassium trifluoroborate by the procedure describe above.

Potassium (3-ethoxy-3-oxo-1-phenylpropyl)trifluoroborate (**148**)

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 7.02 (m, 4H, H_{arom}), 6.89 (m, 1H, H_{arom}), 3.81 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{2'}), 2.42 (m, 2H, H₂), 1.97 (br, 1H, H₁), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₂). **¹³C NMR** (100 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 174.7 (Cq), 148.6 (Cq), 127.8 (2 CH), 126.8 (2 CH), 122.6 (CH), 58.6 (CH₂), 36.8 (CH₂), 14.1 (CH₃). **¹⁹F NMR** (376 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): -143.5. mp (Et₂O) 147-148°C (white solid).

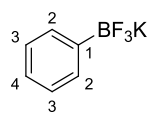
Potassium (2-cyano-1-phenylethyl)trifluoroborate (**149**)

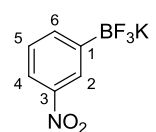
Using the general procedure, the title compound was isolated in 68% yield (1.61 g).

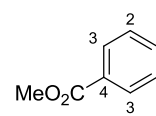
¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 7.08 (m, 5H, H_{arom}), 2.56 (m, 2H, H₂), 1.81 (br, 1H, H₁).

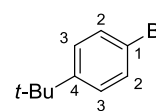
¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 146.6 (Cq), 127.7 (2 CH), 127.2 (2 CH), 123.6 (CH), 122.5 (Cq), 19.1 (CH₂). **¹⁹F NMR** (376 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): -144.3. mp (Et₂O) 194-195°C (white solid).

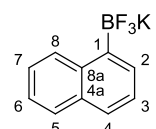
The above compounds were prepared from the corresponding boronic acid derivatives.

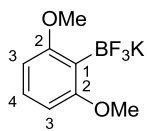

 Potassium phenyltrifluoroborate [153766-81-5] (**61**)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 7.31 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, H₂), 7.06 (m, 2H, H₃), 7.01 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, H₄). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 131.3 (2 CH), 126.2 (CH), 124.8 (2 CH). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -139.5. mp (Et₂O) >250°C (white solid).


 Potassium (3-nitrophenyl)trifluoroborate [192863-40-4] (**160**)
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 8.11 (s, 1H, H₂), 7.92 (dd, $J=8.1$ Hz, $J=1.5$ Hz, 1H, H₄), 7.74 (dd, $J=7.1$ Hz, $J=1.5$ Hz, 1H, H₆), 7.40 (t, $J=8.1$ Hz, $J=7.1$ Hz, 1H, H₅). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 146.9 (Cq), 138.2 (CH), 127.8 (CH), 125.3 (CH), 120.3 (CH). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -140.7. mp (Et₂O) >250°C (white solid).


 Potassium (4-methoxycarbonylphenyl)trifluoroborate [705254-34-8] (**162**)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, H_{arom}), 3.80 (s, 3H, H_{Me}). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 167.3 (Cq), 131.6 (2 CH), 127.4 (2 CH), 126.3 (Cq), 51.8 (CH₃). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -140.3. mp (Et₂O) 228-230°C (white solid).

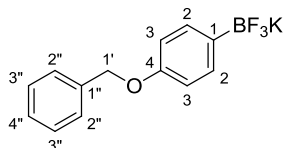

 Potassium 4-*tert*-butylphenyltrifluoroborate [423118-47-2] (**164**)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 7.24 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.10 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, H_{arom}), 1.24 (s, 9H, H_{Me}). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 146.8 (Cq), 131.1 (2 CH), 122.9 (2 CH), 33.9 (Cq), 31.4 (3 CH₃). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -139.0. mp (Et₂O) >250°C (white solid).


 Potassium (1-naphthalene)trifluoroborate [166328-07-0] (**166**)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 8.38 (m, 1H, H_{arom}), 7.72 (m, 1H, H_{arom}), 7.76 (m, 1H, H_{arom}), 7.71 (m, 1H, H_{arom}), 7.31 (m, 3H, H_{arom}). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 136.7 (Cq), 133.1 (Cq), 130.3 (Cq), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 124.0 (CH), 123.5 (CH). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -135.5. mp (Et₂O) >250°C (white solid).



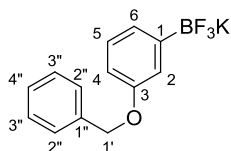
Potassium 2,6-dimethoxyphenyltrifluoroborate [871231-42-4] (**168**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 7.94 (t, $J= 8.1$ Hz, 1H, H_4), 7.37 (d, $J= 8.1$ Hz, 2H, H_3), 3.55 (s, 6H, H_{OMe}). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 164.1 (2 Cq), 127.1 (CH), 105.1 (2 CH), 55.9 (CH_3). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -130.5. mp (Et_2O) $>250^\circ\text{C}$ (white solid).



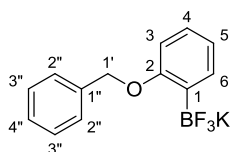
Potassium 4-(benzyloxy)phenyltrifluoroborate [850623-47-1] (**170**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 7.42 (d, $J= 7.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.38 (m, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.30 (m, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.22 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H, H_2), 6.74 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H, H_3), 5.02 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 156.4 (Cq), 137.9 (Cq), 132.3 (CH), 128.4 (2 CH), 127.6 (2 CH), 127.5 (2 CH), 112.9 (2 CH), 68.8 (CH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -138.6. mp (Et_2O) $>250^\circ\text{C}$ (white solid).



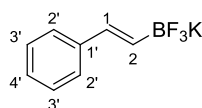
Potassium 3-(benzyloxy)phenyltrifluoroborate [850623-58-4] (**172**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 7.43 (d, $J= 7.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.38 (m, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.31 (m, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.02 (m, 1H, H_5), 6.98 (br, 1H, H_2), 6.94 (d, $J= 7.0$ Hz, 1H, H_6), 6.68 (d, $J= 7.5$ Hz, 1H, H_4), 5.02 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 157.3 (Cq), 138.0 (Cq), 128.4 (CH), 127.6 (2 CH), 127.5 (Cq), 127.4 (2 CH), 124.2 (CH), 117.4 (CH), 111.6 (CH), 68.7 (CH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -139.5. mp (Et_2O) 146 - 148°C (grey solid).

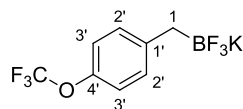


Potassium 2-(benzyloxy)phenyltrifluoroborate [850623-44-8] (**174**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 7.23 (d, $J= 7.3$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.34 (m, 3H, H_{arom}), 7.25 (d, $J= 7.3$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.99 (td, $J= 7.6$ Hz, $J= 1.77$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.72 (m, 2H, H_{arom}), 5.01 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 161.5 (Cq), 138.9 (Cq), 133.5 (CH), 133.4 (CH), 128.0 (2 CH), 126.9 (2 CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 119.5 (CH), 111.7 (CH), 68.8 (CH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -137.3. mp (Et_2O) 216 - 217°C (white solid).

Potassium *trans*-styryltrifluoroborate [201852-49-5] (**137**)

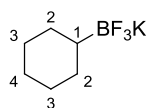
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 7.29 (d, $J= 7.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 7.24 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.10 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{4'}$), 6.46 (d, $J= 18.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 6.17 (dt, $J= 18.1$ Hz, $J= 3.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 140.3 (Cq), 133.2 (CH), 133.1 (CH), 128.3 (2 CH), 125.9 (CH), 125.4 (2 CH). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -138.2. mp (Et_2O) $>250^\circ\text{C}$ (white solid).



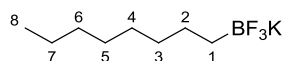
Potassium (4-(trifluoromethoxy)benzyl)trifluoroborate [1201331-15-8]

(**176**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 7.06 (d, $J= 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 7.0 (d, $J= 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 1.50 (s, 2H, H_1). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 146.6 (Cq), 144.1 (Cq), 129.6 (2 CH), 120.6 (q, $J_{\text{C-F}}= 254.5$ Hz, CF_3), 119.6 (2 CH). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -57.3 (CF_3), -137.5 (BF_3K). mp (Et_2O) 173 - 175°C (white solid).

Potassium cyclohexyltrifluoroborate [446065-11-8] (**178**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 1.55 (m, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 0.88 (m, 2H), -0.02 (br, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 28.9 (2 CH_2), 28.4 (2 CH_2), 27.7 (CH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -145.5. (white foamy solid)

Potassium octyltrifluoroborate [329976-79-6] (**180**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 1.12 (m, 12H, $\text{H}_{2,3,4,5,6,7}$), 0.85 (q, $J= 6.9$ Hz, 3H, H_8), -0.07 (t, $J= 8.3$ Hz, 2H, H_1). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): 33.24 (CH_2), 31.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.2 (CH_2), 14.0 (CH_3). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm): -137.2. mp (Et_2O) $>250^\circ\text{C}$ (white solid).

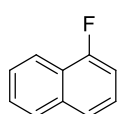
Representative procedure for fluorination of boronic acids and potassium trifluoroborate salts:

In a 5 mL round-bottomed flask, under argon, Selectfluor[®] (177 mg, 0.5 mmol) and potassium (1-phenylethyl)trifluoroborate **1** were suspended in anhydrous and deoxygenated acetonitrile (2.5 mL). The suspension was stirred at room temperature during 24 hours. The yield was determined by comparing the integration of the $^{19}\text{F NMR}$ resonance of 2-(1-fluoroethyl)benzene and fluorobenzene.

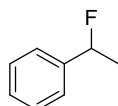
Large scale fluorination of boronic acids and trifluoroborate salts:

In a 50 mL round-bottomed flask, under argon, Selectfluor[®] (3.54 g, 10 mmol) and 1-naphthaleneboronic acid (1.72 g, 10 mmol) were suspended in 25 mL of anhydrous and deoxygenated acetonitrile. The suspension was stirred at room temperature during 24 hours.

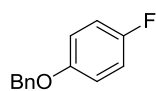
The reaction media was poured in 50 mL of water and extracted with pentane (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with saturated solution of NaHCO₃ (30 mL) and dried over MgSO₄, filtered and concentrated at 40°C (atmospheric pressure). The crude was purified by chromatography on silica gel (eluant: pentane) to afford 730 mg of 1-fluoronaphthalene (50% yield)

1-Fluoronaphthalene [321-38-0] (**212**)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.01 (t, *J*= 4.8 Hz, 1H), 7.83 (td, *J*= 4.5 Hz, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (td, *J*= 7.8 Hz, *J*= 5.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*= 10.8 Hz, *J*= 7.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 144.8 (d, *J*= 5.1 Hz), 121.1 (d, *J*= 3.6 Hz), 113.6, 113.4, 113.0, 112.3 (d, *J*= 2.2 Hz), 111.7 (d, *J*= 8.0 Hz), 109.8 (d, *J*= 4.4 Hz), 109.6, 106.4 (d, *J*= 5.1 Hz,). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -124.39

(1-Fluoroethyl)benzene [7100-97-2] (**202**)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.27 (m, 5H), 5.53 (dq, *J*= 47.6 Hz, *J*= 6.4 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J*= 23.9 Hz, *J*= 2.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 141.7 (d, *J*= 57 Hz), 128.6, 128.3 (d, *J*= 6 Hz), 125.3 (d, *J*= 20 Hz), 91.1 (d, *J*= 168 Hz), 23.0 (d, *J*= 76 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -167.43

1-(Benzyloxy)-4-fluorobenzene [370-78-5] (**213**)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.16 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.08 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm): 160.0 (Cq), 137.09 (d, *J*= 13.9 Hz, Cq), 136.1 (Cq), 135.8 (2 CH), 128.4 (d, *J*= 6.1 Hz, 2 CH), 127.8 (CH), 127.7 (d, *J*= 2.2 Hz, 2 CH), 113.7 (2 CH), 68.9 (CH₂). mp (Et₂O) 173-175°C (white solid).

CHAPITRE 2 : FORMATION DE LIAISON C-N VIA UNE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE OXYDANTE

1. DIFFERENTES METHODES DE FORMATION DE LIAISON C-N ET C-O	60
1.1. COUPLAGES A PARTIR D'ARYLBISMUTH.....	60
1.2. COUPLAGES A PARTIR D'ARYLPLOMBANE.....	60
1.3. COUPLAGES A PARTIR D'ARYLSTANNANES.....	61
1.4. COUPLAGES A PARTIR D'ACIDES ARYLBORONIQUES.....	62
1.5. COUPLAGES A PARTIR D'ARYLSILOXANES.....	64
1.6. MECANISME DE LA N-ARYLATION	66
1.7. REACTION DE RITTER.....	67
2. RESULTATS ET DISCUSSION.....	69
2.1. OPTIMISATION.....	70
2.2. ETUDE DE DIFFERENTS NITRILES	73
2.3. ETUDE DE LA REACTIVITE DE DERIVES BORES.....	75
2.4. UTILISATION DE DIVERS NUCLEOPHILES.....	76
2.5. PROPOSITION DE MECANISME	77
3. PERSPECTIVES – APPLICATIONS AUX BENZYLSILANES.....	79
4. CONCLUSION.....	81
5. PARTIE EXPERIMENTALE	82

CHAPITRE 2 : FORMATION DE LIAISON C-N VIA UNE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE OXYDANTE

Les benzyltrifluoroborates de potassium, par leur caractère nucléophile, ont montré une activité intéressante pour la réaction de fluoration. Cependant, en milieu non anhydre, la formation d'un sous-produit a attiré notre attention. En effet, la formation de l'amide **219** (Figure 8) due à la réaction entre le solvant, l'acétonitrile, et le dérivé boré, nous a amenés à nous intéresser à la formation de la liaison C-N. De plus, lors de cette amidation la polarité du carbone benzylique est inversée, passant de négatif à positif ($\chi_B = 2.04$, $\chi_C = 2.55$, $\chi_N = 3.04$).

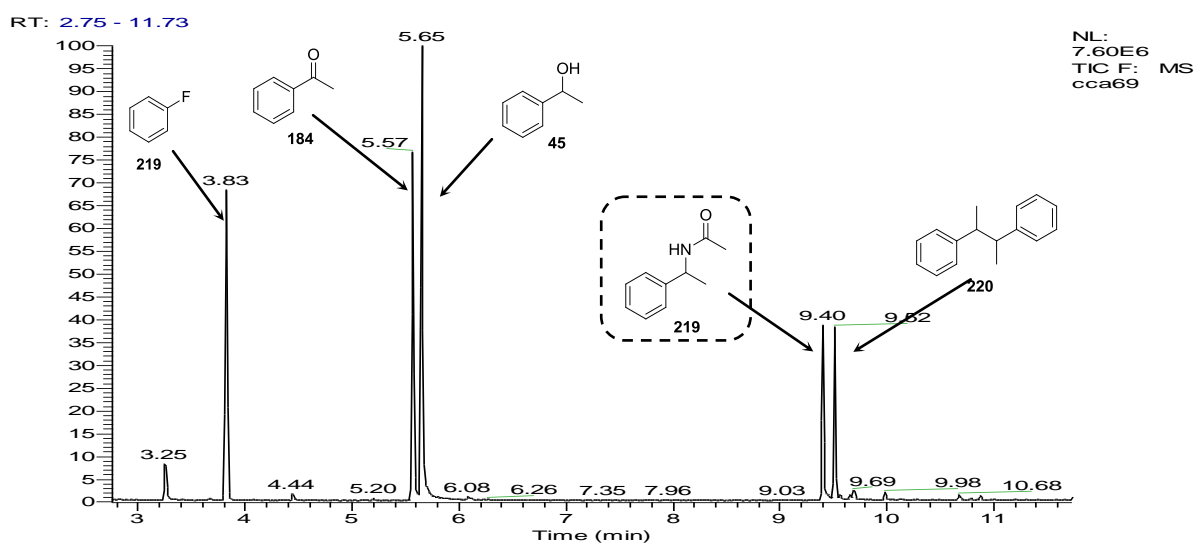


Figure 8 : chromatogramme obtenu lors de la fluoration électrophile du sel 1 dans l'acétonitrile

La formation de liaisons C-N à partir d'acides arylboroniques est identifiée comme la réaction de Chan-Lam.^{154,155} Dans notre cas, les résultats obtenus laissent supposer un mécanisme proche de la réaction de Ritter.¹⁵⁶ Ainsi dans une première partie de ce chapitre un rappel bibliographique de ces deux réactions sera détaillé.

¹⁵⁴ D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933-2936.

¹⁵⁵ P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941-2944.

¹⁵⁶ J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4045-4048.

1. DIFFERENTES METHODES DE FORMATION DE LIAISON C-N ET C-O

1.1. Couplages à partir d'arylbismuth

En 1981, David et Thieffry¹⁵⁷ ont montré qu'il était possible de transférer un groupement aryle du diacétate de triphénylbismuth pour la monoarylation de glycol. Les conditions originales offrent des rendements disparates, des problèmes de sélectivité entre arylation d'alcools primaires et secondaires, et des temps de réaction parfois élevés (>24h).

En 1987, Barton *et coll.*¹⁵⁸ s'intéressent à l'utilisation du triphénylbismuth comme agent arylant d'amines primaires et secondaires en présence d'acétate de cuivre (II). Les conditions employées sont douces, la réaction se déroule à température ambiante et les temps de réaction sont de l'ordre de 24 heures pour des rendements modestes. Quelques années plus tard, Chan reprend ces conditions pour étudier l'étendue de cette réaction. Il montre par la même occasion que l'utilisation d'une base aminée, triéthylamine ou pyridine, améliore les rendements. Les amides, imides, sulfonamides, carbamates et urées sont ainsi arylés.¹⁵⁹

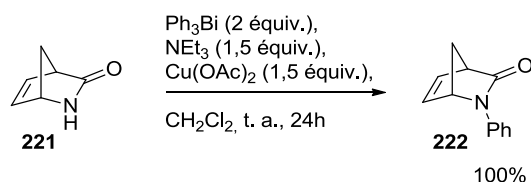


Schéma 60 : N-arylation par le triphénylbismuth

Cette méthodologie est applicable à une grande variété de substrats et tolère une grande diversité fonctionnelle. Cependant, lors de cette réaction, seul un groupement aryle est transféré, sur les trois possibles, ce qui en terme d'économie d'atomes n'est pas intéressant.

1.2. Couplages à partir d'arylplombane

Avendano *et coll.*^{160,161} ont décrit que les dérivés du plomb ont une réactivité similaire à ceux du bismuth. En effet, les arylations d'amides,¹⁶⁰ d'imidazoles, de pyrazoles et de triazoles¹⁶¹ sont effectuées par du triacétate de *p*-tolylplombane **224** en présence d'une quantité stœchiométrique d'acétate de cuivre à 80°C, dans un mélange dichlorométhane-DMF. Ces conditions offrent des rendements variables suivant les substrats. L'utilisation d'une base forte comme l'hydrure de sodium permet d'augmenter la conversion pour le 1,2,4-triazole, ne formant qu'un régioisomère. Une étude de chimiosélectivité sur le composé **223** a

¹⁵⁷ (a) S. David, A. Thieffry, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5063-5066. (b) S. David, A. Thieffry, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 441-447.

¹⁵⁸ D. H. R. Barton, J. Finet, J. Khamsi *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 887-890.

¹⁵⁹ D. M. T. Chan *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 9013-9016.

¹⁶⁰ P. Lopez-Alvarado, C. Avendano, J. C. Menendez *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6875-6878.

¹⁶¹ P. Lopez-Alvarado, C. Avendano, J. C. Menendez *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5678-5682.

1.4. Couplages à partir d'acides arylboroniques

En 1998, Chan,¹⁵⁴ Lam¹⁵⁵ et Evans,¹⁶⁵ trois groupes distincts publient simultanément leurs travaux concernant la formation de liaisons C-N et C-O par réaction entre un acide boronique et une source azotée, ou oxygénée. Les conditions décrites par les trois groupes sont quasiment identiques. La source azotée ou oxygénée (1 équivalent), l'acide arylboronique (2-3 équivalents), l'acétate de cuivre (1-2 équivalents), la base (NEt₃ ou pyridine, 2-3 équivalents) sont mis en solution dans le dichlorométhane, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 à 48 heures (Schéma 63). Ces conditions relativement douces sont ainsi applicables à un large éventail de composés.

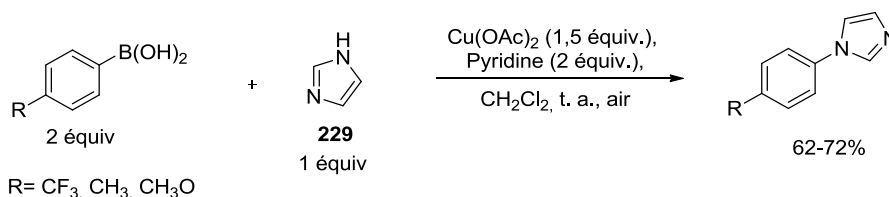


Schéma 63 : N-arylation un acide boronique dans les conditions de Chan-Lam

L'efficacité de la base varie selon les substrats étudiés. En effet, la triéthylamine sera plus performante pour les systèmes de type aniline, tandis que la pyridine sera privilégiée pour l'arylation de cycles aromatiques azotés. Cependant, les deux bases étudiées sont substrats dépendants notamment avec les imides, urées, amides et autres sources azotées.

Dans le cas de l'arylation de phénol, Evans¹⁶⁵ met en réaction du 4-*tert*-butylphénol et de l'acide phénylboronique. Une analyse GC-MS du milieu réactionnel met en évidence la formation de phénol et d'éther de diphenyle. Ces composés sont des sous-produits obtenus par réaction avec l'eau. Leur formation en condition anhydre laisse suggérer que l'eau est produite *in situ* lors de la formation de la triphénylboroxine **230** (Schéma 64).¹⁶⁵ L'utilisation de tamis moléculaire 4Å permet d'annihiler la formation de phénol et d'éther de diphenyle, les rendements sont ainsi améliorés. La présence d'oxygène est également bénéfique à la réaction. Toutefois, une atmosphère d'oxygène pur n'améliore pas les résultats.

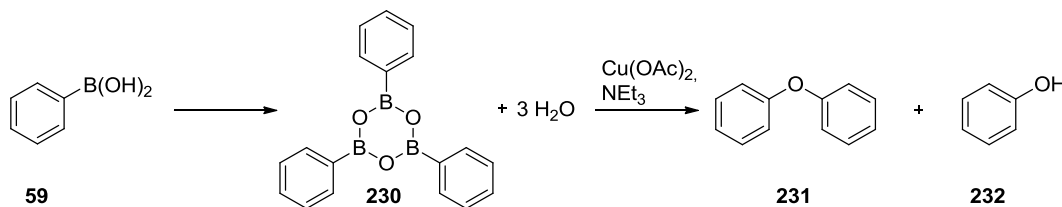


Schéma 64 : O-arylation de l'eau

¹⁶⁵ D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937-2940.

La mise en place d'un système catalytique a été initiée par Collman en 2000,^{166,167} avec l'utilisation de $[\text{Cu}(\text{OH})\cdot\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$. La réaction se déroule à température ambiante sous atmosphère d'oxygène dans le dichlorométhane. L'oxygène conduit à l'oxydation du Cu^{II} en Cu^{III} et facilite ainsi l'élimination réductrice. Néanmoins ces conditions sont limitées à l'arylation d'imidazoles. Batey *et coll.*¹⁶⁸ utilisent du $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ hydraté comme catalyseur sous atmosphère d'oxygène et en présence de tamis moléculaire. L'arylation d'amines secondaires et primaires est possible dans ces conditions. Ils mettent en avant l'utilisation des sels de trifluoroborates de potassium comme agent arylant sans incidence sur les rendements. En 2004, Xie *et coll.*¹⁶⁹ décrivent un système catalytique de *N*-arylation à base de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ hydraté, ou du CuCl , à reflux dans le méthanol. Sans surprise, l'augmentation de la température permet d'accélérer la vitesse de réaction. Les temps de réactions sont alors compris entre 10 minutes et 3 heures, au lieu de 24 à 48 heures dans les conditions initiales de Chan et Lam. Le méthanol permet de solvater les sels de cuivre et/ou de générer *in situ* l'ester phénylboronique de méthanol. Snapper et Hoveyda¹⁷⁰ ont observé la formation d'ester boronique lorsque le méthanol est utilisé comme additif. De plus, Lam *et coll.*¹⁷¹ ont rapporté que les esters boroniques présentaient une réactivité similaire aux acides boroniques pour la *O*- et *N*-arylation. Dans ces conditions, Xie¹⁶⁹ précise que la présence de triéthylamine dans le milieu réactionnel inhibe la conversion de l'amine à aryle, la toluidine.

