



HAL
open science

Synthèse de molécules bio-actives par couplage décarboxylant

Nelly Rameau

► **To cite this version:**

Nelly Rameau. Synthèse de molécules bio-actives par couplage décarboxylant. Catalyse. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. NNT : 2014LYO10192 . tel-01128211

HAL Id: tel-01128211

<https://theses.hal.science/tel-01128211>

Submitted on 9 Mar 2015

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

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

Spécialité : CHIMIE

(Arrêté du 7 août 2006)

Par

Nelly RAMEAU

SYNTHESE DE MOLECULES BIO-ACTIVES PAR COUPLAGE
DECARBOXYLANT

Directeur de thèse : Laurent DJAKOVITCH

Devant le jury constitué de :

M. Laurent DJAKOVITCH	Directeur de recherche, Université de Lyon 1	Directeur de thèse
Mme. Catherine PINEL	Directeur de recherche, Université de Lyon 1	Co-encadrante
Mme. Montserrat GOMEZ SIMON	Professeur, Université de Toulouse III	Rapporteur
M. François-Xavier FELPIN	Professeur, Université de Nantes	Rapporteur
M. Guillaume PRESTAT	Professeur, Université de Paris Descartes	Examineur
M. Bruno ANDRIOLETTI	Professeur, Université de Lyon 1	Examineur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. François-Noël GILLY

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

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

M. le Professeur Philippe LALLE

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur Germain GILLET

Directeur Général des Services

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme Caroline FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. Georges TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés à l'Institut de Recherche sur la Catalyse et l'Environnement de Lyon (IRCELYON, UMR5256), sous la direction de Monsieur Laurent Djakovitch et Madame Catherine Pinel. Ces travaux de thèse ont été financés par une bourse ministère ainsi que l'ANR CHEMLIVAL.

Je tiens tout d'abord à remercier le directeur de l'IRCELYON, M. Michel Lacroix, de m'avoir accueillie durant ces trois dernières années au sein de L'Institut.

Je remercie tout particulièrement Laurent et Catherine, mes encadrants pour ces trois années de collaborations. Je les remercie chaleureusement pour la confiance et l'autonomie qu'ils m'ont accordées dans la conduite des travaux, pour leurs compétences scientifiques et leurs précieux conseils.

Je remercie également les différents stagiaires qui ont travaillé sur ce projet, Stéphane Cadot, Baptiste Russo et Anthony Paquet.

J'ai été très honorée que Madame Monserrat Gomez Simon professeur à l'Université de Toulouse III et Monsieur François Xavier Felpin professeur à l'Université de Nantes aient acceptés la charge de rapporter mes travaux de thèse.

Je tiens parallèlement à remercier Monsieur Guillaume Prestat professeur à l'Université de Paris Descartes pour avoir accepté d'examiner ces travaux. Je tiens également à remercier Monsieur Bruno Andrioletti professeur à l'Université Lyon 1 d'avoir présidé mon jury de thèse et pour avoir suivi avec attention le début de mes travaux.

J'aimerais également remercier toutes les personnes des services scientifiques et plus particulièrement Pascale Mascunan et Noëlle Cristin pour les analyses élémentaires de mes échantillons qui se sont avérées compliquées à mettre en œuvres ainsi que Françoise Bosselet et Yoann Aizac pour leurs analyses DRX. Je tiens aussi à remercier le service informatique et plus particulièrement Guillaume pour avoir sauvé plus d'une fois mes données après quelques nombreux bugs informatiques ou simples blague de mes collègues de bureau.

Mes remerciement vont ensuite aux anciens du bureau 1402, Nicolas pour m'avoir aidé au début à faire mes marques au laboratoire et Guillaume pour m'avoir appris beaucoup notamment dans l'art des colonnes chromat. qui n'avait plus de secret pour lui. Un très

grand merci aux Cédric² et à Sebhat pour leur bonne humeur au bureau et au labo, pour toutes les crises de rires. Je remercie également Thibaut, notre ACMO et fidèle invité du bureau 1402 pour la pause-café. Je remercie tout particulièrement Stef pour m'avoir aidé au labo, toujours là pour un coup de main mais aussi pour son aide en RMN et en HPLC prép. qui lui a valu de nombreuses heures de travail et de réflexions. Je le remercie aussi pour son soutien durant les passages à vide, sa bonne humeur et pour les moments de rires au bureau dont il était souvent l'initiateur.

