



HAL
open science

**La catalyse hétérogène au palladium en chimie fine : une
étude sur la synthèse “ one-pot ” de stilbènes et
bibenzyles : application à la synthèse de styrènes et
aryl-indoles**

Giuseppe Cusati

► **To cite this version:**

Giuseppe Cusati. La catalyse hétérogène au palladium en chimie fine : une étude sur la synthèse “ one-pot ” de stilbènes et bibenzyles : application à la synthèse de styrènes et aryl-indoles. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT : 2009LYO10170 . tel-00876267

HAL Id: tel-00876267

<https://theses.hal.science/tel-00876267>

Submitted on 24 Oct 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

Présentée

Devant l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Pour l'obtention

Du DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre

par

CUSATI Giuseppe

TITRE :

La Catalyse Hétérogène au Palladium en Chimie Fine.

-Une étude sur la synthèse « one-pot » de stilbènes et bibenzyles.

-Application à la synthèse de styrènes et aryl-indoles.

Directeur de thèse : M. DJAKOVITCH Laurent

JURY : M. ANDRIOLETTI B., Professeur des Universités, Université Lyon 1

M. LAMATY F., Directeur de Recherches, Université Montpellier 2

M. PRIM D., Professeur, Université Versailles St-Quentin

M. CONSTANTIEUX T., Professeur, Université Marseille

M. KOEHLER K., Professeur, Technische Universität München

M. DJAKOVITCH L., Chargé de Recherches, Université Lyon 1

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

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

Secrétaire Général

M. le Professeur L. Collet

M. le Professeur J-F. Mornex

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon

Institut Universitaire de Technologie A

Institut Universitaire de Technologie B

Institut de Science Financière et d'Assurance

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. Le Professeur F. Gieres

Directeur : M. C. Collignon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Directeur : M. le Professeur R. Lamartine

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Directeur : M R. Bernard

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon (IRCELYON), au sein du groupe biovert.

Je remercie le directeur M. Michel Lacroix de m'avoir accueilli au sein de l'institut.

J'exprime toute ma gratitude à M. Laurent Djakovitch, chargé de recherches à l'IrceLyon, pour m'avoir guidé et m'avoir encouragé dans mon travail durant ces trois années. Je salue sa grande qualité scientifique et humaine qui m'ont permis de devenir qui je suis. Je le remercie pour son soutien, sa gentillesse, sa patience, sa disponibilité.

J'exprime ma reconnaissance à M. Frédéric Lamaty, directeur de recherches à l'université de Montpellier et à M. Damien Prim, professeur à l'université de Versailles St-Quentin qui ont accepté de juger mon travail en tant que rapporteurs. Je remercie également M. Bruno Andrioletti, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse, ainsi que M. Thierry Constantieux et M. Klaus Koehler présentent en tant que membres du jury.

Je remercie Lionel Joucla, post doc, pour avoir travaillé avec moi, pour son aide et sa patience et Anja Wedig, stagiaire pendant la première année de ma thèse.

Je tiens à remercier Nelly Batail, Marie Genelot et Walid Al Maksoud pour leur gentillesse, leur disponibilité et la bonne ambiance créée dans le laboratoire au cours de ces années.

J'adresse ma reconnaissance à tous les membres du groupe Biovert, mais également à l'ensemble de l'institut pour m'avoir permis de passer mon doctorat dans une bonne ambiance. Merci pour leur gentillesse et leur bonne humeur.

Je tiens à remercier Mimoun Aouine pour les analyses de microscopie électronique, Pascale Mascunan et Noelle Cristin pour les analyses élémentaires. Merci également à Stéphan Mangematin et Chantal Lorentz pour la RMN liquide, à Pierre Delichere pour les analyses XPS.

Merci également à toute ma famille, à Francesca et à mes amis pour avoir été présents durant ces trois années.

Je remercie enfin le programme RDR-2 pour avoir financé une partie des mes travaux.

RESUME en français

Les synthèses « one pot » multi-étapes efficaces et éco-compatibles ont été envisagées pour la synthèse de molécules potentiellement bioactives tels que les systèmes bis(bibenzyliques) et leurs précurseurs stilbéniques ou bibenzyliques par catalyse hétérogène au palladium. Une synthèse « one-pot » impliquant une réaction de couplage de Heck suivie d'une hydrogénation des stilbènes ainsi formés a été mise au point en présence de Pd/C. Cette stratégie c'est révélée être limitée lors de l'application à des substrats désactivés et stériquement encombrés. Couplée au manque de disponibilité commerciale d'oléfines aromatiques intéressantes pour nos objectifs, nous avons mis au point une synthèse de styrènes par catalyse hétérogène à partir d'halogénures d'aryles et du vinyltrifluoroborate de potassium impliquant un couplage de Suzuki-Miyaura. Cette vinylation hétérogène a été ensuite appliquée à la synthèse « one-pot » de stilbènes. Des études d'optimisation de ce procédé sont encore en cours. Les stilbènes ainsi obtenus ont été utilisés pour la synthèse de bis(bibenzyliques) ouverts et fermés. Pour ce faire différentes stratégies « one-pot » ont été évaluées au cours de ces travaux et des bis(stilbènes) ont été obtenus avec des rendements compris entre 30% et 50%. Les bis(stilbènes) ainsi obtenus ont été l'objet d'études en hydrogénation. A ce jour aucune de nos tentatives n'a permis l'obtention de bis(bibenzyliques) quelles que soient les conditions employées. Des études sont en cours pour comprendre les raisons de ces résultats et obtenir les bis(bibenzyliques) cibles de nos travaux.

TITRE en anglais

Heterogeneous Palladium Catalysis in Fine Chemistry:
- A study on "one-pot" synthesis of stilbenes and bibenzyls
- Application to the synthesis of styrenes and arylindoles

RESUME en anglais

"One-pot" strategy, powerful tools for the creation of molecular complexity, has been applied in the synthesis of possible bioactive molecules such bis(bibenzyls) systems and their precursors stilbenes and bibenzyls using heterogeneous palladium catalysts. In this work a "one-pot" synthesis concerning a Heck coupling reaction followed by in situ hydrogenation with Pd/C has been studied for the synthesis of bibenzyl derivatives. We have observed limitations for deactivated and hindered substrates. Moreover due to the low commercial availability of aromatic styrenes we focused our attention on the development of new heterogeneous vinylation reaction starting from aromatic halides and potassium vinyltrifluoroborate through a Suzuki coupling reaction. This strategy was then applied to "one-pot" stilbenes synthesis. The study is still under investigation in our laboratory. The synthesized stilbenes have been used as precursors in the synthesis of cyclic or acyclic bis(bibenzyls) derivatives. Many different "one-pot" strategies have been developed that allowed to reach yields of bis(stilbenes) between 30% and 50% in only one step. Bis(stilbenes) have been objects of investigation as what concerned the hydrogenation. However every effort has not yet been successful under our reaction conditions. Studies are still in progress to understand the reasons of these results and to obtain bis(bibenzyls) systems, target of our research.

DISCIPLINE : Chimie, Catalyse

MOTS-CLES : Catalyse Hétérogène, Palladium, Chimie Fine, Réactions « one-pot », stilbènes, bibenzyls, bis(bibenzyls) styrènes, aryl-indoles

Laboratoire de recherches : Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon – CNRS-UMR 5256, 2, Avenue Albert Einstein 69626 Villeurbanne CEDEX

Sommaire

<i>INTRODUCTION GENERALE</i>	5
<i>CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	9
1.1 REACTION DE VINYLATION	9
<i>1.1.1 Réactifs de vinylmagnesium</i>	10
<i>1.1.2 Vinylboranes</i>	11
<i>1.1.3 Vinylaluminiques et vinylgalliques</i>	17
<i>1.1.4 Réactifs de vinylsilicium</i>	18
<i>1.1.5 Vinylstanniques</i>	23
1.2 STILBENES	26
<i>1.2.1 Méthodologies de synthèse classiques</i>	28
1.2.1.1 Réactions de Wittig et Wittig Horner.....	28
1.2.1.2 Condensation de Perkin	35
1.2.1.4 Autres méthodologies stoechiométriques	37
<i>1.2.2 Méthodologies palladocatalysées</i>	38
1.2.2.1 Réaction de Heck	38
1.2.2.1.2 Synthèse de stilbenes poly(hydroxylés) en phase homogène.....	39
1.2.2.1.3 Réaction de Heck en phase hétérogène	49
1.2.2.2 Réaction de Suzuki.....	55
1.2.2.3 Réaction de Negishi.....	58
<i>1.2.3 Méthodologies par d'autres métaux de transition</i>	59
1.3. BIBENZYLES	62
<i>1.3.1. Méthodologies indirectes</i>	62
<i>1.3.2 Méthodologies directes par activation C-H</i>	65
<i>1.3.3 Méthodologies directes par homocouplage</i>	68
1.4. BIS(BIBENZYLES)	72
1.5. INDOLES	85
<i>CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS</i>	93
2.1 VINYLATION D'HALOGENURES D'ARYLES	93
<i>2.1.1 Etude Initiale</i>	93
<i>2.1.2. Optimisation de la vinylation des bromures d'aryles</i>	97
<i>2.1.3. Etude du mécanisme et du recyclage</i>	105
<i>2.1.4 Etudes préliminaires sur la synthèse « one-pot » vinylation-Heck</i>	109
2.2 SYNTHÈSE « ONE-POT » DE BIBENZYLES	114
<i>2.2.1 Etude Initiale</i>	115
<i>2.2.2 Synthèse « one-pot » de bibenzyles</i>	116

2.3 : BIS(BIBENZYLES)	121
2.3.1 <i>Synthèse de stilbènes précurseurs des macrocycles</i>	121
2.3.2 <i>Synthèse de précurseurs de la Perrottetine E</i>	126
2.3.3 <i>Synthèse de précurseurs de la Marchantine I</i>	130
2.3.4 <i>Vers les bis(bibenzyles)</i>	134
2.3.4.1 <i>Etudes sur l'étape d'hydrogénation</i>	134
2.3.4.2 <i>Etudes préliminaires sur le couplage C-O</i>	135
2.4 : INDOLES	138
2.4.1 <i>Mis au point de conditions réactionnelles</i>	138
2.4.2 <i>C₃-Arylation hétérogène</i>	140
2.4.3 <i>Mécanisme</i>	144
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	149
CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE	155

Liste des abréviations

Ac : Acétate
Acac : Acétylacétonate
Bn : Benzyle
Bu : Butyle
COD : Cyclooctadiène
Cp: Cyclopentadiène
CPG : Chromatographie en phase gazeuse
Cy : Cyclohexyle
dba : Dibenzylidèneacétone
DCE : Dichloroéthène
DCM : Dichlorométhane
DIBAL-H : Hydrure de di-isobutylaluminium
DMA : Diméthylacétamide
DME : Diméthoxyéthane
DMF : Diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde
dppf : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
Dpen : Diphényléthylènediamine
DTBB: 4,4'-di-*tert*-butylbiphényle
Dtbp : 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine
DVDS : Divinyltétraméthylsiloxane
EP : Ether de Pétrole
équiv. : Equivalent
Et : Ethyle
HPLC : Chromatographie liquide à haute performance
ICP-AES: Torche à plasma –spectroscopie à émission atomique
LDH : Layered Double Hydroxydes
m-CPBA : Acide méta-chloroperbenzoïque
MCR : Multi-component reaction
TEM : Transmission Electronic Microscopy
Me : Méthyle
MIM : Méthylimidazole

MOM : Méthoxyméthyléther
Mes : Mésylate
MTBE : Méthyl *tert*-butyl éther
MW : Micro-waves
NBS: N-bromosuccinimide
NEM : N-éthylmorpholine
NHC : N-heterocyclic carbene
NMP : N-méthylpyrrolidinone
PPTS : Pyridinium *para*-toluènesulfonate
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
SE : Substitution électrophile
S_NAr : Substitution nucléophile aromatique
TASF : Tris(diéthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
TBAA : Acétate de tétrabutylammonium
TBAB : Bromure de tétrabutylammonium
TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium
TBAH : Hydroxytétrabutylammonium
TBDMSCl : Chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane
TBDPSCI : Chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane
TEDICYP : *Cis*-1,2,3,4-tétrakis(diphénylphosphino)cyclopentane
Tf : Triflate
TFA : Acide trifluoroacétique
THF : Tétrahydrofurane
TMSCHN₂ : Triméthylsilyldiazométhane
TOF : Turn Over Frequency
TON : Turn Over Number

Introduction générale

La chimie, science source de vie, envahit chaque aspect de la vie quotidienne et sa connaissance est désormais indispensable pour aborder et résoudre les problèmes de la vie moderne. Dans ce domaine, l'un des défis les plus difficiles à relever mais en même temps le plus fascinant pour les chimistes est celui de la synthèse de molécules biologiquement actives capables d'interagir avec un système ou un tissu vivant.

Les industries pharmaceutiques, agro-alimentaires ou cosmétiques sont continuellement à la recherche de nouveaux composés bioactifs pour satisfaire les besoins croissants des populations. Ainsi la découverte de nouveaux procédés de synthèse est un domaine en constante expansion. Lors de la mise au point d'une stratégie de synthèse, le chimiste doit faire face à une double problématique : en premier celle concernant le choix du chemin réactionnel permettant la construction de la molécule cible, une étape souvent difficile et décisive, puis celle consistant à la réalisation d'un procédé aussi avantageux que possible d'un point de vue économique et environnemental.

Parmi toutes les qualités fondamentales qui définissent une synthèse efficace, la sélectivité et l'économie d'atomes occupent une place prépondérante.

L'économie d'atomes, est définie par le rapport de la masse molaire du produit cible sur la somme des masses molaires de tous les réactifs qui apparaissent dans l'équation stœchiométrique. Si ce rapport est égal ou très proche de 1 tous les réactifs ont été utilisés de manière optimale pour la synthèse du produit cible, minimisant ainsi la formation de sous-produits et limitant l'impact de la synthèse sur l'environnement.

Le facteur environnemental est désormais à la base des nouveaux procédés industriels. Il couvre non seulement l'économie d'atomes, mais aussi l'économie de solvants, d'énergie, et vise globalement à la diminution des coûts et des risques chimiques. Ces facteurs doivent désormais être pris en compte lors de la mise au point d'une stratégie de synthèse.

Pour toutes ces raisons, de nos jours, la plupart des procédés chimiques de synthèse de molécules pharmaceutiques, agro-alimentaires ou cosmétiques visent à employer un système catalytique plutôt que des voies d'accès purement stœchiométriques. Parmi les voies catalytiques, celles impliquant un métal de transition sont en perpétuel développement. Dans le domaine de la chimie fine le palladium est le métal le plus employé en raison de son large domaine d'application. De nombreux procédés utilisent des complexes de palladium solubles avec des ligands organiques (phosphines, amines, aminoalcools, etc). Ces complexes montrent souvent une activité remarquable

et une large tolérance envers plusieurs groupes fonctionnels. Leur principal inconvénient est de ne pas être réutilisable en fin de réaction en raison des difficultés de séparation du milieu réactionnel. Ce dernier problème n'est pas négligeable compte tenu des risques de contamination du produit final. En effet, la pureté des produits pour des applications pharmaceutiques ou agro-alimentaires, doit être élevée. Ainsi la recherche de procédés efficaces, utilisant des matériaux recyclables, demeure un axe important, afin de limiter les déchets.

Les catalyseurs hétérogènes offrent une réponse à ces inconvénients, ceux-ci étant facilement séparables du milieu réactionnel et dans certains cas réutilisables. En revanche ils sont en général moins actifs et ont un domaine d'application un peu plus limité, en particulier vis-à-vis des groupements fonctionnels.

L'un des défis actuels de la recherche industrielle est donc de rassembler tous ces principes pour découvrir des méthodologies de synthèse efficaces et éco-compatibles. L'un des moyens d'y parvenir est de réaliser des synthèses multi-étapes dans le même réacteur, avec le même solvant et le même catalyseur sans séparation et purification des produits intermédiaires. Seul le produit final est séparé et purifié. Ceci permet de réduire au maximum les coûts de production et de manutention tout en limitant les rejets.

Ces synthèses sont connues sous l'appellation de « synthèse one-pot » ou « synthèse tout-en-un ».

Ainsi, notre objectif est de mettre au point une stratégie « one-pot » par catalyse hétérogène au palladium qui puisse respecter les principes de la chimie verte et permettre l'obtention aisée des molécules biologiquement actives. Celles-ci sont généralement préparées par voies « stoechiométriques », souvent compliquées et longues, avec un nombre d'étapes élevé. Dans le cadre de nos travaux nous avons choisi d'appliquer cette procédure « one-pot » à la synthèse de systèmes bis(bibenzyliques), composés potentiellement anti-cancéreux et dont les précurseurs sont des stilbènes poly(hydroxylés) ayant des propriétés cytotoxiques. La fonctionnalisation d'hétérocycles condensés tels que les indoles, sous-structures présentes dans de nombreux alcaloïdes naturels (Figure 1) ou synthétiques, seront aussi étudiés.

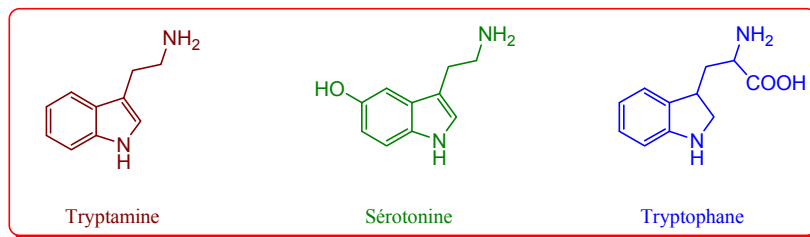


Figure 1 : exemples d'alcaloïdes naturels

Le catalyseur hétérogène que nous proposons d'utiliser dans la plupart de nos études est le palladium sur charbon (Pd/C), disponible commercialement et bien décrit dans la littérature. Il devrait être employé pour toutes les étapes de synthèses prévues et son activité sera comparée à celle d'autres catalyseurs hétérogènes au palladium préparés dans notre laboratoire.

Compte tenu de la structure des bis(bibenzyles), la synthèse multi-étapes envisagée sera structurée selon le schéma ci-dessus (Figure 2) :

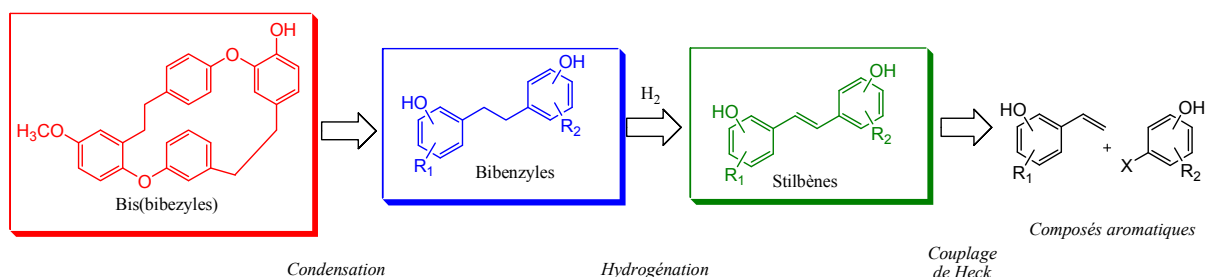


Figure 2 : schéma retrosynthétique envisagé pour la synthèse de bis(bibenzyles)

Notre étude concernera donc la synthèse de bis(bibenzyles) par condensation de deux unités bibenzyles entres-elles. Ces bibenzyles seront obtenus par hydrogénation des stilbènes correspondants. Eventuellement, ces deux étapes pourraient être inversées : 1) condensation de deux unités stilbènes ; 2) hydrogénation du bis(stilbène) formé. Les stilbènes peuvent être préparés par la réaction de couplage carbone-carbone palladocatalysée de Heck, probablement l'une des plus utilisées et la mieux décrite en littérature.

Afin de couvrir nos objectifs, compte tenu du manque de disponibilité commerciale de certaines oléfines aromatiques (styrènes), nous étudierons en détail leur préparation par couplage de Suzuki entre un halogénure d'aryle et le vinyltrifluoroborate de potassium. Cette réaction n'a jamais été décrite par catalyse hétérogène.

Les conditions optimales issues de ces études seront employées pour réaliser la synthèse « one-pot » des molécules cibles. Pour la synthèse de stilbènes et bis(bibenzyles) des réactions de type multi-composants (MCR) pourraient être appliquées.

Parallèlement à cette étude nous proposons d'étudier l'arylation sélective en position C₃ des indoles (NH)-libres par catalyse hétérogène au palladium (Figure 3). Celle-ci n'avait jamais été décrite dans la littérature. Une réaction d'activation C-H entre des indoles (NH)-libres substitués ou non en position C₂ et des halogénures d'aryles devrait être mise en œuvre en présence de [Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY. Le procédé est déjà employé dans notre laboratoire pour la synthèse « one-pot » d'indoles substitués en position C₂.

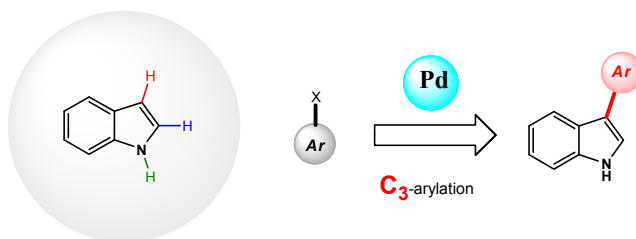


Figure 3 : Schéma général d'arylation palladocatalysée sélective en C₃

Ce manuscrit se compose de trois parties :

- Une première partie concernera une étude bibliographique approfondie des sujets traités.
- La deuxième partie sera l'objet de la présentation des résultats obtenus et de leur discussion.
- Une conclusion générale synthétisera les principaux résultats issus de nos travaux et servira de support à la présentation des perspectives envisagées.
- Une partie expérimentale donnera tous les détails techniques, et exposera toutes les structures obtenues.

Chapitre I : Etude Bibliographique

1.1 Réaction de Vinylation

Les dérivés fonctionnalisés du styrène sont des précurseurs fondamentaux dans la préparation de polymères et copolymères. Ce sont aussi des intermédiaires pour la synthèse de molécules biologiquement actives.

Le développement de stratégies efficaces et sélectives pour leur préparation revêt, donc, un caractère très important.

De nombreuses méthodologies de synthèse ont été décrites aux cours des dernières années. Elles peuvent être divisées en quatre classes : (1) élimination de groupes sortants activés, (2) oléfination de groupes carbonyles par des réactifs au phosphore, au silicium ou au titane, (3) réduction partielle d'un alcyne terminal, (4) réaction de couplage palladocatalysée entre des unités aromatiques et vinyliques.

Parmi ces méthodes, la dernière classe est sans doute la plus avantageuse en termes d'économie d'atomes, d'adaptation des conditions réactionnelles et d'applicabilité aux substrats fonctionnalisés. C'est donc de celle-ci que nous traiteront dans cette partie bibliographique.

La figure suivante illustre les quatre stratégies de couplage possibles entre un composé aromatique et une unité vinylique (Figure 4) :

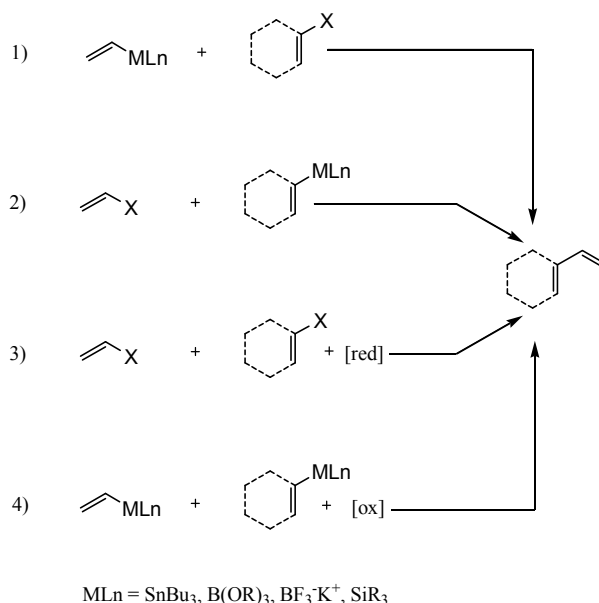


Figure 4 : Schéma général des méthodologies de vinylation

Les deux premières voies concernent un couplage carbone-carbone palladocatalysé « classique » mettant en jeu un système donneur/accepteur tandis que les deux dernières voies

représentent des stratégies différentes et moins efficaces compte tenu de la nécessité d'ajouter une quantité stœchiométrique de réducteur ou d'oxydant.

Les réactions qui suivent la deuxième voie sont moins utilisées en raison de la difficulté à manipuler les halogénures ou pseudo-halogénures vinyliques (bas point d'ébullition et instabilité). Toutefois malgré ces inconvénients Kumada a décrit en 1972 le couplage entre le chlorure de vinyle et le bromure de phénylmagnésium pour donner le styrène avec un rendement de 80%¹. La réaction est décrite à 0°C, en tube scellé, le point d'ébullition du chlorure de vinyle étant de -13.4 °C. D'autres approches ont été proposées pour ce type de vinylation incluant l'utilisation d'acides phénylboroniques et de dibromoéthane² ou de tosylate de vinyle³. Peu d'exemples concernent la voie 3. Celles utilisant des halogénures d'aryles et l'acétate de vinyle⁴ en présence d'un complexe de cobalt ou de manganèse comme réducteur sont décrites.

Les réactions de couplage entre une source métallique vinyliée et un halogénure d'aryle (première voie de la figure 4) sont les plus nombreuses et seront discutées de façon plus approfondie. Les différentes synthèses seront regroupées par la nature du métal sur la source vinylique en suivant l'ordre du groupe dans le tableau périodique.

1.1.1 Réactifs de vinylmagnésium

Les réactifs vinylmétalliques du premier et deuxième groupe n'ont été que peu employés comme agents de couplage dans les réactions de vinylation.

Toutefois en 1997 Bumagin et Luzikova⁵ ont décrit la vinylation palladocatalysée du bromure de vinylmagnésium avec l'acide 3-iodobenzoïque ou le 4-bromophénol. Compte tenu des propriétés fortement basiques et nucléophiles du bromure de vinylmagnésium, cette méthodologie ne peut être appliquée qu'à un nombre limité de groupes fonctionnels (Schéma 1).

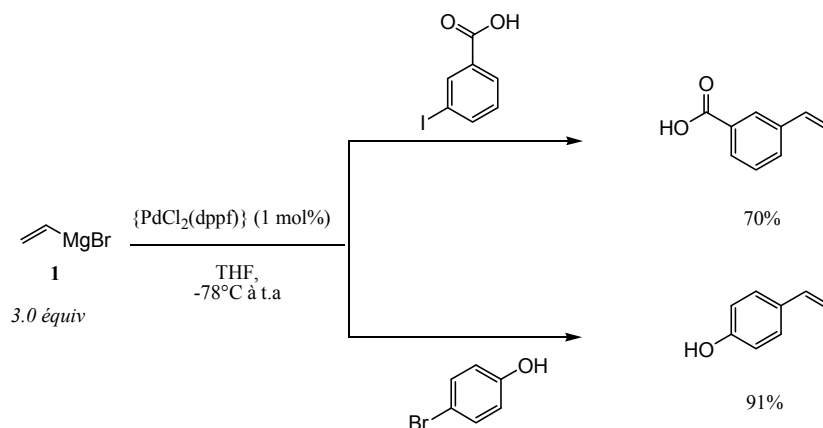


Schéma 1 : Conditions Réactionnelles : bromure de vinylmagnésium **1** (3 équiv.), {PdCl₂(dppf)} (1 mol%), THF, -78°C → t.a

En présence de 1 mol% de {PdCl₂(dppf)} choisi comme catalyseur, les deux halogénures d'aryles sont transformés en styrènes correspondants avec des temps de réaction courts (30 minutes-1 heure). Le 4-bromophénol donne un rendement beaucoup plus élevé que l'acide 3-iodobenzoïque. On soulignera que cette réaction est faite en absence de base mais avec un excès de bromure de vinylmagnésium dont un équivalent sert à la déprotonation de la fonction phénol ou acide.

1.1.2 Vinylboranes

Etant donné que les vinylmagnésiums ont un caractère trop nucléophile et trop basique pour pouvoir être largement employés dans ce type de réaction. L'utilisation d'équivalents basés sur les acides boroniques et leurs analogues s'est imposée dans des réactions de couplages carbone-carbone pallado-catalysées. Ainsi, cette approche a été abondamment documentée dans la littérature après la découverte de la réaction en 1979 par Suzuki^{6,7}.

L'acide vinylboronique a été préparé pour la première fois en 1960 par Matteson⁸. Sa polymérisation incontrôlée dans l'étape finale de sa préparation ne permet cependant pas de l'isoler. Malgré cette limitation, Doucet et ses collaborateurs ont décrit, en 2004, la vinylation de bromures d'aryles par couplage de Suzuki en utilisant l'acide boronique préparé in situ⁹ (Schéma 2).

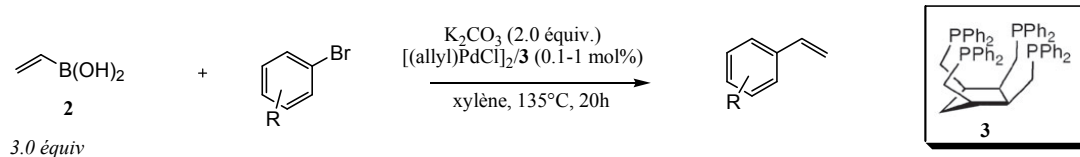


Schéma 2 : Conditions réactionnelles : acide vinylboronique **2** (3 équiv), [(allyl)PdCl]₂/(TEDICYP) (**3**) (0.1-1 mol%), K₂CO₃ (2.0 équiv.), xylène, 135°C, 20h

Dans cette réaction les auteurs utilisent comme catalyseur un dimère de chlorure d'allylpalladium [(allyl)PdCl]₂ et le *cis*-1,2,3,4-tetrakis(diphénylphosphino)cyclopentane (TEDICYP) (**3**), en présence de carbonate de potassium dans le xylène. Ils préparent différents styènes portant groupes fonctionnels variables avec des rendements compris entre 22% et 100% (Figure 5).

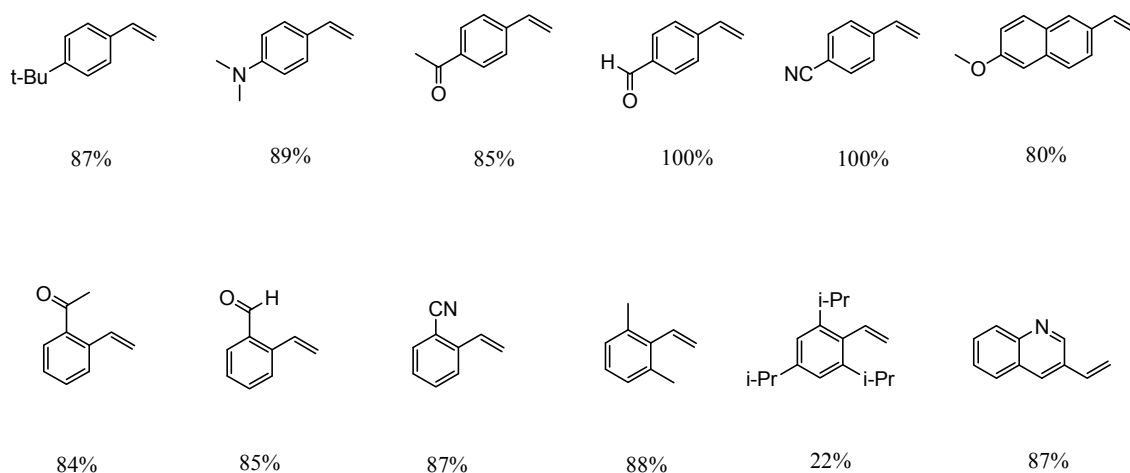


Figure 5 : Vinylation d'halogénures d'aryles avec l'acide vinylboronique. Conditions réactionnelles: [(allyl)PdCl]₂ 0.1-1 mol%, bromure d'aryle (1 équiv.), H₂C=CHB(OH)₂ **2** (3 équiv.), K₂CO₃ (2 équiv.), xylène, 135 °C, 20 h.

De bons rendements ont été obtenus quelle que soit la nature des groupes électrodonneurs ou électroattracteurs sur le bromure d'aryle. On soulignera la faible charge en palladium utilisée dans ces réactions (0.1 à 1 mol%). Toutefois les temps réactionnels longs (20h), la température élevée (135 °C) et l'utilisation d'un large excès d'acide vinylboronique (3.0 équivalents) qui doit être préparé fraîchement pour chaque réaction, sont des limitations importantes à cette stratégie de vinylation.

Afin de résoudre les problèmes liés à l'instabilité de l'acide vinylboronique **2**, de nombreux dérivés organoboranes ont été décrits pour la réaction de vinylation par couplage de Suzuki.

Stewart et Whiting en 1994¹⁰ ont montré que le vinylboronate pinacolique **4** peut réagir sélectivement avec des iodures et des bromures d'aryles pour donner les styènes correspondants ou

le boronate **5** issu d'un couplage de Heck (Schéma 3 voie a ou b). La sélectivité semble être influencée par la température, les faibles températures favorisant la réaction de Heck.

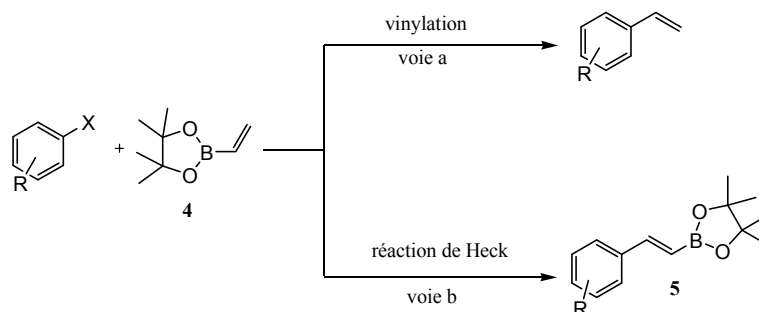
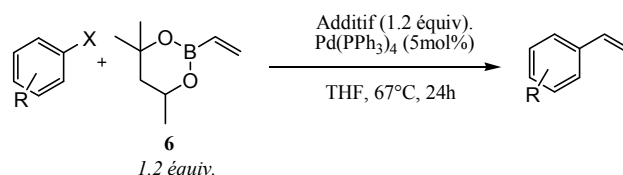


Schéma 3 : Conditions réactionnelles : Voie a) **4** (1.2 équiv), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Et₃N (1.2 équiv), MeCN, 80°C ; Voie b) **4** (1.2 équiv), Pd(OAc)₂ (2.5 mol%), PPh₃ (5 mol%), Et₃N (1.2 équiv), MeCN, 65°C

Ultérieurement les auteurs ont décrit la vinylation des halogénures d'aryle palladocatalysée en utilisant comme source vinylique le 4,4,6-triméthyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborinane **6**¹¹. Ce réactif, en présence d'activateurs tels que l'hydroxyde de potassium, le *tert*-butylate de potassium ou l'oxyde d'argent, réagit avec les iodures d'aryles pour donner les styrènes attendus avec des bons rendements sans observer la formation du sous-produit de Heck (Tableau 1).

Tableau 1 : vinylation d'halogénures d'aryles par le 4,4,6-triméthyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborinane



Entrée	X	R	Additif		
			t-BuOK	KOH	Ag ₂ O
1	I	H	62	73	51
2	I	4-CH ₃	75	68	83
3	I	4-CH ₃ O	95	66	90
4	I	4-CF ₃	87	75	76
5	I	1-iodonaphtalene	65	74	96
6	Br	H	56	36	0
7	Br	4-CH ₃	52	35	0
8	Br	4-CH ₃ O	65	28	0
9	Br	4-CF ₃	71	50	11
10	Br	1-bromonaphtalene	41	31	39
11	Cl	H	0	0	0

Conditions réactionnelles : **6** (1.2 équiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Additif (1.2 équiv.), THF, 67°C, 24h

En général les meilleurs résultats sont obtenus avec le *tert*-butylate de potassium. Les chlorures d'aryles ne sont pas activés par cette stratégie. Sauf pour quelques cas particuliers, l'emploi d'hydroxyde de potassium (entrées 1 et 5) ou d'oxyde d'argent (entrée 5) ne permet pas d'améliorer la conversion.

Une autre alternative à l'acide boronique a été décrite par O'Shea et ses collaborateurs en 2002¹².

Les auteurs isolent l'acide boronique mais comme mentionné par Matteson la réaction n'est pas reproductible et une fois isolé l'acide a tendance à se dégrader. Pour avoir accès à une forme stable de l'acide vinylboronique qui puisse être utilisé en couplage de Suzuki, les auteurs préparent l'anhydride cyclique 2,4,6-trivinylcycloboroxane (**7**) complexé avec la pyridine, reprenant la procédure de Matteson¹³ avec un rendement isolé de 79% (Schéma 4).

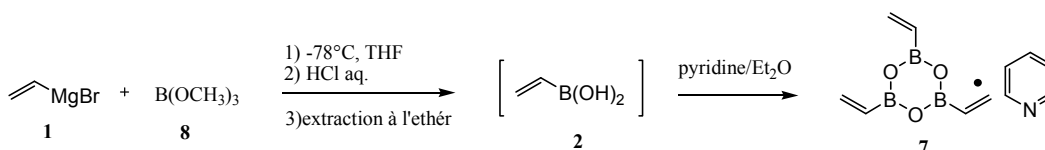
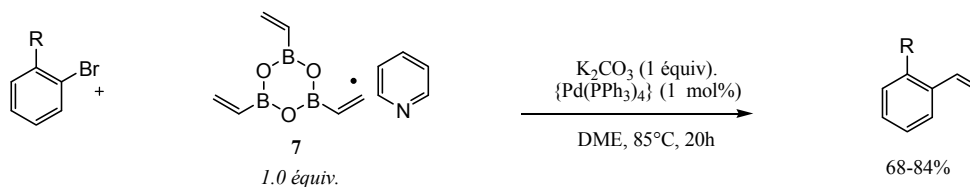


Schéma 4 : Conditions réactionnelles : 1) **8** (1.7 équiv.), THF anhydre, -78°C, 2) HCl aq., t.a., 3) Et₂O et après pyridine, t.a., 4h.

Les auteurs testent cette source vinylique dans la réaction palladocatalysée avec des bromures d'aryles *ortho*-substitués (Schéma 5).



R = NO₂, CN, CHO, Ph, 2-NHBoc-5-F, NHBoc*, CH₃*, OCH₃*

* = 5 mol% de {Pd(PPh₃)₄}

Schéma 5 : Conditions réactionnelles : **7** (1.0 équiv.), K₂CO₃ (1.0 équiv.), {Pd(PPh₃)₄} (1 mol%), DME, reflux, 20h.

Afin d'obtenir une réaction, une aliquote d'eau est ajoutée au milieu pour produire in situ l'acide vinylboronique. Avec cette stratégie les bromures d'aryle sont transformés en styrènes avec des rendements satisfaisants (68-84%). La position *ortho* des substituants ne gêne pas la vinylation y compris dans le cas des groupements encombrés. Lorsque ces groupements sont désactivants (Me, NHBoc, OMe), un pourcentage molaire plus élevé de palladium est nécessaire (i.e. 5 mol%). Les chlorures d'aryle ne réagissent pas dans ces conditions.

En poursuivant le même objectif Genet et ses collaborateurs décrivent en 1999 la préparation d'organotrifluoroborates de potassium comme outils pour les réactions de couplages

palladocatalysées¹⁴⁻¹⁶. Aujourd'hui les organotrifluoroborates de potassium sont devenus des réactifs de départ très importants en synthèse organique¹⁷.

Le vinyltrifluoroborate de potassium **9** est facilement synthétisé avec un rendement de 84% à partir du bromure de vinylmagnésium par traitement successif avec le triméthylborate et KHF₂ (Schéma 6). Le sel de potassium ainsi obtenu est stable à l'air et peut être utilisé sur une longue période de temps sans qu'il ne soit constaté de dégradation.

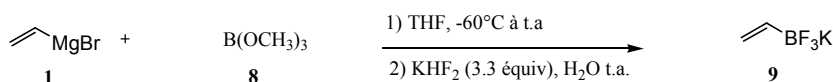
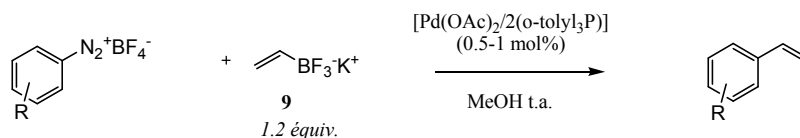


Schéma 6 : Conditions réactionnelles : 1) **8** (1.5 \u00e9quiv), THF, -60°C \u2192 t.a ; 2) KHF₂ (3.3 \u00e9quiv.), H₂O, 0°C \u2192 t.a.

A la m\u00eame p\u00e9riode Genet et al. d\u00e9crivent l'utilisation de ce sel en r\u00e9action de couplage avec des sels d'aryle diazonium en utilisant le syst\u00e8me catalytique [Pd(OAc)₂/2(o-tolyl₃P)] dans le m\u00e9thanol. Les styr\u00e8nes sont obtenus avec des bons rendements isol\u00e9s (Tableau 2)

Tableau 2 : vinylation de sels d'aryle diazonium par le trifluoroborate de potassium



Entr\u00e9e	R	Temps (min)	Rendement (%)
1	4-OCH ₃	20	81
2	2-CH ₃	20	78
3	4-COOEt	120	88
4	2-COOEt	20	70
5	4-COOH	15	72
6	3-C(O)Ph	10	81
7	4-NO ₂	15	84
8	4-Br	30	69
9	4-OTf	60	75
10	3-I	60	76

Conditions réactionnelles : **9** (1.2 \u00e9quiv.), [Pd(OAc)₂/2(o-tolyl₃P)] (0.5-1 mol%), MeOH, 20°C

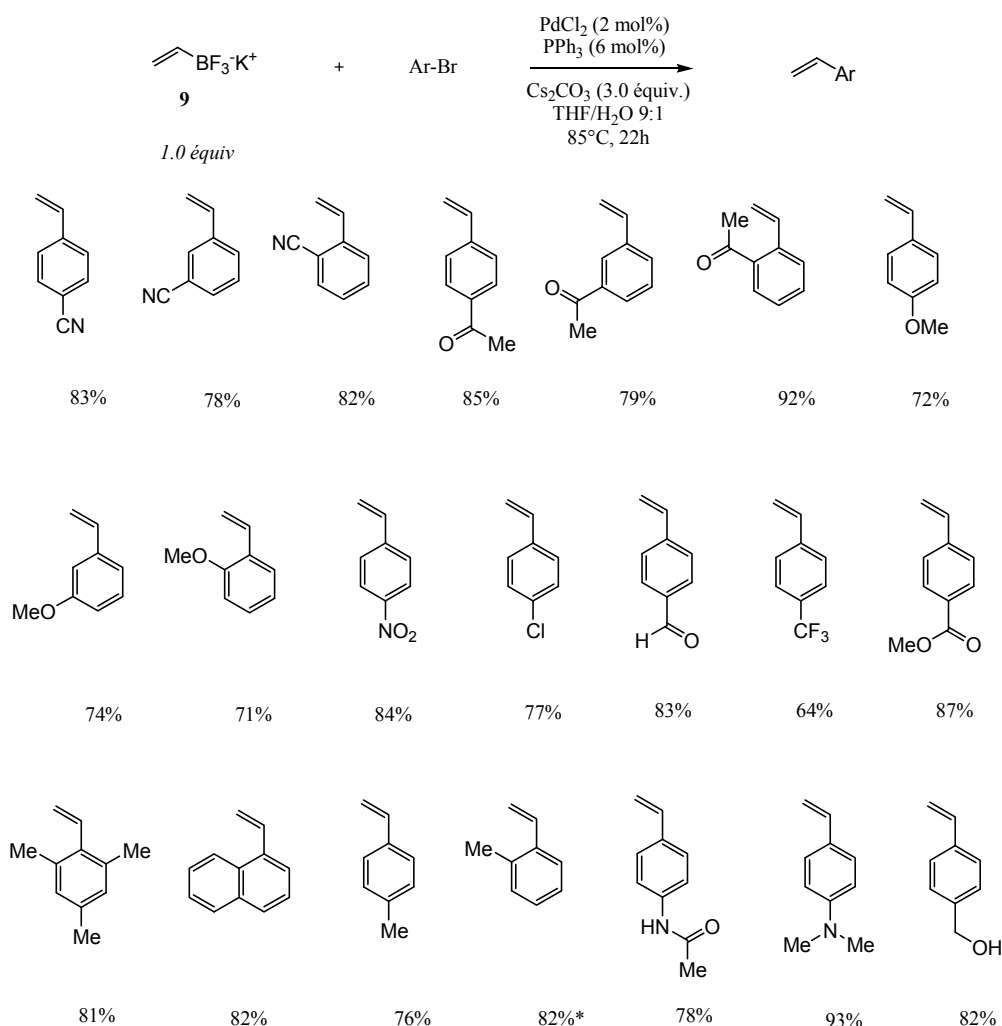
La nature du substituant et sa position sur le cycle aromatique n'ont pas d'influence significative sur le rendement final. Quelle que soit la nature des groupements \u00e9lectroattracteurs (entr\u00e9es 3-4, 6-7) ou \u00e9lectrodonneurs (entr\u00e9es 1-2), la r\u00e9action est rapide. Cette r\u00e9action montre une excellente s\u00e9lectivit\u00e9 y compris en pr\u00e9sence de substituant halog\u00e8nes ou triflates (entr\u00e9es 8-10).

Bien que les sels d'aryldiazonium soient facilement pr\u00e9par\u00e9s \u00e0 partir des anilines correspondantes, cette \u00e9tape suppl\u00e9mentaire limite cette m\u00e9thodologie.

Pour résoudre cette limitation Molander et collaborateurs ont étendu cette réaction de vinylation à des bromures d'aryles, des triflates et des chlorures d'aryle activés¹⁸ reprenant une étude décrite par Scalone¹⁹ sur les iodures d'aryles. Les réactions sont conduites dans le 2-propanol à reflux en présence de $\{PdCl_2(dppf), CH_2Cl_2\}$ (2 mol%) comme catalyseur et de triéthylamine.

Plus récemment ces auteurs ont optimisé les conditions de réaction en utilisant le carbonate de césium comme base et un mélange THF/H₂O 9/1 comme solvant et PdCl₂/PPh₃ comme système catalytique²⁰.

Avec cette procédure de nombreux dérivés du styrène ont été préparés avec des rendements élevés à partir de bromures d'aryles ayant des substituants électroattracteurs ou électrodonneurs. Comme dans le cas précédent, la position du substituant n'a pas d'influence sur le rendement (Figure 6).



* = Dans les conditions standard la vinylation du 2-bromomésitylène n'est pas complète.
Le résultat reporté ici a été obtenu après optimisation des conditions réactionnelles en évaluant différentes phosphines.
Le RuPhos donne le meilleur ratio (20:1)

Figure 6 : vinylation d'halogénures d'aryles avec le vinyltrifluoroborate de potassium. Conditions réactionnelles : **9** (1.0 équiv), Cs₂CO₃ (3.0 équiv), PdCl₂ (2 mol%), THF/H₂O 9 : 1, 85°C ; 22h

1.1.3 Vinylaluminiques et vinylgalliques

Les vinylaluminiques ont aussi été utilisés dans la réaction de vinylation palladocatalysée. Schumann et ses collaborateurs en 2003²¹ décrivent l'utilisation d'un composé de vinylaluminium chélaté (**10**) pour la vinylation des bromures d'aryles ou des chloroarènes activés par complexation au « groupement » Cr(CO)₃ (Schéma 7).

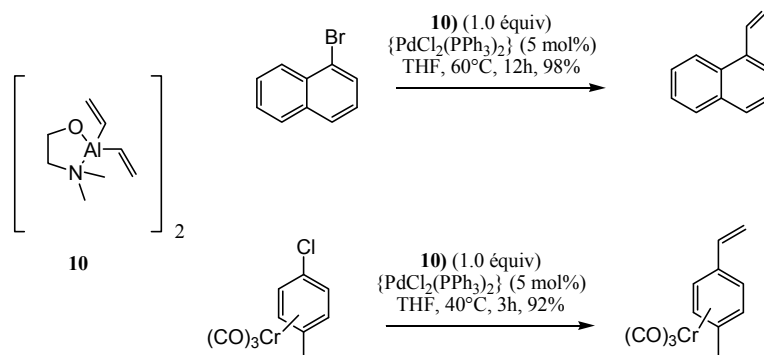


Schéma 7 : Conditions réactionnelles : **10** (1.0 équiv), {PdCl₂(PPh₃)₂} (5 mol%), THF, 40-60°C, 3-12h

Oshima et collaborateurs ont employé des dichlorures de vinylgallium pour la vinylation des iodures et bromures d'aryles²². Le dichlorure de vinylgallium **11** est préparé par hydroalumination des alcynes suivie d'une transmétallation avec trichlorure de gallium. Les conditions utilisées pour la vinylation sont données dans le Schéma 8 pour le cas de la 4-bromo-N,N-diméthylaniline.

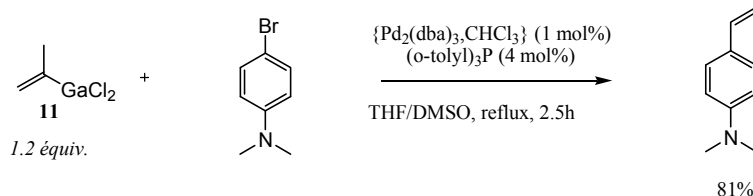


Schéma 8 : Conditions réactionnelles : **11** (1.2 équiv), {Pd₂(dba)₃, CHCl₃} (1 mol%), (o-tolyl)₃P (4 mol%), THF/DMSO, reflux, 2.5h.

1.1.4 Réactifs de vinylsilicium

La liaison carbone-silicium a un caractère moins ionique que les liaisons C-M discutées précédemment. Pour activer cette liaison, il faut en général utiliser des additifs tels que les bases de Lewis, généralement des ions fluorures. Toutefois, il est aussi possible d'activer cette liaison en introduisant des fonctions oxygénées (par exemple trialkoxyvinylsilane).

L'utilisation du vinyltriméthylsilane dans des réactions de vinylation a été décrite pour la première fois par Hallberg en 1982²³. Ils décrivent le couplage entre des iodures d'aryles et le vinyltriméthylsilane en présence d'acétate de palladium, de triphénylphosphine et de triéthylamine dans le DMF (Schéma 9).

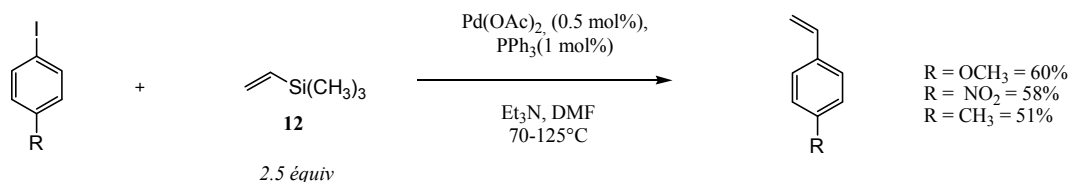
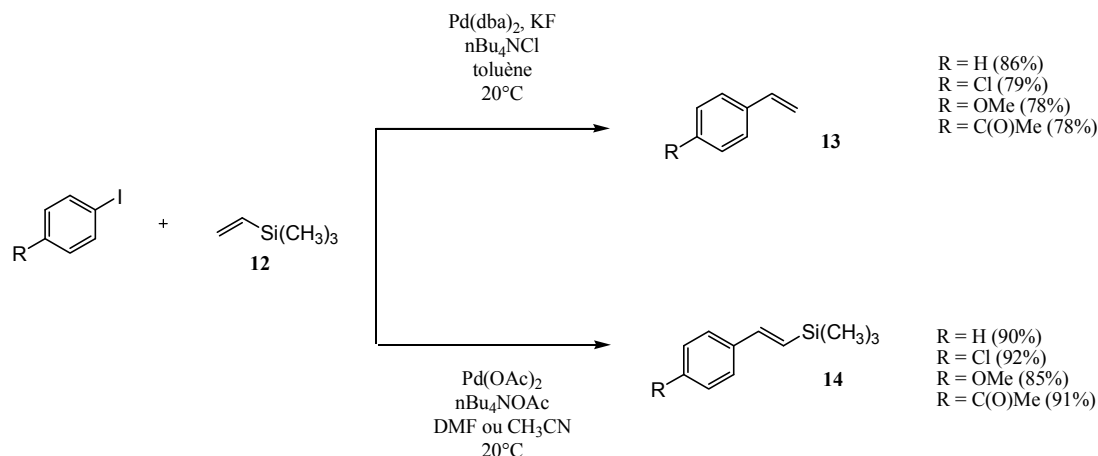


Schéma 9 : Conditions réactionnelles : **12** (2.5 équiv.), Et₃N (1.4 équiv.), Pd(OAc)₂ (0.5 mol %), PPh₃ (1 mol%), DMF, 70-125°C

En 1988 Hiyama et ses collaborateurs décrivent la vinylation des iodures d'aryles en utilisant une quantité stoechiométrique de tris(diéthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate (TASF) pour activer le silicium²⁴. Ils appliquent cette méthodologie avec le 1-iodonaphtalène, le 4-iodotoluène, le 4-iodonitrobenzène, la 4-iodoaniline, le 4-iodobenzophénone et le 4-iodobenzène. Les rendements obtenus sont de 83% à 98%.

En 1999 Jeffery propose un système de transfert de phase pour effectuer la vinylation²⁵. Selon la procédure utilisée on peut former sélectivement soit le styrène attendu soit le produit de couplage de Heck (Tableau 3).

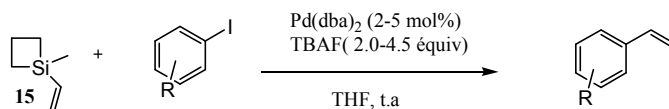
Tableau 3: dualité entre vinylation et réaction de Heck par traitement des halogénures d'aryles avec triméthylvinylsilane

nBu ₄ NX	Base	[Pd]	Solvant	Ratio styrène13/14
n-Bu ₄ NOAc (2.5 éq)	-	Pd(OAc) ₂	DMF	1:99
n-Bu ₄ NCl (2.5 éq)	KOAc (2.5 éq)	Pd(OAc) ₂	DMF	10:90
n-Bu ₄ NCl (1 éq)	TBAF (1.3 éq)	Pd(dba) ₂	Toluène	84:12
n-Bu ₄ NCl (2 éq)	KF (3 éq)	Pd(dba) ₂	Toluène	94/6

Au contraire des résultats obtenus par Whiting avec les esters vinyloboroniques où la sélectivité de la réaction était dépendante de la température utilisée, les paramètres qui favorisent ici la formation du styrène à la place de celle du stilbène semblent être l'utilisation d'ions fluorures et d'un solvant apolaire comme montré dans l'étude sur le iodobenzène. (Tableau 3). Après optimisation, Jeffery applique cette procédure à divers iodures d'aryles avec des rendements en styrènes élevés (78-86%).

Une grande contribution au développement de la vinylation des halogénures d'aryles avec des vinylsilanes a été apportée par Denmark et ses collaborateurs. En 2000 ils décrivent la vinylation à température ambiante d'iodures d'aryles avec le 1-méthyl-1-vinylsilane **15** préparé à partir du bromure de vinylmagnésium et du 2-chloropropane²⁶. En présence de Pd(dba)₂ et de TBAF dans le THF de nombreux styrènes sont obtenus (Tableau 4).

Tableau 4: vinylation d'iodures d'aryles par le 1-méthyl-1-vinylsilétane



Entrée	R	Temps (h)	Rendement (%)
1	4-COOEt	1	93
2	3-COOEt	1	90
3	2-COOEt	14	85
4	4-C(O)Me	1	85
5	4-NO ₂	1	90
6	3-NO ₂	1	92
7	2-NO ₂	1.5	86
8	4-OCH ₃	4	74
9	2-OCH ₃	10	75
10	4-CN	1	87
11	3-CH ₂ OH	7.5	79
12	2-CH ₃	16	70
13	<i>a</i>	4	76

a = 1-iodonaphtalène

Avec cette méthodologie, les iodures d'aryles qui portent de substituents électroattracteurs réagissent rapidement et ne nécessitent qu'une « faible » quantité de palladium (1 mol%). Au contraire les substrats ayant des groupes électrodonneurs nécessitent des temps des réactions plus longs et une quantité de catalyseur (5 mol%) et de TBAF (4.5 équiv.) plus élevée. La position *ortho*, *mé*ta ou *para* des substituants n'a que peu d'influence. L'ajout de 10 mol % de triphénylarsine (AsPh₃) comme ligand pour stabiliser le catalyseur est parfois bénéfique (i.e. entrées 2, 8, 9, 11, 12).

L'étude mécanistique de cette réaction a montrée que celle-ci passe probablement par la formation du *n*-propylarylsilanol, produit réellement formé in situ par le traitement de **15** par le TBAF. Ceci a orienté les recherches vers l'obtention d'autres dérivés. Ainsi le divinyltétraméthylsiloxane (DVDS, **16**) peut être employé en vinylation d'iodures d'aryle en présence de triméthylsilanolate de potassium **17** à température ambiante²⁷ (Schéma 10).

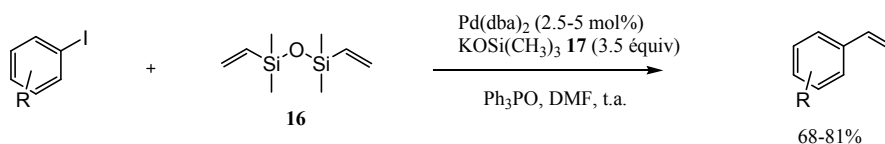
R = 4OMe, 4-COOEt, 4-OBn, 4-*t*-Bu, 4-CN, 3-NO₂, 2-OMe

Schéma 10 : Conditions réactionnelles : **16** (0.75 équiv.), KOSi(CH₃)₃ (3.5 équiv), Pd(dba)₂ (2.5-5 mol%) Ph₃PO (0.05 équiv.), DMF, t.a.

En augmentant la température de la réaction à 70°C et en changeant le DMF par le THF les auteurs arrivent à obtenir les mêmes résultats avec des bromures d'aryles ils obtiennent des faibles rendements avec les bromures d'aryles contenant des substituents électroattracteurs en raison de la polymérisation des produits. L'optimisation des conditions réactionnelles conduit à utiliser KOSiEt₃ à la place de KOSiMe₃ et le système catalytique précédent est remplacé par [((allyl)PdCl)₂/tert-butyl(2-biphényl)phosphine]. Ainsi, la vinylation des bromures d'aryles peut être réalisée à température ambiante ou à 40 °C avec nombreux groupes fonctionnels et des rendements de moyens à élevés (48-99%).

Ces mêmes auteurs ont décrit la vinylation des halogénures d'aryles avec d'autres dérivés du vinyldiméthylsilanol. En 2001 il décrivent la vinylation des iodures d'aryles avec le 1,3,5,7-tétravinyl-1,3,5,7-tétraméthylcyclotétrasiloxane **18**²⁸. Ce polyvinylosiloxane, commercialement disponible, est utilisé dans de nombreuses applications de la chimie des polymères. Il nécessite l'emploi d'un réactif fluoré (2.0 équivalents). Ainsi, en utilisant Pd(dba)₂ dans le THF à température ambiante, différents iodures d'aryles ont été convertis en styrènes avec des bons rendements (Schéma 11).

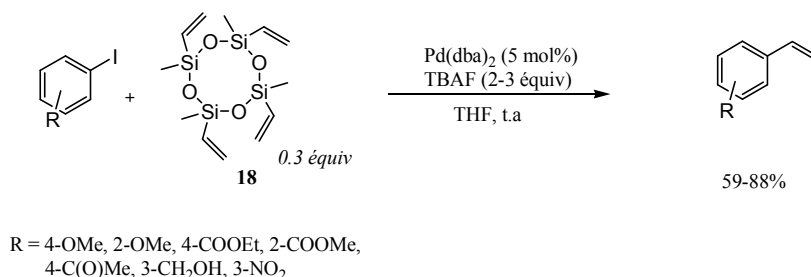


Schéma 11 : Conditions réactionnelles : **18** (0.3 équiv), Pd(dba)₂ (5 mol%), TBAF (2-3 équiv.), THF, t.a

Pour appliquer ces conditions à la vinylation des bromures d'aryles²⁹, il est nécessaire d'augmenter légèrement la quantité de la source vinylique **18** à 0.5 équivalents et la température à 50°C. De plus, la présence de 10 mol% de tert-butyl(2-biphényl)phosphine est requise. Dans ces conditions les rendements sont compris entre 61% et 91% sauf dans le cas des phénols et anilines (54% et 32% respectivement).

Dans le même ordre d'idée, Nolan a décrit la vinylation de la 4-bromoacétophénone et de la 4-choroacétophénone en présence de Pd(OAc)₂ et d'un ligand de type carbène N-hétérocyclique (NHC)³⁰. Deux équivalents de TBAF sont utilisés pour avoir une conversion de 100% en 4-

vinylacétophénone. En 2005 Clarke décrit aussi la vinylation de la 4-chloroacétophénone³¹ en présence de 10 équivalents de TBAF sous irradiation micro-onde. Les deux stratégies sont comparées dans le Schéma 12.

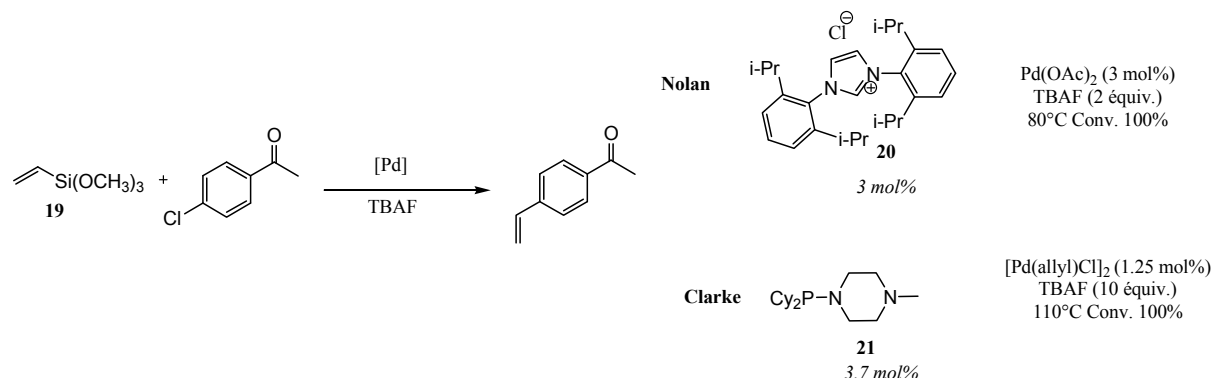
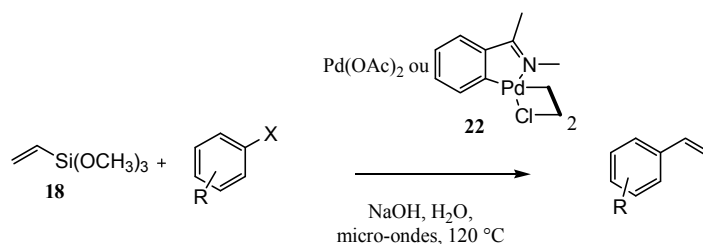


Schéma 12 : Conditions réactionnelles : Nolan **19** (2.0 équiv.), Pd(OAc)₂ (3 mol%), **20** (3 mol%), TBAF (2 équiv.), dioxane/THF, 80°C ; Clarke [Pd(allyl)Cl]₂ (1.25 mol%), **21** (3.7) TBAF (10 équiv.), THF, 110°C

La stratégie proposée par Najera^{32,33} pour la vinylation des halogénures d'aryles sans ajout d'additifs fluorés semble la plus intéressante.

En effet l'utilisation de l'acétate de palladium ou du palladacycle **22** en présence de NaOH aqueuse à 120°C sous irradiation micro-onde conduit à des rendements élevés en produit désiré (Tableau 5).

Tableau 5: vinylation d'halogénures d'aryles par le triméthoxyvinylsilane



Entrée	R	X	[Pd] (mol%)	Rendement (%)
1	4-MeC(O)	Br	Pd(OAc) ₂ (0.5)	97
2	4-MeC(O)	Br	24 (0.1) ^a	99
3	4-MeO	I	24 (0.1)	93
4	4-MeO	I	24 (0.01) ^a	89
5	3,5-MeO	I	Pd(OAc) ₂ (0.1) ^a	83
6	4-MeO	Br	24 (1) ^a	97
7	<i>b</i>	Br	24 (1) ^a	92
8	4-Cl	Br	24 (1) ^a	71
9	<i>c</i>	Br	Pd(OAc) ₂ (0.5) ^a	89
10	<i>d</i>	Br	24 (1) ^a	97
11	4-MeC(O)	Cl	24 (2) ^a	71
12	4-PhC(O)	Cl	24 (2) ^a	65

a = TBAF (25 mol%), *b* = 1-bromonaphtalène, *c* = 2-bromo-6-méthoxynaphtalène, *d* = 3-bromopyridine

Dans certains cas, du bromure de tétrabutylammonium (TBAB) est ajouté dans le milieu réactionnel. Bien que les chlorures d'aryles activés réagissent dans ces conditions, ils donnent des rendements inférieurs. L'inconvénient principal réside dans l'utilisation de NaOH aqueuse qui limite la tolérance du procédé envers les groupes fonctionnels.

1.1.5. Vinylstanniques

Les vinylstanniques ont été largement appliqués à la vinylation palladocatalysée des halogénures d'aryles. Ils ont toutefois une grosse limitation : leur toxicité et les sous-produits formés à fin de réaction.

La première vinylation avec des vinylstanniques a été décrite par Stille et ses collaborateurs en 1987³⁴. Des nombreux halogénures d'aryle peuvent être vinylés en utilisant le vinyltributylétain **23** et [Pd(PPh₃)₄] comme catalyseur sans qu'il soit nécessaire d'utiliser des additifs. Néanmoins la réaction nécessite d'une température élevée de 110 °C (Schéma 13).

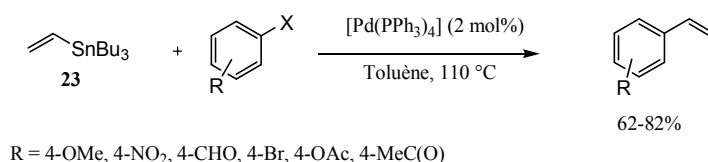
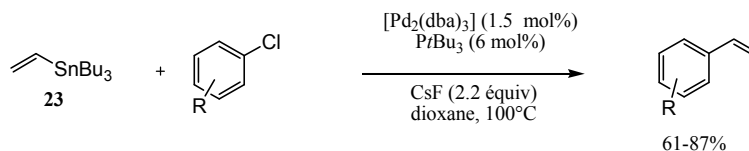


Schéma 13 : Conditions réactionnelles : **23** (1.1 équiv.), [Pd(PPh₃)₄] (2 mol%), toluène, reflux, 4h

Fu et ses collaborateurs en 1999 reprennent cette méthodologie pour la vinylation des chlorures d'aryles en utilisant comme système catalytique une phosphine encombrée telle que la *tert*-butylphosphine et le [Pd₂(dba)₃] au reflux du dioxane³⁵. Le point clé réside dans l'utilisation de 2.2 équivalents de fluorure de césium qui facilite la transmétallation de l'étain au palladium. Des rendements compris entre 61% et 87% ont été obtenus (Schéma 14).



R = 4-C(O)Me, 4-nBu, 4-OMe, 4-NH₂, 2,5-Me

Schéma 14 : Conditions réactionnelles : **23** (1.05 équiv.), PrBu₃ (6 mol%), [Pd₂(dba)₃] (1.5 mol%), CsF (2.2 équiv.), dioxane, 100°C, 12-48h

En optimisant la réaction ces auteurs réalisent la vinylation de bromures d'aryles à température ambiante dans le toluène avec des rendements élevés³⁶ (Figure 7).

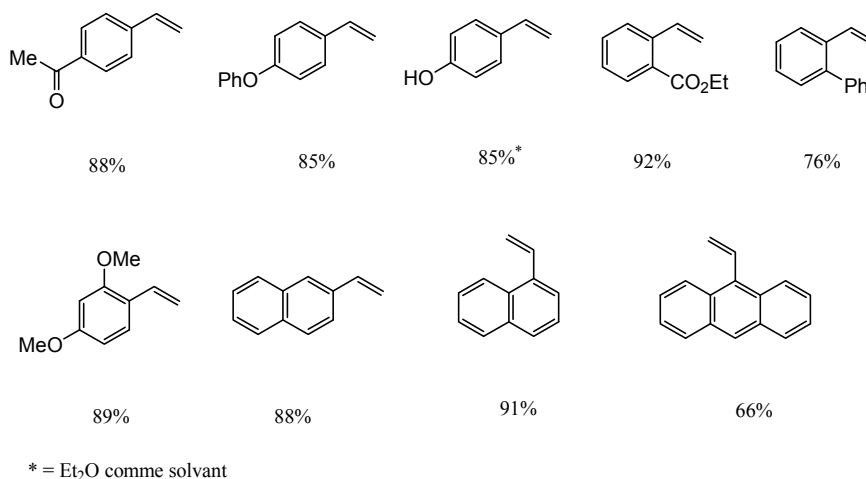


Figure 7 : vinylation d'halogénures d'aryles avec le vinyltributylétain. Conditions réactionnelles : vinyltributylétain (1.05 équiv), CsF (2.2 équiv), [Pd₂(dba)₃] (1.5 mol%), P (t-Bu)₃ (6 mol%), dioxane, 100°C.

Hiyama, de manière similaire, a décrit la vinylation des chlorures d'aryles par des vinylstanniques en utilisant un complexe hydrure du nickel comme catalyseur préparé à partir de Ni(acac)₂ (5% mol), PPh₃ (10 mol%) et du DIBAL-H (20 mol%)³⁷. Dans le DME à 80°C, les chlorures d'aryles sont convertis en styrènes avec des rendements compris entre 37% et 91%.

En 2001 Nolan et ses collaborateurs reprennent le système catalytique « Pd(OAc)₂/NHC » pour réaliser la vinylation de bromures et chlorures d'aryles à 80 °C avec des rendements compris entre 25% et 98%³⁸. Toutefois, dans le cas des chlorures d'aryles non activés les rendements sont faibles (15-41%).

A notre connaissance la seule vinylation en catalyse hétérogène mettant en œuvre des vinylstanniques avec des iodures d'aryles a été décrite par Choudary et al.³⁹ Le catalyseur consiste en des nanoparticules de platine (0) supportées sur LDH obtenues par réduction de LDH-Pt (IV) par

de l'hydrazine. En présence de 1.5 équivalents de vinyl-tri-butylétain dans le NMP à 100 °C, la vinylation des iodures d'aryles donne des rendements élevés quel que soit le substituent électroattracteur ou électrodonneur (Schéma 15).

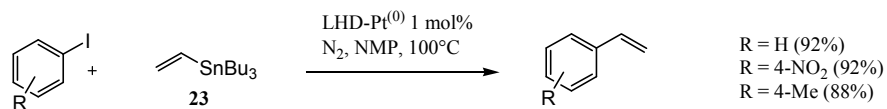


Schéma 15 : Conditions réactionnelles : **23** (1.5 équiv.), LDH-Pt (0) (1 mol%), NaOAc (3 équiv), NMP, N₂, 100°C

1.2 Stilbènes

Les *cis* et *trans* 1,2-diphényléthènes représentent la structure carbonnée de base de nombreuses oléfines 1,2-disubstituées. Bien qu'eux-mêmes n'aient jamais été isolés en tant que produits naturels⁴⁰, de nombreux dérivés, généralement hydroxylés, ont été isolés à partir de différentes espèces végétales. Ceux-ci sont généralement produits en réponse à différentes stimulations tel que le stress ou comme agent de défense pour combattre une attaque pathogène. Dès que les stilbènes et leurs dérivés ont été soupçonnés d'une possible activité biologique, leurs synthèses ont suscité un intérêt croissant.

La première synthèse d'un *trans*-stilbène réalisée dans un laboratoire est datée de 1941, il s'agissait de la synthèse d'un ptérostilbène⁴¹. A partir de ce moment, un grand nombre de synthèses organiques de type stœchiométrique ont été proposées dans la littérature. Celles-ci ont connues une expansion rapide avec le développement de procédés organométalliques permettant une amélioration rapide des méthodologies de synthèse. Becker en 1983 résume tous les procédés stoechiométriques applicables à la synthèse de stilbènes⁴². Ceux-ci peuvent être regroupées en :

1. Réactions d'oxydations, réductions ou éliminations.
2. Réactions de dimérisation (stilbenes symétriques).
3. Réactions de composés aromatiques avec des styrènes ou d'autres vinylarènes.
4. Réactions de condensation nucléophile avec un composé aromatique électrophile.

Ce n'est que dans les années 70 qu'un premier pas vers un approche catalytique fut proposé dans la littérature suite à la découverte de la dimérisation réductrice des doubles liaisons C=O d'aldéhydes ou cétones en oléfines par traitement avec des espèces de titane à basse valence⁴³.