La chimiosélectivité de cette réaction a été étudiée par Lam.¹⁷² En introduisant une quantité égale de 4-*tert*-butylaniline et de 3,5-di-*tert*-butylphénol, Lam montre que dans les conditions classiques, $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{-NEt}_3$, la *N*-arylation, conduisant au produit **235**, est environ 9 fois plus rapide que la *O*-arylation, menant au composé **236** (Schéma 65). Lors de cette étude, les deux substrats utilisés ne comportent pas les mêmes substituants.

¹⁶⁶ J. P. Collman, M. Zhong, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1233-1236.

¹⁶⁷ J. P. Collman, M. Zhong, C. Zhang, S. Costanzo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7892-7897

¹⁶⁸ T. D. Quach, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397-4400.

¹⁶⁹ J.-B. Lan, G.-L. Zhang, X.-Q. Yu, J.-S. You, L. Chen, M. Yan, R.-G. Xie, *Synlett* **2004**, *6*, 1095-1097.

¹⁷⁰ H. Deng, J.-K. Jung, T. Liu, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9032-9034.

¹⁷¹ D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R. Li, D. Bonne, C. G. Clark, P. Y. S. Lam, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3863-3865.

¹⁷² J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, *6*, 829-856.

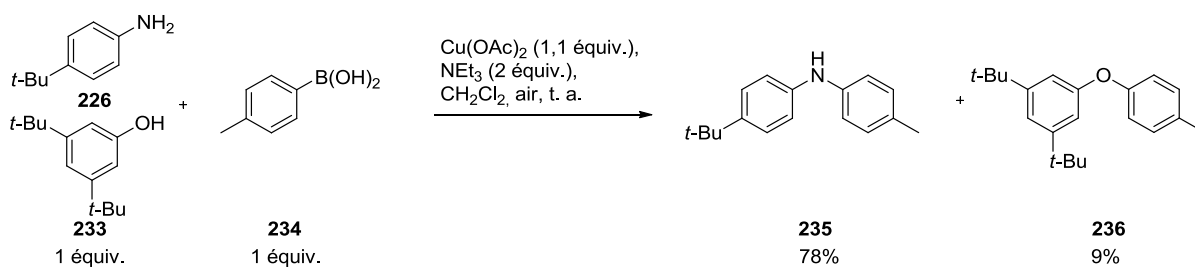
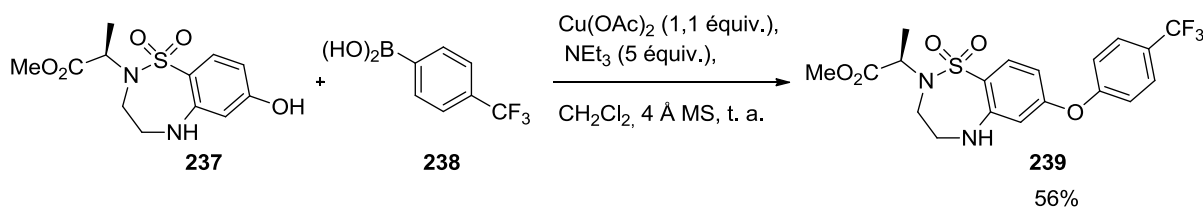


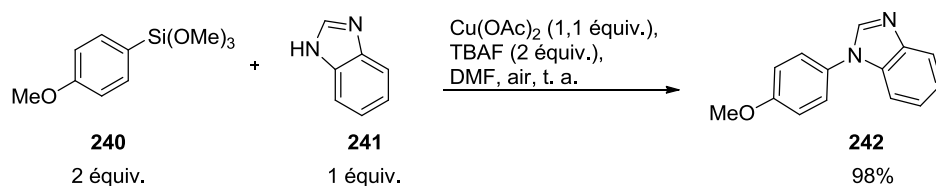
Schéma 65 : étude de la chimiosélectivité de la réaction de Chan-Lam

Inversement, Cherney¹⁷³ observe dans la synthèse de la molécule **239** que l'arylation du phénol est favorisée vis-à-vis de l'aniline secondaire encombrée. Le produit de *N*-arylation ne dépasse pas 5% de rendement lorsqu'il est formé, ce qui montre que cette réaction est sensible à l'encombrement stérique (Schéma 66). Toutefois, différents exemples de compétition entre la *O*-arylation et la *N*-arylation mettent en évidence que celles-ci dépendent fortement du substrat étudié.¹⁷⁴


 Schéma 66 : compétition entre *O*- et *N*-arylation

1.5. Couplages à partir d'arylsiloxanes

En 2000, après s'être intéressé aux acides boroniques, Lam *et coll.*¹⁷⁵ utilisent des arylsiloxanes, tel que le composé **240**, pour effectuer une *N*-arylation (Schéma 67). Une source de fluor, le TBAF, permet d'activer le siloxane en formant *in situ* un siloxane hypervalent. Cet intermédiaire en présence d'acétate de cuivre apparaît être un très bon agent arylant. Ainsi, de nombreux composés azotés sont arylés, comme les anilines, les amides, les amines secondaires et les hétérocycles azotés.


 Schéma 67 : *N*-arylation par le triméthoxy(4-méthoxyphényl)silane

¹⁷³ R. J. Cherney, J. J.-W. Duan, M. E. Voss, L. Chen, L. Wang, D. T. Meyer, Z. R. Wasserman, K. D. Hardman, R.-Q. Liu, M. B. Covington, M. Qian, S. Mandlekar, D. D. Christ, J. M. Trzaskos, R. C. Newton, R. L. Magolda, R. R. Wexler, C. P. Decicco, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1811-1823

¹⁷⁴ (a) B. Kilitoglu, H.-D. Arndt, *Synlett* **2009**, 720-724. (b) W. Li, Y. Fan, Y. Xia, P. Rocchi, R. Zhu, F. Qu, J. Neyts, L. Juan, J. L. Iovanna, L. Peng, *Helv. Chem. Acta* **2009**, *92*, 1503-1513.

¹⁷⁵ P. Y. S. Lam, S. Deudon, K. M. Averill, R. Li, M. Y. He, P. DeShong, C. G. Clark *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7600-7601.

Pour cette réaction, contrairement aux acides boroniques, l'utilisation de base n'est pas nécessaire et la présence d'eau n'affecte pas les rendements.

Cette réaction est dite « one-pot », le composé silylé **244** est obtenu à partir de l'iodure d'aryle **243** par réaction pallado-catalysée ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et de $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$) puis il est utilisé directement pour la *N*-arylation, sans traitement intermédiaire (Schéma 68). Toutefois, le palladium n'affecte pas la seconde étape de *N*-arylation. Lam démontre que le rendement n'est pas modifié si le palladium est éliminé par filtration, après la formation du silane. De même, en absence de cuivre, aucune conversion n'est observée.

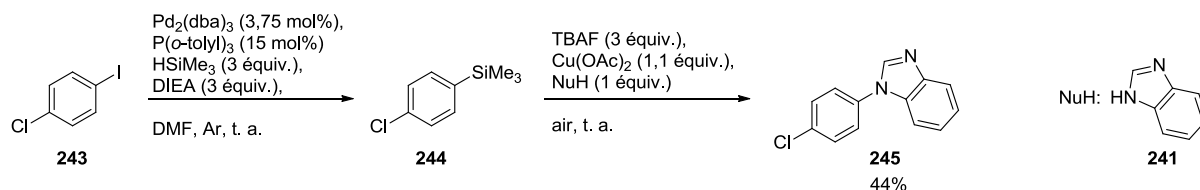


Schéma 68 : *N*-arylation «one-pot» du benzimidazole

Lam *et coll.*¹⁷⁶ ont montré que la présence d'un azote en α des amides conduit à de meilleurs résultats (Schéma 69). Dans le cas où cet atome d'azote ne se trouve pas en position α , l'arylation n'est pas observée. La nature de l'hétéroatome joue également un rôle sur l'efficacité. Ainsi ils peuvent être classés dans l'ordre décroissant, N, O puis S, ce qui correspond aux effets chélatants des hétéroatomes considérés. De même, l'effet électroattracteur de l'oxygène dans le cas d'un oxazole diminue l'effet chélatant de l'azote et diminue le rendement.

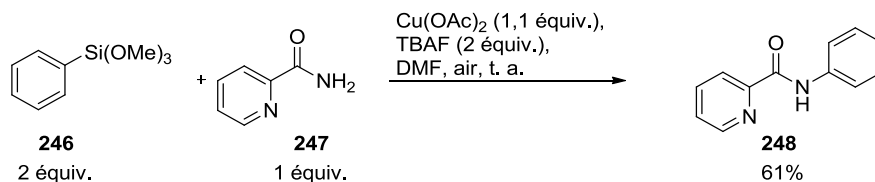


Schéma 69 : influence d'un groupement chélatant en position α d'un amide

Cet effet chélatant de l'azote en α permet de stabiliser le complexe de cuivre intermédiaire **249** et facilite ainsi l'élimination réductrice (Schéma 70).

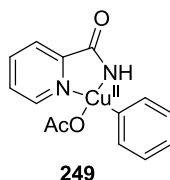


Schéma 70 : complexation du picolinamide sur un complexe de cuivre II

¹⁷⁶ P. Y. S. Lam, S. Deudon, E. Hauptman, C. G. Clark *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2427-2429.

Dans le même article, les auteurs démontrent qu'une quantité catalytique de $[\text{Cu}(\text{OH})\cdot\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ peut remplacer l'acétate de cuivre lors de la *N*-arylation du 2-picolinamide par le triéthylsiloxane **246** avec un rendement modéré de 45%. Plus récemment, Li *et coll.*¹⁷⁷ décrivent un système catalytique à base de cuivre métallique et de chlorure de fer (III). Dans ces conditions sans solvant, l'arylation d'imidazoles et de triazoles est possible avec des rendements de 30 à 90% (Schéma 71).

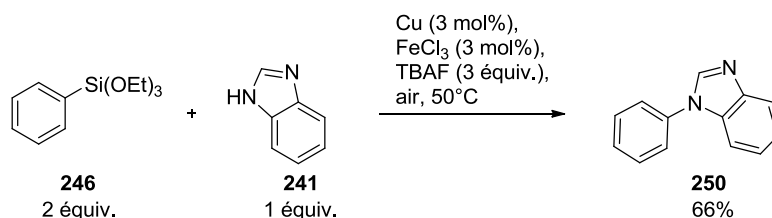


Schéma 71 : *N*-arylation par le triéthoxyphénylsilane catalysée au cuivre

1.6. Mécanisme de la *N*-arylation

Chan et Lam¹⁷⁸ proposent le mécanisme suivant pour la *N*-arylation à partir d'acides boroniques (Schéma 72). La première étape est la coordination par échange de ligand du substrat azoté sur le cuivre (II). Cette première étape permet de dissoudre le cuivre dans le solvant ce qui est mis en évidence par la coloration en bleu du milieu réactionnel.

La seconde étape est la transmétallation de l'acide boronique sur le complexe de cuivre **251**, conduisant à un nouvel intermédiaire aryl-amine-cuivre **252**.

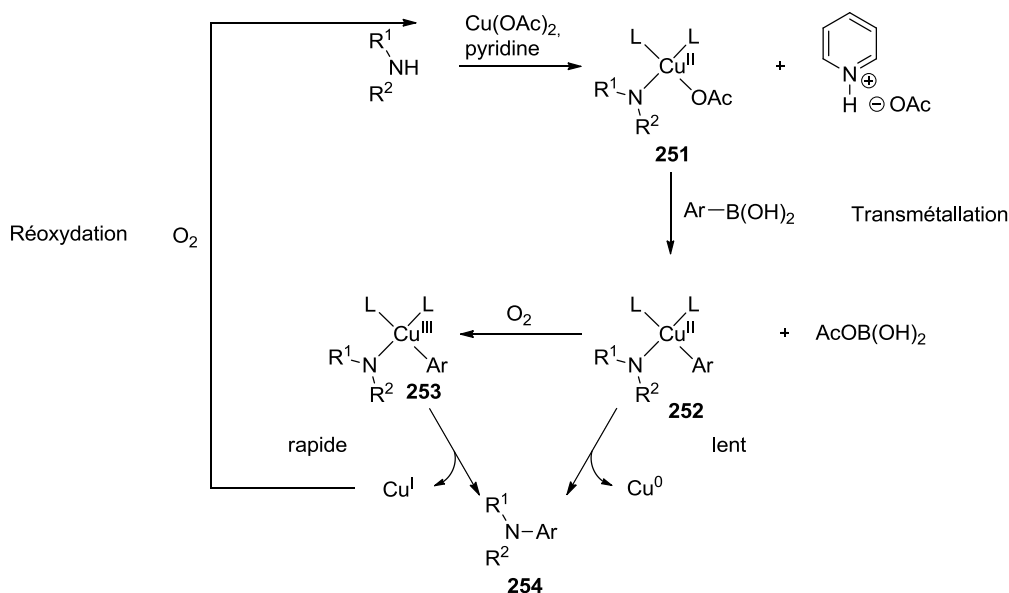


Schéma 72 : mécanisme de la réaction de Chan-Lam

¹⁷⁷ R. Song, C. Deng, Y. Xie, J. Lie *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7845-7848

¹⁷⁸ D. M. T. Chan, P. Y. S. Lam, *Boronic acid* Wiley-VCH, **2005**, 205-240

Ce complexe **252** peut conduire par élimination réductrice au produit *N*-arylé **254**. Cette étape est lente en raison de la forte coordination de l'azote au complexe de cuivre. Une alternative consiste en l'oxydation du Cu^{II} en Cu^{III} par l'oxygène du milieu réactionnel conduisant à l'espèce **253** qui est plus propice à la formation du composé **254** par élimination réductrice. Dans la version catalytique en cuivre, le Cu^I est réoxydé en Cu^{II} par l'oxygène.

Dans le cas de la *N*-arylation des arylsilanes, la titration du cuivre dans le milieu réactionnel en fin de réaction n'a mis en évidence que de très faibles quantités de Cu⁰, le Cu^I devant être majoritaire. Il est donc tout à fait possible qu'il en soit de même dans la réaction de *N*-arylation par les acides boroniques validant le passage de **252** à **253** et la formation de Cu^{III} comme espèce active.

1.7. Réaction de Ritter

La réaction de Ritter est le nom générique donné aux réactions permettant la formation d'amide par réaction d'un nitrile sur un carbocation formé *in situ*, à partir d'alcools secondaires ou tertiaires, ou à partir d'alcènes traités en milieu acide.

C'est en 1948 que Ritter et Minieri^{156,179} décrivent la synthèse du *N-tert*-butylbenzamide **255** par réaction entre l'isobutène et l'acétonitrile en présence d'acide sulfurique (Schéma 73) à température ambiante.

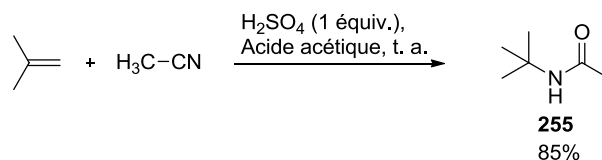


Schéma 73 : amidation de l'iso-butène

Depuis sa découverte, la réaction de Ritter a connu un grand succès aussi bien pour la formation d'amides acycliques que pour la formation d'hétérocycles. Le carbocation peut être initié par une catalyse avec des acides de Brønsted¹⁸⁰ (H₂SO₄,¹⁸¹ acide formique,¹⁸² HBF₄.OEt₂,¹⁸³ acide triflique¹⁸⁴) ou par des acides de Lewis (AlCl₃, FeCl₃,¹⁸⁵ SnCl₄, Bi(OTf)₃,¹⁸⁶ BF₃.OEt₂,¹⁸⁷ acide borique,¹⁸⁸ diiode¹⁸⁹) mais sa formation nécessite des températures de réactions supérieures à 100°C.

¹⁷⁹ J. J. Ritter, J. Kalish, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4048-4050.

¹⁸⁰ R. Sanz, A. Martinez, V. Guilarte, J. M. Alvarez-Gutierrez, F. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4642-4645.

¹⁸¹ J. C. Baum, J. E. Milne, J. A. Murry, O. R. Thiel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2207-2209.

¹⁸² G. C. Gullickson, D. E. Lewis, *Synthesis* **2003**, 681-684.

¹⁸³ B. V. Subba Reddy, N. Sivasankar Reddy, C. Madan, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4827-4829.

¹⁸⁴ P. Rubenbauer, T. Bach, *Chem. Commun.* **2009**, 2131-2132.

¹⁸⁵ B. Anxionnat, A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3470-3473.

¹⁸⁶ E. Callens, A. J. Burton, A. G. M. Barrett, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8699-8701.

Une fois le carbocation formé, celui-ci est attaqué par l'atome d'azote du nitrile pour conduire à l'ion nitrilium. La base conjuguée de l'acide (ici sulfate d'hydrogène) réagit avec l'intermédiaire et donne l'imidate, qui est finalement hydrolysé formant l'amide attendu.

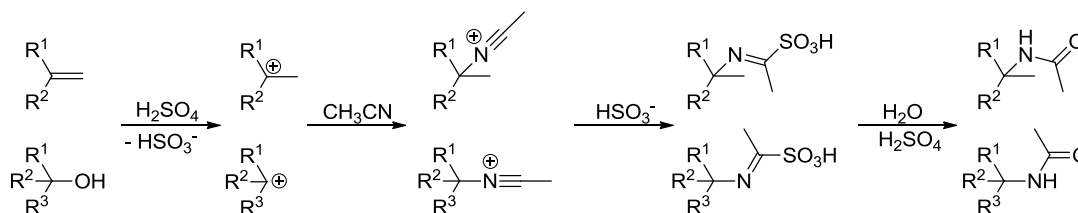


Schéma 74 : Mécanisme de la réaction de Ritter

Ces conditions ne peuvent cependant être appliquées qu'aux substrats pouvant former des carbocations stables. Néanmoins, certaines modifications apportées à cette réaction permettent de travailler avec des alcools primaires tout en offrant d'excellents rendements. L'utilisation d'anhydride triflique¹⁹⁰ conduit à la formation *in situ* d'un groupement triflate qui est ensuite substitué par le nitrile (Schéma 75). Les alcools primaires et secondaires conduisent à de très bons rendements compris entre 70 et 90% tandis que les alcools tertiaires offrent de plus faibles conversions, de 50%. Cette chute de rendement peut être expliquée par l'élimination du triflate intermédiaire conduisant à l'alcène.

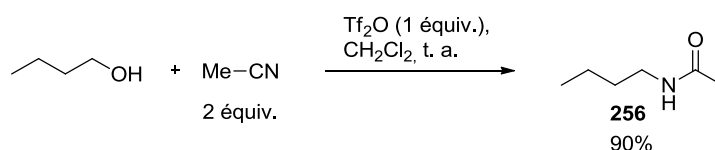


Schéma 75 : amidation d'alcool aliphatique en présence d'anhydride triflique

La formation du carbocation peut également être initiée par activation électrophile d'une double liaison. Cette méthode permet de former des amides β -substitués par différents hétéroatomes (F¹³⁵, Br,¹⁹¹ I,¹⁹² N,¹⁹³ Se,¹⁹⁴) (Schéma 76).

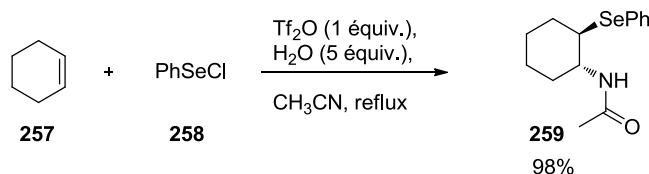


Schéma 76 : réaction de Ritter par activation électrophile de la double liaison

¹⁸⁷ H. Firouzabadi, A. R. Sardarian, H. Badparva, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 601-607.

¹⁸⁸ T. Maki, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8645-8657.

¹⁸⁹ P. Theerthagiri, A. Lalitha, P. Nayagam Arunachalam, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2813-2819.

¹⁹⁰ A. Garcia Martinez, R. Martinez Alvarez, E. Teso Vilara, A. Garcia Fraile, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 581-582.

¹⁹¹ G. Bellucci, R. Bianchini, C. Chiappe, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3067-3073.

¹⁹² J. Barluenga, J. M. Gonzalez, P. J. Campos, G. Asensio, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1715-1718.

¹⁹³ A. J. Bloom, M. Fleischmann, J. M. Mellor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2357-2362.

¹⁹⁴ A. Toshimitsu, T. Aoai, H. Owada, S. Uemera, M. Okano, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4727-4733.

En 1991, Toshimitsu *et coll.*¹⁹⁵ utilisent des β -hydroxysulfures chiraux pour accéder à des amines chirales. La déshydratation de l'alcool en milieu acide conduit à la formation d'un ion episulfonium chiral qui en réagissant avec le nitrile conduit au β -amidosulfure avec une très bonne stéréosélectivité (Schéma 77).

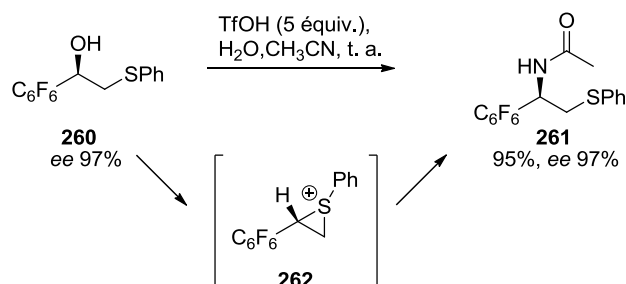


Schéma 77 : réaction de Ritter énantiosélective

2. RESULTATS ET DISCUSSION

Lors des travaux de fluoration, la formation d'un sous-produit obtenu par réaction entre le substrat et le solvant a ouvert une nouvelle voie à la préparation d'amide. De plus, cette réaction nécessite une réactivité particulière des dérivés borés. En effet, ceux-ci n'apparaissent plus comme entités nucléophiles mais comme électrophiles. Il est apparu intéressant de développer cette réaction qui permet d'obtenir des amides à partir de nitriles. Les travaux de Chan et Lam montrent qu'il est possible de former des liaisons C-N à partir d'acides boroniques en présence de cuivre et d'une base.^{154,155} Ces conditions ont été appliquées sans succès au substrat benzylique (Schéma 78).

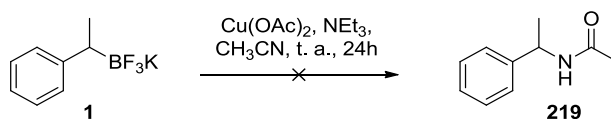


Schéma 78 : application des conditions de Chan-Lam au 1-phényléthyltrifluoroborate de potassium

Cependant, le Selectfluor[®], source de « F⁺ », est à la fois un électrophile et un acide de Lewis. Par analogie à la réaction de Ritter, nous avons donc mis le sel de trifluoroborate de potassium **1** en solution dans l'acétonitrile en présence d'acide minéral (acide sulfurique), organique (acide trifluoroacétique). Dans les deux cas, l'éthylbenzène est l'unique produit formé. L'utilisation d'un acide de Lewis (trifluorure de bore) a conduit à des résultats non reproductibles. En effet, la formation de l'amide attendu n'est pas observée à chaque fois que la manipulation est répétée. Après investigation, nous nous sommes aperçus que la réaction

¹⁹⁵ A. Toshimitsu, C. Hirose, S. Tanimoto, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4317-4320.

avait lieu lorsque nous utilisions un barreau aimanté usé à ses extrémités. La réaction serait alors activée par l'association de l'acide de Lewis avec le métal de l'aimant.