Je remercie également tous les membres de l'équipe Biovert et plus particulièrement la petite bande de non-permanants : Thierry, Elie, Véro, Gabrielle, France, Louis, Hicham, Aude-Claire, Alexandre.

Je tiens à remercier ma famille, maman, papa, ma sœur Lélé, David, tonton JP, Alice, ma tatie Martine et Guy pour leurs soutiens et leurs venues à ma soutenance de thèse. Je tiens aussi à remercier mes amis qui sont loin mais à qui je pense souvent, Cécile, Beran, Co, Nico. Et je te remercie toi, chou tout particulièrement pour m'avoir soutenue et supporté au quotidien durant ces années difficiles sans jamais baisser les bras. Ta présence et tes encouragements ont été une source d'énergie irremplaçable pour moi et m'ont permis de mener à bien ce travail.

La recherche est définitivement bien un travail d'équipe, tant sur le plan intellectuel, manuel et moral. Merci à vous tous, sans qui cette expérience n'aurait pas été la même...

Liste des abréviations

Ac	Acétyle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	Benzyle
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbone
BQ	Benzoquinone
BrettPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)3,6-diméthoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle
Cat	Catalyseur
CMPhos	2-[2-(dicyclohexylphosphino)phényl]-1-méthylindole
Conv.	Conversion
Cy	Cyclohexyle
CyJohnPhos	(2-Biphényl)dicyclohexylphosphine
DavePhos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényle
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCPE	2-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)propyl]amino]-éthanol
DFT	Density Functional Theory
DMAc	Diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPEPhos	Bis-[2-(diphénylphosphino)phényl]éther
Dppb	1,4-Bis(diphénylphosphino)butane
Dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
Dddf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
Dppm	1,1-bis(diphénylphosphino)méthane
Dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
Dpppentane	1,5-bis(diphénylphosphino)pentane

DRX	Diffraction de Rayons X
DTBP	di- <i>t</i> -butyl peroxyde
éq.	Equivalent
FDA	“Food and Drug Administration”
GC	Chromatographie Gazeuse
MET	Microscopie électronique à transmission
Mol.	Molaire
MS	Spectrométrie de Masse
μW	Micro-onde (“Microwave”)
MWCNT	Multi-walled nanotubes
NMP	<i>n</i> -méthyl-2-pyrrolidone
NPs	Nanoparticules
OTAC	Chlorure octadécyl triméthyl ammonium
PEG	Polyéthylène glycole
Piv	Pivaloyles
RMN ¹³ C	Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone
RMN ¹ H	Résonance Magnétique Nucléaire du Proton
SIPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphényle)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
S-Phos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
TA	Température ambiante
TBAB	Tétra- <i>n</i> -butylammonium bromide
TBAF	Fluorure de Tétrabutylammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofuran
TMEDA	Tétraméthyléthylène diamine
TMSO	Tétraméthylène sulfoxyde
Tol	Tolyle
TPPMS	Triphenylphosphine- <i>m</i> -sulfonate de sodium
TOF	« Turn-Over Frequency »

TON	« Turn-Over Number »
Ts	Tosyle
Vs	Versus
Xant-Phos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene
XDOPs	Dioxypyrrroles
X-Phos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyle
XPS	spectrométrie photoélectronique X

Sommaire

INTRODUCTION	15
BIBLIOGRAPHIE	20

CHAPITRE 1 : l'étape clef : la décarboxylation

1.1. Décarboxylation avec des catalyseurs à base de cuivre	20
1.1.1. Catalyse homogène	20
1.1.2. Catalyse hétérogène	21
1.2. Décarboxylation avec des catalyseurs à base d'argent	22
1.2.1. Catalyse homogène	22
1.2.2. Catalyse hétérogène	26
1.3. Décarboxylation avec des catalyseurs à base de palladium	27
1.4. Décarboxylation avec des catalyseurs à base de rhodium	31
1.5. Décarboxylation avec des catalyseurs à base d'or	32
1.6. Conclusion	33