Bien que les dérivés *trans* soient les plus étudiés de nombreux dérivés *cis* ont pu être isolés, dont les combretastatines sont les plus représentatives^{44,45}. En effet, si la synthèse de dérivés *trans* est bien documentée, peu de procédés permettent l'accès direct aux dérivés *cis*. L'approche la plus courante est la réduction partielle de la triple liaison dans des 1,2-diarylkynes en utilisant le catalyseur de Lindlar⁴⁶. Cette approche souffre toutefois des inconvénients liés aux isomérisations des isomères *cis* et *trans*.

L'intérêt pour cette classe de composés réside probablement dans la diversité de leurs propriétés histologiques. Ainsi les stilbénoides sont des intermédiaires importants en agrochimie⁴⁷, en industrie des polymères⁴⁸ et en pharmaceutique. Les stilbènes poly(hydroxylés) possèdent plus

particulièrement de nombreuses propriétés biologiques tels que, sans être exhaustif, antifongiques, antimicrobiennes, antioxydantes⁴⁹. Certains montrent une activité dans la modulation de la synthèse de lipides, l'inhibition de la ribonucléotide réductase et de l'ADN polymérase. D'autres incrémentent l'activité de la Map-Kinase, une enzyme liée aux maladies neurodégénératives comme l'Alzheimer et le Parkinson, inhibent la croissance de différentes tumeurs cancéreuses tels que celles du sein, du colon et de la prostate⁵⁰. Le resveratrol est probablement le plus populaire des *trans*-stilbènes, il est réputé pouvoir prévenir les maladies cardiovasculaires. Des études ont montré la corrélation inverse entre la consommation modérée et régulière de certains vins rouges (où le resveratrol est présent) et l'incidence des maladies cardiovasculaires. Cette étude est connue comme le « paradoxe français »⁵¹.

En dehors de ces aspects, les stilbènes restent des intermédiaires clés pour la synthèse d'autres molécules bioactives : les bibenzyles ou les bis(bibenzyles), macrocycles montrant une activité cytotoxique (Schéma 16). Ces macrocycles sont la cible finale de ce travail et nous les traiterons dans le chapitre 1.4, page 72.

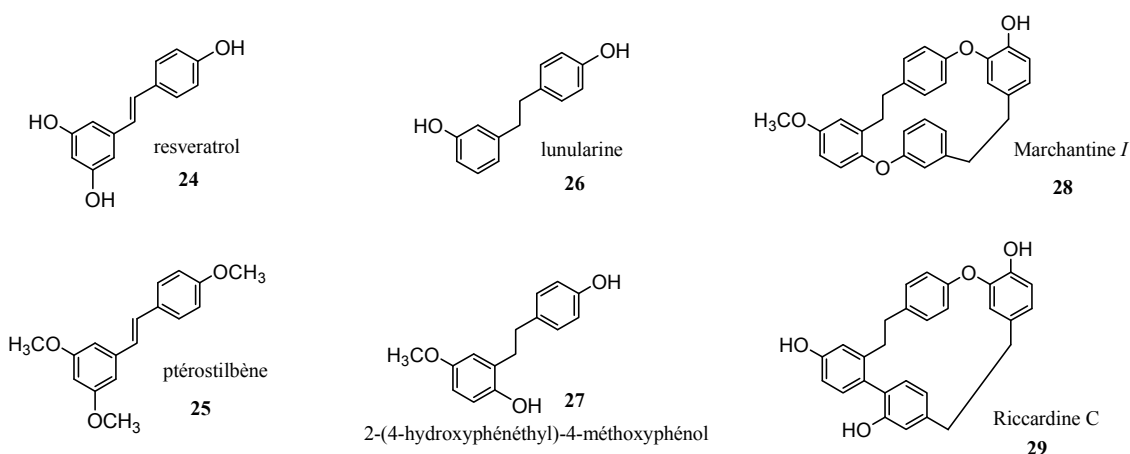


Schéma 16

Dans le cadre de nos travaux, nous avons résolument opté pour des méthodes de synthèse qui mettent en oeuvre des réactions de couplages C-C. Ainsi nous nous limiterons à celles-ci. D'autre part, dans la suite de ce chapitre, nous discuteront des voies de synthèses dites classiques, généralement, stoechiométriques, et des voies catalytiques relatives aux *trans*-stilbènes. Nous ne parleront pas, outre mesure, des voies d'accès directes aux stilbènes de configuration *cis*, ceux-ci n'étant pas proprement liés à notre travail afin de nous concentrer sur la synthèse de *trans*-stilbènes comme syntons pour accéder aux macrocycles de type bis(bibenzyle).

Enfin, dans un souci d'homogénéité, nous essaierons de privilégier les stilbènes et les dérivés d'intérêt biologique (i.e. poly(hydroxylés)).

Ainsi ce sous-chapitre sera divisé en trois paragraphes selon l'approche synthétique aux stilbènes ayant des propriétés biologiques:

1. Méthodologies stoechiométriques de couplage carbone-carbone (Wittig, Wittig-Horner, Knoevenagel, Perkin)
2. Procédés pallado-catalysés
3. Procédés catalytiques mettant en jeu d'autres métaux de transition.

1.2.1 Méthodologies de synthèse classiques

1.2.1.1 Réactions de Wittig et Wittig Horner

Orsini et al ont décrit en 1997⁵² la synthèse de dérivés du resveratrol pour en étudier les propriétés anticoagulantes (Schéma 17).

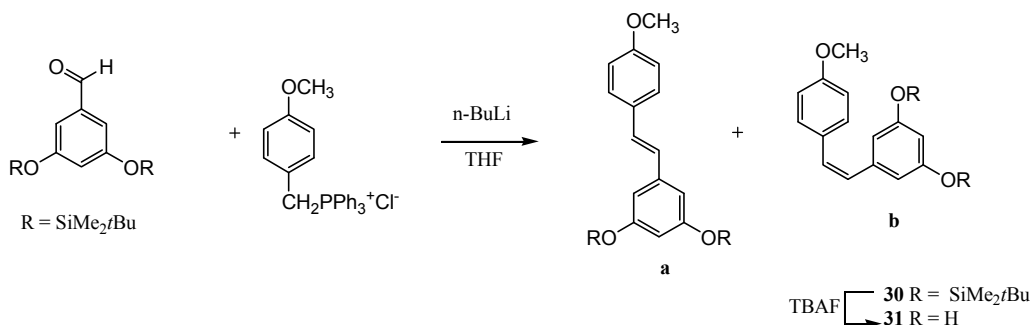


Schéma 17 : Conditions réactionnelles : n-BuLi 1.0 (équiv), THF, 15°C ; TBAF, THF, t.a.

Les *cis* et *trans* 4-méthoxy-resvératrols **30a** et **30b** ont été synthétisés en mélange d'isomères par une réaction de Wittig entre le sel de phosphonium du chlorure de 4-méthoxybenzyle et le 3,5-bis(tert-butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde avec un rendement de 98% dans un ratio *cis/trans* 2.3/1. Après désilylation avec le fluorure de tétrabutylammonium puis purification par cristallisation dans le chloroforme, le *trans*-4'-méthoxyresvératrol **31a** est obtenu avec un rendement de 31%. Le dérivé *cis* **31b** est obtenu quant à lui avec un rendement de 29% après une chromatographie flash.

En 2004 ces auteurs reprennent cette synthèse en partant du bromure de 4-méthoxybenzyle⁵⁰. Après obtention du mélange *cis* et *trans*, une partie (à peu près 50%) est hydrogénée en présence de Pd/C pour donner le bibenzyle **32** correspondant avec un rendement de 15%. (Schéma 18)

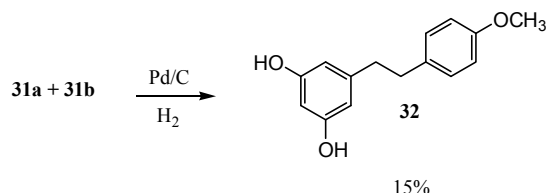


Schéma 18 : Conditions réactionnelles : Pd/C, H₂

Plusieurs autres dérivés ont été préparés avec des rendements globaux similaires (10-20%). Ces composés ont été évalués pour leur influence sur le transport membranaire d'ions Na⁺/K⁺.

Pettit et ses collaborateurs⁵³ décrivent en 2002 la synthèse de stilbènes poly(hydroxylés) de configuration *cis* et *trans*, parmi lesquels le resvératrol **24** et les pterostilbènes **25-25b**, en suivant la méthode de Wittig (Schéma 19):

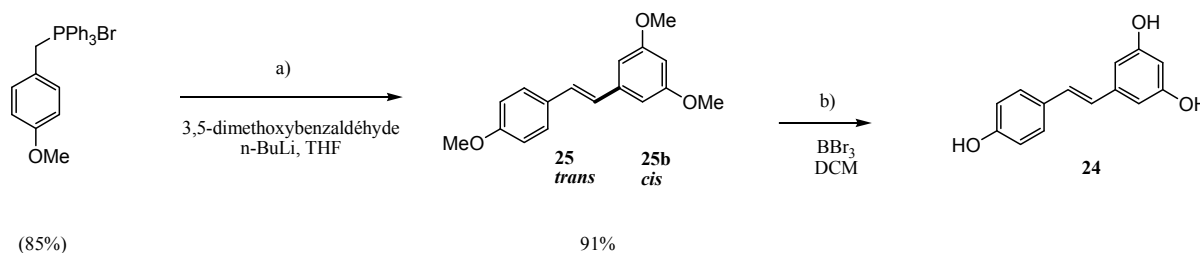


Schéma 19 : Conditions réactionnelles: a) n-BuLi, THF, -78 °C, ; b) BBr₃, CH₂Cl₂, -78°C

Le resvératrol **24** est obtenu à partir de *trans*-pterostilbène **25** par réaction avec tribromoborane avec un rendement de 86%.

Avec une stratégie similaire les auteurs synthétisent aussi le *cis*-resvératrol **24b** (Schéma 20) :

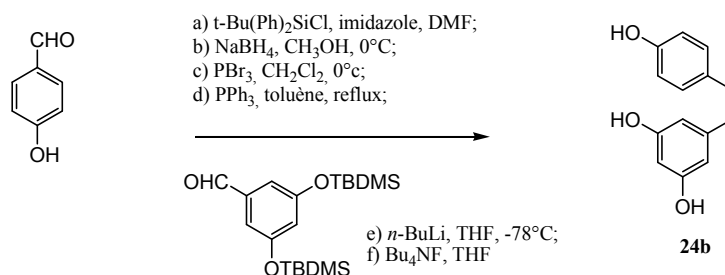
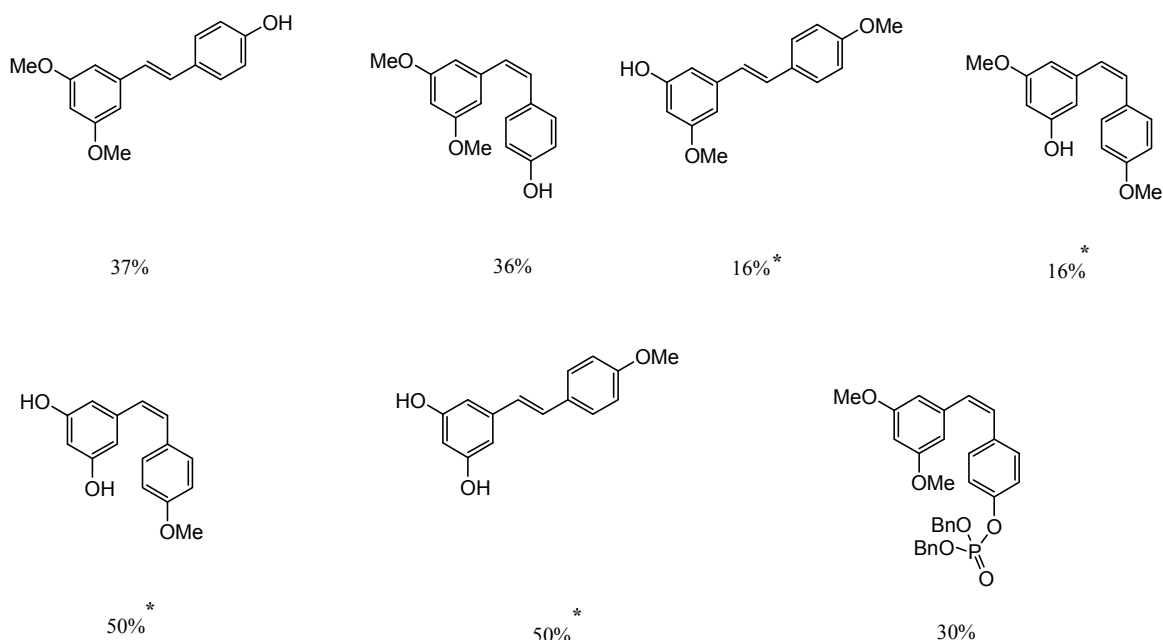


Schéma 20 : Conditions réactionnelles : a) $t\text{-Bu(Ph)}_2\text{SiCl}$ (1.1 équiv.), imidazole (1.1 équiv.), DMF; b) NaBH_4 (1.2 équiv.), CH_3OH , 0°C ; c) PBr_3 , CH_2Cl_2 , 0°C ; d) PPh_3 , toluène, reflux; e) $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C ; f) Bu_4NF , THF.

En suivant cette méthodologie, le *cis*-resvératrol **24b** est obtenu avec un rendement global de 42%.

La flexibilité de cette stratégie a permis la préparation d'autres dérivés en changeant la nature des produits de départ (Figure 8):



* = les auteurs reportent après purification seulement le rendement total du mélange *cis/trans*

Figure 8 : Synthèse de *cis* et *trans*-stilbènes poly(hydroxylés) par réaction de Wittig. Conditions réactionnelles : a) $t\text{-Bu(Ph)}_2\text{SiCl}$, imidazole, DMF; b) NaBH_4 , CH_3OH , 0°C ; c) PBr_3 , CH_2Cl_2 , 0°C ; d) PPh_3 , toluène, reflux; e) aldéhyde, $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C ; f) Bu_4NF , THF.

Les études d'activité biologique réalisées sur ces composés ont démontré que le *cis*-resvératrol **24b** possède un effet inhibitoire plus faible que l'isomère *trans*. Les ptérostilbènes *cis* et *trans* **25b** et **25** sont, quant à eux, de 10 à 100 fois plus actifs que le resvératrol. Les autres composés montrent une activité moindre ou comparable au resvératrol.

Dans l'objectif de trouver de nouveaux composés potentiellement anticancéreux Roberti et al synthétisent différents analogues du resvératrol de configuration soit *trans*, soit *cis*, pour en étudier

les propriétés cytotoxiques⁵⁴ (Figure 9). Les capacités d'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses de ces stilbènes et de leurs variantes déprotégées ont été étudiées *in vitro*.

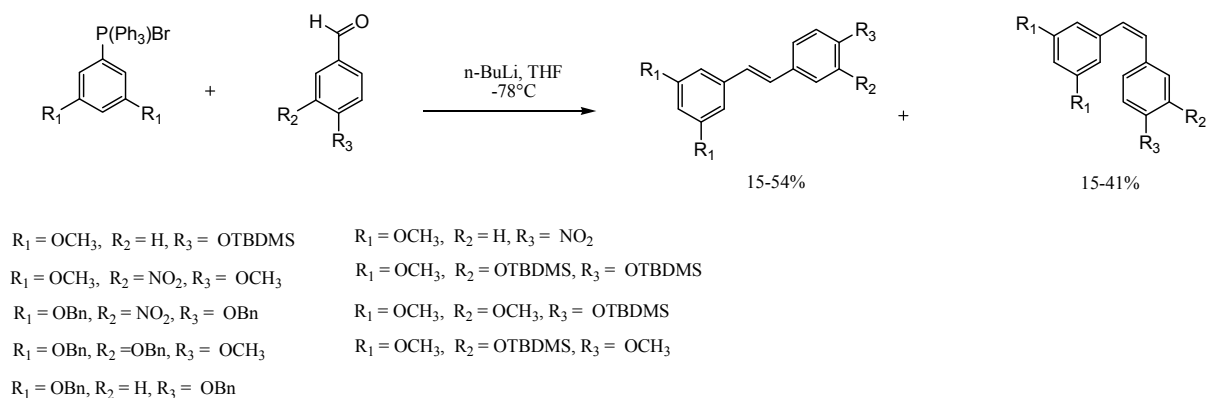


Figure 9 : Synthèse de *cis* et *trans*-stilbènes poly(hydroxylés) par réaction de Wittig . Conditions réactionnelles: ylure de phosphonium (1 équiv), n-BuLi, THF, -78 °C

Suivant une procédure similaire, Mizuno et al⁵⁵ décrivent en 2008 la synthèse d'hypolipidémiant, dérivés du ptérostilbène (Figure 10)

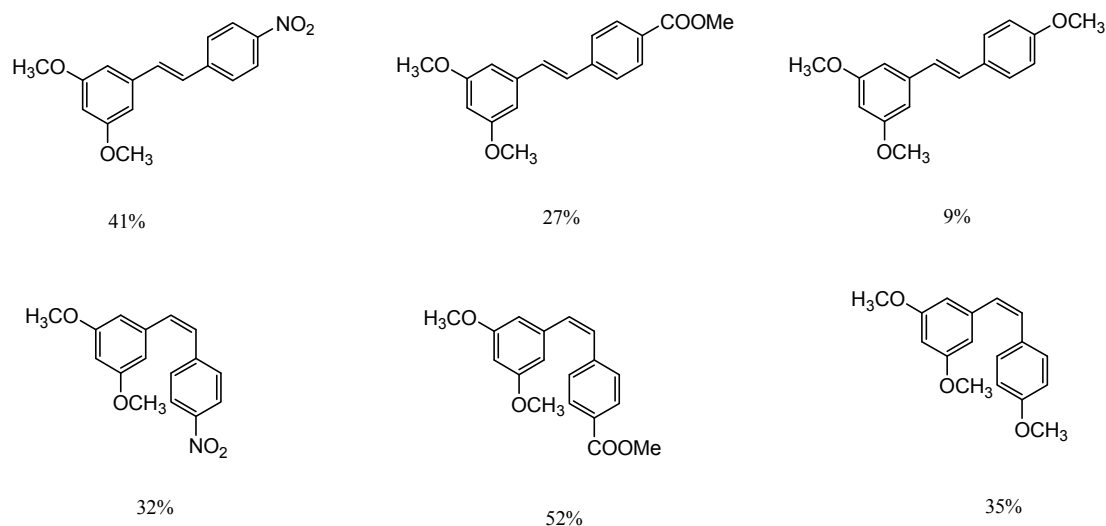


Figure 10 : Synthèse de *cis* et *trans*-stilbènes poly(hydroxylés) par réaction de Wittig . Conditions réactionnelles: n-BuLi, ylure de phosphonium du 1-(bromométhyl)-3,5-diméthoxybenzène (1.0 équiv), THF, -78°C -> t.a

D'autres variantes de la réaction de Wittig ont été décrites⁵⁶. Dans le cadre de nos travaux, on citera celui proposé par Lo Moro et al⁵⁷. Ceux-ci décrivent la synthèse de *cis* et *trans* stilbénoides, *méta* et *para* substitués, en milieu biphasique (liquide/solide) (dichlorométhane/hydrure de potassium) en présence d'une quantité catalytique (5-10 mol%) de 18-C-6 (Schéma 21).

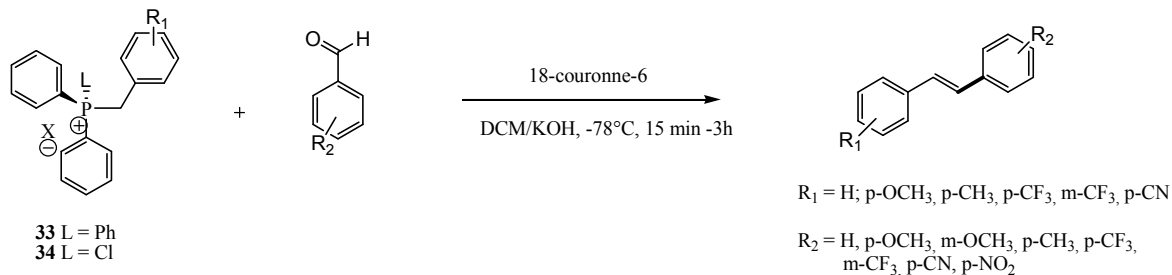


Schéma 21 : Conditions réactionnelles : 18-C-6 (0.05-0.1 mmol), KOH (2.0 mmol), 15 min – 3h

En général les réactions sont très rapides (10-15 minutes) avec des substituants électrodonneurs sur l'halogénure de benzyltriphénylphosphonium, alors qu'avec des substituents électroattracteurs entre 2 et 3 heures sont nécessaires pour achever la réaction. Les rendements ne sont pas donnés ; les stilbenes sont toujours obtenus en mélanges d'isomères *cis/trans*. Le rapport *cis/trans* ne dépend pas de la nature de R_1 ou R_2 mais de la nature de L et de X dans les sels de phosphoniums **33** et **34**. Ainsi, si $L = \text{Ph}$ (**33**) le *cis*-stilbène est toujours majoritaire, et le rapport *cis/trans* varie de 65/35 pour $X=\text{Cl}$ à 98/2 pour $X=\text{I}$. Les résultats sont en accord avec d'autres observations faites lors de l'ajout d'iodures dans les réactions de Wittig⁵⁸. Cependant quand le ligand phényle est remplacé par le chlore, (i.e. **34**), les stilbènes de configuration *trans* se forment majoritairement.

De Medina et al en 2005⁵⁹ reprennent cette méthodologie pour réaliser la synthèse de nouveaux dérivés du resvératrol pour leurs activité contre les cancers, l'athérosclérose ou l'ostéoporose. Le mode d'action de ces stilbénoides semble être dû à une interaction avec le récepteur AhR. Vingt-quatre stilbènes pour moitié *trans* et pour moitié *cis* ont été obtenus avec à chaque fois des rendements supérieurs à 50%. (Figure 11)

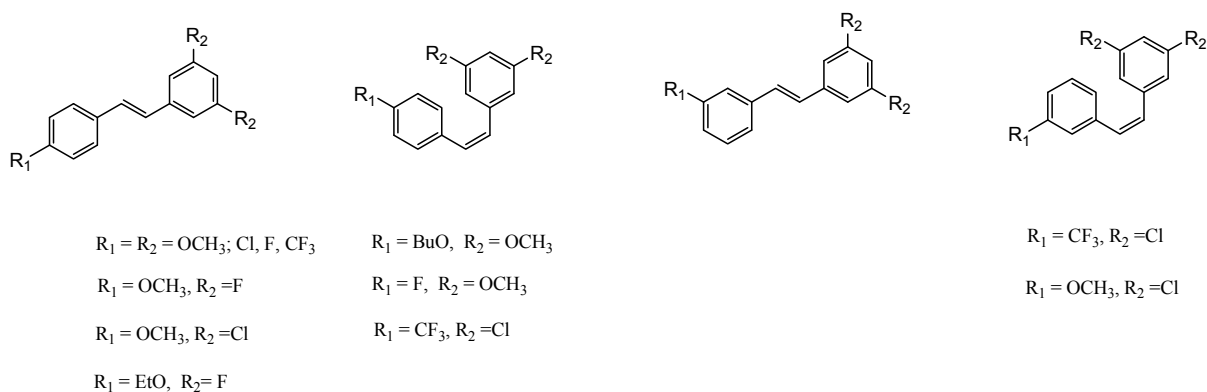


Figure 11 : Synthèse de *cis* et *trans*-stilbenes poly(hydroxylés) par réaction de Wittig. Conditions réactionnelles: yluore de phosphonium (1 mmol), aldéhyde (1 mmol), 18-C-6 (0.1 mmol), KOH (3 mmol), DCM (1 mL), t.a.

En général, les isomères *trans* montrent une affinité plus marquée pour les récepteurs AhR que les dérivés *cis*.

De manière similaire Shi et Xu⁶⁰ décrivent la synthèse de stilbènes symétriques sous atmosphère d'oxygène en présence de VO(acac)₂ (Schéma 22).

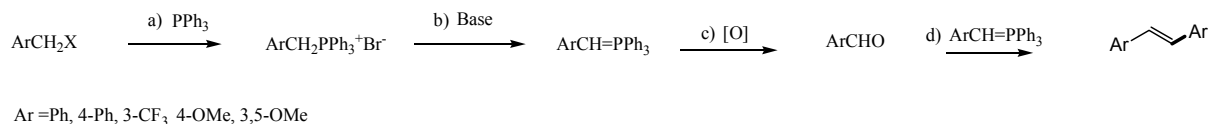


Schéma 22 : Conditions réactionnelles : Méthode A : ylure de phosphonium (1.0 mmol), VO(acac)₂ (0.01 mmol), 18-C-6 (0.01 mmol), K₂CO₃ (2.5 mmol), toluène, 60-70°C, O₂ ; Méthode B : de phosphonium (1.0 mmol), VO(acac)₂ (0.01 mmol), 18-C-6 (0.01 mmol), t-BuOK (1.5 mmol), DCM, t.a. O₂.

En fonction de la nature des groupements présents sur le noyau aromatique, deux voies alternatives ont été utilisées :

- un système biphasique (liquide/solide) (Toluène/K₂CO₃) en présence d'éther couronne lequel joue le rôle d'agent de transfert de phase dans les cas des sels de phosphonium ayant des groupes électroattracteurs ou faiblement donneurs (méthode A).
- un système CH₂Cl₂/t-BuOK/éther couronne (18-C-16) pour les ylures présentant des groupes fortement électrodonneurs (méthode B).

Un mélange d'isomères *cis/trans* est obtenu avec la méthode A avec des rendements variant de 75% à 93% ; seul l'isomère *cis* est obtenu avec la méthode B mais avec des rendements d'environ 50%. Les résultats sont, donc, similaires à ceux obtenus dans les conditions classiques de Wittig.

En 2009, suivant une stratégie de Wittig, Kang et collaborateurs⁶¹ décrivent la synthèse sur résine polystyrénique, d'une librairie d'analogues du resvératrol pour étudier la corrélation structure/activité envers l'inhibition de la COX-1, COX-2 (cycloxygénases) et du facteur de transcription NF-κB (Schéma 23).

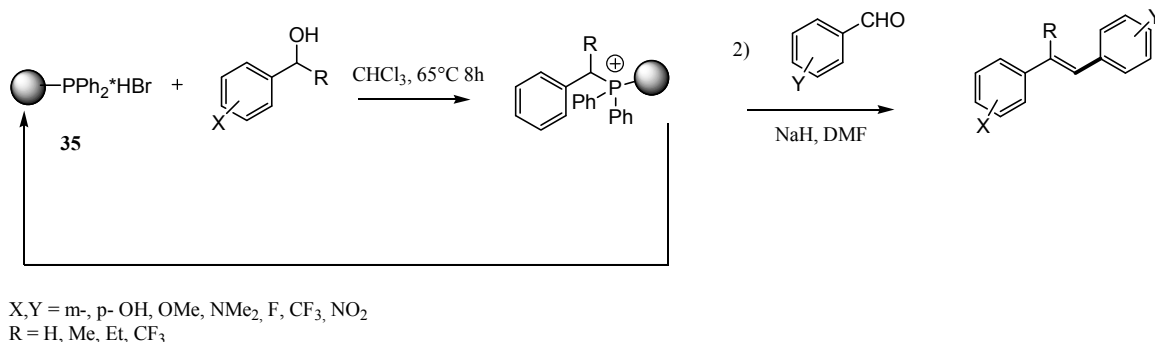


Schéma 23 : Conditions réactionnelles : 1) **35** (1 équiv.), benzyl alcool (1.4 équiv.), CHCl_3 , 65°C , 8h ; 2) NaH (1.2 équiv.), aldéhyde, DMF, t.a.

Pour les stilbènes contenant des unités 4-hydroxyphényle, les auteurs ont décrit une méthodologie alternative basée sur l'utilisation d'une résine de chlorométhylstyrène (Schéma 24).

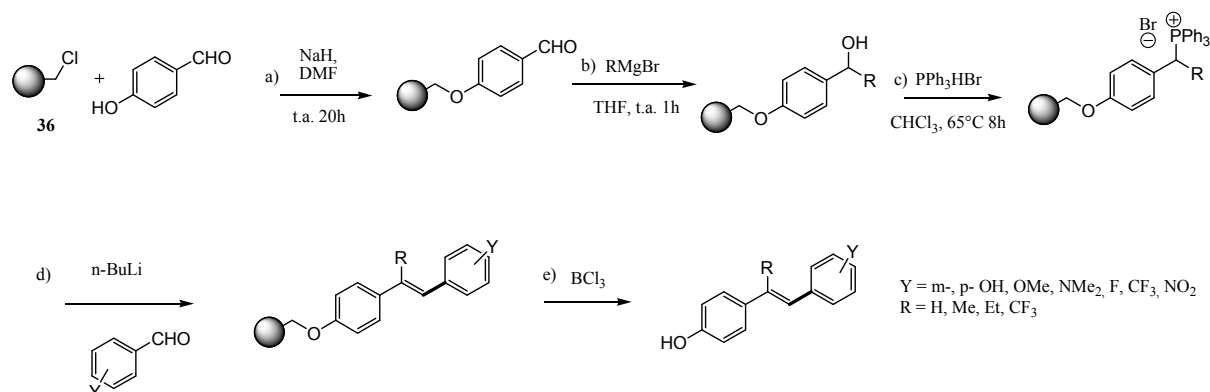


Schéma 24 : Conditions réactionnelles : a) **36** (0.6 équiv.), NaH (1.3 équiv.), DMF, t.a., 20h ; b) RMgBr (1.0 équiv.), THF, t.a. 1h ; c) PPh_3HBr (0.8 équiv.), CHCl_3 , 65°C , 8h ; d) n-BuLi (1.5 équiv.), aldéhyde (1.0 équiv.), THF, 0°C ; e) BCl_3 , DCM

Avec ces procédures, les auteurs décrivent la synthèse de soixante-dix-huit dérivés du resveratrol. Toutefois, dans tous les cas, ils obtiennent un mélange d'isomères *trans/cis* avec des ratios compris entre 50/50 et 95/5. Les rendements en produit pur restent très faibles (5-23%).

L'inconvénient de la non stéréosélectivité de la réaction de Wittig peut être résolu en utilisant la réaction similaire de Wittig-Horner⁶² qui est sélective envers le produit *trans*.

Un exemple d'application de cette réaction a été récemment décrit par Li et al⁶³ afin de découvrir des nouveaux stilbènes possédant éventuellement une activité antivirale ou anticancéreuse. Ainsi dix-sept nouveaux composés, dont certains incluent un noyau hétéroaromatique ont été préparés (Figure 12)

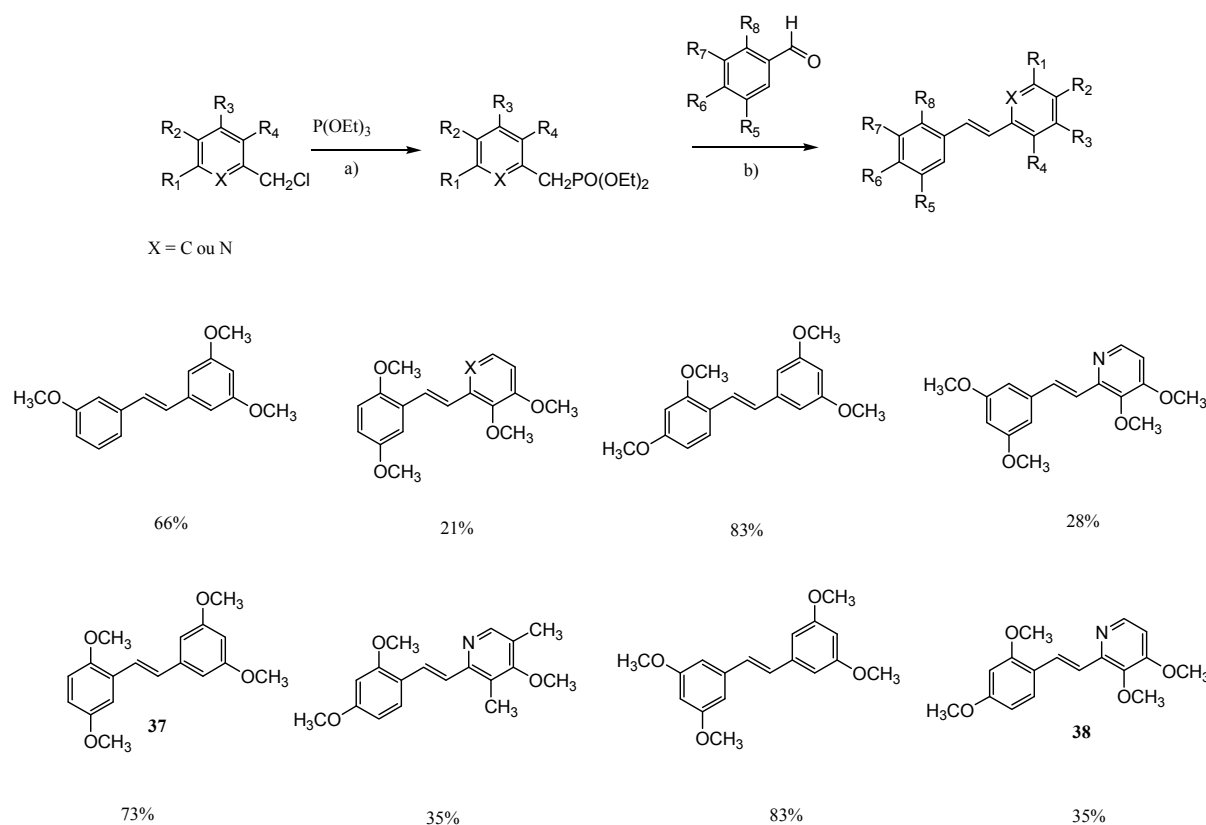


Figure 12 : Synthèse de *cis* et *trans*-stilbènes poly(hydroxylés) par réaction de Wittig. Conditions réactionnelles: a) $P(OEt)_3$ (1.6 équiv), $(n-Bu)_4NI$ (quantité catalytique), 100-120 °C; b) méthoxybenzaldéhyde (1.0 équiv), NaH (2.5 équiv), THF, t.a.

Dans tous les cas, les produits de configuration *trans* sont obtenus avec des rendements compris entre 2% et 83 %. Afin de compléter la gamme des composés à évaluer, les auteurs ont procédé à la déméthylation des composés par traitement avec tribromoborane dans le dichlorométhane pour donner les produits poly(hydroxylés) avec des rendements compris entre 62% et 99% pour cette étape.

Certains composés (**37** et **38**) ont montré une certaine activité contre le virus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS).

1.2.1.2 Condensation de Perkin

Takaoka et al.⁶⁴ décrivent la première synthèse du ptérostilbène et du triméthoxy-resvératrol par condensation de Perkin entre l'acide *p*-anisylacétique et le 1,3-diméthoxybenzaldéhyde (Schéma 25) :

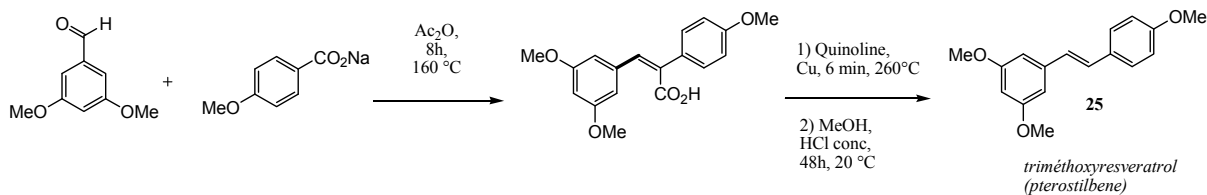


Schéma 25 : Conditions réactionnelles : Ac_2O , 8h, 160°C ; 1) Quinoline, Cu, 6 min, 260°C ; 2) MeOH, HCl conc, 48h, 20°C

Solladié et ses collaborateurs⁶⁵ reprennent cette stratégie et décrivent la synthèse des acides phénylcinnamiques. Après décarboxylation, isomérisation et déprotection, ils obtiennent le resvératrol **24** avec un rendement global de 55% (Schéma 26).

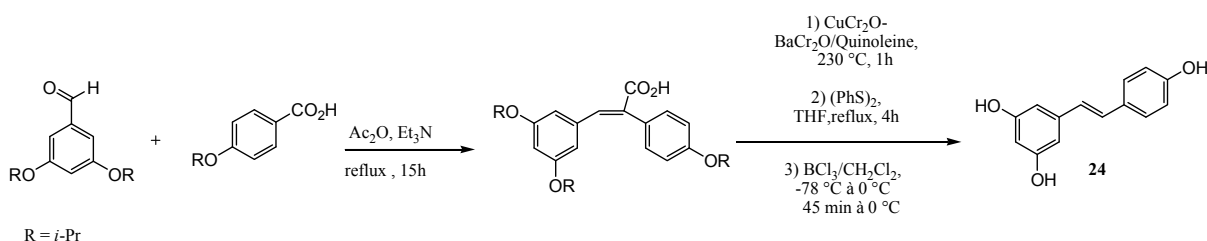


Schéma 26 : Conditions réactionnelles : Ac_2O (1.8 équiv), Et_3N (0.7 équiv), 110°C , 10h ; 1) Quinoline (11 équiv), CuCr_2 , 230°C , 1h ; 2) $(\text{PhS})_2$ (0.2 équiv), THF, reflux, 4h ; 3) BCl_3 , DCM, -78°C

En 2009 Pires De Lima⁶⁶ et ses collaborateurs utilisent cette procédure pour synthétiser des analogues du resvératrol afin d'en étudier les propriétés cytotoxiques.

Les auteurs synthétisent 6 analogues avec des rendements modérés (Figure 13).

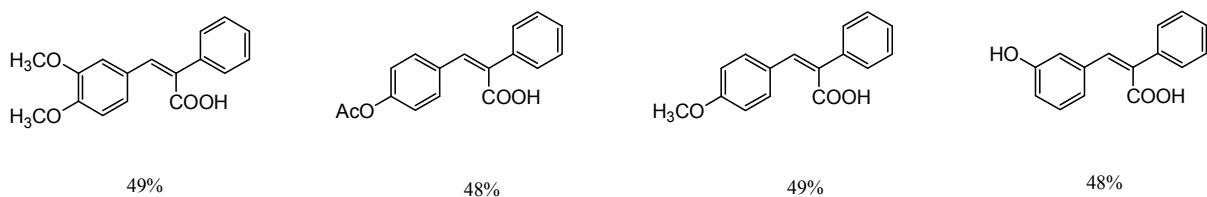


Figure 13 : Synthèse de *trans*-stilbènes poly(hydroxylés) par condensation de Perkin. Conditions réactionnelles : aldéhyde (1 equiv.), acide phénylacétique (1 equiv.), anhydride acétique (2 equiv.), Et_3N (0.7 equiv.), reflux, 12h.

En 2007 Sinha⁶⁷ décrit une synthèse « one-pot » en deux étapes de *trans*-stilbènes hydroxylés à partir de benzaldéhydes et d'acides phénylacétiques sous irradiations microondes (Schéma 27).

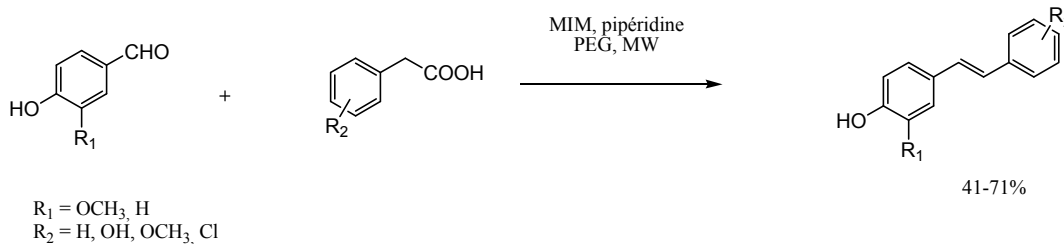


Schéma 27 : Conditions réactionnelles : acid phénylacétique (1.1 équiv), MIM (1.5 équiv), pipéridine (1.5 équiv), PEG, MW 10-30 min

1.2.1.4 Autres méthodologies stoechiométriques

Alonso et al décrivent en 1997⁶⁸ la synthèse du resvératrol, de la pinosilvine et du picéatannol en partant de l'alcool 3,5-diméthoxybenzylique (dont le groupe –OH est protégé par la formation d'un triméthylsilyléther) et de dérivés du benzaldéhyde (Schéma 28)

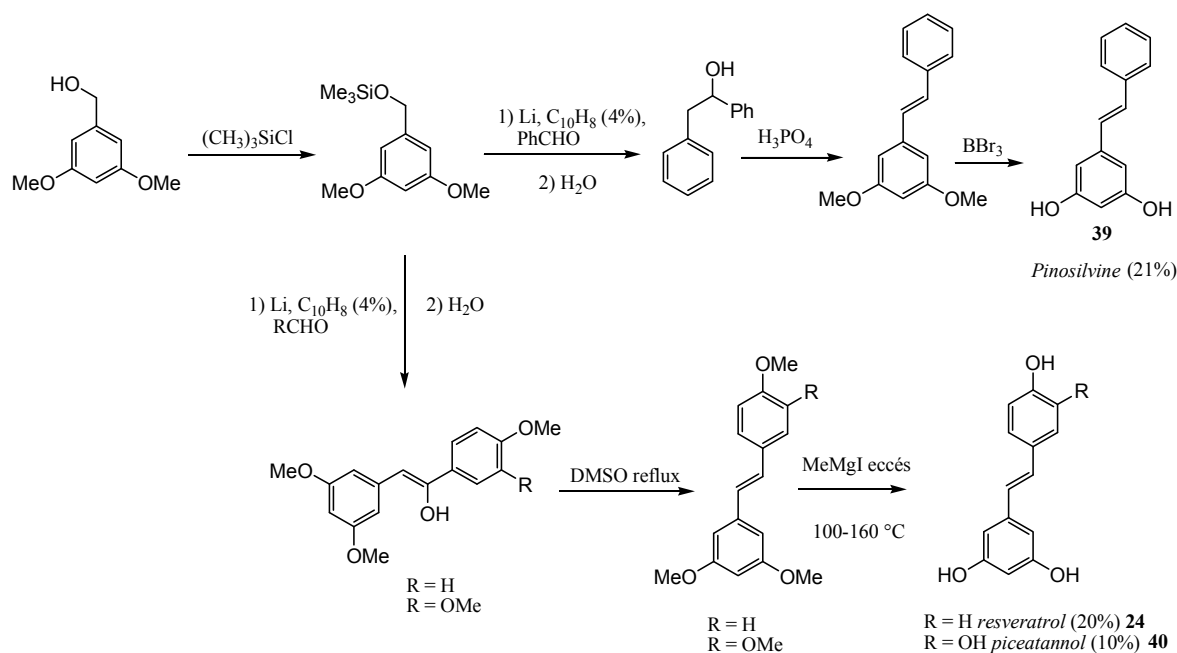


Schéma 28 : Conditions réactionnelles : pour la Pinosilvine : a) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ (1.0 équiv), Et_3N (2.0 équiv), THF, 0°C , 1h ; b) Li (14 équiv), naphthalène (0.08 équiv), aldéhyde (1.2 équiv), THF, -30°C , H_2O ; c) H_3PO_4 , toluène, reflux ; d) BBr_3 (7.7 équiv), DCE. Pour le resvératrol et le picéatannol : a) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ (1.0 équiv), Et_3N (2.0 équiv), THF, 0°C , 1h ; b) Li (14 équiv), naphthalène (0.08 équiv), aldéhyde (1.2 équiv), THF, -30°C , H_2O ; c) DMSO, reflux, 2h ; d) MeI (87.7 équiv) Mg (23.4 équiv.), Et_2O

Les trois hydroxystilbènes sont obtenus en 4 étapes avec des rendements modestes.

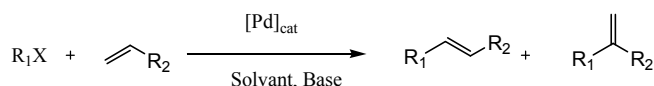
1.2.2 Méthodologies palladocatalysées

Les réactions de couplage carbone-carbone palladocatalysées telles que les couplages de Heck-Mizoroki^{69,70}, Suzuki^{7,6}, Sonogashira⁷¹ ou Stille⁷² font partie des outils incontournables en synthèse organique car les composés résultants trouvent des applications diverses dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique ou dans l'industrie des colorants.

Parmi tous les couplages répertoriés dans la littérature, celui de Heck, permettant la synthèse d'oléfines substituées, est, avec le couplage de Suzuki, le plus étudié depuis une trentaine d'années. Ce succès peut s'expliquer par son applicabilité à une très large variété d'oléfines et de composés aromatiques d'une part, et par le développement de nouveaux catalyseurs (homogènes et hétérogènes) associés à la compréhension de la nature des espèces actives et des mécanismes catalytiques qui en résultent, d'autre part.

Après quelques généralités sur la réaction de Heck, cette étude bibliographique traitera de la synthèse palladocatalysée de stilbènes poly(hydroxylés) soit en phase homogène soit en phase hétérogène.

1.2.2.1 Réaction de Heck



R₁ = aryle, vinyle

R₂ = groupements électrodonneurs ou électroattracteurs

X = Cl, Br, I, OTf, OTs, OMs, N₂⁺

Schéma 29

La réaction de Heck est une réaction de couplage C-C entre une oléfine et un halogénure (triflate, tosylate) d'aryle catalysée par des complexes du Pd (0) ou Pd (II). Cette réaction est réalisée en présence d'une quantité stœchiométrique de base pour régénérer le catalyseur. En phase homogène des ligands, généralement des phosphines, sont utilisés pour stabiliser les espèces actives du palladium. En catalyse hétérogène, le support joue ce rôle. Les solvants utilisés sont généralement polaires.

Trois produits peuvent être obtenus, la régiosélectivité de la réaction pouvant être contrôlée par les conditions réactionnelles⁷³.

Depuis sa découverte en 1971-1972 indépendamment par Heck et Mizoroki, cette réaction a été fortement développée et est appliquée à une large variété d'aromatiques et d'oléfines^{74,73}. La grande majorité des substrats étudiés et utilisés pour la synthèse de molécules complexes sont des iodures d'aryles ou des bromures d'aryles activés (ayant un groupement électroattracteur). Néanmoins diverses études plus récentes traitent de la mise en oeuvre de composés triflates, tosylates, diazonium, mais aussi de chlorures d'aryles beaucoup moins réactifs^{75,76}.

1.2.2.1.2 Synthèse de stilbenes poly(hydroxylés) en phase homogène

En 2002 le groupe de Farina décrit la synthèse du resvératrol **24** dans laquelle l'étape clé est la réaction de Heck entre le 3,5-diacétoxystyrène et le 4-acétoxyiodobenzène pour former une double liaison à configuration *trans*⁷⁷ en présence de 1 mol% de Pd(OAc)₂ et de 2 mol% de PPh₃. La base utilisée est la triéthylamine et le solvant l'acétonitrile (Schéma 30).

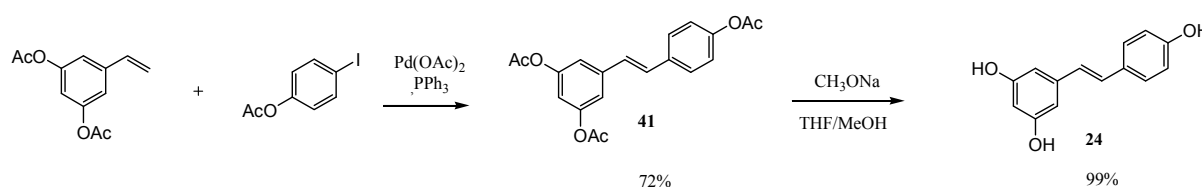


Schéma 30 : Conditions réactionnelles : a) Pd(OAc)₂ (1 mol%), PPh₃ (6 mol%), Et₃N, CH₃CN, 85°C, 17h ; b) CH₃ONa, THF/MeOH.

Dans ces conditions le resvératrol tri-acétylé **41** a été isolé avec un rendement de 72% puis déprotégé pour donner le resvératrol avec un rendement global de 69%.

On soulignera que dans cette publication les auteurs ne prennent pas en compte la synthèse du 3,5-diacétoxystyrène préparé par réaction de Wittig à partir de l'aldéhyde correspondant.

En 2002 Jeffery⁷⁸ décrit une synthèse « one-pot » de *trans*-stilbènes symétriques et asymétriques. La stratégie est basée sur deux réactions de Heck séquentielles en utilisant des halogénures d'aryles et le vinyltriméthylsilane comme source d'éthylène. La réaction est réalisée en présence d'un système constitué de Pd(dba)₂, KF et iodure de tétrabutylammonium.

Initialement une réaction de vinylation entre un iodure d'aryle et un excès de vinyltriméthylsilane permet d'accéder au dérivé du styrène. Cette étape est suivie d'une deuxième réaction de Heck réalisée par ajout d'un équivalent d'iodure d'aryle après avoir éliminé l'excès de vinyltriméthylsilane (Schéma 31).

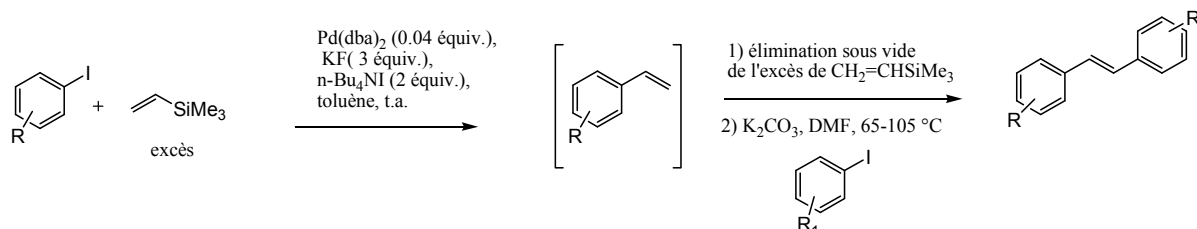


Schéma 31 : Conditions réactionnelles : a) vinyltriméthylsilane (5.7 équiv), Pd(dba)₂ (0.04 équiv.), KF(3 équiv.), n-Bu₄NI (2 équiv.), toluene, t.a. ; b) 1) élimination sous vide de l'excès de CH₂=CHSiMe₃; 2) K₂CO₃ 2.5 équiv), halogénure d'aryle (1 équiv), DMF, 65-105 °C

Différents stilbènes symétriques et asymétriques ont été obtenus avec des rendements modérés (60-72%). La sélectivité est toujours en faveur de l'isomère *trans* (>96%).

Cette stratégie est appliquée à la synthèse du resvératrol **24** qui est obtenu avec un rendement global de 61% (Schéma 32).

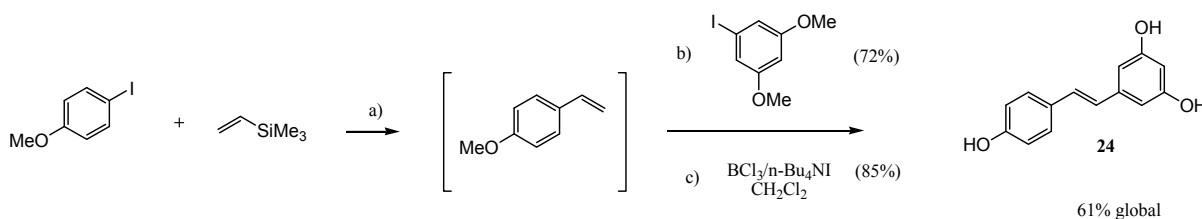


Schéma 32 : Conditions réactionnelles : a) 1) vinyltriméthylsilane (5.7 équiv), Pd(dba)₂ (0.04 équiv.), KF(3 équiv.), n-Bu₄NI (2 équiv.), toluene, t.a. ; 2) élimination sous vide de l'excès de CH₂=CHSiMe₃; b) K₂CO₃ (2.5 équiv), halogénure d'aryle (1 équiv), DMF, 65-105 °C ; c) BBr₃, DCM, nBu₄NI (5 équiv).

Une autre procédure "one-pot" en deux étapes, pour la synthèse de stilbènes poly(hydroxylés), a été décrite par Lebel et al en 2007⁷⁹. Ils combinent une méthylation des aldéhydes par catalyse au cuivre avec une réaction de couplage carbone-carbone palladocatalysée (Heck).

Après optimisation des conditions, les auteurs ont synthétisé en « one-pot » le *trans*-ptérostilbène **25** à partir du 3,5-diméthoxybenzaldéhyde avec un rendement global de 73% (Schéma 33).

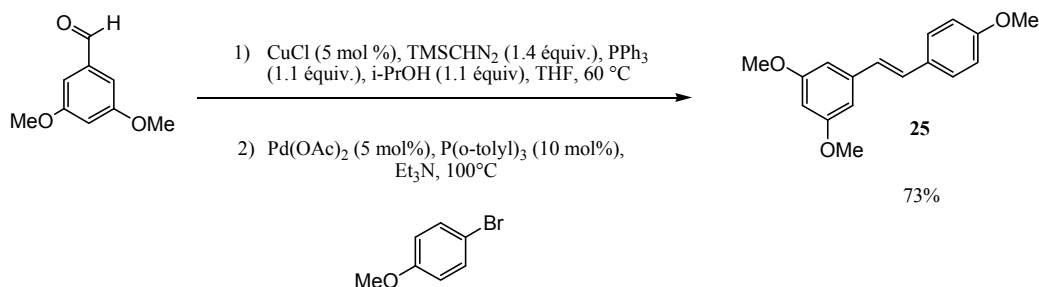


Schéma 33 : Conditions réactionnelles : 1) CuCl (5 mol %), TMSCHN₂ (1.4 équiv.), PPh₃ (1.1 équiv.), i-PrOH (1.1 équiv.), THF, 60 °C ; 2) Pd(OAc)₂ (5 mol%), P(o-tolyl)₃ (10 mol%), 4-méthoxybromobenzène (1.0 équiv.), Et₃N, 100 °C

D'autres stilbènes d'intérêt pour la chimie fine ont été obtenus selon cette méthode avec des rendements modérés (Figure 14).

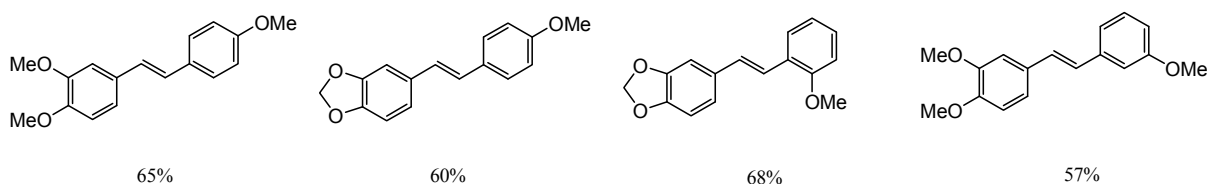


Figure 14 : synthèse de *trans*-stilbènes par couplage de Heck ; Conditions réactionnelles : Pd(OAc)₂ (5 mol%), P(o-tolyl)₃ (10 mol%), Et₃N, 100 °C

En 2007 Gordillo et al mettent en œuvre une synthèse « one-pot » de *trans*-stilbènes symétriques et asymétriques par un couplage de Suzuki suivie d'un couplage de Heck en présence de Pd(OAc)₂ comme catalyseur⁸⁰. Ils ont d'abord étudié l'étape de vinylation de bromures d'aryles pour minimiser la formation des sous-produits de Heck. Ils ont montré qu'en présence de 0.1 mol% de Pd(OAc)₂, 5 équivalents de NaOH, et 4 équivalents de triéthoxyvinylsilane à 140 °C le 4-bromoacétophénone est converti en styrène correspondant avec une sélectivité de 94% et un rendement de 70%. D'autres halogénures d'aryles ont été vinylés dans ces conditions avec des rendements compris entre 75% et 87% et des sélectivités proches de 100% en présence de PEG.

Ces conditions ont été appliquées à la synthèse « one-pot » de stilbènes symétriques et asymétriques avec des rendements compris entre 50% et 98%. On soulignera que pour les stilbènes asymétriques entre 0.1 mol% et 0.5 mol% de Pd(OAc)₂ sont ajoutés au milieu réactionnel lors de l'addition du deuxième halogénure d'aryle (Schéma 34).

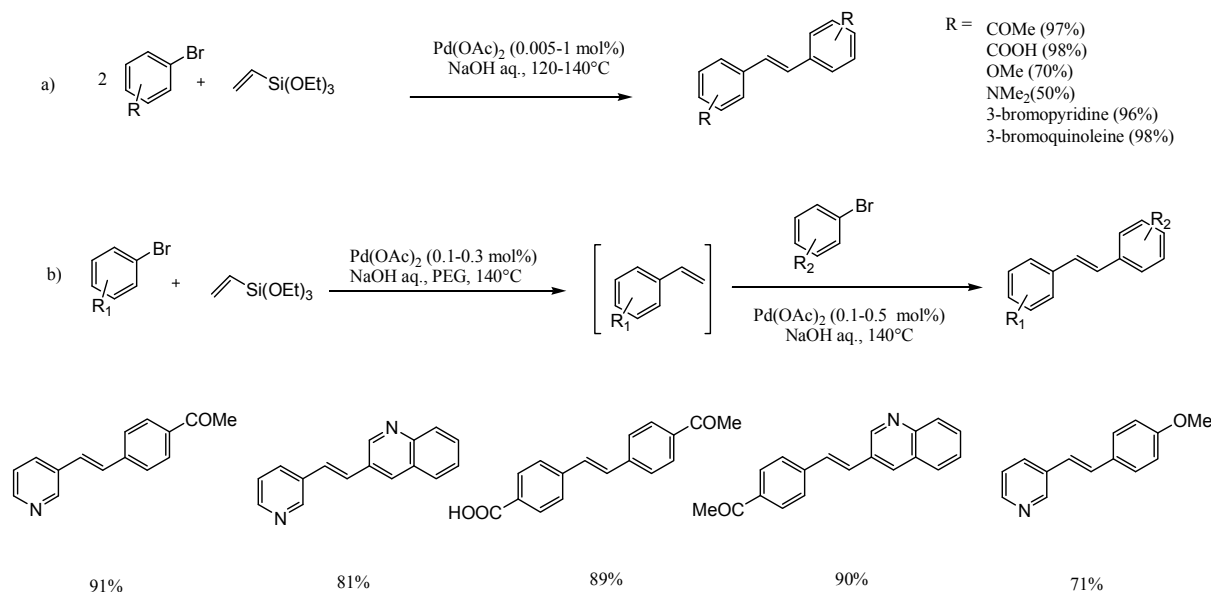


Schéma 34 : Conditions réactionnelles pour l'équation b: 1) triéthoxyvinylsilane (4 équiv), Pd(OAc)₂ (0.1-0.3 mol%), NaOH aq., PEG, 140°C ; bromure d'aryle (1.0 équiv), Pd(OAc)₂ (0.1-0.5 mol%), NaOH aq., 140°C

Une autre synthèse « one-pot » palladocatalysée des stilbènes asymétriques a été décrite en 2008 par Leadbeater et al⁸¹.

D'abord les auteurs ont mis au point une stratégie de vinylation d'halogénures d'aryles en utilisant comme source vinylique l'éthylène. Pour les iodures d'aryles 0.02 mol% de palladium ICP standard, K₂CO₃ et Bu₃N dans le DMF ont été employés pour des rendements compris entre 82% et 91%. Pour la vinylation des bromures d'aryles, en revanche, les auteurs utilisent 0.5 mol% du palladacycle d'Herrmann en présence de Bu₃N dans le DMF. Ils obtiennent des rendements envers les styrènes correspondants variant de 36% à 69%.

Les auteurs appliquent ces deux méthodologies de vinylation à la synthèse de plusieurs stilbènes asymétriques avec des rendements isolés compris entre 6% et 72%. (Schéma 35). On soulignera que dans cette procédure « one-pot » les auteurs ajoutent 0.5 mol% de catalyseur sous la forme du palladacycle d'Herrmann lors de l'étape de couplage de Heck.

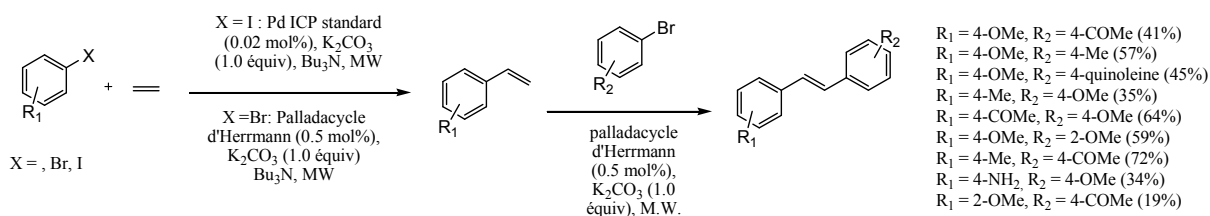


Schéma 35 : Conditions réactionnelles : a) vinylation pour les iodures d'aryles : éthylène (150 psi), Pd ICP standard (0.02 mol%), K₂CO₃ (1 mmol), Bu₃N, DMF, 150°C, MW ; b) vinylation pour les bromures d'aryles : éthylène (150 psi), palladacycle d'Herrmann (0.5 mol%), K₂CO₃ (1 mmol), Bu₃N, DMF, 150°C, MW ; c) réaction de Heck : bromure d'aryle (1.0 mmol), palladacycle d'Herrmann (0.5 mol%), K₂CO₃ (1 mmol), Bu₃N, DMF, 175°C, MW

Une contribution importante pour la synthèse de stilbènes biologiquement actifs par voie palladocatalysée a été apportée par Botella et Najera en 2004⁸² en utilisant le complexe « N-oxime palladacycle » **42** (Figure 15).

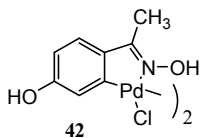


Figure 15 : N-oxime palladacycle employé par Botella et al pour la synthèse de trans-stilbenes poly(hydroxylés).

Après avoir défini les conditions optimales pour le couplage de Heck sur des réactions modèles, Najera et al décrivent la synthèse du ptérostilbène **25** en comparant les deux voies possibles (Schéma 36).

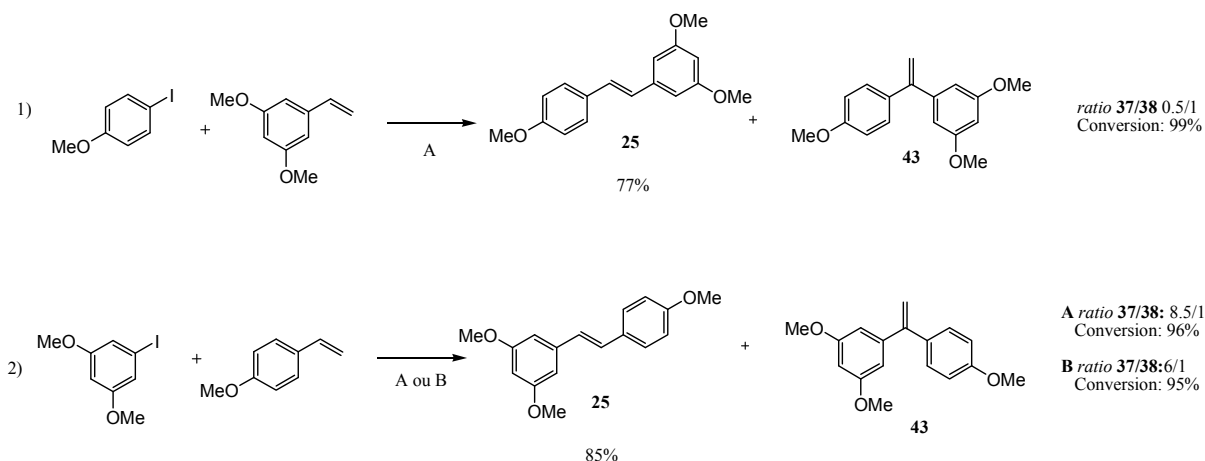


Schéma 36 : méthode A: Halogénure d'aryle (1.0 équiv), dérivé du styrène (1.5 équiv), DMA/H₂O 4/1, Cy₂NMe (1.5 équiv), TBAB (1.0 équiv), **42** ou Pd(OAc)₂ (0.1-0.5 mol%), 120 °C, 14h-24h. Méthode B: Halogénure d'aryle (1.0 équiv), dérivé du styrène (1.5 équiv), DMA, Et₃N (1.5 équiv), **42** ou Pd(OAc)₂ (0.01 mol%), 120°C, 5h

La première stratégie est plus lente que la deuxième : 24h contre 14h, ce qui implique une réactivité supérieure du 3,5-diméthoxyiodobenzène comparée au 4-méthoxyiodobenzène. Le temps est encore plus court (5h) en utilisant pour la deuxième stratégie la voie B. En revanche pour cette réaction la sélectivité entre le ptérostilbène **25** et l'isomère **43** est inférieure avec la méthode B. Le rendement optimal est de 85% (Stratégie 2 voie A DMA/H₂O, Cy₂NMe, TBAB, **42** ou Pd(OAc)₂). La voie A a été appliquée à la synthèse d'autres stilbènes bioactifs (Figure 16) avec des bons rendements isolés.

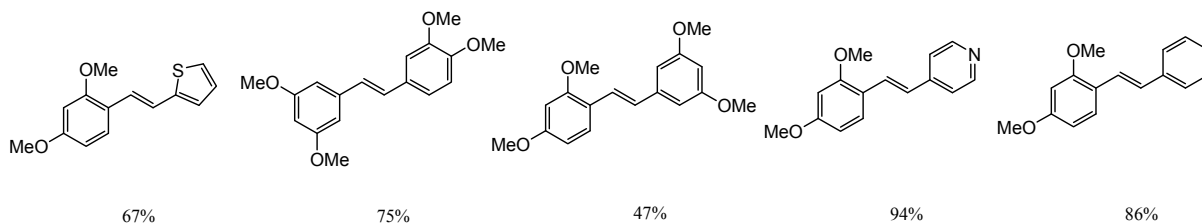


Figure 16 : Synthèse de *trans*-stilbènes poly(hydroxylés) par couplage de Heck. Conditions réactionnelles: Halogénure d'aryle 1.0 équiv., dérivé du styrène 1.5 équiv, DMA/H₂O 4/1, Cy₂NMe 1.5 équiv, TBAB 1.0 équiv, 37 ou Pd(OAc)₂ 0.1-0.5 mol%, 120 °C, 14h-24h.

En 2006 Cross et ses collaborateurs⁸³ décrivent une synthèse palladocatalysée du DMU-212 **44** un stilbene O-méthylé qui semble avoir les mêmes potentialités anti-cancéreuses que le resvératrol **24**.

Les auteurs utilisent comme catalyseur le complexe **45** (Figure 17) déjà employé pour des réactions de Heck, Suzuki et Sonogashira⁸⁴.

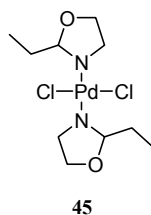


Figure 17 : complexe de palladium employé par Cross et al pour la synthèse de *trans*-stilbenes par couplage de Heck

En couplant le 3,4,5-triméthoxy-1-bromobenzène avec un léger excès de 4-vinyl-anisole, le stilbène correspondant est obtenu, après cristallisation dans l'éthanol, avec un rendement final de 43% (Schéma 37).

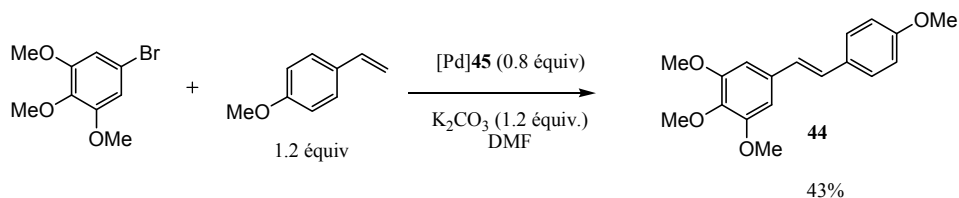


Schéma 37 : Conditions réactionnelles : 4-méthoxystyrène (1.2 équiv), **45** (0.8 équiv), K₂CO₃ (1.2 équiv), DMF, reflux, 24h

Lors de cette étude, les auteurs ont montré que le complexe employé était particulièrement actif. En effet ni Pd/C, ni [Pd(OAc)₂]₃ ne donnent de réaction. Seul [Pd(PPh₂)Cl₂] permet l'obtention du produit désiré avec 20% de rendement. Les taux catalytiques ne sont pas reportés.

Une synthèse palladocatalysée d'un précurseur du resvératrol a été reportée par Thomas et al. en 2002⁸⁵. Ils utilisent un système catalytique classique composé de $[\text{PdCl}_2/\text{PPh}_3]$, NaOAc dans le DMF en présence de nitrate d'argent (I) comme additif à une température de 120°C. Après une semaine de réaction le rendement final est de 64% (Schéma 38).

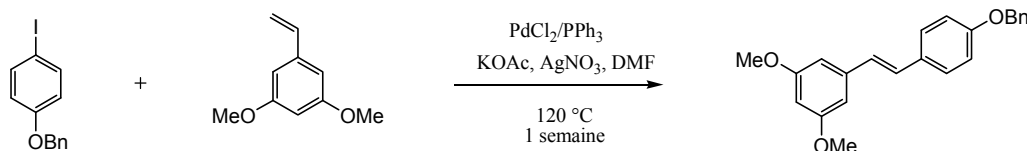


Schéma 38 : Conditions réactionnelles : $\text{PdCl}_2/\text{PPh}_3$, KOAc, AgNO_3 , DMF, 120 °C, 1 semaine. Les auteurs ne donnent pas les rapports molaires de la réaction.

Une réaction de Heck un peu différente a été proposée en 2003 par Andrus et al.⁸⁶ pour la synthèse du resvératrol. Il s'agit d'une réaction de Heck décarbonylative décrite précédemment par Spencer^{87,88}. Le resvératrol **24** est obtenu en trois étapes à partir du chlorure d'acyle **46** et du 4-acétoxystyrène. Le système catalytique comprend du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associé au carbène N-hétérocyclique **47**. (Schéma 39)

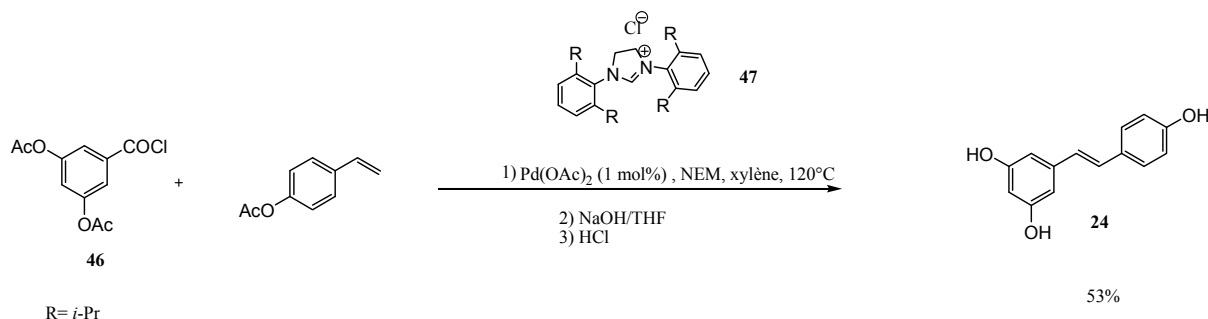


Schéma 39 : Conditions de réaction 1) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mol%), 41, NEM, xylène, 120°C ; 2) NaOH/THF ; 3) HCl

Le rendement de la réaction de Heck est de 73% et l'étape de déprotection conduit au resvératrol **24** avec un rendement global en trois étapes de 53%.

Après avoir réalisé cette synthèse, ces auteurs ont étudié l'influence du group protecteur, de la base et de la charge en palladium dans cette réaction de Heck décarbonylative sans toutefois pouvoir en améliorer le résultat.

Enfin, dans le but de démontrer l'efficacité de ce type de couplage, les auteurs ont comparé la réaction de Heck décarbonylative à une réaction mettant en jeu des sels d'aryldiazonium (**A**) ou

des anhydrides mixtes (**B**). Ces voies sont comparées à une méthode stoechiométrique de Horner Emmons (**C**). Les deux voies de Heck alternatives donnent des très faibles rendements (i.e. respectivement 12% et 20%) et le procédé stoechiométrique conduit à un rendement global de 36% (Schéma 40). Tous ces rendements restent inférieurs au meilleur résultat atteint par les auteurs via la réaction de Heck decarbonylative. Cependant on soulignera que ces dernières études n'ont pas fait l'objet d'une optimisation.