La combinaison d'une source métallique et d'un acide de Lewis a mis en évidence un début de réactivité. Les premières études ont ainsi montré que le sel **1** en solution dans l'acétonitrile conduit au *N*-(1-phényléthyl)acétamide lorsqu'il est traité en présence de chlorure de fer (II) et de trifluorure de bore. Cependant, dans ces conditions, la conversion est très faible. Une optimisation de cette réaction était donc nécessaire.

2.1. Optimisation

Différents métaux et acides de Lewis ont été testés. Le système réactionnel témoin (Schéma 79) met en jeu 10 équivalents de benzonitrile, 1 équivalent de métal, 2 équivalents de trifluorure de bore. La réaction se déroule dans le toluène, avec une concentration en sel de trifluoroborate de 0,5 mol.L⁻¹, à température ambiante durant 15 heures.

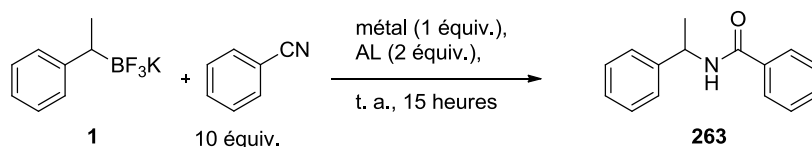


Schéma 79 : réaction témoin pour l'optimisation de la synthèse du *N*-(1-phényléthyl)benzamide

2.1.1. Influence du métal

Parmi les sources métalliques étudiées, les complexes à base de fer conduisent à de faibles conversions (Tableau 8, entrées 1 à 4). Le fer au degré d'oxydation 2 semble être plus réactif que le fer de degré d'oxydation 3 (Tableau 8, entrées 3 et 4). Par la suite, différents sels de cuivre ont été étudiés. CuCl et CuCl₂ montrent de faibles réactivités tandis que Cu(OAc)₂ permet un rendement GC de 70%. Mn(OAc)₂, Co(OAc)₂ et Ni(acac)₃ (Tableau 8, entrées 8, 9 et 11) offrent des rendements modérés compris entre 20 et 40%. Co(acac)₃ ne présente aucune réactivité pour cette réaction (Tableau 8, entrée 10).

Tableau 8 : étude de l'influence de la source métallique

Entrée	Métal	Rdt (%) ^a
1	FeCl ₂	3
2	FeCl ₃	-
3	Fe(acac) ₃	12
4	Fe(OAc) ₂	36
5	CuCl	11
6	CuCl ₂	4
7	Cu(OAc)₂	70
8	Mn(OAc) ₂	38
9	Co(OAc) ₂	26
10	Co(acac) ₃	-
11	Ni(acac) ₃	19

Conditions : **1** (1 mmol), métal (1 mmol), BF₃.OEt₂ (2 mmol), benzonitrile (10 mmol), toluène (2 mL), t. a., 15h. ^a Déterminés par chromatographie en phase gaz, étalon interne diphenylméthane

Deux constats peuvent être tirés de ces observations. Le premier est que l'anion chlorure ne semble pas être favorable à cette réaction, comparé au ligand acétate. Le chlorure étant moins labile que l'acétate, il ne favorise pas la solvataion du métal dans les solvants organiques. Le deuxième constat est que pour un métal donné, l'espèce oxydée ayant le plus petit potentiel redox est plus réactif (Tableau 9).

Tableau 9 : potentiels redox de différents métaux

Réducteur	Oxydant	E°
Fe ²⁺	Fe ³⁺	0.771
Fe ⁰	Fe ²⁺	-0.447
Cu ⁰	Cu ⁺	0.521
Cu ⁺	Cu ²⁺	0.153
Co ²⁺	Co ³⁺	1.830
Co ⁰	Co ²⁺	-0.280

2.1.2. Influence de l'acide de Lewis

Cu(OAc)₂ a donné le meilleur résultat et l'influence de l'acide de Lewis avec ce métal a ensuite été étudiée. Dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, l'acide de Lewis est introduit avec un ratio 2/1 par rapport au métal.

Les différents acides de Lewis chlorés testés n'ont permis que de très faibles, voire aucune, conversions (Tableau 10, entrées 1 à 6). Seul le trifluorure de bore permet d'avoir une bonne conversion (entrée 7).

Tableau 10 : étude de l'influence de la source métallique

Entrée	Acide de Lewis	Rdt (%) ^a
1	AlCl ₃	-
2	TiCl ₄	2
3	CeCl ₃	-
4	BiCl ₃	-
5	ZnCl ₂	6
6	ZrCl ₄	-
7	BF₃.OEt₂	70

Conditions : **1** (1 mmol), Cu(OAc)₂ (1 mmol), AL (2 mmol), benzonitrile (10 mmol), toluène (2 mL), t. a., 15h.

^aDéterminés par chromatographie en phase gaz, étalon interne diphenylméthane

2.1.3. Mise au point des conditions

Les études précédentes ont montré que les conditions optimales nécessitent Cu(OAc)₂ et du trifluorure de bore. Le rôle et les proportions de chacun ont été étudiés pour une réactivité optimale.

Lorsque le benzonitrile est employé comme solvant, la réaction est complète après 10 minutes (Tableau 11, entrée 1). Le toluène, solvant de la réaction, n'altère pas le rendement, cependant la cinétique est plus lente. En effet, la réaction est terminée après une heure à température ambiante (entrée 2). La fin de réaction peut être déterminée visuellement, de fait, le milieu réactionnel passe du bleu au brun ce qui indique la consommation complète de l'acétate de cuivre.

Par la suite la quantité de cuivre a été diminuée, dans le but d'obtenir un système catalytique (Tableau 11, entrées 3 à 6). Cependant, l'augmentation du temps réactionnel jusqu'à 15 heures, ne permet pas d'obtenir des résultats satisfaisants. Il apparait également qu'un large excès de trifluorure de bore vis-à-vis de la quantité d'acétate de cuivre ne favorise pas la réaction, un rapport BF₃.OEt₂/Cu(OAc)₂ de 2/1 est suffisant (entrées 3-4 et 5-6). Enfin, lorsqu'ils sont employés seuls, le trifluorure de bore ou le cuivre acétate sont inefficaces (entrées 7 et 8).

Tableau 11 : mise au point des conditions de la réaction d'amidation

Entrée	Benzonitrile	Cu(OAc) ₂	BF ₃ .OEt ₂	Toluène	Temps de réaction	Rdt (%) ^a
1	solvant	1 équiv.	2 équiv.	-	10 minutes	70
2		1 équiv.	2 équiv.		1 heure	70
3		0,5 équiv.	2 équiv.			35
4		0,5 équiv.	1 équiv.			42
5	10 équiv.	0,1 équiv.	2 équiv.	Solvant	15 heures	15
6		0,1 équiv.	0,2 équiv.			25
7		-	2 équiv.			-
8		1 équiv.	-			-

^a Déterminé par chromatographie en phase gaz, étalon interne diphenylméthane

Les conditions de l'entrée 6 montrent que la réaction est possible avec un système catalytique. Cependant, en raison du faible coût du cuivre, une version catalytique de la réaction n'était pas la priorité.

2.2. Etude de différents nitriles

Les conditions optimales ainsi déterminées, l'étendue de cette réaction a été examinée en diversifiant les nitriles. Le Tableau 12 montre que les alkylnitriles présentent une excellente réactivité. Les rendements obtenus sont compris entre 70 et 93% (entrées 1 à 4). La présence d'une fonction alcène **269** et alcyne **271** en position terminale sur la chaîne alkyle ont une influence négative sur le rendement, avec des baisses significatives, respectivement de 36 et 56% (entrées 5 et 6).

Nous nous sommes également intéressés aux dinitriles, le malonitrile ne présente aucune réactivité (entrée 7). Ceci peut être expliqué par le pouvoir complexant du malonitrile, qui vient pincer le cuivre et l'empêche de réagir. De même, l'acidité des protons en α des nitriles peut empoisonner le métal utilisé. L'adiponitrile (entrée 8) permet de former le mono-amide **276** correspondant, la deuxième fonction nitrile ne réagissant pas avec une deuxième molécule de composé **1**.

Tableau 12 : application de la réaction d'amidation à différents nitriles

Entrée	Nitrile		Produit	Rdt isolé
1	<chem>H3C-CN</chem>			75%
2		263		85%
3		265		93%
4		267		70%
5		269		36%
6		271		56%
7	<chem>NC-CN</chem>	273		-
8	<chem>NC-CCCC-CN</chem>	275		57%
9		277		-
10		279		51% ^a
11		281		53%
12		153		57%

Conditions : **1** (1 mmol), Cu(OAc)₂ (1 mmol), BF₃.OEt₂ (2 mmol), nitrile (10 mmol), toluène (2 mL), t. a. ^a Le composé est isolé en mélange avec 4-nitrobenzonitrile, le rendement est déterminé par RMN.

Le nitrile **277** ne permet pas la formation de l'amide **278** correspondant. En effet, une réaction parasite de déhalogénéation a conduit à la formation du phénylacétonitrile.

En série aromatique, le benzonitrile offre un rendement de 70% (Tableau 11, entrées 1 et 2). Cependant, la présence d'un groupement électroattracteur en position *para* diminue la réactivité et favorise la dimérisation du dérivé boré. Ainsi pour le 4-nitrobenzonitrile une analyse GC-MS révèle un mélange équimolaire d'amide **280** et de 2,3-diphénylbutane. Le rendement est alors estimé à 51%, l'amide **280** est obtenu en mélange avec le nitrile (entrée 10). Dans le cas du méthyl 4-cyanobenzoate, l'amide **282** correspondant est obtenu à hauteur de 53% (entrée 11). Le groupement électroattracteur diminue la nucléophilie de la fonction

nitrile. La force du nucléophile joue donc un rôle important dans cette réaction. Ces observations nous laissent supposer que l'intermédiaire réactionnel est électrophile.

Le cinnamonitrile permet d'obtenir l'amide **283** correspondant avec un rendement satisfaisant de 57% (entrée 12).

2.3. Etude de la réactivité de dérivés borés

Différents sels de benzyltrifluoroborates de potassium primaires et secondaires ont été utilisés. Les dérivés benzyliques primaires offrent des rendements similaires de 61 et 66% (Tableau 13, entrées 3 et 4). Les composés benzyliques secondaires conduisent à des rendements compris entre 51 et 75% (Tableau 13, entrées 1, 2 et 12). Pour les composés **284** et **285** deux sous-produits majoritaires sont observés, il s'agit du styrène substitué et de l'alcool benzylique. Ces composés peuvent être formés respectivement par protodéboration et oxydation du substrat de départ. Toutefois, un intermédiaire carbocationique peut également conduire à ces deux produits. Ces deux sous-produits et l'amide formé ont des polarités similaires ce qui conduit à des mélanges de composés après purification. Les rendements sont alors estimés par GC-MS sur le brut réactionnel après traitement.

Tableau 13 : application de la réaction d'amidation à différents sels de trifluoroborates de potassium

R-BF ₃ K + H ₃ C-CN		$\xrightarrow[\text{Toluène, t. a.}]{\text{Cu(OAc)}_2 \text{ (1 équiv.), BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 \text{ (2 équiv.)}}$		R ₂ N-C(=O)CH ₃	
Entrée	RBF ₃ K		Produit		Rdt isolé
1		149		284	51% ^a
2		148		285	66% ^a
3		286		287	61%
4		176		288	66%
5		137		219	80%
6		178		289	70%
7		1		219	75%

Conditions : RBF_3K (1 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 mmol), nitrile (10 mmol), toluène (2 mL), t. a. ^aRendement déterminé par GC-MS

Le cyclohexyltrifluoroborate de potassium conduit à la formation de l'amide **289** avec un rendement de 70% après 4 jours de réactions (entrée 6), celui-ci n'étant que de 26% après 15 heures de réaction. En utilisant l'acide cyclohexylboronique, une grande proportion de cyclohexanol est observée, le cyclohexylamide n'est observé qu'en très faible quantité. Le sel d'alkyle primaire **180** ne conduit qu'à la réduction de la liaison C-B.

Dans le cas du styryltrifluoroborate de potassium (entrée 5) le produit formé est l'amide benzylique **219** et non l'amide vinylique (Schéma 80).

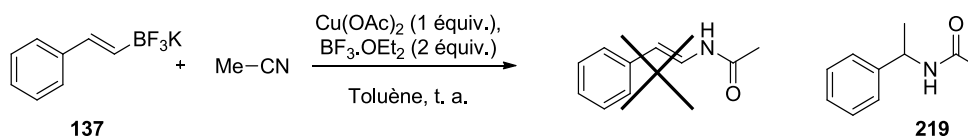


Schéma 80 : application au styryltrifluoroborate

Un suivi GC-MS de la réaction a mis en évidence la formation très rapide de styrène dans le milieu réactionnel. Ce composé réagit en suite avec le nitrile et l'excès de trifluorure de bore pour former l'amide **219**, par réaction de Ritter. Nous supposons obtenir un résultat similaire avec l'acide 1-phényléthène-1-boronique **290** (Figure 9). Cependant, la réaction n'aboutit qu'à la réduction de la liaison C-B. Les composés aromatiques, tels que les naphthyles **166** et benzo[*b*]thiophènes **291**, ne permettent d'obtenir que les composés réduits. Le même phénomène est observé pour le sel alcyinique **292**.

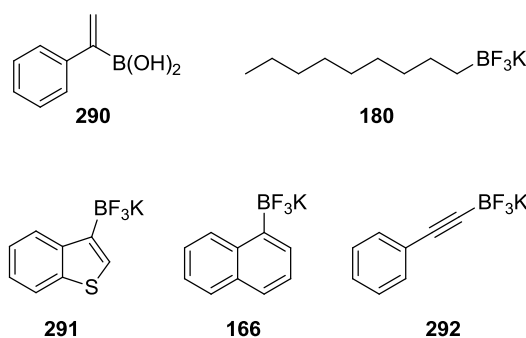


Figure 9 : dérivés borés inefficaces pour l'amidation

2.4. Utilisation de divers nucléophiles

Les nitriles, faiblement nucléophiles, peuvent « substituer » un atome de bore. Nous avons voulu vérifier s'il en était de même avec d'autres nucléophiles plus forts comme les alcools, les amines ou des sels de sodium (Tableau 14).

Le phénol comme nucléophile, conduit à une conversion totale, toutefois deux isomères sont détectés en GC-MS. Ils ne sont pas encore déterminés à l'heure actuelle (Tableau 14,

entrée 1). L'aniline permet de former l'amine secondaire **294** avec un rendement de 86%. L'éther **295** est observé avec une conversion complète du composé **1** de départ (entrée 3). Lorsque l'hexylamine est engagée comme nucléophile aucune conversion en amine **296** n'est obtenue.

Différents sels de sodium ont été engagés comme nucléophiles. Néanmoins, ils présentent des activités différentes. En effet, l'azoture de sodium conduit au produit attendu **297** avec une conversion complète (entrée 5), tandis que le nitrate de sodium et le cyanure de sodium ne montrent qu'une très faible réactivité (entrées 6 et 7).

L'azoture de triméthylsilyle conduit à un rendement GC-MS de 83% en composé **297**, et le TMSCN à un rendement isolé de 60% en nitrile **298**.

Tableau 14 : utilisation de divers nucléophiles

Entrée	Nucléophile	Produit		Rdt isolé
1			293	Conversion totale
2			294	86%
3			295	Conversion totale
4			296	-
5	NaN ₃		297	Conversion totale ^a
6	NaCN		298	-
7	NaNO ₂		299	traces
8	TMSN ₃		297	83% ^a
9	TMSCN		298	60%

Conditions : **1** (1 mmol), Cu(OAc)₂ (1 mmol), BF₃.OEt₂ (2 mmol), Nu (10 mmol), toluène (2 mL), t. a. ^a Le produit n'a pas été isolé afin d'éviter les risques liés à la manipulation des azotures.

2.5. Proposition de mécanisme

L'état de transition suggéré pour le mécanisme est comparable à la réaction de Ritter (Schéma 74). En effet, les différentes observations faites sur cette réaction vont dans le sens de la formation du carbocation benzylique **300**.

Dans notre cas, la formation du carbocation serait initiée par la réduction du Cu^{II} en Cu^I, formant le radical **299**, puis en Cu⁰, donnant le carbocation **300** (Schéma 81). Cette première

supposition est liée au changement de couleur du milieu réactionnel qui du bleu devient brun en passant par le vert. Ces trois couleurs sont caractéristiques des trois degrés d'oxydation du cuivre. De plus, en fin de réaction, un dépôt de cuivre métallique est observé dans le milieu réactionnel. Le rôle du trifluorure de bore serait de « déshabiller » le cuivre afin de le rendre plus soluble dans le solvant et donc plus réductible.

Deux constats vont dans le sens de la formation du carbocation. Premièrement, la réaction permet d'obtenir de bons rendements avec les dérivés borés primaires, secondaires, et benzyliques. Dans ces trois cas, le carbocation formé est fortement stabilisé. Pour les dérivés borés primaires et benzéniques, le carbocation instable conduit à la réduction de la liaison C-B. Deuxièmement, différentes sources de nucléophiles peuvent être utilisées tels que alcools, amines, azoture de sodium.

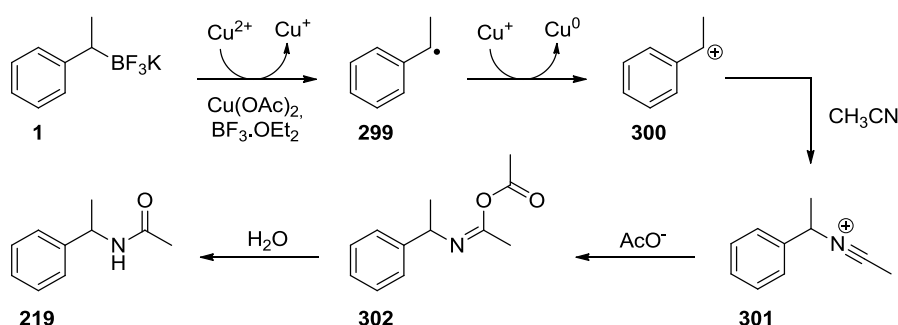


Schéma 81 : mécanisme proposé pour l'amidation

Un mécanisme de type Chan Lam peut être envisagé. Le nucléophile s'insère sur le complexe de cuivre puis le sel de trifluoroborate effectue une transmétallation pour conduire à l'intermédiaire **304** ou **308**. Dans le cas des amides (Schéma 82), une insertion 1,2 du groupement alkyl R^2 sur le nitrile conduit à l'imine **305**. L'élimination réductrice suivie de l'hydrolyse de l'acétimide conduit à l'amide désiré.

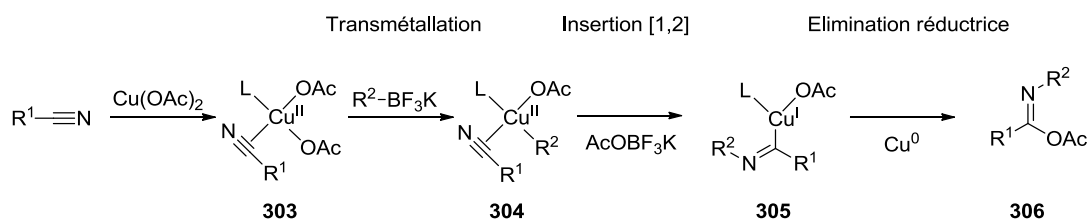


Schéma 82 : mécanisme de type Chan-Lam pour la formation d'amide à partir de nitrile

Dans le cas des autres nucléophiles (alcools, amines et sels de sodium) (Schéma 83), l'élimination réductrice peut se faire sur le complexe de cuivre (II) **308** ou sur l'intermédiaire Cu^{III} **309**.

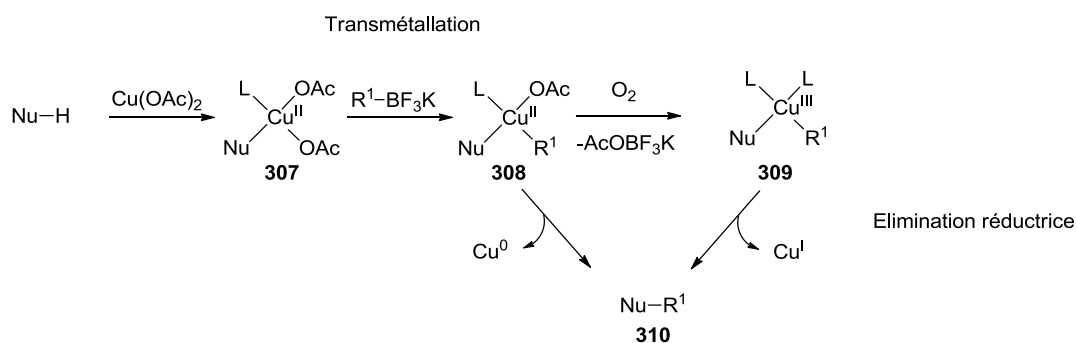


Schéma 83 : mécanisme de type Chan-Lam pour la formation de liaisons C-O et C-N

Cependant, un tel mécanisme n'explique pas que cette réaction n'est pas applicable aux aryltrifluoroborates.

3. PERSPECTIVES – APPLICATIONS AUX BENZYSILANES

Afin de réduire la formation de sel de bore lors de la réaction, car ceux-ci sont classés reprotoxiques de catégorie 2 par la réglementation européenne,¹⁹⁶ nous avons voulu vérifier si notre méthodologie était applicable aux benzylsilanes. Pour cela, des dérivés silylés benzyliques ont été préparés comme le benzyltriméthylsilane **207** et le 1-phényléthyl-1-(triéthoxy)silane **313**.

Le benzyltriméthylsilane est facilement accessible par réaction du chlorure de benzylmagnésium sur le chlorure de triméthylsilyle (Schéma 84).

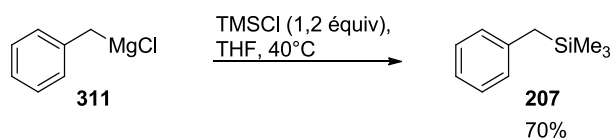


Schéma 84 : préparation du benzyltriméthylsilane

Le triéthoxysilane **313** est obtenu en deux étapes. La première est une hydrosilylation du styrène par le trichlorosilane. Les conditions expérimentales décrites par Hayashi¹⁹⁷ mettent en jeu une catalyse au palladium et une phosphine de type MOP (2-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle) (Schéma 85). La seconde étape permet de convertir le 1-phényléthyl-1-trichlorosilane **312** en triéthoxysilane **313** correspondant par traitement avec l'éthanol en milieu basique.¹⁹⁸ Le composé désiré est obtenu avec un rendement global de 82%.

¹⁹⁶ Directive 67/548/CEE

¹⁹⁷ Y. Uozumi, K. Kitayama, T. Hayashi, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 2419-2422.

¹⁹⁸ A. Bianco, M. Maggini, M. Nogarole, G. Scorrano, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2934-2941.

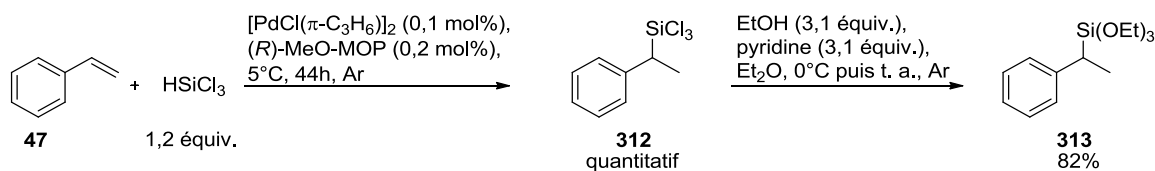


Schéma 85 : préparation du 1-phényléthyl-1-(triéthoxy)silane

Le benzyltriméthylsilane est utilisé comme substrat test et le benzonitrile comme source azotée (Schéma 86).