CHAPITRE 2 : Couplage croisé décarboxylant : Formation de liaison C-C

2.1. Couplage croisé décarboxylant entre un acide aromatique et un halogénure d'aryle	35
2.1.1. Synthèse de biaryle	35
2.1.1.1. Système palladium/cuivre	36
2.1.1.2. Système palladium/argent	46
2.1.1.3. Système monométallique au palladium	51
2.1.1.4. Système monométallique au cuivre	60
2.1.2. Réaction avec les acides cinnamiques	61
2.1.3. Réaction avec les acides benzoyl-acryliques	63
2.1.4. Réaction avec les dérivés d'acides propioliques	64
2.1.4.1. Catalyse au palladium	65
2.1.4.2. Catalyse au cuivre	73
2.1.5. Réaction avec les α -oxocarboxylates de potassium	76
2.1.6. Réaction avec les acides C_{sp^3} -COOH	78
2.2. Couplage de Suzuki décarboxylant	82
2.2.1. Réaction avec les dérivés d'acides benzoïques	83
2.2.2. Réaction avec les acides α -oxocarboxyliques	84

2.2.3.	Réaction avec les acides benzoyl-acryliques.....	85
2.2.4.	Réaction avec les acides arylalcynes.....	86
2.3.	Couplage croisé décarboxylant déshydrogénant.....	88
2.3.1.	Arylation par activation C-H décarboxylante	88
2.3.2.	Couplage de Heck décarboxylant.....	100
2.3.3.	Réaction avec des alcynes terminaux.....	106
2.4.	Couplage croisé décarboxylant entre deux acides aromatiques	108
2.4.1.	Homocouplage.....	109
2.4.2.	Hétérocouplage.....	111
2.5.	Conclusion.....	114

RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE 3: Synthèse de styrènes fonctionnels par décarboxylation d'acides carboxyliques bio-sourcés catalysée au cuivre dans le PEG

3.1.	Introduction	115
3.2.	Rappels bibliographiques	116
3.3.	Résultats et discussion.....	118
3.3.1.	Influence de différents sels métalliques en quantité stœchiométrique	118
3.3.2.	Influence de l'ajout de base.....	119
3.3.3.	Influence de l'ajout de ligand	120
3.3.4.	Influence du solvant	121
3.3.5.	Etude du suivi réactionnel	124
3.3.6.	Proposition d'un mécanisme réactionnel	127
3.3.7.	Etude du champ d'applications et des limites du système	128
3.3.8.	Recyclage	133
3.4.	Conclusion.....	134

CHAPITRE 4: Hétérocouplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques pour la synthèse de biaryles

4.1.	Introduction	135
4.2.	Rappel bibliographique	137
4.3.	Résultats et discussions	138
4.3.1.	Catalyse homogène.....	138
4.3.1.1.	Les débuts : validation du système catalytique décrit dans la littérature	138

4.3.1.2.	Etude préliminaire	139
4.3.1.3.	Influence du solvant et de l'atmosphère.....	140
4.3.1.4.	Influence de la source et de la charge en palladium.....	142
4.3.1.5.	Influence de la source et de la charge en cuivre.....	142
4.3.1.6.	Influence de l'ajout de base.....	144
4.3.1.7.	Suivi réactionnel.....	146
4.3.1.8.	Proposition d'un mécanisme réactionnel	147
4.3.1.9.	Etude du champ d'applications et des limites du système	148
4.3.1.10.	Conclusion	150
4.3.2.	Catalyse hétérogène.....	150
4.3.2.1.	Présentation et caractérisation des catalyseurs supportés.....	151
4.3.2.2.	Influence de différents catalyseurs hétérogènes.....	154
4.3.2.3.	Influence de la charge en palladium.....	156
4.3.2.4.	Influence de la charge en cuivre.....	157
4.3.2.5.	Influence de l'ajout de base.....	159
4.3.2.6.	Etude du suivi réactionnel	159
4.3.2.7.	Conclusion.....	162

CHAPITRE 5: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques et un halogénure d'aryle

5.1.	Introduction	163
5.2.	Rappels bibliographiques	165
5.3.	Résultats et discussions	166
5.3.1.	Catalyse homogène.....	166
5.3.1.1.	Etude préliminaire	167
5.3.1.2.	Influence de la température	171
5.3.1.3.	Influence du solvant	171
5.3.1.4.	Influence de la charge en base.....	172
5.3.1.5.	Influence de la nature et de la charge en palladium	173
5.3.1.6.	Etude du suivi réactionnel	175
5.3.1.7.	Etude du champ d'applications et des limites du système	176
5.3.1.8.	Conclusion.....	179
5.3.2.	Catalyse hétérogène.....	180
5.3.2.1.	Influence du catalyseur.....	181
5.3.2.2.	Tests de lixiviation	182
5.3.2.3.	Tests de recyclage	186
5.3.2.4.	Analyses des catalyseurs après recyclage	187