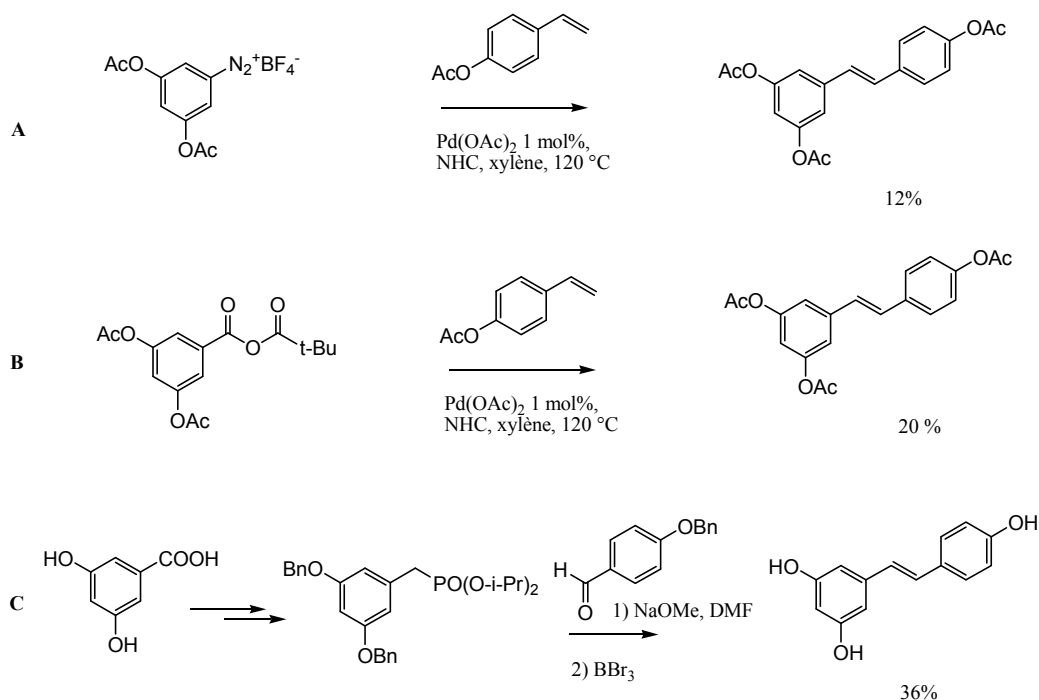
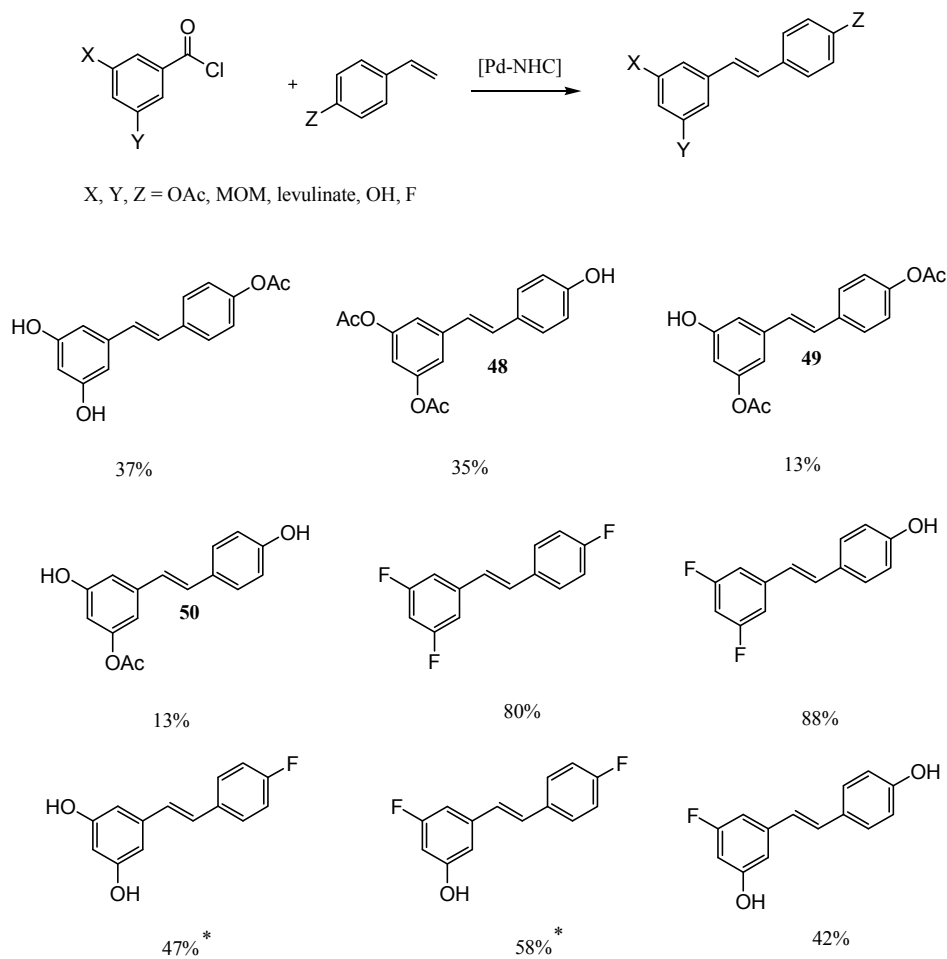


Schéma 40 : Conditions réactionnelles : Méthode A : Pd(OAc)₂ (1 mol%), NHC, xylène, 120 °C ; Méthode B : Pd(OAc)₂ (1 mol%), NHC, xylène, 120 °C ; Méthode C : 4-benzoyloxybenzaldéhyde, 1) NaOMe, DMF, BBr₃

En poursuivant leurs études sur la synthèse de phytoalexines, Andrus et al proposent la synthèse d'analogues acétoxy et fluorés du resvératrol⁸⁹ selon la même stratégie (Figure 18).



* Note: synthèse pour voie de Heck classique (ArBr + CH₂=CHAr)

Figure 18 : synthèse de *trans*-stilbènes par couplage de Heck decarbonilative. Conditions réactionnelles: 1 mol% de Pd(OAc)₂ et chlorure de N,N-bis-2,6-diisopropylphényl-4,5-dihydro comme ligand NHC (1 mol%), N-éthylmorpholine (12 mmol), xylène, 120 °C.

Ces analogues du resvératrol ont fait l'objet d'étude d'activité biologique pour en déterminer le potentiel anti-cancéreux, en particulier contre les leucémies. Les résultats démontrent que le stilbène **50** a une activité comparable à celle du resvératrol **24** et du ptérostilbène **25**. Les composés **48** et **49** sont moins actifs et les analogues fluorés ce sont révélés être toxiques.

A partir des travaux d'Andrus, Correia et al présentent en 2008 un étude sur l'arylation des styrènes avec des sels de diazonium pour la synthèse de stilbènes biologiquement actifs⁹⁰. Ils entreprennent la synthèse du DMU-212 **44**, (*trans*-3,4,5,4'-tétraméthoxystilbène) qui montre une activité anticancéreuse supérieure à celle du resvératrol (Schéma 41).

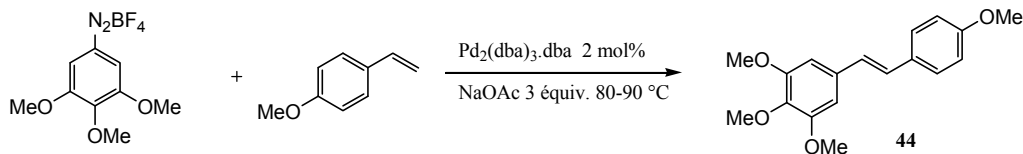


Schéma 41 : Conditions réactionnelles : Pd₂(dba)₃.dba (2 mol%), NaOAc (3 équiv.), benzonitrile, 80-90 °C

Cette réaction se révèle être sensible à la nature du solvant. Les solvants polaires tels que le DME, le méthanol ou apolaires comme le cyclohexane ne donnent aucun produit. Dans l'acétonitrile le stilbène est obtenu avec un rendement de 33%. Toutefois en utilisant le benzonitrile, apte à stabiliser le palladium soluble par coordination, le DMU-212 fut isolé avec un rendement de 47% après 10 minutes de réaction à température ambiante. En prolongeant le temps de réaction à 24h le rendement augmente à 87%.

Ces conditions ont été appliquées à la synthèse d'analogues du resvératrol. Quand la réaction est faite avec le 4-méthoxystyrène, le stilbène intermédiaire, précurseur du resvératrol, est isolé avec des rendements compris entre 40% et 60% selon le catalyseur utilisé. En remplaçant le 4-méthoxystyrène par le dérivé acétylé correspondant, le stilbène est obtenu avec un rendement d'étape de 95%. Après déméthylation et déprotection du groupe acétate, le resvératrol est obtenu avec un rendement global de 72% (Schéma 42). Cependant le simple traitement en milieu basique fournit **51** avec un rendement global de 90%.

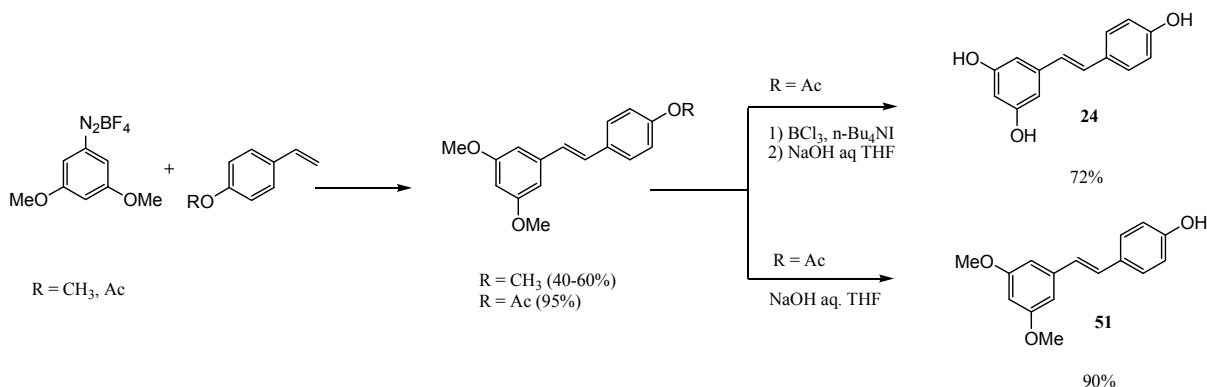


Schéma 42 : Conditions réactionnelles : Couplage pour R = CH₃ : Pd₂(dba)₃ (2 mol%), NaOAc (2.5 équiv), PhCN, 25°C, 5h ; couplage pour R = Ac : Pd(OAc)₂ (4 mol%), NaOAc (2.5 équiv), PhCN, 25°C, 12h, sous atmosphère de CO ; déméthylation : BCl₃ (1.2 équiv), n-Bu₄NI (1.2 équiv), DCM, 0°C ; déacétylation : NaOH 50% dans l'eau (2mL), THF, reflux, 2h.

1.2.2.1.3 Réaction de Heck en phase hétérogène

A notre connaissance aucun exemple de synthèses de molécules bioactives du type resvératrol ou analogues n'a été décrite par catalyse hétérogène que ce soit au palladium ou avec d'autres métaux.

Ce domaine en pleine expansion est à la base des nos travaux, aussi nous en donnerons ici quelques grandes lignes.

Le catalyseur au palladium supporté le plus décrit dans la littérature pour le couplage de Heck est sans aucun doute le palladium supporté sur charbon (Pd/C), au vu de sa disponibilité commerciale.

Les premiers travaux remontent aux travaux de Julia en 1973^{91,92} et depuis environ 10 ans, sous l'impulsion de Koehler et al.^{93,94} ce catalyseur a connu un nouvel essor.

En 2004 Djakovitch et Koehler mettent en œuvre le Pd/C pour les premières synthèses « one-pot » palladocatalysées en phase hétérogène⁹⁵. Ils entreprennent ainsi la synthèse du 1,2-diphényléthane et de la 2-styryl-phénylamine qui impliquent un couplage de Heck suivi d'une hydrogénation et du 4-styryl-biphényl par couplage de Heck suivi d'une réaction de Suzuki. Ces procédures ont été récemment reprises par Corma et al pour la synthèse d'aromes⁹⁶ (Figure 19).

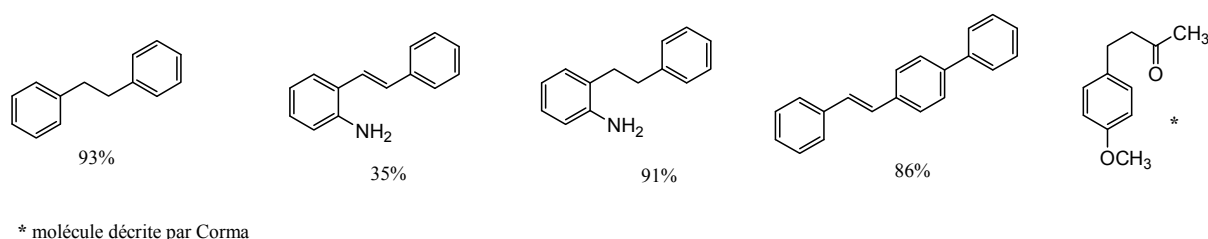


Figure 19 : Bibenzyles et stilbènes préparés par synthèse « one-pot »

Outre le charbon un certain nombre d'oxydes métalliques ont été utilisés comme support. Initialement Kaneda en 1990⁹⁷ décrit le couplage de Heck entre le chlorobenzène et le styrène catalysé par Pd/MgO. Depuis cette publication de nombreux oxydes métalliques (MgO, Al₂O₃, TiO₂, ZrO₂, ZnO, MgLaO, etc) ont été utilisés. Une étude approfondie sur l'efficacité de ce type de catalyseurs a été décrite par Koehler et Djakovitch en 2000⁹⁸ pour le couplage de Heck entre le bromobenzène et le styrène.

Cette étude montre que la réactivité varie selon: Pd/C > Pd/TiO₂ > Pd/ZrO₂ > Pd/MgO > Pd/ZnO > Pd/SiO₂. Il a été démontré que l'activité pouvait être corrélée à la dispersion du palladium qui varie avec la nature du support et la température d'activation du catalyseur (calcination/réduction).

Le palladium supporté sur des tamis moléculaires pour la réaction de Heck a été décrit comme catalyseur pour la première fois par Mehnert et Ying⁹⁹. Le support, de type MCM-41, utilisé possède une taille de pores large et uniforme (20-100 Å) permettant à des molécules volumineuses de diffuser à l'intérieur des pores.

Ces travaux ont été repris en 2005 par Papp et Molnar qui décrivent l'utilisation d'un catalyseur Pd-MCM-41 efficace et recyclable pour le couplage de Heck¹⁰⁰.

Une nouvelle impulsion a été donnée à ce domaine par Djakovitch et Koehler en 1999¹⁰¹ qui décrivent la première utilisation de zéolites comme support pour des espèces Pd (0) ou Pd (II). Les propriétés catalytiques sont influencées par la charge en palladium, la structure de la zéolite (de type mordenite, Y, ZSM-5) et l'état d'oxydation du palladium (Pd (II) ou Pd (0)). Le catalyseur le plus actif est [Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY, chargé à 1% massique. La réaction entre le 4-fluorobromobenzène et le styrène a été prise comme modèle; la conversion est totale en 20 minutes à 140 °C.

Djakovitch et Koehler étendent ces études en supportant sur la zéolite Y différents complexes de palladium tels que le [Pd(NH₃)₄]²⁺, le Pd(OAc)₂, le [Pd(C₃H₅)Cl]₂ et le palladacycle d'Herrmann¹⁰². L'activité catalytique dépend de la taille du complexe immobilisé, les rendements les plus élevés sont obtenus avec le [Pd(NH₃)₄]²⁺. Le catalyseur à base du palladacycle d'Herrmann est quasi-inactif.

On soulignera qu'en 2003, basé sur ces travaux, Corma et al décrivent la synthèse d'un catalyseur de PdCl₂ supporté sur différents types de zéolite ayant des cations K⁺ ou Cs⁺, conférant aux supports des propriétés basiques qui jouent le rôle de base au cours de la réaction¹⁰³. Toutefois ce catalyseur doit être régénéré en fin de réaction et ne représente donc pas un système efficace.

En 2006 Figueras et al. décrivent la préparation d'un catalyseur au palladium supporté sur un oxyde mixte de magnésium et lanthane, un support lamellaire¹⁰⁴. Le principal avantage de ce catalyseur semble être sa capacité à effectuer le couplage de Heck à 80 °C y compris avec des dérivés chlorés. Ceci est attribué par les auteurs au caractère « électrodonneur » du support vers les particules de palladium facilitant ainsi l'addition oxydante (voir mécanisme).

Le mécanisme standard de la réaction de Heck (Schéma 43) fait intervenir une espèce catalytique hypothétique à 14 électrons $[Pd^0L_2]$, présumée générée *in situ* à partir du pré-catalyseur, qui est un sel ou un complexe de palladium de degré d'oxydation (0) ou (II). Cette espèce $[Pd^0L_2]$ subit une addition oxydante de l'halogénure d'aryle pour donner un complexe de palladium (II).

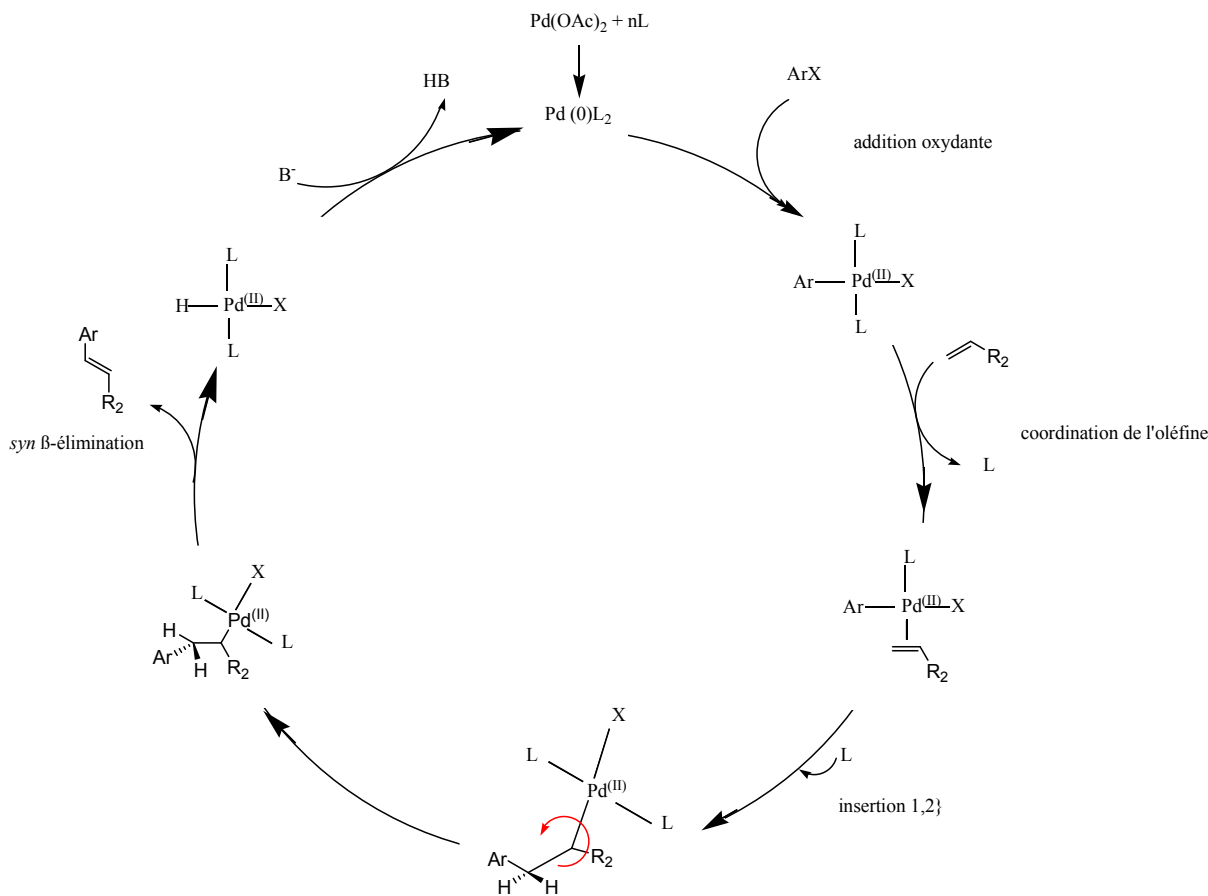


Schéma 43

Après libération d'un site de coordination par le départ d'un ligand L, l'oléfine se coordine au complexe de palladium puis s'insère dans la liaison Ar-Pd. Dans le cas où R_2 est un groupement électron attracteur, le groupement aryle se place sur le carbone en position β de l'oléfine, là où la densité électronique et l'encombrement stérique sont les plus faibles.

L'étape de formation de la liaison C-C par insertion $\{1,2\}$ de l'oléfine forme une liaison σ instable. Une rotation interne autour de la liaison ArH_2C-CHR_2Pd a lieu afin que l'hydrogène en β du centre métallique soit en position *syn* par rapport au palladium et favorise ainsi une *syn* β -élimination conduisant généralement à l'oléfine *trans*. Le complexe inactif de palladium $[HPd(II)-X]$ donne lieu à une élimination réductrice sous l'action de la base présente dans le milieu, ce qui permet la régénération du complexe $[Pd(0)L_2]$.

Ainsi toutes les réactions palladocatalysées commencent par une addition oxydante comme première étape du cycle catalytique impliquant un cycle Pd(0)/Pd(II). Ainsi tous les catalyseurs à base de palladium, qu'ils soient homogènes ou hétérogènes, sont convertis en espèces du Pd(0) dans ce type de réaction, souvent sous forme de nanoparticules de palladium. On soulignera que dans le cas des iodures d'aryle le catalyseur peut être sous forme d'espèces anioniques ou neutres de palladium monomérique ou dimérique.

Toutefois à partir des années 90 l'application de catalyseurs hétérogènes à la réaction de Heck a connu un fort développement et de nombreuses études relatives aux débats « catalyse, hétérogène ou homogène » pour cette réaction ont été décrites.

Trois principaux mécanismes ont été proposés:

- 1) La surface du palladium active l'halogénure d'aryle permettant l'attaque de l'oléfine. Cette proposition n'a jamais été confirmée par des données expérimentales⁹⁷ (Figure 20).



Figure 20 : proposition sur l'activation d'un halogénure d'aryle sur la surface du palladium

- 2) La catalyse de Heck se produit à la surface métallique sur des atomes de palladium présentant des insaturations de coordination (atomes déficients) (Figure 21). Cette hypothèse a été proposée initialement par Augustine et O'Leary^{105,106} sur la base de leurs travaux liés à l'hydrogénation des oléfines pour des réactions mettant en œuvre de chlorures d'aryles.

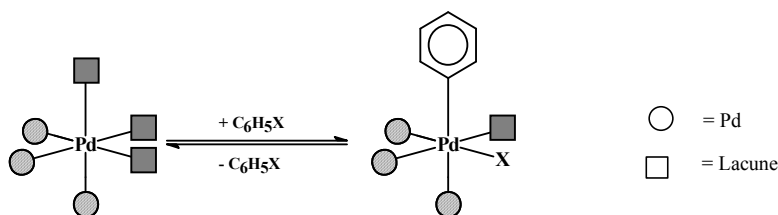


Figure 21 : Coordination supposée d'un halogénure d'aryle sur une insaturation de coordination présente sur la surface du palladium.

D'autres études ont transposé ce modèle aux catalyseurs mettant en œuvre des colloïdes de palladium¹⁰⁷⁻¹¹¹. Ces études ont beaucoup contribué à la compréhension du mécanisme réactionnel.

Toutefois tous les effets observés avec les colloïdes pour la réaction de Heck peuvent être aujourd'hui interprétés par l'intervention d'espèces de palladium moléculaires dissoutes en solution (proposition 3).

- 3) Les espèces actives dans le couplage de Heck sont dues à la dissolution du palladium en solution sous forme d'espèces moléculaires¹¹².

Bien que dans la littérature des articles proposent encore un véritable mécanisme hétérogène pour le couplage de Heck avec des catalyseurs solides, l'interprétation attentive des phénomènes observés permet de les attribuer à un mécanisme « quasi-homogène » qui est désormais majoritairement décrit et conforté par des évidences expérimentales. Les plus pertinentes sont sans doute celles de Shmidt et Mametova¹¹³ qui ont fait des études cinétiques sur la réaction de Heck avec des iodures d'aryles et différents catalyseurs. Ils concluent que les espèces actives sont des espèces de palladium dissoutes depuis la surface métallique du catalyseur vers la solution.

Ce processus de dissolution a été étudié en détail par Arai et al¹¹⁴⁻¹¹⁸ pour la réaction entre l'iodobenzène et l'acrylate de méthyle. Ils démontrent que la vitesse de la réaction est corrélée à la quantité de palladium en solution. Le palladium se redépose en fin de réaction sur le support à conversions élevées. Ce mécanisme de dissolution/re-déposition dépend de nombreux paramètres tels que la température, la base et le support.

Une autre preuve d'un mécanisme commun pour les catalyseurs homogènes et hétérogènes de palladium dans les réactions de couplage carbone-carbone est basée sur la sélectivité de la réaction. Dans tous les cas, les sélectivités en produits de couplage de Heck sont quasi-identiques, les seules différences concernent le taux de déshalogénéation de l'halogénure d'aryle qui augmente à températures élevées et dans des conditions réductrices. Dans ces deux cas, il y a une agglomération du palladium pour former des particules (Pd-noir) supprimant les espèces dissoutes et donc le couplage de Heck désiré. Ainsi on peut conclure que la déshalogénéation a lieu sur des particules métalliques de palladium par un mécanisme hétérogène¹¹⁹.

Bien que le mécanisme « quasi-homogène » soit désormais proposé pour tous les catalyseurs hétérogènes, il faut souligner que la quantité de palladium mesurable ne l'est qu'au cours de la réaction et plutôt dans la phase ascendante de la conversion tel que démontré par Koehler et al.¹²⁰ En fin de réaction, à conversion élevée, la concentration de palladium en solution est très faible, et le rende difficile à détecter. Toutes les études sur le mécanisme réalisées à ce jour avec des iodures

ou bromures d'aryles activés ont démontré qu'une quantité très faible de palladium (de l'ordre du ppm ou du sub-ppm) était suffisante pour convertir ces substrats¹²¹.

Ainsi pour proposer un mécanisme catalytique probable de la réaction de Heck avec des catalyseurs supportés au palladium il faut prendre en compte la dissolution du palladium en solution, qui constitue le point clé (Schéma 44).

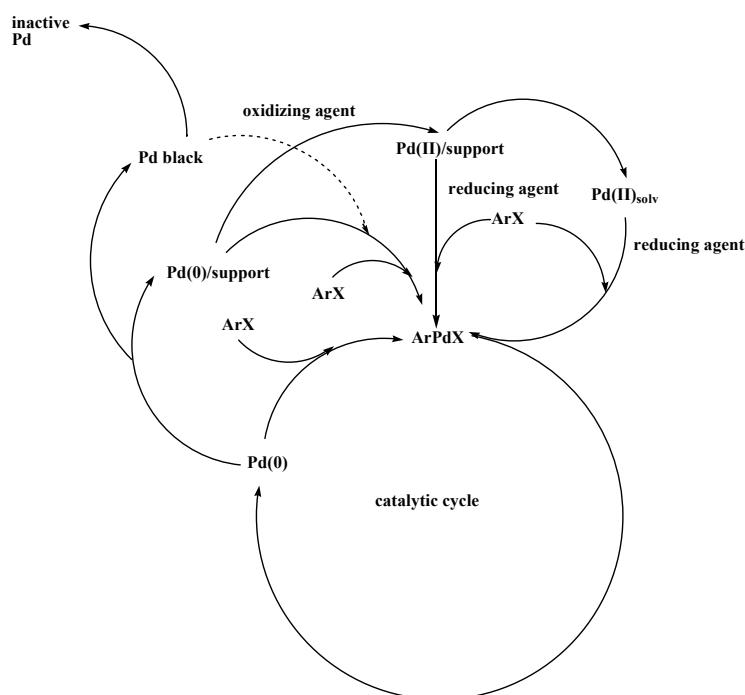


Schéma 44 (issus de Djakovitch, L.; Koehler, K.; De Vries, J. G. In *Nanoparticles and Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp. 303-348.¹²²)

Des expériences ont montré que l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle à la surface du Pd(0) précède l'étape de dissolution en absence de ligands additionnées (NBu₄Br)^{113,123}. Les espèces de palladium dissoutes en solution ne peuvent être détectées qu'à la température de réaction (140 °C pour les bromures d'aryles et 160 °C pour les chlorures). Cependant, en présence de ligands adjonctifs (Br⁻) la dissolution du palladium est due à la formation de complexes avec les halogénures. Avant l'addition oxydante, le métal doit être présent, soit réduit, à l'état de Pd(0). Cependant les meilleurs catalyseurs hétérogènes présentent du palladium à l'état d'oxydation (II) suggérant que l'étape d'addition oxydante/dissolution est favorisée quand un atome de Pd(0) est lié à un atome de Pd(II) sous forme d'oxyde ou d'hydroxyde de palladium.

Quoi qu'il en soit, la dissolution du palladium conduit à la formation d'espèces de palladium très actives dans la réaction de Heck mais la nature de ces espèces reste encore inconnue. Les colloïdes de palladium ne représentent pas ces espèces actives⁷⁴ tout comme les palladiums supportés (Pd (II), Pd (0), particules de Pd qui jouent le rôle de réservoir pour donner des espèces moléculaires (mono ou dimériques) de palladium en solution.

En résumé la catalyse hétérogène palladocatalysée des réactions de couplage a connu à partir des années 90 un fort développement conduisant à des résultats comparables voire supérieurs à ceux de la catalyse homogène. Ils commencent à être largement utilisés dans le domaine industriel, puisqu'ils offrent de nombreux avantages tels que la stabilité du système catalytique, son élimination aisée du milieu réactionnel par simple filtration, la possibilité de recyclage du catalyseur sans fortes pertes d'activité.

Pour toutes ces raisons nous avons orienté nos travaux vers le développement de procédés de synthèse de molécules bioactives (stilbènes, bibenzyles, bis(bibenzyles), indoles) à l'aide du catalyseur hétérogène au palladium le plus couramment décrit : le Pd/C.

1.2.2.2 Réaction de Suzuki

Bien que, de nos jours, peu de publications décrivent la synthèse du *trans*-resvératrol par réaction de Suzuki, celle-ci a été souvent employée pour la préparation de certains stilbènes poly(hydroxylés).

En 2001 Gaukroger et ses collaborateurs décrivent la synthèse des isomères *cis* et *trans* de la combretastatine A-4¹²⁴. Celle-ci est un agent anti-cancéreux et des études ont montré que l'isomère *cis* inhibe plus fortement la croissance des cellules cancéreuses¹²⁵.

En partent de l'isovanilline **52**, la *cis*-combretastatine A4 **53** est obtenue avec un rendement global de 40% (Schéma 45).

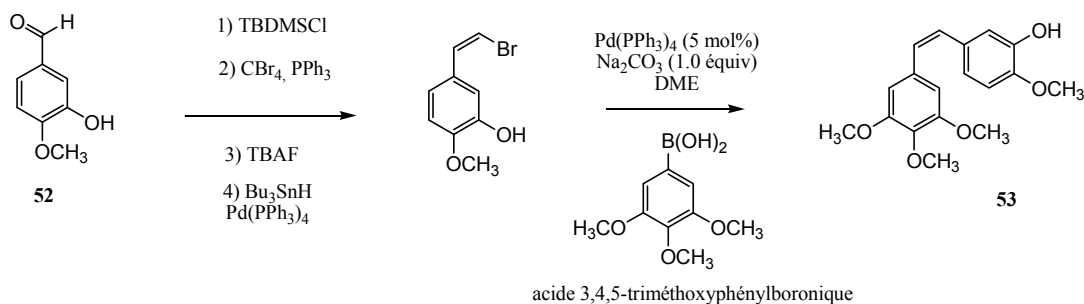


Schéma 45 : Conditions réactionnelles : a) 1) Diisopropyléthylamine (1.5 équivalent), TBSMSCl (1.1 équivalent), DMF ; 2) CBr₄ (1.0 équivalent), PPh₃, (2.0 équivalent), DCM, 0°C ; 3) TBAF (1.3 équivalent), THF ; 4) Bu₃SnH (1.0 équivalent), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), benzène. b) acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique (1.1 équivalent), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (1.0 équivalent), DME, reflux.

L'isomère *trans* de la combratastatine A-4 est synthétisé avec une procédure analogue en partant de l'acide *trans*-3-hydroxy-4-méthoxycinnamique **54**. Le *trans*-stilbène **53b** est obtenu avec un rendement de 40% (Schéma 46).

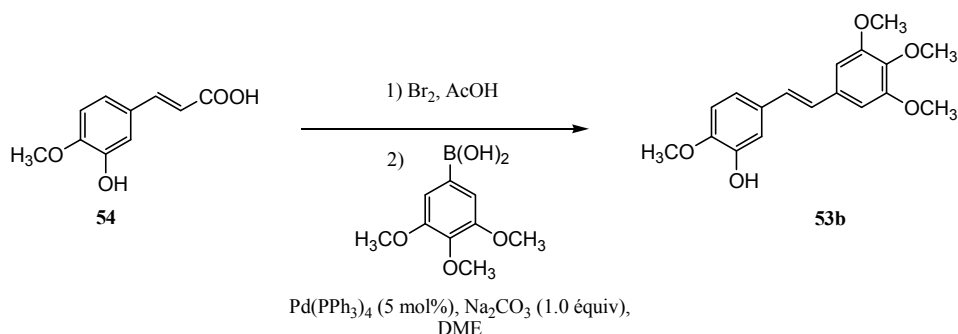


Schéma 46 : Conditions réactionnelles : 1) Br₂ (1.0 équivalent) AcOH ; 2) b) acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique (1.1 équivalent), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (1.0 équivalent), DME.

En 2001 Rolando et al proposent la synthèse des *cis*-stilbènes poly(hydroxylés) possédant un atome de fluor sur la double liaison carbone-carbone¹²⁶. Cette synthèse est faite par une réaction de Suzuki entre une bromo-fluoro-oléfine et un acide arylboronique (Schéma 47).

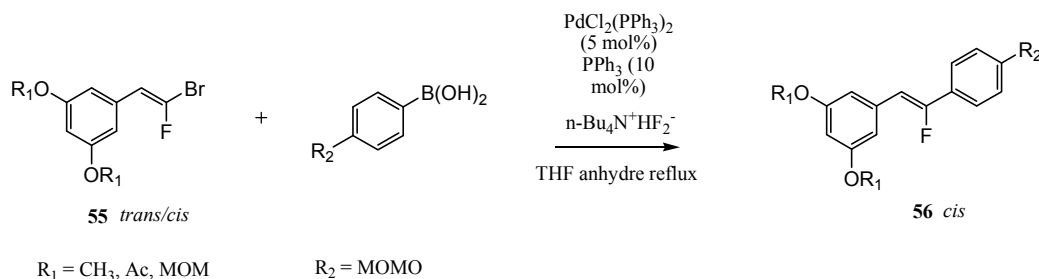


Schéma 47 : Conditions réactionnelles : acide boronique (1.2 équivalent), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), PPh₃ (10 mol%), n-Bu₄N⁺HF₂⁻ (3.0 équivalent), THF anhydre reflux

Les bromofluorooléfines nécessaires sont obtenues à partir des aldéhydes correspondants suivant la méthode décrite par Gaukroger avec des rendements moyens (48-56%).

Le (*cis/trans*)-3,5-di-[(méthoxyméthyl)oxy]- β -bromo- β -fluorostyrène **56** ($R_1 = \text{MOM}$) est obtenu par couplage de l'acide 4-(méthoxyméthyl)-oxyphénylboronique avec **55** en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{PPh}_3$ et de nBu_4NHF_2 avec un rendement de 71% et une sélectivité envers l'isomère *cis* de 95%.

La déprotection de ce stilbène par traitement avec une solution 0.1 N d'acide chlorhydrique au reflux du méthanol donne le *cis*-fluoro-resvératrol avec un rendement de 73%.

La méthodologie a été appliquée à la synthèse d'autres composés (Figure 22) avec des rendements modérés.

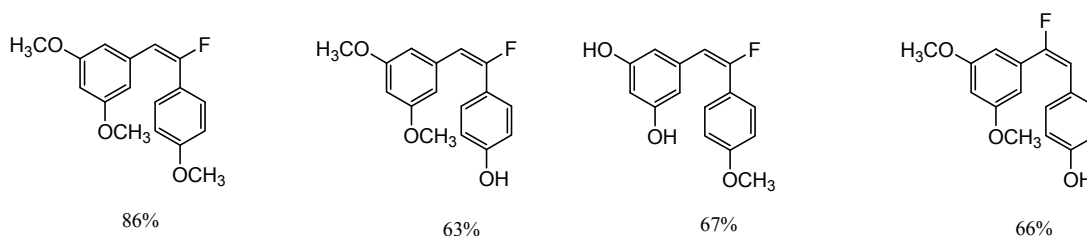


Figure 22 : synthèse de *cis*-stilbènes par couplage de Suzuki. Conditions réactionnelles : Acide boronique (1.3 équiv), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5mol%), PPh_3 (10 mol%), $\text{nBu}_4\text{N}^+\text{HF}_2^-$ (3.0 équiv), reflux, THF anhydre, 5h.

En 2007 Rault et ses collaborateurs décrivent une synthèse « one-pot » en deux étapes, dont une de Suzuki, de *trans*-stilbènes poly(hydroxylés)¹²⁷ suivant la méthodologie employée par Gaukroger (Schéma 48).

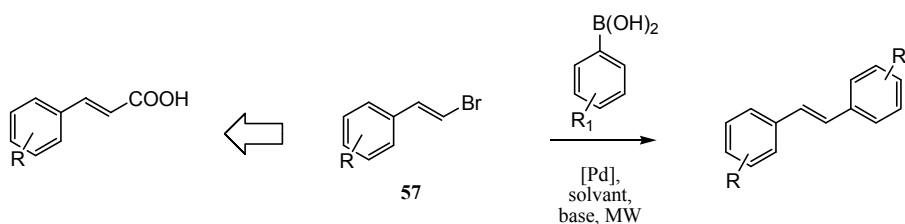


Schéma 48

Afin de développer une méthodologie « one-pot » les auteurs adaptent le solvant au système. Ainsi en réalisant une réaction de Hunsdiecker dans DME/eau 9/1, le bromure de vinyle **57** est obtenu avec un rendement de 70%, puis après refroidissement, le rapport DME/eau est ajusté à 2:1 lors de l'introduction du catalyseur ($[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$), du carbonate de sodium et de l'acide boronique, pour donner les stilbènes suivants (Figure 23) :

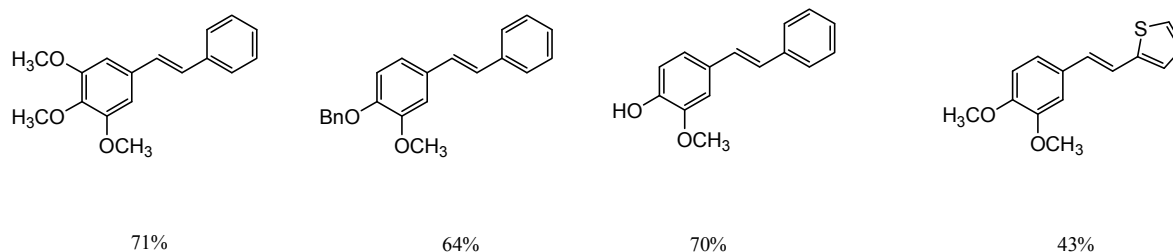


Figure 23 : Synthèse de *trans*-stilbènes par couplage de Suzuki. Conditions réactionnelles: a) acide cinnamique (1.0 équiv), LiOAc (0.2 équiv), NBS (1.05 équiv), DME/H₂O 9/1 10 mL, 100°, MW, 1 min. b) acide boronique (1.2 équiv), Pd(PPh₃)₄ (0.05 mol%), K₂CO₃ (2.5 équiv), H₂O 3 mL, 100°C, MW, 15 min.

En général, les rendements sont conditionnés par l'étape de décarboxylation. Quand les acides cinnamiques possèdent des substituants électrodonneurs, les *trans*-β-bromostyrènes se forment avec des bons rendements conduisant à des rendements finals en stilbènes de modérés à élevés (43-71%).

1.2.2.3 Réaction de Negishi

A notre connaissance une seule publication décrit la synthèse de stilbènes à visée biologique par couplage de Negishi.

En 2007 Cook et ses collaborateurs¹²⁸ décrivent la synthèse de nombreux stilbènes par couplage carbone-carbone entre un arylzincique et des 2-iodovinylaryles en présence de [Pd₂(dba)₃].

Selon les auteurs cette méthode présente plusieurs avantages dont l'accès aisé aux 2-iodovinylaryles et la forte sélectivité envers l'isomère *trans* ainsi que les conditions modérées de réaction.

Les réactifs d'arylzinciques sont préparés à partir des bromures d'aryles correspondants par un échange halogène-lithium suivi d'une transmétallation avec le chlorure de zinc (II). Les auteurs ont aussi appliqué ces conditions à la synthèse de dérivés du thiophène (Schéma 49).

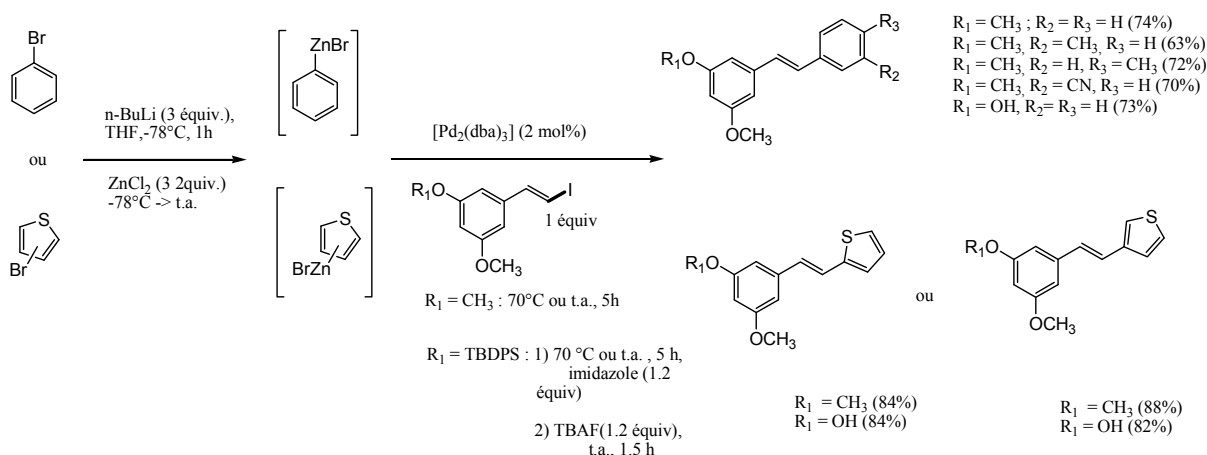


Schéma 49 : Conditions réactionnelles : n-BuLi (3 équiv.), THF, -78°C, 1h ; ZnCl₂ (3.2équiv.), -78°C → t.a. ; Pd₂(dba)₃ (2 mol%), 70 °C ou t.a. , 5 h, imidazole (1.2 équiv) ; TBAF(1.2 équiv), t.a. , 1.5 h

1.2.3 Méthodologies par d'autres métaux de transition

D'autres méthodologies de synthèse des stilbènes ont été décrites dans la littérature. Parmi elles la métathèse d'oléfines¹²⁹⁻¹³² est une stratégie émergente dans ce domaine même si des problèmes de sélectivité peuvent être rencontrés (Schéma 50).

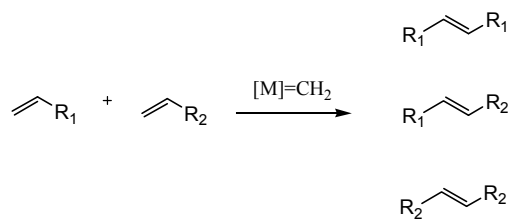


Schéma 50

En utilisant cette méthodologie, Chang et ses collaborateurs¹³³, en 2002, ont décrit la synthèse de *trans*-stilbènes asymétriques, dont certains présentent des fonctions hydroxyles. Suite à l'obtention d'un mélange de plusieurs stilbènes lors de l'emploi de deux styrènes différents en phase homogène, les auteurs ont mis en œuvre une réaction de métathèse en utilisant la résine de Merrifield comme support solide. Le 4-hydroxystyrène a été « attaché » à ce support en présence de NaI et Cs₂CO₃ dans le DMF à 80°C. L'intermédiaire ainsi obtenu est mis en réaction avec différents styrènes en présence de 20 mol% d'un catalyseur au ruthénium (**58**) dans le benzène à 80°C. Après traitement avec une solution d'acide trifluoracétique dans le DCM à 20%, les stilbènes

correspondants sont obtenus avec des rendements compris entre 54% et 81% et des sélectivités envers l'isomère *trans* très élevées (>95%) (Schéma 51).

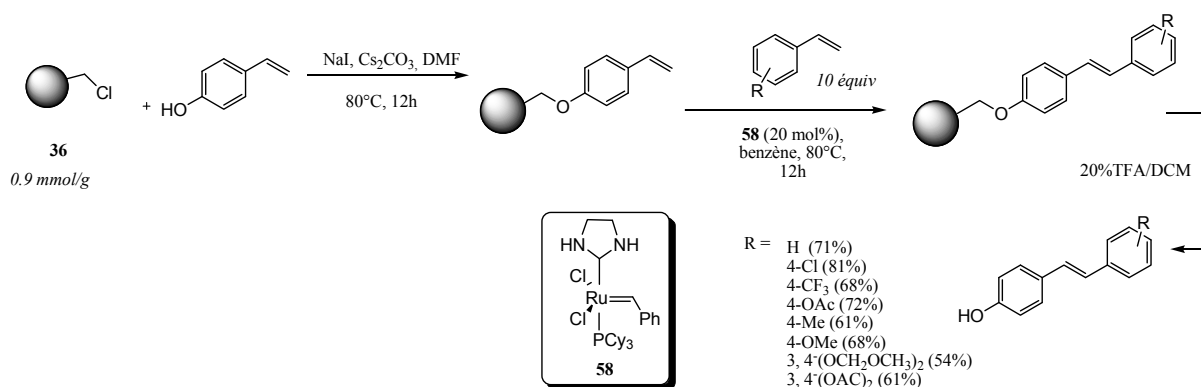


Schéma 51 : Conditions réactionnelles : a) **36** (0.9 mmol/g), NaI, Cs₂CO₃, DMF, 80°C, 12h ; b) **58** (20 mol%), dérivés du styrènes (10 équiv), benzène, 80°C, 10-12h ; c) TFA 20% dans le DCM, t.a., 30 min.

En 2005 Noels et al¹³⁴ ont décrit la synthèse de stilbènes poly(hydroxylés) en présence de 5 mol% de complexe de ruthénium **59** par réaction entre des styrènes ayant des groupements hydroxyles dans le THF à 110°C. Ils obtiennent les stilbènes correspondants avec des rendements très élevés (70-97%) et une sélectivité totale envers l'isomère *trans* (Figure 24).

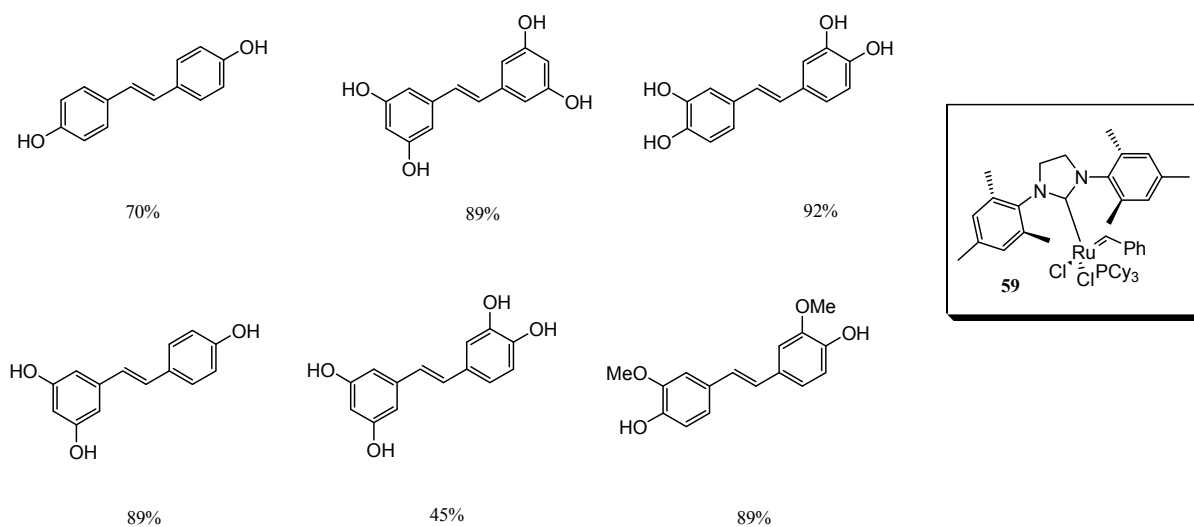


Figure 24 : synthèse de *trans*-stilbènes par métathèse d'oléfines aromatiques. Conditions réactionnelles : **59** (0.03 mol%), THF ou toluène, reflux, 30 minutes.

Une procédure similaire a été décrite en 2007 par Dixneuf et al¹³⁵ pour la synthèse de stilbènes symétriques. En présence de 5 mol% d'un catalyseur au ruthénium (**60**) dans le toluène à 80°C ils obtiennent différents stilbènes avec des rendement compris entre 76% et 84%. Les styrènes ayant des groupes électro-attracteurs inhibent cette réaction. Les auteurs appliquent ces conditions à la synthèse de stilbènes asymétriques. (Figure 25).

Malgré des conversions élevées, des sélectivités moyennes sont observées (33-51%). Pour les stilbènes **61** et **62** des rendements et des sélectivités presque totales (98-100%) sont obtenus, mais en utilisant le styrène en large excès (10 équivalents).

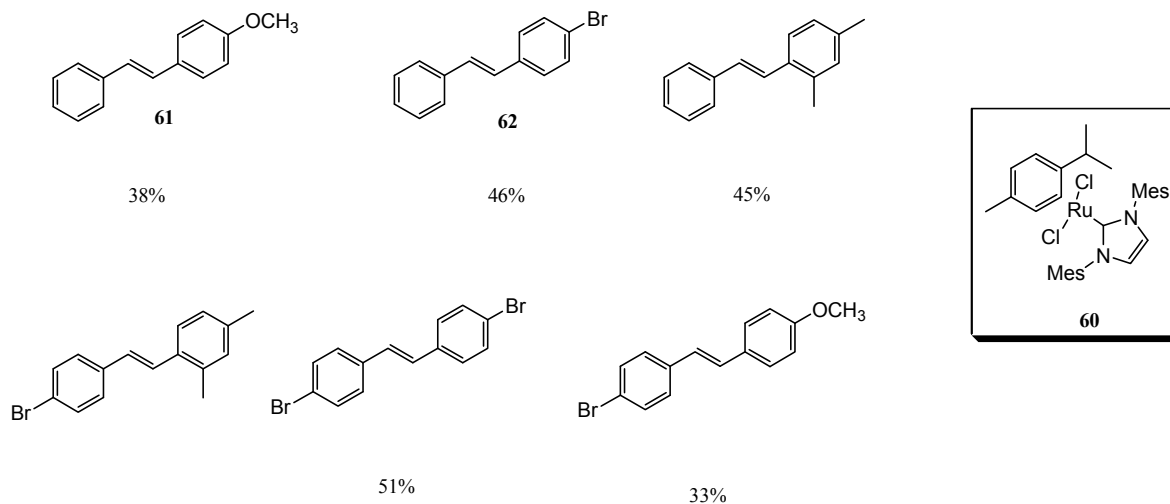


Figure 25 : synthèse de trans-stilbènes par métathèse d'oléfines aromatiques. Conditions réactionnelles : **60** (5 mol%), toluène, 80°C, 24h

Les autres stratégies décrites sont basées soit sur le couplage de McMurry entre des aldéhydes et des cétones catalysé par des espèces de titane (IV), soit sur un couplage de Heck ou de Suzuki utilisant d'autres métaux de transition que le palladium tels que le cuivre, le cobalt, le rhodium, le platine, nickel ou l'iridium⁵⁶. Toutefois ces méthodologies sont appliquées à la synthèse de stilbènes sans propriétés biologiques reconnues et qui ne seront donc pas décrites en détails ici.

1.3. Bibenzyles

La structure de type bibenzyle se retrouve dans de nombreuses molécules montrant des propriétés biologiques intéressantes (Figure 26).

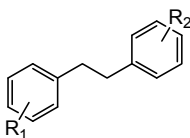


Figure 26 : structure générale d'un bibenzyle

Deux approches synthétiques ont été décrites à ce jour :

- la voie indirecte mettant en oeuvre une réaction de couplage carbone-carbone stoechiométrique (Wittig) ou catalytique, (Heck, Sonogashira) suivie d'une hydrogénation de la double ou triple liaison C-C avec généralement du Pd/C.
- une approche directe par activation C-H de groupes méthylènes ou par homocouplage d'halogénures de benzyle.

En ce qui concerne la première approche nous ne donnerons dans cette partie que quelques exemples parmi les nombreux décrits, ces synthèses ayant déjà été discutées dans la partie concernant les stilbènes. La méthodologie de couplage C-C est la même, la seule différence étant liée à l'hydrogénation catalysée au Pd/C.

1.3.1. Méthodologies indirectes

Les méthodologies de synthèse de bibenzyles les plus couramment décrites dans la littérature consistent en des réactions de couplages C-C de Sonogashira ou Heck suivies d'hydrogénation de la triple liaison C-C ou double liaison C=C respectivement.

En 1992 Harris et al¹³⁶ décrivent la synthèse de 2,4-diaminoquinazolines ayant en position 6 une unité bibenzylque. Ils mettent en oeuvre une réaction de Sonogashira suivie d'une hydrogénation. Les rendements en couplage sont faibles (38-55%) comme ceux globaux (15-25%) (Schéma 52).

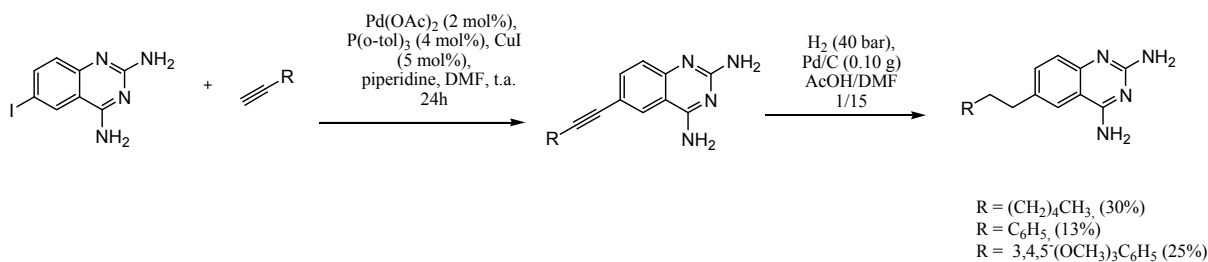


Schéma 52 : Conditions réactionnelles : a) alcyne (1.2 équiv), Pd(OAc)_2 (2 mol%), P(o-tol)_3 (4 mol%), CuI (5 mol%), piperidin, DMF, t.a. 24h ; b) H_2 (40 bar), Pd/C, AcOH/DMF 1/15.

En 2005 Gilbert et al¹³⁷ reprennent cette stratégie pour la synthèse du bibenzyle **63** (Schéma 53) par une réaction de couplage soit de Sonogashira, soit de Heck. Dans les deux cas les stilbènes intermédiaires **64** et **65** sont hydrogénés en présence de $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (catalyseur de Pearlman) dans le DMF.

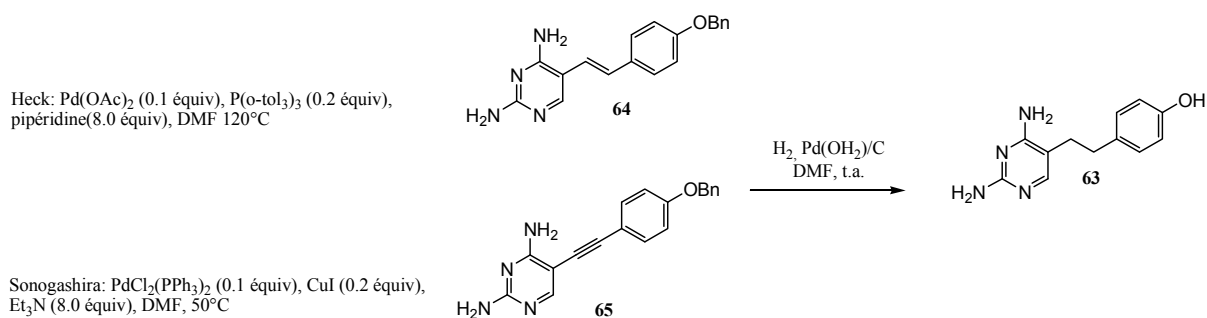


Schéma 53 : Conditions réactionnelles : Heck: Pd(OAc)_2 (0.1 équiv), P(o-tol)_3 (0.2 équiv), pipéridine (8.0 équiv), DMF 120°C ; Sonogashira: $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 équiv), CuI (0.2 équiv), Et_3N (8.0 équiv), DMF, 50°C ; Hydrogénation : H_2 , $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, DMF

Pour la stratégie « Sonogashira + hydrogénation » le rendement global est d'environ 10% à partir de substrats commerciaux et pour celle « Heck + hydrogénation » le rendement global est un peu plus élevé (environs 20%).

En 2003 Mu et al¹³⁸ dans le cadre de la synthèse d'analogues de la Lavendustine A, un inhibiteur des enzymes kinases, mettent en œuvre une stratégie impliquant une réaction de Heck suivie d'une hydrogénation en présence de Pd/C (Schéma 54).

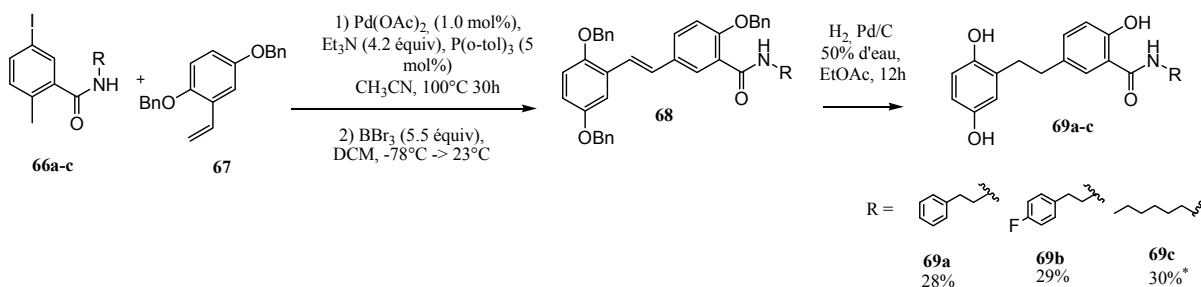


Schéma 54 : * Les auteurs ne reportent pas le rendement pour l'étape d'hydrogénation. Conditions réactionnelles : 1) Pd(OAc)₂ (1 mol%), P(o-tol)₃ (5 mol%), Et₃N (4.2 équiv), CH₃CN, 100°C 30h ; 2) BBr₃ (5.5 équiv), DCM, -78°C → 23°C ; Hydrogénation : H₂, Pd/C, EtOAc, 12h.

Les iodures d'aryle **66a-c** et le styrène **67** sont couplés par une réaction de Heck en présence d'un système catalytique {Pd(OAc)₂/P(o-tol)₃}, et de triéthylamine dans l'acétonitrile. Les rendements isolés en *trans*-stilbènes sont modérés (30-40%). Après hydrogénation en présence de Pd/C à 10% en masse, les bibenzyles **69a-c** sont obtenus avec des rendements globaux faibles (environs 30%).

Par analogie avec les travaux d'Harris, les auteurs mettent ensuite en œuvre un couplage de Sonogashira suivi d'une hydrogénation catalytique pour l'obtention d'autres bibenzyles (Schéma 55).

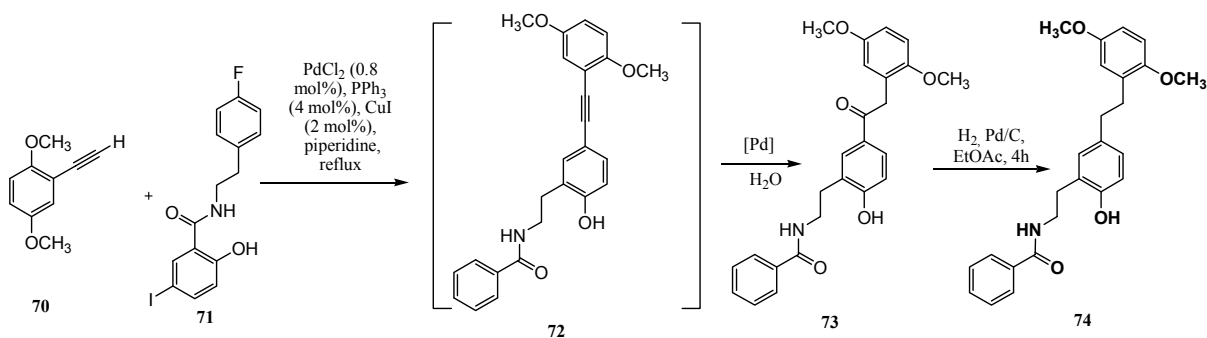


Schéma 55 : conditions réactionnelles : PdCl₂ (0.8 mol%), PPh₃ (4 mol%), CuI (2 mol%), piperidine, reflux ; H₂O ; Hydrogénation : H₂, Pd/C, EtOAc, 4h

Au cours de ces travaux, la molécule **73** fût isolée à la place de l'alcène **72** attendu. Ce phénomène est expliqué par une hydratation régiosélective palladocatalysée de l'alcène **72** pour donner la cétone **73**. Celle-ci est toutefois hydrogénée en présence de Pd/C pour donner le bibenzyle correspondant **74** avec un rendement global de 68%.

1.3.2 Méthodologies directes par activation C-H

Une des méthodologies décrites dans la littérature utilise la réaction de Murai¹³⁹, une réaction d'activation C-H de composés aromatiques en position *ortho* d'une fonction cétone et une oléfine ou en organoborane^{140,141} en présence de $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ ^{142,143}. Toutefois, cette réaction ne donne de bons résultats qu'avec un nombre limité d'alcènes et une perte de régiosélectivité est observée lors de l'utilisation d'autres oléfines telles que le styrène¹⁴⁴.

Récemment Genet et Darses ont repris cette réaction en utilisant comme système catalytique un complexe de Ru(II) $[(\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2)_2]$ en présence de HCO_2Na et d'une phosphine riche en électrons¹⁴⁵. Dans ces conditions, les auteurs décrivent la vinylation par activation C-H de nombreuses cétones aromatiques avec le triméthoxy ou le triéthoxyvinylsilane avec des rendements isolés compris entre 70% et 100%.

Les auteurs montrent pour la première fois que cette méthodologie peut être appliquée à d'autres oléfines sans perte de sélectivité ou rendement. Ainsi, ils décrivent le couplage entre le 1-(naphthalèn-1-yl)éthanone et le styrène pour obtenir le bibenzyle correspondant avec un rendement isolé de 92% et un régiosélectivité de 95% (Schéma 56).

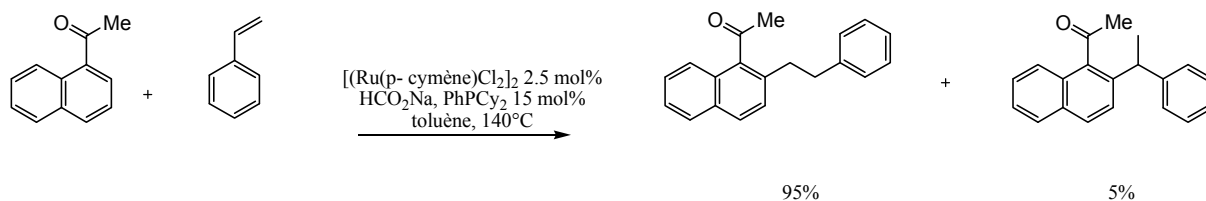


Schéma 56 : Conditions réactionnelles : $[(\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2)_2]$ (2.5 mol%), HCO_2Na , PhPCy_2 (15 mol%) toluène, 140°C

En 2008, ces auteurs étendent leur étude à des composés aromatiques non condensés. Ils réalisent ainsi l'hydroarylation de styrènes avec une régiosélectivité anti-Markovnikov élevée après optimisation des conditions réactionnelles¹⁴⁶ (Figure 27).

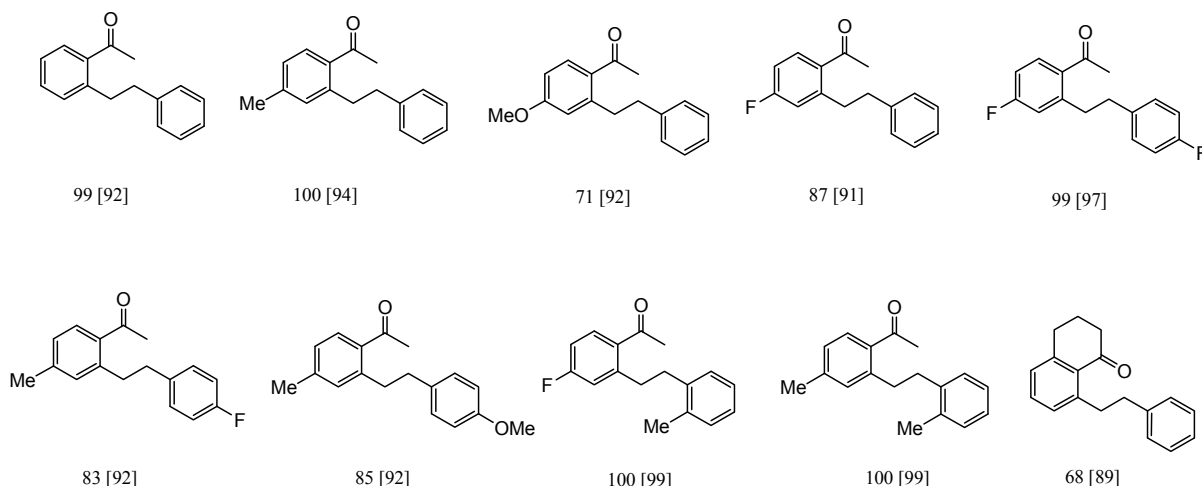


Figure 27 : Synthèse de bibenzyles par activation C-H ruthénium-catalysée : Conditions réactionnelles 2-4 équiv. de styrène, 2.5 mol% de $[\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2]_2$, 30 mol% de HCO_2Na , 15 mol% de $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$, 140 °C toluène [1M]. Entre crochets sont données les sélectivités.

En 2009, ces auteurs utilisent le même système catalytique pour réaliser l'hydroarylation de styrènes par activation C-H de *N-tert*-butylphénylaldimines et *N-tert*-butylnaphtylaldimines avec une régiosélectivité anti-Markovnikov¹⁴⁷. Après hydrolyse sur SiO_2 , les aldéhydes correspondants sont obtenus avec des rendements moyens à bons (52-82%) (Figure 28). Cependant, on soulignera que dans le cas des phénylaldimines la présence d'un groupement en position *ortho* de l'imine est nécessaire pour achever la réaction et que la phosphine PCy_2Ph usuelle doit être remplacée par $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$. Toutefois, la formation de produits de type Heck (27% à 33%) ne peut être entièrement évitée.

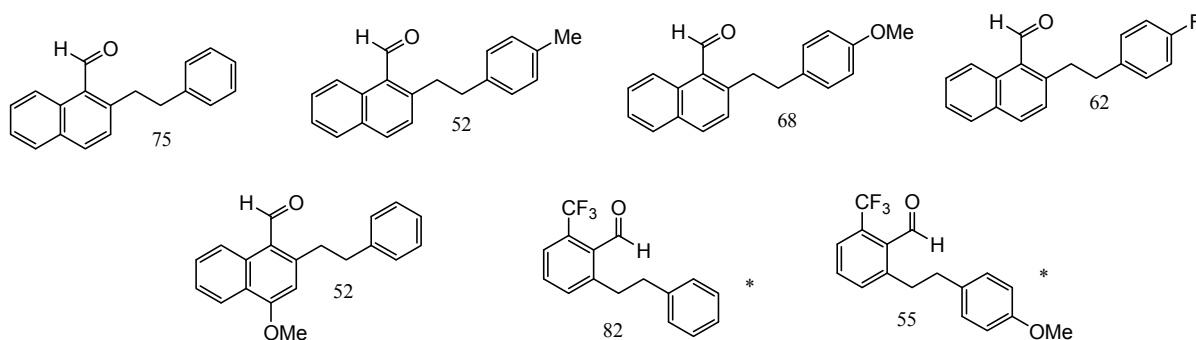


Figure 28 : Synthèse de bibenzyles par activation C-H ruthénium-catalysée. Conditions réactionnelles 3-4 équiv. de styrène, 2.5 mol% de $[\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2]_2$, 30 mol% de HCO_2Na , PCy_2Ph 5 mol%, 140 °C toluène [1M]. * = 5 mol% de $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$ comme ligand.

A coté de ces contributions majeures, on trouve aussi des exemples d'hydroarylation catalysée par des complexes d'iridium. Toutefois ces exemples sont limités. Dans le cas qui nous intéresse ici, seule la formation du 1,2-diphényléthane est décrite.

En 2002 Matsumoto et ses collaborateurs¹⁴⁸ décrivent l'hydroarylation des oléfines catalysée par un complexe de l'Ir(III).

Ils réalisent l'hydroarylation du styrène par le benzène en présence de **75** pour obtenir le 1,2-diphényléthane avec une sélectivité de 98% (Schéma 57).

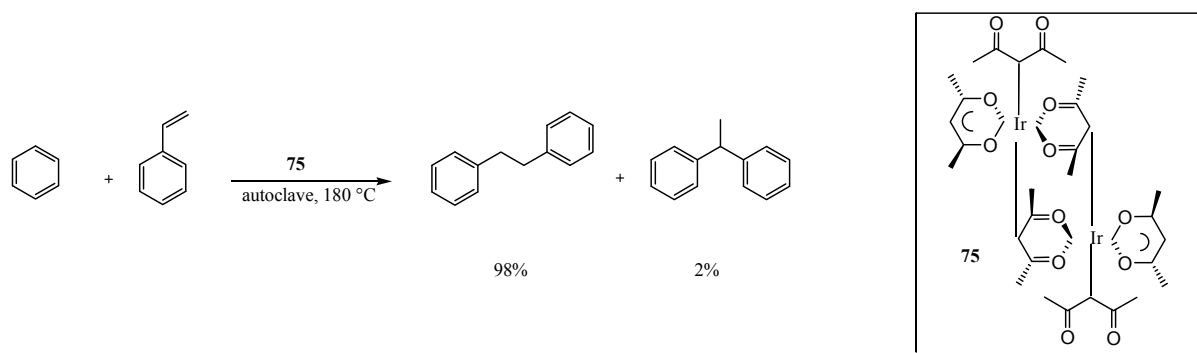


Schéma 57 : Conditions réactionnelles : **75** (1.0 mg), 1.96 Mpa d'éthylène, 3 mL de benzène, en autoclave, 180°C, 3h

De manière similaire, Periana¹⁴⁹ et al. en 2005, décrivent l'utilisation d'un autre complexe de l'iridium **76** (Figure 29) pour la synthèse du 1,2-diphényléthane. Ils obtiennent le bibenzyle avec une sélectivité de 98%.

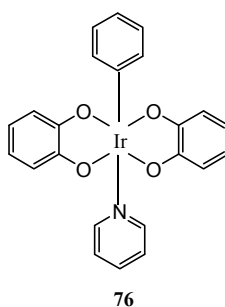


Figure 29 : complexe d'iridium employé par Periana et al pour la synthèse de bibenzyles par activation C-H

1.3.3 Méthodologies directes par homocouplage

Une méthodologie directe pour avoir accès aux bibenzyles symétriques est l'homocouplage réducteur des halogénures de benzyles catalysé par des métaux de transition. De nombreux métaux de transition ont été employés pour cette réaction tel que le vanadium^{150,151}, le magnésium,¹⁵² le manganèse^{153,154} ou l'indium¹⁵⁵.

En 1983 Inaba et al¹⁵⁶ décrivent l'homocouplage des halogénures de benzyles en présence de nickel métallique obtenu in situ à partir d'un halogénure de nickel réduit par le lithium métallique en présence de naphthalène dans le DME. Les bibenzyles correspondants sont obtenus avec des rendements moyens à élevé (40-96%) (Schéma 58).

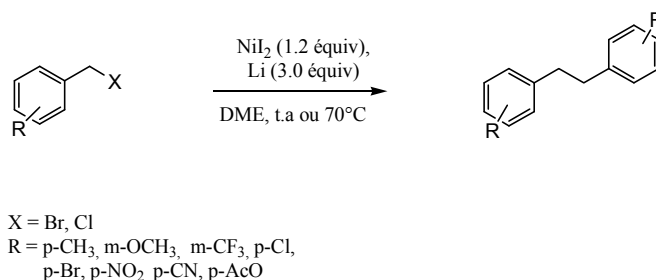


Schéma 58 : Conditions réactionnelles : NiI₂ (1.2 équiv), Li (3.0 équiv), naphthalène (0.1 équiv), DME, t.a ou 70°C

Les rendements (40-96%) sont influencés soit par la formation de l'arène correspondant (déshalogénéation) soit par la température de réaction ou encore la nature du sel de nickel utilisé. Généralement l'utilisation de NiI₂ à 70-85°C permet l'obtention optimale des composés souhaités.

En 1985 Iyoda et al¹⁵⁷ décrivent une synthèse de bibenzyles par homocouplage réducteur d'halogénures de benzyle en utilisant un complexe de Ni⁽⁰⁾ généré in situ en présence de Et₄Ni à température ambiante dans le THF. Ainsi ils synthétisent de nombreux bibenzyles symétriques avec des rendements élevés sauf dans les cas où l'halogénure de benzyle est substitué par des groupes NO₂ ou CN (Figure 30). Dans ces cas, les produits de déshalogénéation sont observés.