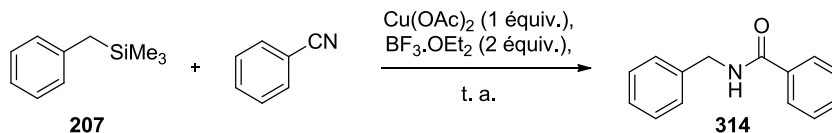


Schéma 86 : application de la réaction d'amidation au benzyltriméthylsilane

Dans les conditions initiales, à température ambiante aucune conversion n'est observée. Une augmentation de la température à 70°C permet de former l'amide à hauteur de 25%, à 90°C le rendement passe à 38% puis à 110°C la formation de sous-produits fait chuter le rendement à 24%.

Pour déterminer le rôle du trifluorure de bore : acide de Lewis ou source de fluorure, différents acide de Lewis ont été étudiés, fluorés ou non, sans apporter d'amélioration. Le TBAF a été engagé comme source de fluor sans offrir de conversion (Tableau 15).

Tableau 15 : influence de l'acide de Lewis pour l'amidation du benzyltriméthylsilane

Entrée	Additif	Rdt isolé
1	BF₃.OEt₂	38%
2	Al(O- <i>i</i> Pr) ₃	-
3	SmF ₃	-
4	CeF ₃	-
5	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	-
6	B(O- <i>i</i> Pr) ₃	-
7	TBAF (hydrate)	-

Conditions : 207 (1 mmol), Cu(OAc)₂ (1 mmol), additif (2 mmol), nitrile (2 mL), 90°C.

Afin d'optimiser les conditions, un criblage de métaux de transition a été effectué (Tableau 16).

Le triflate de cuivre offre un rendement similaire à l'acétate de cuivre lorsqu'il est utilisé en présence de 2 équivalents de trifluorure de bore (entrée 4). Toutefois, en présence de 1 équivalent de BF₃.OEt₂, le rendement passe à 50%. Le tétrafluoroborate de cuivre offre un rendement de 40% sans la présence d'acide de Lewis. Les complexes de fer ne sont pas efficaces pour cette réaction (entrées 8 à 12).

En appliquant les conditions optimales au triéthoxysilane **313** et au trichlorosilane **312**, aucune conversion est observée. La nature du silane semble donc jouer un rôle important dans cette réaction.

Dans l'hypothèse que nous avons émise sur le mécanisme d'amidation de benzyltrifluoroborate, nous suggérons que le trifluorure de bore sert à activer le cuivre par dissociation des acétates. Les résultats obtenus avec les ligands BF_4^- et TfO^- qui sont plus labiles en solution que les groupements acétates, semblent confirmer notre hypothèse.

Tableau 16 : influence du métal pour l'amidation du benzyltriméthylsilane

Entrée	Métal	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Rdt isolé
1	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	2	38%
2	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	0	-
3	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$	0	40%
4	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	2	37%
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	1	50%
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	0	37%
7	$\text{Co}(\text{acac})_3$	1	-
8	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	2	-
9	$\text{Fe}(\text{acac})_2$	2	-
10	$\text{Fe}(\text{OTf})_2$	0	-
11	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$	2	20%
12	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	2	-

Conditions : **207** (1 mmol), métal (1 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 mmol), nitrile (2 mL), 90°C.

4. CONCLUSION

Dans ce deuxième chapitre, nous avons exploité la formation d'un sous-produit réactionnel pour développer une nouvelle réactivité des dérivés borés. Dans l'objectif de comprendre la formation de ce dernier, nous avons pu mettre au point une réaction de substitution nucléophile oxydante pour la formation d'amide benzylique à partir de nitrile et de composés borés. Les conditions réactionnelles nécessitent l'emploi d'un métal peu coûteux, l'acétate de cuivre, et d'un acide de Lewis, le trifluorure de bore, à température ambiante. Les rendements obtenus sont bons avec une large gamme de nitriles et de sels d'alkyltrifluoroborates de potassium. Dans les mêmes conditions opératoires nous avons également pu faire réagir d'autres nucléophiles qui ont abouti à la formation d'éthers, d'amines, d'azotures et de nitriles.

Les différents résultats obtenus laissent suggérer un mécanisme réactionnel mettant en jeu la formation d'un carbocation par oxydation de la liaison C-B.

Des travaux utilisant des alkylsilanes sont en cours et à ce jour les résultats obtenus restent modestes.

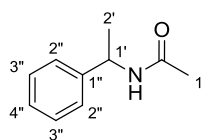
5. **PARTIE EXPERIMENTALE**

General informations:

See page 54

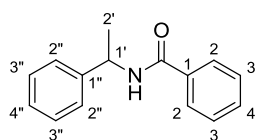
General procedure for amide synthesis:

To a solution of copper (II) acetate (180 mg, 1 mmol) and potassium organotrifluoroborate (1 mmol) in toluene (2 mL) was added nitrile (10 mmol). Boron trifluoride (in solution in ether, ca 48% BF₃) was then added. The reaction media was stirred 15h at room temperature. The reaction media was poured in 10 mL of water and extracted with ethyl acetate (3 x 5mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel.



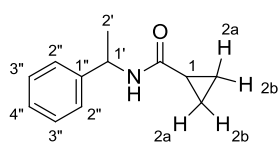
N-(1-phenylethyl)acetamide (**219**) [36065-27-7]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.27-7.32 (m, 5H, H_{arom}), 5.80 (br, 1H, NH), 5.51 (q, *J*= 7.1 Hz, 1H, H_{1'}), 1.47 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H, H_{2'}), 1.42 (s, 3H, H₁). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 170.4 (Cq), 137.6 (Cq), 128.8 (2 CH), 127.5 (CH), 126.3 (2 CH), 48.9 (CH), 27.0 (CH₃), 23.5 (CH₃).

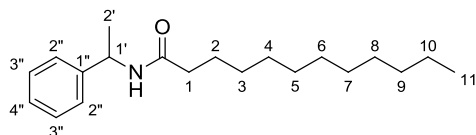


N-(1-phenylethyl)benzamide (**263**) [3480-59-9]

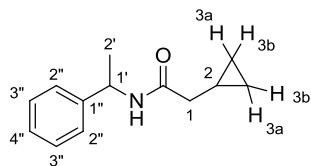
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.76-7.78 (m, 2H, H_{arom}), 7.28-7.75 (m, 8H, H_{arom}), 6.36 (br, 1H, NH), 5.34 (q, *J*= 7.1 Hz, 1H, H_{1'}), 1.60 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H, H_{2'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 166.7 (Cq), 134.7 (Cq), 143.2 (Cq), 131.6 (CH), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.6 (CH), 127.0 (2 CH), 126.4 (2 CH), 49.3 (CH), 21.8 (CH₃). **HRMS EI**: calculated for [C₁₅H₁₅NO]⁺= 225,1154, found= 225,1146. mp (MeOH) 122-123°C (yellow solid).


N-(1-phenylethyl)cyclopropanecarboxamide (**264**) [78172-92-6]

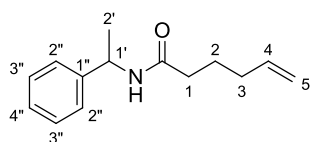
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.19-7.28 (m, 5H, H_{arom}), 5.94 (br, 1H, NH), 5.08 (q, *J*= 7.0 Hz, 1H, H_{1'}), 1.42 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H, H_{2'}), 1.19 (m, 1H, H₁), 0.90 (m, 2H, H_{2a}), 0.65 (m, 2H, H_{2b}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 172.7 (Cq), 143.5 (Cq), 128.7 (2 CH), 127.4 (CH), 126.3 (2 CH), 48.9 (CH), 21.9 (CH), 14.9 (CH₃), 7.2 (2 CH₂). **HRMS EI**: calculated for [C₁₂H₁₅NO]⁺: 189,1154, found= 189.1148. mp (MeOH) 89-91°C (white crystal).


N-(1-phenylethyl)dodecanamide (**266**) [560090-64-4]

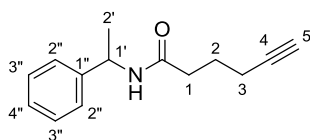
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.24-7.36 (m, 5H, H_{arom}), 5.65 (br, 1H, NH), 5.14 (q, *J*= 7.1 Hz, 1H, H_{1'}), 2.16 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H, H₁), 1.48 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H, H_{2'}), 1.24 (m, 18H, H₂₋₁₀), 0.88 (t, *J*= 6.7 Hz, 3H, H₁₁). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 172.3 (Cq), 143.4 (Cq), 128.8 (2 CH), 127.5 (CH), 126.3 (2 CH), 48.7 (CH), 37.1 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (2 CH₂), 29.5 (2 CH₂), 29.4 (CH₂), 25.9 (CH₂), 22.8 (CH₂), 21.8 (CH₃), 14.5 (CH₃). **HRMS EI**: calculated for [C₂₀H₃₃NO]⁺= 303.2562, found= 303.2562. mp (MeOH) 180°C degradation (yellow solid).


 2-cyclopropyl-*N*-(1-phenylethyl)acetamide (**268**) [1201331-51-2]

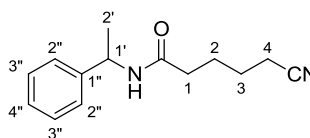
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.20-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 6.15 (br, 1H, NH), 5.11 (q, *J*= 7.2 Hz, 1H, H_{1'}), 2.09 (d, *J*= 7.1 Hz, 2H, H₁), 1.43 (d, *J*= 7.2 Hz, 3H, H_{2'}), 0.92 (m, 1H, H₂), 0.55 (m, 2H, H_{3a}), 0.14 (m, 2H, H_{3b}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 171.6 (Cq), 143.4 (Cq), 128.8 (2 CH), 127.4 (CH), 126.2 (2 CH), 48.6 (CH), 41.6 (CH₂), 22.0 (CH), 7.2 (CH₃), 4.7 (2 CH₂). **HRMS EI**: calculated for [C₁₃H₁₇NO]⁺=203.1310, found= 203.1307. mp (MeOH) 80-82°C (white crystal).


N-(1-phenylethyl)hex-5-enamide (**270**)

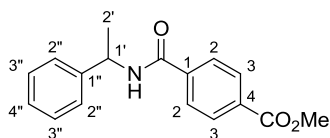
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.18-7.29 (m, 5H, H_{arom}), 5.95 (br, 1H, NH), 5.70 (m, 1H, H_{1'}), 5.10 (m, 1H, H₄), 4.91 (m, 2H, H₅), 2.09 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H, H₁), 1.97 (m, 2H, H₂), 1.66 (m, 2H, H₃), 1.40 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H, H_{2'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 172.0 (Cq), 143.4 (Cq), 137.9 (CH), 128.7 (2 CH), 127.3 (CH), 126.2 (2 CH), 115.3 (CH), 48.6 (CH), 35.9 (CH₂), 33.2 (CH₂), 24.8 (CH₂), 21.8 (CH₃). **HRMS CI**: calculated for [C₁₄H₁₉NO+H]⁺= 218.1539, found= 218.1528. (yellow oil)


N-(1-phenylethyl)hex-5-ynamide (**272**)

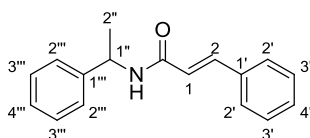
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.23-7.33 (m, 5H, H_{arom}), 6.12 (br, 1H, NH), 5.09 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{1'}), 2.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₁), 2.22 (m, 2H, H₂), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H₅), 1.66 (m, 2H, H₃), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 171.4 (Cq), 143.3 (Cq), 128.6 (2 CH), 127.3 (CH), 126.1 (2 CH), 83.6 (CH), 69.3 (CH), 48.7 (CH₂), 35.1 (CH₂), 24.2 (CH₂), 21.9 (CH), 17.8 (CH₂). **HRMS CI**: calculated for [C₁₄H₁₇NO+H]⁺ = 216.1383, found = 216.1367. (yellow oil)


 5-cyano-*N*-(1-phenylethyl)pentanamide (**276**)

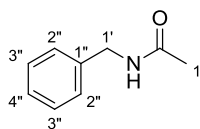
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.29-7.36 (m, 5H, H_{arom}), 5.80 (br, 1H, NH), 5.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{1'}), 2.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₁), 2.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₄), 1.66-1.80 (m, 4H, H_{2,3}), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 171.0 (Cq), 143.2 (Cq), 128.8 (2 CH), 127.6 (CH), 126.2 (2 CH), 119.7 (Cq), 48.9 (CH), 35.6 (CH₂), 24.9 (CH₂), 24.7 (CH₂), 21.9 (CH₃), 17.1 (CH₂). **HRMS CI**: calculated for [C₁₄H₁₈N₂O+H]⁺ = 231.1492, found = 231.1495. (yellow oil)


 Methyl 4-((1-phenylethyl)carbamoyl)benzoate (**282**) [925136-89-6]

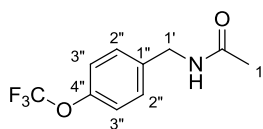
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₂), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃), 7.35 (m, 5H, H_{2'',3'',4''}), 6.34 (br, 1H, NH), 5.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{1'}), 3.94 (s, 3H, H_{Me}), 1.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 166.4 (Cq), 165.8 (Cq), 142.9 (Cq), 138.6 (Cq), 132.9 (Cq), 129.9 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.8 (CH), 127.1 (2 CH), 126.4 (2 CH), 52.5 (CH), 49.6 (CH₃), 21.7 (CH₃). mp (MeOH) 150-151°C (yellow crystal).


N-(1-phenylethyl)cinnamamide (**283**) [1004997-26-5]

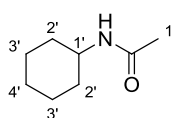
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₁), 7.38 (m, 2H, H_{arom}), 7.23-7.29 (m, 7H, H_{arom}), 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 6.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₂), 6.01 (br, 1H, NH), 5.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{1'}), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 165.1 (Cq), 143.2 (Cq), 141.3 (Cq), 134.9 (CH), 129.7 (CH), 128.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.5 (CH), 126.4 (2 CH), 120.8 (CH), 49.0 (CH), 21.7 (CH₃). mp (MeOH) 136-137°C (yellow crystal).


N-benzylacetamide (**287**) [588-46-5]

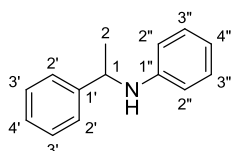
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.20–7.28 (m, 5H, H_{arom}), 6.15 (br, 1H, NH), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H_{1'}), 1.94 (s, 3H, H₁). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 170.2 (Cq), 138.3 (Cq), 128.7 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.5 (CH), 43.7 (CH₂), 23.2 (CH₃). **HRMS EI**: calculated for [C₉H₁₁NO]⁺ = 149.0841, found = 149.0838. mp (MeOH) 61–62°C (white crystal).


N-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)acetamide (**288**)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{2''}), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{3''}), 6.04 (br, 1H, NH), 4.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H_{1'}), 2.00 (s, 3H, H₁). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 170.2 (Cq), 148.6 (Cq), 137.2 (Cq), 129.3 (2 CH), 121.3 (2 CH), 120.6 (q, *J*_{C-F} = 254.5 Hz, CF₃), 43.0 (CH₂), 23.3 (CH₃). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -58.4. **HRMS EI**: calculated for [C₁₀H₁₀F₃NO₂]⁺ = 233.0664, found = 233.0663. mp (MeOH) 122–123°C (white crystal).


N-(cyclohexyl)acetamide (**289**) [1124-53-4]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 5.61 (br, 1H, NH), 3.73 (m, 1H, H_{1'}), 1.88–1.93 (m, 4H), 1.54–1.71 (m, 3H), 1.03–1.37 (m, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 169.4 (Cq), 48.5 (CH), 33.3 (2 CH₂), 25.6 (CH₂), 24.9 (2 CH₂), 23.6 (CH₃). **HRMS EI**: calculated for [C₈H₁₅NO]⁺ = 141.1154, found = 141.1147. (white foamy solid).


N-(1-phenylethyl)aniline (**294**) [779-54-4]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.36 (m, 2H, H_{arom}), 7.26 (m, 1H, H_{arom}), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{arom}), 6.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{arom}), 4.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₁), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 147.4 (Cq), 145.3 (Cq), 129.2 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.0 (2 CH), 122.9 (CH), 117.4 (CH), 113.4 (2 CH), 53.6 (CH), 25.1 (CH₃) (colorless oil).

CHAPITRE 3 : O-ALKYLATION DE DERIVES PHENOLIQUES VIA UNE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE.

1. FORMATION DE LIAISONS C-O	91
1.1. <i>SYNTHESE D'ETHERS EN MILIEU BASIQUE</i>	91
1.2. <i>SYNTHESE D'ETHERS EN MILIEU NEUTRE</i>	96
1.3. <i>SYNTHESE D'ETHERS EN MILIEU ACIDE</i>	98
2. RESULTATS ET DISCUSSION	100
2.1. <i>ETUDES PRELIMINAIRES</i>	100
2.2. <i>FORMATION D'ETHERS AROMATIQUES A L'AIDE D'UN ACIDE DE LEWIS</i>	106
2.3. <i>FORMATION D'AMINES AROMATIQUES A L'AIDE D'UN ACIDE DE LEWIS</i>	112
2.4. <i>MISE AU POINT D'UN SYSTEME CATALYTIQUE RECYCLABLE</i>	113
2.5. <i>APPROCHE MECANISTIQUE</i>	116
3. CONCLUSION	117
4. PARTIE EXPERIMENTALE	118

CHAPITRE 3 : O-ALKYLATION DE DERIVES PHENOLIQUES VIA UNE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE.

L'association Cu(OAc)₂-BF₃.OEt₂ pour la formation d'amides est très efficace à partir de sels de benzyltrifluoroborates de potassium. Lors de cette réaction le dérivé boré, entité nucléophile, est transformé en un électrophile par perte de ses électrons. Le système Cu(OAc)₂-BF₃.OEt₂ permet ainsi d'effectuer une oxydation. De plus, en 2007, Ciufolini *et coll.*¹⁹⁹ décrivent la formation de liaisons C-N sur des dérivés phénoliques en présence d'iode hypervalent, DIB, pour former des amides (Schéma 87).

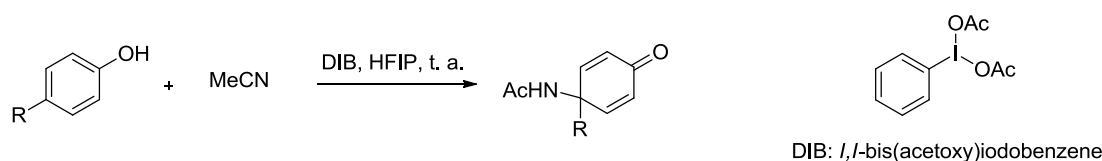


Schéma 87 : formation d'amides par addition oxydante

Suite à ces travaux, le système Cu/AL développé au laboratoire a été mis en réaction avec du 2-naphthol. La formation du produit attendu n'a pas été observée, seul le produit de O-alkylation est détecté et identifié (Schéma 88).

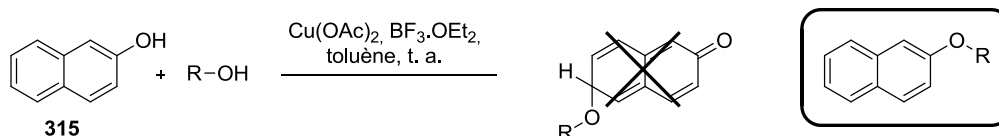


Schéma 88 : formation d'éthers

En raison de l'importance de la chimie des éthers, une étude sur la formation de ce produit de O-alkylation a été initiée. Cet enchainement C-O-C est très largement retrouvé dans tous les domaines de la chimie que ce soit dans la chimie pharmaceutique, dont des antibiotiques tels que la Vancomycin (Figure 10),²⁰⁰ la chimie des polymères,²⁰¹ l'agrochimie,²⁰² l'industrie pétrolière, avec l'utilisation du méthyl-*tert*-butyléther (MTBE).²⁰³

¹⁹⁹ M. A. Ciufolini, N. A. Braun, S. Canesi, M. Ousmer, J. Chang, D. Chai, *Synthesis* **2007**, 24, 3759-3772.

²⁰⁰ K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 240-244.

²⁰¹ M. Ueoda, T. Aizawa, Y. Imai, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **1977**, 15, 2739-2747.

²⁰² G. M. Ramos Tambo, E. Didier, B. Loubinoux, *Synlett* **1990**, 9, 547-548.

²⁰³ J. F. Knifton, P. S. E. Dai, US Patent N°5716896, **1998**.

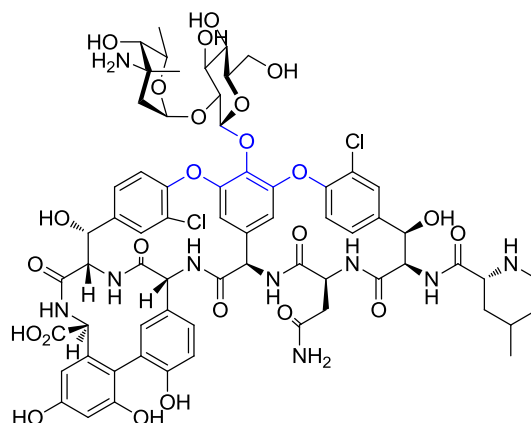


Figure 10 : structure de la Vancomycin

Les diaryléthers, tel que l'éther de diphenyle, sont des solvants très largement utilisés dans l'industrie. Leur utilisation est essentiellement due à leurs hauts points d'ébullition qui en font des solvants de choix pour les réactions à très haute température. Ils sont également utilisés en parfumerie et comme intermédiaires de synthèse pour la préparation d'agents retardants²⁰⁴ ou de surfactants. Il existe plusieurs méthodes de production industrielle de l'éther de diphenyle. En 1978, Smith²⁰⁵ rapporte la production de l'éther de diphenyle par réaction entre le phénol et le chlorobenzène en présence de soude. La réaction se déroule à très haute température, 450°C, et à pression élevée, 350 bars. Dans un brevet de 1982, Wright²⁰⁶ propose de complexer le phénol sur un sel d'aluminium pour former un triphénolate d'aluminium qui par pyrolyse donne l'éther de diphenyle et de l'alumine. Cette réaction se déroule également en phase gaz, entre 200 et 500°C, et nécessite l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'aluminium. Une alternative consiste en la déshydratation du phénol dont le premier exemple a été décrit par Sabatier en 1910.²⁰⁷ Dans ce cas, le phénol est passé en phase gaz, à 410°C, sur un catalyseur à base d'oxyde de thorium. Le mécanisme de cette réaction a été étudié en 1980 par Pillai.²⁰⁸ Enfin, la déshydratation du phénol peut également se faire en présence de zéolithe acide, toujours en phase gaz.²⁰⁹

La formation de liaisons C-O a été très largement étudiée. Nous verrons ainsi dans une première partie différentes méthodes se déroulant en milieu basique, comme les réactions de Williamson, les réactions catalysées par des métaux de transitions (réactions d'Ullmann, Buchwald-Hartwig), en milieu neutre et enfin en milieu acide.

²⁰⁴ R. J. Law, M. Alae, C. R. Allchin, J. P. Boon, M. Lebeuf, P. Lepom, G. A. Stern, *Environment International* **2003**, 29, 757-770.

²⁰⁵ W. E. Smith, US Patent N°4092364, **1978**

²⁰⁶ W. E. Wright, US Patent N°40360699, **1982**

²⁰⁷ P. Sabatier, A. Mailhe, *Compte Rend.* **1910**, 151, 493.

²⁰⁸ S. Karuppanasamy, K. Narayanan, C.N. Pillai, *J. Catal.* **1980**, 66, 281-289.

²⁰⁹ G. R. Buske, J. M. Garces, W. P. Dianis, US Patent N°5288922, **1994**

Dans une seconde partie, les résultats permettant la formation d'aryléther et d'arylamine en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted seront présentés.

1. FORMATION DE LIAISONS C-O

1.1. Synthèse d'éthers en milieu basique

1.1.1. Synthèse d'éthers selon Williamson

La méthode la plus simple pour la synthèse d'éthers consiste à faire réagir un ion alcoolate avec un halogénoalcane primaire ou un ester sulfonique par réaction de type S_N2 selon la réaction dite de Williamson.²¹⁰ Cette synthèse se déroule généralement en deux étapes. La première consiste en la formation de l'alcoolate par action d'une base forte sur un alcool. Dans la seconde, l'alcoolate ainsi formé vient substituer l'halogénure pour conduire à l'éther (Schéma 89).

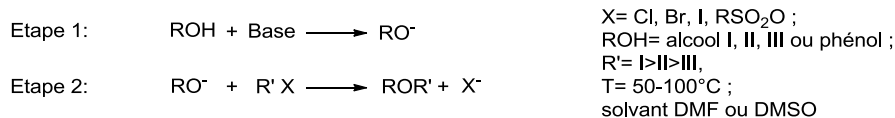


Schéma 89 : schéma général de la réaction de Williamson

L'alcool d'où provient l'ion alcoolate peut servir de solvant (s'il n'est pas trop onéreux). Des solvants aprotiques polaires, tels que le DMF ou le DMSO, sont généralement employés. Le milieu réactionnel, fortement basique, favorise la substitution des halogénoalcane primaires et non encombrés. Avec les autres substrats, secondaires et tertiaires, une réaction compétitive d'élimination conduit à une diminution de la sélectivité.

Le pKa des dérivés phénoliques étant généralement plus faible que celui des alcools aliphatiques, une base plus faible peut alors être utilisée, comme dans l'exemple suivant (Schéma 90)²¹¹ :

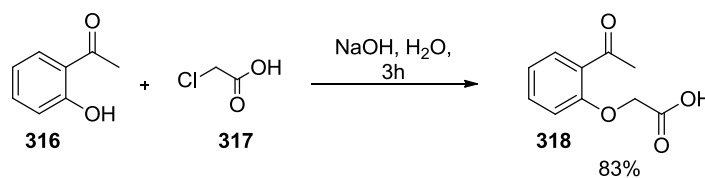


Schéma 90 : exemple d'application de la réaction de Williamson à un dérivé phénolique

Afin de réduire les temps et les températures de réaction, de nombreux travaux sur cette réaction ont été réalisés. L'utilisation de catalyseurs par transfert de phase activé par

²¹⁰ W. Williamson, *Liebigs Ann. Chem.* **1851**, 77, 37-49.

²¹¹ A. W. Burgstahler, L. R. Worden, *Org. Synth.* **1966**, 46, 28-31.

Pour être menée à bien cette réaction doit répondre à plusieurs critères. Tout d'abord, la présence d'un groupement électroattracteur sur le cycle aromatique est primordiale. D'autre part, le nucléofuge doit pouvoir stabiliser le complexe intermédiaire car il n'est pas éliminé lors de la première étape de la réaction (cinétiquement déterminante). Ainsi, les groupements qui possèdent un fort pouvoir électroattracteur, tels que F ou NO₂, apparaissent comme d'excellents nucléofuges. Le troisième critère vient de la force du nucléophile, car celui-ci intervient lors de la première étape.

Gorvin²¹⁵ présente en 1987 la formation de diarylamines par *ipso*-substitution d'un groupement nitro. Les conditions mises au point nécessitent la présence de carbonate de potassium dans un solvant aprotique polaire à une température de 130°C (Schéma 93). Une série de 25 diarylamines a été synthétisée par cette méthode, dont la diarylamine **324** avec un rendement de 70% en 5 heures.

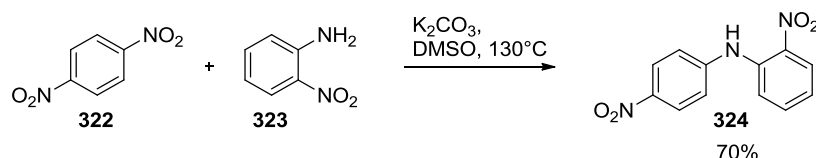


Schéma 93 : synthèse de diarylamines par S_NAr

Cette méthode permet donc d'obtenir divers composés notamment des éthers, des amines, des thioéthers. Toutefois, l'étendue de cette réaction reste limitée à une petite gamme de substrats.

1.1.2. Réaction en présence de cuivre : de Ullmann à Ma.

En 1901, Ullmann²¹⁶ reporte la synthèse de composés biaryliques symétriques à partir d'halogénures d'aryles et d'une source de cuivre. Cette réaction, qui après améliorations, permet la formation de systèmes biaryliques asymétriques avec une quantité catalytique de métal de transition est appelée « réaction de Ullmann » (Schéma 94).²¹⁷

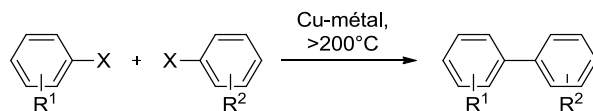


Schéma 94 : synthèse de biaryles d'après Ullmann

Quelques années plus tard, Ullmann²¹⁸ puis Goldberg²¹⁹ décrivent la synthèse d'éthers et d'amines biaryliques par réaction entre un halogénure d'aryle et un phénol ou une aniline en

²¹⁵ J. H. Gorvin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 4, 238-239.

²¹⁶ F. Ullmann, J. Bielecki, *Chem. Ber.* **1901**, 34, 2174-2185.

²¹⁷ J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469.

²¹⁸ F. Ullmann, P. Sponagel, *Chem. Ber.* **1905**, 36, 2211-2212.

²¹⁹ I. Goldberg, *Chem. Ber.* **1906**, 39, 1691-1692.

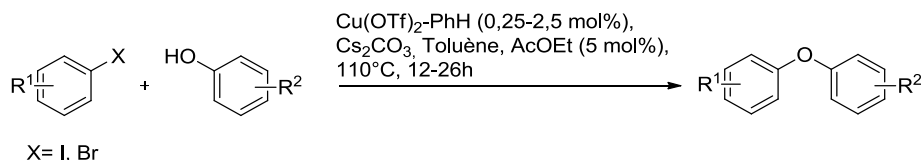


Schéma 96 : application de la condensation d'Ullmann à la synthèse de diphenyléthers

Cette méthodologie permet également d'introduire des alcools aliphatiques, primaires et secondaires sur divers cycles aromatiques halogénés (Schéma 97).²²⁷

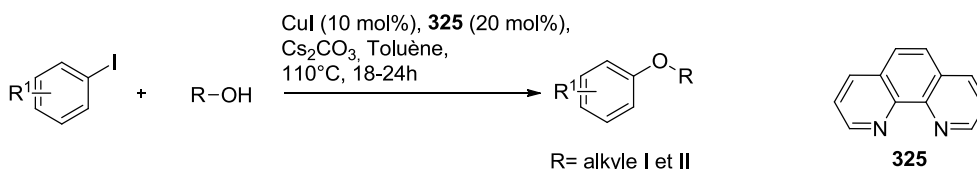


Schéma 97 : synthèse d'éthers aliphatiques par Buchwald

1.1.3. Couplage croisé de Buchwald-Hartwig

A la différence de la condensation de Ullmann, la réaction de formation de liaison C-N et C-O proposée par Buchwald²²⁸ et Hartwig²²⁹ met en jeu un système catalytique au palladium. Le schéma général de cette réaction est le suivant (Schéma 98) :

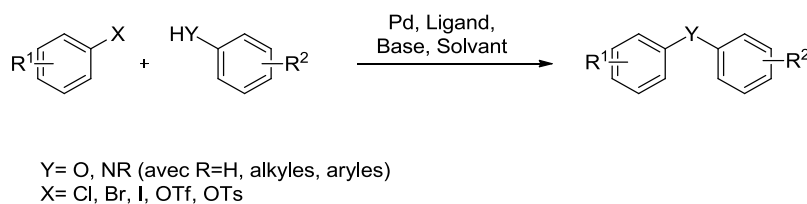


Schéma 98 : schéma général de la réaction de Buchwald-Hartwig

Depuis sa découverte cette réaction a été largement étudiée afin d'augmenter les rendements, la sélectivité et de réduire la température ou le temps de réaction. Ces améliorations se sont portées sur la nature du ligand, des catalyseurs, des bases et des solvants ce qui lui permet d'être compatible avec un large panel de groupements fonctionnels (électrodonneurs, électroaccepteurs, hydroxyle, amide ou cétone).

Le choix du ligand est très important dans cette réaction, les plus courants sont les biarylphosphines, les carbènes, les dérivés ferrocéniques. Dans l'ensemble tous ces ligands sont particulièrement riches en électrons et stériquement encombrés afin de faciliter les étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice. En voici quelques exemples (Figure 11) :

²²⁷ M. Wolter, G. Nordmann, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973-976.

²²⁸ A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348-1350.

²²⁹ J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612.

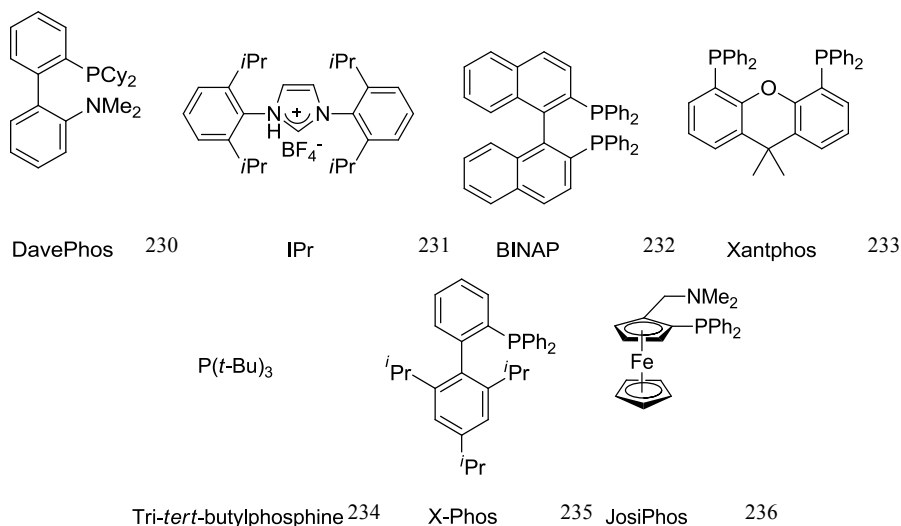


Figure 11 : exemples de ligands utilisés dans la réaction de Buchwald-Hartwig

Ce couplage est beaucoup plus répandu pour la formation de liaisons C(aryle)-N que pour la formation de liaisons C(aryle)-O.

L'arylation d'alcools aliphatiques catalysée au palladium est surtout intéressante pour la substitution de chlorures d'aryles, qui sont très peu réactifs dans les conditions de condensation de type Ullmann. Ainsi, l'arylation de 2,4-diméthyl-chlorobenzène par le butan-1-ol est rendue possible par l'utilisation de la phosphine **327** très encombrée (Schéma 99).²³⁷

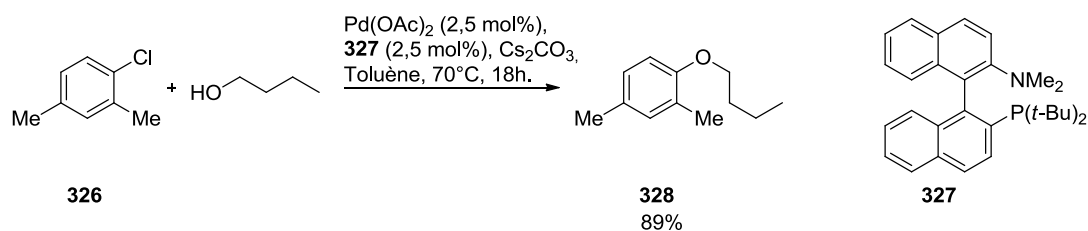


Schéma 99 : synthèse d'éthers biaryliques par réaction de Buchwald-Hartwig

1.2. Synthèse d'éthers en milieu neutre

1.2.1. Réaction de Mitsunobu

En 1967, Mitsunobu *et coll.*²³⁸ décrivent l'acylation d'un alcool en ester en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle (Schéma 100). Depuis, ces conditions

²³⁰ G. Bringmann, T. Gulder, M. Reichert, F. Meyer, *Org. Lett.* **2006**, 6, 1037-1040.

²³¹ N. Marion, E. C. Ecarnot, O. Navarro, D. Amoroso, A. Bell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3816-3821.

²³² T. Peng, D. Yang, *Org. Lett.* **2010**, 12, 496-499.

²³³ M.-J. R. P. Queiroz, R. C. Calhelha, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 63, 13000-13005.

²³⁴ H. Huang, H. Liu, H. Jiang, K. Chen, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6037-6040.

²³⁵ A. V. Lorimer, P. D. O'Connor, M. A. Brimble, *Synthesis* **2008**, 17, 2764-2770.

²³⁶ C. Metallinos, J. Zaifman, L. Van Belle, L. Dodge, M. Pilkington, *Organometallics* **2009**, 28, 4534-4543.

²³⁷ K. E. Torraca, X. Huang, C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10770-10771.

²³⁸ O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380-2382.

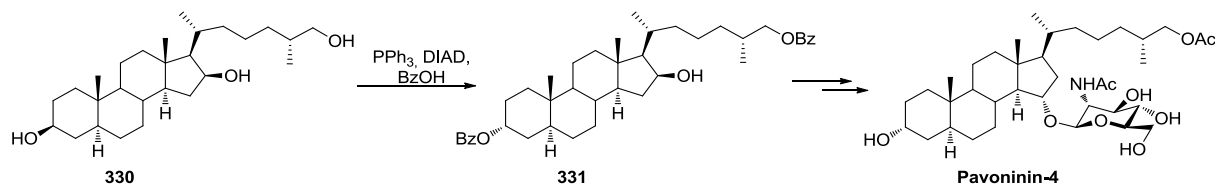


Schéma 101 : application de la réaction de Mitsunobu dans la synthèse de la Pavonin-4

Cet exemple montre également que l'encombrement stérique est très important dans cette réaction. L'alcool secondaire le moins encombré est substitué par l'alcool benzylique, tandis que l'alcool le plus encombré reste inchangé.

Toutefois, cette méthode nécessite l'utilisation d'un équivalent de phosphine et d'azodicarboxylate, qui peuvent poser des problèmes notamment lors de l'étape de purification. Certaines améliorations ont été apportées à cette réaction comme l'utilisation de phosphines supportées pour faciliter l'élimination de l'oxyde de phosphine formée.²⁴⁷

1.3. Synthèse d'éthers en milieu acide

1.3.1. Formation d'éthers aliphatiques

La formation d'éther par substitution nucléophile fait intervenir des acides inorganiques forts (par exemple, H₂SO₄). Dans ce cas, la protonation du groupement hydroxyle d'une première fonction alcool conduit à la formation d'un ion alkyloxonium. La substitution par une seconde molécule d'alcool conduit à la formation de l'éther correspondant et à l'élimination d'une molécule d'eau (Schéma 102). Cependant, une température élevée est nécessaire ce qui favorise la déshydratation des alcools encombrés et donc la formation d'alcènes.

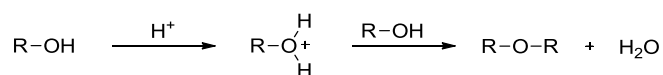
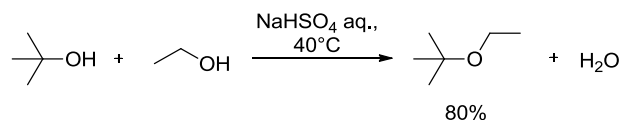


Schéma 102 : formation d'éther symétrique par l'utilisation d'acides minéraux

De plus, cette méthode ne permet de former que des éthers symétriques. En effet, les éthers mixtes sont difficilement accessibles car la présence de deux alcools en conditions acides conduit à la formation de trois produits dans des proportions variables. Seule la réaction mettant en jeu un alcool tertiaire et un alcool primaire peut conduire à la formation de l'éther désiré avec de bons rendements (Schéma 103).²⁴⁸

²⁴⁷ J. C. Pelletier, S. Kincaid, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 797-800.

²⁴⁸ A. Eisaku, JP Patent N° 61078898, **1986**.


 Schéma 103 : application à la synthèse de l'éthyl-*tert*-butyle éther

1.3.2. Formation d'éthers aryliques

En 1900, Davis²⁴⁹ propose la formation d'alcoxynaphthalène par réaction entre le 2-naphthol et un alcool aliphatique en présence d'un acide de Brønsted. La réaction a lieu en présence d'acide sulfurique et à reflux de l'alcool aliphatique qui sert également de solvant (Schéma 104).

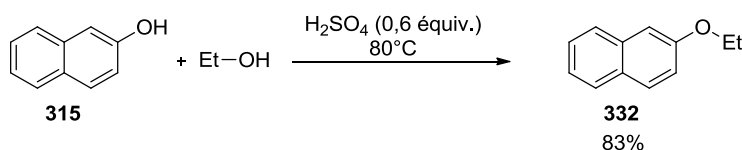


Schéma 104 : éthérisation du 2-naphthol par l'acide sulfurique

Dans cette publication, l'auteur montre que la présence d'un substituant en position 1 conduit à des rendements excessivement faibles de 0,7 à 20%. De plus, dans ces conditions une grande quantité d'éther diéthylique est également formée.

Saidi *et coll.*²⁵⁰ décrivent la méthylation du 2-naphthol, de phénols et de coumarines par le carbonate de diméthyle en présence d'un acide de Lewis par activation micro-ondes (Schéma 105).



Schéma 105 : méthylation du 2-naphthol par le carbonate de diméthyle

Le carbonate de diméthyle joue le rôle à la fois de solvant et d'agent alkylant. Les conditions décrites conduisent à de bons rendements compris entre 60 et 85%.

En 2011, Zhang *et coll.*²⁵¹ s'intéressent la formation d'éther pour la synthèse de naphthopyranes **335** à partir du 2-naphthol et d'alcools benzyliques **334** en présence d'acide paratoluènesulfonique (Schéma 106).

²⁴⁹ W. A. Davis, *J. Chem. Soc. Trans.* **1900**, 77, 33-45.

²⁵⁰ F. Rajabi, M. R. Saidi, *Synthetic commun.* **2004**, 34, 4179-4188.

²⁵¹ Z. Wang, Q. Meng, Z. Zhang, D. Fu, W. Zhang, *Tetrahedron* **2011**, 67, 2246-2250.

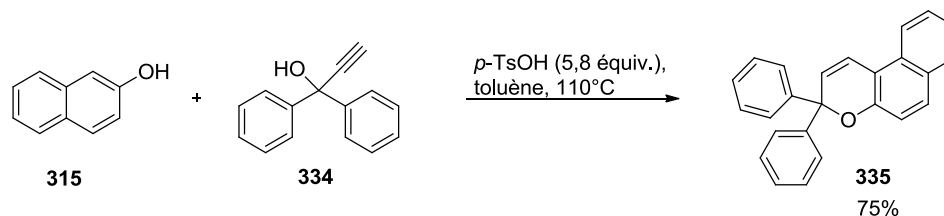


Schéma 106 : synthèse de naphthopyranes

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. Etudes préliminaires

Les travaux d'amidation oxydante de phénol de Ciufolini¹⁹⁹ nous ont inspirés pour appliquer notre système oxydant. Après différents essais utilisant de l'acétonitrile comme source nucléophile, le produit attendu n'a jamais été observé (Schéma 107).

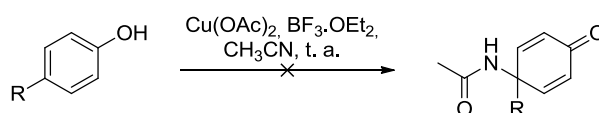


Schéma 107 : tentative d'amidation de phénol

Nous avons élargi la gamme de substrats étudiés pour travailler sur le 2-naphthol. Dans les différentes conditions utilisées, le BINOL est apparu comme sous-produit majoritaire.

L'utilisation de CuCl à la place de l'acétate de cuivre conduit à la formation du 1-chloronaphth-2-ol, ce qui a déjà été observé dans la littérature.²⁵² De plus, si cette réaction se déroule en l'absence de trifluorure de bore, le produit **336** est formé avec un rendement de 70% (Schéma 108).

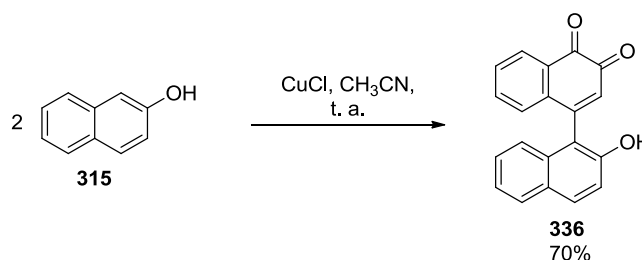


Schéma 108 : synthèse du 2'-hydroxy-[1,1'-binaphthalène]-3,4-dione

Ce produit est également obtenu par réaction entre le 2-naphthol et la 1,2-naphthoquinone, avec un rendement similaire. En revanche, lorsque le 2-naphthol est mis en présence d'un dérivé du phénol ou d'une quinone, aucune réaction n'est observée.

Aucune condition employée n'a permis de former l'amide attendu ; nous avons donc essayé de former des éthers en utilisant un alcool comme nucléophile. En travaillant sur le 2-

²⁵² Y. Takizawa, T. Munakata, Y. Iwasa, T. Suzuki, T. Mitsuhashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4383-4386.

naphthol (Schéma 109), un nouveau sous-produit, en plus du BINOL, est observé, il s'agit du 2-éthoxynaphthol **339**. Les conditions sont alors du CuCl en quantité stœchiométrique, en présence de trifluorure de bore (2 équivalents) dans le dichlorométhane à température ambiante.

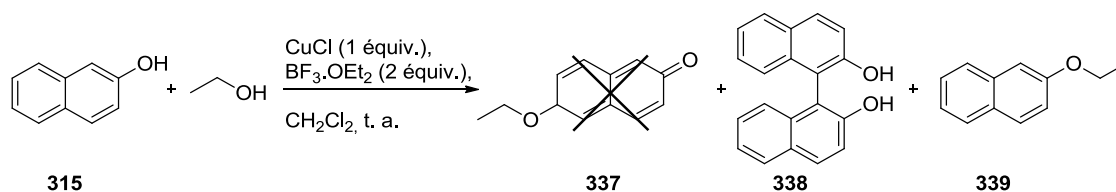


Schéma 109 : formation d'ether à partir du 2-naphthol

Un essai sans cuivre a permis d'obtenir l'ether **339** sans autres sous-produits, mais avec une conversion modérée (<20%). Une augmentation de la température à 80°C, dans le 1,2-dichloroéthane, permet d'accroître la quantité de 2-éthoxynaphthol formé et d'obtenir une conversion quasi-totale. Enfin, en utilisant l'éthanol comme solvant, l'ether **339** est isolé avec un rendement de 85%.

La réaction de formation d'ether est optimale lorsque l'alcool est utilisé comme nucléophile et solvant, ce qui représente un excès de 10 équivalents par rapport au 2-naphthol, et en présence d'une quantité stœchiométrique de trifluorure de bore.

2.1.1. *Ethérisation du naphthol avec BF₃.OEt₂*

Dans ces conditions opératoires, la réactivité de différents alcools a été étudiée. Ainsi, l'utilisation d'alcools primaires linéaires ou ramifiés permet d'obtenir l'ether de naphthyle et d'alkyle correspondant avec des rendements allant de 64% à 85% (Tableau 17).

Tableau 17 : alkylation du 2-naphthol en présence de BF₃.OEt₂

Entrée	Alcool ROH	Produit		Rdt isolé
1	Et-OH		339	85%
2			340	79%
3			341	85%
4			342	64%
5			343	68%
6			344	85%
7			345	Produits de Friedel-Craft
8			346	Produits de Friedel-Craft
9			347	65%

Conditions : **317** (1 mmol), BF₃.OEt₂ (1,2 mmol), alcool (10 équiv.), 80°C, 15h.