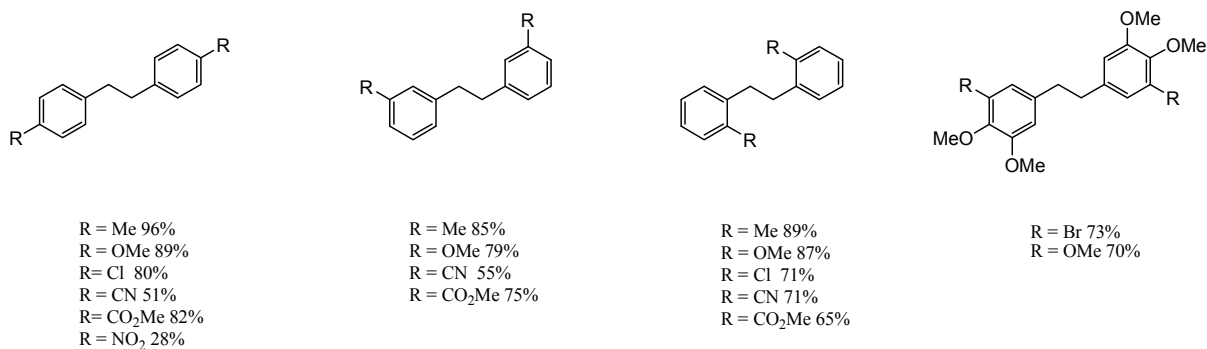


Figure 30 : Synthèse de stilbènes par réaction d'homocouplage d'halogénures de benzyles catalysée par un complexe de nickel. Conditions réactionnelles: NiBr₂(PPh₃)₂ (5-10 mol%), Zn (1.5 équiv), Et₄Ni (1.0 équiv), THF, t.a.

Joshi et ses collaborateurs¹⁵⁸, décrivent en 2005, la synthèse du 1,2-diphényléthane à partir du chlorure de benzyle en présence d'une quantité catalytique de Pd/C, d'un équivalent de formiate de sodium et 0.5 équivalents de carbonate de sodium dans le DME à 120°C. Dans ces conditions ils obtiennent le bibenzyle attendu avec un rendement très faible (18%). Ceci est dû à la réaction de déshalogénéation compétitive qui donne le toluène comme produit majoritaire.

En 2007 Li et Liu¹⁵⁹ décrivent la synthèse de bibenzyles en milieu aqueux à partir de chlorures et bromures de benzyle en présence de fer métallique et d'une quantité catalytique d'un sel de cuivre (I). Les temps réactionnels sont courts (1-2h) à une température de réaction comprise entre 70°C et 90°C. Les bibenzyles attendus sont obtenus avec des rendements moyens, sans qu'il a été mis en évidence une influence quant à la nature de l'halogénure (Figure 31).

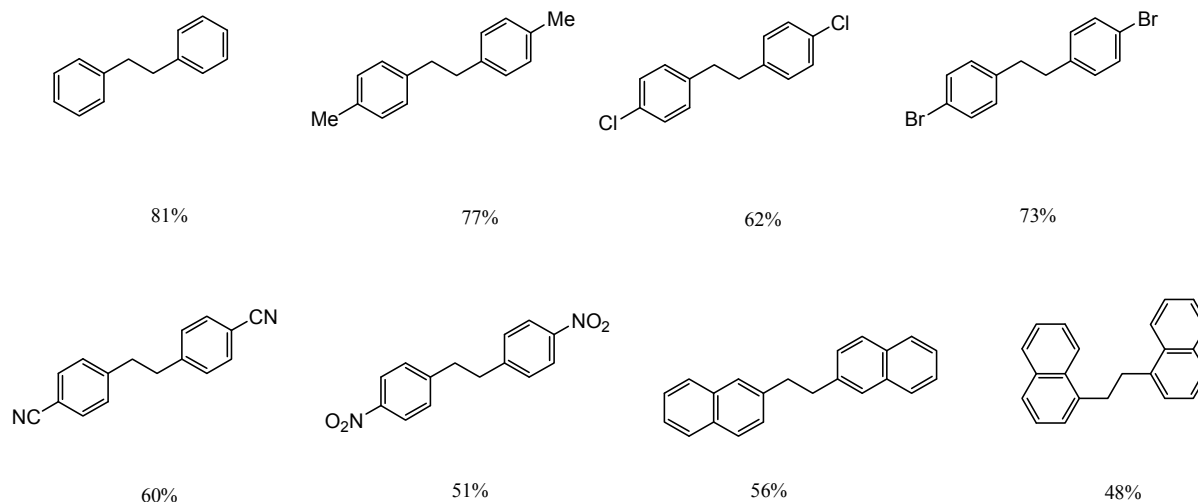


Figure 31 : Synthèse de stilbènes par réaction d'homocouplage d'halogénures de benzyles. Conditions réactionnelles : poudre de Fe (11.0 mmol), CuCl (1.0 mmol), H₂O 15mL, chlorure de benzyle (20.0 mmol), 90°C, 2h.

En revanche des rendements plus faibles sont observés lors de l'introduction d'un substituant en position *para*. On soulignera que le mélange fer/cuivre joue un rôle essentiel dans cette réaction. En absence de fer aucun bibenzyle n'est synthétisé tandis qu'en absence de sel de cuivre (I) le bibenzyle est obtenu avec un rendement de 11% à partir du chlorure de benzyle et de 19% à partir du bromure de benzyle contre 81% avec le système Fe(0)/Cu(I).

En 2007 Barrero et al.¹⁶⁰ décrivent l'utilisation d'un chlorure de titanocène (Cp₂TiCl) pour la synthèse de bibenzyles. Avec ce complexe, et en présence d'un large excès de manganèse en poudre dans le THF anhydre à température ambiante, ils obtiennent, des bibenzyles avec des rendements moyens à partir des bromures de benzyle correspondants (Schéma 59).

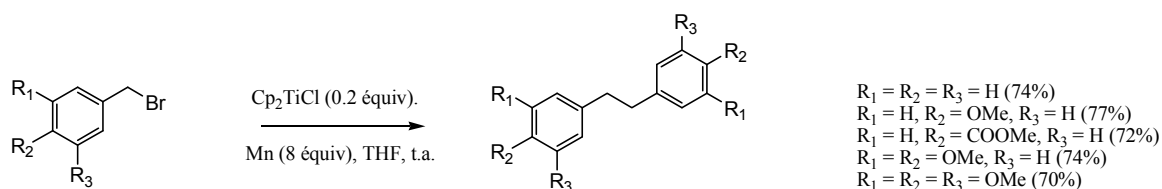


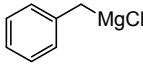
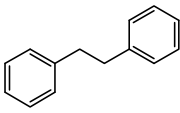
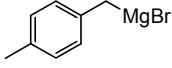
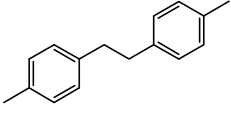
Schéma 59 : Conditions réactionnelles : Cp₂TiCl (0.2 équiv), Mn (8 équiv), THF, t.a.

Des études cinétiques et voltamétriques ont démontré que le mécanisme de cette réaction est un mécanisme radicalaire.

En 2007 Cahiez et al.¹⁶¹ ont décrit la synthèse du 1,2-diphényléthane par homocouplage du phénylarylmagnésium catalysé par le manganèse dans le THF en utilisant l'oxygène atmosphérique comme oxydant. Ils obtiennent le bibenzyle attendu avec un rendement de 80%. Toutefois 15 mol% de MnCl₂.2LiCl sont employés.

En 2008 Moglie et al.¹⁶² décrivent la synthèse du 1,2-diphényléthane et du 1,2-di-4-tolyléthane en utilisant un réactif de Grignard en présence d'une quantité stoechiométrique de nanoparticules de fer (0) ou cuivre (0) formées in situ à partir de FeCl₂ ou CuCl₂ par réduction avec le lithium et un quantité catalytique de DTBB dans le THF à température ambiante. Avec ces conditions, les auteurs obtiennent les bibenzyles attendus avec des bons rendements (Tableau 6).

Tableau 6 : homocouplage de réactifs de Grignard

Réactif de Grignard	Produit	Rendement (%)	
		[Fe]	[Cu]
		75	75
		81	80

Conditions réactionnelles : ArMgX (1.0 mmol), FeCl₂ ou CuCl₂ (0.5 mmol), Li (8.0 mmol), DTBB (0.1 mmol), THF, 20 °C

1.4. Bis(bibenzyles)

Les systèmes bis(benzyliques), telles que les Perrottetines, Marchantines, Riccardines, Plagiogochines, sont des macrocycles phénoliques structurellement simples constitués des deux unités de Lunularine (**26**). Ces unités peuvent être combinées entre elles de différente façon, impliquant diverses liaisons C-C et C-O (Schéma 60).

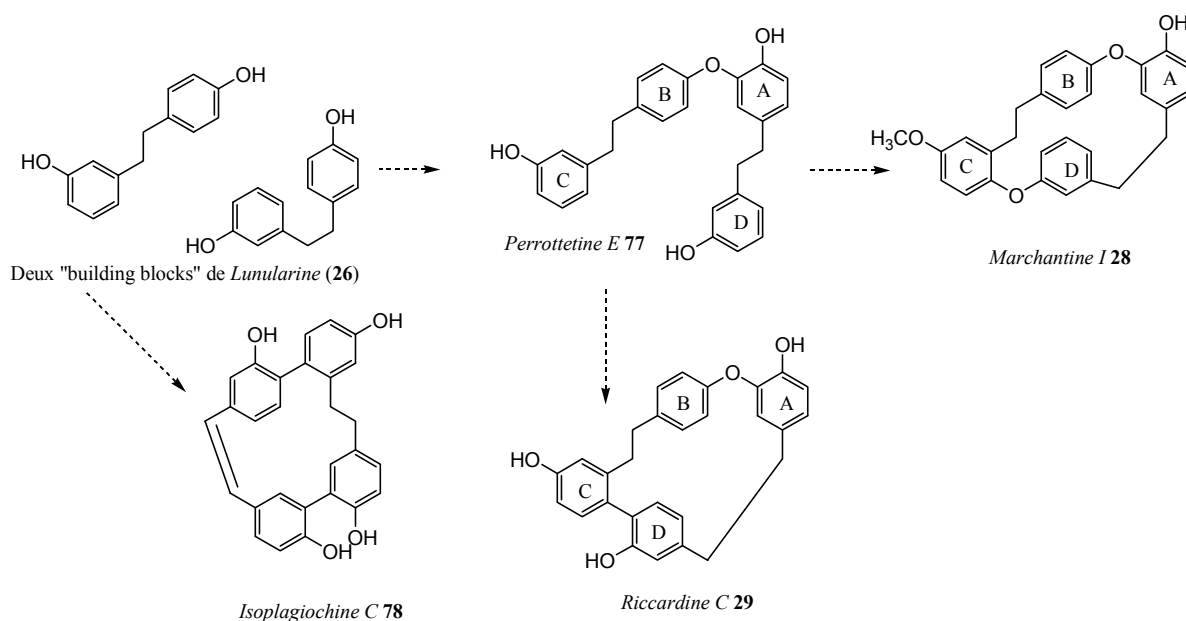


Schéma 60

Ainsi, les molécules qui ont des liaisons C-O sont soit des systèmes acycliques (Perrottetines **77**), soit des systèmes cycliques (Marchantines **28**) contenant deux unités diphenyléther. Celles ayant une liaison C-O et une liaison C-C comprennent les Riccardines **29**, macrocycles ayant une unité diphenyléther et une unité diphenyle. Celles qui ne comptent que des liaisons C-C constituent des Isoplagiogochines **78** avec exclusivement des unités diphenyles. Comme montré dans la Figure 32 tous les bis(bibenzyles), exception faite pour les Isoplagiogochines, ont d'autres caractéristiques communes : le noyau B est toujours *para*-disubstitué et le pont éthane sur le noyau A est en position *meta* de l'oxygène. Les noyaux C et D portent une fonction oxygénée en position *meta* du pont éthane (Figure 32).

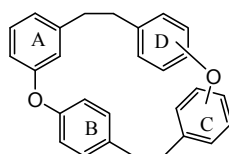


Figure 32 : structure générale d'un bis(bibenzyle)

Ces molécules sont des produits naturels qui se trouvent exclusivement dans les bryophytes. La Famille des bryophytes ne concerne que les mousses au sens strict, tandis que le terme bryophyte pris au sens large s'applique à trois lignées de plantes terrestres qui ne possèdent pas de vrai système vasculaire (Hepaticophyta, Anthocerotophyta et Bryophyta)¹⁶³. La phytochimie de ces plantes a été négligée pendant longtemps car elles sont morphologiquement très petites et par conséquent il est très difficile de les obtenir en grandes quantités. Leur identification est complexe et ils n'ont pas de caractéristiques nourrissantes pour les humains. Cependant, les composés aromatiques de type phénolique qu'elles contiennent, montrent une activité biologique remarquable¹⁶⁴, incluant des activités antibactériennes¹⁶⁵, antifongiques¹⁶⁶, antioxydantes^{167,168}, et cytotoxiques^{169,170}, raisons pour lesquelles elles sont de plus en plus étudiées. En rapport avec ces activités on notera qu'une large variété de lichens, mousses et fougères sont déjà utilisés comme médicaments dans l'Asie de l'est, surtout au Japon. Cela a incité Asakawa et ses collaborateurs à lancer une étude systématique sur les principes actifs des espèces des Hépatiques japonais leur permettant d'isoler de nombreux bis(bibenzyles) principalement par extraction des plantes elles-mêmes⁴⁰.

Les premiers bis(bibenzyles) qui ont été isolés sont la Riccardine A et la Marchantine A, dont la structure fut déterminée par diffraction des rayons X. A la suite de ces travaux de nombreux autres bis(bibenzyles) de ce type ont été isolés et caractérisés¹⁷¹⁻¹⁷³. Ils sont classifiés selon la plante de laquelle ils sont extraits: Marchantines (*Marchantia*), Riccardines (*Riccardia*) et Perrottetines (*Radula Perrottetii*). La Riccardine B découverte par Asakawa en 1983¹⁷³ par extraction de 620g de la *Riccardia multifida* (L.) S. Gray, avec 5 L de diéthyl éther, possède deux liaisons C-O comme les macrocycles de type Marchantine trouvés jusqu'alors seulement dans les plantes de type *Marchantia*. La structure a été vérifiée par RMN du proton. Une acétylation et une méthylation ont été aussi réalisées sur la Riccardin B par les auteurs pour démontrer la présence de deux groupes OH (Figure 33).

Une synthèse de l'isomère diméthylé effectuée par Nogradi et ses collaborateurs¹⁷⁴ avec un rendement global de 0.03% et utilisant des procédures stœchiométriques tel que le couplage d'Ullmann, ou de Wittig et la réaction de Wurtz a confirmé les conclusions d'Asakawa.

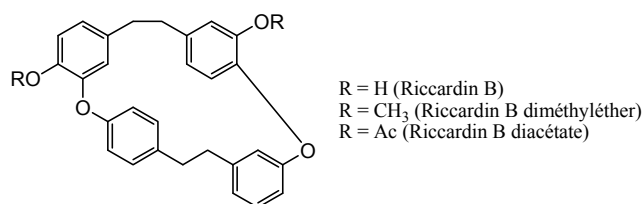


Figure 33 : structures des différentes Riccardines vérifiées par Nogradi

Au cours des années 1980/90 ont été développées de nombreuses autres synthèses totales pour ces molécules. Différentes approches permettant la synthèse de bis(bibenzyles) cycliques ont été décrites dans la littérature. Ces approches diffèrent principalement par le mode de fermeture du macrocycle.

La première synthèse d'un macrocycle de type bis(bibenzyle) a été proposée par Kodama et al en 1985¹⁷⁵. Ils ont synthétisé la Marchantine A avec un rendement final d'à peu près 6%, mais les auteurs ne donnent pas les rendements isolés pour chaque étape. La stratégie linéaire en douze étapes suivie est décrite dans le Schéma 61. Premièrement les noyaux A et B sont assemblés par un couplage d'Ullmann suivi de la formation de la double liaison C-C avec le noyau C en utilisant la condensation de Wittig-Horner. La réduction de la double liaison et la débenzylation sélective donne le monophénol **79**. Celui-ci par arylation d'Ullman donne le composé tétraarylé **80**. Le macrocycle **81** est fermé par une deuxième réaction intramoléculaire de Wittig-Horner. Enfin la Marchantine A **82** est obtenue par la déprotection des groupes hydroxyles et l'hydrogénation de la double liaison résiduelle.

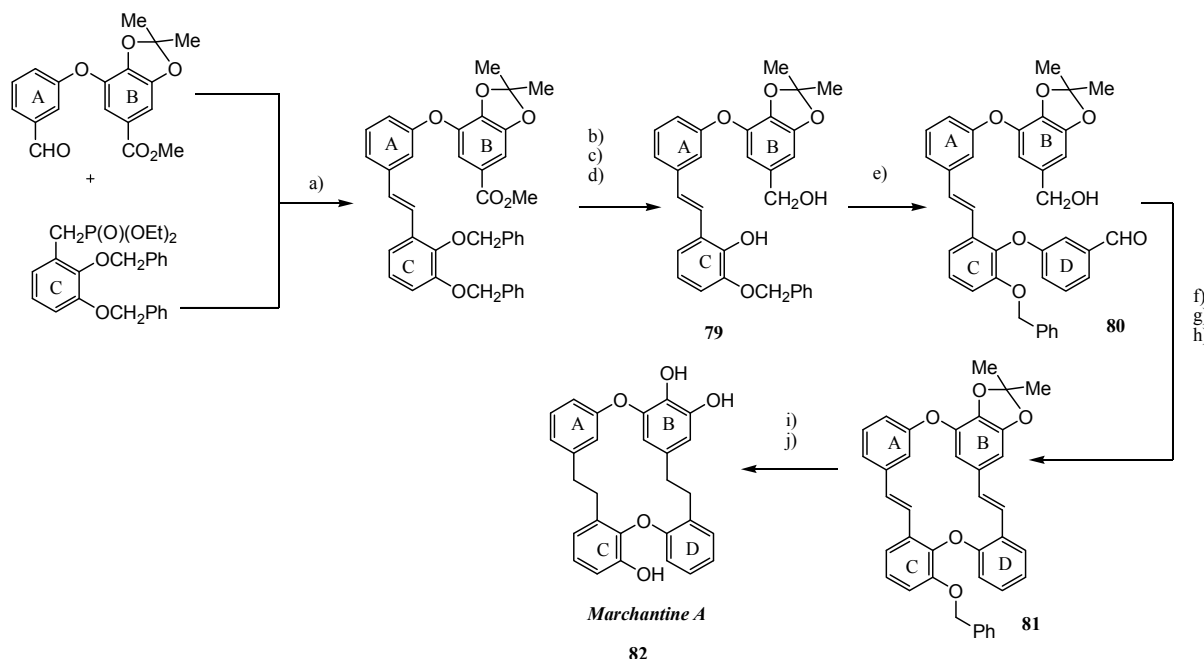


Schéma 61 : Conditions réactionnelles: a) t-BuOK (1.2 équiv), DMF, 0°C ; b) H₂, Pd/C-10% (0.05 équiv); c) LiAlH₄ (1.0 équiv), THF; d) PhCH₂Br (1.0 équiv), K₂CO₃ (1.0 équiv), acétone anhydre; e) *m*-bromobenzaldéhyde (1.3 équiv), CuO (1.7 équiv), pyridine, quinoléine, 170°C; f) SOBr₂ (1.1 équiv), benzène; g) P(OEt)₃ (1.1 équiv), 80°C; h) t-BuOK (1.2 équiv), DMF; i) H₂, Pd/C-5% (0.175 équiv); j) HCl 6N

Les auteurs ont appliqué la même stratégie pour la synthèse de la Riccardine B **83**¹⁷⁶ (Schéma 62). A la différence de la synthèse précédente les étapes de déshydrogénation sont effectuées avec de l'oxyde de platine (II).

Les deux unités diaryléthers sont préparées puis condensées entre-elles pour former un intermédiaire linéaire (**87**). Celui-ci après modifications est cyclisé par une oléfination intramoléculaire de Wadsworth-Emmons. Le rendement global est d'environ 11%.

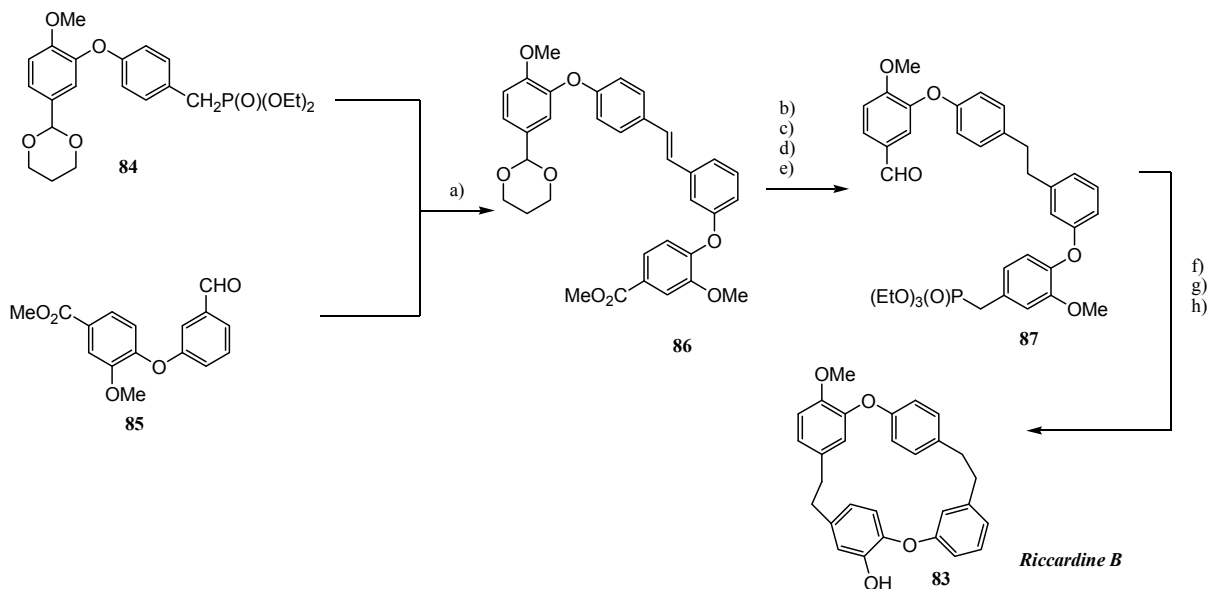


Schéma 62 : Conditions réactionnelles: a) t-BuOK (1.2 équiv), DMF, 0°C; b) H₂, PtO₂; c) LiAlH₄ (1.0 équiv), THF; d) SOBr₂ (1.1 équiv), benzène; e) P(OEt)₃ (1.1 équiv), 80°C; f) t-BuOK (1.2 équiv), DMF; g) H₂, PtO₂; h) BBr₃ (0.2 équiv), DCM, -78°C.

Parallèlement Iyoda et al¹⁷⁷ ont proposé une synthèse alternative de la Riccardine B. Le point clé de leur méthodologie réside dans la fermeture du cycle qui se fait par une cyclisation intramoléculaire catalysée au nickel entre des groupes « chlorure de benzyle » et non plus par formation d'une double liaison. Comme précédemment la synthèse débute par la formation des deux diphenyléthers nécessaires à la structure. Ceux-ci sont pour la première fois, condensés entre eux par une réaction palladocatalysée en présence de poudre de zinc (Schéma 63)

En effet cette réaction permet de coupler entre-eux un chlorure d'acyle et un bromure de benzyle, donnant ici l'intermédiaire **90** avec un rendement de 50%. Celui-ci est ensuite transformé de manière successive pour donner le dérivé dichloré (**92**) précurseur du macrocycle. Cette synthèse convergente permet la formation de la Riccardine B **83** en six étapes à partir des deux diaryléthers avec un rendement final de 31%. Toutefois les deux unités initiales doivent être préalablement synthétisées. Elles nécessitent trois étapes successives en utilisant la méthodologie d'Ullmann avec un rendement global de 79% pour le chlorure d'acyle et de 53% pour le bromure de benzyle. Ainsi le rendement global maximum de la synthèse à partir des réactifs commerciaux est de 16%.

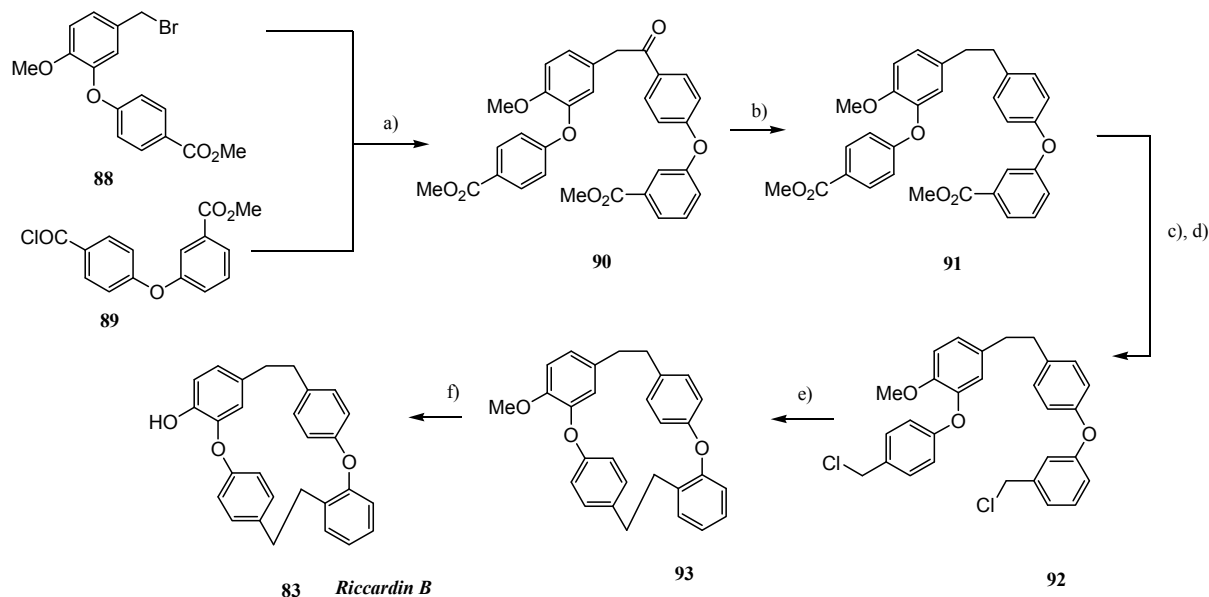


Schéma 63 : Conditions réactionnelles: a) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (0.1 équiv), Zn (2.0 équiv); b) Zn/Hg; c) LiAlH_4 ; d) SOCl_2 ; e) $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, (1.5 équiv), Zn (15.0 équiv), Et_4NI (4.0 équiv); f) BBr_3

Une autre approche synthétique de la Riccardine B a été décrite par Nogradi en 1990¹⁷⁸. Dans cette stratégie les auteurs préparent d'abord les deux unités diaryléthers par la réaction d'Ullmann. Ensuite l'unité **94** est transformée en l'ylure **95** correspondant en trois étapes puis couplé avec l'unité **96** par une réaction de Wittig pour donner un mélange d'isomères *cis* et *trans* qui est hydrogéné. Les transformations suivantes (réduction, bromuration) permettent d'accéder au dibromure **97** qui donne la Riccardine B **83** par cyclisation radicalaire suivie d'une deméthylation avec BBr_3 . Le rendement global est d'environ 0.5% (Schéma 64).

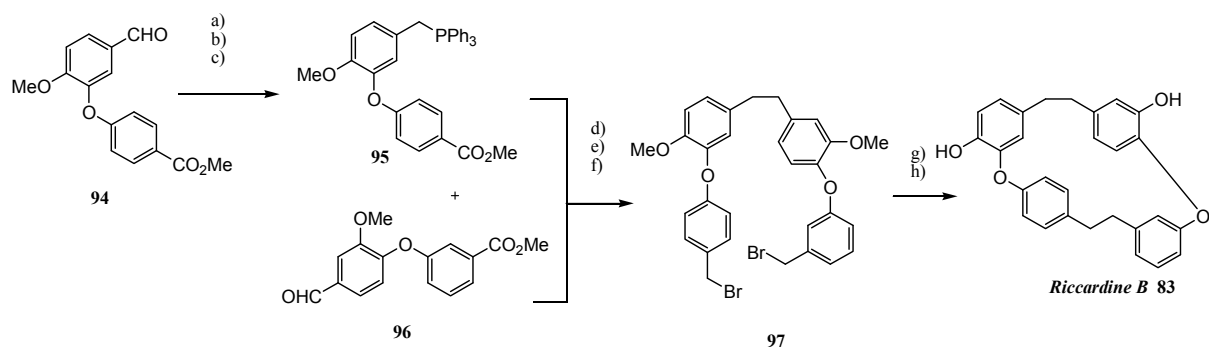


Schéma 64 : Conditions réactionnelles: a) NaBH_4 (0.7 équiv), EtOH; b) HBr, $\text{H}_2\text{O}/\text{benzène}$; c) PPh_3 (1.4 équiv), MeCN; d) NaOMe (1.2 équiv), MeOH/Benzène; e) H_2 , Pd/C, EtOAc/ CH_3OH ; f) PBr_3 (1.2 équiv), benzène; g) Na (8.0 équiv), $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CPh}_2$ (4.0 équiv), THF; h) BBr_3 , DCM, -78°C .

De la même manière, les mêmes auteurs décrivent la synthèse de la Riccardine C **29** par couplage entre le diphenyléther **95** et la lactone **99** (Schéma 65). La Riccardine C est obtenue avec un rendement global de 0.02 %.

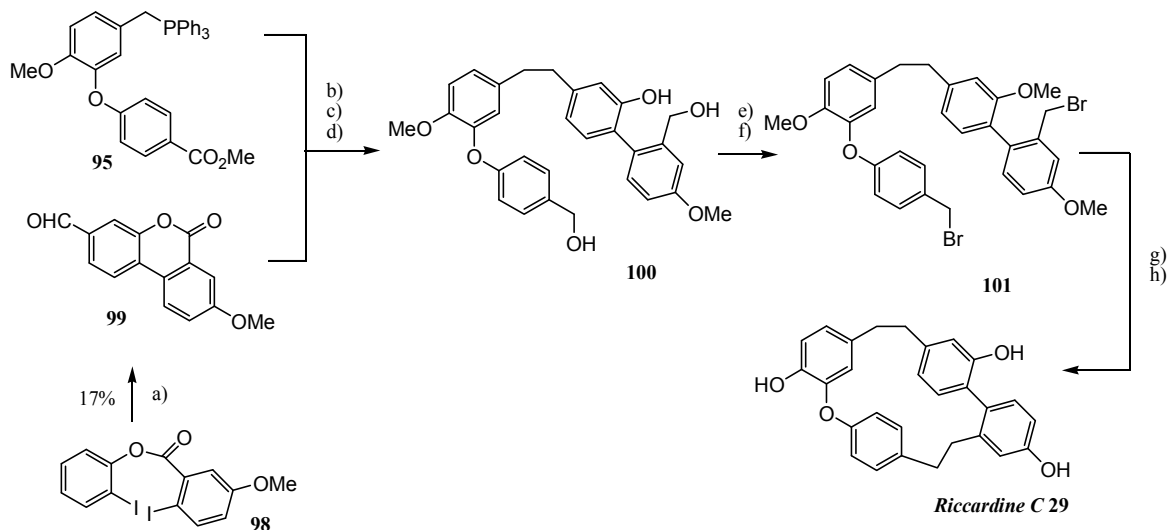


Schéma 65 : Conditions réactionnelles: a) $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2.5 équiv), PPh_3 (5.0 équiv), Zn (2.7 équiv), DMF, 55°C ; b) NaOMe (1.4 équiv), DCM, ; c) H_2 , Pd/C, MeOH/EtOAc ; d) LiAlH_4 , THF ; e) CH_2N_2 , Et_2O ; f) PBr_3 (1.2 équiv) ; g) Na (8.0 équiv), $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CPh}_2$ (4.0 équiv), THF ; h) BBr_3 , DCM, -78°C .

Parallèlement la synthèse de la Riccardine A **102** avec un rendement global similaire est réalisée par la même équipe (Schéma 66).

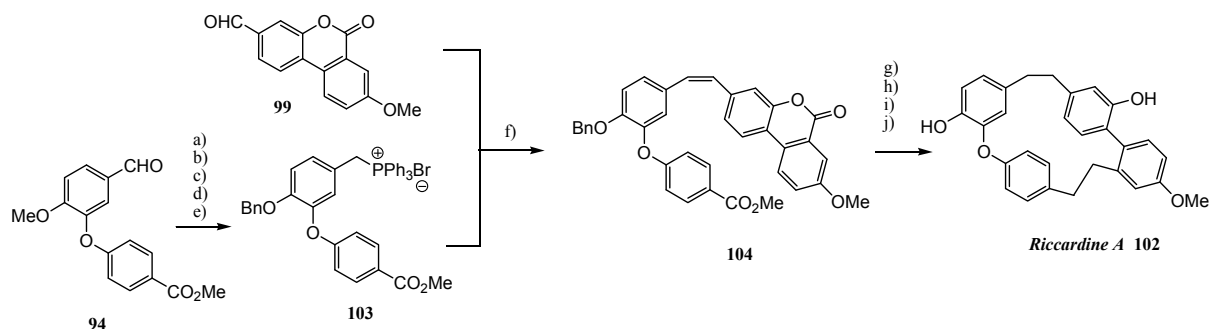


Schéma 66 : Conditions réactionnelles : a) AlCl_3 , benzène ; b) BnCl , K_2CO_3 , DMF ; c) NaBH_4 , ; d) PBr_3 , benzène ; e) PPh_3 , MeCN ; f) NaOMe , DCM ; g) H_2 , Pd/C ; h) BnBr , K_2CO_3 , acétone ; i) PBr_3 ; j) Na , $\text{Ph}_2\text{CH}=\text{CHPh}_2$

Nogradi et ses collaborateurs ont décrit également en 1991 la synthèse de la Marchantine H **105**¹⁷⁹. Les unités diphenyléthers **106** et **107**, préparées préalablement avec des rendements globaux de 22% et 12% respectivement, sont couplées entre-elles par couplage de Wittig pour donner l'intermédiaire **108**. Celui-ci est hydrogéné en présence de Pd/C avant d'être transformé en dérivé

dibromé **109**. Celui est cyclisé, déméthylé puis acétylé. La Marchantine H **105** acétylée est ainsi obtenue avec un rendement global de 0.2% (Schéma 67).

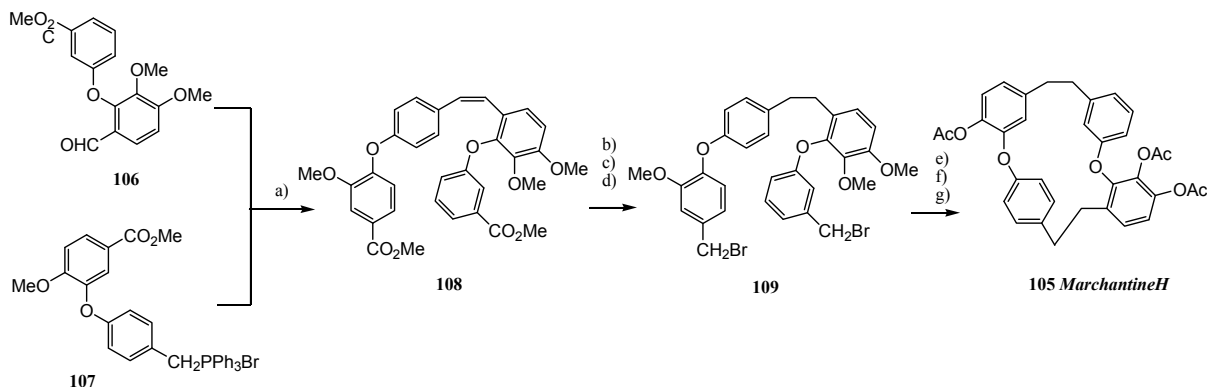


Schéma 67 : conditions réactionnelles: a) CH_3ONa , CH_3OH ; b) Pd/C , EtOAc/EtOH 1/1 ; c) LiAlH_4 (2.6 équiv), THF ; d) PBr_3 (10.4 équiv), benzène ; e) Na , $\text{Ph}_2\text{CH}=\text{CHPh}_2$ (0.8 équiv), THF ; f) BBr_3 , DCM ; g) HCl 5%, benzène/ EtOAc 9/1

Parallèlement les auteurs décrivent la synthèse de la Marchantine B **110** (Figure 34) par la même stratégie avec un rendement global similaire.

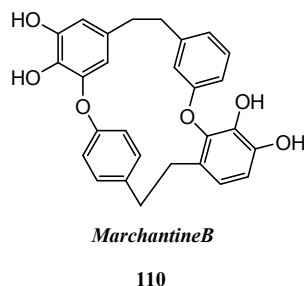


Figure 34 : structure de la Marchantine B

Eicher et al décrivent en 1998¹⁶⁵ une stratégie de synthèse assez flexible et générale de différents bis(bibenzyles). Pour confirmer leur méthode ils réalisent la synthèse de la Marchantine I **28**, de la Riccardine C **29** et de l'Isoplagiochine D. Ces synthèses nécessitent un nombre d'étapes très élevées (12-15) et les rendements atteints ne sont pas meilleurs que ceux décrits précédemment. Leur stratégie suit une méthodologie convergente. Les unités diaryléthers **111** et **112** sont préparées à partir de réactifs commerciaux avec, respectivement, un nombre d'étapes de 2 et de 7. Ces unités sont couplées ensemble par une réaction de Wittig. Un mélange d'isomères *cis* et *trans* de l'intermédiaire **113** est obtenu. Celui-ci après hydrogénation de la double liaison et transformation chimique successive donne l'ylure de phosphonium **114** qui par couplage de Wittig donne le

macrocycle **115**. La Marchantine I **28** est obtenue après hydrogénation avec du palladium sur charbon après 15 étapes et un rendement global de 10% (Schéma 68).

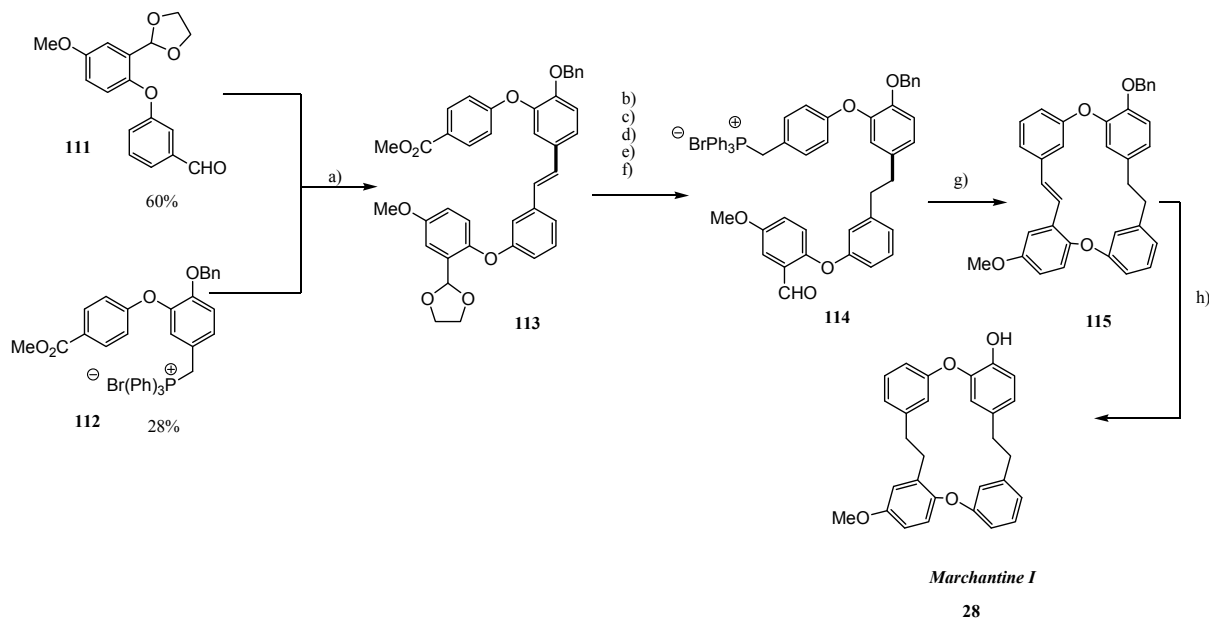


Schéma 68 : Conditions réactionnelles: a) K_2CO_3 (1.05 équiv), DCM, 18-C-6; b) H_2 (5 bar), Pd/C-5% (0.004 équiv); c) $LiAlH_4$ (1.1 équiv), Et_2O ; d) $BnCl$ (1.0 équiv), K_2CO_3 , DMF, $120^\circ C$; e) HBr 33% dans $AcOH$; f) PPh_3 (1.0 équiv), toluène, $100^\circ C$; g) $MeONa$ (2.0 équiv), DCM, $20^\circ C$; h) H_2 (5 bar), Pd/C-10% (0.1 équiv), CH_3OH .

En suivant la même stratégie les auteurs ont aussi décrit la synthèse de la Riccardine C **29** avec un rendement final de 12% (Schéma 69). On soulignera que l'unité biphenyle **117** a été préparée en trois étapes par couplage de Suzuki en présence de $Pd(PPh_3)_4$ (0.03 équiv), K_3PO_4 (1.5 équiv) dans le DMF à $100^\circ C$ puis transformée en ylure de phosphonium correspondant avec un rendement global de 63%. L'unité diaryléther **116** est obtenue en 7 étapes avec un rendement global de 34%.

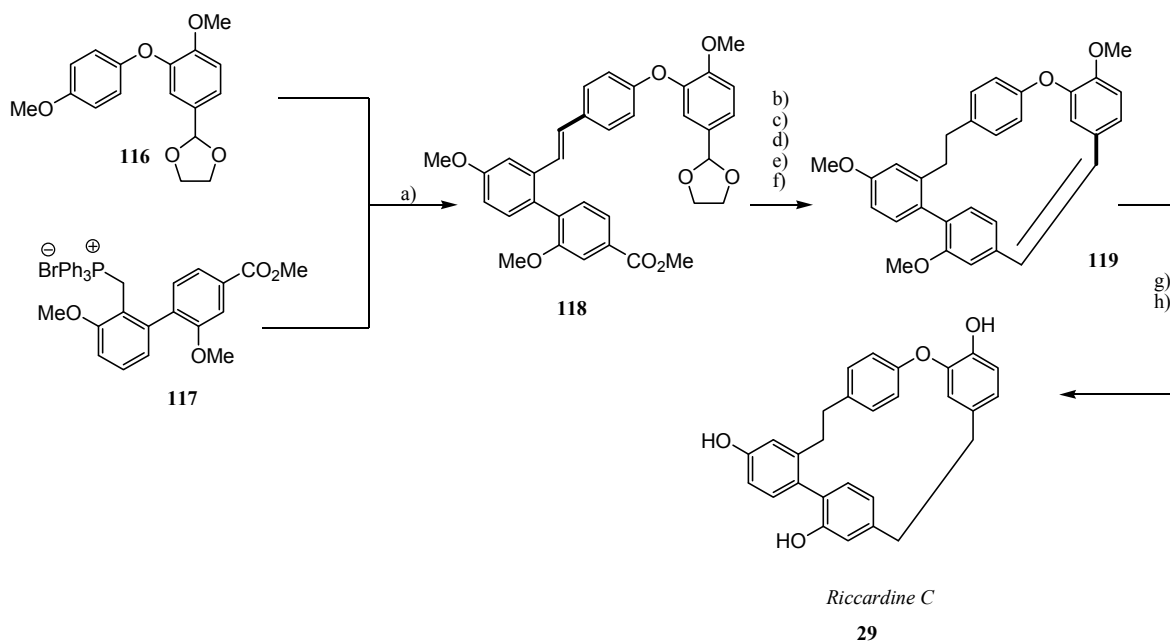


Schéma 69 : Conditions réactionnelles: a) K_2CO_3 (1.05 équiv), CH_2Cl_2 , 18-C-6; b) H_2 (5 bar), Pd/C-5% (0.001 équiv); c) $LiAlH_4$ (1.1 équiv), Et_2O ; d) HBr, $CHCl_3$, $20^\circ C$; e) PPh_3 (1.0 équiv); f) MeONa 2.0 équiv, DCM ;g) H_2 (5 bar), Pd/C-5% (0.008 équiv); h) BBr_3 (9.0 équiv), DCM.

Les auteurs décrivent aussi la synthèse de l'Isoplagiochine D en 11 étapes avec un rendement global de 18%.

Très récemment ces auteurs ont repris cette stratégie pour la synthèse de différents bis(bibenzyles) de type Plagiochine en 16 étapes avec des rendements globaux de 3% à 8%¹⁸⁰.

Une autre synthèse totale d'un bis(bibenzyle) de type Marchantine a été proposée par Seoane et al en 2000¹⁸¹ (Schéma 70). Ils décrivent la synthèse de la Marchantiquinone, le premier bis(bibenzyle)-quinolique isolé des Bryophytes¹⁸². Elle a été réalisée en 13 étapes avec un rendement global de 5 % en suivant une stratégie linéaire.

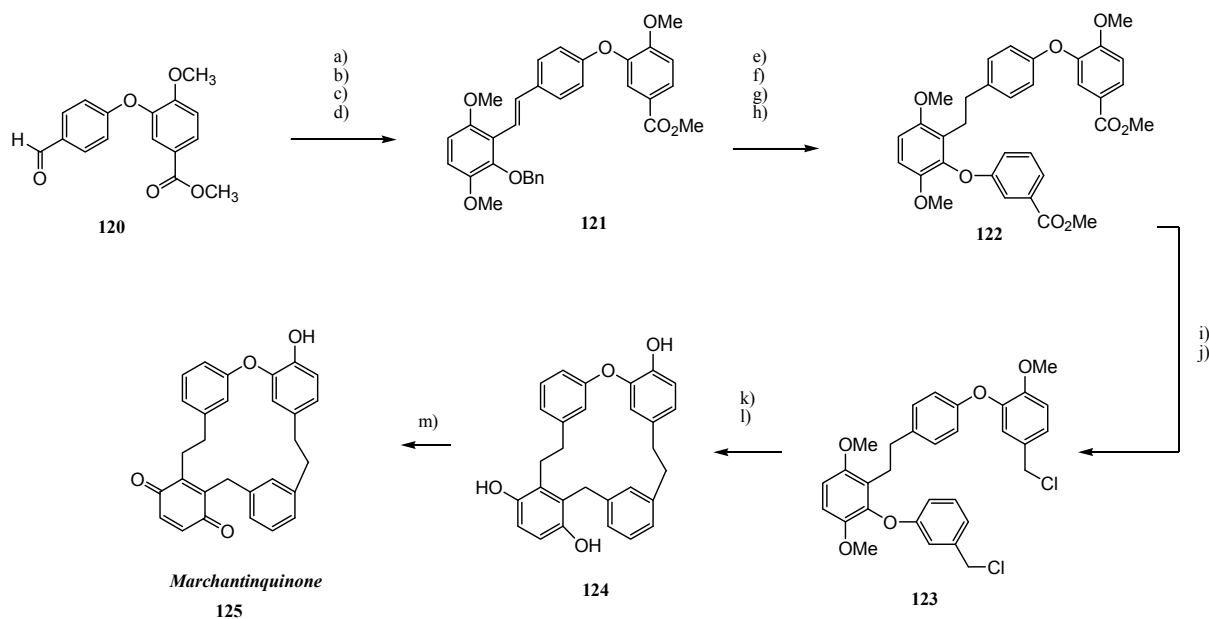


Schéma 70 : Conditions réactionnelles: a) NaBH₄ (1.2 équiv), MeOH, t.a. ; b) SOCl₂ (2.7 équiv), pyridine 2.7 équiv), Et₂O, reflux ; c) PPh₃ (1.1 équiv), toluène, reflux ; d) 2-(benzyloxy)-3,6-diméthoxybenzaldéhyde (1.0 équiv), K₂CO₃ (2.0 équiv), 18-C-6, toluène, reflux ; e) H₂ (5 bar), Pd/C-5% (0.03 équiv), EtOAc, t.a. ; f) méthyl 5-fluoro-2-nitrobenzoate (1.0 équiv), K₂CO₃ (1.7 équiv), DMF, 90°C ; g) H₂ (5 bar), Pd/C-5% (0.01 équiv), EtOAc, t.a. ; h) NaNO₂ (1.2 équiv), HCl conc, 0°C ; H₃PO₄ 50% dans l'eau, 0°C ; i) LiAlH₄ (3.0 équiv), THF, reflux ; j) SOCl₂ (5.8 équiv), Et₂O, reflux ; k) NiCl₂(PPh₃)₂ (1.0 équiv), Zn (1.0 équiv), DMF, t.a., 60% ; l) BBr₃, DCM, 0°C à t.a. ; m) Ag₂O (2 équiv), Et₂O, t.a.

La synthèse débute par la réduction de l'aldéhyde **120** avec NaBH₄ pour former l'alcool primaire correspondant lequel est traité avec chlorure de thionyle dans la pyridine pour donner le chlorure d'acyle. Celui-ci est transformé en ylore de phosphonium puis réagit avec le 2-(benzyloxy)-3,6-diméthoxybenzaldéhyde pour donner l'intermédiaire **121** de configuration *trans*. Les auteurs soulignent que la stéréosélectivité de cette réaction dépend du solvant utilisé. Le ratio *trans/cis* varie de 70/30 dans le DCM à 100/0 dans le toluène. L'intermédiaire **121** est transformé de manière successive pour donner le dichlorure de benzyle **123** qui est cyclisé en présence d'un complexe de Ni(0) suivant la méthodologie appliquée par Iyoda. Finalement, la déméthylation de l'intermédiaire **123** par traitement avec tribromoborane suivi d'une oxydation des groupes phénols donne le macrocycle quinolique **125** attendu.

En 2005 Harrowven et al décrivent la synthèse de la Riccardine C¹⁸³ (Schéma 71). La synthèse commence par une réaction de Wittig entre l'aryléther **126** et le biphényle **127**, préalablement préparés, pour donner l'intermédiaire **128** avec un rendement isolé de 66% et un ratio *trans/cis* de 2/1. Après hydrogénation, iodation, méthylation du groupe phénol et déprotection des fonctions aldéhydes, l'intermédiaire **129** ainsi formé est cyclisé par une réaction d'homocouplage en présence de Ti(IV) et magnésium dans le THF. L'hydrogénation en présence de Pd/C et la

déméthylation par traitement avec tribromoborane donnent la Riccardine C **29** en 8 étapes avec un rendement global de 11%.

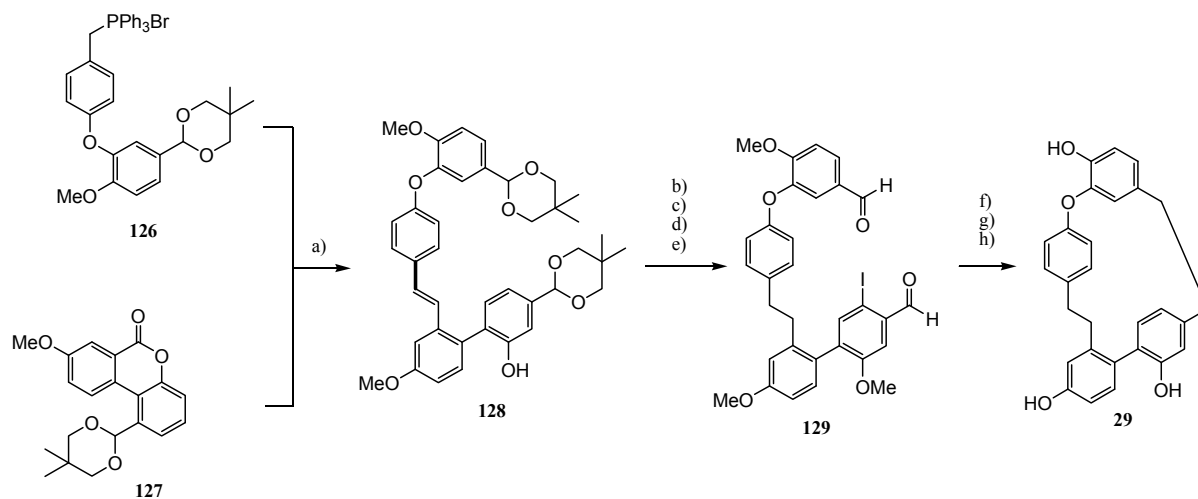


Schéma 71 : Conditions réactionnelles: a) K_2CO_3 (1.9 équiv), 18-C-6, DCM, reflux, (*trans/cis* 2:1) ; b) H_2 , PtO_2 (0.34 équiv), EtOH, Et_3N (15 équiv) ; c) NaI (1.06 équiv), NaOCl (1.06 équiv), NaOH aq. (1.2 équiv), MeOH, $0^\circ C$; d) MeI (4 équiv), K_2CO_3 (2.75 équiv), acétone, t.a. ; e) PPTS, acétone, reflux ; f) $TiCl_4$ (11.4 équiv), Mg, THF, $-78^\circ C \rightarrow$ t.a (sélective envers l'isomère *cis*) ; g) H_2 , Pd/C-5% (0.07 équiv), EtOH, t.a. ; h) BBr_3 , DCM, $0^\circ C$.

Peu de rapports décrivent la synthèse de bis(bibenzyles) acycliques tels que la Perrottetine malgré leur intérêt. En effet, il s'agit d'analogues linéaires des bis(bibenzyles) macrocycliques, précurseurs potentiels des composés de la famille des Marchantines et Riccardines.

En 1985 Asakawa et al¹⁸⁴ décrivent la synthèse totale de la Perrottetine E **77** pour en déterminer la structure. Cette molécule inclut deux unités bibenzyles structurellement similaires liées entre elles par une liaison C-O. Leur approche a donc consisté à réaliser la synthèse de ces bibenzyles avec une seule étape par réaction de Wittig-Horner (Schéma 72).

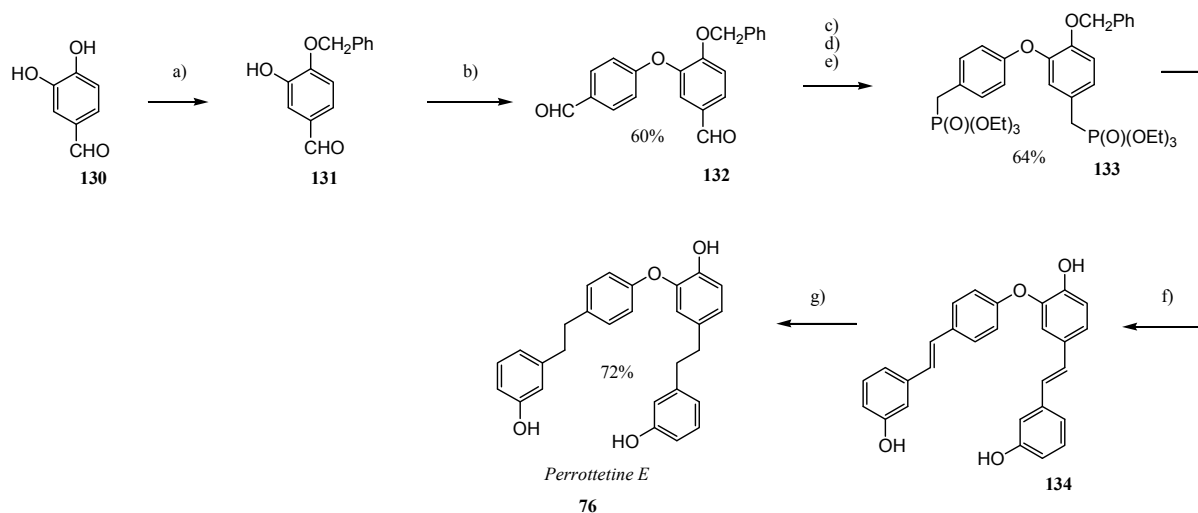


Schéma 72 : Conditions réactionnelles : a) PhCH₂Br, K₂CO₃ ; b) 3-bromobenzaldéhyde, CuO, K₂CO₃ ; c) NaBH₄ ; d) SOBr₂ ; e) P(OEt)₃ ; f) 3-hydroxyaldéhyde, t-BuOK ; g) H₂, Pd/C

Après protection sélective de la fonction phénol en para de la 3,4-dihydroxybenzaldéhyde **130**, celle-ci est couplée par réaction de Ullmann avec la 3-bromobenzaldéhyde **131** pour donner le composé intermédiaire **132**. Celui-ci est transformé de manière successive en diylure **133**, pour donner après réaction de Wittig-Horner avec la 3-hydroxy-benzaldéhyde le bis(stilbène) **134**. Après hydrogénation, la Perrottetine E **76** est obtenue avec un rendement global de 27% en 7 étapes.

Une méthodologie similaire a été suivie par Eicher et al¹⁸⁵ avec un nombre d'étapes et un rendement global comparable (24%). (Schéma 73)

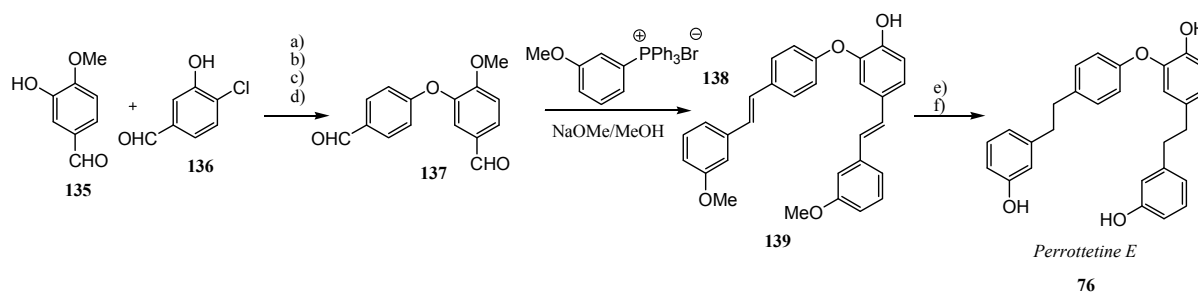


Schéma 73 : Conditions réactionnelles: a) NaH, DMF ; b) Ac₂O, H₂SO₄ ; c) H₂, Pd/C, MeOH ; d) NaNO₂, H₂O, AcOH/HCl, 0°C, K₃PO₄, 0°C ; e) H₂ (5 bar), Pd/C, MeOH ; f) BBr₃, DCM, -78°C → t.a.

Toutes les procédures décrites à ce jour dans la littérature sont, comme on l'a vu, longues, complexes et avec des rendements globaux faibles. Elles mettent en oeuvre des procédures stœchiométriques polluantes et utilisent souvent des réactifs dangereux pour l'homme et l'environnement. Aujourd'hui de nombreuses équipes de recherche s'orientent vers la synthèse

« éco-compatible » de ces bis(bibenzyles) en réduisant le nombre d'étapes et en limitant la formation des déchets. Toutefois, à notre connaissance, aucune synthèse respectant totalement ces principes n'a été décrite. Les seuls exemples restent limités aux stilbènes et styrènes.

1.5. Indoles

Les aryl-indoles représentent une famille d'alcaloïdes naturels ou synthétiques montrant des activités biologiques et biochimiques d'intérêt en sciences médicales. Les N₁-aryl-indoles, par exemple, sont des antagonistes de l'antigiotensine II-1, des agonistes partiels du récepteur de la mélatonine MT₁, des agents anti-psychotiques ou encore des intermédiaires utilisés dans la préparation d'autres hétérocycles biologiquement actifs. Les C₂- et C₃-aryl-indoles montrent des propriétés biologiques importantes, par exemple des propriétés antimicrobiennes contre les bactéries type Gram positif ou antifongiques. Ce sont aussi des antagonistes de la libération de la gonadotrophine ou du récepteur H5-HT_{2A}. Ils inhibent aussi la prolifération cellulaire. Le « World Drug Index » référence en 2008 46 2-aryl-indoles et 38 de 3-aryl-indoles.

Compte tenu de l'intérêt de ces molécules, de nombreux procédés synthétiques ont été décrits dans la littérature¹⁸⁶.

Les méthodologies stœchiométriques traditionnelles de synthèse de N₁-aryl-indoles reprennent un mécanisme S_NAr et font appel aux réactions de Ullmann ou Goldberg ou à l'activation des halogénures d'aryles, principalement les fluorures, par π -complexation avec des complexes de chrome tri-carbonyles ou des analogues.

Les C₂- et C₃-aryl-indoles sont, quant à eux, généralement synthétisés par condensation de composés aromatiques préalablement activés avec des indoles, ou par cyclisation intramoléculaire pour produire le cycle azoté. Les synthèses de Fisher et de Larock, qui appartiennent à cette dernière voie, sont probablement les plus importantes, même si d'autres procédures de cyclisation intramoléculaires (i.e. Cacchi, Lautens) ont été décrites.

Cependant une stratégie émergente concerne l'arylation directe du noyau indolique catalysée par des métaux de transition plus en accord avec nos objectifs. (Figure 35)

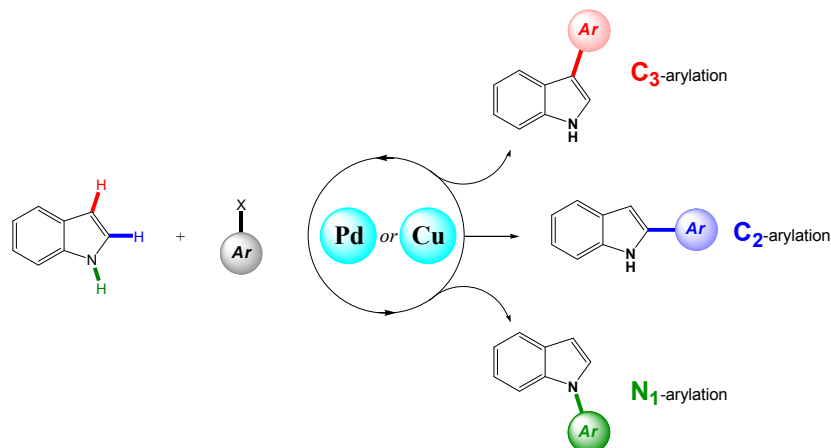


Figure 35 : schéma général sur les possibles voies d'arylation d'indoles pallado ou cuivre-catalysées

Notre laboratoire a été l'un des premiers à étudier la synthèse « one-pot » d'indoles arylés en C₂ par catalyse hétérogène mettant en œuvre un couplage de Sonogashira entre une iodoaniline et un dérivé fonctionnalisé de l'acétylène, suivi d'une hétéroanulation intramoléculaire¹⁸⁷. Poursuivant ces travaux afin de fonctionnaliser en C₃ les indoles ainsi formés, il a été montré, dans le cas de l'arylation, une dualité entre l'arylation directe en position C₃ et celle en position N₁ lorsque les indoles sont déjà substitués en position C₂¹⁸⁸. Cette sélectivité est influencée par des facteurs électroniques qui peuvent être contrôlés (renforcés) par la modification du système catalytique (Schéma 74) :

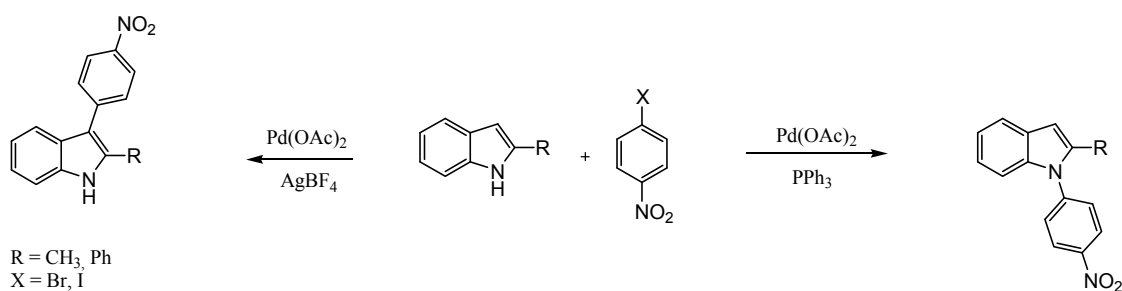


Schéma 74

Compte tenu de ces résultats, nous avons concentré nos efforts sur la mise au point d'une arylation totalement sélective en position C₃ par catalyse hétérogène. Dans l'étude bibliographique à suivre, en accord avec cet objectif, nous ne discuterons que des travaux relatifs à l'arylation directe en position C₃. Les arylations en position N₁ et C₂ ont été récemment discutées dans une revue exhaustive¹⁸⁹.

Les premières arylations sélectives en position C₃ ont été décrites par Ohta et ses collaborateurs¹⁹⁰. Au cours de leurs études sur la synthèse de pyrazynilindoles, ils ont trouvé que la nature du groupe protecteur sur l'indole avait une influence significative sur la régiosélectivité du couplage palladocatalysé. Ainsi, dans le cas de l'arylation de l'indole avec la 2-chloropyrazine, l'arylation est sélective en C₃ lorsque l'azote est protégé par des groupements électroattracteurs (i.e. le tosylate). D'autre part l'augmentation de l'encombrement des substituants sur la pyrazine améliore le ratio C₃/C₂ (Schéma 75).

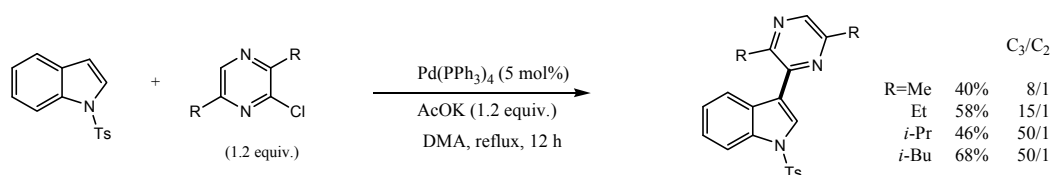


Schéma 75 : Conditions réactionnelles : Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), AcOK (1.2 equiv.), DMA, reflux, 12 h

Pendant ses études sur l'arylation sélective en C₂¹⁹¹⁻¹⁹³, Sames a démontré que les iodoarènes substitués en ortho par des groupes volumineux donnaient préférentiellement l'indole arylé en C₃. En se basant sur des études mécanistiques il suggère que l'utilisation de réactifs/catalyseur encombrés doit favoriser le couplage en position C₃¹⁹⁴ (Schéma 76).

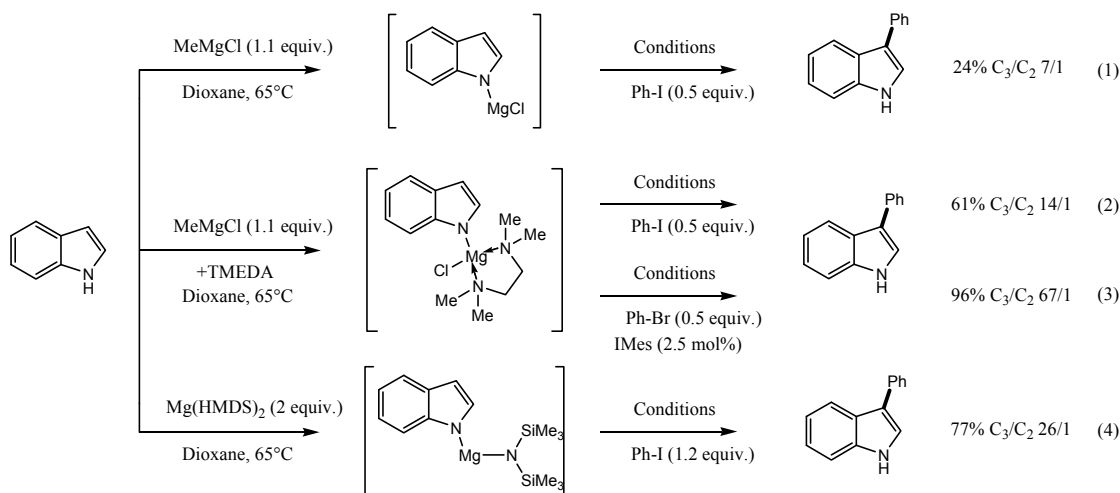


Schéma 76 : Conditions réactionnelles: Pd(OAc)₂ (2.5 mol%), PPh₃ (10 mol%), CsOAc (2 équiv.), dioxane, 125°C, 24h

Ainsi plus le sel de magnésium employé est volumineux plus le ratio C₃/C₂ augmente. On constate une amélioration des rendements. D'autre part si l'on emploie un ligand plus encombré tel que le IMes (1,3-bis-mesitylimidazolylcarbène) (Schéma 76, équation 3) la sélectivité envers le produit C₃ est quasi-totale, et le rendement est considérablement amélioré (77%).

En 2007 Zhang et al. décrivent pour la première fois l'arylation directe en position C₃ des indoles (NH)-libres avec des bromures d'aryles¹⁹⁵. Ils mettent en oeuvre une arylation presque totalement sélective en C₃ (C₃/C₂ = 100/1) en utilisant un complexe de palladium stable à l'air $\{[(t\text{Bu})_2\text{P}(\text{OH})]_2\text{PdCl}_2\}$ en présence de carbonate de potassium au reflux du dioxane. Ainsi une variété de C₃-aryl-indoles est obtenue avec des rendements modérés (Figure 36). On soulignera que les indoles porteurs de substituants électroattracteurs (tels que 2-Ac, 5-CN ou 5-NO₂) ne sont pas réactifs dans ces conditions.

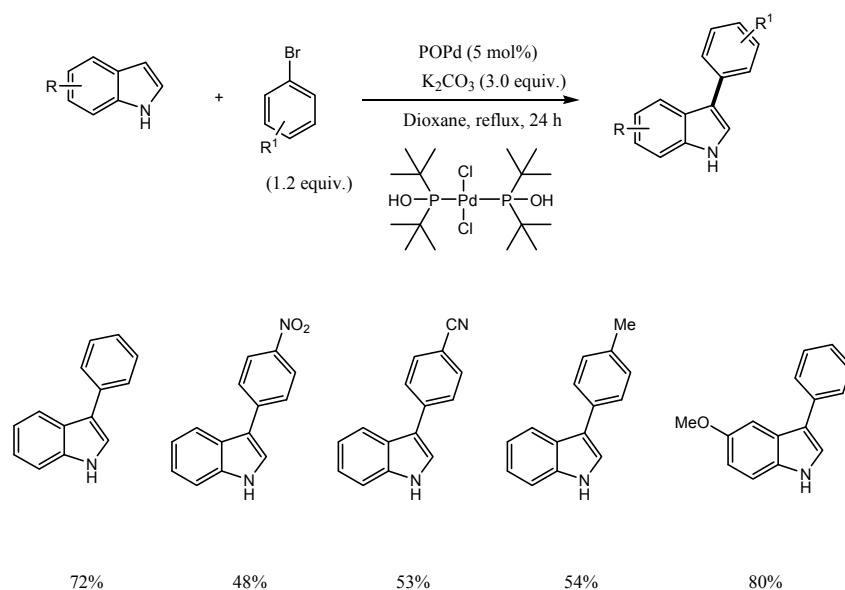


Figure 36 : arylation sélective en position C₃ d'indoles (NH)-libres. Conditions réactionnelles : halogénure d'aryle (1.2 équiv), K₂CO₃ (3.0 équiv), POPd (5 mol%), dioxane, reflux, 24h

Après la publications de nos travaux, Bellina et ses collaborateurs reprennent cette méthodologie et proposent une arylation directe et très sélective en C₃ en absence de ligands phosphorés¹⁹⁶.

Remplaçant le dioxane par le toluène, les auteurs obtiennent des rendements supérieurs à ceux reportés par Zhang, cependant des traces de C₂- et N₁-aryl-indoles, totalement absentes dans le dioxane, sont observées. Ceci est amélioré par l'addition d'une quantité catalytique d'un sel d'ammonium quaternaire (BnBu₃NCl) connu pour stabiliser les clusters de palladium solubles et prévenir leur agrégation pour donner du palladium noir inactif. Ainsi, une sélectivité totale envers le 3-aryl-indole est obtenue. Cette stratégie est appliquée à de nombreux halogénures d'aryles porteurs soit de groupes électroattracteurs, soit électrodonneurs (Figure 37). Des limitations sont rencontrées lors de l'utilisation du N-méthylindole ou d'indoles portant des groupes électroattracteurs. On soulignera que cette méthodologie qui emploie un sel d'ammonium quaternaire

en combinaison avec K_2CO_3 et $Pd(OAc)_2$ a été déjà décrite par Lemaire et collaborateurs pour l'arylation directe du thiophène et des ses dérivés¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

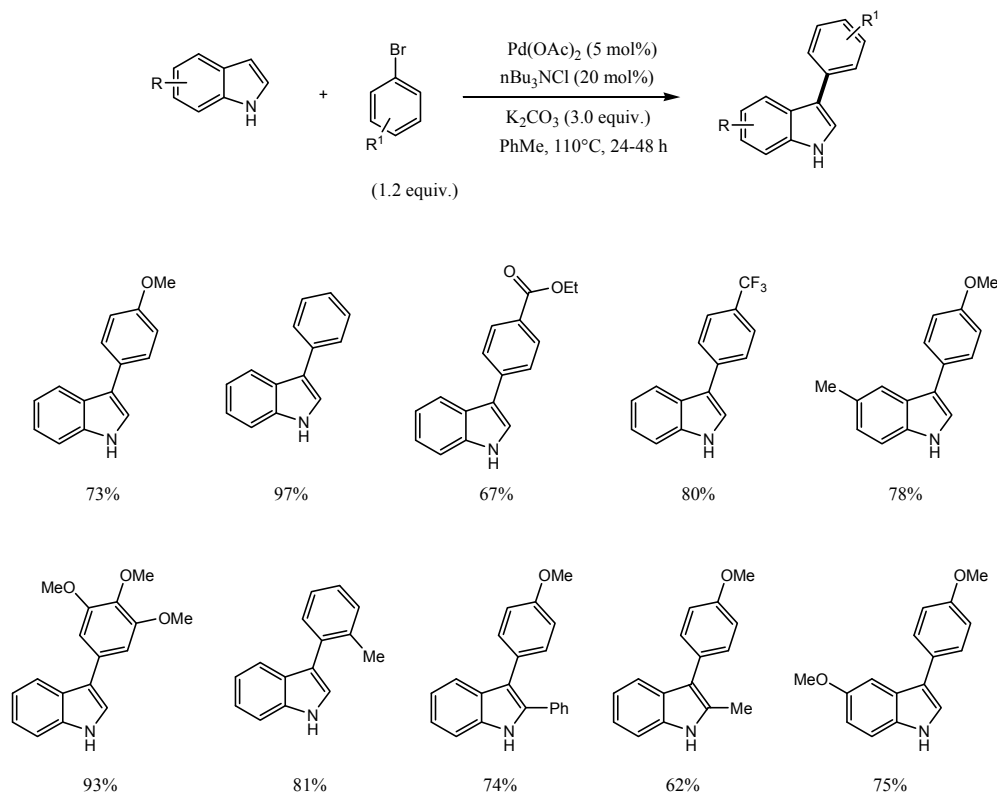


Figure 37 : arylation sélective en position C₃ d'indoles (NH)-libres. Conditions réactionnelles : halogénure d'aryle (1.2 équiv), K_2CO_3 , (3.0 équiv), n-Bu₃NCl (20 mol%), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), toluène, 110°C, 24h-48h.

En 2008, Lemaire et ses collaborateurs, en accord avec le travail de Sames et une procédure qu'ils avaient déjà appliquée au benzothiophène¹⁹⁷, décrivent un couplage de type Heck du N-méthylindole avec le 4-bromo-3-nitroanisole²⁰⁰ (Schéma 77). Ils obtiennent un ratio C₃/C₂ de 4/1 et un rendement de 75%.

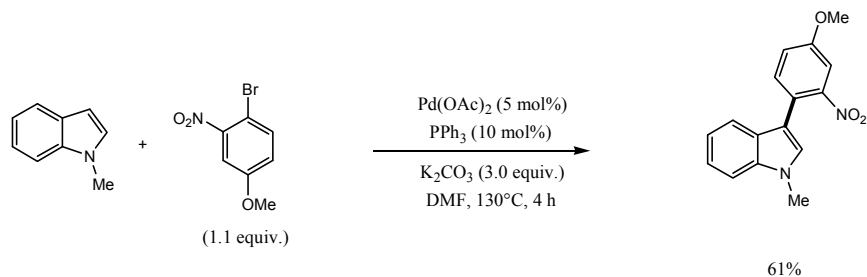


Schéma 77 : Conditions réactionnelles : $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), PPh_3 (10 mol%), K_2CO_3 (3.0 équiv.), DMF, 130°C, 4 h

Récemment Fagnou et al ont décrit le couplage oxydant de N-acétylindoles avec un système catalytique composé de sels de Pd(II) et de Cu(II)²⁰¹. Les conditions optimales sont trouvées en utilisant 10 mol % de Pd(TFA)₂, une quantité stoechiométrique d'acétate de cuivre (3.0 équivalents) et des quantités catalytiques de 3-nitropyridine et pivalate de césium sous irradiations micro-ondes. Dans ces conditions les auteurs décrivent la synthèse de nombreux C₃-aryl-indoles avec un bon rapport C₃/C₂ (11.2/1) (Figure 38):

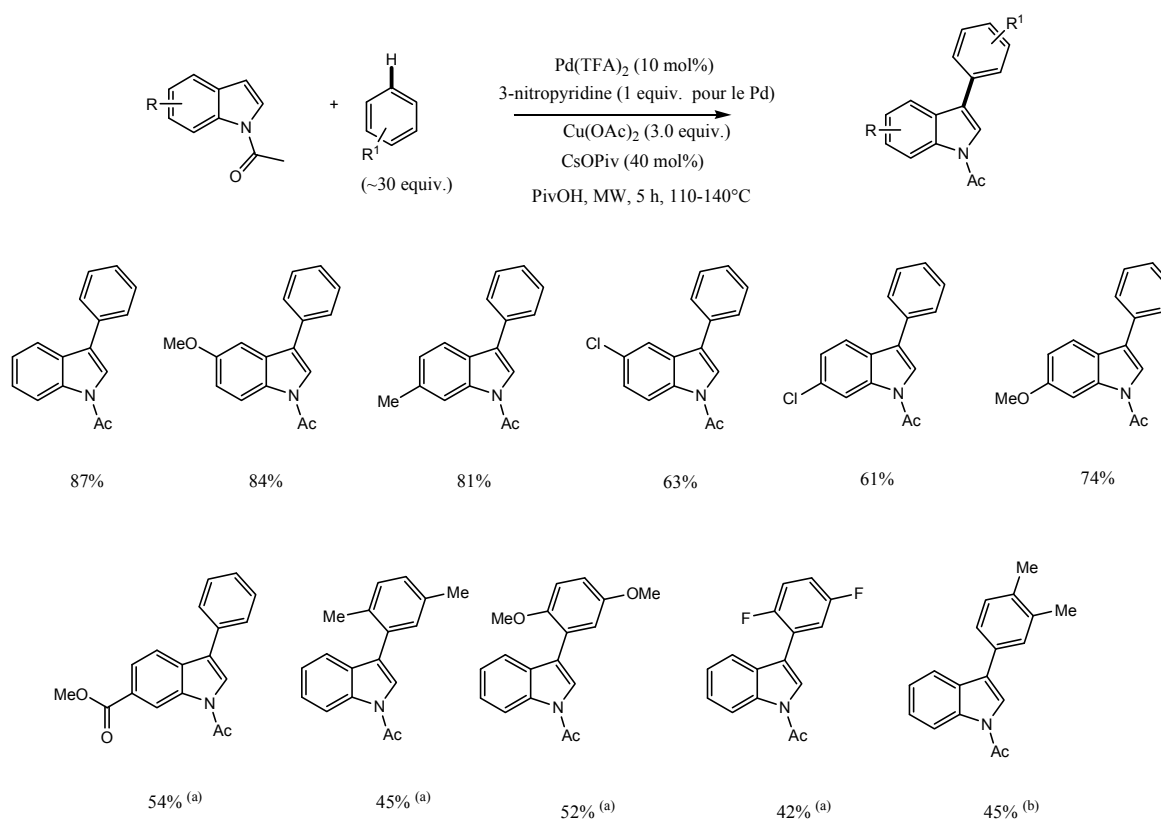


Figure 38 : synthèse d'indoles sélective en position C₃ par couplage oxydante cuivre-catalysé. Conditions réactionnelles : Pd(TFA)₂ (10 mol%), 3-nitropyridine (1 eq. pour le Pd), Cu(OAc)₂ (3.0 equiv.), CsOPiv (40 mol%), PivOH, MW, 5 h, 110-140°C. a) Pd(TFA)₂ (20 mol%) ; b) Pd(acac)₂ (10 mol%)

Des méthodologies basées sur la catalyse au cuivre ont aussi été décrites. En 1988 Barton et ses collaborateurs²⁰² proposent la première C₃-arylation cuprocatalysée en utilisant le Ph₃Ba(OTf)₂. Le rôle du cuivre n'est pas bien défini car l'arylation du NH-indole s'obtient aussi en absence de cuivre pour donner un rendement de 41%. Toutefois un rendement de 50% est obtenu lors de l'ajout de 1 mol % de Cu(0).

En 2008 Gaunt et al²⁰³ décrivent une arylation d'indoles cuprocatalysée avec des sels symétriques et asymétriques d'aryliodonium. Cette arylation dépend de la nature du groupe protecteur sur l'atome d'azote. Le N-méthylindole et le (NH)-indole donnent une C₃-arylation en

présence d'un système $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{dtbpy}$ tandis que dans des conditions similaires le N-acétylindole donne le produit C_2 . Cette stratégie est applicable à une large variété d'indoles ayant des groupements soit électrodonneurs, soit électroattracteurs, avec de rendements moyens à élevés (63-85%) (Schéma 78 équation 1). Dans le cas de sels asymétriques les rendements sont satisfaisants (65-86%) sauf pour les hétéroaromatiques où 25 mol% de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ sont nécessaires dans le cas de la 2-bromopyridine pour atteindre un rendement de 38% (Schéma 78 équation 2).

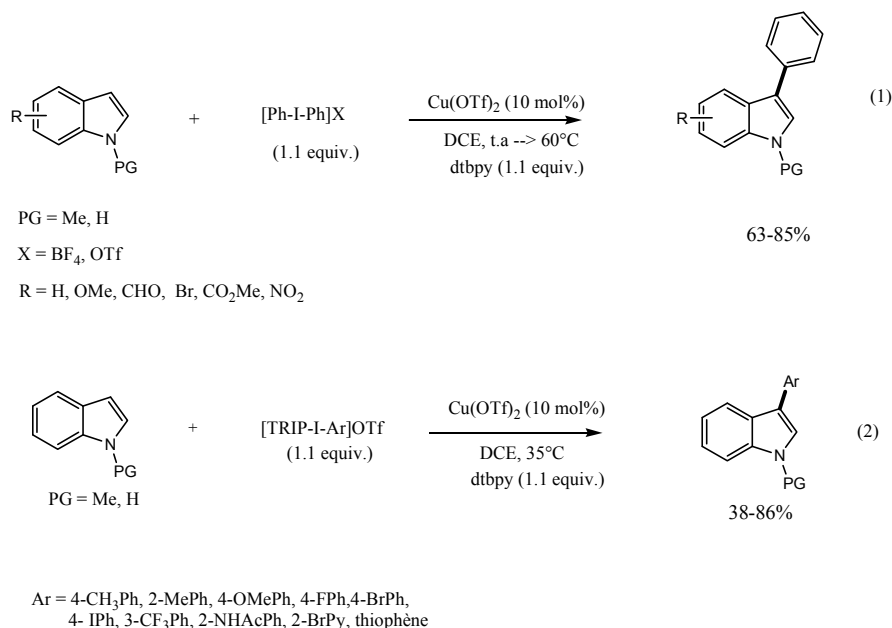


Schéma 78 : Conditions réactionnelles : équation 1 : $[\text{Ph-I-Ph}]\text{X}$ (1.1 equiv.), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), DCE, t.a \rightarrow 60°C, dtbpy (1.1 equiv.) ; équation 2 : $[\text{TRIP-I-Ar}]\text{OTf}$ (1.1 equiv.), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), DCE, 35°C, dtbpy (1.1 equiv.)

En 2006, Itami et ses collaborateurs²⁰⁴ ont décrit l'utilisation d'un complexe de rhodium dans l'arylation du N-méthylindole. Toutefois, bien que cette procédure soit très sélective envers les hétérocycles tels que le thiophène ou le furane, elle montre une faible sélectivité envers le produit C_3 ($\text{C}_3/\text{C}_2 = 2.4/1$) dans le cas du N-méthylindole (Schéma 79).

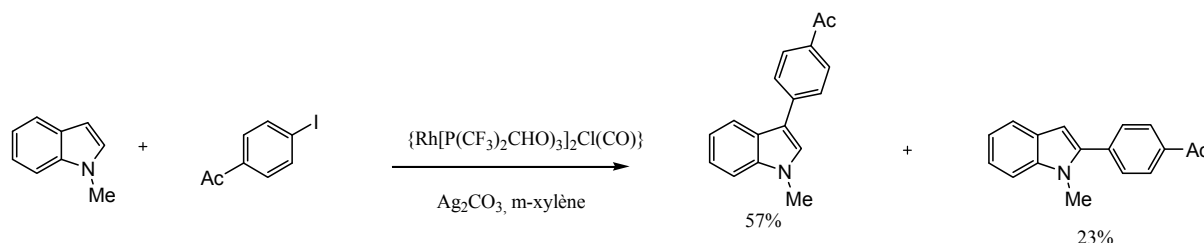


Schéma 79 : Conditions réactionnelles : $\{\text{Rh}[\text{P}(\text{CF}_3)_2\text{CHO}]_3\}_2\text{Cl}(\text{CO})$ (12 μmol), Ag_2CO_3 (0.41 mmol), m-xylène, 150 °C for 12 h

L'arylation en C₂ ou C₃ est un domaine en pleine expansion. Les travaux sur l'activation C-H ont donné une impulsion à cette recherche et à notre avis le développement futur des procédures catalytiques appliquées à l'arylation sélective du noyau indolique sera focalisée vers la catalyse hétérogène, plus attrayante pour l'industrie. Dans la suite de cette thèse, nous discuterons de la première procédure palladocatalysée hétérogène dans ce domaine qui a fait l'objet de nos travaux.

Chapitre II : Resultats et Discussions

2.1 Vinylation d'halogénures d'aryles

Les composés vinylaromatiques poly-fonctionnalisés (i.e. dérivés du styrène substitués) sont des molécules de départ très importantes pour la synthèse de nombreux polymères et copolymères ou de molécules bioactives^{129,205}. Toutefois peu sont commercialement disponibles ce qui a engendré la publication de nombreuses procédures de synthèse de dérivés du styrène. A notre connaissance toutes (excepté une procédure utilisant des vinylstanniques) utilisent des catalyseurs homogènes au palladium^{206,39}. Ceci implique une difficulté de séparation du système catalytique du milieu réactionnel et une possible contamination des produits par le palladium ou le ligand souvent avec des taux trop élevés pour des produits ayant des applications biologiques. Ce problème peut être évité par l'utilisation d'un catalyseur hétérogène dont l'avantage le plus important est sa séparation aisée du milieu réactionnel et sa réutilisation.

Cette thèse étant focalisée sur la synthèse de molécules bioactives hétérocycliques par catalyse hétérogène au palladium en utilisant comme outil la réaction de Heck entre un halogénure d'aryle et un dérivé du styrène, et compte-tenu de la difficulté à trouver commercialement des styrènes fonctionnalisés, nous avons décidé de mettre en œuvre une stratégie de vinylation hétérogène. Cette stratégie fournira des substrats de départ pour la synthèse de stilbènes et bibenzyles, précurseurs des macrocycles bis(bibenzyliques) qui constituent l'objectif final de nos travaux.

2.1.1 Etude Initiale

Nous avons commencé notre étude sur la vinylation en phase hétérogène par la mise au point des conditions réactionnelles en choisissant comme réaction modèle le couplage entre le 2-iodotoluène et le vinyltrifluoroborate de potassium (Schéma 80).

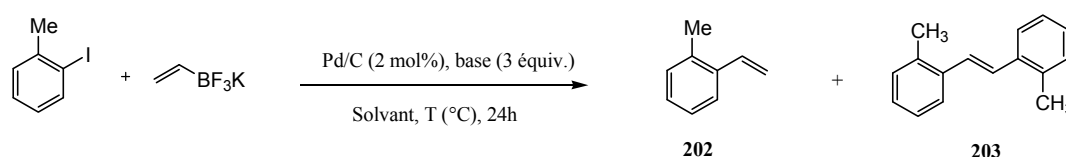


Schéma 80

Nous avons appliqué les conditions décrites par Molander²⁰ (Cs_2CO_3 , THF/ H_2O = 9/1, 85°C) en utilisant 2 mol% de Pd/C (Aldrich, 5% massique de palladium) comme catalyseur. Le 2-vinyltoluène est obtenu, la conversion du 2-iodotoluène est de 77% et la sélectivité de la réaction est plutôt mauvaise (62%), la formation du produit de Heck symétrique **203** étant observée (Tableau 7, entrée 1).

Etant donné que le carbonate de césium est un produit coûteux et toxique nous avons décidé de le remplacer par des bases habituellement employées dans les réactions de couplage C-C telles que $\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ou Na_2CO_3 . De plus, compte tenu qu'avec des halogénures d'aryles moins réactifs un incrément de la température de réaction est nécessaire pour améliorer la vitesse de réaction, le NMP, un solvant utilisé dans certains procédés industriels, est choisi à la place du THF.

Dans ces conditions, les conversions observées sont plus faibles que celles précédemment obtenues dans les conditions de Molander tandis que la sélectivité est totale envers le produit de vinylation (Tableau 7, entrées 2 et 4). Un mélange NMP/ H_2O 1/1 conduit à une conversion presque totale et une bonne sélectivité aussi bien en présence d'acétate, ou de carbonate de sodium (Tableau 7, entrées 3,5). Ces résultats sont en accord avec des études décrites par Koehler et ses collaborateurs²⁰⁷ et Sun et al.²⁰⁸ à propos de la réaction entre les halogénures d'aryles et des acides boroniques catalysée par le Pd/C.

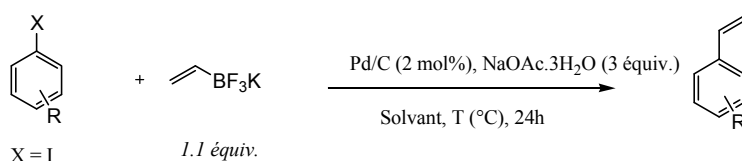
Tableau 7 : optimisation de la vinylation du 2-iodotoluène par le vinyltrifluoroborate de potassium.

Entrée	Base	T (°C)	Solvant	Conversion (Sélectivité) (%)
1	Cs_2CO_3	85	THF/ H_2O 9/1	77 (62)
2	$\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	100	NMP	40 (100)
3	$\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	100	NMP/ H_2O 1/1	90 (88)
4	Na_2CO_3	100	NMP	55 (100)
5	Na_2CO_3	100	NMP/ H_2O 1/1	88 (84)

Conditions réactionnelles : 1 mmol d'halogénure d'aryle, 1.1 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 2 mol% de Pd/C, 3.0 mmol de base, 1 mL de NMP. Les conversions sont basées sur l'halogénure d'aryle résiduel. Le biphenyle a été employé comme standard interne. Les sélectivités sont données entre parenthèses.

Suite à ces résultats encourageants, nous avons évalué la tolérance de cette méthodologie envers différents groupes fonctionnels présents sur l'halogénure d'aryle (Tableau 8). Des conversions moyennes à élevées (58-97%) envers les styrènes attendus ont été observées dans presque tous les cas.

Tableau 8 : vinylation d'iodures d'aryles par le vinyltrifluoroborate de potassium



Entrée	Halogénure d'aryle	Conversion ^(a) (%)		Rendement GC ^(b) (%)	
		NMP	NMP/H ₂ O (1/1)	NMP	NMP/H ₂ O (1/1)
1		40	90	40	79
2		75	100	75	100[73]
3		85	-	85[67]	-
4		72	-	72[60]	-
5		97 ^(c)	-	90 ^(c)	-
6		58	95	58	75[69]

Conditions réactionnelles : 1 mmol d'halogénure d'aryle, 1.1 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 2 mol% de Pd/C, 3.0 mmol de AcONa.3H₂O, 1 mL de NMP, 100 °C. (a) : Les conversions sont basées sur l'halogénure d'aryle résiduel. (b) : Les rendements isolés sont donnés entre crochets. Le biphenyle a été employé comme standard interne. (c) : température de la réaction 80 °C.

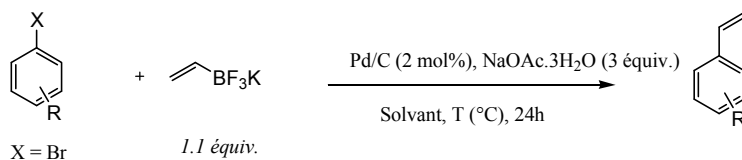
On soulignera que la nature du groupement en position *ortho* sur l'halogénure d'aryle n'a pas d'influence sur la conversion : une conversion de 75% a été observée dans le cas d'un groupe électroattracteur (NO₂) tandis qu'avec un groupement électrodonneur (OBn) la conversion est de 72% (Tableau 8, entrées 2 et 4). Les groupements électroattracteurs en position *para* augmentent la réactivité des iodures d'aryles, dès 80 °C une conversion quasi-totale est observée (Tableau 8, entrée 5).

Contrairement aux résultats décrits dans les publications sur ce type de vinylation^{18,20}, l'*ortho*-iodophénol montre une réactivité élevée et plus importante que le composé alkylé correspondant (Tableau 8, entrées 3-4). Ceci permet d'effectuer la synthèse de vinylphénols sans recourir à des étapes de protection et déprotection du groupe OH, permettant la mise en œuvre de stratégies de

synthèses économiques en atomes.

Nous avons ensuite étudié la réactivité des bromures d'aryle en gardant les mêmes conditions expérimentales. Généralement des conversions inférieures sont observées (Tableau 9).

Tableau 9: vinylation de bromures d'aryles par le vinyltrifluoroborate de potassium.



Entrée	Halogénure d'aryle	Conversion ^(a) (%)		Rendement GC ^(b) (%)	
		NMP	NMP/H ₂ O (1/1)	NMP	NMP/H ₂ O (1/1)
1		53	18	53	18
2		88	-	88	-
3		100	-	100[78]	-
4		46	9	46	9
5		44	-	44	-
6		4	-	4	-
		35 ^(c)	29	28	26
		- ^(d)	40	-	39

Conditions réactionnelles : 1 mmol d'halogénure d'aryle, 1.1 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 2 mol% de Pd/C, 3.0 mmol de AcONa.3H₂O, 1 mL de NMP, 100 °C. (a) : Les conversions sont basées sur l'halogénure d'aryle résiduel. (b) : Les rendements isolés sont donnés entre crochets. Le biphenyle a été employé comme standard interne. (c) : température de la réaction 140°C. (d) : température de la réaction 140°C, 5 ml de NMP.

Comme attendu, le 4-bromonitrobenzène et le 3-bromonitrobenzène ayant un groupement fortement électroattracteur donnent des conversions élevées dans le NMP (Tableau 9 entrées 2-3). Toutefois une faible conversion est observée en présence du 2-bromonitrobenzène (53%, Tableau 9, entrée 1) probablement à cause d'une addition oxydante plus lente. D'autres substituants électroattracteurs en

position *para* (CN, COCH₃) sur le bromure d'aryle donnent de plus faibles conversions (respectivement 46% et 44%) (Tableau 9, entrées 4-5). Ces conversions similaires, bien que le groupe nitrile soit plus électroattracteur que le groupe acétyl, peuvent être expliquées par une possible complexation des espèces palladées actives par le groupe nitrile.

Les bromures d'aryles ayant des groupes électrodonneurs donnent cependant de faibles conversions, même à une température de 140°C (Tableau 9, entrée 6). Dans ces cas, le produit de déshalogénéation (benzyloxybenzène) est détecté avec des taux compris entre 6% et 19%.

L'utilisation du mélange NMP/H₂O 1/1 à la place du NMP inhibe la réaction et aucune conversion est observée dans certains cas. Ceci contraste avec les résultats observés avec les dérivés iodés, le 4-iodoanisole et le 2-iodonitrobenzène. Le rôle de l'eau dans cette méthodologie n'est donc pas encore totalement établi.

Après avoir établi la différence de réactivité entre les iodures et les bromures d'aryles nous avons évalué la sélectivité iode/brome dans la vinylation du 4-bromoiodobenzène (Schéma 81). Une sélectivité totale envers le 4-vinylbromobenzène est obtenue à 100°C.

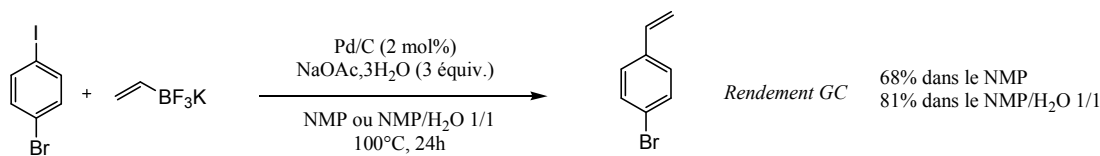


Schéma 81

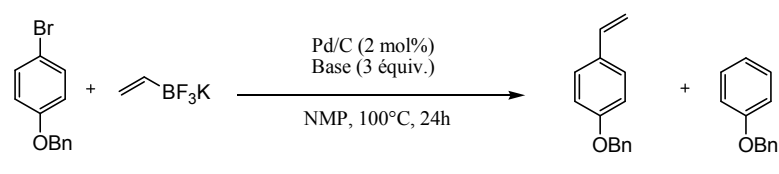
Le rendement obtenu dans le mélange NMP/H₂O 1/1 est plus élevé que dans le NMP (81% et 68% respectivement) et le styrène attendu est isolé avec un rendement de seulement 58% en grande partie en raison de sa volatilité. On soulignera que la synthèse d'halostyrènes n'est à priori pas possible avec les conditions décrites par Molander^{18,20} où les iodures et les bromures d'aryles montrent une réactivité similaire. A ce jour, la seule méthode possible est celle utilisant les conditions proposées par Genet et ses collaborateurs^{16,14} (i.e. sels d'aryldiazoniums).

2.1.2. Optimisation de la vinylation des bromures d'aryles

Afin de poursuivre nos études sur la vinylation hétérogène palladocatalysée nous avons

optimisé les conditions réactionnelles appliquées aux bromures d'aryles en partant de la réaction entre le 4-bromobenzoyloxybenzène et le vinyltrifluoroborate de potassium comme modèle. Le premier paramètre évalué a été l'influence de la base. Plusieurs bases ont été testées en présence de 2 mol% de Pd/C (Aldrich, type Degussa E101 NE/W, 5% humide en masse de palladium, 52% d'H₂O) (Tableau 10).

Tableau 10 : influence de la base pour la vinylation du 4-benzyloxybromobenzène.



Entrée	Base (3.0 mmol)	Conversion ^(a) (%)	Sélectivité 141/142 ^(a) (%)
1	NaOAc.3H ₂ O	5	83
2	NaOAc	35	98
3	NaOAc.3H ₂ O/Et ₃ N ^(b)	25	31
4	Na ₂ CO ₃	13	86
5	K ₂ CO ₃	31	94
6	Cs ₂ CO ₃	13	>99
7	KOH	61	83
8	K ₃ PO ₄ .H ₂ O	58	96

Conditions réactionnelles : 1 mmol de 4-benzyloxybromobenzène, 1.1 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 2 mol% de Pd/C, 3.0 mmol de base, 1 mL de NMP, 100 °C. (a) : Les conversions sont basées sur l'halogénure d'aryle résiduel ; les sélectivités ont été déterminées par GC (b) : Et₃N (3.0 équiv.) a été ajoutée comme co-base.

Les résultats montrent que les bases carbonatées tels que Na₂CO₃, K₂CO₃ et Cs₂CO₃ donnent de faibles conversions (13-31%) (Tableau 10, entrées 4-6). Toutefois la sélectivité envers le produit vinylé augmente avec la taille du cation jusqu'à avoir une sélectivité totale avec le césium. L'acétate de sodium anhydre donne une conversion beaucoup plus élevée que l'analogue trihydraté (35% contre 5%, entrées 2 et 1). La présence d'une grande quantité d'eau inhibe donc cette réaction. L'ajout de triéthylamine n'améliore pas la conversion. Au contraire dans ce cas il y a une forte perte de sélectivité (31%) en faveur du produit de déhalogénéation **142**. Ceci est probablement dû à la formation in situ d'hydrure de palladium grâce à l'activation de la triéthylamine sur les espèces de palladium (0) en solution^{93,209}. Des conversions encourageantes (environ 60%) ont été obtenues en employant soit l'hydroxyde de potassium, soit K₃PO₄.H₂O (entrées 7-8). Toutefois avec la potasse une quantité non négligeable de produit déhalogéné est observée, c'est pourquoi le phosphate de potassium monohydrate a été choisi pour la suite de nos études.

Le deuxième paramètre pris en considération est le solvant (Tableau 11) :

Tableau 11: influence du solvant pour la vinylation du 4-benzyloxybromobenzène

Entrée	Solvant	Conversion ^(a) (%)	Sélectivité 141/142 ^(a) (%)
1	<i>n</i> -PrOH	22	93
2	1,4-dioxane	3	92
3	DMF	47	91
4	DMA	42	96
5	NMP	58	96
6	NMP/H ₂ O 9/1	25	>99
7	NMP/H ₂ O 1/1 ^(b)	34	84

Conditions réactionnelles : 1 mmol de 4-benzyloxybromobenzène, 1.1 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 2 mol% de Pd/C, 3.0 mmol de K₃PO₄.H₂O, 1 mL de solvant, 100 °C. (a) : Les conversions sont basées sur l'halogénure d'aryle résiduel; les sélectivités ont été déterminées par GC. (b) : réaction effectuée à 140°C.

Les solvants tels que le propan-1-ol ou le dioxane, habituellement employés dans ce type de couplage de Suzuki, donnent des taux de conversions faibles (22% et 3% respectivement) (Tableau 11, entrées 1-2), tandis que dans le DMF ou le DMA, des solvants très polaires, des conversions modérées sont observées (Tableau 11, entrées 3-4). Le meilleur résultat a été obtenu dans le NMP (Tableau 11, entrée 5). L'ajout d'une quantité d'eau cause une forte perte de conversion comme cela a été observé précédemment (Tableau 11, entrées 6 et 7 versus entrée 5). Le NMP a donc été conservé comme solvant afin de poursuivre l'optimisation concernant l'influence du catalyseur hétérogène.

Différents catalyseurs hétérogènes au palladium, commerciaux ou préparés dans notre laboratoire, ont été testés (Tableau 12).

Les deux catalyseurs commerciaux employés sont : le palladium supporté sur charbon Degussa de type E101 NE/W provenant de la société Aldrich (Pd/C_{ALD}) à 5% humide en masse de palladium et une quantité d'eau de 52%, et le palladium sur charbon de type E105 CA/W disponible chez la société EVONIK (Pd/C_{EVO}) à 10% sec en masse de palladium et une quantité d'eau de 55%. Le Pd/C_{ALD} présente un bas degré de réduction et une forte quantité d'eau, le Pd/C_{EVO}, décrit par Koehler et al.^{93,207}, montre un taux de dispersion élevé du palladium (36%), un degré de réduction encore plus bas (aucune espèce de palladium (0) n'a été observée par des analyses TPR), et une quantité d'eau élevée (55%).

En ce qui concerne les deux catalyseurs préparés au laboratoire, il s'agit d'hydroxyde de palladium supporté sur silice ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{SiO}_2$) à 10% en masse de palladium, préparé selon la procédure de Pearlman par précipitation de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ à partir d'une solution aqueuse de PdCl_2 traitée avec une base en présence du support²¹⁰ (Silice aerosil 200 de Degussa) et de $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]/\text{NaY}$ à 1% en masse de palladium préparé par échange ionique entre la zéolithe NaY et une solution aqueuse 0.1M de $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}, 2\text{Cl}^-$ ²¹¹.

Tableau 12: influence de la nature du catalyseur pour la vinylation du 4-benzyloxybromobenzène

Entrée	Catalyseur	Conversion (%) ^(a)	Sélectivité 141/142 ^(a) (%)
1	Pd/C _{ALD}	58	96
2	Pd/C _{EVO}	66	98
3	Pd(OH) ₂ /SiO ₂	57	97
4	$[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]/\text{NaY}$	54	98

Conditions réactionnelles : 1 mmol de 4-benzyloxybromobenzène, 1.1 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 2 mol% de catalyseur au Pd, 3.0 mmol de $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1 mL de NMP, 100 °C. (a) : Les conversions sont basées sur l'halogénure d'aryle résiduel ; les sélectivités ont été déterminées par GC.

Le tableau montre que le catalyseur n'a pas une grande influence sur la réaction, les conversions étant similaires (55-66%) et les sélectivités élevées dans tous les cas. Toutefois le Pd/C_{EVO} est le catalyseur qui donne le meilleur résultat.

Une fois établi le système catalytique (Pd/C_{EVO}, NMP, $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) nous avons étudié l'influence du rapport substrat/catalyseur pour la vinylation du 4-benzyloxybromobenzène. Ainsi la réaction a été réalisée à des rapports substrat/catalyseur variant de 20/1 (5 mol%) à 5000/1 (0.02 mol%) (Figure 39).

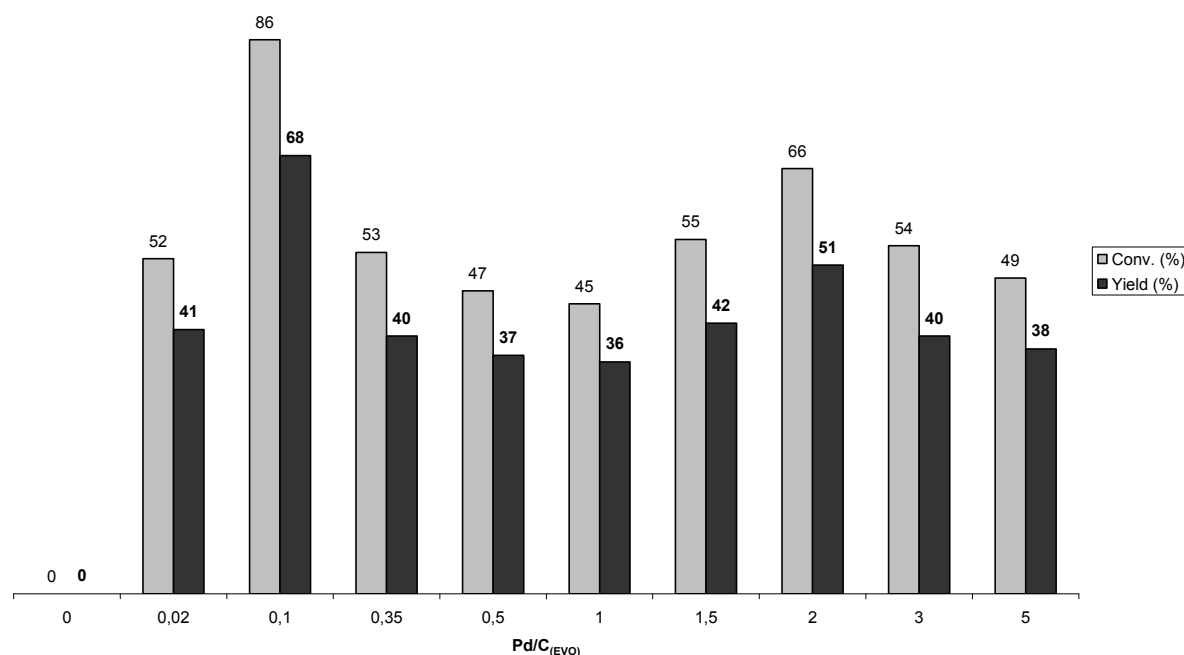


Figure 39 : Conversion et rendement en fonction du rapport substrat/catalyseur employé.

Le meilleur rendement (68%) a été obtenu en présence d'une très faible quantité de catalyseur (0.1 mol%). En augmentant la charge en palladium, nous observons une perte de rendement. Dans l'intervalle compris entre 0.35 mol% et 5 mol%, peu de variations du rendement ont été observées (environ 40%) avec un maximum de conversion lors de l'utilisation de 2 mol% de Pd/C_{EVO}. Ce résultat est similaire à celui obtenu avec seulement 0.02 mol % de catalyseur. Ce phénomène a été expliqué dans la littérature par De Vries et al.²¹² pour l'emploi de catalyseurs homogènes ou de nanoparticules de palladium solubles. Les auteurs ont montré que la réaction de Heck avec des bromures d'aryles, catalysée par des espèces de palladium en absence de ligand n'est possible qu'avec des quantités de catalyseur comprises entre 0.01-0.1 mol%²¹³. De Vries et ses collaborateurs ont aussi étendu cette étude à la réaction de Suzuki²¹⁴. Cette quantité minimale de palladium nécessaire à réaliser la réaction est aussi appelée « quantité homéopathique de palladium ». Ils expliquent ce phénomène par le fait que le palladium lors de sa réduction en palladium (0) forme des nanoclusters. Ces nanoclusters donnent, par agrégation, du palladium noir inactif à fortes concentrations en palladium. A faibles concentrations de palladium, l'addition oxydante du bromure d'aryle peut rivaliser avec cette agrégation. D'autres auteurs ont confirmé ces résultats^{215,216}. Notre système catalytique (Pd/C_{EVO}) est proche de ceux décrits par ces auteurs en raison du phénomène observé de lixiviation (Voir chapitre 2, paragraphe 2.1.3, page 105)

Enfin la dernière phase de l'optimisation a consisté à évaluer l'influence de la température et de la concentration du substrat dans le milieu réactionnel (Tableau 13).

Tableau 13: influence de la température et de la concentration du substrat pour la vinylation du 4-benzyloxybromobenzène

Entrée	Température (°C)	Concentration (mol/L)	Conversion (%) ^(a)	Sélectivité 141/142 (%) ^(a)
1	80	1.0	3	>99
2	120	1.0	46	>99
3	140	1.0	31	89
4	100	0.5	66	>99
5	100	1.0	86	>99
6	100	1.25	69	>99

Conditions réactionnelles : 1 mmol de 4-benzyloxybromobenzène, 1.1 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 2 mol% de Pd/C_{EVO}, 3.0 mmol de K₃PO₄·H₂O, 0.8-2 mL de NMP, 80-140 °C. (a) : Les conversions sont basées sur l'halogénure d'aryle résiduel ; les sélectivités ont été déterminées par GC.

A des températures inférieures ou supérieures à 100°C une forte perte de conversion est observée (3% à 80°C et 46% à 120°C respectivement). De plus à 140°C la chute de conversion (31%) est associée à une perte de sélectivité envers le produit désiré **141** probablement due au fait qu'à cette température les espèces de palladium en solution précipitent pour donner du palladium noir favorisant la déhalogénéation¹¹⁹. Concernant la concentration du substrat en solution, dans des conditions plus diluées (0.5 M) que celles de référence (1 mol/L) la conversion observée est inférieure (66% contre 86%, entrées 4-5). En augmentant la concentration du 4-benzyloxybromobenzène à 1.25M (entrée 6) la conversion diminue aussi. Mais à cette concentration la viscosité élevée de la solution limite l'agitation du système qui n'est plus assez efficace pour bien disperser le catalyseur dans le milieu.

Une conversion totale est obtenue en présence de 1.5 équivalents de vinyltrifluoroborate de potassium dans les conditions ainsi optimisées. Celles-ci sont appliquées à la vinylation de bromures et iodures d'aryles désactivés. Le 3-benzyloxybromobenzène et le 4-benzyloxybromobenzène donnent des conversions totales et les styrènes correspondants sont isolés avec des rendements satisfaisants (environ 60%). Par contre une faible conversion (28%) est observée avec le 2-benzyloxybromobenzène. Pour vérifier si ceci est un problème dû à l'encombrement stérique, le 2-méthoxybromobenzène est employé mais la conversion résultante est encore plus faible (16%). Ces résultats sont en accord avec la littérature^{217,218}, où une réactivité plus faible des halogénures d'aryles substitués en position *ortho* est observée dans certaines réactions de couplages C-C.

Les halogénures d'aryles ayant deux groupes alkoxy (OMe ou OBn) en position *méta/méta* ou *méta/para* donnent des conversions totales et des rendements isolés en styrènes correspondants de 57% pour le 1,2-dibenzoyloxy-4-vinylbenzène et de 68% pour le 1,3-diméthoxy-5-vinylbenzène. Les halogénures d'aryles avec des fonctions hydroxyles libres montrent une réactivité intéressante dans ces conditions, bien que faible (31% dans le cas du 4-méthoxy-2-bromophénol). L'utilisation de 1 mol% de Pd/C_{EVO} est nécessaire pour atteindre une conversion raisonnable (70%) (Figure 40).

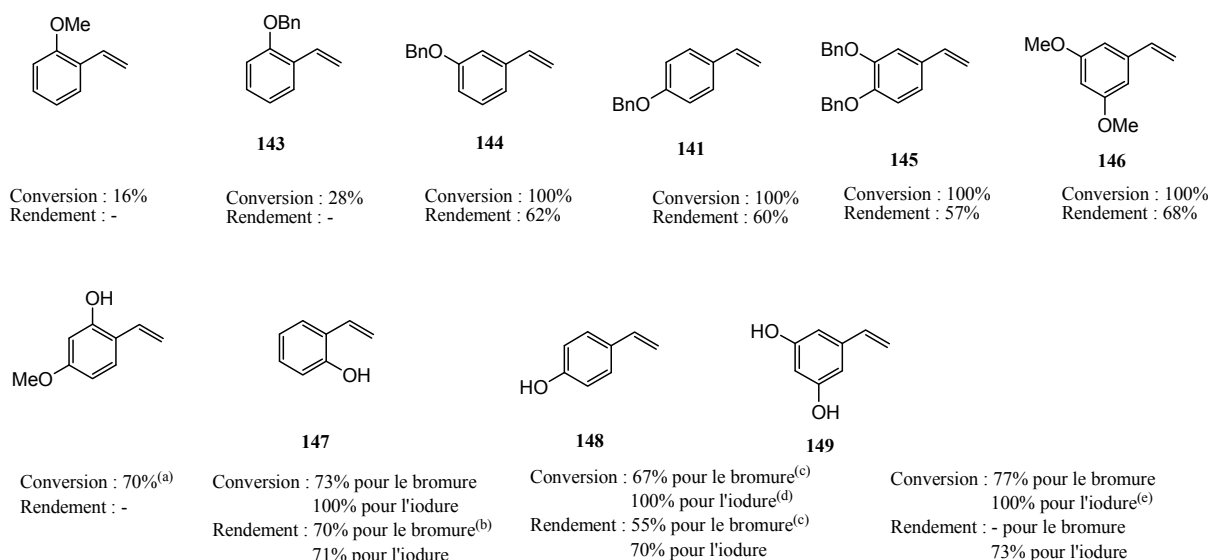


Figure 40 : Conditions réactionnelles : 1 mmol d'halogénure d'aryle, 1.5 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 0.1 mol% (ou 1.0 mol% pour les phénols libres) de Pd/C_{EVO}, 3.0 mmol de K₃PO₄.H₂O, 1 mL de NMP, 100 °C. (a) : conversion obtenue avec 1.0 mol% de Pd/C_{EVO} (31% avec 0.1 mol% de Pd/C_{EVO}). (b): isolé avec 17% de substrat de départ. (c): isolé avec 23% de substrat de départ. (d): temps de réaction = 2h. (e): temps de réaction = 4h

Dans ces conditions, les 2- et le 4-bromophénols donnent les mêmes résultats, alors que de manière surprenante, leurs dérivés alkylés montrent des réactivités opposées. Les dérivés *ortho* suivent l'ordre de réactivité OH > OBn ~ OMe tandis que les dérivés *para* montrent une réactivité inverse : OBn > OH. Ces résultats semblent indiquer que le phénolate généré in situ se complexe à l'atome de bore du vinyltrifluoroborate²¹⁹. Ceci implique que pour les dérivés *ortho* les sites de réactions sont proches facilitant l'étape de transmétallation et l'ordre de réactivité est probablement dû au fait que pour les dérivés alkylés (OBn, OMe) cette étape est plus lente car la formation du phénolate/borate n'est pas possible. Pour les dérivés *para*, cependant, l'ordre de réactivité est inversé suite à la formation d'un phénolate qui désactive plus le cycle aromatique que le groupe benzyloxy. (Figure 41). Toutefois en utilisant les iodures d'aryles, plus réactifs, des conversions totales sont observées après seulement quelques heures (2-4h) et les styrènes correspondants sont isolés avec de bons rendements (environ 70%).

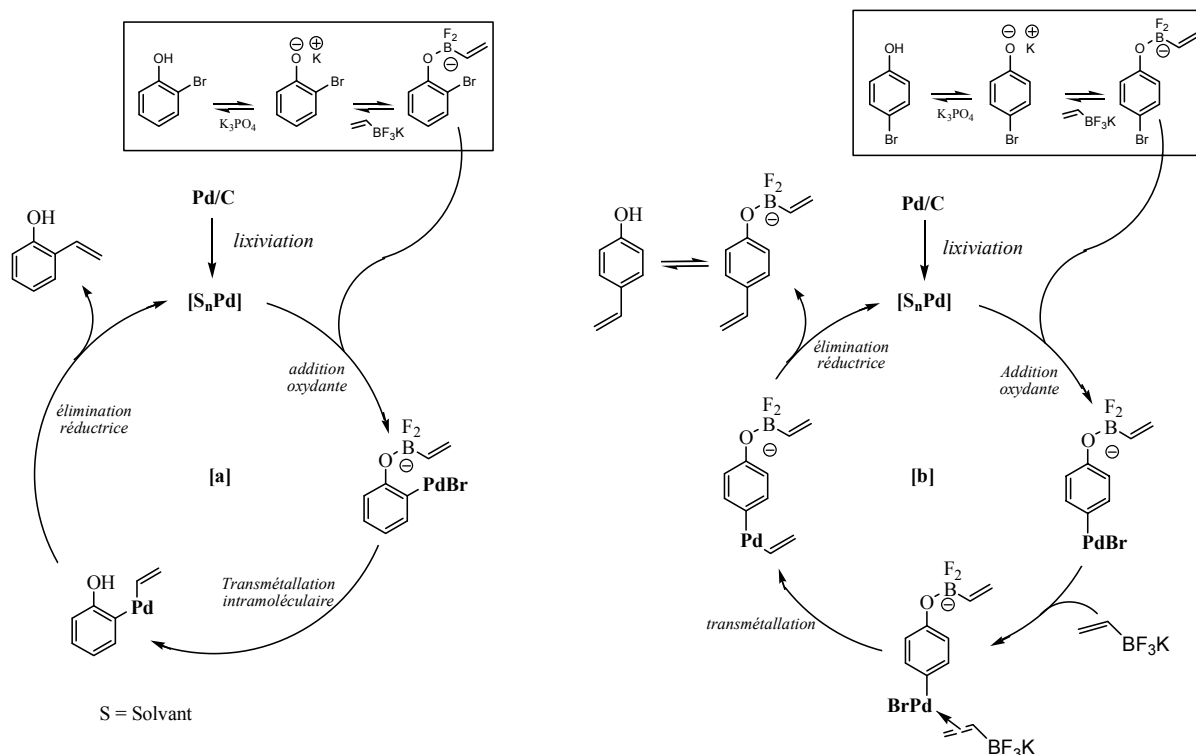


Figure 41 : mécanismes de réactions proposés pour les différences de réactivité observées pour le 2- et le 4 bromophénol comparés aux dérivés alkylés.

Ce système catalytique hétérogène optimisé a été appliqué à des bromures d'hétéroaryles tels que des dérivés de pyridine, du thiophène, ou encore de l'aniline (Figure 42).

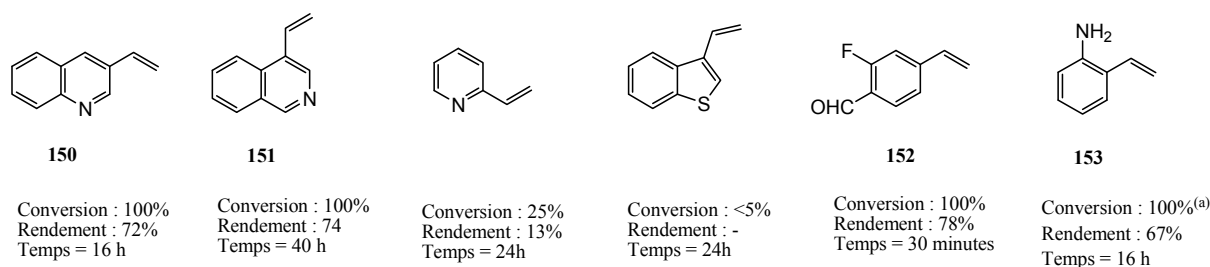


Figure 42 : Conditions réactionnelles : 1 mmol d'halogénure d'aryle, 1.5 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 0.1 mol% (ou 1.0 mol% pour les phénols) de Pd/C_{EVO}, 3.0 mmol de K₃PO₄·H₂O, 1 mL de NMP, 100 °C. (a) : conversion obtenue avec 1.0 mol% de Pd/C_{EVO}.

Des conversions totales et de bons rendements isolés (72% et 74% respectivement) ont été obtenus pour la 3-bromoquinoléine et la 4-bromoisoquinoline. Cette dernière nécessite un temps réactionnel plus long (40h) pour atteindre une conversion totale. Cependant la 2-bromopyridine,

décrite en littérature comme un substrat très réactif en couplage C-C,²²⁰⁻²²² donne dans nos conditions réactionnelles un mauvais taux de conversion (25%)²²³. Une conversion encore plus faible est observée en présence du 3-bromobenzothiophène (<5%).

Au contraire la 2-iodoaniline donne une conversion totale avec un rendement isolé en styrène correspondant de 67%. Cependant le temps de réaction est beaucoup plus long que pour le 2-iodophénol (16h contre 2h). Ceci supporte clairement l'hypothèse de la formation d'un phénolate coordonné à l'atome de bore dans les cas du 2-bromophénol accélérant ainsi la vitesse de la réaction (Figure 41).

Enfin, le 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde, substrat ayant des groupements électroattracteurs, est totalement transformé pour donner le styrène correspondant en seulement 30 minutes. Un rendement isolé de 58% est obtenu.

2.1.3. Etude du mécanisme et du recyclage

Lors de l'utilisation d'un catalyseur hétérogène au palladium il faut toujours prendre en considération la formation des espèces de palladium solubles responsables d'un mécanisme « quasi-homogène ».

C'est pourquoi après avoir démontré l'efficacité de ce système catalytique hétérogène (0.1-1 mol% de Pd/C_{EVO}, 3.0 équivalent de K₃PO₄.H₂O, NMP [1M]) dans la vinylation des halogénures d'aryles par couplage de Suzuki avec le vinyltrifluoroborate de potassium, nous nous sommes intéressés à la problématique de la recherche du palladium en solution.

La recherche de la dissolution du palladium dans le milieu réactionnel a été effectuée en utilisant la méthodologie de la filtration à chaud sur les réactions modèles de vinylation des 4-bromonitrobenzène et 4-benzyloxybromobenzène dans des conditions légèrement différentes. La technique de la filtration à chaud est la suivante : après un temps de réaction correspondant à une conversion comprise entre 10-40% le milieu réactionnel est filtré sur Celite et le filtrat est traité de la même manière que le milieu réactionnel initial. L'évolution de la conversion est suivie par GC et est comparée à celle d'une réaction dans les conditions standard, c'est-à-dire en présence du catalyseur hétérogène. Pour le 4-bromonitrobenzène le Pd/C_{ALD} est employé et la réaction est arrêtée à 40% de conversion. Pour le 4-benzyloxybromobenzène on utilise le Pd/C_{EVO} et la réaction est arrêtée après 7% de conversion.

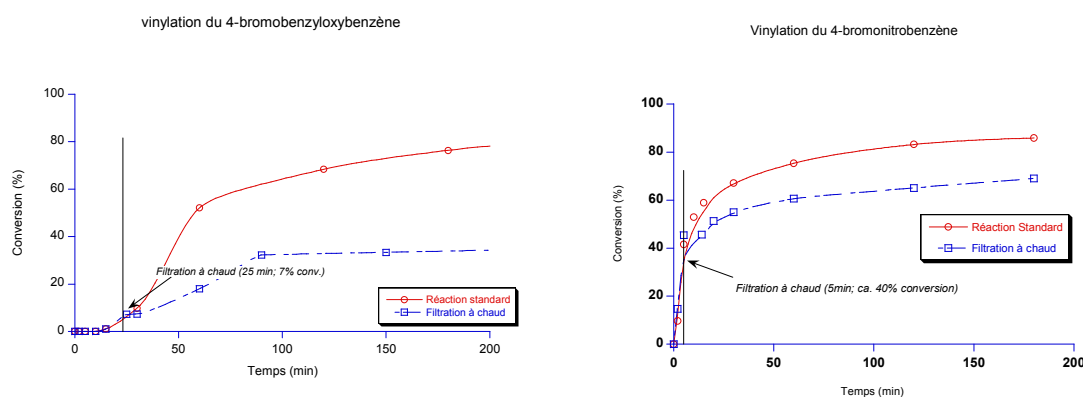


Figure 43 : études de dissolution du palladium de la surface du support par la filtration à chaud : a) 4-bromobenzyloxybenzène ; b) 4-bromonitrobenzène.

Dans le premier cas, malgré la filtration et donc l'élimination du catalyseur, la conversion du 4-bromonitrobenzène passe de 40% à 70% après 2 heures. De la même manière la conversion du 4-bromobenzyloxybenzène augmente d'environ 25% après 1h (Figure 43).

Ainsi l'activité observée au cours de cette étude est sans aucun doute due à la présence d'espèces de palladium dissoutes en solution et par conséquent à un mécanisme « quasi-homogène ». L'ensemble des processus implique la dissolution du palladium de la surface du support vers la solution pour y réaliser les réactions attendues, puis la redéposition des espèces dissoutes à conversion totale comme cela est démontré séparément par Arai¹¹⁶ et Koehler¹²⁰ pour le couplage de Heck. Cette proposition est confirmée par des analyses ICP-AES du filtrat qui montrent une quantité de 4 ppm de palladium. Ainsi le Pd/C utilisé sert réellement de réservoir de palladium lors de ces réactions.

Des études de recyclage ont été aussi faites soit pour la procédure non optimisée, soit pour celle optimisée. Dans le premier cas le recyclage est évalué pour la vinylation du 4-bromonitrobenzène dans les conditions suivantes : Pd/C (Aldrich, 5% massique de palladium) 2 mol% ; AcONa.3H₂O ; NMP ; 16h.

Après le premier cycle catalytique le milieu réactionnel a été refroidi à température ambiante. Le catalyseur est séparé par centrifugation, lavé avec NMP/H₂O 1/1, puis NMP, et séché à température ambiante pour 24h. Le catalyseur ainsi recyclé est réutilisé dans les mêmes conditions sans aucune régénération. Cette procédure est répétée cinq fois. Aucune perte d'activité n'est observée.

Des études plus détaillées de recyclage ont aussi été faites pour la vinylation du 4-iodophénol dans les conditions optimales (Pd/C_{EVO} 5% massique ; K₃PO₄.H₂O ; NMP), ce substrat

nécessitant 1 mol% de Pd/C_{EVO} pour donner une conversion totale et justifiant cette étude, compte tenu du manque d'intérêt de recycler 0.1 mol% de catalyseur. La procédure utilisée diffère de la précédente. Nous avons opté pour une étude par suivi cinétique qui donne plus d'informations sur l'activité du catalyseur frais et recyclé.

Après un premier cycle catalytique réalisé dans les conditions standard (Pd/C_{EVO} 1 mol% ; K₃PO₄.H₂O ; NMP), du 4-iodophénol, du vinyltrifluoroborate de potassium et du phosphate de potassium sont ajoutés au mélange réactionnel fixant le temps initial d'un nouveau cycle.

Aucune désactivation du catalyseur n'est observée lors de ce second cycle. En effet la vitesse initiale du second cycle (A_{i2}) est de 78 mmol/min/g_{Pd} tandis que celle du premier cycle (A_{i1}) est de 74 mmol/min/g_{Pd}. Cependant on observe une différence en ce qui concerne la conversion. Si 30 minutes ont été nécessaires pour avoir une conversion totale lors du premier cycle, il faut 2 heures pour avoir le même résultat lors du second cycle. Un deuxième recyclage, sans ajout de base (celle-ci étant en large excès après les cycles précédents) est effectué. Une forte perte d'activité est observée ($A_{i3} = 10$ mmol/min/g_{Pd}, conversion de 22% en 2h).

Cette perte d'activité n'est, toutefois, pas due à la désactivation du catalyseur car l'ajout de 3.0 équivalents de base «réactive» le système. Ainsi une vitesse initiale de réaction ($A_{i4} = 88$ mmol/min/g_{Pd}) et une conversion d'environ 80% après 2h, comparable à celle des deux premiers cycles sont mesurées. La différence de conversion observée à chaque recyclage peut être attribuée à une différence de viscosité du mélange réactionnel empêchant une agitation efficace (due à des grandes quantités de base et de produit présentes dans le milieu réactionnel) pour des réactions « hétérogènes » (Figure 44) et à une perte de catalyseur pendant les différents point de l'étude.

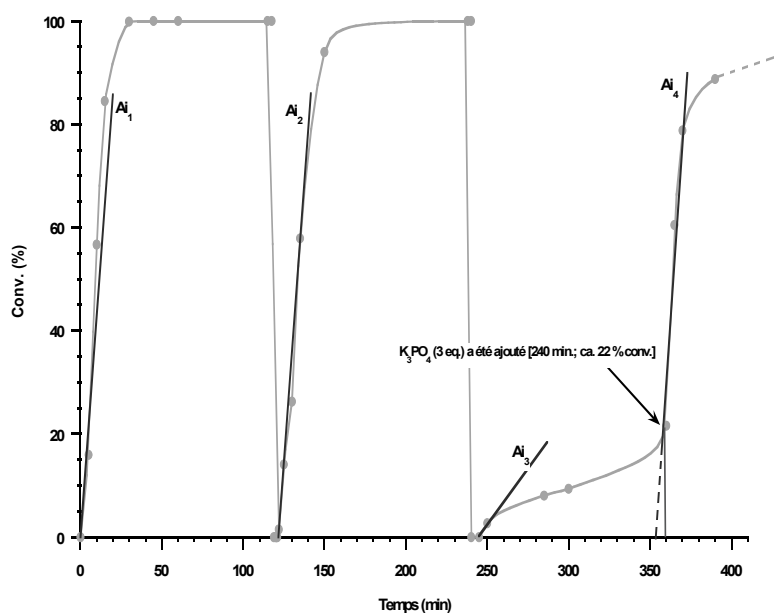


Figure 44 : études de recyclage du Pd/C_{EVO} pour la vinylation du 4-iodophénol

Dans cette partie nous avons mis en œuvre une vinylation d'halogénures d'aryles par catalyse hétérogène dans des conditions relativement douces (0.1-1 mol% de Pd/C_{EVO} ; K₃PO₄.H₂O ; NMP ; 100°C) avec des conversions et des sélectivités élevées. Cette procédure a été appliquée à une large variété de substrats. Pour ces raisons, cette méthodologie est très compétitive comparée à celles déjà décrites dans la littérature. Nous avons démontré que la quantité optimale de catalyseur pour cette procédure est de 0.1 mol% par rapport au substrat de départ. Toutefois, l'utilisation de 1 mol% de Pd/C_{EVO} est nécessaire pour obtenir une conversion totale lorsque des halogénures d'aryles porteurs des groupements hydroxyles sont engagés dans la réaction. De même, nous avons montré l'importance de la concentration et de la température pour cette réaction, les optimums étant de 1 mol/L en halogénure d'aryle et une température de 100°C.

Une étude sur le mécanisme, effectuée selon la méthode de la filtration à chaud a montré la présence d'espèces de palladium solubles dans le milieu réactionnel. Pour cela un mécanisme « quasi-homogène » est proposé. On soulignera ici que ce mécanisme « quasi-homogène » ne remet pas en cause l'utilisation avantageuse du catalyseur hétérogène, celui-ci étant réutilisable sans aucune perte d'activité sur plusieurs cycles.

La méthodologie ainsi optimisée a été appliquée à la synthèse « one-pot » de stilbènes dans le cas des dérivés du styrène non commerciaux ou d'halogénures d'aryles fortement désactivés (Voir Chapitre 2.3.1, page 128). Ces stilbènes seront synthétisés puis utilisés en tant que précurseurs pour

la synthèse de bis(bibenzyles).

2.1.4 Etudes préliminaires sur la synthèse « one-pot » des stilbènes.

Récemment, une étude a débuté au laboratoire afin de mettre en œuvre une synthèse de stilbènes suivant une stratégie « one-pot » palladocatalysée basée sur la méthodologie de vinylation hétérogène mise au point précédemment. Pour réaliser cet objectif, le dérivé « styrène » formé in situ est engagé dans une réaction de Heck par ajout d'un iodure d'aryle. Nous avons choisi comme substrat modèle la 3-bromoquinoléine en présence de 3 équivalents de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 0.1 mol% de Pd/C_{EVO} dans le NMP à 100°C. Après avoir atteint la conversion totale en produit vinylé, un halogénure d'aryle, en l'occurrence le 3-chloriodobenzène, est ajouté au milieu réactionnel et la température est portée à 140°C (Schéma 82). Dans les conditions de vinylation précédemment mises au point, une très faible conversion est observée à 140°C. L'ajout de 0.9 mol% de catalyseur est nécessaire afin d'atteindre une conversion totale en 24h. De même, il s'avère essentiel d'ajouter au moins 2.0 équivalents d'iodure d'aryle, une partie de ce dernier réagissant avec l'excès de vinyltrifluoroborate de potassium présent en solution pour donner le stilbène symétrique correspondant **204**.

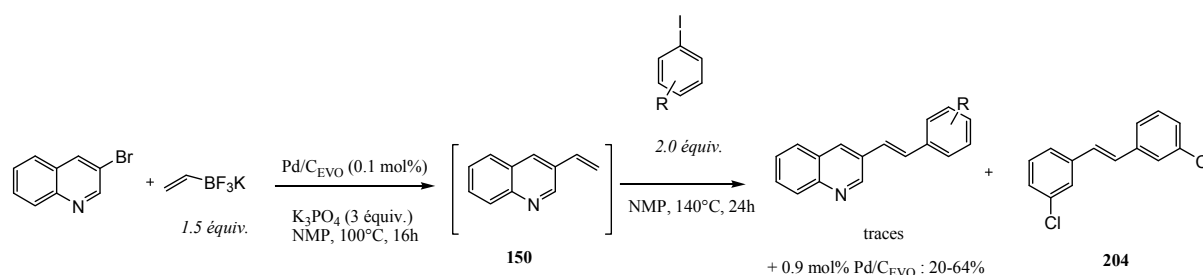


Schéma 82

Différents halogénures d'aryles ont été employés suivant cette stratégie, permettant d'accéder aux stilbènes correspondants avec des rendements isolés satisfaisants (44-64%). (Figure 45).

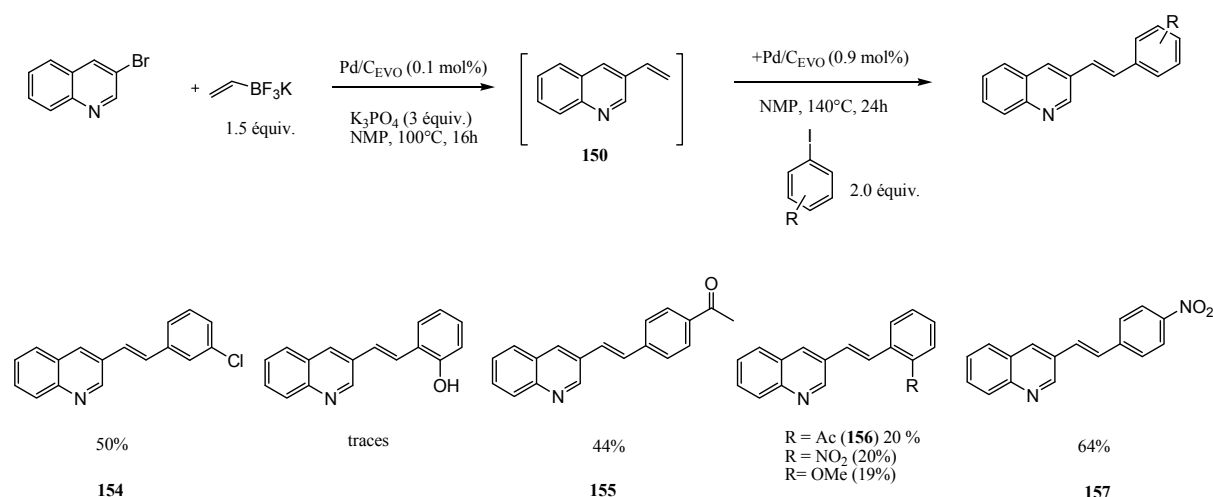


Figure 45 : synthèse « one-pot » de stilbènes

En général les iodures ayant un substituant en position *para* donnent des rendements meilleurs que des iodures *ortho*-substitués qui pourrait être expliqué par la plus faible réactivité des dérivés *ortho* combinée à l'instabilité du dérivé **150**.

On soulignera que le stilbène **154** a aussi été préparé en inversant l'ordre des réactifs lors des étapes de vinylation et de Heck (i.e. vinylation du 3-iodochlorobenzène suivie du couplage de Heck avec la 3-bromoquinoléine). A la différence des réactions précédentes 1.0 mol % de catalyseur est employé dès le début de la synthèse. Après 24h un rendement isolé de 43% est obtenu dans ces conditions. (Schéma 83, méthode A). La conversion est affectée par la formation du stilbène symétrique **204**. Ainsi nous avons travaillé en excès de 3-chloriodobenzène pour l'étape de vinylation et en quantité stœchiométrique de 3-bromoquinoléine pour résoudre ce problème. (Schéma 83, méthode B)

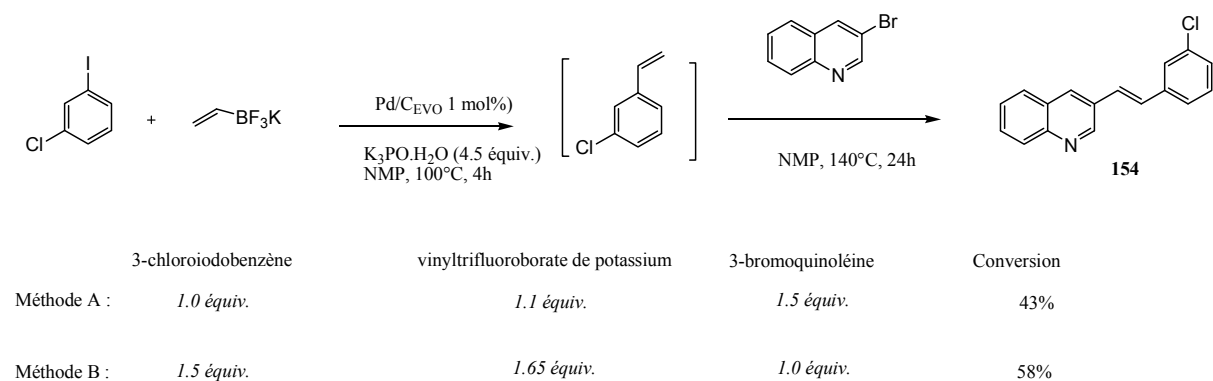


Schéma 83

Dans ces conditions, le stilbène **154** est isolé avec un rendement de 64% après 40h à 140°C afin d'atteindre une conversion totale de la 3-bromoquinoléine.

Différents paramètres (base, solvant, catalyseur, procédure) ont alors été évalués afin d'améliorer cette méthodologie. Dernièrement des études d'optimisation de cette procédure ont été réalisées en partant de la réaction entre le 3-vinylchlorobenzène (formé in situ à partir du 3-iodochlorobenzène et du vinyltrifluoroborate de potassium) et la 3-bromoquinoléine comme réaction modèle.

L'utilisation de bases plus « classiques » telles que AcOK et K₂CO₃ s'est avérée compatible avec la réaction de vinylolation du 3-chloriodobenzène. Toutefois, de très faibles conversions (10-15%) sont observées lors du couplage de Heck quel que soit l'excès de base utilisé (jusqu'à 9 équivalents d'AcOK) et le temps de réaction (> de 48h).

Dans un deuxième temps, nous avons testé l'efficacité de deux autres catalyseurs hétérogènes préparés au laboratoire. L'emploi de Pd(acac)₂/SiO₂ à 8.9% en masse de palladium ou de [Pd(NH₃)₄]/NaY à 1% en masse de palladium permet indifféremment d'atteindre une conversion totale lors de l'étape de vinylolation. Cependant, lors du couplage de Heck une conversion limitée (70%) est observée avec ce dernier et seuls Pd/C_{EVO} et Pd/SiO₂ permettent d'atteindre une conversion totale.

Ainsi l'utilisation d'une telle stratégie avec le système catalytique Pd/SiO₂/K₃PO₄.H₂O permet d'isoler le stilbène **154** avec un rendement de 80%.

Dans l'objectif de remplacer le NMP par un solvant moins toxique nous avons pu valider l'utilisation du 1,3-propanediol, considéré comme un « solvant vert ». Dans les conditions précédemment décrites le stilbène **154** est isolé avec un rendement satisfaisant de 61%. Toutefois, il est nécessaire de prolonger le temps de chauffage pour la réaction de Heck (48h contre 24h dans le NMP) afin d'atteindre une conversion totale de la 3-bromoquinoléine.

Dernièrement, nous avons évalué le type de stratégie « one-pot » : soit de type séquentielle comme décrit jusqu'à présent, soit de type MCR en introduisant l'ensemble des réactifs dès le début de la synthèse (Schéma 84, Tableau 14). Cette dernière approche nous a semblé intéressante et viable compte-tenu d'une part de la plus grande réactivité des iodures d'aryles lors de l'étape de vinylolation, et d'autre part du gap thermique d'activation existant entre les réactions de Suzuki (100°C) et de Heck (140°C).

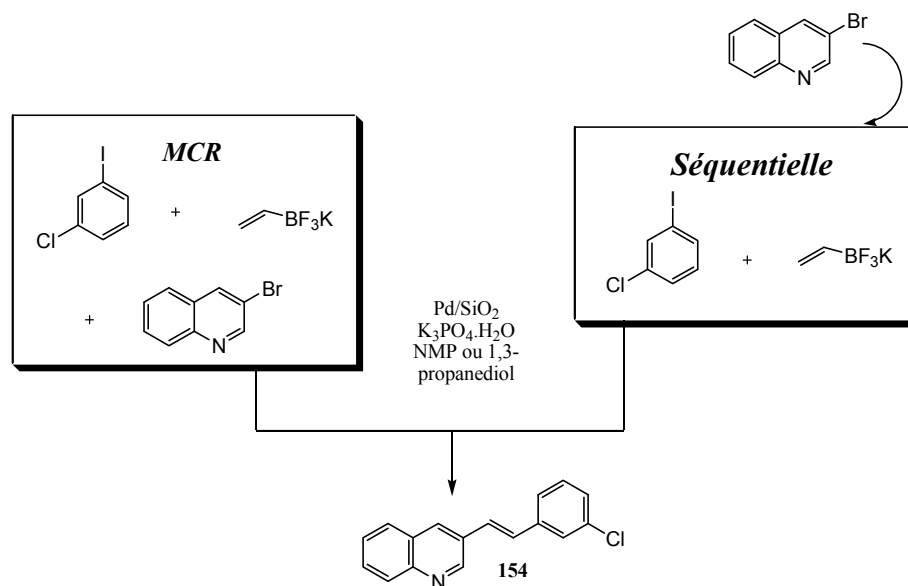


Schéma 84

Tableau 14 : Comparaison entre la procédure « one-pot-séquentielle » et la procédure « one-pot-MCR »

Entrée	Procédure	Solvant	rendement (%)
1	Tandem	NMP	80 %
		1,3-propanediol	61%
2	MCR	NMP	63%
		1,3-propanediol	59%

Conditions réactionnelles : Procédure « one-pot-tandem » vinylation : 1.5 équiv de 3-chloriodobenzène, 1.65 équiv de vinyltrifluoroborate de potassium, 1 mol% de Pd/C_{EVO}, 4.5 équiv de base, NMP [1M], 100 °C ; couplage de Heck : 1.0 équiv de 3-bromoquinoléine, NMP [0.5M], 140°C ; Procédure « one-pot-MCR » : 1.5 équiv de 3-chloriodobenzène, 1.65 équiv de vinyltrifluoroborate de potassium, 1.0 équiv de 3-bromoquinoléine, 1 mol% de Pd/C_{EVO}, 4.5 équiv de K₃PO₄.H₂O, NMP [0.5 M], 100 °C, 24h-48h.

Comme indiqué dans le tableau 14 des rendements similaires (environ 60%) sont obtenus avec le protocole MCR indépendamment du solvant utilisé. De même, lorsque le 1,3-propanediol est utilisé comme solvant de la réaction le rendement n'est pas affecté par le choix de la procédure. Toutefois on notera que l'utilisation du système MCR/NMP est moins performant que son homologue Tandem/NMP (63% et 80% de conversion respectivement). Cette différence peut être attribuée à la vinylation concomitante de la 3-bromoquinoléine et du 3-chloriodobenzène dans le NMP alors que les bromures d'aryles se sont avérés peu réactifs dans le 1,3-propanediol vis-à-vis de la vinylation. Ceci explique vraisemblablement les différences des rendements observées dans le NMP selon la procédure utilisée.

En conclusion, nous avons montré que la combinaison Pd/SiO₂, 1,3-propanediol, MCR, représente une méthodologie de synthèse efficace pour l'obtention des stilbènes dissymétriques répondant aux concepts de la chimie verte.

Cette étude étant encore en cours nous n'avons pas eu le temps d'exploiter son domaine d'application ni de l'étendre à la synthèse des stilbènes nécessaires à l'obtention des bis(bibenzyles) évoqués précédemment.

1.2 Synthèse « one-pot » de bibenzyles

Les bibenzyles sont des produits naturels qui peuvent être obtenus par extraction de plantes ou de fruits. Ils montrent des propriétés biologiques intéressantes telles que l'inhibition de l'agrégation des plaquettes, ou sont antagonistes de la sérotonine. Ils sont aussi employés comme lubrifiants, dans la préparation de polymères ou dans l'élaboration de cristaux liquides.