La présence d'une ramification sur la chaîne alkyle de l'alcool primaire n'affecte pas le rendement de la réaction. En effet, dans le cas du 2-éthylhexanol le produit **344** correspondant est obtenu avec un rendement de 85% (entrée 6). Lorsque des alcools secondaires sont utilisés dans ces conditions, la conversion du 2-naphthol est complète. Cependant le produit désiré n'est pas détecté. Dans ce cas un mélange de sous-produits est observé. La formation de ceux-ci peut être expliquée par la réaction compétitive de Friedel-Craft. En présence de phénol, l'éther diarylique dissymétrique correspondant est obtenu avec un rendement de 65% (entrée 9).

La synthèse d'éther, par réaction entre le 2-naphthol et un alcool aliphatique, ne fonctionne bien qu'avec des alcools primaires. Ceci met en évidence qu'il n'y a pas de déshydratation de l'alcool aliphatique ou formation d'un carbocation sur celui-ci. En effet, dans le premier cas des mélanges de produits seraient observés alors que dans le second cas les alcools secondaires offriraient de meilleurs rendements. Le 2-naphthol joue le rôle d'électrophile et l'alcool de nucléophile.

Une source de proton est générée dans le milieu par réaction entre l'acide de Lewis et l'alcool (Schéma 110, équation 1). Ce proton réagit ensuite avec le 2-naphthol pour former un carbocation qui piège une molécule d'alcool. L'élimination d'eau par prototropie puis la réaromatisation du cycle conduit à l'éther désiré (Schéma 110, équation 2).

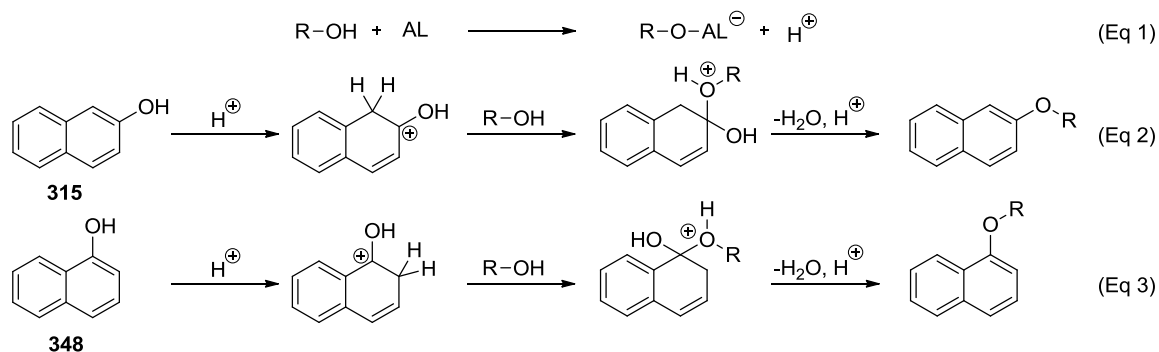


Schéma 110 : étude des formes mésomères du 1- et 2-naphthol protonés

Le traitement du 1-naphthol dans le butanol par le trifluorure de bore conduit à l'éther **349** avec un rendement isolé de 54% (Schéma 111). Il apparaît être moins réactif que le 2-naphthol qui dans les mêmes conditions offrait un rendement de 85%.

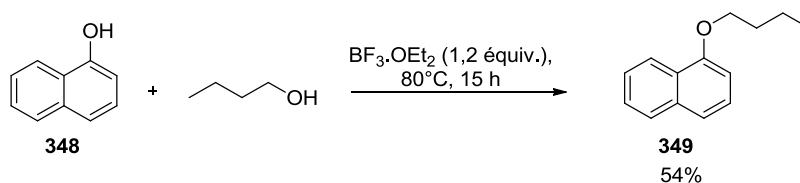
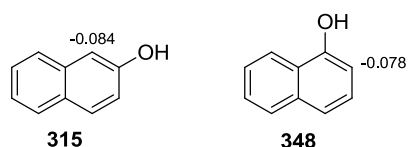


Schéma 111 : alkylation du 1-naphthol

Le 2-naphthol possède une plus grande densité électronique sur le carbone 1 que le 1-naphthol sur la position 2 (Figure 13).²⁵³


 Figure 13 : densité électronique en α de la fonction alcool pour le 1- et 2-naphthol

La protonation du 2-naphthol est donc favorisée, ce qui explique la différence de réactivité entre ces deux substrats. Ces résultats sont en accord avec la proposition de mécanisme.

Ces conditions permettent donc d'alkyler le 2-naphthol avec de bons rendements, cependant le trifluorure de bore est utilisé en quantité stœchiométrique. Il est apparu intéressant de développer une méthode qui nécessiterait une quantité catalytique d'acide de Lewis.

²⁵³ Valeurs déterminées par Hyperchem

2.1.2. Mise au point d'un système catalytique

Différents acides de Lewis ont été étudiés, tout d'abord en quantité stœchiométrique afin de voir la faisabilité de la réaction (Tableau 18). Puis ceux qui présentent des résultats intéressants sont ensuite introduits en quantité catalytique.

Tableau 18 : mise au point d'un système catalytique pour l'alkylation du 2-naphthol

Entrée	Nucléophile	Catalyseur	Condition (réacteur fermé)		Rdt isolé ou conversion estimée	Ether n°
1	Ethanol	BF ₃ .OEt ₂	1,2 équiv.	80°C	85%	339
2	Ethanol	Sc(NO ₃) ₂	1 équiv.	80°C	<10%	339
3	Ethanol	ZnCl ₂	1,2 équiv.	80°C	<10%	339
4	Ethanol	ZrCl ₄	1 équiv.	80°C	<10%	339
5	Ethanol	FeCl ₃	1 équiv.	80°C	Conversion totale avec formation de BINOL	339 +338
6	Ethanol	BiCl ₃	1 équiv.	80°C	Conversion totale	339
7	Ethanol	BiCl ₃	0,5 équiv.	115°C	Conversion totale	339
8	Ethanol	BiCl ₃	0,1 équiv.	115°C	<10%	339
9	Ethanol	CeCl ₃	1 équiv.	80°C	Conversion totale	339
10	2-méthylbutan-1-ol	La(OTf) ₃	0,1 équiv.	115°C	23%	343
11	2-méthylbutan-1-ol	Yb(OTf) ₃	0,1 équiv.	115°C	26%	343
12	2-méthylbutan-1-ol	Sc(OTf) ₃	0,1 équiv.	115°C	34%	343
13	2-méthylbutan-1-ol	Cu(OTf) ₂	0,1 équiv.	115°C	35%	343
14	2-méthylbutan-1-ol	Gd(OTf) ₃	0,1 équiv.	115°C	65%	343
15	Butanol	Ce _x (OTf)	0,1 équiv.	115°C	85%	341

Les résultats obtenus montrent une grande disparité de réactivité entre les différents acides de Lewis utilisés. Par exemple, les oxydes de lanthanides paraissent être inefficaces pour cette réaction d'alkylation. Des chlorures de métaux ont également été étudiés (Tableau 18, entrées 3 à 9). L'utilisation du chlorure de zirconium et du chlorure de zinc conduit à la formation de l'éther **339** avec une faible conversion.

Le trichlorure de fer permet une consommation complète du 2-naphthol, cependant, le produit formé n'est pas l'éther **339** mais le BINOL résultant de la réaction de couplage oxydant entre deux molécules de 2-naphthol (Schéma 112). Ce dernier résultat est en accord avec la littérature.²¹⁷

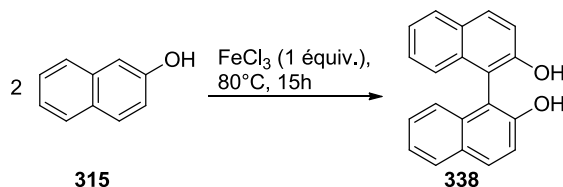


Schéma 112 : formation du BINOL par le chlorure de fer III

Les trichlorures de bismuth et de cérium permettent d'obtenir une conversion complète lorsqu'ils sont introduits en quantité stœchiométrique. Ces deux acides de Lewis ont été utilisés en quantité catalytique. Cependant, cette diminution a induit une forte baisse de réactivité et une faible conversion est alors observée (<10%).

Les triflates de métaux représentent la troisième famille d'acides de Lewis étudiés. En proportion stœchiométrique, ceux-ci présentent de bonnes conversions. Leur utilisation en quantité catalytique conduit à des résultats variés. Ainsi, les triflates de cuivre, scandium, lanthane et ytterbium rendent possible la réaction de formation de l'éther **343**. Néanmoins, les rendements obtenus sont plutôt faibles, de 23 à 35%. Le triflate de gadolinium offre un rendement correct lorsqu'il est employé avec l'alcool ramifié, cependant avec les alcools linéaires, les rendements sont faibles (<10%). D'autres investigations sur ce métal ont montré que son efficacité dépend fortement du substrat et du nucléophile étudié.

Le triflate de cérium en présence de 1-butanol permet d'obtenir l'éther **341** avec un rendement satisfaisant de 85%. Néanmoins, pour que cette réaction soit effective avec une quantité catalytique d'acide de Lewis, la température doit atteindre 115°C, température de reflux du solvant utilisé (le 1-butanol). Cependant, une étude plus approfondie montre que cet acide de Lewis catalyse efficacement la réaction de formation d'éther aromatique avec de nombreux nucléophiles. Un essai mettant en jeu 2% de triflate de cérium permet une conversion totale après 36 heures de réaction. Mais l'augmentation du temps réactionnel conduit à la formation de sous-produits.

2.1.3. Ethérification du naphthol avec le triflate de cérium

La O-alkylation du 2-naphthol a pu être réalisée avec différents alcools aliphatiques en présence d'une quantité catalytique de triflate de cérium (Tableau 19). Les alcools primaires linéaires et ramifiés étudiés ont donné l'éther correspondant avec des rendements compris entre 70% et 85%. L'utilisation de phénol comme nucléophile permet d'obtenir le diaryléther avec un très bon rendement de 75%. Cependant en présence d'un alcool secondaire, la conversion en 2-naphthol est complète, mais le produit désiré n'est pas formé. En effet, un mélange de composés est obtenu. Une analyse GC-MS montre que les sous-produits de cette réaction correspondent aux produits de formation de la réaction de Friedel-Craft.

Tableau 19 : alkylation du 2-naphthol en présence de triflate de cérium

Entrée	Produit	Rdt isolé	
1		341	85%
2		350	81%
3		351	-
4		344	70%
5		347	75%

Conditions : **317** (1 mmol), Ce_xOTf (0,1 mmol), alcool (10 équiv.), 115°C, 15h.

2.2. Formation d'éthers aromatiques à l'aide d'un acide de Lewis

Lors de cette étude préliminaire, le trifluorure de bore et le triflate de cérium ont présenté une réactivité intéressante pour la synthèse d'éthers à partir du 2-naphthol. Ces acides de Lewis ont été employés pour la formation d'éthers aromatiques à partir de dérivés du naphthol ainsi que de dérivés du phénol.

2.2.1. Application aux di-hydroxynaphthalènes

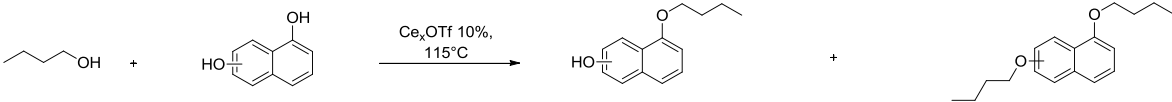
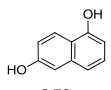
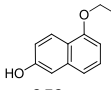
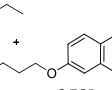
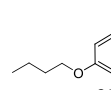
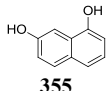
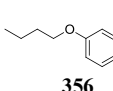
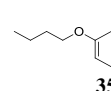

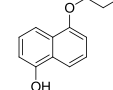
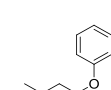
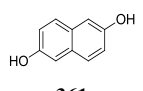
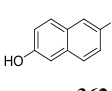
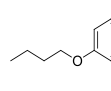
Afin de déterminer le domaine d'application potentiel de cette réaction, la réactivité de di- α et β -hydroxynaphthalène a été étudiée (Tableau 20). Le 1-butanol offrait un très bon rendement avec le 2-naphthol, il est naturellement apparu comme nucléophile et solvant de choix. Pour chacun des substrats étudiés, la formation de mono- et di-éther a été observée avec une prédominance pour la formation du second composé. Le traitement des différents dihydroxynaphthalènes par le trifluorure de bore a conduit à des conversions complètes en 15 heures. Ainsi, le 1,6-dihydroxynaphthalène **352** permet la formation du 1,6-dibutoxynaphthalène **354** avec un rendement de 92% et 8% d'un mélange de monoéther : 5-butoxynaphthalèn-2-ol **353a** et 6-butoxynaphthalèn-1-ol **353b** (**353a/353b** 55/45. Avec le triflate de cérium ce mélange de monoéthers est également observé (Tableau 20, entrée 1).

Par traitement avec le BF₃.OEt₂ le 1,7-dihydroxynaphthalène **355** conduit au 7-butoxynaphth-1-ol **356** et au 1,7-dibutoxynaphthalène **357** avec des rendements respectifs de 30% et 70% (Tableau 20, entrée 2). En présence de triflate de cérium, ce même substrat donne le composé **356** avec 35% de rendement et le composé **357** à 50% de rendement. Dans ce cas la conversion est de 85%.

Dans le cas du 1,5-dihydroxynaphthalène **358**, en présence de BF₃.OEt₂, le produit majoritaire est le diéther **360**, cependant la quantité de monoéther **359** formée après 15 heures de réaction est importante (37% isolé). Quand la réaction est réalisée avec le Ce_xOTf un solide noir est formé dans le ballon, le substrat de départ est dégradé (Tableau 20, entrée 3).

Le traitement du 2,6-dihydroxynaphthalène **361** avec le butanol et le Ce_xOTf donne le 2,6-dibutoxynaphthalène **363** à hauteur de 64% et le 6-butoxynaphthalèn-2-ol **362** avec un rendement de 26%. En présence de trifluorure de bore les composés **362** et **363** sont obtenus avec des rendements respectifs de 20% et 80% (Tableau 20, entrée 4).

Tableau 20 : alkylation de dihydroxynaphthalènes

Entrée	Substrat	Méthode	Conversion	Produit mono-alkylé	Rdt	Produit di-alkylé	Rdt
							
1	 352	BF ₃ .OEt ₂ Ce _x OTf	Complète 82%	 +  353a + 353b	8% 16%	 354	92% 66%
2	 355	BF ₃ .OEt ₂ Ce _x OTf	Complète 85%	 356	30% 35%	 357	70% 50%
3	 358	BF ₃ .OEt ₂ Ce _x OTf	Complète -	 359	37% 0%	 360	63% 0%
4	 361	BF ₃ .OEt ₂ Ce _x OTf	Complète 91%	 362	20% 26%	 363	80% 64%

Conditions : BF₃.OEt₂ (1,2 équiv. 80°C), Ce_xOTf (10 mol%, 115°C).

En comparant la réactivité du 1,6-dihydroxynaphthalène **352** avec les 1- et 2-naphthol le monoéther devrait être le **353b**. Cependant, les deux monoéthers sont obtenus en quantité équivalente. Cela peut être expliqué par l'étude des formes mésomères des intermédiaires carbocationiques (Schéma 113). Pour les deux formes protonées, le nombre d'intermédiaires de Wheland est identique. Dans chaque cas, deux sont favorables.

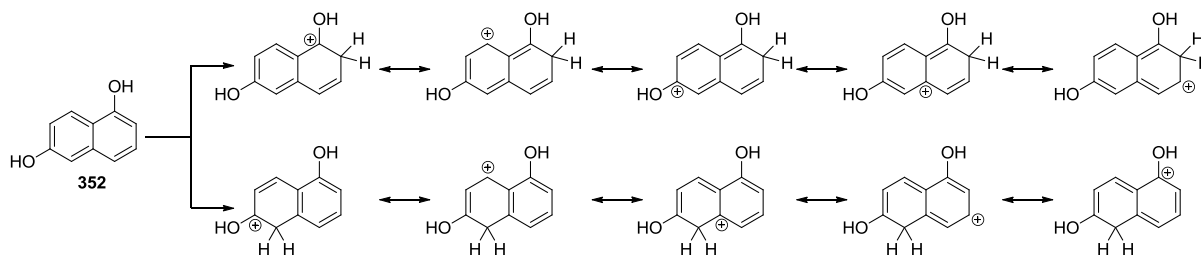


Schéma 113 : étude des formes mésomères du 1,6-dihydroxynaphthalène protoné

Dans le cas du 1,7-dihydroxynaphthalène **355**, les formes mésomères des intermédiaires protonés sont équivalentes (Schéma 114). Toutefois, la première forme est favorisée par la

stabilisation du doublet de l'oxygène et les autres sont de poids inférieurs. Dans ce cas la densité électronique du carbone protonable sera prédominante pour ce substrat.

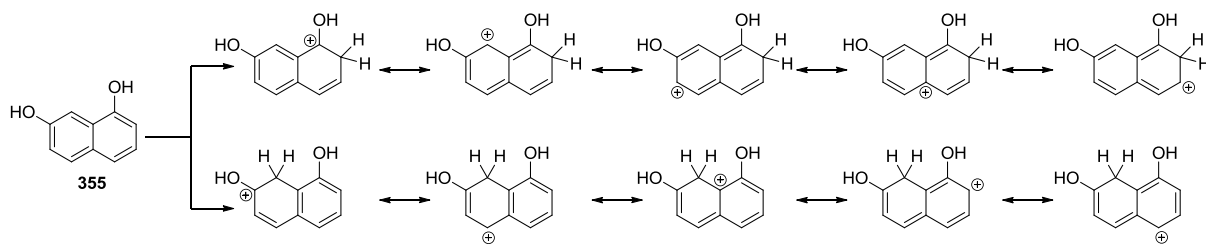


Schéma 114 : étude des formes mésomères du 1,7-dihydroxynaphthalène protoné

2.2.2. Applications aux dérivés du naphthol et alcools hétérocycliques

Le spectre de molécules étudiées a été élargi aux dérivés du naphthol et aux alcools hétérocycliques (Figure 14). Ainsi, les dérivés de la pyridine ne permettent pas d'obtenir l'éther correspondant, aussi bien en présence de trifluorure de bore qu'avec une quantité catalytique de triflate de cérium. De même, pour la 7-hydroxycoumarine **366** aucune conversion n'est observée dans ces deux conditions. Le naphthol AS **365**, ou 3-hydroxy-*N*-phényl-2-naphthamide, ne permet qu'une très faible conversion en éther correspondant, qui a été détectée par GC-MS (10%).

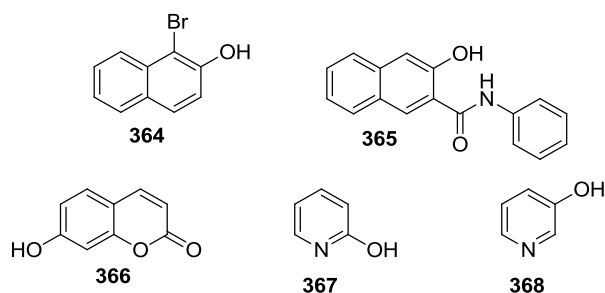


Figure 14 : substrats testés pour l'O-alkylation

L'utilisation du 1-bromonaphth-2-ol **364** conduit à la formation du 2-butoxynaphthalène lorsqu'il est traité en présence de 1-butanol et de triflate de cérium, il s'agit d'une réaction de « rétro-Friedel-Craft » (Schéma 115). Il y a donc réduction de la liaison C-Br et une alkylation du naphthol résultant. Lorsque la réaction se déroule en présence d'une quantité stœchiométrique de trifluorure de bore, aucune conversion n'est observée.

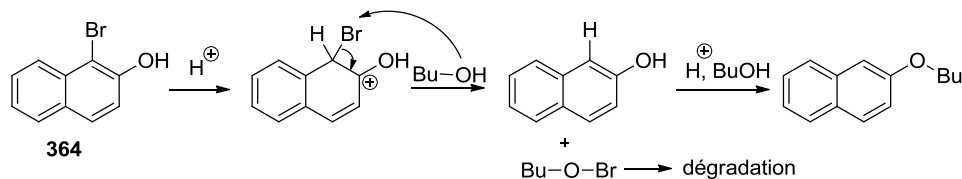


Schéma 115 : formation du 2-butoxynaphthalène à partir du 1-bromonaphth-2-ol

Dans le cas du naphthol AS **365**, la possibilité de formation de liaison hydrogène diminue la stabilité de la forme protonée (Schéma 116).

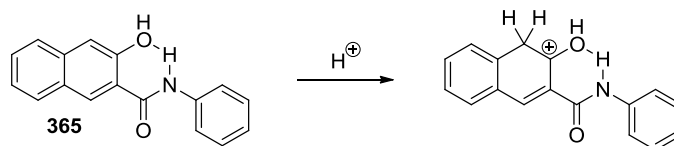


Schéma 116 : stabilisation du naphthol AS par liaison hydrogène

2.2.3. Applications au phénol et ses dérivés

L'utilisation du phénol comme agent alkylant du 2-naphthol permet la formation de l'éther diarylique avec de bons rendements (Tableau 17, entrée 9, Tableau 19, entrée 5). Cependant, lorsque ce dernier est mis en réaction avec le 1-butanol en présence de triflate de cérium ou de trifluorure de bore, l'éther désiré n'est pas formé.

Des essais ont ensuite été réalisés sur des noyaux benzéniques comportant deux ou trois fonctions alcools. Les substrats étudiés sont les suivants : le catéchol **369**, le résorcinol **372**, l'hydroquinone **374** et le phloroglucinol **376**.

Les multiples tentatives menées sur le catéchol n'ont pas permis d'obtenir la formation du monoéther **370** ou du diéther **371**. Plusieurs modifications ont été apportées aux conditions notamment la température, la nature de l'acide de Lewis, le temps réactionnel ou la concentration sans permettre d'obtenir la conversion du catéchol (Schéma 117).

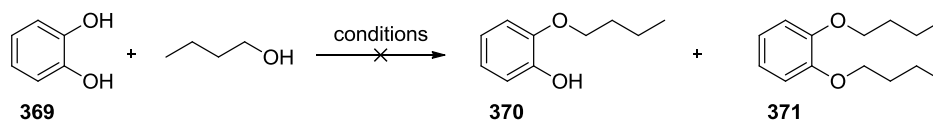


Schéma 117 : substitution du catéchol

Le résorcinol a offert de meilleurs résultats. Ainsi, en utilisant le trifluorure de bore une faible conversion est observée, et seul un composé est formé, il s'agit du monéther **373** à hauteur de 10%. Dans les conditions classiques de O-alkylation en présence de triflate de cérium aucune conversion n'est observée. Cependant, l'augmentation de la concentration du milieu réactionnel permet d'obtenir une légère conversion. Une augmentation du temps réactionnel permet d'isoler le monoéther avec un rendement de 51%, des traces de diéther ont également été observées lors d'une analyse GC-MS (Schéma 118).

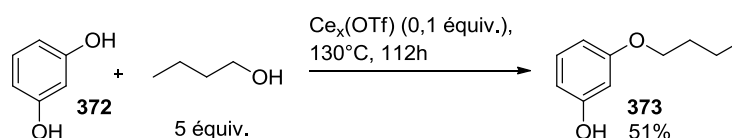


Schéma 118 : substitution du résorcinol

D'autres catalyseurs ont été envisagés, tels que des triflates de lanthanides, sans apporter d'amélioration.

L'utilisation de l'hydroquinone comme substrat conduit aux mêmes observations qu'avec le résorcinol. Les conditions classiques, en présence de trifluorure de bore ou de triflate de cérium, conduisent à de très faibles conversions en monoéther **375**. La conversion devient intéressante lorsque la concentration est augmentée et que les temps de réaction sont considérablement allongés (Schéma 119).