Nous avons discuté dans la partie bibliographique les méthodologies de synthèse. Beaucoup d'entre-elles passent par la synthèse intermédiaire de stilbènes mettant en oeuvre des réaction de couplage C-C (Heck, Sonogashira), souvent en utilisant des catalyseurs homogènes. Ces stilbènes sont ensuite hydrogénés en présence de Pd/C pour donner les bibenzyles correspondants. Toutefois, aucune d'entre elles n'utilise des stratégies prenant en compte l'économie d'atomes ou ayant un impact limité sur l'environnement, problématiques très importantes aujourd'hui au niveau industriel. De nos jours les synthèses « one-pot » qui permettent d'effectuer plusieurs étapes dans le même réacteur avec le même solvant et le même catalyseur sans isoler les intermédiaires, apparaissent apte à résoudre ces difficultés.

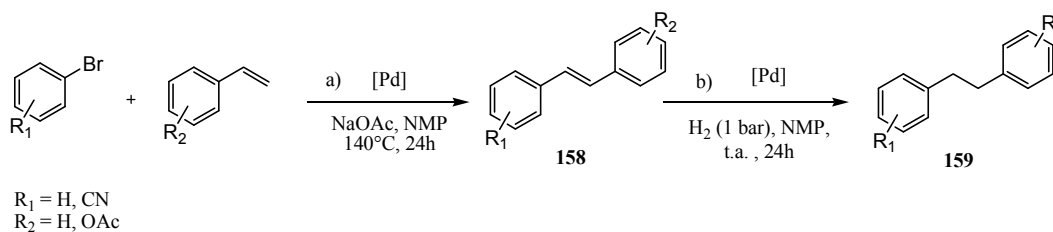
Seuls Djakovitch et Koehler en 2004 ont proposé une approche « one-pot » pour la synthèse de bibenzyles mettant en œuvre une réaction de Heck entre un halogénure d'aryle et un dérivé du styrène suivie d'une hydrogénation catalysée par le palladium sur charbon⁹⁵. Cette méthodologie reste limitée à un nombre réduit de bibenzyles. On notera que la même procédure reprise en 2007 par Corma et ses collaborateurs⁹⁶ pour la synthèse d'arômes ne concerne pas la synthèse de bibenzyles.

Dans cette partie nous avons étendu la procédure de Kohler et Djakovitch à la synthèse d'une large variété de bibenzyles, certains d'entre eux étant des précurseurs de macrocycles bis(bibenzyliques).

2.2.1 Etude Initiale

Dans une étude préliminaire nous avons évalué trois catalyseurs hétérogènes au palladium: le Pd/C commercialisé par Aldrich à 5% en masse, le Pd/C (Pd-Degussa, type E101 NE/W) à 10% en masse et le $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]/\text{NaY}$ (3.7% massique en palladium) préparé au laboratoire par une procédure d'échange ionique bien décrite en littérature²¹¹. Ces trois catalyseurs ont été employés dans la réaction de Heck entre le styrène et le bromobenzène dans les conditions « classiques » (NaOAc, 1 mol% de catalyseur au palladium, NMP, 140°C) puis pour l'hydrogénation (1 bar H_2) du stilbène résultant. Le 4-acétoxystyrène et le 4-bromobenzonitrile ont été aussi utilisés dans cette étude initiale (Tableau 15).

Tableau 15: Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse de stilbènes et bibenzyles.



Entrée	Catalyseur	R ₁	R ₂	Rendement GC 158 (%) ^(a)	Rendement GC 159 (%) ^(a)
1	Pd/C (10% massique)	H	H	100	54
2		H	OAc	90 ^(b)	28
3		CN	H	100	61
4		CN	OAc	100 ^(b)	46
5	Pd/C (5% massique)	H	H	100	100
6		H	OAc	100 ^(b)	45
7		CN	H	100	100
8		CN	OAc	100 ^(b)	50
9	$[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]/\text{NaY}$	H	H	100	0
10		H	OAc	86 ^(b)	0
11		CN	H	100	0
12		CN	OAc	88 ^(b)	0

Conditions réactionnelles : couplage de Heck : 10 mmol de bromure d'aryle, 15 mmol de styrène, 15 mmol de NaOAc, 1 mol% de $[\text{Pd}]$, 8 mL de NMP, 140°C, 24h ; hydrogénation : 1 bar H_2 , 24h. a) Les rendements sont déterminés par GC avec un standard interne (diéthylèneglycol di-n-butyléther ($\Delta = \pm 5\%$)) ; b) déacétylation partielle observée au cours de la réaction dans les conditions standard qui conduit à la formation d'une quantité non négligeable de phénol (environ 47%-52%)



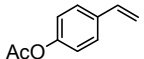


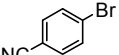
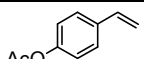
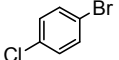

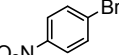

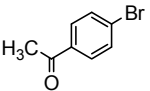

Les résultats décrits dans le Tableau 15 montrent que l'étape de couplage de Heck donne des rendements élevés quel que soit le catalyseur. Toutefois seul le Pd/C à 5% en masse (Palladium(0))

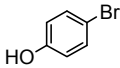

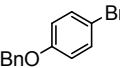

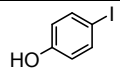

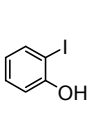

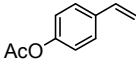
est actif pour l'étape d'hydrogénation. Le Pd/C ayant un taux de 10% en masse de palladium n'est pas actif en hydrogénation dans nos conditions de réaction probablement en raison de la dispersion et du degré de réduction faible du palladium (Palladium(II)). Ce catalyseur est, en revanche, efficace pour l'hydrogénation sous 10 bar d'hydrogène à 140°C⁹⁵. Enfin l'absence d'hydrogénation lors de l'utilisation du [Pd(NH₃)₄]/NaY peut être expliqué par le fait que dans le cas de ces catalyseurs, le palladium est immobilisé à l'intérieur des pores et non pas en surface quel que soit son état (Pd(0) ; Pd(II)) engendrant des difficultés de diffusion à cause de « l'encapsulation » du palladium. On soulignera que la réaction d'hydrogénation est purement un processus hétérogène dans ce cadre.

2.2.2 Synthèse « one-pot » de bibenzyles

Ayant défini les conditions réactionnelles [a) Pd/C à 5% massique, NaOAc 1.5 équiv, NMP, 140°C, 24h ; b) 1 bar H₂, t.a., 24h] permettant l'obtention de stilbènes et bibenzyles, nous avons étudié la synthèse de plusieurs molécules à partir de différents iodures et bromures d'aryles en utilisant soit le styrène, soit le 4-acétoxystyrène (Tableau 16).

Tableau 16: synthèse de stilbènes et de bibenzyles par réaction « one-pot □ Heck + hydrogénation »

Entrée	Halogénure d'aryle	Styrène	Rendement GC 158 (%) ^(a)	Rendement GC 159 (%) ^(a)
1			100	100 [93]
2			100 ^(b)	45 ^(b)
3			100	100 [84]
4			100 ^(b)	50 ^(b)
5			100	100 [92]
6			100	100 [56] ^(c)
7			100	100 [86]

8			40	-
9			100	100 [86] ^(d)
10			50	-
11			100	75
12			100 ^(b)	45 ^(b)

Conditions réactionnelles : couplage de Heck : 5 mmol de bromure d'aryle, 7 mmol de styrène, 7 mmol de NaOAc, 1 mol% de [Pd], 4 mL de NMP, 140°C, 24h ; hydrogénation : 1 bar H₂, 24h. a) Les rendements sont déterminés par GC avec un standard interne (diéthylèneglycol di-n-butyléther) ($\Delta = \pm 5\%$), les rendements isolés sont reportés entre crochets ; b) déacétylation partielle observée au cours de la réaction dans les conditions standard qui conduit à la formation d'une quantité non négligeable de phénol (environ 47%-52%) ; c) dans les conditions d'hydrogénation le groupe nitro est réduit pour donner l'amine correspondante ; d) dans les conditions d'hydrogénation le groupe benzyle est lysé et la formation du phénol correspondant est observée.

En général de très bons rendements sont obtenus quels que soient les substituants présents sur les réactifs de départ (entrées 1-7). Comme attendu l'hydrogénation est sélective envers le groupe cyano (entrées 3-4) où seule la double liaison C=C est réduite. Au contraire, dans le cas des dérivés nitrés, le groupe nitro est réduit pour donner l'amine correspondante au cours de l'hydrogénation (entrée 6).

Une faible conversion en couplage de Heck est observée soit avec le 4-bromophénol (entrée 8), soit avec le 4-iodophénol (entrée 10). En revanche, avec le 2-iodophénol (entrées 11-12) des conversions totales sont observées. Cette faible réactivité des halogénures ayants des groupes hydroxyles libres en position *para* peut être attribuée à la chélation des espèces de palladium en solution par l'ion phénolate formé in situ. Ceci implique, dans le cas des dérivés *para*-électrodonneurs, que les centres réactifs (i.e. PdL₂X₂ et C-Br) soient éloignés, ce qui limite la vitesse de l'étape de transméallation alors que pour les dérivés *ortho* cette étape est plus rapide en raison de la proximité des centres.

Suite à la protection du groupe hydroxyle par le groupe benzyle une conversion totale en couplage C-C est atteinte et le 4-phényléthylphénol **162** correspondant est obtenu avec un rendement isolé de 86%, le groupe benzyle étant lysé au cours de l'étape d'hydrogénation. Compte tenu que la base utilisée dans la réaction de protection du groupe hydroxyle est le carbonate de potassium, nous l'avons aussi conservée dans l'étape de Heck successive.

Le même rendement isolé est obtenu avec une procédure « one-pot » globale impliquant la

protection de l'hydroxyle libre, le couplage de Heck et l'hydrogénation (Schéma 85).

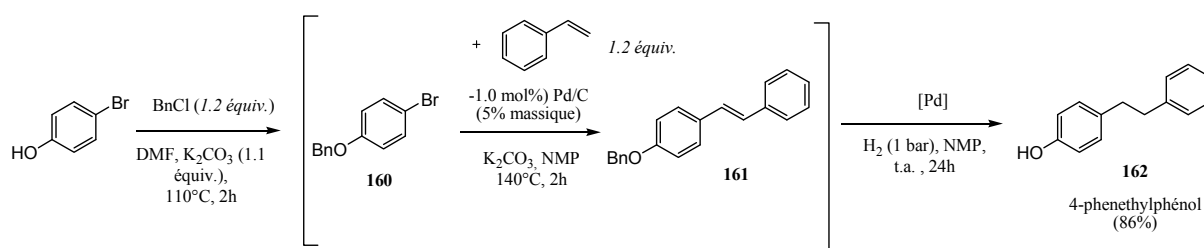


Schéma 85

On soulignera que dans ces conditions, le couplage de Heck est complet après 2h tandis que 24h sont nécessaires pour convertir totalement le 4-bromobenzoyloxybenzène isolé. Cette augmentation de la vitesse de réaction peut être attribuée à la présence du chlorure de potassium dans le milieu réactionnel qui est réputé pour accélérer la vitesse de la réaction de Heck²²⁰.

Les bibenzyles constituent un outil pour accéder aux bis(bibenzyles) envisagés. Ainsi nous avons appliqué la procédure « one-pot » Heck/hydrogénation à des halogénures d'aryles désactivés plus complexes, précurseurs de la Marchantine I selon le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 86) :

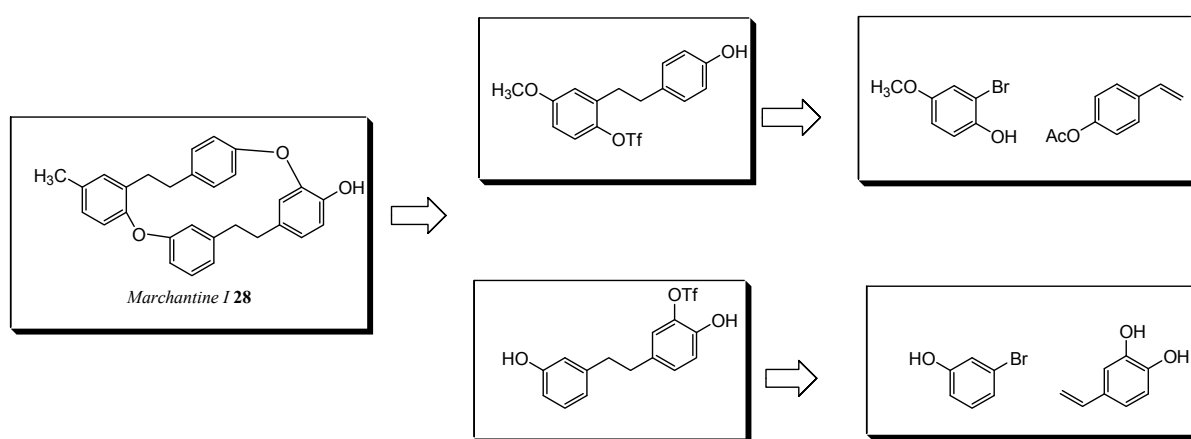
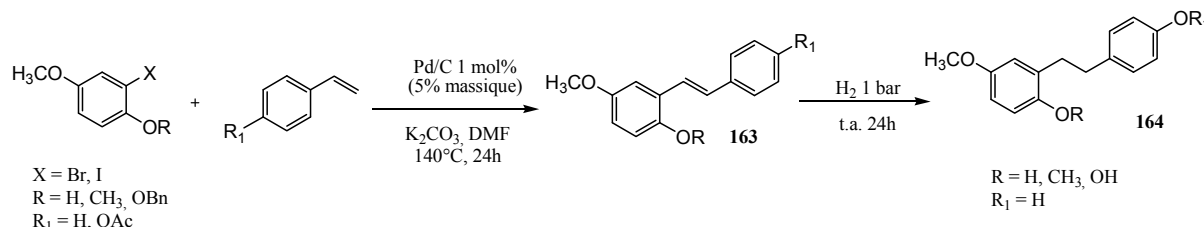


Schéma 86

Les résultats sont reportés dans le Tableau 17.

Tableau 17: réaction « one-pot-Heck+hydrogénation » d'halogénures d'aryles désactivés



Entrée	Halogénure d'aryle	Styrène	Rendement GC 163 (%) ^(a)	Rendement GC 164 (%) ^(a)
1			37	-
2			34	-
3			-	-
4			89	60
5			80 ^(b)	35 ^(b)
6			64	-
7			100	48 ^(c)
8			100 ^(b)	27 ^{(b), (c)}

Conditions réactionnelles : couplage de Heck : 5 mmol de bromure d'aryle, 7 mmol de styrène, 7 mmol de K₂CO₃, 1 mol% de [Pd], 4 mL de NMP, 140°C, 24h ; hydrogénation : 1 bar H₂, 24h. a) Les rendements sont déterminés par GC avec un standard interne (diéthylèneglicole di-n-butyléthér) ($\Delta = \pm 5\%$) ; b) déacétylation partielle observée au cours de la réaction dans les conditions standard qui conduit à la formation d'une quantité non négligeable de phénol (environ 50%) ; c) dans les conditions d'hydrogénation le groupe nitro est réduit pour donner l'amine correspondante.

Le 2-bromo-4-méthoxyphénol donne une mauvaise conversion lors du couplage de Heck dans nos conditions réactionnelles (entrée 1), résultats qui ne sont pas améliorés en protégeant le groupe hydroxyle en groupe méthyle ou benzyle (entrée 2-3). Dans ce dernier cas, au contraire, aucune conversion n'est observée probablement à cause de l'encombrement stérique.

En remplaçant le bromure par l'iodure des conversions satisfaisantes sont obtenues (entrées 4-5) pour le couplage de Heck, toutefois des problèmes dans l'étape d'hydrogénation persistent. En remplaçant le styrène par le 4-acétoxystyrène, les conversions ne montrent pas de variation évidente. Toutefois au cours de la réaction une déacétylation partielle du groupe acétate en

hydroxyle libre est observée. Ce phénomène affecte les rendements de l'étape suivante d'hydrogénation.

Seul l'emploi du 2-iodo-4-nitrophénol, dont le cycle aromatique est activé par le groupe nitro donne une conversion complète lors du couplage C-C avec le styrène (entrée 7). Au cours de l'hydrogénation, on observe la réduction totale du groupe nitro en groupe amine.

Compte tenu de ces résultats peu encourageants quant à l'obtention de précurseurs de la Marchantine I et autres bis(bibenzyles), et ayant développé une procédure hétérogène de vinylation d'halogénures d'aryles, nous nous sommes orientés vers la synthèse « one-pot » de stilbènes par vinylation d'halogénures d'aryles suivie d'un couplage de Heck.

Une partie de cette étude (optimisations récentes) a été décrite dans le chapitre 2.1, paragraphe 2.1.4, page 109.

Les synthèses des stilbènes cibles sont quant à elles décrites dans le chapitre suivant, au fur et à mesure de leurs apparitions dans la synthèse de bis(bibenzyles).

2.3 : Bis(bibenzyles)

Parmi les bis(bibenzyles) on trouve des macrocycles phénoliques présentant des activités biologiques. Ces composés sont de nos jours obtenus principalement par extraction de plantes ou par des synthèses totales. Ces dernières, discutées en détail dans la partie bibliographique, conduisent à de très faibles rendements en raison du nombre d'étapes très élevé.

Un des défis de l'industrie pharmaceutique, et des chimistes organiciens en général est de diminuer au maximum le nombre d'étapes de synthèse des molécules bioactives tout en augmentant au maximum le rendement final afin d'abaisser les coûts de production et de réduire l'impact des synthèses sur l'environnement. Parmi les procédures permettant d'atteindre ces objectifs, la plus importante est sans doute la stratégie dite « one-pot ». Associées à la catalyse hétérogène, ces méthodologies sont d'autant plus intéressantes puisqu'il devient possible d'envisager le recyclage des catalyseurs. D'autre part la séparation aisée du matériau catalytique permet de limiter la contamination des produits en métal et ligands.

Notre laboratoire a initié vers 2004 des travaux dans ce domaine, décrivant la synthèse par catalyse hétérogène de nombreuses molécules biologiquement actives telles que les indoles, les stilbènes et les bibenzyles. Ces derniers sont les structures de base des bis(bibenzyles) que nous nous proposons de synthétiser. Par conséquent nous avons décidé d'appliquer ces méthodologies, ainsi que celles développées au cours de ces travaux de thèse, à la synthèse de bis(bibenzyles) polyphénoliques acycliques (Perrottetines) ou cycliques (Marchantines).

Dans cette partie nous présenterons d'abord la préparation, par une méthodologie « one-pot » vinylation/Heck, des stilbènes précurseurs des bis(bibenzyles), puis nous discuterons les différentes stratégies « one-pot » développées pour la synthèse directe de bis(bibenzyles).

2.3.1 Synthèse de stilbènes précurseurs de macrocycles

Nous avons discuté dans les parties précédentes les difficultés rencontrées lors de l'application de la méthodologie de synthèse « one-pot-Heck+hydrogénation » de bibenzyles

précurseurs idéals de la Marchantine I lorsque des substrats fortement désactivés tels que les bromures ou iodures d'aryles poly(substitués) sont mis en jeu.

Suite à ces difficultés nous avons explorés d'autres voies de synthèse des précurseurs de la Marchantine I et de la Perrottetine E (Figure 46).

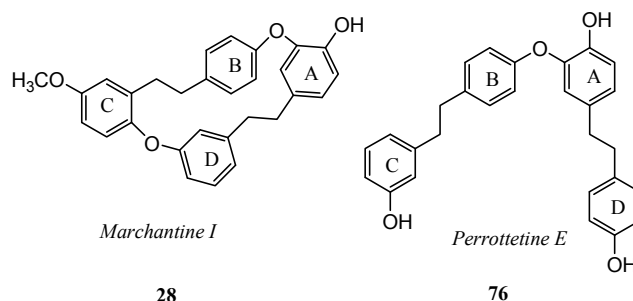


Figure 46 : Structures des bis(bibenzyles) cibles.

Ainsi la Marchantine **28** peut être obtenue à partir des deux stilbènes clés **167** et **168** (Schéma 87). Ceux-ci peuvent être obtenus à partir de produits commerciaux ou facilement accessibles.

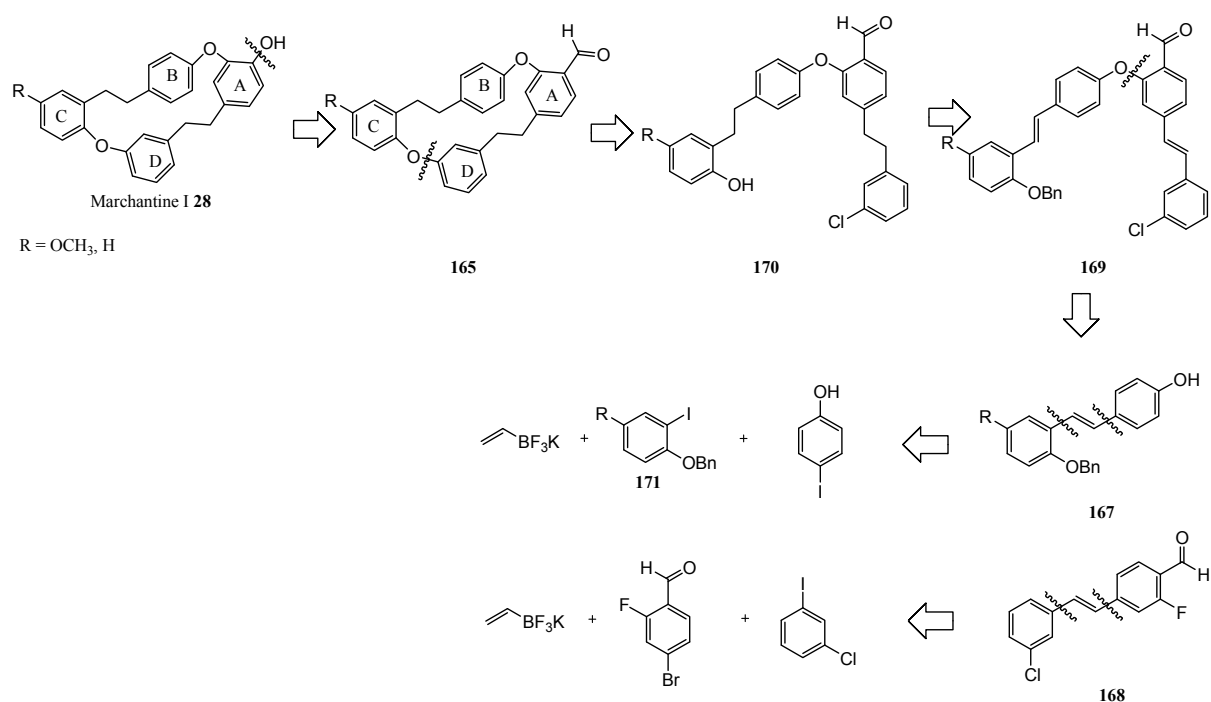


Schéma 87

Dans cette stratégie, les stilbènes **167** et **168** sont préparés par vinylation suivie d'un couplage de Heck suivant la méthode précédemment décrite. Grâce aux groupes fonctionnels sur

ces molécules (le groupe hydroxyle sur **167** et les fonctions fluorés et aldéhyde, activant le cycle aromatique, sur **168**), il est possible d'effectuer en « one-pot », par simple mélange des milieux réactionnels, une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) entre ces stilbènes en exploitant l'excès de base présent dans le milieu réactionnel pour donner l'intermédiaire **169**. Le transfert du milieu réactionnel en autoclave sous hydrogène devrait permettre l'hydrogénation des doubles liaisons C=C et l'hydrogénolyse des fonctions O-benzyles pour donner le précurseur **170**.

Le macrocycle **165** pourra être formé par couplage C-O pallado ou cuprocatalysé entre les fonctions hydroxyles et chlore.

On soulignera que les stilbènes **167** et **168** ne sont pas hydrogénés avant d'être couplés pour éviter des problèmes de sélectivité lors de la S_NAr , le groupe benzyle étant lysible pendant l'hydrogénation.

Finalement la Marchantine **28** pourra être obtenue par traitement au *m*-CPBA de la fonction aldéhyde présente dans le macrocycle **165** pour donner la fonction hydroxyle.

De la même manière nous proposons un schéma rétrosynthétique de la Perrottetine E (Schéma 88).

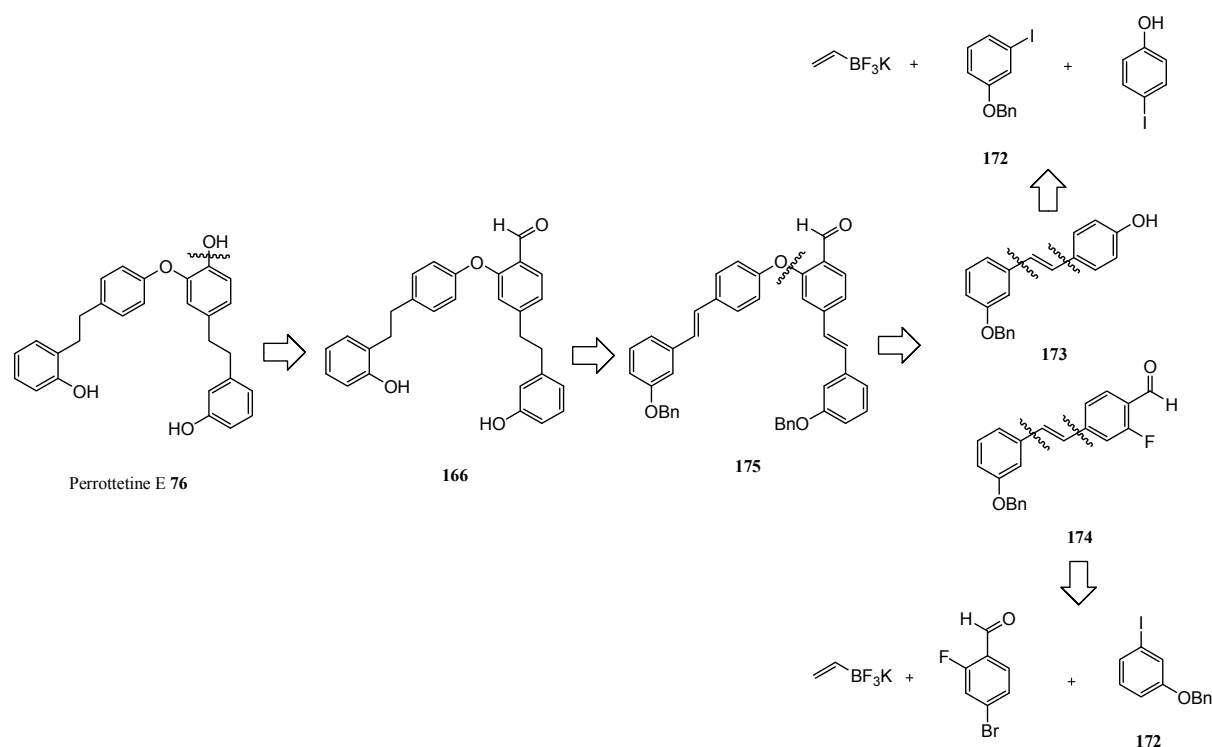


Schéma 88

Avant d'entreprendre la synthèse globale de ces molécules nous avons recherché les conditions optimales pour la préparation des différents stilbènes nécessaires.

Notre étude a commencé par la préparation du stilbène **167** (Schéma 89). Le 4-iodophénol est vinylé en présence de 1 mol% de Pd/C_{EVO}, 3 équivalents de K₃PO₄.H₂O dans le NMP à 100°C. A conversion complète du 4-iodophénol, le 2-benzyloxyiodobenzène **171** (préalablement préparé à partir du 2-iodophénol et du chlorure de benzyle) est ajouté au milieu réactionnel et la température du système est montée à 140°C. Etrangement avec cette procédure le stilbène **167** n'est pas obtenu. Ceci est attribué à la faible réactivité en couplage de Heck du 4-hydroxystyrène **176**.

L'inversion des réactifs, c'est à dire : 1) vinylation du 2-benzyloxyiodobenzène **171**, 2) couplage de l'intermédiaire **177** avec le 4-iodophénol a donné le même résultat (Schéma 89). Toutefois on rappellera ici que nous avons noté un manque de réactivité du 4-iodophénol en réaction de Heck (Chapitre 2, paragraphe 2.2.2, page 116).

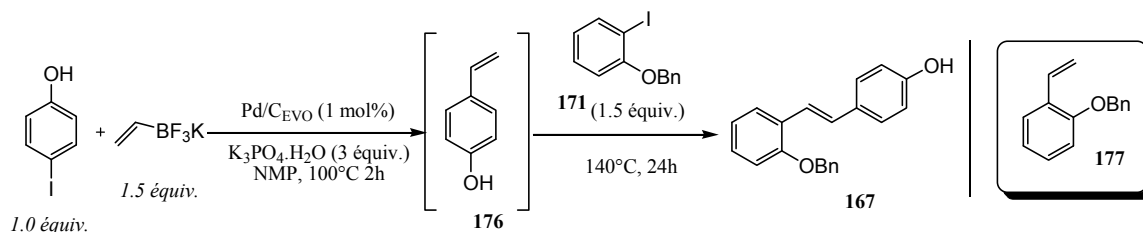


Schéma 89

Nous avons repris cette procédure en mettant en jeu le 4-acétoxystyrène disponible commercialement, et le 2-benzyloxyiodobenzène **171**. Le groupe acétoxy du 4-acétoxystyrène est hydrolysé au cours de la réaction pour donner l'hydroxyle libre. Dans les conditions réactionnelles précédemment utilisées (1 mol% de Pd/C_{EVO}, 3 équivalents de K₃PO₄.H₂O dans le NMP à 140°C) et après 24h de réaction le stilbène **167** est obtenu avec un rendement isolé de 60% (Schéma 90).

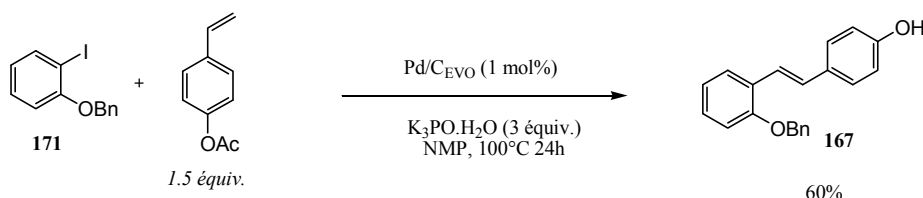


Schéma 90

Cette procédure est aussi appliquée avec succès à la synthèse du stilbène **173** pour le couplage de Heck entre le 3-benzyloxyiodobenzène **172** et l'acétoxystyrène avec un rendement final de 40% (Schéma 91).

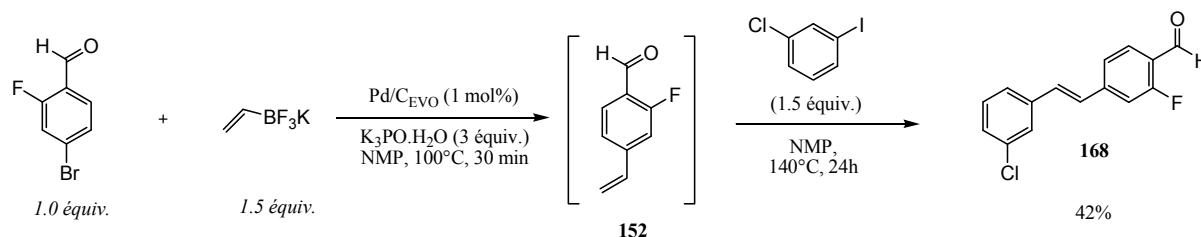


Schéma 91

Si la stratégie « one-pot : vinylation+Heck » n'a pas donné les résultats attendus pour la préparation des stilbènes **167** et **173**, elle a pu être appliquée à la synthèse du stilbène **168** précurseur du bis(bibenzyle) **165** à partir du 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde. Ce dernier a été converti en styrène correspondant en présence d'un léger excès de vinyltrifluoroborate de potassium dans le NMP après seulement 30 minutes de réaction. A réaction complète, 1.5 équivalents de 3-chloriodobenzène sont ajoutés dans le milieu réactionnel et la température montée à 140°C pour effectuer la réaction de Heck. Le stilbène correspondant **168** est isolé avec un rendement de 42% (Schéma 92).

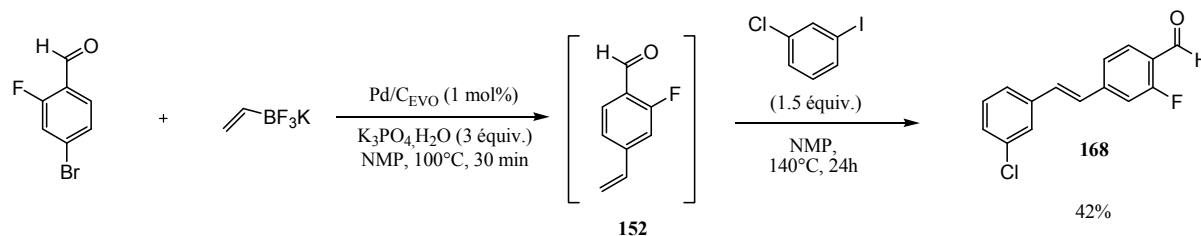


Schéma 92

On soulignera qu'en inversant l'ordre des réactifs, [c'est-à-dire : 1) vinylation du 3-chloriodobenzène, 2) réaction de Heck avec le 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde] le stilbène **168** est isolé avec un rendement légèrement supérieur (50%).

Cette méthodologie « one-pot » tandem est aussi appliquée avec succès à la synthèse du stilbène **174**, précurseur du bis(bibenzyle) **166**, par la vinylation du 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde suivie de la réaction de Heck avec le 3-benzyloxyiodobenzène **172** donnant un rendement isolé de 60% (Schéma 93).

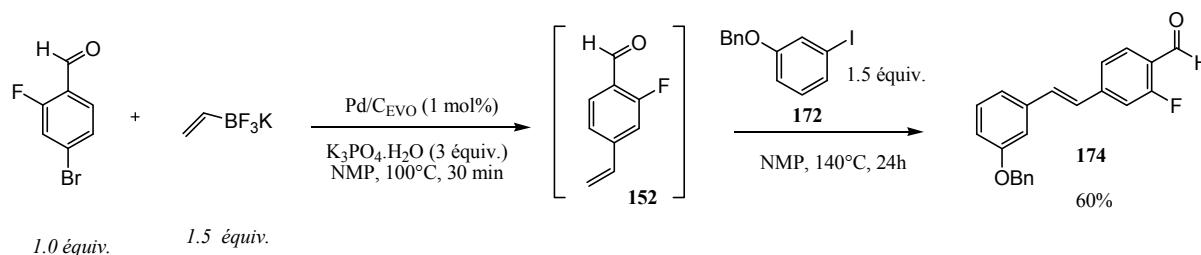


Schéma 93

Ayant préparé les stilbènes de base pour la synthèse des analogues de la Perrottetine et de la Marchantine, nous les avons mis en œuvre pour l'obtention de ces bis(bibenzyles), puis comparé cette approche à des voies totalement « one-pot » de type MCR.

2.3.2 Synthèse de précurseurs de la Perrottetine E

La procédure convergente « one-pot » séquentielle illustrée dans le schéma 88 a été évaluée pour la synthèse d'un précurseur de la Perrottetine E **166**.

Les stilbènes **173** et **174** sont préparés séparément avec la procédure décrite ci-dessus et à conversion totale, les deux milieux réactionnels sont réunis. La réaction est chauffée à 100°C afin d'obtenir l'intermédiaire **175** par substitution nucléophile aromatique entre l'hydroxyle et le fluoro-arène comme illustré dans le schéma général (Figure 47).

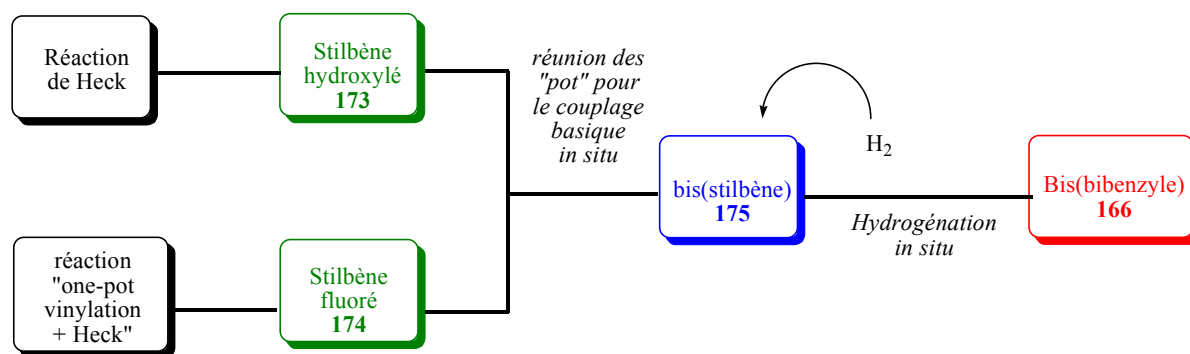


Figure 47 : schéma général de synthèse « one-pot » séquentielle

Malgré les 6 équivalents de $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ présents dans la solution, le produit de la réaction de substitution nucléophile aromatique attendu n'est pas observé après 24h de réaction.

Des essais ont été réalisés en ajoutant 1.5 équivalents de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ à la solution lors de la réunion des deux milieux réactionnels ou en augmentant la température jusqu'à $140^\circ C$. D'autres ont consisté à filtrer les milieux réactionnels afin d'éliminer le catalyseur et les sels insolubles. Aucun essai n'a été couronné de succès, le produit cible n'a jamais été observé.

Afin de valider cette approche, nous avons condensé les deux stilbènes **173** et **174** après les avoir isolés. En présence de 1.1 équivalents de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ dans le NMP à $100^\circ C$, le bis(stilbène) **175** attendu est isolé avec un rendement de 40% (Schéma 94).

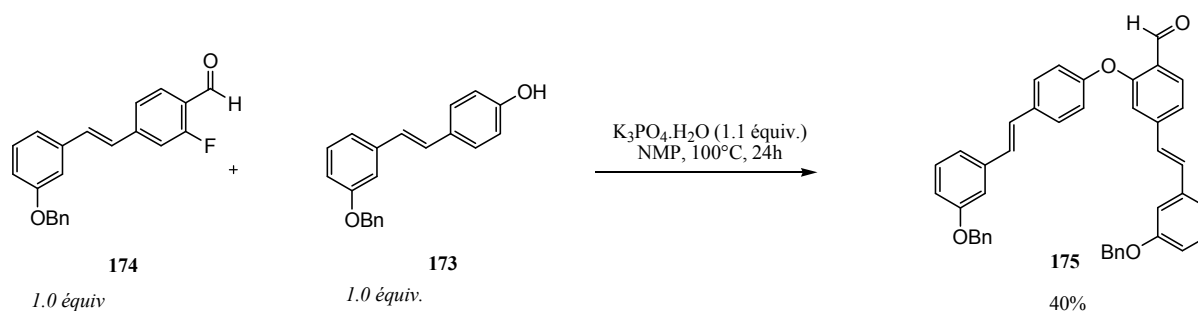


Schéma 94

Compte tenu de ces résultats, nous avons décidé de changer d'approche et nous avons mis en œuvre une procédure « one-pot » de type domino/séquentielle dans laquelle le 4-iodophénol, le 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde et le vinyltrifluoroborate de potassium sont mélangés initialement en présence de 6 équivalents de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 1 mol% de Pd/C_{EVO} dans le NMP à $100^\circ C$. Après 4h de réaction une analyse CPG montre la présence d'un mélange entre l'intermédiaire monovinylé **178**, présent en quantité majoritaire, et l'intermédiaire divinylé **179** est présent dans le milieu (Figure 48), ce dernier n'étant totalement formé qu'après 16h.

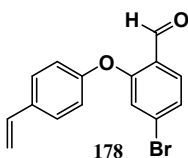


Figure 48 : intermédiaire présent dans le milieu réactionnel après 4h de réaction

A l'intermédiaire **179** ainsi obtenu, 2.5 équivalents de 3-iodophénol sont ajoutés pour réaliser le couplage de Heck (Schéma 95).

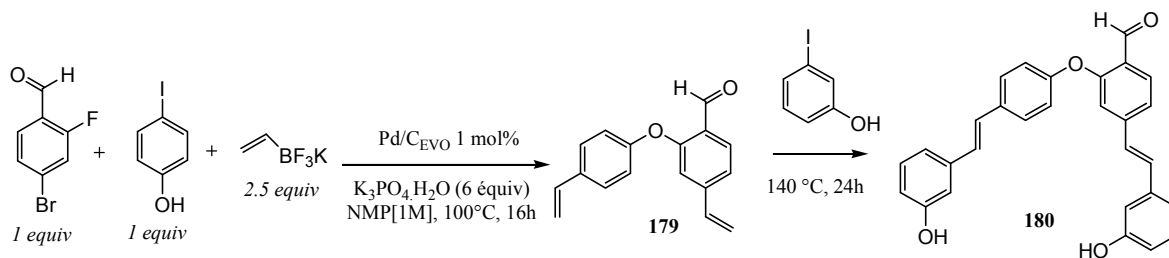


Schéma 95

Suite à l'ajout du 3-iodophénol la température du milieu réactionnel est montée à 140°C pour réaliser le couplage de Heck. Toutefois, une faible conversion (environ 10%) envers le bis(stilbène) attendu est observée après 24h.

Afin de raccourcir le temps de réaction, des essais consistant à vinyler initialement le 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde avant d'engager le produit obtenu dans un protocole de type MCR incluant le 4-iodophénol et le vinyltrifluoroborate sont réalisés (Schéma 96). Si le 2-fluoro-4-vinylbenzaldéhyde est obtenu en 30 minutes, le diphenyléther divinylé **179** n'est pas observé. Ceci a été attribué à la désactivation engendrée par la double liaison dans le 2-fluoro-4-vinylbenzaldéhyde envers la S_NAr .

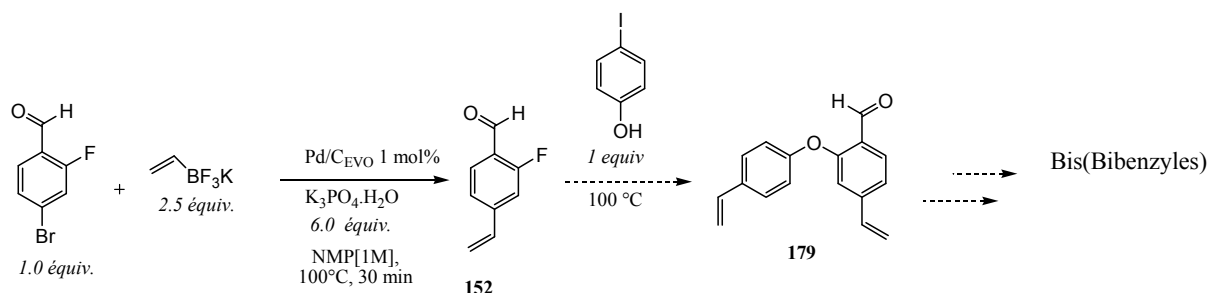


Schéma 96

Compte tenu de la faible réactivité observée en couplage de Heck par le 3-iodophénol (Schéma 95), celui-ci est substitué par le dérivé benzylé **172** (i.e. le 3-benzyloxyiodobenzène). Ainsi le bis(stilbène) **175** est obtenu avec un rendement isolé de 46% (Schéma 97).

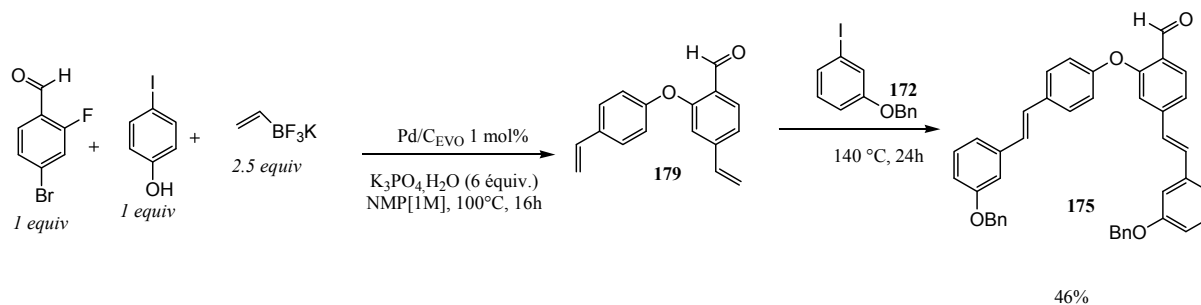


Schéma 97

Cette procédure est assez flexible et permet la synthèse d'autres précurseurs de la Perrottétine. Ainsi, en faisant varier la nature de l'halogénure d'aryle dans l'étape de couplage de Heck il est possible de synthétiser différents bis(stilbènes), comme démontré par la synthèse de l'analogue **181**. Celui-ci est obtenu en remplaçant le 3-benzyloxyiodobenzène par la 4-iodoanisole pour donner le bis(stilbène) **181** correspondant (Figure 49) avec un rendement isolé de 36% pour un temps de réaction global de 40h.

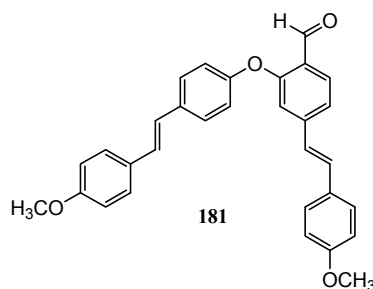


Figure 49 : bis(stilbène) précurseur de la perrottétine synthétisé par réaction « one-pot » MCR-Tandem

Cette procédure est comparée à une procédure « one-pot » tandem de type MCR dans laquelle le 3-benzyloxyiodobenzène **172** est vinylé au début de la synthèse, avant l'addition à conversion complète du 4-iodophénol et du 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde. Le milieu réactionnel est maintenu à 100°C pour réaliser sélectivement le couplage basique entre le 2-fluoro-4-bromobenzaldéhyde et le 4-iodophénol (et éviter tout couplage de Heck parasite). A conversion complète du 4-iodophénol, la température du milieu est ajustée à 140°C pour réaliser le couplage de Heck entre l'intermédiaire **182**ⁱ et le 3-benzyloxystyrène. Dans ces conditions le bis(stilbène) **175** est obtenu avec un rendement isolé de 42% (Schéma 98), un rendement équivalent à celui obtenu par la méthode MCR-séquentielle (Schéma 97)

ⁱ Intermediaire isolé avec un rendement de 73% voir page 143

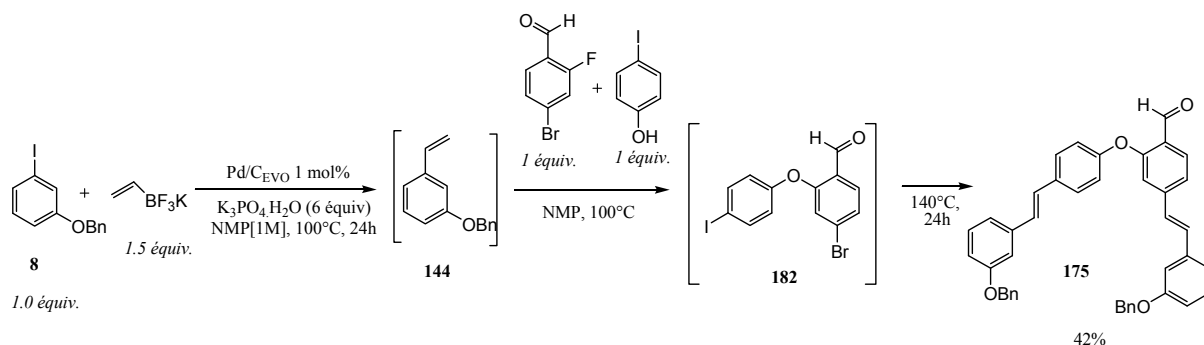


Schéma 98

Cette dernière procédure a été appliquée « indirectement » à la synthèse d'un autre précurseur. Elle met en œuvre une procédure « one-pot » totalement MCR dans laquelle un styrène commercial est directement introduit dans le milieu réactionnel et mélangé au temps initial avec le 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde et le 4-iodophénol. La température passe de 100°C pour effectuer sélectivement la substitution nucléophile à 140°C pour réaliser le couplage C-C. On notera que bien que non testé, cette procédure est applicable à la synthèse de **175** à partir du 3-benzyloxystyrène **144** isolé. Ainsi en partant du 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde, du 4-iodophénol et du styrène le bis(stilbène) **183** est obtenu avec un rendement de 53% (Schéma 99)

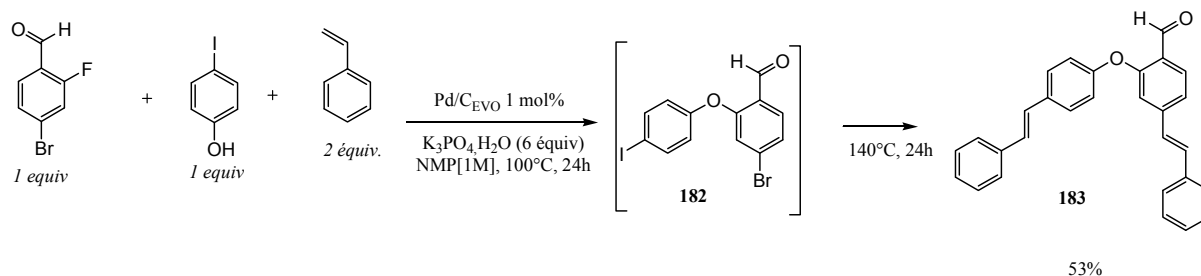


Schéma 99

2.3.3 Synthèse de précurseurs de la Marchantine I

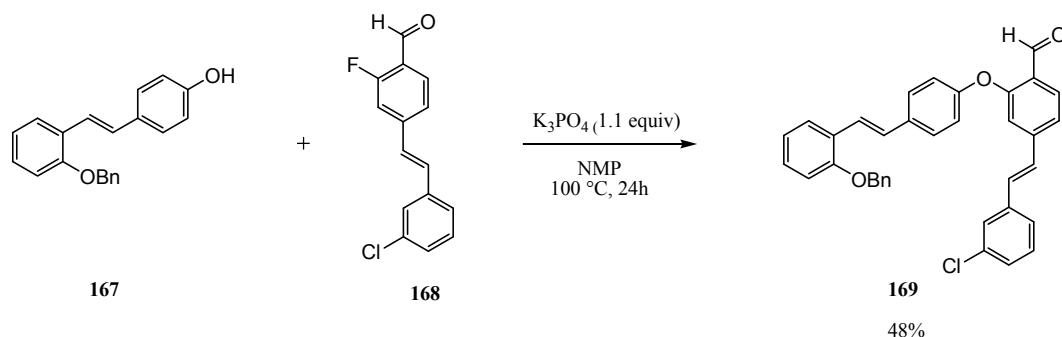
Comme pour la Perrottetine, nous avons initialement étudié la procédure « one pot » séquentielle illustrée dans le Schéma 87. Les stilbènes **167** et **168** sont préparés séparément comme décrit ci-dessus, puis à conversion totale les milieux réactionnels sont réunis. La réaction est poursuivie à 100°C, seul du NMP est ajouté pour diluer la solution très visqueuse et pour obtenir une bonne agitation. Dans ces conditions, comme pour le précurseur de la Perrottetine, aucune

réaction de S_NAr entre les deux stilbènes n'est observée après 24h, malgré l'ajout d'un excès de base (i.e. + 1.5 équivalents) et d'une température de travail de 140°C.

Nous avons donc supposé que la présence des sels de bore en solution, formés pendant l'étape de vinylation, peut inhiber la substitution nucléophile par la formation d'un complexe borane/phénol non réactif.

Soupçonnant les sels de bore insolubles, formés lors de l'étape de vinylation, d'être responsables de l'inhibition de la substitution nucléophile nous avons filtré la solution sur Celite afin d'obtenir un milieu limpide dans lequel un léger excès de base (1.2 équiv. de $K_3PO_4 \cdot H_2O$) est ajouté. Après 24h de réaction à 100°C une faible quantité du produit désiré **169** est observée (environ 15%) par analyse HPLC.

Malgré tout, si l'on réalise la S_NAr entre les stilbènes **167** et **168** purs dans les mêmes conditions (1.1 équiv. de $K_3PO_4 \cdot H_2O$, NMP, 100°C) le bis(stilbène) **169** est isolé avec un rendement de 48%, rendement qui est peu satisfaisant compte tenu du type de réaction (Schéma 100). Ce résultat est corrélé avec celui obtenu précédemment lors de la synthèse du bis(stilbène) **175** précurseur d'analogue de la Perrottetine.



Ainsi, à ce jour et en l'absence d'études plus approfondies, nous expliquons la faible réactivité observée pour la réaction de substitution nucléophile aromatique lors des méthodologies « one-pot » par la formation de phénylboronates inhibant la réactivité des stilbènes **167** ou **173**. Une autre hypothèse probable est liée à la désactivation de la substitution nucléophile dans les stilbènes **168** ou **174** en raison de la présence de la double liaison C=C en *mé*ta du fluor. Ainsi la condensation entre le stilbene **168** et le 4-iodophénol n'a pas lieu tandis que celle entre le stilbène **167** et la 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde donne un rendement en produit isolé de 62% (Schéma 101). On rappellera ici que le 4-iodophénol conduit à la réaction S_NAr dans les mêmes conditions

lors il est employé en réaction de type MCR (Schéma 97-99).

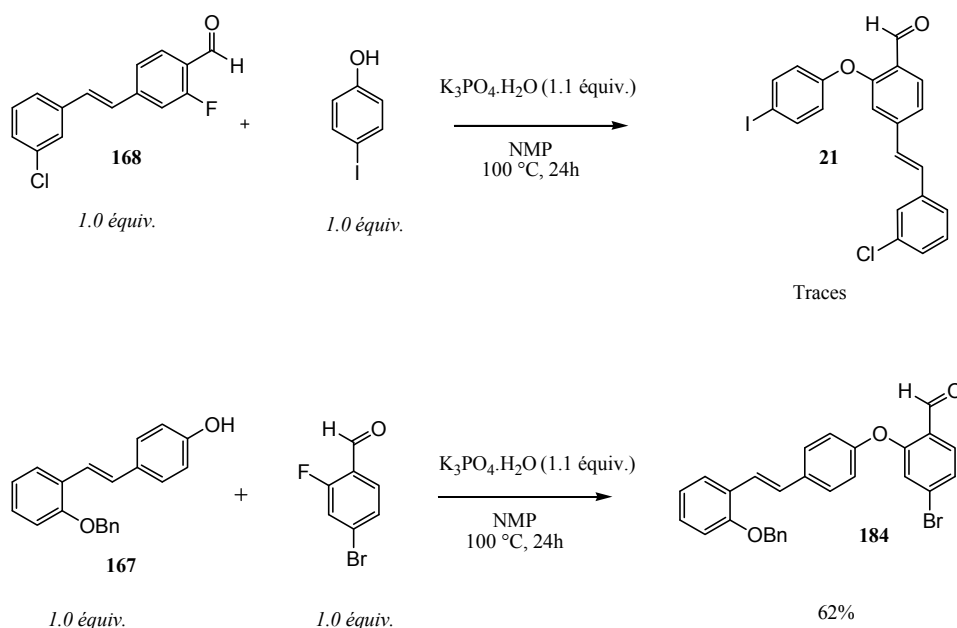


Schéma 101

D'autre part la S_NAr entre le 4-iodophénol et le 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde donne le diphényléther correspondant **182** avec un rendement isolé de 75% (Schéma 102).

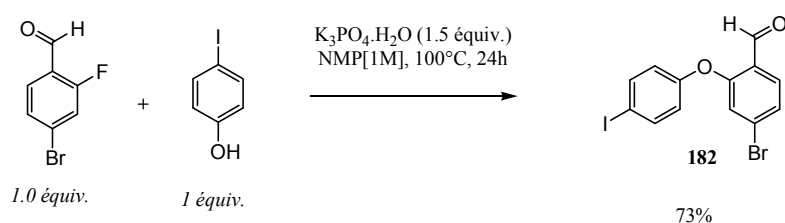


Schéma 102

Compte tenu de la difficulté à obtenir la molécule cible par cette procédure « one-pot », sachant que la stratégie appliquée à la synthèse d'analogues de la Perrottetine ne peut pas être employée ici en raison de problèmes de sélectivité qui pourraient surgir pendant la réaction de Heck, les deux noyaux aromatiques en phase finale n'étant plus les mêmes, nous avons mis au point une stratégie « one-pot » tandem MCR (Schéma 103) similaire à celle utilisée pour la synthèse de l'analogue **175** de la Perrottetine (Schéma 98).

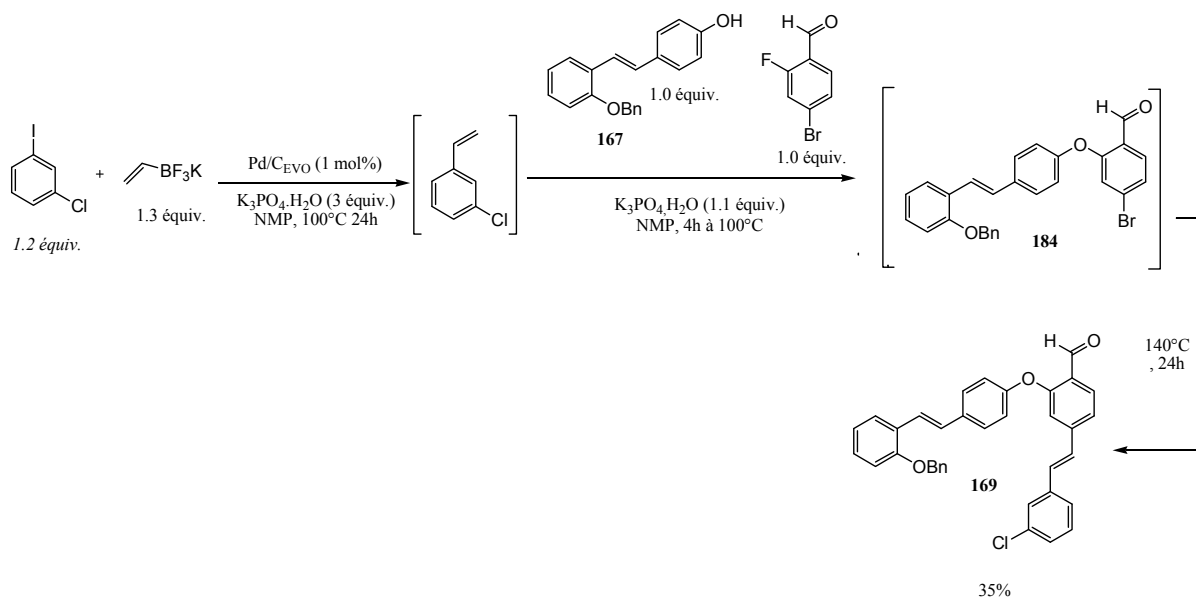


Schéma 103

Dans cette procédure « one-pot » tandem MCR, à vinylation complète du 3-chloriodobenzène, le stilbène **167** préalablement purifié et le 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde sont ajoutés au milieu réactionnel avec 1.1 équiv. de base. Le milieu réactionnel est maintenu à 100°C pendant 4h permettant la réalisation de la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. La réaction de substitution nucléophile étant complète suite à une analyse CPG, la température du milieu réactionnel est portée à 140°C afin de réaliser le couplage de Heck entre le 3-vinylstyrylène, formé in situ par vinylation du 3-chloriodobenzène, et l'intermédiaire **184** issu du couplage basique. Avec cette stratégie le bis(stilbène) **169** est obtenu avec un rendement final de 35%.

En conclusion, nous avons rencontrés des difficultés lors de l'application des stratégies convergentes « one-pot » séquentielles décrites dans ce chapitre (Schéma 87 et Schéma 88). Aucune réaction de substitution nucléophile aromatique entre les stilbènes n'a été pas possible de façon « one-pot » quelle que soient les conditions utilisées. Cette étape a été effectuée seulement après purification des stilbènes mais avec des rendements modérés (environ 40%). Nous expliquons cette faible réactivité soit par la formation de phenylboronates qui inhibent la réactivité soit par désactivation du noyau fluoro-aromatique par la double liaison. Compte tenu de ces difficultés, des méthodologies « one-pot » séquentielles-MCR ont été mises au point. Elle permettent l'obtention des bis(stilbènes) désirés avec des rendements isolés variant de 35% à 46%.

2.3.4 Vers les bis(bibenzyles)

Afin d'obtenir les précurseurs finals de la Marchantine I et de la Perrottetine E trois étapes restent à réaliser :

- 1) L'hydrogénation des liaisons C=C et la déprotection concomitante des groupes OH par hydrogénolyse des fonctions benzyloxy.
- 2) Pour l'analogue de la Marchantine le couplage C-O pour former le macrocycle.
- 3) Le traitement des produits avec *m*-CPBA suivi d'une hydrolyse pour transformer la fonction aldéhyde en phénol libre.

Nous avons exclusivement initié les études sur l'étape d'hydrogénation et le couplage C-O.

2.3.4.1 Etudes sur l'étape d'hydrogénation

Ayant synthétisé les bis(stilbènes) **169**, **175**, **181** et **183**, l'étape suivante de notre étude a porté sur leur hydrogénation.

Nos études précédentes ont montré que le Pd/C_{EVO} ou le Pd/C_{ALD} employé dans les procédures de synthèse de bis(stilbènes) décrites précédemment, ne sont pas actifs en hydrogénation en raison probablement du faible degré de réduction et de la forte dispersion du palladium.

Cependant des études antérieures réalisées au laboratoire ont montré que ces catalyseurs produisent sous pression d'hydrogène un catalyseur d'hydrogénation efficace, ceci étant probablement lié à la formation de particules de taille raisonnable (> 2nm)⁹⁵.

La procédure utilisée est donc de transférer le milieu réactionnel contenant le bis(stilbène) à hydrogéner et le Pd/C « résiduel » dans un autoclave qui a été pressurisé sous pression de 5 bar d'hydrogène. L'hydrogénation est effectuée à température ambiante. Aucune réaction n'a été observée dans ces conditions.

D'autres essais ont été réalisés sous 10, 15, ou 20 bar d'hydrogène sans succès. La température de l'hydrogénation a aussi été modifiée de 50 °C, 100°C à 140°C sous 20 bar d'hydrogène, toutefois le bis(bibenzyle) désiré n'a pas pu être obtenu.

Compte tenu de ces résultats nous avons étudié cette étape en utilisant le Pd/C (Pd/C pour hydrogénation) à 5% en masse disponible chez Aldrich largement utilisé pour effectuer ces transformations.

Après l'obtention des bis(stilbènes) le milieu réactionnel est filtré pour éliminer le Pd/C_{EVO}. L'équivalent d'1 mol% de Pd (soit 3 mg de Pd/C à 5% en masse) est ajouté au filtrat. L'ensemble est placé dans un autoclave sous 20 bar de pression d'hydrogène. Toutefois dans ces conditions aucun produit d'hydrogénation n'est observé.

Soupçonnant un empoisonnement du catalyseur par les sous-produits de réaction, nous avons effectué l'hydrogénation sur le bis(stilbène) pur. Différentes charges de palladium ont été testées (1 mol% à 4 mol%) soit dans le méthanol, soit dans un mélange DCM/MeOH. Seules des traces du produit souhaité ont été observées.

Actuellement, nous poursuivons l'étude de cette étape afin de comprendre et résoudre ces difficultés compte tenu qu'en présence de 2 mol% de Pd/C à 5% en masse pour hydrogénation sous 1 bar d'hydrogène dans le NMP, il est possible de réduire la double liaison et de cliver simultanément un groupement benzyleⁱⁱ. (Schéma 104).

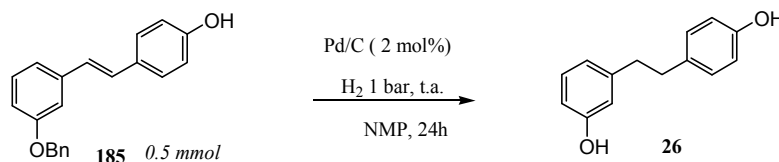


Schéma 104

2.3.4.2 Etudes préliminaires sur le couplage C-O

En parallèle des études sur les différentes procédures de synthèse d'analogues de la Marchantine I, nous avons effectué des études préliminaires sur le couplage C-O par catalyse hétérogène afin de produire le macrocycle à partir du bis(stilbène) **169**.

De nos jours aucune méthode efficace utilisant du Pd/C comme catalyseur n'est décrite. Ainsi, nous avons évalué d'autres catalyseurs hétérogènes ou homogènes décrits dans la littérature.

ⁱⁱ Le bibenzyle **26** n'a été pas isolé.

De nombreuses méthodes emploient des complexes homogènes au palladium pour effectuer ce type de couplage C-O²²⁴⁻²²⁷. Généralement des ligands encombrés P-P, N-N ou P-N sont employés.

Nous avons évalué deux complexes homogènes de palladium employés industriellement fournis par la société Solvias (Figure 50) pour la réaction entre le 4-chloroanisole et le 4-hydroxyanisole en présence de 2 équivalents de K₃PO₄ dans le toluène à 100°C (Tableau 18). Nos résultats indiquent que les deux catalyseurs sont inactifs dans ces conditions réactionnelles, quel que soit le solvant utilisé : toluène (solvant utilisé en littérature) ou NMP (notre solvant de réaction « one-pot »). On soulignera que nous n'avons pas évaluées d'autres bases ou solvants car nos stratégies « one-pot » impliquent l'utilisation du système K₃PO₄/NMP.

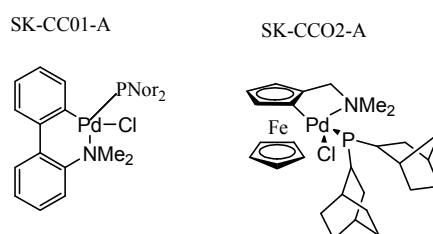


Figure 50 : catalyseurs commerciaux évalués dans la réaction de couplage C-O

Tableau 18: études de couplage C-O par des catalyseurs au palladium homogènes.

entrée	Catalyseur (3 mol%)	Solvant [0.3M]	Conversion (%)
1	SK-CC01-A	Toluène	-
2	SK-CC02-A	Toluène	-
3	SK-CC02-A	NMP	-

Peu de procédures cupro-catalysées hétérogènes sont décrites dans la littérature^{228,229}. Parmi celles-ci, la plus intéressante utilise des nanoparticules d'oxyde de cuivre(II)²³⁰. Nous avons préparés ce catalyseur en suivant la procédure décrite, et nous l'avons évalué pour la réaction entre le chlorobenzène et le phénol en présence de K₃PO₄ dans le NMP à 110°C (Schéma 105). Aucune réaction n'est observée dans ces conditions. On soulignera que les auteurs rapportent un rendement de 17 % pour cette réaction en utilisant le DMSO comme solvant en présence de KOH.

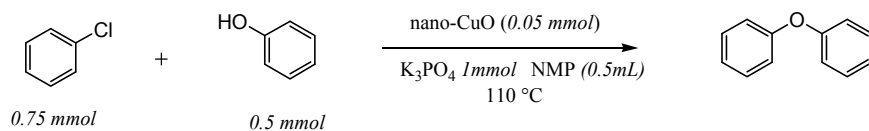


Schéma 105

Faute de temps nous n'avons pas été en mesure d'évaluer d'autres procédures compatibles avec notre procédure « one-pot ».

2.4 : Indoles

Comme il est précisé dans l'étude bibliographique, l'arylation sélective en position C₂ ou C₃ de l'indole est un domaine en pleine expansion. Bien que de nombreux procédés soient décrits, de nos jours, aucun d'entre eux n'utilise la catalyse hétérogène au palladium. Les seuls exemples sont limités aux travaux de Djakovitch sur la vinylation sélective en C₃ d'indoles (NH)-libres^{231,232} en utilisant un complexe palladium-cuivre supporté sur une zéolithe de type Y. Suite à des études sur la synthèse d'indoles substitués en position C₂ en présence de [Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY ou de [Pd]/SBA-15¹⁸⁷, Djakovitch et Dufaud décrivent l'arylation en position C₃ du 2-phénylindole. Un rendement de 40% en produit C₃-arylé est obtenu en utilisant Pd(OAc)₂ comme catalyseur. En fonction de l'halogénure d'aryle employé et des facteurs électroniques mis en jeu, une dualité entre la N₁-arylation et la C₃-arylation est remarquée¹⁸⁸. Ainsi en utilisant le 4-iodonitrobenzène, seul le produit N₁-arylé est observé tandis que l'utilisation du 4-bromonitrobenzène donne exclusivement l'indole arylé en position C₃. De plus, l'addition de AgBF₄ dans le milieu réactionnel favorise la C₃-arylation.

Compte tenu de ces travaux et de l'intérêt du laboratoire dans la mise au point de nouveaux procédés efficaces et éco-compatibles pour la synthèse de molécules biologiquement actives, nous présentons dans cette partie de la thèse la première arylation en position C₃ d'indoles (NH)-libres par catalyse hétérogène au palladium.

2.4.1. Mise au point des conditions réactionnelles

Initialement les conditions décrites par Zhang et ses collaborateurs¹⁹⁵ (K₂CO₃ comme base, Pd(OAc)₂ comme catalyseur, 24h au reflux de dioxane) sont évaluées en phase homogène sans ligand pour la réaction d'arylation par le bromobenzène de trois indoles différents : l'indole, le 2-méthylindole et le 2-phénylindole. Des conversions élevées sont obtenues avec les trois indoles employés (Schéma 106).

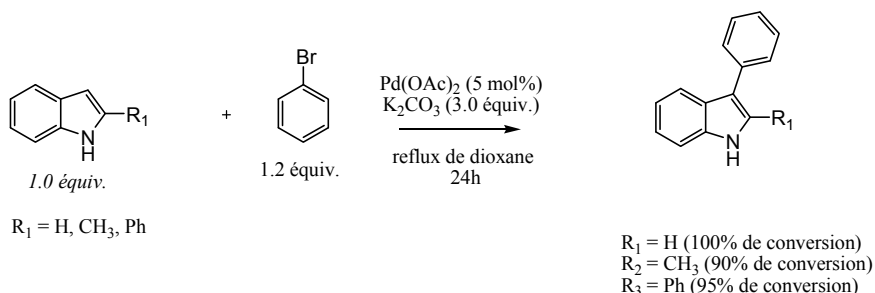


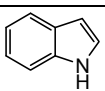
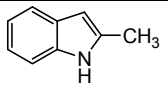
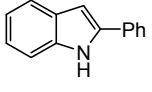
Schéma 106 : Conditions réactionnelles: 1 équiv. d'indole, 1.2 équiv. de bromobenzène, 3 équiv. de K_2CO_3 , Pd(OAc)_2 5 mol%, reflux de dioxane [0.5M], 24h

Ces conversions sont similaires à celles décrites par Zhang (environ 80%) considérant que le Pd(OAc)_2 n'est pas le catalyseur optimisé.

En diminuant la quantité de catalyseur de 5 mol% à 1 mol% aucune conversion n'est observée quel que soit le substrat. Ceci peut être attribué à la formation de palladium noir, inactif, en cours de réaction.

Ces conditions (catalyseur au palladium, K_2CO_3 , reflux du dioxane) étant validées, nous les avons utilisées pour évaluer l'activité du catalyseur hétérogène $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/\text{NaY}$. Ce catalyseur est préparé par une procédure d'échange ionique, décrite par Djakovitch et Koehler²¹¹, entre une zéolithe de type NaY et une solution aqueuse 0.1 M de $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}, 2\text{Cl}^-$. Après 24h d'échange puis lavages, le catalyseur $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/\text{NaY}$ est obtenu. La charge en palladium, déterminé par ICP-AES, est de 1.0% massique. Les résultats obtenus pour l'arylation des indoles en utilisant 1 mol% de $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/\text{NaY}$ sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 19).

Tableau 19 : arylation en C_3 d'indoles (NH-libres) avec le bromobenzène en présence de $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/\text{NaY}$

Indole	Conversion (%)
	74
	47
	68

Tous les substrats donnent lieu à la C_3 -arylation. Les conversions sont influencés par la nature du groupement en position 2 du noyau indolique. L'indole et le 2-phénylindole donnent respectivement 68% et 74% de conversion tandis que le 2-méthylindole ne donne que 47% de conversion. Ceci est

attribué au caractère fortement électrodonneur du groupe méthyle. On soulignera que dans les mêmes conditions Zhang et ses collaborateurs obtiennent 71% de conversion dans le cas de l'indole, mais en utilisant 5 mol% du catalyseur optimisé $[\text{Pd}(\text{P}(t\text{Bu})_2\text{OH})_2\text{Cl}_2]$.

Des très faibles rendements ont été, cependant, observés soit en présence de iodobenzène, soit en présence de 4-iodonitrobenzène. Zhang et al. attribuent les faibles conversions qu'ils observent dans certains cas à la formation de biphényle dû à la réaction d'homocouplage compétitive. Dans notre cas, étant dans des conditions hétérogènes, nous n'observons pas de produit d'homocouplage mais la formation en grande quantité du produit de déhalogénéation.