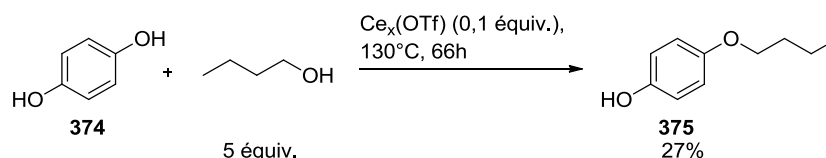


Schéma 119 : substitution de l'hydroquinone

La réaction d'alkylation d'un triol peut conduire à la formation de trois produits. Ainsi le traitement du phloroglucinol avec une quantité catalytique de triflate de cérium, dans l'hexanol (10 équivalents par rapport au substrat) permet d'obtenir en 18 heures la formation du diéther **377** avec un rendement de 53% (Schéma 120). A titre de comparaison, le résorcinol et l'hydroquinone ne subissaient aucune conversion dans les mêmes conditions réactionnelles. Le phloroglucinol semble donc être plus réactif que les dihydroxybenzènes. Une diminution de la concentration n'a pas d'influence sur la réaction. En effet, avec 30 équivalents de nucléophile, le rendement obtenu en diéther **377**, seul produit formé, est similaire. Cependant, un accroissement de la concentration défavorise la réaction, le rendement chute à 7% en présence de 5 équivalents d'alcool.

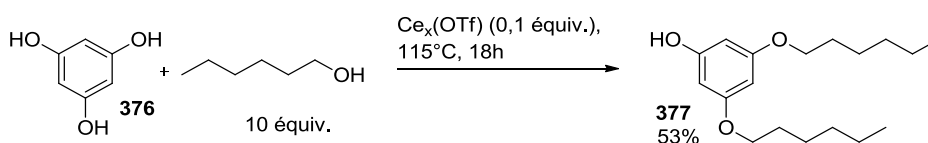


Schéma 120 : substitution du phloroglucinol

Le meilleur rendement obtenu est de 80% en diéther **378** dans les conditions suivantes (Schéma 121). Il faut noter que la réaction fait intervenir une grande quantité de trifluorure de bore. En effet, l'eau formée lors de la réaction piège le BF₃. Ainsi, 1,2 équivalents de BF₃ par fonction phénol sont nécessaires pour obtenir une meilleure conversion.

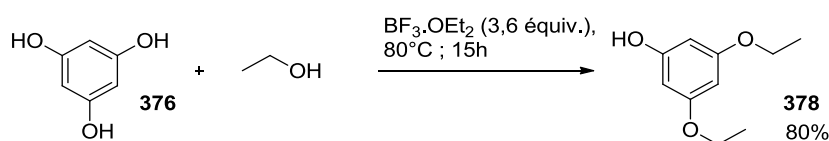


Schéma 121 : disubstitution du phloroglucinol par l'éthanol

Notre hypothèse mécanistique, basée sur les formes mésomères des intermédiaires de Wheland, explique la différence de réactivité des différents polyhydroxybenzènes étudiés (Schéma 122).

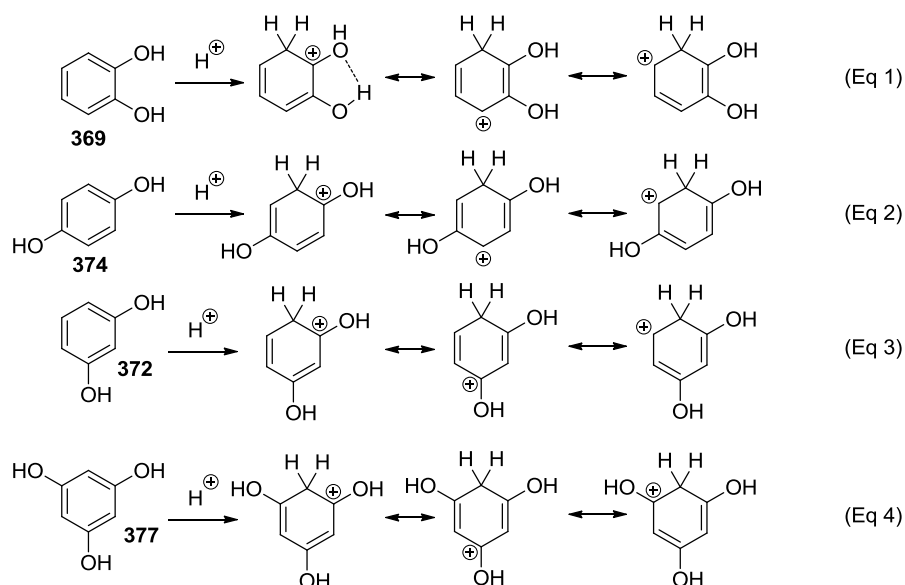


Schéma 122 : études des formes mésomères des différents polyhydroxybenzènes

Le résorcinol et l'hydroquinone montrent des formes mésomères similaires. Toutefois, la présence de liaison hydrogène dans le cas du catéchol empêche la stabilisation du carbocation par les doublets de l'oxygène ce qui démontre sa non réactivité. Les formes mésomères du résorcinol protoné sont stabilisées par les doublets de l'oxygène des deux alcools, ce qui rend ce substrat plus réactif. Le phloroglucinol stabilise d'avantage l'intermédiaire carbocationique par la présence d'une fonction alcool supplémentaire et confirme la meilleure réactivité de ce substrat.

2.2.4. Synthèse du diphenyléther

Les éthers de diphenyle sont largement utilisés en industrie comme solvant ou comme précurseurs de synthèses. Ces composés sont industriellement préparés en phase gaz. Il est donc apparu intéressant d'appliquer notre méthodologie de formation d'éther à la préparation du diphenyléther. Pour cela, la réaction ne fait intervenir que du phénol avec un catalyseur de type acide de Lewis ou acide de Brønsted (Schéma 123).

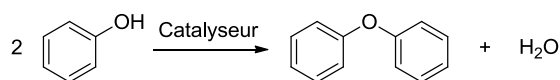


Schéma 123 : synthèse du diphenyléther

Les acides de Lewis, triflate de métaux ou trifluorure de bore, seuls, ne permettent pas de former le composé attendu. Le Nafion[®]NR50 (1 mol% par rapport au phénol) conduit à un

rendement de 1%. Une quantité catalytique d'acide triflique, 10 mol%, permet d'obtenir une conversion de 10%, après 15 heures de réaction à 140°C. Cependant, lorsque la quantité d'acide est augmentée, aucune amélioration de la conversion n'est obtenue. L'association acide de Lewis-acide de Brønsted (triflate de métaux-acide triflique) a permis d'obtenir des rendements compris entre 2 et 10%. L'utilisation de système Dean-Stark, favorisant l'élimination de l'eau lors de la réaction, ainsi que l'accroissement de la température n'ont pas amélioré significativement la conversion de cette réaction.

2.3. Formation d'amines aromatiques à l'aide d'un acide de Lewis

Dans un second temps, l'objectif était de former des amines aromatiques selon le même procédé. En travaillant avec le 2-naphthol comme substrat de référence, différentes amines primaires, telle que l'hexylamine, ont été utilisées. Le travail d'optimisation, faisant varier la concentration, la température, les catalyseurs, est resté vain. L'utilisation d'amines secondaires, comme la dioctylamine, n'a apporté aucune amélioration. Cependant, en utilisant de l'aniline comme nucléophile, la diarylamine **379** correspondante a pu être synthétisée en présence de trifluorure de bore ou de triflate de cérium avec des rendements de 77% et 50%, respectivement. (Schéma 124).

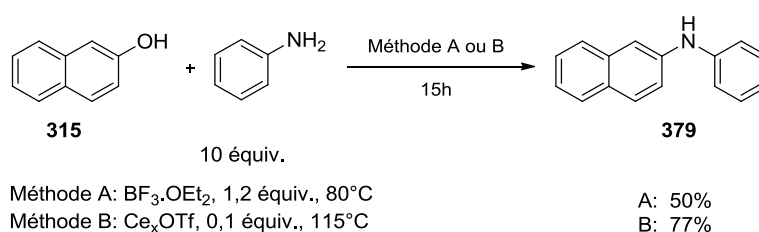


Schéma 124 : substitution du 2-naphthol par l'aniline

Le phloroglucinol présentait des résultats intéressants avec les alcools, il a alors été utilisé comme substrat pour la formation de liaison C-N. En présence d'hexylamine, le phloroglucinol est substitué trois fois, une analyse GC-MS indique une conversion totale.

Le phloroglucinol mis à réagir avec un excès d'aniline a permis d'obtenir la triamine **380** (Schéma 125). Ce composé a pu être isolé par précipitation avec des rendements allant de 30% par réaction avec du triflate de cérium, à 66% en présence de trifluorure de bore.

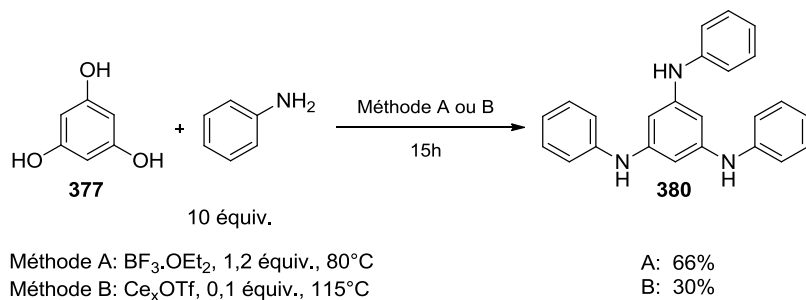


Schéma 125 : substitution du phloroglucinol par l'aniline

La triamine **380** avait été synthétisée par l'équipe de Plater en 2000.²⁵⁴ Leurs conditions mettent en jeu une quantité catalytique de diiode et une température de 190°C (Schéma 126).

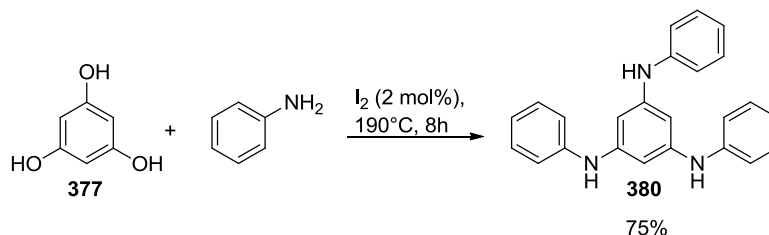


Schéma 126 : synthèse de la triphénylbenzènetriamine d'après Plater

Ce catalyseur a été étudié dans nos conditions réactionnelles pour comparer les deux stratégies. La température utilisée est alors de 115°C et 0,1 équivalent de diiode sont utilisés. La triarylamine est obtenue avec un rendement de 52% après 15 heures de réaction. Les résultats mettent en évidence que dans ces conditions plutôt « douces », le trifluoroborate offre un meilleur rendement que le diiode.

Cette méthode laissait envisager la possibilité de synthétiser du paracétamol à partir de l'hydroquinone et de l'acétamide comme source de nucléophile. L'hydroquinone a subi une réaction mais malheureusement le produit isolé est l'acétate **381** et non l'amide (Schéma 127).

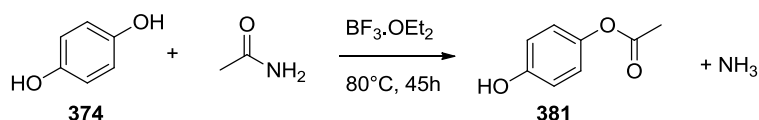


Schéma 127 : substitution de l'hydroquinone par l'acétamide

Le nucléofuge est alors de l'ammoniac et non une molécule d'eau.

2.4. Mise au point d'un système catalytique recyclable

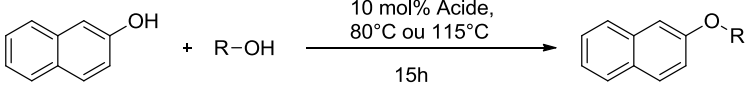
2.4.1. Utilisation d'un acide de Brønsted

L'association acide de Lewis et alcool conduit à la libération de proton dans le milieu qui catalyse la réaction de O-alkylation. En effet Davis,²⁴⁹ rapporte en 1900 qu'il est possible de

²⁵⁴ J. Plater, M. McKay, T. Jackson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2695-2701.

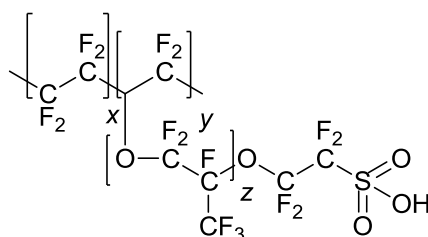
O-alkyler le 2-naphthol avec un alcool aliphatique en présence d'acide sulfurique. Afin, de vérifier cette hypothèse, différentes expériences ont été réalisées en mettant en jeu différents acides de Brønsted (Tableau 21).

Tableau 21 : alkylation du 2-naphthol par des acides de Brønsted

			
Entrée	R	Condition	Rdt isolé
1	Ethanol (80°C)	HCl dans l'éthanol	5%
2	Butanol (115°C)	Nafion [®] NR50	84%
3	Butanol (115°C)	F ₃ C-SO ₂ H	81%
4	Butanol (115°C)	H ₂ SO ₄	75%

Conditions : **317** (1 mmol), Acide (0,1 mmol), alcool (10 équiv.), 15h

Ainsi, la formation du 2-éthoxynaphthalène est observée avec une faible conversion lorsque la réaction est catalysée par de l'acide chlorhydrique et avec l'éthanol comme nucléophile. L'acide sulfurique et l'acide triflique permettent d'obtenir l'éther désiré avec de bons rendements, respectivement de 75 et 81%. Ce dernier résultat est similaire à celui obtenu avec le triflate de cérium. Ce constat concorde avec l'hypothèse émise. De ce fait, il est apparu intéressant de développer un système catalytique hétérogène qui permette de recycler le catalyseur en fin de réaction. Parmi les résines acides, le Nafion[®] NR50 est apparu comme catalyseur de choix car il est équivalent à de l'acide triflique supporté sur un polymère de téflon (Figure 15). De plus, il présente une grande stabilité chimique et thermique.


 Figure 15 : Nafion[®] NR50

L'activité du Nafion[®] est déterminée en meq.g⁻¹, ce qui représente le nombre de protons par gramme de polymère, il est de 0,8 pour le NR50.

Lors de la réaction d'éthérisation du 2-naphthol par le 1-butanol, le Nafion[®] NR50 en quantité catalytique, a présenté une conversion de 50% pour un rendement isolé de 44%. Cependant, un séchage préalable du catalyseur permet d'augmenter l'efficacité de celui-ci, et ainsi d'obtenir l'éther avec un rendement de 84%.

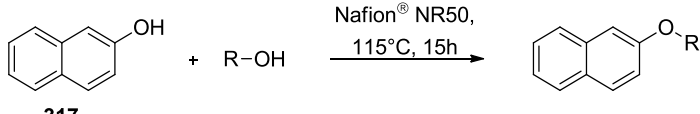
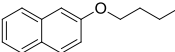
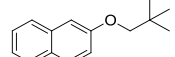
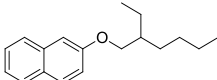
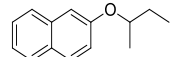
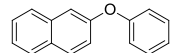
Des essais visant à diminuer la quantité de catalyseur ralentissent la cinétique de la réaction, la conversion est complète après 30 heures.

Une activation par voie micro-ondes a été réalisée, le milieu réactionnel a été irradié à 16°C pendant une heure. Toutefois, la conversion est d'environ 60%.

2.4.2. *Ethérification du 2-naphthol*

L'efficacité du Nafion[®] NR50 a été évaluée avec différents alcools (Tableau 22). La réactivité de ce catalyseur est similaire à celle du triflate de cérium et du trifluorure de bore, pour la réaction impliquant le 2-naphthol et des alcools primaires linéaires ou ramifiés (Tableau 22, entrées 1, 2 et 3).

Tableau 22 : alkylation du 2-naphthol par catalyse au Nafion[®] NR50

		
Entrée	Produit	Rdt isolé
1		341 84%
2		350 83%
3		344 78%
4		351 21%
5		347 64%

Conditions : **317** (1 mmol), Nafion[®] NR50 (0,1 mmol), alcool (10 équiv.), 115°C, 15h

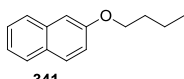
De plus, l'utilisation d'un alcool secondaire comme nucléophile conduit à la formation de l'éther désiré avec un rendement modeste de 21%, après 15 heures de réaction (Tableau 22, entrée 4). Toutefois, aucun sous-produit n'est formé dans cette réaction. Le diaryléther **347** est obtenu avec un rendement de 64%.

2.4.3. *Recyclage du Nafion*

L'avantage d'un système hétérogène est de pouvoir séparer le catalyseur par simple filtration, et de pouvoir le recycler. De même l'excès d'alcool utilisé peut être récupéré en fin de réaction par distillation. Le recyclage du catalyseur consiste en un lavage à l'acétate d'éthyle et un séchage sous vide pendant trois heures. Une réaction test impliquant du 2-naphthol et du 1-butanol a permis de déterminer l'efficacité du Nafion[®] NR50 après recyclage. Il est apparu qu'après trois réutilisations les rendements obtenus sont similaires. De

même, une réaction sur quantité plus importante, à partir de 5 g de 2-naphthol et une quantité catalytique de Nafion[®] NR50 recyclé, a permis de synthétiser le 2-butoxynaphthalène avec un excellent rendement de 97% en 39 heures de réaction.

Tableau 23 : recyclage du Nafion NR50

Entrée	Produit	Rdt	
1	 341	84%	1 ^{er} essai
2		74%	2 ^{ème} essai
3		83%	3 ^{ème} essai

Conditions : 317 (1 mmol), Nafion[®] NR50 (0,1 mmol), butanol (10 équiv.), 115°C, 15h

2.5. Approche mécanistique

Les différents résultats démontrent la possibilité de *O*-alkylation de dérivés du phénol en présence d'acide de Lewis et d'acide de Brønsted. Le mécanisme proposé pour cette réaction est décrit dans le Schéma 128.

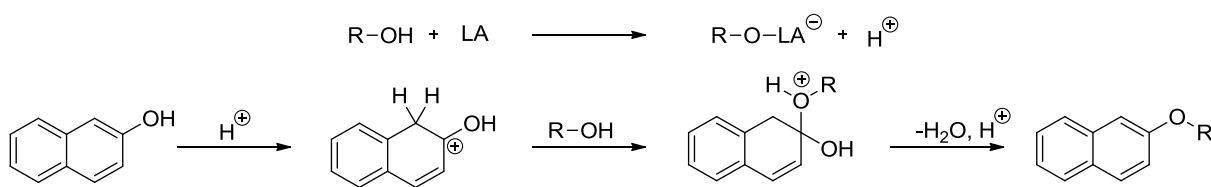


Schéma 128 : mécanisme proposé pour la formation d'éthers

La réaction est catalysée par une source de proton. Celle-ci provient de l'association acide de Lewis-alcool (trifluorure de bore ou triflate de cérium) ou du Nafion[®]. La protonation du naphthol conduit à la formation d'un carbocation qui piège le nucléophile. L'élimination d'une molécule d'eau et la réaromatisation du cycle aromatique par déprotonation conduit à la formation de l'éther désiré.

De plus, différents essais réalisés permettent d'appuyer le mécanisme proposé. En effet une déshydratation de l'alcool aliphatique conduisant à la formation de l'alcène ou du carbocation, favoriserait l'utilisation d'alcools secondaires. De plus, la réaction de déshydratation conduirait à des mélanges d'isomères. En outre, lorsque le nucléophile utilisé est le phénol ou l'aniline, le produit obtenu est soit le diaryléther, soit la diarylamine.

L'application de ce mécanisme supposé aux différents dihydroxynaphthalènes et polyhydroxybenzènes explique les différences de réactivités des uns par rapport aux autres.

3. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons développé une nouvelle méthode de formation d'éther arylique. Ce groupement fonctionnel est très courant dans les molécules organiques ayant une forte valeur ajoutée. A partir d'un système stœchiométrique en trifluorure de bore nous avons mis au point un système catalytique au cérium. Afin de répondre au mieux aux 12 principes de la chimie verte, nous nous sommes ensuite dirigés vers une catalyse hétérogène permettant de recycler facilement le catalyseur. De plus, lors de cette réaction l'unique sous-produit formé est de l'eau.

Cette méthodologie conduit à de bons rendements avec les alcools aliphatiques et aromatiques. Des amines aromatiques secondaires peuvent également être préparées par cette méthode.

4. PARTIE EXPERIMENTALE

General informations

See page 54

General procedure with BF₃·OEt₂:

To a solution of 2-naphthol (144 mg, 1 mmol) in propanol (750 μL, 10 mmol) was added boron trifluoride (48% in ether, 300 μL, 1.1 mmol). The tube was sealed and the mixture was stirred at 80°C during 15 hours. The mixture was quenched with water (10 mL) and extracted three times with dichloromethane (3 x 5 mL). The combined organic layers was washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The crude was purified by column chromatography (Cyclohexane / ethyl acetate: 9/1) to afford 146 mg of 2-propoxynaphthalene (79% yield) as yellow oil.

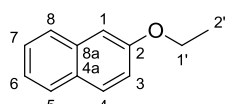
General procedure with Ce_xOTf:

A solution of 2-naphthol (720 mg, 5 mmol) and cerium trifluoromethanesulfonate (300 mg, 0.1 mmol) in 2-methylbutanol (5.4 mL, 50 mmol) was stirred at 115°C during 15 hours in round-bottomed flask. The mixture was quenched with water (20 mL) and extracted three times with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers was washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The crude was purified by column chromatography (Cyclohexane / ethyl acetate: 99/1) to afford 695 mg of 2-(2-methylbutoxy)naphthalene (65% yield) as yellow oil.

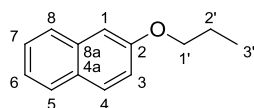
General procedure with Nafion[®]:

To a solution of 2-naphthol (3.6 g, 25 mmol) in 1-butanol (23 mL) was added dried Nafion[®] NR50 (3.2 g). The mixture was stirred at 115°C, during 35 hours in a round-bottomed flask under argon atmosphere. The reaction media was filtered and concentrated. The crude was purified by column chromatography (Cyclohexane / ethyl acetate: 9/1) to afford 4.87 g of 2-butoxynaphthalene (97% yield) as yellow solid.

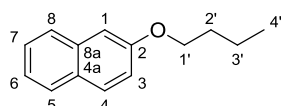
Nafion[®] NR50 was washed with AcOEt, then dried at 150°C under vacuum during 3 hours and reused in another reaction.


 2-Ethoxynaphthalene (**339**) [93-18-5]

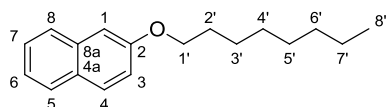
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (m, 3H, H_{arom}), 7.41 (m, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 7.14 (m, 2H, H_{arom}), 4.14 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_{1'}), 1.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{2'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.0 (Cq), 134.7 (Cq), 129.4 (CH), 129.0 (Cq), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 123.6 (CH), 119.1 (CH), 106.6 (CH), 63.4 (CH₂), 14.9 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₂H₁₂O]⁺ = 172.0888, found = 172.0885. mp (pentane) <50°C (yellow solid).


 2-Propoxynaphthalene (**340**) [19718-45-7]

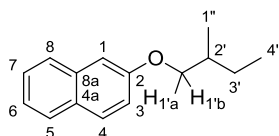
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (m, 3H, H_{arom}), 7.45 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.17 (m, 2H, H_{arom}), 4.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_{1'}), 1.90 (m, 2H, H_{2'}), 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{3'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.2 (Cq), 134.7 (Cq), 129.4 (CH), 129.0 (Cq), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 123.6 (CH), 119.1 (CH), 106.7 (CH), 69.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 10.7 (CH₃). **HRMS CI** calculated for [C₁₃H₁₄O+H]⁺ = 187,1123, found = 187.112. mp (pentane) <50°C (yellow solid).


 2-Butoxynaphthalene (**341**) [10484-56-7]

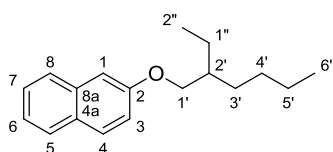
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (m, 3H, H_{arom}), 7.44 (m, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 7.16 (m, 2H, H_{arom}), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H_{1'}), 1.85 (m, 2H, H_{2'}), 1.55 (m, 2H, H_{3'}), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{4'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.3 (Cq), 134.8 (Cq), 129.4 (CH), 129.0 (Cq), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 123.6 (CH), 119.2 (CH), 106.7 (CH), 67.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 19.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₄H₁₆O]⁺ = 200.1196, found = 200.1197. mp (pentane) <50°C (yellow solid).