2.4.2 Arylation d'indoles en position C₃ par catalyse hétérogène

La méthodologie hétérogène ainsi mise au point $\{[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/\text{NaY}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{dioxane}\}$ est étendue à différents bromures d'aryles. Les résultats obtenus sont répertoriés dans la Figure 51.

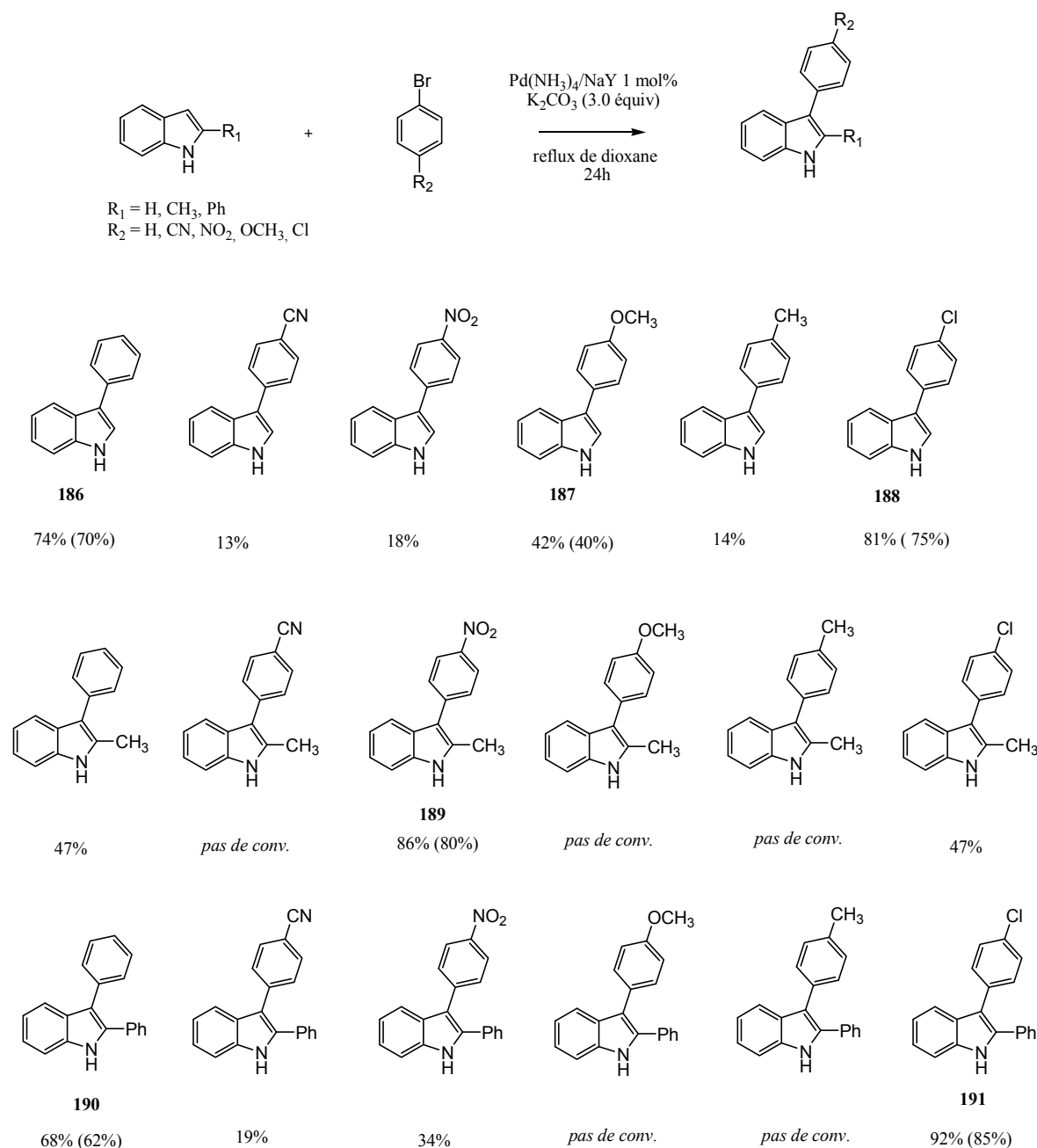
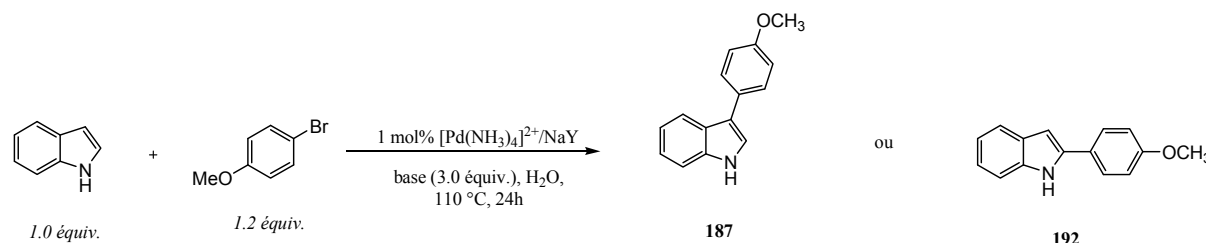


Figure 51: Arylation en C-3 d'indoles (NH)-libres par catalyse hétérogène. Conditions réactionnelles: 1 équiv. d'indole, 1.2 équiv. de bromure d'aryle, 3 équiv. de K_2CO_3 , $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/\text{NaY}$ 1 mol%, reflux de dioxane [0.5M], 24h-48h. Rendements isolés entre parenthèse.

On soulignera que lors de l'utilisation de l'indole seul le produit arylé en C₃ est observé. La N₁- ou la C₂-arylation, souvent décrite dans la littérature pour ce substrat n'ont jamais été observées dans nos conditions réactionnelles. En effet dans le cas d'arylation en C₂ un signal correspondant au proton en position 3 est attendu à environ 6.4 ppm en RMN du proton. Ce signal n'a jamais été remarqué dans nos spectres RMN. Cependant un signal à 7.7 ppm dû au proton en position C₂ est observé.

Les substituants en position 2 sur le noyau indolique et ceux sur le bromure d'aryle ont une forte influence sur la vitesse de réaction. Généralement, soit l'indole, soit le 2-phénylindole donnent des conversions modérées à élevées (13-92%) selon la nature du groupement sur le bromure d'aryle. Dans la plupart des cas, les bromures d'aryles ayant des groupements électrodonneurs montrent une conversion plus élevée que ceux ayant des groupes électroattracteurs. Ceci peut, en partie, être expliqué par la réactivité de l'halogénure d'aryle au cours de l'étape de l'addition oxydante du cycle catalytique impliquant un mécanisme de substitution électrophile dont la vitesse est liée à la densité électronique sur le centre métallique (voir chapitre 2.4, paragraphe 2.4.3, page 144).

Visant l'amélioration de ce système déjà efficace (pour aller vers une chimie totalement « verte »), nous avons initié en collaboration avec L. Joucla des études sur l'arylation sélective d'indoles en utilisant l'eau comme solvant de réaction. Ces études ont été réalisées pour la réaction entre l'indole et le 4-bromoanisole (Schéma 107). On soulignera qu'avec les conditions décrites ci-dessus une conversion de 42% et une sélectivité totale envers le 3-(4-méthoxyphényl)-1H-indole sont obtenues.



Initialement le dioxane est remplacé par l'eau et différentes bases, communément employées pour cette réaction, sont évaluées (Tableau 20).

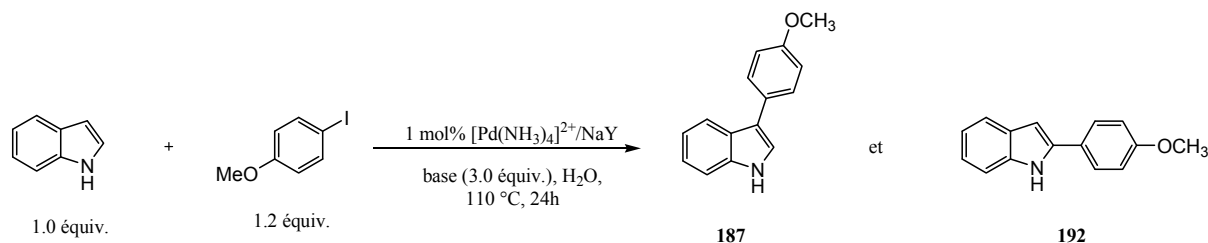
Tableau 20: étude de l'influence de la base sur l'arylation sélective de l'indole avec le 4-bromoanisole.

Entrée	Base	Conversion (%)	Sélectivité C ₃ /C ₂ (%)
1	K ₂ CO ₃	70	3/1
2	K ₃ PO ₄ .H ₂ O	72	3/1
3	AcONa.H ₂ O	0	-
4	LiOH.H ₂ O	90	5/1

En présence de carbonate de potassium (entrée 1), la base employée dans la procédure mise au point précédemment, une bonne conversion est obtenue (70%). Cependant, la sélectivité caractérisée par le rapport C_3/C_2 est faible ($C_3/C_2 = 3/1$) si comparé à celui obtenu dans le dioxane (sélectivité totale en C_3). Un résultat similaire est obtenu avec $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (entrée 2). En utilisant l'acétate de sodium aucune réaction n'est observée (entrée 3). Finalement une conversion de 90% est obtenue avec une sélectivité envers le produit arylé en position C_3 de 83% en présence de $LiOH \cdot H_2O$

Suite à ces premiers résultats nous avons évalué l'arylation de l'indole (NH)-libre avec le 4-iodoanisole. Encore une fois l'influence de la base est étudiée (Tableau 21).

Tableau 21: étude de l'influence de la base sur l'arylation sélective de l'indole avec le 4-iodoanisole.



Entrée	Base	Conversion (%)	Sélectivité C_2/C_3 (%)
1	$LiOH \cdot H_2O$	60	1.5/1
2	$AcONa \cdot H_2O$	20	13/1
3	AcOK	20	13/1
4	AcOLi	10	13/1

Dans le cas du dérivé iodé la situation est fortement différente de celle observée avec le 4-bromoanisole. De manière générale une inversion complète de sélectivité envers le produit arylé en C_2 est observée. Ainsi, avec le $LiOH$ comme base la sélectivité est de 60% (entrée 1) en produit C_2 contre 17% avec le dérivé bromé. $AcONa$, inactif avec les bromures d'aryles, permet ici l'arylation de l'indole avec une sélectivité envers le produit arylé en C_2 de 93%, cependant la conversion n'est que de 20% (entrée 2). En faisant varier le cation associé au groupe acétate la sélectivité reste constante ainsi que la conversion (entrées 3-4). On soulignera qu'en présence de bases organiques de type RCO_2K ($R = Ar, EDTA, Ph_2CH$) des faibles conversions et sélectivités sont observées.

Cette étude est encore en cours de développement, en visant une sélectivité soit C_3 avec les bromures d'aryles, soit C_2 avec les iodures d'aryles.

2.4.3 Mécanisme

Comme nous venons de le voir, l'efficacité de la réaction d'arylation des indoles semble être dépendante de la « nature » électronique des réactifs, ce qui est en accord avec un mécanisme de substitution électrophile (SE) (Schéma 108).

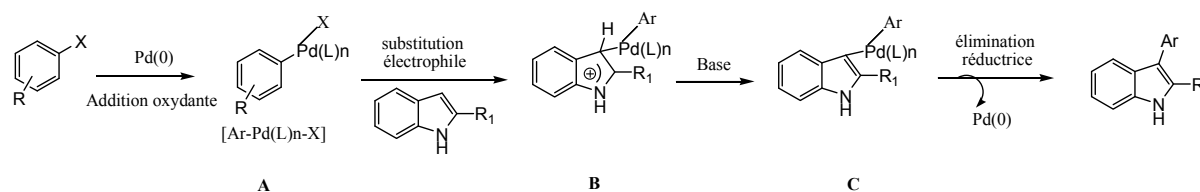


Schéma 108

La première étape de ce cycle est la formation d'un complexe de Pd(II) [ArPdX] (**A**) par addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur des espèces de Pd(0) formées in situ. L'indole se coordonne au centre métallique pour donner une espèce π -coordonnée cationique **B** qui sous l'action de la base donne le complexe σ plus stable. La dernière étape d'élimination réductrice, permet de régénérer l'espèce Pd(0) et donne l'indole arylé attendu.

Dans ce mécanisme, l'encombrement stérique autour du palladium, augmenté par la présence d'un groupement en position C₂ de l'indole, limite la vitesse de la réaction. La faible réactivité du 2-méthylindole est souvent attribuée à la présence du groupe méthyle adjacent à la position réactive C₃. En effet ce groupe gêne la coordination de l'indole sur les espèces Pd(II) (**A**).

Si ce mécanisme rend bien compte d'un certain nombre de résultats, il ne permet pas toutefois d'expliquer l'ensemble de nos observations, par exemple celles observées lors de l'utilisation du 4-bromonitrobenzène où une forte réactivité est remarquée.

Compte tenu de nos résultats, nous proposons donc la présence d'un mécanisme compétitif de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) à côté de celui impliquant une substitution électrophile (SE) et qui entre en jeu seulement dans les cas d'halogénures d'aryles activés tel que le 4-bromonitrobenzène (Schéma 109).

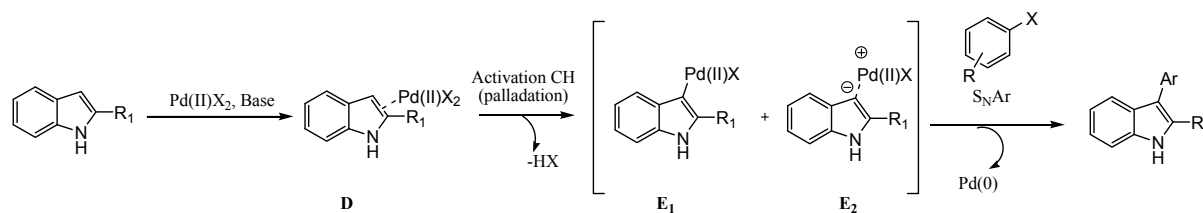


Schéma 109

Dans ce mécanisme l'indole est initialement coordonné au centre métallique Pd(II) pour donner le complexe **D**, qui suite à une activation C-H intramoléculaire évolue vers le composé palladé **E₁** par élimination d'HX. Ce dérivé pallado-indole est en équilibre avec le complexe **E₂** délocalisé dans lequel le noyau indolique est fortement augmenté. Ce dernier réagit avec l'halogénure d'aryle via une substitution nucléophile aromatique pour donner l'indole arylé souhaité.

Les travaux sur la vinylation sélective du noyau indolique, (réaction qui a lieu seulement par activation C-H intramoléculaire et dans lesquelles une forte réactivité du 2-méthylindole a été remarquée²³¹), supportent ce mécanisme.

Le type d'arylation dépend donc de la réactivité de l'indole envers les espèces de Pd(II) qui conduisent à la substitution nucléophile aromatique. Quand cette réactivité est faible la réduction in situ d'espèces de Pd(II) à Pd(0) « provoque » le mécanisme par substitution électrophile. Dans ce cas, la réactivité globale dépend de la vitesse de coordination du noyau indolique sur le palladium (II) de l'intermédiaire issu de l'addition oxydante. Ceci est influencé par l'encombrement stérique et la densité électronique soit sur l'indole, soit sur le centre métallique.

Cette proposition se recoupe avec un certain nombre de tentatives mécanistiques décrites dans la littérature.

Un cycle impliquant des espèces Pd(II)/Pd(IV) est décrit par Sanford et ses collaborateurs en 2006²³³ pour l'arylation en C₂ d'indoles en présence de Pd(OAc)₂, [Ar-I-Ar]⁺BF₄⁻ dans l'acide acétique à température ambiante.

En 2008, Larossa et al²³⁴ proposent une C₂-arylation en utilisant Pd(OAc)₂ et Ag₂O dans le DMF. Le sel d'argent arrache l'iodure du complexe [Ar-Pd(II)Ln-I] pour donner un complexe cationique très électrophile impliquant des espèces de palladium (IV) qui favorisent la coordination

du noyau indolique (Schéma 110).

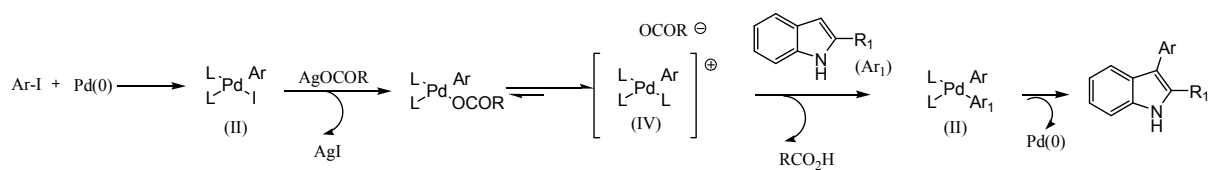


Schéma 110

Cependant, peu d'évidences expérimentales plaident en faveur de ces propositions qui restent limités à l'utilisation de sels d'argent en conditions spécifiques (milieux acides, hautes températures).

D'autres mécanismes impliquant des espèces Pd(0)/Pd(II), en dehors de celui de substitution nucléophile directe, ont été décrits (Schéma 111) :

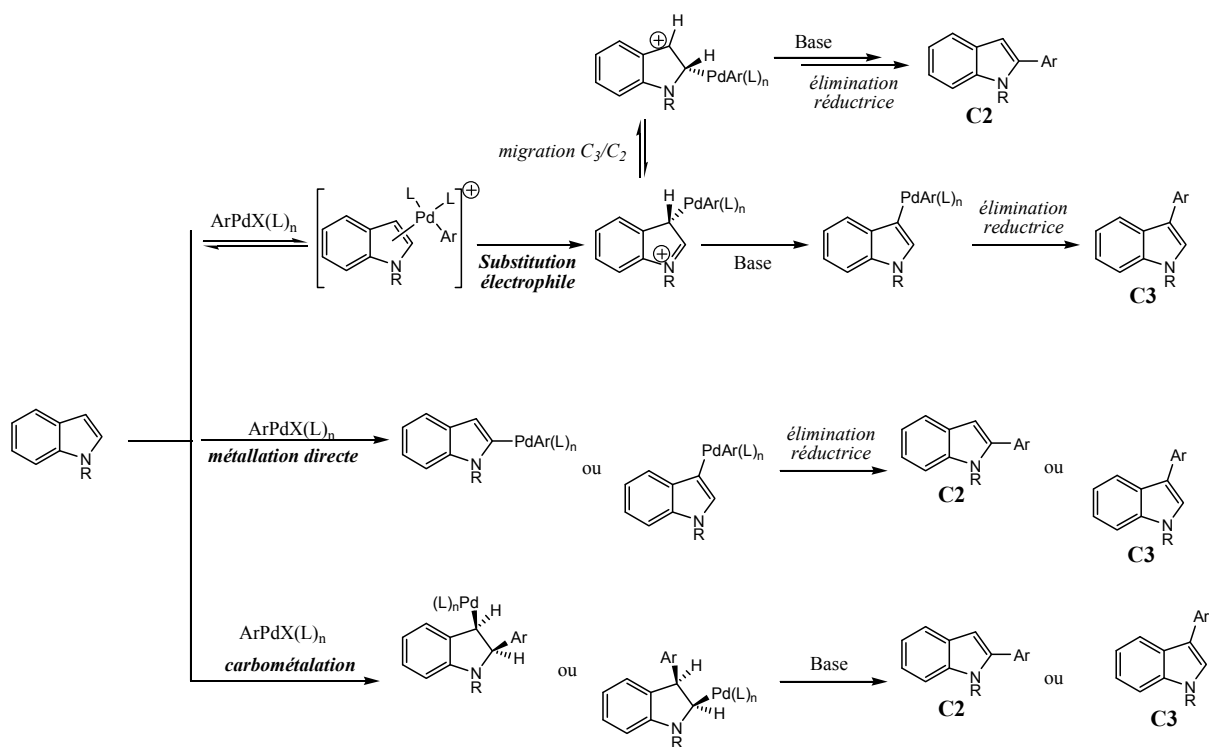


Schéma 111

La palladation directe du noyau indolique par une métathèse impliquant la formation d'une liaison σ , décrite par Tollari et ses collaborateurs²³⁵, nécessite généralement des groupes fortement directionnels pour expliquer la sélectivité en C₂/C₃ et ceci n'est pas en relation avec l'ensemble des résultats reportés.

La carbométallation, proche de la réaction de Heck, peut être écartée car elle impliquerait une étape d'élimination *anti*- β -hydrure alors que dans le mécanisme de Heck une élimination *syn*- β -hydrure est observée. De plus ce mécanisme n'a jamais été prouvé expérimentalement.

La substitution électrophile semble donc être le mécanisme le plus probable. Celui-ci est basé sur la substitution électrophile directe sur la position C₃ de l'indole et il implique une migration de la position C₃ vers C₂ de PdAr(L)_n.

Suite à des études sur l'arylation d'indoles en position C₂ par catalyse au rhodium²³⁶ Sames et ses collaborateurs ont étudié ce type de mécanisme pour la réaction entre l'indole et l'iodobenzène en présence d'acétate de palladium¹⁹⁴. Initialement, ils ont déterminé que l'ordre de la vitesse de réaction était 0 pour l'iodobenzène et 2 pour l'indole et le catalyseur. Ils ont aussi fait des tests cinétiques en utilisant le deutérium comme isotope. Ils proposent que les étapes limitantes de la réaction soient la substitution électrophile et la migration C₃ vers C₂, les vitesses relatives de ces étapes influençant le ratio C₃/C₂.

Enfin, au cours des dernières années une autre voie d'arylation d'indoles a été proposée : l'arylation par couplage oxydant en présence de complexes de palladium et de sels de cuivre. Fagnou et al^{201,237} ont été parmi les premiers à en étudier le mécanisme. Ils proposent que l'arylation en position C₃ est favorisée par la formation de clusters [Pd/Cu] tandis que la formation des espèces monomériques de palladium peut favoriser la C₂-arylation. Plus récemment DeBoef et al²³⁸ ont décrit des résultats similaires. L'ensemble de ces observations peut être résumé dans le schéma catalytique suivant (Schéma 112).

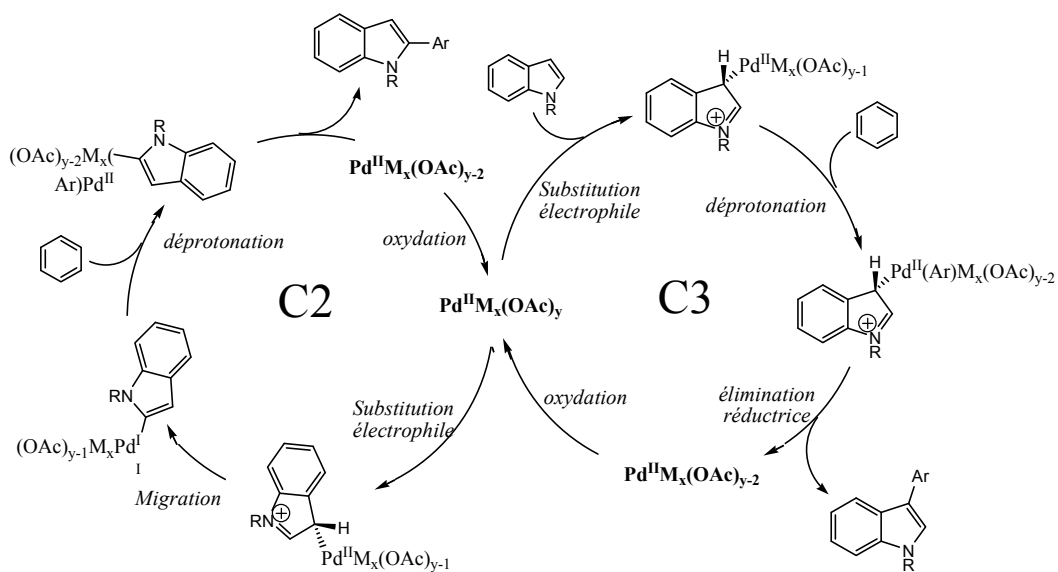


Schéma 112

On soulignera que ce schéma est très similaire au mécanisme de substitution électrophile proposé par Sames. L'étape initiale de la réaction est l'activation du composé aromatique suivie de la déprotonation intramoléculaire pour donner le complexe $[\text{Pd}(\text{II})\text{Ar}(\text{OAc})(\text{L})_n]$ lequel coordonne l'indole par substitution électrophile avec une migration possible de la position C₃ vers C₂.

Conclusion Générale et Perspectives

Dans le cadre de nos travaux concernant la synthèse « one-pot » de molécules hétérocycliques potentiellement bioactives, nous avons exploré plusieurs axes. Initialement nous avons mis au point une synthèse « one-pot » de bibenzyles fonctionnalisés en deux étapes avec des rendements globaux compris entre 40% et 93% (Figure 52).

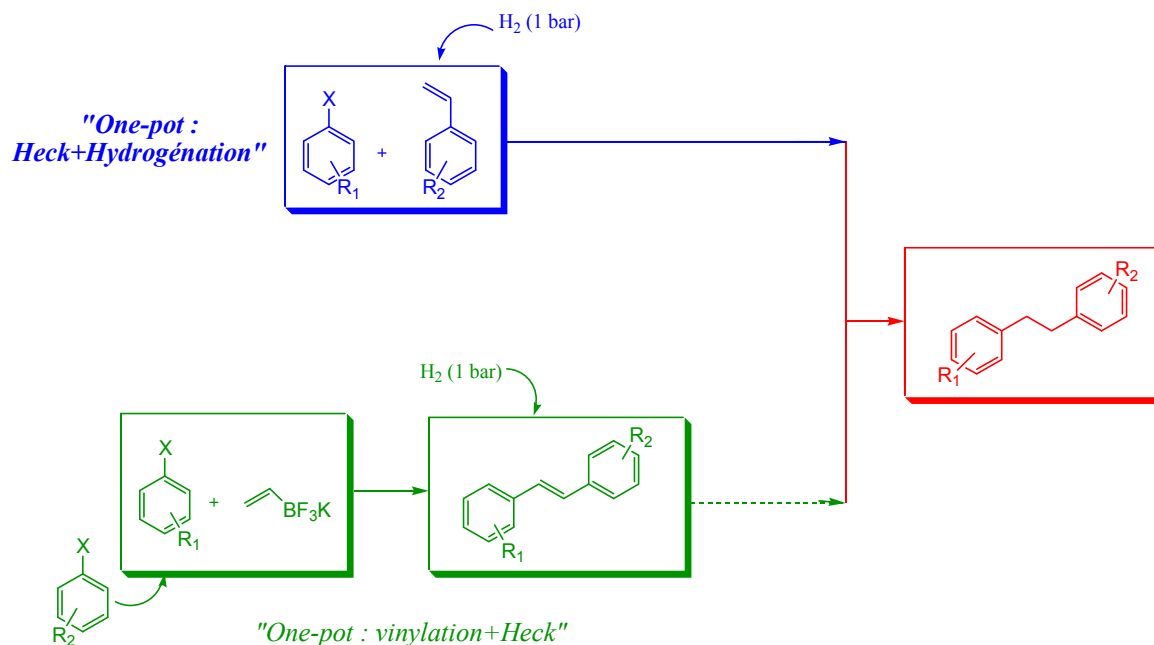


Figure 52 : Schéma général sur les synthèses « one pot » de bibenzyles mises au point

Cette stratégie, initialement décrite par le laboratoire en 2004, se compose d'une étape de couplage C-C de Heck entre des bromures d'aryles et des oléfines aromatiques et d'une étape d'hydrogénation à pression atmosphérique des stilbènes formés in-situ. Ces deux étapes mettent en œuvre un seul catalyseur hétérogène qui a été employé en faible quantité (1 mol%) : le Pd/C commercial à 5% en masse.

En effet, parmi les catalyseurs évalués, seul celui-ci est actif dans les deux réactions mises en jeu lors de ces synthèses. Ni le Pd/C à 10% en masse, ni le $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/\text{NaY}$ développé au laboratoire n'ont été capables d'hydrogéner les stilbènes dans des conditions douces. On soulignera que pour la première fois cette synthèse multi-étapes a été appliquée à des iodures d'aryles ayant un groupe hydroxy en position *ortho*. En revanche des problèmes de réactivité ont été remarqués pour les halogénures d'aryles contenant un groupe hydroxy en position *para*. Dans ces cas la protection de l'hydroxyle est nécessaire pour atteindre la formation du stilbène.

En dehors de ces cas particuliers, des limitations au procédé ont été observées lors de son application à des substrats désactivés et stériquement encombrés. De faibles conversions pour la réaction de Heck ont été obtenues avec des bromures ou iodures d'aryles poly(fonctionnalisés), en particuliers ceux qui nous intéressaient pour la construction des bis(bibenzyles) constituant les molécules cibles de nos travaux.

Ces difficultés, couplées au manque de disponibilité commerciale de styrènes poly(fonctionnalisés) intéressants pour notre stratégie, nous ont amenés à mettre au point une synthèse de styrènes par catalyse hétérogène à partir d'halogénures d'aryles et du vinyltrifluoroborate de potassium impliquant un couplage de Suzuki-Miyaura (Figure 52).

Nous avons montré qu'en présence de 2 mol% de Pd/C (Aldrich, 5% massique de palladium) et d'acétate de sodium dans le NMP ou dans un mélange NMP/H₂O 1/1, les iodures d'aryles donnent de bons rendements (60-73%) en styrènes correspondants. Ce système catalytique s'est révélé en revanche quasiment inactif lorsque des bromures d'aryles sont utilisés. Cette grande différence de réactivité entre les iodures et les bromures d'aryles nous a permis d'obtenir une sélectivité totale envers la vinylation des molécules polyhalogénées pour donner, par exemple, le 4-vinylbromobenzène avec un rendement de 81%.

En développant plus en avant cette méthodologie, nous avons démontré que le Pd/C de type E105 CA/W à 5% en masse de palladium et 55% d'eau disponible chez EVONIK (Pd/C_{EVO}), permet la conversion des bromures d'aryles en styrènes correspondants avec des rendements compris entre 55% et 78% lorsqu'il est employé en combinaison avec K₃PO₄.H₂O dans le NMP à 100°C.

La quantité optimale de catalyseur dans ces conditions est de seulement 0.1 mol% de Pd/C. Ce système catalytique est applicable à une large variété de bromures et iodures d'aryles, y compris ceux ayant des groupements hydroxyles libres. Cependant pour ces derniers, 1 mol% de Pd/C_{EVO} est nécessaire pour obtenir une conversion complète.

Le mécanisme de la réaction a été étudié montrant qu'il est « quasi-homogène ». Ceci implique la dissolution du palladium de la surface du support vers la solution au cours de la réaction et une redéposition des espèces à conversion totale. Des analyses ICP-AES du filtrat ont montré qu'une quantité aussi faible que 4 ppm de palladium suffit à réaliser ces réactions. Des essais de recyclage ont montré que le catalyseur gardait son activité sur plusieurs cycles catalytiques.

Cette procédure de vinylation a été appliquée avec succès à la synthèse « one-pot » de stilbènes pour l'obtention de divers bis(bibenzyles). Une étude d'optimisation a été récemment initiée,

montrant que le Pd/SiO₂ à 10% de palladium en masse préparé au laboratoire est un catalyseur plus actif pour ces synthèses « one-pot : vinylation+Heck » que le Pd/C_{EVO} précédemment utilisé.

Ayant obtenu différents stilbènes, nous avons entrepris la synthèse de bis(bibenzyles) ouverts et fermés. A cette fin, différentes stratégies « one-pot » ont été évaluées au cours de ces travaux (Figure 53).

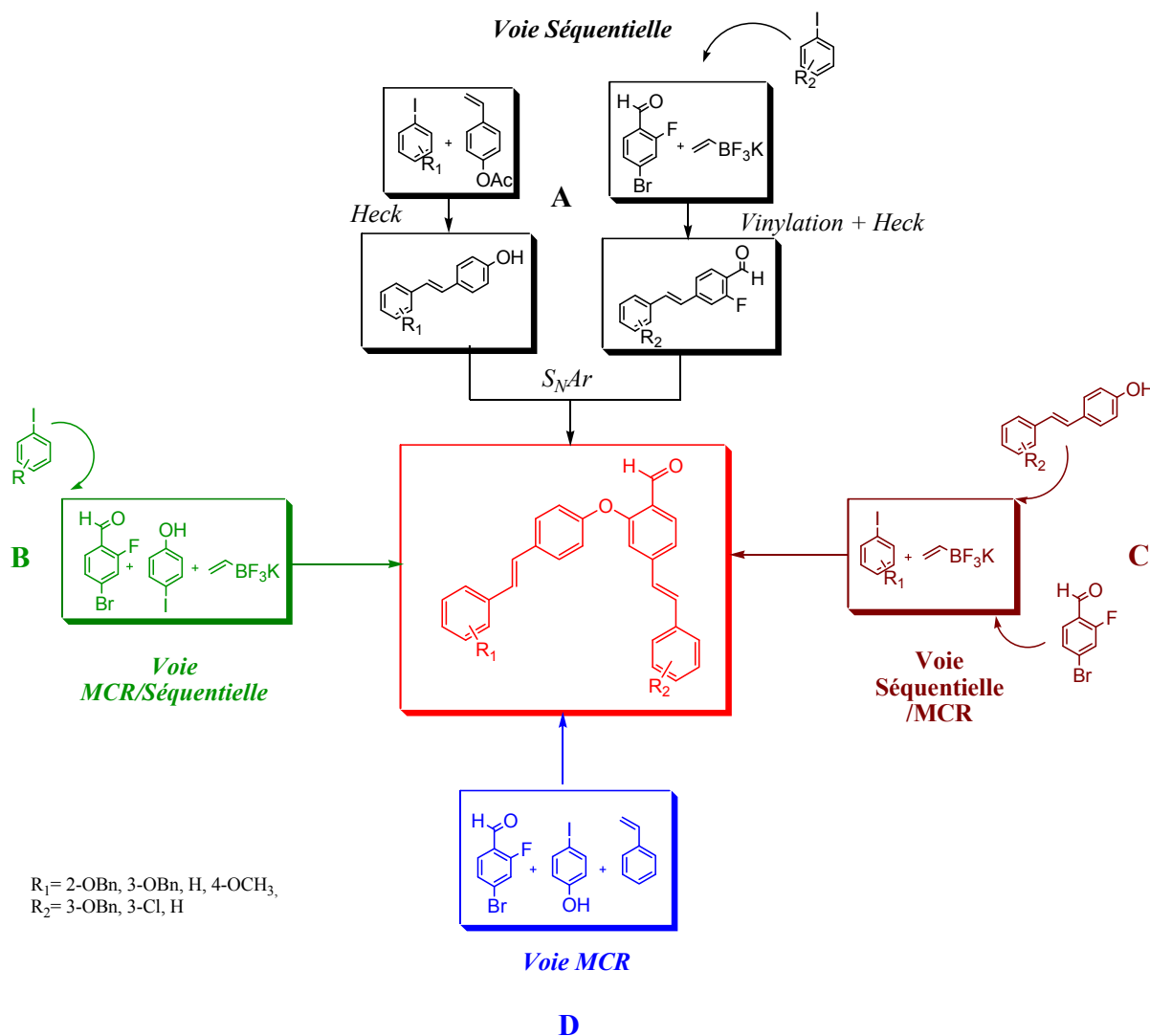


Figure 53 : Schéma général sur les différentes voies de synthèse « one-pot » mises au point

Avec la stratégie « one-pot » séquentielle convergente **A** consistant à coupler deux stilbènes préformés entre eux des problèmes ont été rencontrés lors de l'étape de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) entre les stilbènes concernés. Aucune réaction de substitution nucléophile n'a lieu lorsque les réacteurs contenant les dérivés phénoliques et les dérivés fluorés sont mélangés en présence de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ dans le NMP quelles que soient les conditions utilisées. Dans ce cas en

isolant les stilbènes nous avons pu atteindre des rendements d'environ 40% en bis(stilbènes) correspondants en présence de 1.1 équivalents de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ dans le NMP à 140°C. La cause de ce manque de réactivité en version « one-pot » n'est pas encore clairement établie. Nous avons supposé que le centre électrophile pouvait être désactivé par la présence de la double liaison en position *mé*ta. Récemment certains résultats nous amènent à soupçonner la formation d'un phénolate de bore non réactif sans que nous puissions privilégier l'une des deux hypothèses.

Pour résoudre ce problème nous avons mis au point d'autres stratégies « one-pot » séquentielle-MCR **B**, **C**, ou **D**, qui nous ont permis d'obtenir des bis(stilbènes) avec des rendements variant de 35% à 46%. Ces résultats sont encourageants compte tenu des rendements globaux rapportés dans la littérature pour des synthèses totales « stoechiométriques » (de 0.03% à 15%).

Les bis(stilbènes) ainsi obtenus ont été l'objet d'études en hydrogénation. A ce jour aucune de nos tentatives n'a permis l'obtention de bis(bibenzyles) quelles que soient les conditions employées. Des études sont en cours pour comprendre les raisons de ces résultats et obtenir les bis(bibenzyles) cibles de nos travaux.

Des études de couplage C-O pallado- ou cupro-catalysé ont été initiées afin de former les macrocycles tels que la Marchantine I. Ceci a été réalisé en étudiant la réaction entre un phénol et un chlorure d'aryle.

Compte tenu de l'impossibilité actuelle d'effectuer cette réaction en présence de Pd/C, deux complexes de palladium disponibles commercialement et un catalyseur hétérogène composé de nanoparticules d'oxyde de cuivre (I) supportées sur silice préparé au laboratoire ont été utilisés. Dans tous les cas, la réaction de couplage C-O attendue n'a jamais été observée.

En conclusion, les stratégies « one-pot » par catalyse hétérogène mises au point dans le cadre de nos travaux ont été appliquées avec succès à la synthèses de styrènes, stilbènes et bis(stilbènes) précurseurs d'analogues de la Perrottetine E et de la Marchantine I.

Afin d'obtenir les molécules cibles, deux ou trois étapes (dans les cas d'analogues de la Marchantine) restent à réaliser : 1) l'hydrogénation des doubles liaisons des bis(stilbènes) avec la coupure simultanée des groupes benzyles présents dans ces intermédiaires ; 2) la transformation de la fonction aldéhyde en phénol par traitement au *m*-CPBA, par exemple ; 3) le couplage C-O pour la synthèse de bis(bibenzyles) fermés.

Concernant ce dernier point, compte tenu des études préliminaires effectuées, la préparation d'un catalyseur hétérogène au palladium est envisagée. Ainsi un système homogène pourrait être hétérogénéisé.

Compte-tenu de nos compétences, nous proposons d'initier ces travaux par le greffage sur silice de la phosphine décrite par Beller et ses collaborateurs²²⁵ (Figure 54), qui semble être la plus réactive pour les réactions de couplage entre des phénols et des halogénures d'aryles, surtout chlorures, ce qui nous intéresse.

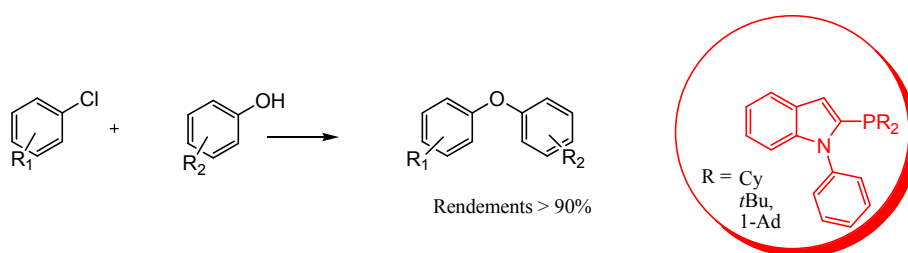


Figure 54 : phosphine employée par Beller et al pour le couplage C-O entre des phénols et des chlorures d'aryles.

Cette phosphine pourrait être modifiée afin de former des liaisons covalentes entre les groupes hydroxyles de la silice et un « bras » portant le ligand modifié (Figure 55)

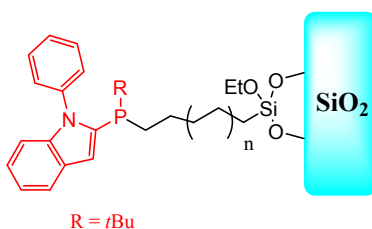


Figure 55 : structure générale proposée pour le greffage sur silice de la phosphine employée par Beller et al.

L'optimisation des procédures MCR développées dans cette thèse devront être poursuivies afin de les appliquer à d'autres substrats. Ceci implique aussi de comprendre et résoudre les problèmes d'hydrogénation rencontrés au cours de nos travaux, avec comme objectif la mise au point d'une procédure totalement « one-pot » compétitive sur le plan industriel.

Le Pd/SiO₂ mis en jeu dans un certain nombre d'études d'optimisation de la procédure « one-pot : tandem vinylation+Heck » devra être appliqué à toutes les méthodologies développées dans cette thèse dans un but d'optimiser les rendements globaux.

Parallèlement à l'étude sur la synthèse de bis(bibenzyles), une procédure hétérogène d'arylation d'indoles très sélective envers la position C₃ a été mise au point. Ainsi en présence de [Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY, de nombreux C₃-aryl indoles ont été obtenus avec de bons rendements (40-85%). Le système catalytique décrit dans ces travaux (1 mol% de [Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY, K₂CO₃ au reflux de dioxane) est dans certains cas plus actif que les catalyseurs solubles décrits couramment dans la littérature. Afin d'étendre ces travaux, il est envisagé de développer une synthèse « one-pot » d'indoles substitués en position 2 et arylés en position 3 à partir d'une 2-iodoaniline, d'un dérivé de l'acétylène et d'un bromure d'aryle. L'extension à l'arylation de dérivés hétérocycliques soufrés et oxygénés, sous-structures importantes dans de nombreux produits bioactifs, est aussi envisagée.

Ce procédé d'arylation hétérogène pourrait être développé pour aller vers une chimie « totalement » éco-compatible. Des premières études encourageantes ont montré que l'arylation de l'indole (NH)-libre par le 4-méthoxybromobenzène est aussi possible en milieu aqueux. Un taux de conversion de 90% et un rapport C₃/C₂ d'environ 5/1 ont été obtenus lors de l'utilisation de LiOH comme base. En revanche, dans les mêmes conditions, un mélange C₂/C₃ d'environ 1.5/1 et un taux de conversion de 60% ont été observés lors de l'arylation de l'indole (NH)-libre avec le 4-méthoxyiodobenzène (Figure 56).

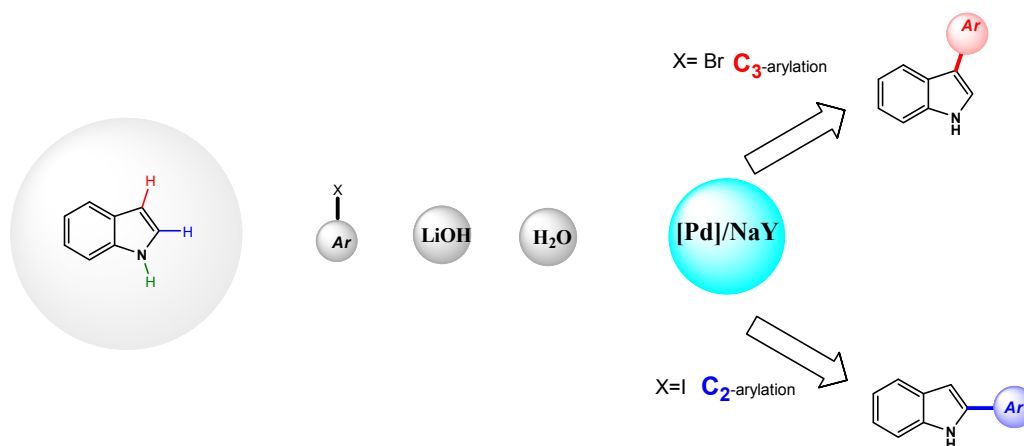


Figure 56 : dualité C₂/C₃ pour l'arylation d'indoles en milieu aqueux

Ceci pourrait ouvrir une voie d'accès à la synthèse des 2,3-diaryl indoles en utilisant comme système catalytique [Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY, LiOH dans l'eau. Cette méthodologie, utilisant un catalyseur hétérogène séparable et réutilisable dans un solvant hautement éco-compatible, représenterait alors l'un des systèmes les plus respectueux des principes de la chimie verte.

Chapitre III : Partie expérimentale

3.1 Généralités

3.1.1 Synthèses

Toutes les manipulations sont réalisées sous atmosphère d'air dans des tubes scellés. Les solvants et réactifs sont utilisés tels que reçus du fournisseur (Carlo Erba) sans aucune autre purification sauf indication contraire. Lors de manipulation sous atmosphère d'Argon ou d'azote les solvants utilisés sont distillés sous azote sur hydrure de calcium (dichlorométhane) ou sodium-benzophénone (THF, éther, toluène). Alternativement ces trois derniers solvants ont été séchés sur une « fontaine à solvants » MB-SPS-800 acquise par l'IRCELYON au cours de cette thèse. Les réactifs et catalyseurs commerciaux sont utilisés tels que reçus par le fournisseur. Toute la vaisselle est préalablement nettoyée successivement dans un bain de potasse alcoolique (isopropanol) puis un bain d'acide chlorhydrique à 4% et à l'eau.

3.1.2. Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur plaque de silice (gel de silice 60 F254 Fluka) ou sur plaque d'alumine (oxyde d'aluminium 150 F254 Merck), puis révélées à l'aide d'une lampe UV (254 nm).

Les chromatographies préparatives sur colonne sont effectuées sous pression légèrement supérieure à la pression atmosphérique sur gel de silice 60 A (SDS) de granulométrie 40-63 μm ou sur gel d'alumine basique de pH 8.8-10.2 et de granulométrie 50-200 μm . Les conditions d'élution seront données entre parenthèses dans les modes opératoires.

3.1.3. Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

Les analyses CPG sont réalisées sur un chromatographe HP 4890 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme (FID), d'un passeur HP 6890, d'une colonne HP-5 (5% phényl-méthylsiloxane 30m ; 0,25 mm de diamètre interne ; film 0.25 μm d'épaisseur). Le gaz vecteur est l'azote et les températures de l'injecteur et du détecteur sont respectivement fixées à 280°C et 310°C. Pour les réactions de couplage de Heck et Suzuki, un aliquote est prélevé du milieu réactionnel suivi d'un minitraitement : dans un tube à essai l'aliquote est mélangé à 2 mL d'eau, puis extrait avec 1 mL de

dichlorométhane ou d'acétate d'éthyle. La phase organique est prélevée puis filtrée dans une pipette pasteur contenant du sulfate de magnésium. Les conversions et sélectivités sont basées sur l'aire relative des signaux du chromatogramme par rapport à un étalon interne (l'éther di-n-butyl diéthylène glycol) calibré sur le produit pur. Le programme de chauffe est 100°C, 1min ; 25°C/min → 170°C, 2min ; 35°C/min → 240°C, 5 min ; 30°C →, 15 min.

3.1.4. Chromatographie de masse en phase gazeuse (CPG-SM)

Les analyses CPG-SM sont réalisées sur un chromatographe Shimadzu GC-MS-QP2010S équipé d'une colonne Supelco SLB-5MS (95% méthylpolysiloxane + 5% phénylpolysiloxane 30m x 0.25mm x 0.25µm). Le gaz vecteur est l'hélium et les températures de l'injecteur et du détecteur sont respectivement fixées à 250°C et 280°C.

Pour les réactions de couplage de Heck et Suzuki, un aliquot est prélevé du milieu réactionnel suivi d'un minitraitement : dans un tube à essai l'aliquot est mélangé à 2 mL d'eau, puis extrait avec 1 mL de dichlorométhane ou d'acétate d'éthyle. La phase organique est prélevée puis filtrée sur une pipette pasteur contenant du sulfate de magnésium.

Le programme de chauffe est 100°C, 2min ; 15°C/min → 170°C, 2min ; 35°C/min → 240°C, 5 min ; 30°C →, 15 min.

3.1.5. Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

Les analyses HPLC sont réalisées sur un chromatographe Shimadzu LC20 équipée d'une colonne interchim uptisphere : 5 TF, 250x3 mm. La colonne est thermostatée à 22°C. Les solvants utilisés sont degasés par un degasséur avant d'être mélangés dans la chambre à éluant. Le détecteur est une lampe UV au deutérium.

Le programme d'élution utilisé est le suivant : CH₃CN/H₂O 70/30 pendant 15 minutes, 0.500 ml/min; CH₃CN/H₂O 70/30 → 90/10 pendant 5 minutes, 0.500 mL/min ; CH₃CN/H₂O 90/10 pendant 30 minutes, 0.500 mL/min.

3.1.6. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN liquide sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AM 250 (¹H-250 MHz, ¹³C-62,9 MHz). Pour la RMN du proton, les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au

résidu protique du solvant (CDCl_3 δ ppm = 7.26, DMSO δ ppm = 2.54, C) et pour la RMN du carbone par rapport au signal du carbone du solvant deutéré ^{13}C (CDCl_3 δ ppm = 77.16 ppm, DMSO δ ppm = 39.52). La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, d = doublet, dd = doublet dédoublé, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet ou massif. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz).

3.1.7. HMRS

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont enregistrés sur un spectromètre thermo Finnigan MAT 95 XL. Le gaz réactif pour l'estimation de la masse par ionisation chimique est l'isobutane.

3.1.8. Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires (C, H, N) sont réalisées au Service Central d'Analyse du CNRS à Solaize (SCA). Les métaux (Pd) sont dosés au service d'analyse de l'Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon (IRCELYon) par spectroscopie d'Emission Optique à plasma (ICP-OES). La mise en solution des métaux se fait pour le palladium, par attaque en béccher à l'eau régale, évaporation maximale et reprise par HCl ou HNO_3 ;

3.1.9. Point de fusion

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Schorpp Gerätetechnik MPM-H2. Le solide est placé dans des capillaires. Les points des fusions ne sont pas corrigés.

3.2 Modes opératoires

3.2.1 Catalyseurs

Les catalyseurs commerciaux utilisés sont les suivants :

- ◆ Catalyseur Pd/C Degussa de type E101 NE/W provenant de la société Aldrich (Pd/C_{ALD}) à 5% humide en masse de palladium et une quantité d'eau de 52%.
- ◆ Catalyseur Pd/C de type E105 CA/W disponible chez la société EVONIK (Pd/C_{EVO}) à 10% sec en masse de palladium et une quantité d'eau de 55%.
- ◆ Catalyseur Pd/C à 5% en masse de palladium pour hydrogénation disponible chez la société Aldrich

3.2.1.1 Préparation de $[Pd(NH_3)_4]^{2+}/ NaY$

Une solution ammoniacale à 0.1M de $[Pd(NH_3)_4]Cl_2$ (1 mL/g de zéolithe correspondant à 1% en masse de palladium) est ajoutée goutte à goutte à une suspension de zéolithe NaY (surface de 215 m²/g, diamètre μ pores de 0.7 nm) dans l'eau distillée (100 mL/g de zéolithe). L'ensemble est agité pendant 24 heures à température ambiante. La zéolithe est filtrée et lavée à l'eau jusqu'à la disparition des ions chlorures (test au nitrate d'argent). La zéolithe est ensuite séchée à température ambiante pour donner un solide blanc.

Pourcentage massique de palladium : 1%

3.2.1.2 Agglomération de la silice

Dans un ballon de 1L, la silice aérosil 200 (Aérosil 200 amorphe DEGUSSE sous forme de poudre de 12nm, surface : 215 m²/g, volume poreux totale de 0.43 mL/g) est mise en suspension dans 600 mL d'eau pendant une nuit. L'eau est ensuite évaporée. La silice ainsi obtenue est séchée à l'étuve à 100°C pendant 3 jours. Elle est en suite broyée et tamisée pour obtenir des particules comprises entre 250 et 425 μ m (40-60 mesh).

204 \pm 4 m²/g.

3.2.1.3 Préparation du Pd/SiO₂

2.8 g de Pd(acac)₂ (10% de Pd) sont mélangés avec 10g de silice (Aérosil 200 amorphe DEGUSSE sous forme de poudre de 12nm, surface : 215 m²/g, volume poreux totale de 0.43 mL/g) agglomérée dans 38 mL de toluène sous argon. Le mélange est laissé sous agitation durant 2h à température ambiante. Le toluène est évaporé sous vide. Le solide obtenu est calciné sous flux d'air (80 mL/min) à 300°C pendant 7h.

Pourcentage massique de palladium : 8.9%

3.2.1.4 Préparation du $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{SiO}_2$

Le $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{SiO}_2$ (10% massique) est préparé en suivant la procédure de Pearlman par précipitation d'hydroxyde de palladium à partir d'une solution de chlorure de palladium. Une solution de NaOH dans l' H_2O à 10% est ajoutée goutte à goutte en présence du support (silice Aérosil 200 amorphe DEGUSSA sous forme de poudre de 12nm, surface : 215 m^2/g , volume poreux totale de 0.43 mL/g)

Pourcentage massique de palladium : 10%

3.2.1.5 Préparation des nanoparticules d'oxyde de cuivre(II)

15 mmol de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (3.62 g) est dissout dans 50 mL d'eau sous agitation. Le pH est ajusté à 10 avec une solution de Na_2CO_3 1M. La solution résultant est laissée à température ambiante pour 12h pour faire grossir les particules de cuivre. Ensuite le solide est filtré, lavé avec de l'eau, séché à 60°C pour 24h et puis calciné à 350°C pour 24h.

3.2.2 Procédures générales de synthèses.

3.2.2.1 Procédure de protection des fonctions hydroxyles

10 mmol de phénol, 12 mmol de chlorure de benzyle, 15 mmol de K_2CO_3 et 20 mL de NMP sont introduit dans un ballon bicols muni d'un réfrigérant. Le réacteur est placé dans un bain d'huile à 110°C pendant 4h. A conversion totale le réacteur est refroidi à température ambiante. Le mélange réactionnel a été repris avec 50 mL d'eau et extrait avec du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec 15 mL de saumure, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.2.2 Procédure de substitution nucléophile aromatique

1 mmol de composé aromatique fluoré, 1 mmol de phénol et 1.1 mmol de $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ sont introduits dans un tube scellé et 2 mL de NMP sont ajoutés. Le tube est placé dans un bain d'huile, préalablement chauffé, à 100°C pendant 24h. Ensuite le tube est refroidi à température ambiante. Le

mélange réactionnel est lavé avec 50 mL d'H₂O et extrait avec DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice

3.2.2.3 Procédure de vinylation

1 mmol d'halogénure d'aryle, 1.5 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 3 mmol de K₃PO₄.H₂O et 0.1 mol% de Pd/C_(EVO) sont introduits dans un tube scellé avec 1 mL de NMP. Le tube est placé dans un bain d'huile, préalablement chauffé, à 100°C pendant 24h. Le tube est refroidi à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé avec 20 mL d'H₂O et extrait avec DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. Le résidu brut est puis purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.2.4 Procédure de Heck

5 mmol d'halogénure d'aryle, 7 mmol d'oléfine, 7 mmol de NaOAc (ou K₂CO₃) et 1 mol % de catalyseur au palladium sont introduits dans un tube scellé. 4 mL de NMP, sont ajoutés. Le mélange réactionnel est désaéré pendant 5 minutes. Le tube est ensuite placé dans un bain d'huile, préalablement chauffé à 140°C, pendant 24h sous une forte agitation. Le tube est ensuite refroidi à température ambiante à conversion totale. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur celite, repris avec 50 mL d'H₂O et extrait avec DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec 15 mL de saumure, séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.2.5 Procédure d'arylation des indoles

2 mmol d'indole, 2.2 mmol d'halogénure d'aryle, 6 mmol de K₂CO₃ et 1 mol% de [Pd(NH₃)₄]²⁺ NaY sont introduits dans un bicol muni d'un réfrigérant. 2 mL de dioxane sont ajoutés et le réacteur est placé dans un bain d'huile, préalablement chauffé à 110°C, (réaction au reflux du dioxane) pendant 24h sous forte agitation. Ensuite le réacteur est refroidi à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur celite, repris avec 50 mL d'H₂O et extrait avec DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec 15 mL de saumure, séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.2.6 Procédures « one pot »

3.2.2.6.1 Procédure « one-pot » couplage de Heck-Hydrogénation

5 mmol d'halogénure d'aryle, 7 mmol d'oléfine, 7 mmol de NaOAc (ou K_2CO_3) et 1 mol % de catalyseur au palladium sont introduits dans un tube de Schlenk. 4 mL de NMP, sont ajoutés. Le tube de Schlenk est placé dans un bain d'huile, préalablement chauffé à 140°C, pendant 24h sous une forte agitation. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante lorsque la réaction est complète. L'atmosphère du tube de Schlenk est remplacée par de l'hydrogène (1 bar) puis le tube de Schlenk est mis sous vive agitation. La réaction est laissée à température ambiante pendant 24h. La réaction est suivie par CPG jusqu'à conversion totale. Le mélange réactionnel est filtré sur celite, repris avec 50 mL d' H_2O et extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec 15 mL de saumure, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.2.6.2 Procédure « one-pot » réaction de vinylation--réaction de Heck

1 mmol d'halogénure d'aryle, 1.1 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 3 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 1 mol% de Pd/ C_{EVO} sont introduits dans un tube scellé. 1 mL de NMP est ajouté et le tube est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100 °C pendant 24h. La réaction est suivie par CPG. A conversion totale 2 mmol d'un autre halogénure d'aryle et 1 mL de NMP sont introduits dans le tube et la température du bain est montée à 140°C. Après 24h le mélange réactionnel est analysé par CPG, filtré sur Celite, repris avec 50 mL d' H_2O et extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec 15 mL de saumure, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.2.6.3 Procédure « one-pot » séquentielle convergente pour la synthèse de bis(stilbènes) (Stratégie A)

2 mmol de 4-bromo-2fluorobenzaldéhyde, 2.2 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 6 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 1 mol% de Pd/ C_{EVO} sont introduits dans un tube scellé et 2 mL de NMP sont ensuite ajoutés. Le tube est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100°C pendant 2h. 3

équivalent d'halogénure d'aryle et 2 mL de NMP sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel et la température du système est portée à 140°C pour 24h.

Parallèlement, 2 mmol d'halogénure d'aryle, 3 mmol d'acétoxystyrène, 3 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 1 mol% de Pd/C_{EVO} sont introduits dans un autre tube scellé avec 4 mL de NMP. Le tube est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 140°C pendant 24h.

A conversion totale les deux milieux réactionnels sont réunis dans un troisième tube scellé qui est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100°C pendant 24h. La réaction a été suivie par HPLC et par CCM. Le produit attendu n'a jamais été observé.

3.2.2.6.4 Procédure « one-pot » MCR/séquentielle pour la synthèse de bis(stilbènes) (Stratégie B)

2 mmol de 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde, 2 mmol de 4-iodophénol, 5 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 12 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 1 mol% de Pd/C_{EVO} sont introduits dans un tube scellé avec 2 mL de NMP. Le tube est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100°C pendant 16h. A conversion totale, 6 mmol d'halogénure d'aryle et 2 mL de NMP sont ajoutés au milieu réactionnel et la température du bain est portée à 140°C pendant 24h. La réaction a été suivie par HPLC. Le tube est ensuite refroidi à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé avec 50 mL d'H₂O et extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.2.6.5 Procédure « one-pot » Séquentielle/MCR pour la synthèse des bis(stilbènes) (Stratégie C)

3 mmol de 3-benzyloxyiodobenzène, 3.3 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 12 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 1 mol% de Pd/C_{EVO} sont introduits dans un tube scellé avec 3 mL de NMP. Le tube est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100°C pendant 24h. Ensuite 2 mmol de 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde, 2 mmol de 4-iodophénol et 2 mL de NMP sont ajoutés au milieu réactionnel. La température de la réaction est maintenue à 100°C pendant 4h. La réaction est suivie par CPG. Une fois la 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde et le 4-iodophénol totalement consommés, la température est augmentée à 140°C pendant 24h. Ensuite le tube est refroidi à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé avec 50 mL d'H₂O et extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.2.6.6 Procédure « one-pot » séquentielle/MCR pour la synthèse des bis(stilbènes) (Stratégie C)

3 mmol de 3-chloroiobenzène, 3.3 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 12 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 1 mol% de Pd/C_{EVO} ont été introduits dans un tube scellé avec 3 mL de NMP. Le tube est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100°C pendant 24h. Ensuite 2 mmol de 4-bromo-2-fluoro-benzaldéhyde, 2 mmol de *trans*-4-(2-(benzyloxy)styril)phénol et 2 mL de NMP sont ajoutés au milieu réactionnel. La température de la réaction est maintenue à 100°C pendant 4h. La réaction est suivie par CPG. Une fois les conversions totales du 2-fluoro-4-bromobenzaldéhyde et du *trans*-4-(2-(benzyloxy)styril)phénol atteintes, la température est augmentée à 140°C pendant 24h. Après le tube est refroidi à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé avec 50 mL d'H₂O et extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.2.6.7 Procédure « one-pot » MCR pour la synthèse des bis(stilbènes) (Stratégie D)

2 mmol de 4-bromo-2-fluoro-benzaldéhyde, 2 mmol de 4-iodophénol, 4 mmol de styrène, 12 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 1 mol% de Pd/C_{EVO} sont introduits dans un tube scellé avec 2 mL de NMP. Le tube est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100°C pendant 4h. Les conversions totales du 4-bromo-2-fluoro-benzaldéhyde et du 4-iodophénol atteintes, la température du système est portée à 140°C pendant 24h. Ensuite le tube a été refroidit à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé avec 50 mL d'H₂O et extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur silice.

3.2.3 Procédure générale pour le recyclage

2 mmol de 4-iodophénol, 2.2 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 6 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$, et 1 mol% Pd/C_(EVO) sont introduits dans un tube scellé et 2 mL de NMP sont ensuite ajoutés. Le tube est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100 °C sous agitation. La réaction est suivie par CPG jusqu'à conversion totale. Après 2h, 2 mmol de 4-iodophénol, 2.2 mmol de potassium vinyltrifluoroborate, 6 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et le volume de solvant nécessaire pour ajuster la concentration des réactifs à celle du premier cycle sont ajoutés au milieu réactionnel. Suite à cette addition, la concentration du 4-iodophénol a été fixée à 100% tandis que la concentration en 4-

hydroxystyrène a été fixée à 0%. La réaction est suivie par CPG jusqu'à la conversion totale et la procédure est poursuivie jusqu'à observer une désactivation du catalyseur.

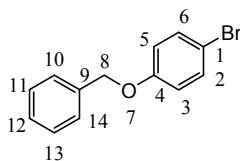
3.2.4 Procédure générale pour les études de dissolution du palladium par la méthode de filtration à chaud

2 mmol de 4-benzyloxybromobenzène, 3 mmol de vinyltrifluoroborate de potassium, 6 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et 0.1 mol% Pd/C_(EVO) sont introduits dans un tube scellé et 2 mL de NMP sont ensuite ajoutés. Le tube est placé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100°C sous agitation pendant 25 minutes. Après ce temps la solution est filtrée avec une cannule sur un filtre microglass Whatman (afin d'éliminer le catalyseur hétérogène et les particules présentes). 6 mmol de $K_3PO_4 \cdot H_2O$ sont ajoutées au filtrat et celui-ci est traité pendant 3h dans les mêmes conditions qu'une réaction standard. La réaction a été suivie par CPG et le résultat est comparé à une réaction catalytique standard en présence du catalyseur hétérogène.

3.3. Caractérisation des produits

3.3.1 Phénols Benzylés

4-(benzyloxy)-bromobenzène **160** (Numéro de CAS : 6793-92-6)



Rdt = 4.47 g (85%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.30

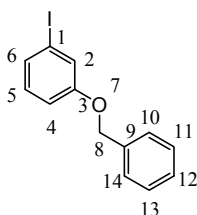
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7.46 (d, $^3J_{H-H} = 7.6$, H₂, H₆), 7.43-7.27 (m, 5H), 6.95 (d, $^3J_{H-H} = 7.4$, H₃, H₅), 5.15 (s, H_{8a,b})

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 159.7 (C₄), 141.2 (C₉), 132.7 (C₂, C₆), 129.0 (C₁₁, C₁₃), 127.7 (C₁₂), 127.2 (C₁₀, C₁₁), 116.5 (C₃, C₅), 115.4 (C₁), 70.9 (C₈)

MS, m/z (%) = 310 [M⁺] (26), 91 [C₇H₇⁺] (100)

C₁₃H₁₁BrO: 263.13 g/mol

3-(benzyloxy)-iodobenzène **172** (Numéro de Cas : 107623-21-2)



Rdt = 5.64 g (91%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.30

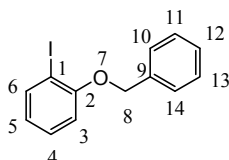
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ ppm : 7.46 – 7.28 (m, 8H), 6.96 (dd, ³J_{H-H} = 8.4, ⁴J_{H-H} = 3.6, H₄), 5.03 (s, H_{8a,b}).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 159.3 (C₃), 137.1 (C₉), 131.7 (C₅), 131.1 (C₆), 128.3 (C₁₁, C₁₃), 128.2 (C₁₀, C₁₄), 128.1 (C₁₂), 125.8 (C₂), 114.9 (C₄), 92.3 (C₁), 70.8 (C₈).

MS, *m/z* (%) = 310 [M⁺] (42), 91 [C₇H₇⁺] (100)

C₁₃H₁₁IO: 310.13 g/mol

2-(benzyloxy)-iodobenzène **171** (Numéro de CAS : 142523-69-1)



Rdt = 5.40 g (87%) sous la forme d'une huile orange (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.30

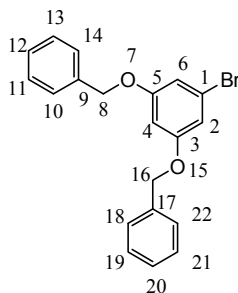
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7.73 (d, ³J_{H-H} = 7.4, H₆), 7.39-7.27 (m, 6H) 6.78 (dd, ³J_{H-H} = 7.4, ⁴J_{H-H} = 1.4, H₃) 6.74 (td, ³J_{H-H} = 8.15, 7.7, H₅), 5.17 (s, H_{8a,b})

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 157.3 (C₂), 140.7 (C₉), 137.1 (C₆), 129.0 (C₁₁, C₁₃), 128.3 (C₁₀, C₁₄), 128.2 (C₄), 128.1 (C₁₂), 125.1 (C₅), 116.2 (C₃), 91.4 (C₁), 71.4 (C₈).

MS, *m/z* (%) = 310 [M⁺] (38), 91 [C₇H₇⁺] (100)

C₁₃H₁₁IO: 310.13

3,5-(dibenzyloxy)- bromobenzène **193** (Numéro de CAS : 128924-04-9)



Rdt = 6.43 g (87%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.30

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 7.42 (dd, ³J_{H-H} = 7.5, ⁴J_{H-H} = 1.4, H₁₀, H₁₄, H₁₈, H₂₂), 7.36 (m, 4H), 7.30 (m, H₁₂, H₂₀), 7.02 (d, ⁴J_{H-H} = 1.4, H₂, H₆), 6.52 (m, H₄), 5.14 (s, H_{8a,b}, H_{16a,b})

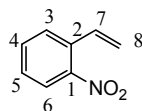
RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 164.0(C₃, C₅), 141.2 (C₉, C₁₇), 129.1 (C₁₁, C₁₃, C₁₉, C₂₁), 127.8 (C₁₂, C₂₀), 127.1(C₁₀, C₁₄, C₁₈, C₂₂), 125.0 (C₁) 110.1 (C₂, C₆), 99.6 (C₄), 71.1 (C₈, C₁₆)

MS, *m/z* (%) = 369 [M⁺] (46), 91 [C₇H₇⁺] (100)

C₂₀H₁₇BrO₂: 369.26 g/mol

3.3.2 Dérivés du styrène

1-nitro-2-vinylbenzène **194** (Numéro de CAS : 579-71-5)



Rdt = 109 mg (73%) sous la forme d'une huile légèrement jaune(éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.25.

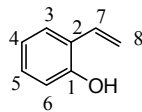
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.99 (dd, ³J_{H-H} = 7.6, ⁴J_{H-H} = 1.4, H₆), 7.87 (dd, ³J_{H-H} = 7.6, ³J_{H-H} = 1.5, H₃), 7.79 (td, ³J_{H-H} = 7.5, 1.4, H₄), 7.66 (dd, ³J_{H-H} = 16.8, 10.0, H₇), 7.53 (td, ³J_{H-H} = 7.4, ⁴J_{H-H} = 1.4, H₅), 5.82 (dd, ²J_{H-H} = 2.1, ³J_{H-H} = 10.0, H_{8a}) 5.65 (dd, ²J_{H-H} 2.1, ³J_{H-H}, 16.79, H_{8b}).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 147.6 (C₁), 133.1 (C₄), 131.9 (C₇), 129.7 (C₂), 129.2 (C₃), 128.4 (C₅), 124.4 (C₆), 119.8 (C₈).

MS, *m/z* (%) = 149 [M⁺] (72), 119 [C₇H₅NO⁺] (39), 103 [C₈H₇⁺] (36), 76 [C₆H₄⁺] (100)

C₈H₇NO₂: 149.17 g/mol

2-vinylphénol **147** (Numéro de CAS : 695-84-1)



Rdt = 80 mg (67%) sous la forme d'une huile (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.12.

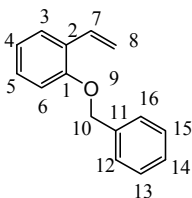
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.43 (dd, ³J_{H-H} = 7.9, ⁴J_{H-H}, 1.4, H₃), 7.36 (dd, ³J_{H-H} = 16.8, 10.0, H₇), 7.04 (td, ³J_{H-H} = 7.4, 1.4, H₅), 6.90 (td, 1 H, ³J_{H-H} = 7.4, 1.4, H₄), 6.79 (dd, ³J_{H-H} = 7.6, ⁴J_{H-H} = 1.5, H₃), 5.62 (s, OH), 5.56 (dd, ³J_{H-H} = 16.7, ²J_{H-H} = 2.1, H_{8a}), 5.48 (dd, ³J_{H-H} = 10.0, ⁴J_{H-H} = 2.1, H_{8b}).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 152.8 (C₁), 131.5 (C₇), 128.9 (C₅), 127.4 (C₃), 124.8 (C₂), 120.9 (C₄), 115.9 (C₆), 115.8 (C₈).

MS, *m/z* (%) = 120 [M⁺] (80), 119 [M⁺ - H] (26), 92 [C₆H₄O⁺] (17), 91 [C₇H₇⁺] (100)

C₈H₈O: 120.15 g/mol

1-(benzyloxy)-2-vinylbenzène **140** (Numéro de CAS : 67191-36-0)



Rdt = 126 mg (60%) sous la forme d'une huile (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22.

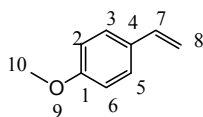
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.55 (dd, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 1.4, H₃), 7.44 -7.29 (m, 6H), 7.13 (td, ³J_{H-H} = 7.6, ⁴J_{H-H} = 1.4, H₅), 7.01 (m, 3H), 5.54 (dd, ³J_{H-H} = 16.9, ²J_{H-H} = 2.0, H_{8a}), 5.46 (dd, ³J_{H-H} = 10.0, ²J_{H-H} = 2.1, H_{8b}), 5.16 (s, H_{10a,10b}).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 155.9 (C₁), 137.1 (C₇), 131.6 (C₁₁), 128.8 (C₂, C₅), 128.5 (C₁₃), 127.8 (C₁₅), 127.3 (C₁₂, C₁₆), 126.5 (C₁₄), 121.0 (C₃), 114.4 (C₄) 114.3 (C₆), 112.5 (C₈), 70.3 (C₁₀)

MS, *m/z* (%) = 210 [M⁺] (11), 91 [C₇H₇⁺] (100).

C₁₅H₁₄O: 210.28 g/mol

1-méthoxy-4-vinylbenzène **195** (Numéro de Cas : 637-69-4)



Rdt = 93 mg (69%) sous la forme d'une huile incolore (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.18.

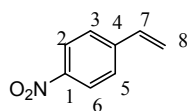
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.52 (d, ³J_{H-H} = 7.4 H₃, H₅), 7.05 (d, ³J_{H-H} = 7.4, H₂, H₆), 6.72 (dd, ³J_{H-H} = 16.5, 9.7, H₇), 5.59 (dd, ³J_{H-H} = 16.9, ²J_{H-H} = 2.1, H_{8a}), 5.24 (dd, ³J_{H-H} = 9.9, ²J_{H-H} = 2.1, H_{8b}), 3.87 (s, 3H, H₁₀).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 159.03 (C₁), 135.73 (C₇), 128.6 (C₃, C₅), 128.5 (C₄), 114.4 (C₈), 114.3 (C₂, C₆), 56.0 (C₁₀)

MS, *m/z* (%) = 134 [M⁺] (100)

C₉H₁₀O: 134.18 g/mol

1-nitro-4-vinylbenzène **196** (Numéro de CAS : 100-13-0)



Rdt = 116 mg (78%) sous la forme d'une huile légèrement jaune (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.25.

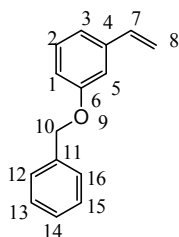
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 8.09 (d, ³J_{H-H} = 7.5, H₂, H₆), 7.87 (d, ³J_{H-H} = 7.5, H₃, H₅), 6.86 (dd, ³J_{H-H} = 16.8, 10.0, H₇), 5.89 (dd, ³J_{H-H} = 16.9, ²J_{H-H} = 2.2, H_{8a}), 5.55 (dd, ³J_{H-H} = 10.6, ²J_{H-H} = 2.2, H_{8b})

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 146.6 (C₁), 141.8 (C₄), 135.7 (C₇), 128.5 (C₃, C₅), 123.8 (C₂, C₆), 114.3 (C₈)

MS, *m/z* (%) = 149 [M⁺] (80), 119 [C₇H₅NO⁺] (33), 103 [C₈H₇⁺] (41), 76 [C₆H₄⁺] (100)

C₈H₇NO₂: 149.17 g/mol

l-(benzyloxy)-3-vinylbenzène **144** (Numéro de CAS : 173098-21-0)



Rdt = 130 mg (62%) sous la forme d'une huile (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22.

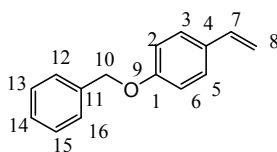
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.33-7.48 (m, 5H), 7.25 (t, ³J_{H-H} = 8.0, H₆), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.89 (ddd, ³J_{H-H} = 8.2, 2.5, ⁴J_{H-H} = 1.1, H₇), 6.69 (dd, ³J_{H-H} = 17.6, 10.9, H₁), 5.74 (dd, ³J_{H-H} = 17.6, ²J_{H-H} = 0.9, H_{8a}), 5.26 (dd, ³J_{H-H} = 10.9, ²J_{H-H} = 0.9 H_{8b}), 5.09 (s, 2H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 159.1 (C₆), 139.1 (C₄), 137.1 (C₁₁), 136.8 (C₇), 129.6 (C₂), 128.7 (C₁₃, C₁₅), 128.1 (C₁₄), 128.1 (C₃), 127.6 (C₁₂, C₁₆), 114.2 (C₁), 114.3 (C₈), 112.7 (C₅), 70.0 (C₁₀).

MS, *m/z* (%) = 210 [M⁺] (11), 91 [C₇H₇⁺] (100).

C₁₅H₁₄O: 210.28 g/mol

l-(benzyloxy)-4-vinylbenzène **141** (Numéro de CAS : 36438-64-9)



Rdt = 126mg (60%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22.

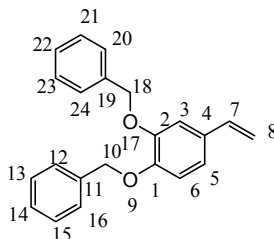
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.45-7.39 (m, 5H), 7.37 (d, ³J_{H-H} = 8.8, H₅,H₆), 6.96 (d, ³J_{H-H} = 8.7, H₃,H₄), 6.71 (dd, ³J_{H-H} = 16.7 et 10.9, H₇), 5.65 (dd, ³J_{H-H} = 16.7, ²J_{H-H} = 2.0, H_{8a}), 5.15 (dd, ³J_{H-H} = 10.9, ²J_{H-H} = 2.0, H_{8b}), 5.07 (s, H_{10a,b});

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 158.6 (C₁), 138.3 (C₁₁), 136.2 (C₇), 128.3 (C₁₃, C₁₅), 128.2 (C₁₂, C₁₆), 128.1 (C₁₄), 128.1 (C₃, C₅), 114.9 (C₂, C₆), 111.8 (C₈), 70.1 (C₁₀)

MS, *m/z* (%) = 210 [M⁺] (4), 91 [C₇H₇⁺] (100),

C₁₅H₁₄O: 210.28 g/mol

1,2-bis(benzyloxy)-4-vinylbenzène 145 (Numéro de CAS : 185254-53-9)



Rdt = 180 mg (57%) sous la forme d'un solide blanc. (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22.

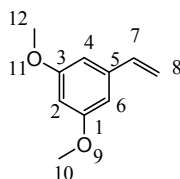
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.28-7.50 (m, 10H), 7.05 (d, ³J_{H-H} = 1.8 Hz), 6.93 (dd, ³J_{H-H} = 8.2, ⁴J_{H-H} = 1.8, H₅), 6.8 (d, ³J_{H-H} = 8.2, H₆), 6.60 (dd, ³J_{H-H} = 17.6, 10.9, H₇), 5.55 (dd, ³J_{H-H} = 17.6, ²J_{H-H} = 0.9, H_{8a}), 5.17 (s, H_{18a,b}), 5.18 (s, H_{10a,b}), 5.12 (dd, ³J_{H-H} = 10.9, ²J_{H-H} = 0.9, H_{8b})

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 149.1 (C₁), 149.0 (C₂), 137.4 (C₁₉), 137.3 (C₁₁), 136.4 (C₇), 131.5 (C₄), 128.6 (C₁₃, C₁₅), 128.5 (C₂₁, C₂₃), 127.9 (C₁₆), 127.8 (C₁₂), 127.4 (C₂₀, C₂₄), 127.3 (C₁₄, C₂₂), 120.2 (C₅), 114.9 (C₆), 112.6 (C₃), 112.2 (C₈), 71.4 (C₁₈), 71.3 (C₁₀).

MS, *m/z* (%) = 316 [M⁺] (6), 225 [C₈H₇O⁺] (4), 91 [C₇H₇⁺] (100).

C₂₂H₂₀O₂: 316.40 g/mol

1,3-diméthoxy-5-vinylbenzène 146 (Numéro de CAS : 40243-87-6)



Rdt = 112 mg (68%) sous la forme d'une huile incolore (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.20.

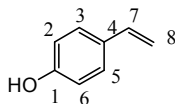
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 6.68 (dd, ³J_{H-H} = 17.6 et 10.8, H₇), 6.56 (m, H₆, H₄), 6.38 (s, H₂), 5.75 (d, ³J_{H-H} = 17.6, ²J_{H-H} = 1.2, H_{8a}), 5.26 (d, ³J_{H-H} = 10.8, ²J_{H-H} = 1.2, H_{8b}), 3.84 (s, 2CH₃)

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 161.0 (C₁), 160.9 (C₃), 139.7 (C₅), 136.9 (C₇), 114.4 (C₈), 104.4 (C₄, C₆), 100.1 (C₂), 55.4 (C₁₂, C₁₀).

MS, *m/z* (%) = 164 [M⁺] (100)

C₁₀H₁₂O₂: 164.20 g/mol

4-vinylphénol **148** (Numéro de CAS : 2628-17-3)



Rdt = 66 mg (55%) sous la forme d'une huile. (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.12.

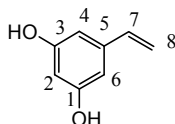
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.39 (d, ³J_{H-H} = 7.5, H₃, H₅), 6.72 (dd, ³J_{H-H} = 16.8, 10.0, H₇), 6.66 (d, ³J_{H-H} = 7.3, H₂, H₆), 5.87 (s, 1H, OH), 5.42 (ddd, ³J_{H-H} = 13.5, 12.1, ²J_{H-H} = 2.1, H_{8,a,b}).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 157.8 (C₁), 135.7 (C₇), 128.9 (C₃, C₅), 128.4 (C₄), 116.1 (C₂, C₆), 114.3 (C₈).

MS, *m/z* (%) = 120 [M⁺] (100), 92 [C₆H₄O⁺] (6)

C₈H₈O: 120.15 g/mol

1,3-hydroxy-5-vinylbenzène **149** (Numéro de CAS : 113231-14-4)



Rdt = 99 mg (73%) sous la forme d'une huile incolore (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.10.

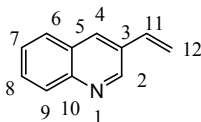
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm: 9.27 (s, 2H, 2OH), 6.53 (dd, ³J_{H-H} = 17.6, 10.8, H₇), 6.32 (dd, ⁴J_{H-H} = 2.2, H₄, H₆), 6.17 (t, ⁴J_{H-H} = 2.2, H₂), 5.63 (dd, ³J_{H-H} = 17.6, ²J_{H-H} = 1.1, H_{8a}), 5.15 (dd, ³J_{H-H} = 10.8, ²J_{H-H} = 1.1, H_{8b})

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm: 157.7 (C₁, C₃), 138.1 (C₅), 136.3 (C₇), 112.8 (C₈), 103.5 (C₄, C₆), 101.6 (C₂).

MS, *m/z* (%) = 136 [M⁺] (100).

C₈H₈O₂: 136.15 g/mol

3-vinylquinoléine **150** (Numéro de CAS : 67752-31-2)



Rdt = 112 mg (72%) sous la forme d'une huile incolore (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22.

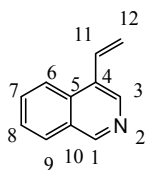
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 9.02 (d, $^4J_{H-H} = 2.2$, H₄), 8.09 (d, $^3J_{H-H} = 8.4$, H₉), 8.06 (d, $^4J_{H-H} = 2.2$, H₂), 7.79 (d, $^3J_{H-H} = 8.1$, H₆), 7.68-7.53 (m, H₇, H₈), 6.87 (dd, $^3J_{H-H} = 11.0, 17.7$, H₁₁), 5.98 (d, $^3J_{H-H} = 17.7$, H_{12a}), 5.46 (d, $^3J_{H-H} = 11.1$, H_{12b}).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ ppm: 148.4 (C₁₀), 146.9 (C₂), 133.2 (C₄), 132.3 (C₈), 130.0 (C₁₁), 129.0 (C₁), 128.6 (C₉), 127.6 (C₅), 127.5 (C₆), 126.6 (C₃), 116.1 (C₁₂)

MS, m/z (%) = 156 [M⁺ + H] (13), 155 [M⁺] (100), 154 [M⁺ - H] (54), 128 [C₉H₆N⁺] (11)

C₁₁H₉N: 155.20 g/mol

4-vinylisoquinoléine **151** (Numéro de CAS : 31601-81-7)



Rdt = 115 mg (74%) sous la forme d'une huile incolore (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22.

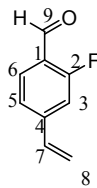
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 8.95 (d, $^4J_{H-H} = 1.3$, H₁), 8.37 (s, H₃), 7.93 (dd, $^3J_{H-H} = 7.5$, $^4J_{H-H} = 1.6$, H₉), 7.81 (dd, $^3J_{H-H} = 7.5$, $^4J_{H-H} = 1.6$, H₆), 7.61 (t, $^3J_{H-H} = 7.5$, H₇), 7.50 (t, $^3J_{H-H} = 7.5$, H₈), 7.17 (dd, $^3J_{H-H} = 16.8, 10.0$, H₁₁), 5.64 (ddd, $^3J_{H-H} = 13.5, 12.1$, $^2J_{H-H} = 2.1$, H_{12a,b}).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ ppm: 152.5 (C₂), 143.2 (C₁₀), 131.3 (C₄), 130.0 (C₁₁), 129.9 (C₁), 128.5 (C₈), 126.4 (C₉), 126.3 (C₇), 125.8 (C₅), 123.6 (C₆), 120.3 (C₁₂).

MS, m/z (%) = 156 [M⁺ + H] (9), 155 [M⁺] (100), 154 [M⁺ - H] (48), 128 [C₉H₆N⁺] (15)

C₁₁H₉N: 155.20 g/mol

2-fluoro-4-vinylbenzaldéhyde **152**



Rdt = 87 mg (58%) sous la forme d'un liquide jaune (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.25.

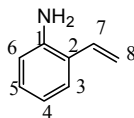
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 10.29 (d, $^4J_{H-H} = 0.6$, H,CHO), 7.80 (dd, $^3J_{H-H} = 8.1$, 7.3 H₃), 7.24-7.27 (m, H₆), 7.16 (dd, $^3J_{H-H} = 11.6$, $^4J_{H-H} = 1.6$, H₅), 6.69 (ddd, $^3J_{H-H} = 17.6$, 10.9, $^4J_{H-H} = 0.4$ H₇), 5.89 (d, $^3J_{H-H} = 17.6$ H_{8a}), 5.47 (d, $^3J_{H-H} = 10.9$ H_{8b}),

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 186.7 (d, C₉, $J_{C-F} = 6.4$), 165.0 (d, C₂, $J = 258.0$), 146.1 (d, C₄, $J = 8.9$), 135.1 (d, C₇, $J = 2.4$), 129.0 (d, C₆, $J = 2.5$), 123.3 (d, C₅, $J = 8.5$), 122.5 (d, C₁, $J = 2.8$), 118.8 (C₈), 113.7 (d, C₃, $J = 21.2$),

MS, m/z (%) = 150 [M⁺] (69); 149 [M⁺ - H] (100); 101 [M⁺ - CHO - F] (52)

C₉H₇FO: 150.15 g/mol

2-vinylaniline 153 (Numéro de CAS : 3867-18-3)



Rdt = 80 mg (67%) sous la forme d'une huile (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.15

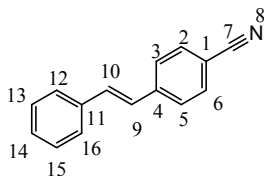
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.37 (dd, $^3J_{H-H} = 16.8$, 10.1, H₇), 7.15 (dd, $^3J_{H-H} = 7.5$, $^4J_{H-H} = 1.6$, H₃), 6.81 (td, $^3J_{H-H} = 7.5$, $^4J_{H-H} = 1.5$, H₄), 6.71 (td, $^3J_{H-H} = 7.5$, $^4J_{H-H} = 1.5$, H₅), 6.44 (dd, $^3J_{H-H} = 7.4$, $^4J_{H-H} = 1.5$, H₆), 5.48 (ddd, $^3J_{H-H} = 13.3$, 12.1, $^2J_{H-H} = 2.0$, H_{8a,b}), 3.77 (s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ ppm: 148.7 (C₁), 131.1 (C₇), 128.6 (C₅), 127.0 (C₃), 121.2 (C₂), 118.0 (C₄), 116.6 (C₆), 116.2 (C₈).

MS, m/z (%) = 119 [M⁺] (100), 114 [M⁺ - NH] (8), 91 [M⁺ - C₂H₃ - H] (42)

C₈H₉N: 119.7 g/mol

3.3.3 Stilbenes

trans-4-styrylbenzonnitrile **197**

Rdt = 360 mg (58%) sous la forme d'un liquide jaune pâle (éluant : EP/AE 9:1)

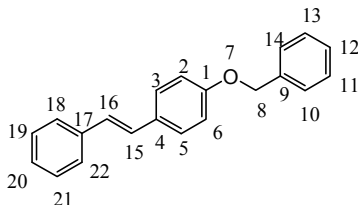
Rf (EP (40-60)/AE, 9/1) = 0.22.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.41 (d, ³J_{H-H} = 7.5, H₂,H₆), 7.34 (d, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, H₃,H₅), 7.27 – 7.09 (m, 5H), 7.01 (d, ³J_{H-H} = 16.4, H₁₀), 6.87 (d, ³J_{H-H} = 16.4, H₁₀).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 141.69 (C₄), 136.19 (C₁₁), 132.3 (C₆), 132.2 (C₂), 128.8 (C₁₄), 128.6 (C₁₃,C₁₅), 126.91 (C₃,C₅), 126.83 (C₁₂,C₁₆), 126.6 (C₉), 126.5 (C₁₀) 119.03 (C₇), 110.31 (C₁).

MS, *m/z* (%) = 205 [M⁺] (100)

C₁₅H₁₁N : 205,09 g.mol⁻¹

trans-1-(benzyloxy)-4-styrylbenzène **161** (Numéro de CAS : 24265-92-7)

Rdt = 1.12 g (78%) sous la forme d'un solide blanc (EP/AE 9:1)

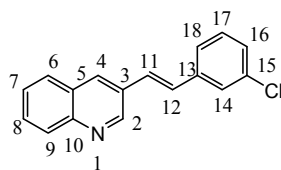
Rf (EP/AE, 9/1) = 0.25

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.46 – 7.34 (m, 7H), 7.32 – 7.10 (m, 9H), 6.88 (d, ³J_{H-H} = 7.5, H₂,H₆), 5.16 (s, H_{8a,b}).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 160.6 (C₁), 137.1 (C₉), 135.6 (C₁₇), 129.4 (C₂₀), 129.1 (C₁₉,C₂₁), 129.0 (C₄), 128.5 (C₁₀,C₁₄), 128.3 (C₁₁,C₁₂), 128.1 (C₁₀,C₁₄), 127.9 (C₁₂), 127.4 (C₁₈,C₂₂), 126.3 (C₁₅), 126.2 (C₁₆), 116.4 (C₂,C₆), 70.8 (C₈).

MS, *m/z* (%) = 288 [M⁺] (52), 91 [C₇H₇⁺] (100)

C₂₁H₂₀O: 288.39 g/mol

trans-3-(3-chlorostyryl)quinoléine **154**

Rdt = 133 mg (50%) sous la forme d'un solide blanc (EP/AE 9:1)

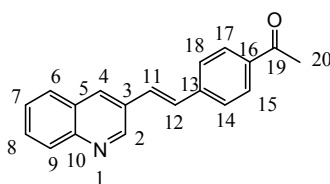
Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 9.13 (d, ⁴J_{H-H} = 2.1, H₂), 8.21 (d, ⁴J_{H-H} = 2.1, H₄), 8.14 (d, ³J_{H-H} = 8.3, H₉), 7.85 (dd, ³J_{H-H} = 8.1, ⁴J_{H-H} = 1.1, H₆), 7.72 (ddd, ³J_{H-H} = 8.4, 6.9, ⁴J_{H-H} = 1.5, H₈), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.45 (dt, ³J_{H-H} = 7.2, ⁴J_{H-H} = 1.7, H₁₈), 7.26-7.38 (m, 3H)

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 149.1 (C₂), 147.3 (C₁₀), 138.7 (C₁₃), 135.0 (C₁₅), 133.2 (C₄), 130.2 (C₈), 130.0 (C₅), 129.8 (C₁₇), 129.7 (C₉), 129.2 (C₁₆), 128.3 (C₆), 128.2 (C₃), 128.0 (C₁₄), 127.4 (C₇), 126.6 (C₁₁, C₁₂), 125.1 (C₁₈)

C₁₇H₁₂ClN: 265.74 g/mol

Analyses Elementaires: Calculé : C, 76.84; H, 4.55; N, 5.27; Cl, 13.34. Trouvé: C, 76.84; H, 4.44; N, 5.37; Cl, 13.62.

trans-1-(4-(2-(quinoléin-3-yl)vinyl)phényl)éthanone **155**

Rdt = 0.120 mg (44%) sous la forme d'un solide blanc (EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.20

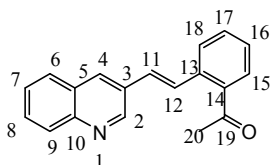
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 9.14 (d, ⁴J_{H-H} = 1.9, H₂), 8.24 (d, ⁴J_{H-H} = 1.9, H₄), 8.14 (d, ³J_{H-H} = 8.4, H₉), 7.99 (d, ³J_{H-H} = 8.4, H₁₄, H₁₈), 7.85 (d, ³J_{H-H} = 8.1, H₆), 7.72 (ddd, ³J_{H-H} = 7.0, 6.9, ⁴J_{H-H} = 1.4, H₇), 7.65 (d, ³J_{H-H} = 8.4, H₁₅, H₁₇), 7.58 (ddd, ³J_{H-H} = 7.1, 7.0, ⁴J_{H-H} = 1.0 H₈), 7.35 (s, H₁₁, H₁₂), 2.62 (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 197.5 (C₁₉), 148.9 (C₂), 147.2 (C₁₀), 141.3 (C₁₃), 136.7 (C₁₆), 133.6 (C₄), 130.1 (C₁₂), 130.0 (C₈), 129.9 (C₅), 129.1 (C₁₄, C₁₈), 129.0 (C₉), 128.2 (C₃), 128.1 (C₆), 127.8 (C₇), 127.6 (C₁₁), 126.9 (C₁₅, C₁₇), 26.8 (C₂₀)

C₁₉H₁₅NO: 273.33 g/mol

Analyses élémentaires : Calculé: C, 83.49; H, 5.53; N, 5.12; O, 5.85. Trouvé: C, 83.33; H, 5.44; N, 5.11; O, 6.01

trans-1-(2-(2-(quinoléin-3-yl)vinyl)phényl)éthanone **156**



Rdt = 55 mg (20%) sous la forme d'un solide jaune (EP/AE 9:1) **157**

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.20

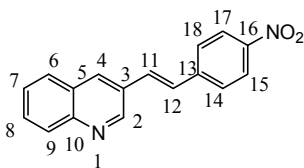
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 9.08 (d, $^4J_{H-H} = 2.0$, H₂), 8.26 (s, H₄), 8.12 (d, $^3J_{H-H} = 8.4$, H₉), 7.94 (d, $^3J_{H-H} = 16.3$, H₁₂), 7.84 (d, $^3J_{H-H} = 8.1$, H₆), 7.76 (d, $^3J_{H-H} = 8.4$, H₁₅, H₁₈), 7.69 (td, $^3J_{H-H} = 7.7$, $^4J_{H-H} = 1.3$, H₇), 7.40 (t, $^3J_{H-H} = 7.5$, H₈), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.11 (d, $^3J_{H-H} = 16.3$, H₁₁), 2.65 (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 201.8 (C₁₉), 149.7 (C₂), 147.3 (C₁₀), 137.3 (C₁₄), 137.1 (C₁₃), 132.9 (C₄), 132.1 (C₁₇), 130.6 (C₅), 130.4 (C₈), 129.7 (C₉), 129.6 (C₁₂), 129.1 (C₁₅), 128.3 (C₃), 128.1 (C₆), 128.0 (C₁₁), 127.8 (C₁₆), 127.7 (C₁₈), 127.3 (C₇), 29.8 (C₂₀).

C₁₉H₁₅NO: 273.33 g/mol

Analyses élémentaires : Calculé: C, 83.49; H, 5.53; N, 5.12; O, 5.85. Trouvé: C, 83.34; H, 5.75; N, 5.17; O, 6.02

trans-3-(4-nitrostyryl)quinoléine **158**



Rdt = 177 mg (64%) sous la forme d'un solide jaune (EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22

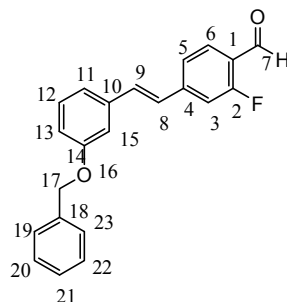
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm: 9.02 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$, H₂), 8.30 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$, H₄), 8.28 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$, H₁₅,H₁₇), 8.10 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$, H₆), 8.04 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.9$, H₉), 7.99 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$, H₁₄,H₁₈), 7.60-7.57 (m, H₇,H₈), 7.35 (s, H₁₁,H₁₂).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ ppm: 149.0 (C₂), 147.7 (C₁₀), 147.4 (C₁₆), 143.2 (C₅), 133.9 (C₄), 130.3 (C₁₂), 129.8 (C₈), 129.4 (C₁₃), 129.3 (C₉), 128.6 (C₆), 128.2 (C₇), 128.1 (C₃), 127.6 (C₁₁), 127.3 (C₁₄, C₁₈), 124.4 (C₁₅, C₁₇).

C₁₇H₁₂N₂O₂: 276.31 g/mol

Analyses Elementaires: Calculés: C, 73.90; H, 4.38; N, 10.14; O, 11.58. Trouvé: C, 73.87; H, 4.32; N, 10.08; O, 11.50

trans-4-(3-(benzyloxy)styril)-2-fluorobenzaldéhyde **174**



Rdt = 0.398 mg (60%) sous la forme d'un solide jaune (EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.25

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm: 10.26 (s, 1H), 7.79 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, H₆), 7.42 – 6.78 (m, 13H), 5.05 (s, H_{17a,b}).

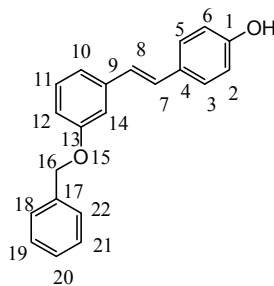
RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ ppm: 185.7 (C₇, $^3J_{\text{C-F}} = 6.6$), 160.3 (C₂, $^1J_{\text{C-F}} = 261.1$), 160.0 (C₁₄), 146.2 (C₄, $^3J_{\text{C-F}} = 6.6$), 138.4 (C₁₀), 137.1 (C₁₈), 129.5 (C₆, $^3J_{\text{C-F}} = 6.6$), 129.4 (C₁₂), 128.3 (C₂₀, C₂₂), 128.2 (C₈, C₉), 128.1 (C₁₉, C₂₃), 128.0 (C₂₁), 124.3 (C₅, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$), 123.1 (C₁₁), 122.0 (C₁, $^2J_{\text{C-F}} = 26.6$), 117.7 (C₁₃), 115.1 (C₁₅), 112.8 (C₃, $^2J_{\text{C-F}} = 27.7$), 70.8 (C₁₇)

MS, m/z (%) = 332 [M^+] (10), 91 [C_7H_7^+] (100).

C₂₂H₁₇FO₂: 332.37 g/mol

Pf : 89.2-93.0°C

trans-4-(3-(benzyloxy)styril)phénol **173**



Rdt = 0.241 mg (40%) sous la forme d'un solide blanc (EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.15

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) : δ ppm: 9.60 (s, 1H, OH), 7.52 – 7.31 (m, 8H), 7.24 (t, ³*J*_{H-H} = 15.9, 7.8, H₁₁) 7.10 (d, ³*J*_{H-H} = 8.4, H₃,H₅), 6.96 (d, ³*J*_{H-H} = 13.4, H₇) – 6.86 (dd, ³*J*_{H-H} = 7.9, ⁴*J*_{H-H} = 1.8, H₁₂), 6.76 (d, ³*J*_{H-H} = 8.6, H₂, H₆), 5.12 (s, H_{16a,b}).

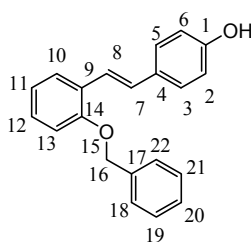
RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO) : δ ppm: 158.6 (C₁₃), 157.3 (C₁), 139.0 (C₉), 137.1 (C₁₇), 129.6 (C₁₃, C₁₇), 128.7 (C₁₁), 128.4 (C₁₉, C₂₁), 127.9 (C₁₈, C₂₂), 127.8 (C₂₀) 127.7 (C₇), 127.7 (C₄), 127.6 (C₈), 124.9 (C₁₀), 118.9 (C₁₂), 115.5 (C₂, C₆), 113.4 (C₁₄), 69.1 (C₁₆).

MS, *m/z* (%) = 302 (M⁺) (32), 91 [C₇H₇⁺] (100).

C₂₁H₁₈O₂: 302.37 g/mol

Pf : 114.6-118.2°C

trans-4-(2-(benzyloxy)styryl)phénol **167**



Rdt = 0.362 mg (60%) sous la forme d'un solide jaune (EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.15

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) : δ ppm: 9.54 (s, 1H, OH), 7.60 (d, ³*J* = 7.3, H₁₀), 7.54-7.17 (m, 10H), 7.07 (d, ³*J*_{H-H} = 8.0, H₁₃), 6.94 (t, ³*J*_{H-H} = 7.3, H₂₀), 6.74 (d, ³*J*_{H-H} = 8.4, H₂,H₆), 5.18 (s, H_{16a,b}).

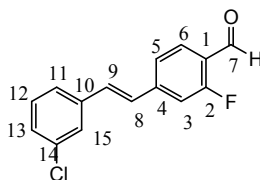
RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO) : δ ppm: 157.1 (C₁), 155.2 (C₁₄), 137.2 (C₁₇), 129.0 (C₇), 128.9 (C₁₂), 128.4 (C₃, C₅), 128.0 (C₁₀), 127.7 (C₉), 127.6 (C₁₉, C₂₁), 127.4 (C₁₈, C₂₂), 128.3 (C₂₀), 126.2 (C₈), 126.15 (C₄), 120.87 (C₁₁), 115.54 (C₂, C₆), 112.9 (C₁₃), 69.5 (C₁₆).

MS, *m/z* (%) = 302 (M⁺) (29), 91 [C₇H₇⁺] (100).

C₂₁H₁₈O₂: 302.37 g/mol

Pf : 112.3-114.6°C

trans-4-(3-chlorostyryl)-2-fluorobenzaldéhyde **168**



Rdt = 0.260 mg (50%) sous la forme d'un solide jaune (EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 10.24 (s, 1H), 7.85 (dd, ³J_{H-H} = 7.7, H₆), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.40 (dd, ³J_{H-H} = 7.7, ⁴J_{H-H} = 1.8, H₅) – 7.38-7.30 (m, 4H), 7.26 (m, 2H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 185.7 (C₇, ³J_{C-F} = 3.4), 160.2 (C₂, ¹J_{C-F} = 261.1), 146.8 (C₄, ³J_{C-F} = 6.6), 136.8 (C₁₀), 134.2 (C₁₄), 129.6 (C₁₂), 129.5 (C₆, ³J_{C-F} = 58.3), 129.3 (C₁₃), 128.2 (C₈, C₉), 127.7 (C₁₅), 126.1 (C₁₁), 124.1 (C₅, ⁴J_{C-F} = 3.2), 122.0 (C₁, ²J_{C-F} = 12.8), 112.8 (C₃, ²J_{C-F} = 27.7),

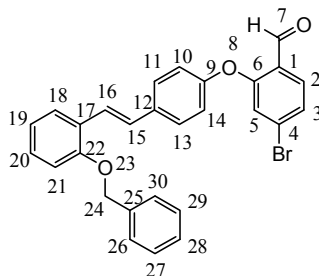
MS, *m/z* (%) = 260 [M⁺] (100);

C₁₅H₁₀ClFO₂: 260.69 g/mol

Pf : 79.7-84.3

3.3.4 produits de couplage basique

trans-2-(4-(2-(benzyloxy)styryl)phénoxy)-4-bromobenzaldéhyde **184**



Rdt = 301 mg (62 %) sous la forme d'un solide jaune (EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.15

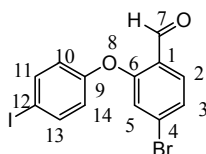
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm: 10.41 (s, 1H CHO), 7.72 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$, H_2), 7.57 – 6.86 (m, 17H), 5.09 (s, $\text{H}_{24\text{a,b}}$).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ ppm: 188.4 (C_7), 160.4 (C_6), 156.1 (C_{22}), 154.4 (C_9), 137.1 (C_{12}), 135.2 (C_4), 130.2 (C_2), 135.2 (C_{15}), 130.2 (C_{20}), 129.6 (C_{11} , C_{13}), 128.8 (C_{17}), 128.6 (C_{27} , C_{29}), 128.3 (C_{26} , C_{30}), 127.9 (C_{28}), 127.8 (C_{16}), 127.3 (C_{18}), 126.7 (C_{21}), 126.6 (C_1) 125.2 (C_{25}), 124.0 (C_3), 121.1 (C_5), 120.9 (C_{19}), 120.1 (C_{10} , C_{14}), 70.4 (C_{24}).

MS, m/z (%) = 486 [M^+] (100)

$\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$: 485.38 g/mol

4-bromo-2-(4-iodophénoxy)benzaldehyde **182**



Rdt = 588 mg (73%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.30

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm: 10.35 (s, 1H, CHO), 7.73 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$, H_2), 7.66 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7$, $\text{H}_{11}, \text{H}_{13}$), 7.27 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$, H_3), 6.95 (s, H_5), 6.79 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7$, $\text{H}_{10}, \text{H}_{14}$).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ ppm: 188.0 (C_7), 159.6 (C_6), 155.5 (C_9), 139.5 ($\text{C}_{11}, \text{C}_{13}$), 130.2 (C_2), 129.8 (C_1), 127.2 (C_4), 125.5 (C_3), 121.8 (C_5), 121.2 ($\text{C}_{10}, \text{C}_{14}$), 88.4 (C_{12}).

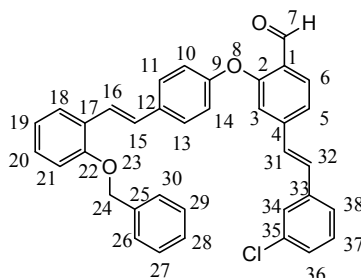
MS, m/z (%) = 403 [M^+] (61)

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrIO}_2$: 403.01 g/mol

Pf : 102.6 -105.5 °C

3.3.5 Bis(Stilbènes)

2-(4-(2-(benzyloxy)styryl)phénoxy)-4-(3-chlorostyryl)benzaldehyde **169**



Rdt = 379 mg (35 %) sous la forme d'un solide jaune (EP/AE 9:1) obtenu avec la stratégie C (48% de rendement avec la stratégie A₁)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.10

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 10.41 (s, 1H, CHO), 7.87 (d, ³J_{H-H} = 8.1, H₆), 7.59– 6.86 (m, 23H), 5.09 (s, H_{24a,b}).

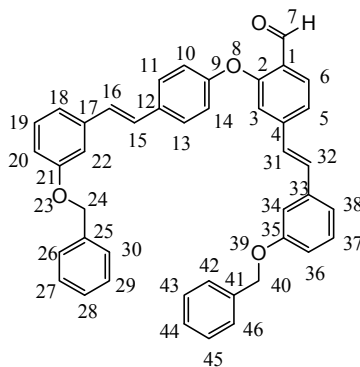
RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 187.5 (C₇), 159.2 (C₂₂), 154.9 (C₉), 154.2 (C₂), 143.3 (C₄), 137.0 (C₂₅), 135.9 (C₃₃), 133.6 (C₃₅), 133.3 (C₁₂), 129.8 (C₁₅), 128.8 (C₂₀), 127.7 (C₃₇), 127.6 (C₆), 127.5 (C₃₆), 127.4 (C₁₁, C₁₃), 127.3 (C₁₈), 127.2 (C₁₇), 127.0 (C₂₆, C₃₀), 126.9 (C₂₇, C₂₉), 126.8 (C₃₁, C₃₂), 126.7 (C₂₈), 126.10 (C₁₆), 125.47 (C₃₄), 124.71 (C₃₈), 124.02 (C₁), 122.42 (C₁₉), 120.1 (C₅), 120.0 (C₁₀, C₁₄), 118.5 (C₂₁), 115.1 (C₃), 69.3 (C₂₄).

MS, *m/z* (%) = 542 (M⁺) (21), 91 [C₇H₇⁺] (100)

C₃₆H₂₇ClO₃: 542.06 g/mol

Pf : 128.5-143.7°C

4-(3-(benzyloxy)styryl)-2-(4-(3-(benzyloxy)styryl)phénoxy)benzaldehyde 175



Rdt = mg (%) sous la forme d'un solid jaune (EP/AE 9:1) obtenu avec la stratégie B (40% avec la stratégie A₁; 42% avec la stratégie C)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.10

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 10.38 (s, 1H, CHO), 7.86 (d, ³J_{H-H} = 8.2, H₆), 7.47 (d, ³J_{H-H} = 8.6, H₁₁, H₁₃), 7.40-7.20 (m, 18H), 7.08-6.82 (m, 10H), 5.04 (s, H_{24a,b}), 5.00 (s, H_{40a,b})

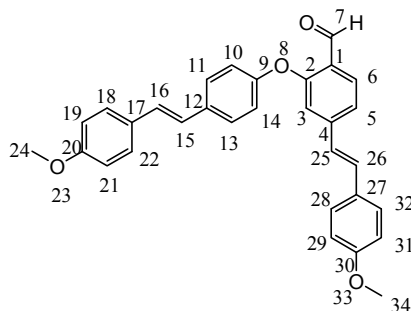
RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 187.5 (C₇), 160.0 (C₂₁, C₃₅), 157.1 (C₉), 157.0 (C₂), 145.6 (C₄), 138.4 (C₁₇, C₃₃), 137.1 (C₂₅, C₄₁), 132.5 (C₁₂), 129.4 (C₁₉, C₃₇), 129.3 (C₆), 128.9 (C₁₁, C₁₃), 128.3 (C₂₇, C₂₉, C₄₃, C₄₅), 128.2 (C₃₁, C₃₂), 128.1 (C₂₆, C₃₀, C₄₂, C₄₆), 128.0 (C₂₈, C₄₄), 127.9 (C₁₅), 127.6 (C₁₆), 123.2 (C₁), 123.1 (C₁₈, C₃₈), 121.4 (C₅), 120.0 (C₁₀, C₁₄), 117.7 (C₂₀, C₃₆), 115.2 (C₂₂, C₃₄), 113.6 (C₃), 70.8 (C₂₄), 70.7 (C₄₀)

MS, m/z (%) = 614 [M^+] (100), 302 [$C_{21}H_{18}O_2^+$] (10)

$C_{43}H_{34}O_4$: 614.74 g/mol

Pf : 126.1-156.3°C

4-(4-méthoxystyryl)-2-(4-(4-méthoxystyryl)phénoxy)benzaldehyde 181



Rdt = 333 mg (36%) sous la forme d'un solide jaune (EP/AE 9:1) obtenu avec la stratégie B

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.10

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) : δ ppm: 10.38 (s, 1H, CHO), 7.85 (d, $^3J_{H-H} = 8.2$, H₆), 7.45 (d, $^3J_{H-H} = 8.6$, H₁₁, H₁₃), 7.38 (d, $^3J_{H-H} = 8.7$, H₁₈, H₂₂), 7.34 (d, $^3J_{H-H} = 8.7$, H₂₈, H₃₂), 7.25 (d, $^3J_{H-H} = 8.2$, H₅), 7.18 (s, H₃), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 5H), 3.76 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 3H, CH₃)

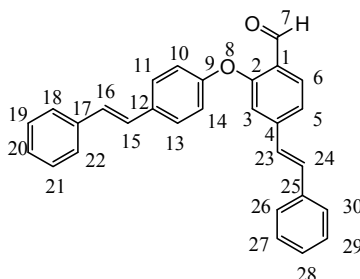
RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ ppm: 187.5 (C₇), 160.7 (C₂₀, C₃₀), 157.3 (C₂), 157.2 (C₉), 145.6 (C₄), 132.5 (C₁₂), 129.4 (C₁₈, C₂₂, C₂₈, C₃₂), 129.3 (C₆), 128.9 (C₁₁, C₁₃), 128.7 (C₁₇, C₂₇), 128.0 (C₂₅), 127.8 (C₂₆), 127.3 (C₁₅), 127.2 (C₁₆), 123.2 (C₁), 121.4 (C₅), 120.0 (C₁₀, C₁₄), 114.6 (C₁₉, C₂₁, C₂₉, C₃₁), 113.6 (C₃), 56.1 (C₂₄, C₃₄).

MS, m/z (%) = 462 [M^+] (70), 210 [$C_{15}H_{13}O^+$] (100)

$C_{31}H_{26}O_4$: 462.55 g/mol

Pf : 133.2-149.3°C

4-styryl-2-(4-styrylphénoxy)benzaldehyde 183



Rdt = 426 mg (53%) sous la forme d'un solide jaune (EP/AE 9:1) obtenu avec la stratégie D

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.15

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 10.38 (s, 1H, CHO), 7.85 (d, ³J_{H-H} = 8.1, H₆), 7.47 (d, ³J_{H-H} = 8.6, H₁₁, H₁₃), 7.44 (d, ³J_{H-H} = 7.3, H₁₈, H₂₂), 7.39 (d, ³J_{H-H} = 7.3, H₂₆, H₃₀), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 3H) 7.06-6.94 (m, 6H)

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 187.5 (C₇), 160.6 (C₉), 165.9 (C₂), 145.1 (C₄), 137.2 (C₁₇), 136.2 (C₂₅), 133.6 (C₁₂), 132.6 (C₆), 128.9 (C₂₀, C₂₈), 128.8 (C₁₉, C₂₁), 128.7 (C₂₇, C₂₉), 128.6 (C₁₁), 128.5 (C₁₃), 128.2 (C₂₃, C₂₄), 127.7 (C₁₅), 127.5 (C₁₆), 126.9 (C₁₈, C₂₂), 126.4 (C₂₆, C₃₀) 125.7 (C₁), 121.3 (C₅), 119.5 (C₁₀, C₁₄), 116.3 (C₃).

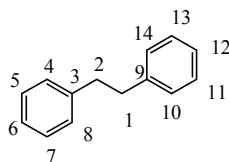
MS, *m/z* (%) = 402 [M⁺] (62)

C₂₉H₂₂O₂: 402.49 g/mol

Pf : 124.1-131.3 °C

3.3.6 Bibenzyles

1,2-diphényléthane **198** (Numéro de CAS : 103-29-7)



Rdt = 847 mg (93%) sous la forme d'un solide blanc (EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.25

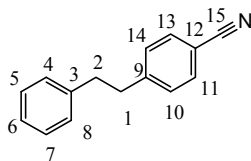
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 6H), 2.95 (s, 4H, H_{1a,b}, H_{2a,b}).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 141.7 (C₃, C₉), 128.4 (C₅, C₇, C₁₀, C₁₄), 128.2 (C₄, C₈, C₁₁, C₁₃) 112.8 (C₆, C₁₂), 37.91 (C₁, C₂)

MS, *m/z* (%) = 182 [M⁺] (35), 91 [C₇H₇⁺] (100), 77 [C₈H₉⁺] (10)

C₁₄H₁₄: 182.27 g/mol

4-phénéthylbenzonnitrile **199** (Numéro de CAS : 10270-27-6)



Rdt = 870 mg (84%) sous la forme d'un solide légèrement jaune (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22.

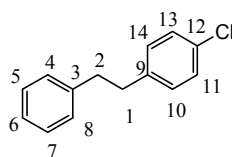
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.51 (d, ³J_{H-H} = 8.3, H₁₁, H₁₃), 7.34 (m, 3H), 7.24 (d, ³J_{H-H} = 8.3, H₁₀, H₁₄), 7.22 (d, ³J_{H-H} = 7.5, H₅, H₇), 2.98 (m, 4H, H_{1a,b}, H_{2a,b})

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 147.2 (C₉), 140.6 (C₃), 132.1 (C₁₁, C₁₃), 129.4 (C₅, C₇), 128.5 (C₁₀, C₁₄), 126.3 (C₄, C₈), 119.15 (C₁₅), 109.7 (C₁₂), 37.8 (C₁), 37.2 (C₂)

MS, *m/z* (%) = 207 [M⁺](20), 91 [C₈H₆N⁺] (100).

C₁₅H₁₃N : 207,10 g/mol.

1-chloro-4-phénéthylbenzène **200** (Numéro de CAS : 14310-22-6)



Rdt = 996 mg (92%) sous la forme d'un solide légèrement jaune (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.22.

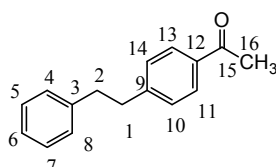
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.45-7.11 (m, 9H), 2.98-2.91 (m, H_{1a,b}, H_{2a,b})

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 141.2 (C₃), 140.0 (C₉), 131.6 (C₁₂), 129.8 (C₅, C₇), 128.9 (C₁₀, C₁₄), 128.4 (C₁₁), 128.3 (C₁₃), 127.5 (C₄, C₈), 126.2 (C₆), 37.7 (C₂), 37.2 (C₁).

MS, *m/z* (%) = 216 [M⁺] (32), 91 [C₇H₆Cl⁺] (100).

C₁₄H₁₃Cl : 216.71 g/mol

1-(4-phénéthylphényl)éthanone **201** (Numéro de CAS : 785-78-4)



Rdt = 360 mg (86%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP/AE, 9/1) = 0.20.

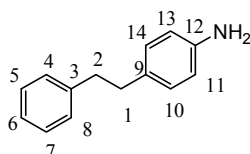
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.87 (d, ³J_{H-H} = 8.1, H₁₁, H₁₃), 7.30-7.12 (m, 7H), 2.99-2.92 (m, H_{2a,b}, H_{1a,b}), 2.57 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 197.8 (C₁₅), 147.5 (C₉), 141.1 (C₃), 135.2 (C₁₂), 128.7 (C₅, C₇), 128.5 (C₁₁, C₁₃), 128.5 (C₄, C₈), 128.4 (C₁₀, C₁₄), 126.1 (C₆), 37.8 (C₂), 37.4 (C₁), 26.6 (C₁₆).

MS, m/z (%) = 225.13 (M⁺ + H) (80), 91 [M⁺ - C₉H₉O] (100)

C₁₆H₁₆O : 224.30 g/mol

4-phénéthylaniline 202 (Numéro de CAS : 13024-49-2)



Rdt = 552 mg (56%) sous la forme d'un solide jaune (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP (40-60)/AE, 9/1) = 0.18.

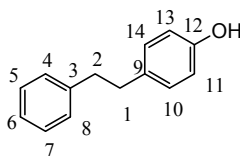
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 7.08 (d, ³J_{H-H} = 7.2, H₁₀), 6.63 (d, ³J_{H-H} = 8.0, H₁₄), 6.56-6.54 (m, 2H), 3.79 (s, 2H, NH₂), 2.92-2.88 (m, H_{2a,b}), 2.85-2.80 (m, H_{1a,b})

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 147.1 (C₁₂), 144.2 (C₃), 143.2 (C₉), 131.1 (C₅, C₇), 130.3 (C₁₀, C₁₄), 130.1 (C₄, C₈), 126.9 (C₆), 116.5 (C₁₁), 114.0 (C₁₃), 39.0 (C₂), 38.9 (C₁).

MS, m/z (%) = 197 [M⁺] (7)

C₁₄H₁₅N : 197.28 g/mol

4-phénéthylphénol 162 (Numéro de CAS : 6335-83-7)



Rdt = 852 mg (86%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1)

Rf (EP (40-60)/AE, 9/1) = 0.15

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ ppm: 7.28 – 7.16 (m, 5H), 6.99 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$, H_{10} , H_{14}), 6.71 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$, H_{11} , H_{13}), 5.30 (s, 1H, OH), 2.90 – 2.83 (m, $\text{H}_{1\text{a,b}}$, $\text{H}_{2\text{a,b}}$).

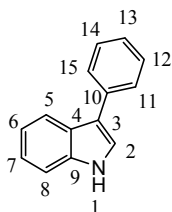
RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ ppm: 156.0 (C_{12}), 141.1 (C_3), 132.0 (C_9), 129.3 (C_{10} , C_{14}), 128.9 (C_4 , C_8), 128.8 (C_5 , C_7), 126.5 (C_6), 116.7 (C_{11} , C_{13}), 35.6 (C_1), 35.5 (C_2).

MS, m/z (%) = 198 [M^+] (20), 197 [$\text{M}^+ - \text{H}$] (84), 91 [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$] (100)

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$: 198.26 g/mol

3.3.7 Indoles

3-phényl-1H-indole **186** (Numéro de CAS : 1504-16-1)



Rdt = 270 mg (70%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1).

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.20

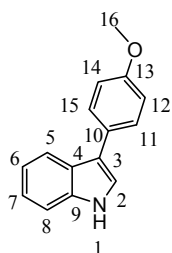
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.24 (s, H, NH), 7.97 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$, H_2), 7.70 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$, $\text{H}_{11}, \text{H}_{15}$), 7.49 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$, $^4J_{\text{H-H}} = 2.1$, H_5), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 3H)

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ : 136.7 (C_{10}), 135.6 (C_9), 128.8 ($\text{C}_{12}, \text{C}_{14}$), 127.5 (C_4), 126.0 ($\text{C}_{11}, \text{C}_{15}$), 125.8 (C_{13}), 122.5 (C_2), 121.8 (C_6), 120.4 (C_7), 119.9 (C_5), 118.4 (C_3), 111.4 (C_8)

MS, m/z (%) = 193 [M^+] (100)

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}$: 193.25 g/mol

3-(4-méthoxyphényl)-1H-indole **187** (Numéro de CAS : 5782-23-0)



Rdt = 179 mg (40%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.18

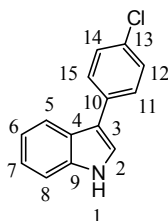
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8.09 (s, 1H, NH), 7.82 (d, ³J_{H-H} = 7.7, H₂), 7.51 (d, ³J_{H-H} = 8.7, H₁₁, H₁₃), 7.34 (d, ³J_{H-H} = 7.5, H₈), 7.24–7.06 (m, 4H), 6.93 (d, ³J_{H-H} = 8.7, H₁₂, H₁₄), 3.79 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 156.4 (C₁₃), 136.5 (C₉), 130.9 (C₁₀), 128.5 (C₁₁, C₁₅), 127.0 (C₄), 122.7 (C₂), 120.8 (C₆), 120.0 (C₇), 118.3 (C₃), 114.0 (C₁₂, C₁₄), 111.5 (C₅), 56.0 (C₁₆).

MS, *m/z* (%) = 223 [M⁺] (100), 208 [M⁺ - CH₃] (85)

C₁₅H₁₃NO: 223.27 g/mol

3-(4-chlorophényl)-1H-indole 188 (Numéro de CAS : 62236-80-0)



Rdt = 341 mg (75%) sous la forme d'un solide jaune (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.22

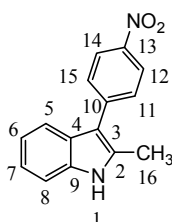
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 8.17 (s, 1H, NH), 7.81 (d, ³J_{H-H} = 7.6, H₂), 7.52 (d, ³J_{H-H} = 8.5, H₁₂, H₁₄), 7.33 (dd, ³J = 8.0 Hz, 16.3, 4H), 7.24–7.08 (m, 2H)

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ : 136.5 (C₉), 135.6 (C₁₀), 132.0 (C₁₃), 129.0 (C₁₂, C₁₄), 128.7 (C₁₁, C₁₅), 127.0 (C₄), 122.6 (C₂), 120.8 (C₆, C₇), 120.0 (C₅), 118.3 (C₃), 111.5 (C₈).

MS, *m/z* (%) = 227 [M⁺] (100), 192 [M⁺ - Cl] (11)

C₁₄H₁₀ClN: 227.69 g/mol

2-méthyl-3-(4-nitrophényl)-1H-indole 189 (Numéro de CAS : 2013-84-5)



Rdt = 400 mg (80%) sous la forme d'un solide orange (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.15

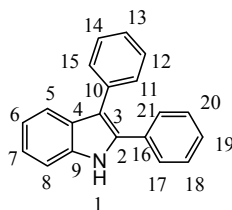
RMN ¹H (250 MHz, CDOD) δ ppm : 12.11 (s, 1H, N–H), 8.24 (d, ³J_{H-H} = 8.9, H₁₁,H₁₅), 7.83 (d, ³J_{H-H} = 8.9, H₁₂,H₁₄), 7.53 (d, ³J_{H-H} = 7.9, H₁₂), 7.16 (d, ³J_{H-H} = 7.9, H₆), 7.24 (d, ³J_{H-H} = 8.3, H₇), 7.08 (dt, ³J_{H-H} = 7.9, ⁴J_{H-H} = 0.8, H₅), 6.71 (dd, ³J_{H-H} = 7.9, ⁴J_{H-H} = 1.0, H₈), 2.45 (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDOD) : δ 142.6 (C₁₃), 140.9 (C₁₀), 138.6 (C₉), 133.0 (C₂), 126.3 (C₄), 125.4 (C₁₁,C₁₅), 123.1 (C₁₂, C₁₄), 121.8 (C₆), 120.7 (C₇), 119.2 (C₅), 111.0 (C₈), 109.4 (C₃), 16.4 (C₁₆).

MS, *m/z* (%) = 252 [M⁺] (100)

C₁₅H₁₂N₂O₂: 252.09 g/mol

2,3-diphényl-1H-indole 190 (Numéro de CAS : 3469-20-3)



Rdt = 334 mg (62%) sous la forme d'un solide blanc (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.20

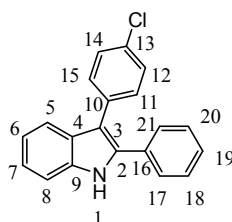
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.53 (s, 1H, NH), 7.76 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 7.5, ⁴J_{H-H} = 1.4, H₁₁, H₁₅), 7.63 – 7.55 (m, 5H), 7.47 – 7.37 (m, 5H), 7.20 – 7.13 (m, 2H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 140.4 (C₂), 138.0 (C₉), 133.7 (C₁₀), 131.8 (C₁₆), 129.11 (C₁₈,C₂₀), 128.6 (C₁₂,C₁₄), 128.3 (C₁₉), 128.2 (C₁₁,C₁₅), 127.5 (C₁₇,C₂₁), 126.0 (C₄), 125.5 (C₁₃), 121.8 (C₆), 121.4 (C₇), 120.9 (C₅), 112.4 (C₃), 11.8 (C₈).

MS, *m/z* (%) = 269 [M⁺] (100)

C₂₀H₁₅N: 269.35 g/mol

3-(4-chlorophényl)-2-phényl-1H-indole 191 (Numéro de CAS : 143360-82-1)



Rdt = 516 mg (85%) sous la forme d'un solide jaune (éluant : EP/AE 9:1)

Rf : (EP/AE 9:1) = 0.20

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8.23 (s, 1H, NH). 7.63 (d, ³J_{H-H} = 7.8, H₁₁, H₁₅), 7.60 (d, ³J_{H-H} = 7.8, H₁₈, H₂₂), 7.44-7.13 (m, 8H),

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ ppm: 141.0 (C₂), 138.0 (C₉), 133.3 (C₁₀), 132.7 (C₁₃), 131.8 (C₁₆), 129.4 (C₁₁, C₁₅), 129.1 (C₁₈, C₂₀), 129.0 (C₁₂, C₁₄) 128.3 (C₁₉), 127.5 (C₁₇, C₂₁), 126.0 (C₄), 121.7 (C₆), 121.3 (C₇), 120.9 (C₅), 112.4 (C₃), 111.8 (C₈).

MS, *m/z* (%) = 303 [M⁺] (100)

C₂₀H₁₄ClN: 303.79 g/mol

Références

1. Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.
2. Lando, V. R.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2891-2894.
3. Goegsig, T. M.; Soebjerg, L. S.; Lindhardt, A. T.; Jensen, K. L.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3404-3410.
4. Amatore, M.; Gosmini, C.; Perichon, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 989-992.
5. Bumagin, N. A.; Luzikova, E. V. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 271-273.
6. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437-40.
7. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-83.
8. Matteson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4228-33.
9. Peyroux, E.; Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1075-1082.
10. Stewart, S. K.; Whiting, A. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 293-300.
11. Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Synlett* **2005**, 529-531.
12. Kerins, F.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4968-4971.
13. Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3712.
14. Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883.
15. Darses, S.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393-4396.
16. Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5045-5048.
17. Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325.
18. Molander, G. A.; Rivero, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107-109.
19. Puentener, K.; Scalone, M. **2000**, *Eur. Pat. Appl.* (F. Hoffmann-La Roche A.-G., Switz.). EP 1057831 A2 20001206
20. Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9681-9686.
21. Schumann, H.; Kaufmann, J.; Schmalz, H.-G.; Boettcher, A.; Gotov, B. *Synlett* **2003**, 1783-1788.
22. Mikami, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2002**, 1137-1139.
23. Hallberg, A.; Westerlund, C. *Chem. Lett.* **1982**, 1993-4.
24. Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-20.
25. Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1673-1676.
26. Denmark, S. E.; Wang, Z. *Synthesis* **2000**, 999-1003.
27. Denmark, S. E.; Butler, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3690-3704.
28. Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439-6440.
29. Denmark, S. E.; Butler, C. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 63-66.
30. Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053-2055.
31. Clarke, M. L. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 303-307.
32. Alacid, E.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2085-2091.
33. Alacid, E.; Najera, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2315-2322.
34. McKean, D. R.; Parrinello, G.; Renaldo, A. F.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 422-424.
35. Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *37*, 3387-3388.
36. Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343-6348.
37. Shirakawa, E.; Yamasaki, K.; Hiyama, T. *Synthesis* **1998**, 1544-1549.
38. Grasa, G. A.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 119-122.
39. Kantam, M. L.; Roy, M.; Roy, S.; Subhas, M. S.; Sreedhar, B.; Choudary, B. M. *Synlett* **2006**, 2266-2268.
40. Asakawa, Y. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1982**, *42*, 1-285.
41. Spath, E.; Kromp, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1941**, *74B*, 189-192.
42. Becker, K. B. *Synthesis* **1983**, 341-368.
43. McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524.
44. Pettit, G. R.; Cragg, G. M.; Singh, S. B. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 386-391.
45. Singh, R.; Kaur, H. *Synthesis* **2009**, 2471-2491.

46. Giraud, A.; Provot, O.; Hamze, A.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1107-1110.
47. Schultz, T. P.; Hubbard, T. F., Jr.; Lin, L.; Fisher, T. H.; Nicholas, D. D. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1501-1507.
48. Buruiana, E. C.; Buruiana, T.; Strat, G.; Strat, M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2002**, *40*, 1918-1928.
49. Fauconneau, B.; Waffo-Teguo, P.; Huguet, F.; Barrier, L.; Decendit, A.; Merillon, J.-M. *Life Sci.* **1997**, *61*, 2103-2110.
50. Orsini, F.; Verotta, L.; Lecchi, M.; Restano, R.; Curia, G.; Redaelli, E.; Wanke, E. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 421-426.
51. Renaud, S.; de Lorgeril, M. *Lancet* **1992**, *339*, 1523-1526.
52. Orsini, F.; Verotta, L.; Aburjai, T.; Rogers, C. B. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1082-1087.
53. Pettit, G. R.; Grealish, M. P.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Chapuis, J. C.; Schmidt, J. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2534-2542.
54. Roberti, M.; Pizzirani, D.; Simoni, D.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Bonora, C.; Buscemi, F.; Grimaudo, S.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3546-3554.
55. Mizuno, C. S.; Ma, G.; Khan, S.; Patny, A.; Avery, M. A.; Rimando, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3800-3808.
56. Ferre-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2323-2336.
57. Bellucci, G.; Chiappe, C.; Lo Moro, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4225-4228.
58. Ward, W. J., Jr.; McEwen, W. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 493-500.
59. De Medina, P.; Casper, R.; Savouret, J.-F.; Poirot, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 287-291.
60. Shi, M.; Xu, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 294-297.
61. Kang, S. S.; Cuendet, M.; Endringer, D. C.; Croy, V. L.; Pezzuto, J. M.; Lipton, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1044-1054.
62. List, B.; Doehring, A.; Hechavarría Fonseca, M. T.; Job, A.; Rios Torres, R. *Tetrahedron* **2005**, *62*, 476-482.
63. Li, Y.-Q.; Li, Z.-L.; Zhao, W.-J.; Wen, R.-X.; Meng, Q.-W.; Zeng, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1084-1089.
64. Takaoka, M. *J. Faculty Sci., Hokkaido Imp. Univ.* **1940**, *3*, 1-16.
65. Solladie, G.; Pasturel-Jacope, Y.; Maignan, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3315-3321.
66. Piresde Lima, D.; Rotta, R.; Beatriz, A.; Marques, M. R.; Montenegro, R. C.; Vasconcellos, M. C.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Sawaya, A. C. H. F.; Eberlin, M. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 701-707.
67. Sinha, A. K.; Kumar, V.; Sharma, A.; Sharma, A.; Kumar, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11070-11077.
68. Alonso, E.; Ramon, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 417-421.
69. Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
70. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 581.
71. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
72. Stille, J. K. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771-1780.
73. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
74. Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *173*, 249-274.
75. Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5585-5587.
76. Overman, L. E.; Watson, D. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2587-2599.
77. Guiso, M.; Marra, C.; Farina, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 597-598.
78. Jeffery, T.; Ferber, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 193-197.
79. Lebel, H.; Ladjel, C.; Brethous, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13321-13326.
80. Gordillo, A.; de Jesus, E.; Lopez-Mardomingo, C. *Chem. Commun.* **2007**, 4056-4058.
81. Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3854-3858.

82. Botella, L.; Najera, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563-5570.
83. Cross, G. G.; Eisnor, C. R.; Gossage, R. A.; Jenkins, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2245-2247.
84. Gossage, R. A.; Jenkins, H. A.; Yadav, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7689-7691.
85. Thomas, N. F.; Lee, K. C.; Paraidathathu, T.; Weber, J. F. F.; Awang, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3151-3155.
86. Andrus, M. B.; Liu, J.; Meredith, E. L.; Nartey, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4819-4822.
87. Blaser, H. U.; Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, 267-274.
88. Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *247*, 117-122.
89. Andrus, M. B.; Liu, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5811-5814.
90. Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668-5671.
91. Julia, M.; Duteil, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2791-2794.
92. Julia, M.; Duteil, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2790.
93. Kohler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 622-631.
94. Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J.; Kohler, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 499-509.
95. Gruber, M.; Chouzier, S.; Koehler, K.; Djakovitch, L. *Appl. Catal., A* **2004**, *265*, 161-169.
96. Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Mifsud, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1949-1954.
97. Kaneda, K.; Higuchi, M.; Imanaka, T. *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, L33-L36.
98. Wagner, M.; Kohler, K.; Djakovitch, L.; Weinkauff, S.; Hagen, V.; Muhler, M. *Top. Catal.* **2000**, *13*, 319-326.
99. Mehnert, C. P.; Weaver, D. W.; Ying, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12289-12296.
100. Papp, A.; Galbacs, G.; Molnar, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7725-7728.
101. Djakovitch, L.; Koehler, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *142*, 275-284.
102. Djakovitch, L.; Heise, H.; Kohler, K. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *584*, 16-26.
103. Corma, A.; Garcia, H.; Leyva, A.; Primo, A. *Appl. Catal., A* **2003**, *247*, 41-49.
104. Cwik, A.; Hell, Z.; Figueras, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 523-530.
105. Augustine, R. L.; O'Leary, S. T. *J. Mol. Catal.* **1992**, *72*, 229-242.
106. Augustine, R. L.; O'Leary, S. T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *95*, 277-285.
107. Beller, M.; Fischer, H.; Kuehlein, K.; Reisinger, C. P.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 257-259.
108. Reetz, M. T.; Lohmer, G. *Chem. Commun.* **1996**, 1921-1922.
109. Klingelhoefer, S.; Heitz, W.; Greiner, A.; Oestreich, S.; Foerster, S.; Antonietti, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10116-10120.
110. Le Bars, J.; Specht, U.; Bradley, J. S.; Blackmond, D. G. *Langmuir* **1999**, *15*, 7621-7625.
111. Biffis, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *165*, 303-307.
112. Sheldon, R. A.; Wallau, M.; Arends, I. W. C. E.; Schuchardt, U. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 485-493.
113. Schmidt, A. F.; Mametova, L. V. *Kinet. Catal.* **1996**, *37*, 406-408.
114. Zhao, F.; Arai, M. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2004**, *81*, 281-289.
115. Zhao, F.; Murakami, K.; Shirai, M.; Arai, M. *J. Catal.* **2000**, *194*, 479-483.
116. Zhao, F.; Bhanage, B. M.; Shirai, M.; Arai, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 843-848.
117. Zhao, F.; Shirai, M.; Arai, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *154*, 39-44.
118. Zhao, F.; Shirai, M.; Ikushima, Y.; Arai, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *180*, 211-219.
119. Djakovitch, L.; Wagner, M.; Hartung, C. G.; Beller, M.; Koehler, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *219*, 121-130.
120. Proeckl, S. S.; Kleist, W.; Gruber, M. A.; Koehler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1881-1882.
121. De Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2006**, 421-429.
122. Djakovitch, L.; Koehler, K.; de Vries, J. G. In *Nanoparticles and Catalysis*; D., A. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp. 303-348.

123. Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1131-1133.
124. Gaukroger, K.; Hadfield, J. A.; Hepworth, L. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8135-8138.
125. Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D.; Chakraborti, A. K.; Lin, C. M.; Hamel, E. J. *Med. Chem.* **1991**, *34*, 2579-2588.
126. Eddarir, S.; Abdelhadi, Z.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9127-9130.
127. Bazin, M.-A.; El Kihel, L.; Lancelot, J.-C.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4347-4351.
128. Kabir, M. S.; Monte, A.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7269-7273.
129. Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
130. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
131. Fox, H. H.; Schrock, R. R.; O'Dell, R. *Organometallics* **1994**, *13*, 635-639.
132. Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923.
133. Chang, S.; Na, Y.; Shin, H. J.; Choi, E.; Jeong, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7445-7448.
134. Ferre-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3319-3325.
135. Lo, C.; Cariou, R.; Fischmeister, C.; Dixneuf, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 546-550.
136. Harris, N. V.; Smith, C.; Bowden, K. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 7-18.
137. Khabnadideh, S.; Pez, D.; Musso, A.; Brun, R.; Perez, L. M. R.; Gonzalez-Pacanowska, D.; Gilbert, I. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2637-2649.
138. Mu, F.; Hamel, E.; Lee, D. J.; Pryor, D. E.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1670-1682.
139. Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529-531.
140. Kakiuchi, F.; Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698-1699.
141. Kakiuchi, F.; Usui, M.; Ueno, S.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2706-2707.
142. Du, H.; Liu, Q.; Shi, S.; Zhang, S. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *627*, 127-131.
143. Jun, C.-H.; Moon, C. W.; Hong, J.-B.; Lim, S.-G.; Chung, K.-Y.; Kim, Y.-H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 485-492.
144. Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N.; Murai, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 62-83.
145. Martinez, R.; Chevalier, R.; Darses, S.; Genet, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8232-8235.
146. Martinez, R.; Genet, J.-P.; Darses, S. *Chem. Commun.* **2008**, 3855-3857.
147. Martinez, R.; Simon, M.-O.; Chevalier, R.; Pautigny, C.; Genet, J.-P.; Darses, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7887-7895.
148. Matsumoto, T.; Periana, R. A.; Taube, D. J.; Yoshida, H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *180*, 1-18.
149. Bhalla, G.; Oxgaard, J.; Goddard, W. A., III; Periana, R. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 3229-3232.
150. Ho, T.-L.; Olah, G. A. *Synthesis* **1977**, 170-171.
151. Sustmann, R.; Kopp, G. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *347*, 313-323.
152. Aitken, R. A.; Hodgson, P. K. G.; Morrison, J. J.; Oyewale, A. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 402-415.
153. Yuan, Y.; Bian, Y. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 15-18.
154. Huther, N.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2535-2538.
155. Ranu, B. C.; Dutta, P.; Sarkar, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9557-9558.
156. Inaba, S.; Matsumoto, H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2093-2098.
157. Iyoda, M.; Sakaitani, M.; Otsuka, H.; Oda, M. *Chem. Lett.* **1985**, 127-130.

158. Joshi, A. V.; Baidossi, M.; Taha, N.; Mukhopadhyay, S.; Sasson, Y. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2715-2722.
159. Liu, J.; Li, B. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3273-3278.
160. Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Akssira, M.; El Hanbali, F.; Arteaga, J. F.; Dieguez, H. R.; Sanchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2251-2254.
161. Cahiez, G.; Moyeux, A.; Buendia, J.; Duplais, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788-13789.
162. Moglie, Y.; Mascaro, E.; Nador, F.; Vitale, C.; Radivoy, G. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3861-3874.
163. Asakawa, Y. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 297-312.
164. Asakawa, Y. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1995**, *65*, 618.
165. Eicher, T.; Fey, S.; Puhl, W.; Buechel, E.; Speicher, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877-888.
166. Niu, C.; Qu, J.-B.; Lou, H.-X. *Chem. Biodiversity* **2006**, *3*, 34-40.
167. Hsiao, G.; Teng, C.-M.; Wu, C.-L.; Ko, F.-N. *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, *334*, 18-26.
168. Schwartner, C.; Michel, C.; Stettmaier, K.; Wagner, H.; Bors, W. *Free Radical Biol. Med.* **1996**, *20*, 237-244.
169. Shi, Y.-Q.; Liao, Y.-X.; Qu, X.-J.; Yuan, H.-Q.; Li, S.; Qu, J.-B.; Lou, H.-X. *Cancer Lett.* **2008**, *262*, 173-182.
170. Dodo, K.; Aoyama, A.; Noguchi-Yachide, T.; Makishima, M.; Miyachi, H.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4272-4285.
171. Asakawa, Y.; Matsuda, R. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2143-2144.
172. Asakawa, Y.; Toyota, M.; Matsuda, R.; Takikawa, K.; Takemoto, T. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1413-1415.
173. Asakawa, Y.; Toyota, M.; Taira, Z.; Takemoto, T.; Kido, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2164-2167.
174. Nogradi, M.; Vermes, B.; Kajtar-Peredy, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2899-2900.
175. Kodama, M.; Shiobara, Y.; Matsumura, K.; Sumitomo, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 877-880.
176. Shiobara, Y.; Sumitomo, H.; Tsukamoto, M.; Harada, C.; Kodama, M. *Chem. Lett.* **1985**, 1587-1588.
177. Iyoda, M.; Sakaitani, M.; Otsuka, H.; Oda, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4777-4780.
178. Gottsegen, A. N., M.; Vermes, B.; Kajtár-Peredy M.; Bihátsi-Karsai, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 315-320.
179. Nguyen Thi Thu, H.; Nogradi, M.; Brlik, J.; Kajtar-Peredy, M.; Wolfner, A. *J. Chem. Res., Synop.* **1991**, 137.
180. Speicher, A. G., M.; Zapp, J.; Schaumloeffel, A.; Knauer, M.; Bringmann, G.; *Synlett* **2009**, DOI: 10.1055/s-0029-1217510.
181. Lopez, G. V.; Pandolfi, E. M.; Seoane, G. A. *Synthesis* **2000**, 1403-1408.
182. Wei, H.-C.; Ma, S.-J.; Wu, C.-L. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 91-97.
183. Harrowven, D. C.; Woodcock, T.; Howes, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3899-3901.
184. Toyota, M.; Tori, M.; Takikawa, K.; Shiobara, Y.; Kodama, M.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6097-6100.
185. Eicher, T.; Walter, M. *Synthesis* **1991**, 469-473.
186. Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.
187. Djakovitch, L.; Dufaud, V.; Zaidi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 715-724.
188. Djakovitch, L.; Rouge, P.; Zaidi, R. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1561-1566.
189. Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673-714.
190. Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477-80.
191. Lane, B. S.; Sames, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2897-2900.

192. Toure, B. B.; Lane, B. S.; Sames, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1979-1982.
193. Wang, X.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1476-1479.
194. Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.
195. Zhang, Z.; Hu, Z.; Yu, Z.; Lei, P.; Chi, H.; Wang, Y.; He, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2415-2419.
196. Bellina, F.; Benelli, F.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529-5535.
197. Fournier Dit Chabert, J.; Joucla, L.; David, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3221-3230.
198. Gozzi, C.; Lavenot, L.; Ilg, K.; Penalva, V.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867-8870.
199. Fournier Dit Chabert, J.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1829-1833.
200. David, E.; Lejeune, J.; Pellet-Rostaing, S.; Schulz, J.; Lemaire, M.; Chauvin, J.; Deronzier, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1860-1864.
201. Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172-1175.
202. Barton, D. H. R.; Finet, J. P.; Khamsi, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1115-1118.
203. Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172-8174.
204. Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748-11749.
205. de Meijere, A.; von Zezschwitz, P.; Braese, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413-422.
206. Denmark, S. E.; Butler, C. R. *Chem. Commun.* **2009**, 20-33.
207. Heidenreich, R. G.; Kohler, K.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J. *Synlett* **2002**, 1118-1122.
208. LeBlond, C. R.; Andrews, A. T.; Sun, Y.; Sowa, J. R., Jr. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555-1557.
209. Coquerel, Y.; Bremond, P.; Rodriguez, J. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4805-4808.
210. Rollet, P.; Kleist, W.; Dufaud, V.; Djakovitch, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *241*, 39-51.
211. Djakovitch, L.; Koehler, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5990-5999.
212. Djakovitch, L.; Koehler, K.; de Vries, J. G. *Nanopart. Catal.* **2008**, 303-348.
213. de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285-3288.
214. Alimardanov, A.; Schmieder-van de Vondervoort, L.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1812-1817.
215. Schmidt, A. F.; Smirnov, V. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *203*, 75-78.
216. Yao, Q.; Kinney, E. P.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7528-7531.
217. Cho, J. K.; Najman, R.; Dean, T. W.; Ichihara, O.; Muller, C.; Bradley, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6276-6277.
218. Desmarets, C.; Omar-Amrani, R.; Walcarius, A.; Lambert, J.; Champagne, B.; Fort, Y.; Schneider, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 372-381.
219. Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2369-2372.
220. Noel, S.; Luo, C.; Pinel, C.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1128-1140.
221. Wu, L.; Li, Z.-W.; Zhang, F.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 846-862.
222. Shi, S.; Zhang, Y. *Green Chem.* **2008**, *10*, 868-872.
223. Wei, G.; Zhang, W.; Wen, F.; Wang, Y.; Zhang, M. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 10827-10832.
224. Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369-4378.
225. Harkal, S.; Kumar, K.; Michalik, D.; Zapf, A.; Jackstell, R.; Rataboul, F.; Riermeier, T.; Monsees, A.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3237-3240.
226. Burgos, C. H.; Barder, T. E.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321-4326.
227. Shelby, Q.; Kataoka, N.; Mann, G.; Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10718-10719.
228. Miao, T.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *48*, 95-99.
229. Lipshutz, B. H.; Unger, J. B.; Taft, B. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1089-1092.
230. Zhang, J.; Zhang, Z.; Wang, Y.; Zheng, X.; Wang, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5112-5116.

231. Djakovitch, L.; Rouge, P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *273*, 230-239.
232. Djakovitch, L.; Rouge, P. *Catal. Today* **2009**, *140*, 90-99.
233. Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972-4973.
234. Lebrasseur, N.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926-2927.
235. Tollari, S.; Demartin, F.; Cenini, S.; Palmisano, G.; Raimondi, P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *527*, 93-102.
236. Wang, X.; Lane, B. S.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996-4997.
237. Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072-12073.
238. Potavathri, S.; Dumas, A. S.; Dwight, T. A.; Naumiec, G. R.; Hammann, J. M.; DeBoef, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4050-4053.