 2-Octyloxynaphthalene (**342**) [70617-42-4]

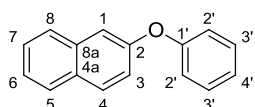
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (m, 3H, H_{arom}), 7.45 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.15 (s, 1H, H₁), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H_{1'}), 1.86 (m, 2H, H_{2'}), 1.56 (m, 2H, H_{3'}), 1.37 (m, 8H, H_{4',5',6',7'}), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{8'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.3 (Cq), 134.8 (Cq), 129.4 (CH), 129.0 (Cq), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 123.5 (CH), 119.2 (CH), 106.7 (CH), 68.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₈H₂₄O+H]⁺ = 257.1905, found = 257.1904. mp (pentane) <50°C (yellow solid).


 2-(2-Methylbutoxy)naphthalene (**343**)

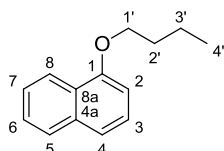
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (m, 3H, H_{arom}), 7.45 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 3.95 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{1'a}), 3.89 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_{1'b}), 1.96 (m, 1H, H_{2'}), 1.63 (m, 1H, H_{3'a}), 1.34 (m, 1H, H_{3'b}), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{1''}), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{4'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 157.4 (Cq), 134.8 (Cq), 129.4 (CH), 129.0 (Cq), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 123.6 (CH), 119.2 (CH), 106.7 (CH), 73.0 (CH₂), 34.9, 26.4 (CH₂), 16.8 (CH₃), 11.5 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₅H₁₈O]⁺ = 214.1358, found = 214.1358. mp (pentane) 119-120°C (grey solid).


 2-(2-Ethylhexyloxy)naphthalene (**344**)

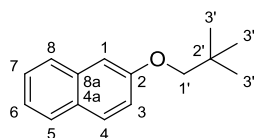
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.77 (m, 3H, H_{arom}), 7.46 (m, 1H, H_{arom}), 7.37 (m, 1H, H_{arom}), 7.17 (m, 2H, H_{arom}), 3.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H_{1'}), 1.83 (m, 1H, H_{2'}), 1.49 (m, 8H, H_{3',4',5',1''}), 0.99 (m, 6H, H_{6',2''}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 157.7 (Cq), 134.9 (Cq), 129.6 (CH), 129.2 (Cq), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 123.7 (CH), 119.5 (CH), 106.8 (CH), 70.8 (CH₂), 39.7 (CH), 30.9 (CH₂), 29.46 (CH₂), 24.3 (CH₂), 23.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), 11.5 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₈H₂₄O]⁺ = 256.1827, found = 256.1825. mp (pentane) 142-143°C (yellow solid).


 2-Phenoxynaphthalene (**347**) [19420-29-2]

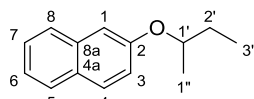
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.08 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 6.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H_{arom}), 3.88 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H, H_{arom}), 1.73 (quintuplet, *J* = 7.1 Hz, 4H, H_{arom}), 1.45 (m, 4H, H_{arom}), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{arom}). **IR: ν** (cm⁻¹) 3393, 2958, 2872, 1594, 1498, 1463, 1386, 1141. **HRMS CI** calculated for [C₁₈H₂₄O + H]⁺ = 187.1123, found = 187.1121.


 1-Butoxynaphthalene (**349**) [20900-19-0]

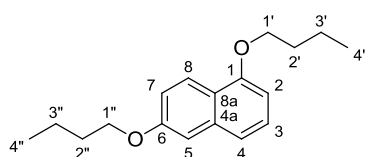
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.81 (m, 1H, H_{arom}), 7.41 (m, 4H, H_{arom}), 6.82 (m, H_{arom}), 4.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_{1'}), 1.93 (m, 2H, H_{2'}), 1.63 (m, 2H, H_{3'}), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{4'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 155.0 (Cq), 134.6 (Cq), 127.5 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (Cq), 125.1 (CH), 122.2 (CH), 120.0 (CH), 104.6 (CH), 67.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 19.6 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₄H₁₆O]⁺ = 200.1196, found = 200.1193. mp (pentane) <50°C (yellow solid).


 2-(Neopentyloxy)naphthalene (**350**) [1991-51-1]

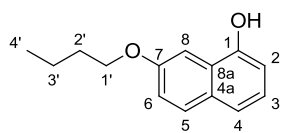
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (m, 3H, H_{arom}), 7.44 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.14 (s, 1H, H₁) 3.73 (s, 2H, H_{1'}), 1.10 (s, 9H, H_{3'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.7 (Cq), 134.8 (Cq), 129.3 (CH), 128.9 (Cq), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 123.5 (CH), 119.3 (CH), 106.6 (CH), 78.0 (CH), 32.0 (CH₂), 26.8 (3 CH₃). HRMS EI calculated for [C₁₅H₁₈O]⁺ = 214.1352, found = 214.1353. mp (pentane) 67-68°C (red solid).


 2-sec-Butoxynaphthalene (**351**) [90466-06-1]

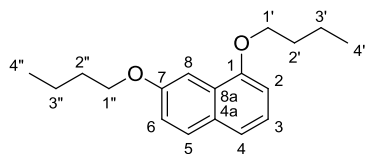
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (m, 3H, H_{arom}), 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 4.47 (m, 1H, H_{1'}), 1.77 (m, 2H, H_{2'}), 1.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{3'}), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{3''}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 156.2 (Cq), 134.8 (Cq), 129.5 (CH), 128.9 (Cq), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 123.6 (CH), 119.9 (CH), 108.5 (CH), 75.1 (CH), 29.3 (CH₂), 19.3 (CH₃), 9.9 (CH₃). HRMS EI calculated for [C₁₄H₁₆O]⁺ = 200.1196, found = 200.1202. mp (pentane) <50°C (yellow solid).


 1,6-Dibutoxynaphthalene (**354**)

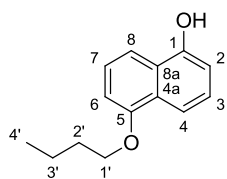
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (d, 7.61, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.25 (m, 2H, H_{arom}), 7.05 (m, 2H, H_{arom}), 6.62 (m, 1H, H_{arom}), 4.18 (m, 4H, H_{1',1''}), 2.09 (m, 4H, H_{2',2''}), 1.78 (m, 4H, H_{3',3''}), 1.22 (m, 6 H, H_{4',4''}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.7 (Cq), 155.2 (Cq), 136.1 (Cq), 126.7 (CH), 123.9 (CH), 120.9 (Cq), 119.0 (CH), 117.9 (CH), 106.6 (CH), 102.8 (CH), 67.9 (CH₂), 67.8 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.4 (CH₂), 19.6 (CH₂), 19.5 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃). HRMS EI calculated for [C₁₈H₂₄O₂]⁺ = 272.1771, found = 272.1774. mp (pentane) 70-72°C (grey solid).


 7-Butoxynaphthalen-1-ol (**356**)

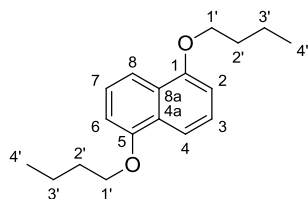
¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): 7.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.16 (m, 2H, H_{arom}), 6.69 (m, 1H, H_{arom}), 4.11 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H, H_{1''}), 1.85 (m, 2H, H_{2''}), 1.54 (m, 2 H, H_{3''}), 1.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H, H_{4''}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.0 (Cq), 150.5 (Cq), 130.5 (Cq), 129.3 (CH), 125.4 (Cq), 123.3 (CH), 120.6 (CH), 119.7 (CH), 109.2 (CH), 100.7 (CH), 67.9 (CH₂), 31.4 (CH₂), 19.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). HRMS EI calculated for [C₁₄H₁₆O₂]⁺ = 216.1145, found = 216.155. (brown oil).


 1,7-Dibutoxynaphthalene (**357**) [3900-54-7]

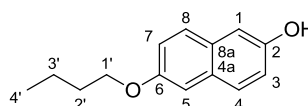
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.70 (m, 1H, H_{arom}), 7.57 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 (m, 1H, H_{arom}), 7.17 (m, 1H, H_{arom}), 7.15 (m, 1H, H_{arom}), 6.80 (m, 1H, H_{arom}), 4.13 (m, 4H, H_{1',1''}), 1.93 (m, 2H, H_{2',2''}), 1.60 (m, 4H, H_{3',3''}), 1.04 (m, 6H, H_{4',4''}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 156.9 (Cq), 154.1 (Cq), 129.9 (Cq), 129.1 (CH), 126.8 (Cq), 123.4 (CH), 119.9 (CH), 119.2 (CH), 105.2 (CH), 101.5 (CH), 68.0 (CH₂), 67.8 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.4 (CH₂), 19.6 (CH₂), 19.5 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₈H₂₄O₂]⁺ = 272.1771, found = 272.1773.


 5-Butoxynaphthalen-1-ol (**359**)

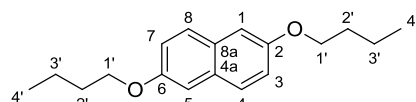
¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): 10.00 (s, 1H, OH), 7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.28 (m, 2H, H_{arom}), 6.90 (m, 1H, H_{arom}), 6.87 (m, 1H, H_{arom}), 4.11 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H_{1'}), 1.80 (m, 2H, H_{2'}), 1.53 (m, 2H, H_{3'}), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{4'}). **¹³C NMR** (75 MHz, *d*₆-DMSO): 154.0 (Cq), 153.0 (Cq), 126.4 (Cq), 125.7 (Cq), 125.5 (CH), 124.6 (CH), 113.9 (CH), 112.0 (CH), 108.6 (CH), 105.2 (CH), 67.3 (CH₂), 30.8 (CH₂), 18.9 (CH₂), 13.7 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₄H₁₆O₂]⁺ = 216.1145, found = 216.1155. mp (pentane) 101-103°C (grey solid).


 1,5-Dibutoxynaphthalene (**360**) [295806-76-7]

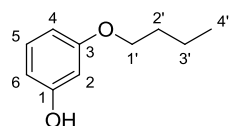
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.38 (m, 2H, H_{arom}), 6.85 (m, 2H, H_{arom}), 4.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H, H_{1'}), 1.94 (m, 4H, H_{2'}), 1.60 (m, 4H, H_{3'}), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 6 H, H_{4'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 154.8 (2 Cq), 126.9 (2 Cq), 125.2 (2 CH), 114.2 (2 CH), 105.4 (2 CH), 67.9 (2 CH₂), 31.5 (2 CH₂), 19.6 (2 CH₂), 14.1 (2 CH₃). **HRMS CI** calculated for [C₁₈H₂₄O₂+H]⁺ = 272.1771, found = 272.1773. mp (pentane) 120-122°C (grey solid).


 6-Butoxynaphthalen-2-ol (**362**) [111359-61-6]

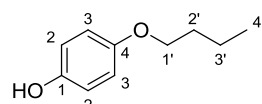
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.62 (m, 1H, H_{arom}), 7.57 (m, 1H, H_{arom}), 7.10 (m, 4H, H_{arom}), 4.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H_{1'}), 1.83 (m, 2H, H_{2'}), 1.54 (m, 2H, H_{3'}), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{4'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 155.7 (Cq), 151.8 (Cq), 129.9 (Cq), 129.8 (Cq), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 119.8 (CH), 118.1 (CH), 109.8 (CH), 107.1 (CH), 67.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 19.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS CI** calculated for [C₁₄H₁₆O₂ + H]⁺ = 216.1145, found = 216.1155. mp (pentane) 104-106°C (grey solid).


 2,6-Dibutoxynaphthalene (**363**)

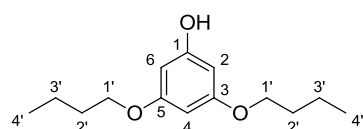
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.61 (m, 2H, H_{arom}), 7.10 (m, 4H, H_{arom}), 4.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, H_{1'}), 1.83 (m, 4H, H_{2'}), 1.55 (m, 4H, H_{3'}), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H, H_{4'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 155.7 (2 Cq), 129.8 (2 Cq), 128.1 (2 CH), 119.3 (2 CH), 107.1 (2 CH), 67.9 (2 CH₂), 31.5 (2 CH₂), 19.5 (2 CH₂), 14.0 (2 CH₃). **HRMS CI** calculated for [C₁₄H₁₆O₂ +H]⁺ = 216.1145, found = 216.1155. mp (pentane) 158-160°C (yellow crystal).


 3-Butoxyphenol (**373**) [18979-72-1]

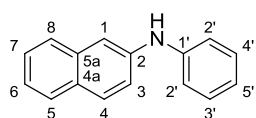
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.12 (m, 1H, H_{arom}), 6.49 (m, 1H, H_{arom}), 6.41 (m, 2H, H_{arom}), 3.93 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_{1'}), 1.76 (m, 2H, H_{2'}), 1.48 (m, 2H, H_{3'}), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{4'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 160.5 (Cq), 156.9 (Cq), 130.2 (CH), 107.9 (CH), 107.2 (CH), 102.3 (CH), 67.9 (CH₂), 31.3 (CH₂), 19.3 (CH₂), 13.9 (CH₃). IR : ν (cm⁻¹) 3385, 2958, 2872, 1593, 1492, 1463, 1282. **HRMS EI** calculated for [C₁₀H₁₄O₂]⁺ = 166,0988, found = 166.0987 (yellow oil).


 4-Butoxyphenol (**375**) [122-94-1]

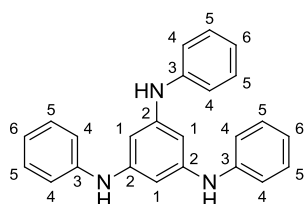
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.77 (m, 4H, H_{arom}), 3.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H_{1'}), 1.74 (m, 2H, H_{2'}), 1.47 (m, 2H, H_{3'}), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{4'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 153.3 (Cq), 149.6 (Cq), 116.2 (CH), 115.8 (CH), 68.7 (CH), 31.5 (CH₂), 19.3 (CH₂), 14.0 (CH₃). **HRMS EI** calculated for [C₁₀H₁₄O₂]⁺ = 166,0988, found = 166.0986. IR: ν (cm⁻¹) 3393, 2957, 2917, 2817, 1607, 1508, 1370, 1232 (yellow oil).


 3,5-Dibutoxyphenol (**377**) [100964-36-1]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.08 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₄), 6.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H_{2,6}), 3.88 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H, H_{1'}), 1.73 (quintuplet, *J* = 7.1 Hz, 4H, H_{2'}), 1.45 (m, 4H, H_{3'}), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{4'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 161.0 (2 Cq), 157.4 (Cq), 94.9 (2 CH), 94.4 (CH), 68.2 (2 CH₂), 31.6 (2 CH₂), 22.6 (2 CH₂), 14.0 (2 CH₃). IR: ν (cm⁻¹) 3393, 2958, 2872, 1594, 1498, 1463, 1386, 1141. **HRMS CI** calculated for [C₁₄H₂₂O₃ +H]⁺ = 239.1642, found = 239.1639. mp (pentane) 74-77°C (orange crystal).


N-Phenylnaphthalen-2-amine (**379**) [135-88-6]

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): 8.40 (s, 1H, NH), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.37 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.28 (m, 4H, H_{arom}), 7.20 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 2H, H_{arom}), 6.88 (m, 1H, H_{arom}). **¹³C NMR** (75 MHz, *d*₆-DMSO): 143.0 (Cq), 141.3 (Cq), 134.4 (Cq), 129.2 (2 CH), 128.8 (CH), 128.1 (Cq), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 122.7 (CH), 120.2 (CH), 119.9 (CH), 117.3 (2 CH), 108.9 (CH). IR: ν (cm⁻¹) 3393, 2958, 2872, 1594, 1498, 1463, 1386, 1141. **HRMS EI** calculated for [C₁₆H₁₃N]⁺ = 219.1043, found = 219.1040. mp (pentane) 109-110°C (white solid).


N,N',N''-Triphenylbenzene-1,3,5-triamine (**380**) [102664-66-4]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.29 (m, 6H, H₅), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H, H₄), 6.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₆), 6.36 (s, 3H, H₁), 5.64 (br, 3H, NH). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 154.5 (3 Cq), 142.9 (3 Cq), 129.4 (6 CH), 121.4 (3 CH), 118.9 (6 CH), 99.1 (3 CH). IR : ν (cm⁻¹) 3372, 1582, 1493, 1468, 1292, 1245, 1167. **HRMS CI** calculated for [C₂₄H₂₂N₃ +H]⁺ = 352.1808, found = 352.1800. mp (pentane) 195-197°C (purple solid).

CONCLUSION GENERALE

Les travaux de recherches réalisés lors de cette thèse ont concerné la mise au point de nouvelles méthodologies en vue de la formation de liaisons C-hétéroatomes. Les liaisons C-F et C-N ont pu être formées par l'utilisation de composés borés. L'étude de la chimie des dérivés phénoliques a permis de créer des liaisons C-O et C-N.

L'objectif premier était d'effectuer un couplage de Suzuki énantiosélectif. Toutefois, les premiers résultats plutôt décevants et parallèlement, la publication de travaux similaires, nous ont conduits à abandonner nos recherches dans ce domaine. Le caractère nucléophile des dérivés borés a donc été exploité. La recherche de partenaires électrophiles a montré que le Selectfluor[®] était un réactif de choix. Ce dernier a permis de mettre au point une nouvelle méthode de fluoration électrophile régiosélective. Cette méthodologie connaît certaines limitations, néanmoins, l'accès à des composés fluorés benzyliques et aromatiques est possible avec de bons rendements. De plus, lors de la fluoration, se déroulant à température ambiante, aucun catalyseur n'est nécessaire. Depuis nos travaux, plusieurs articles ont été publiés par les groupes de Ritter, Beller et Knochel, utilisant des acides boroniques, des dérivés silylés ou des organomagnésiens.

Ensuite, une nouvelle approche de formation de liaison C-N a été détaillée. Cette approche repose sur la valorisation d'un sous-produit obtenu lors de la fluoration électrophile. La réaction entre un sel de trifluoroborate et l'acétonitrile conduisant à la formation d'un amide, a permis de développer une nouvelle méthode de création de liaisons C-N. Cette méthodologie repose sur une substitution nucléophile oxydante. Ainsi, de nombreux amides ont pu être synthétisés avec de bons rendements à partir d'une large gamme de nitriles et de composés borés. Les conditions réactionnelles nécessitent l'emploi d'un métal peu coûteux, l'acétate de cuivre, et d'un acide de Lewis, le trifluorure de bore, à température ambiante. Pour cette réaction nous supposons un mécanisme mettant en jeu la formation d'un carbocation benzylique par oxydation de la liaison C-B. Cette hypothèse a été renforcée par l'utilisation de divers nucléophiles qui ont abouti à la formation d'éthers, d'amines, d'azotures et de nitriles, dans les mêmes conditions opératoires. Cette méthodologie pourra être appliquée aux alkylsilanes qui pour le moment, présentent une réactivité moindre.

Enfin, une nouvelle méthode de formation d'éther arylique a été développée. Ce groupement fonctionnel est important en synthèse organique, il est fréquemment retrouvé

dans les molécules organiques ayant une forte valeur ajoutée. Les premiers résultats ont offert de très bons rendements avec les alcools aliphatiques primaires. Ces derniers sont alors utilisés comme solvant, en excès de 10 équivalents par rapport au dérivé phénolique. Cependant, un excès de trifluorure de bore est nécessaire. Une étude visant à développer un système catalytique est alors apparue nécessaire. Pour cela, un criblage de différents acides de Lewis a été effectué. Le triflate de cérium, en quantité catalytique, a montré une réactivité similaire au trifluorure de bore. Cette méthodologie conduit à de bons rendements avec les alcools aliphatiques et aromatiques. Des amines aromatiques secondaires ont également été préparées par cette méthode. Afin de répondre au mieux aux 12 principes de la chimie verte, nous nous sommes ensuite dirigés vers une catalyse hétérogène permettant de recycler facilement le catalyseur. Le Nafion[®] NR50, acide sulfonique supporté sur un polymère de téflon, a présenté la meilleure activité. Par ce procédé, l'unique sous-produit formé est de l'eau.

Etude de la réactivité polyvalente des composés borés : de la fluoration électrophile à la synthèse d'amides par substitution nucléophile oxydante; *O*-alkylation de dérivés phénoliques par substitution nucléophile : vers la mise au point d'un système éco-compatible.

Ce travail a tout d'abord porté sur la réactivité des dérivés borés puis sur la réaction de *O*-alkylation des alcools aromatiques.

L'utilisation des composés borés est en plein essor. Ils sont employés comme partenaires de couplage dans la réaction de Suzuki et les réactions d'additions [1,4] catalysées au rhodium pour la synthèse de molécules à hautes valeurs ajoutées. La polarisation de la liaison C-B induit le caractère nucléophile de ces composés. Cette réactivité a été exploitée pour la formation de liaisons C-F par fluoration électrophile. L'utilisation de Selectfluor[®] comme agent de fluoration aboutit à de bons rendements. Toutefois, la nucléophilie des composés alkylborés peut être inversée par substitution nucléophile oxydante. Ainsi, une méthode créant des liaisons C-N a pu être développée et a permis la synthèse d'amides à partir de nitriles et de sels de trifluoroborates de potassium en présence de Cu(OAc)₂ et BF₃.OEt₂.

En vue de l'importance de la chimie des éthers en synthèse organique, une méthode de préparation d'éthers aryles a été développée au laboratoire. En partant d'un système stœchiométrique en trifluorure de bore, un système catalytique impliquant du triflate de cérium a été mis au point. Afin de répondre au mieux au concept de la chimie verte, un système catalytique hétérogène, sans solvant, a été décrit. Dans ce cas, le catalyseur employé est le Nafion[®] NR50, facilement recyclable, sans perte d'activité, et conduisant à de bons rendements avec les alcools aliphatiques et aromatiques. Des amines aromatiques secondaires peuvent également être préparées par cette méthode.

Versatile alkyl boronic reactivity: electrophilic fluorination and oxidative nucleophilic substitution for amide synthesis; *O*-Alkylation of phenols derivatives via a nucleophilic substitution.

This thesis describes the study of the reactivity of boron compounds and the *O*-alkylation of aromatic alcohols.

The use of boronic derivatives increased considerably over the past decades. There are used as cross-coupling partners in the Suzuki reaction and for 1,4 rhodium-catalyzed addition reaction. The nucleophilic nature of these compounds was induced by the C-B bond polarization. This peculiar reactivity was studied for the C-F bond formation. The use of Selectfluor[®] as fluorinating agent leads to good yields. Nevertheless, the polarity of the C-B bond could be reversed by oxidative nucleophilic substitution. Thus, C-N bond could be formed from nitriles and potassium trifluoroborate salts promoted by Cu(OAc)₂ in the presence of BF₃.OEt₂.

Due to the importance of ether chemistry in organic synthesis, the *O*-alkylation of phenol derivatives was achieved in the laboratory. From a stoichiometric amount of Lewis acid, BF₃.OEt₂, a catalytic system was developed involving cerium triflate. Then, the focus on green chemistry led to use a heterogeneous catalyst. Where Nafion[®] NR50 appears as a suitable catalyst for the ether synthesis.

DISCIPLINE : Chimie

MOTS-CLES : Fluoration électrophile, amidation, acides boroniques, sels de trifluoroborates, substitution nucléophile oxydante, *O*-alkylation, Nafion[®] NR50

KEYWORDS: electrophilic fluorination, amidation, boronic acids, trifluoroborate salts, oxidative nucleophilic substitution, *O*-alkylation, Nafion[®] NR50

*Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS), CNRS, UMR5246,
Laboratoire de Catalyse Synthèse Environnement,
Université Claude Bernard Lyon 1, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, Bat CPE, 69622
Villeurbanne, France*