5.3.2.5.	Influence de la charge en PdO/SiO ₂	191
5.3.2.6.	Influence de la température	192
5.3.2.7.	Conclusion.....	194
CONCLUSION		196
REFERENCES		201
PARTIE EXPERIMENTALE		206
ANNEXES		227

La chimie est un domaine scientifique omniprésent dans notre société qui a largement contribué à améliorer ces dernières années notre vie quotidienne. Nombre de ses progrès sont issus de l'industrie chimique comme l'industrie pharmaceutique, le transport avec la synthèse de carburants, la production de pots catalytiques, l'agriculture avec la production d'engrais, de pesticides ou encore l'agroalimentaire avec l'utilisation d'emballages plastiques, de conservateurs, de colorants, de fongicides, etc. Depuis la seconde guerre mondiale ce domaine n'a cessé d'évoluer et de croître. L'industrie chimique représente de nos jours une industrie indispensable en volume économique et en nombre d'emplois qu'elle génère.

Les réactions de formation de liaisons font partie des outils les plus importants dans le domaine de la chimie. En effet, le développement de méthodes de plus en plus performantes a permis l'accès à des structures carbonées de plus en plus diversifiées. Ainsi, de nombreuses synthèses totales ont été rendues possibles avec l'utilisation par exemple, de réactions d'aldolisation^[1], de Wittig^[2], de Diels-Alder^[3], ou de procédés impliquant l'addition de réactifs de Grignard. Malheureusement, aucune considération environnementale n'était prise en compte. La chimie, anciennement considérée comme un champ d'innovation et de développement dans de nombreux domaines, est aujourd'hui considérée comme un des responsables majeurs de la dégradation de notre planète. Ainsi, nous devons changer, revoir, repenser la façon dont nous abordons la réactivité, en général, pour répondre à la nécessité de préserver l'environnement et notre santé. 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.

Pour cette raison, de nos jours, la plupart des procédés chimiques de synthèse de molécules pharmaceutiques, agroalimentaires ou cosmétiques visent à employer un système catalytique plutôt que les voies d'accès purement stœchiométriques. L'utilisation de catalyseur peut aussi permettre une diminution de l'énergie nécessaire à une réaction et augmenter les sélectivités, ce qui engendre une diminution des déchets générés par les traitements nécessaires à la purification du composé recherché. Ainsi, depuis les années 1960, les couplages croisés catalysés par les métaux de transition ont fait leur apparition et sont aujourd'hui parmi les outils de synthèse les plus polyvalents pour la formation de liaisons carbone-carbone.^[4] Ils ont offert de nouvelles perspectives en synthèse et ont permis d'accéder à des molécules de plus en plus complexes qui ne pouvaient être préparées par les méthodes précédentes. Ce véritable engouement pour ces méthodes est notamment illustré par l'attribution du prix Nobel de

chimie en 2010 à Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki, pour récompenser leurs travaux sur « le couplage croisé catalysé au palladium dans la synthèse organique », en particulier dans le milieu des composés aromatiques qui représente à lui seul 80 % des molécules utilisées dans le domaine pharmaceutique.^[5] Aujourd'hui grâce aux nombreuses recherches dans le domaine, plusieurs protocoles ont été élaborés, permettant à ces réactions d'être effectuées dans des conditions douces, avec des catalyseurs très actifs à fort *turnover*. Beaucoup d'entre eux ont même pu être appliqués à l'échelle industrielle. Néanmoins, ces couplages croisés, dits « traditionnels », présentent plusieurs inconvénients intrinsèques liés à l'utilisation de réactifs organométalliques : d'une part ces derniers nécessitent de nombreuses étapes de synthèse pour leurs préparations, et d'autre part ils génèrent des quantités stœchiométriques de sels métalliques peu valorisables. Ces inconvénients posent de nombreux problèmes, notamment du point de vue économique et écologique, et plus généralement souffrent d'une mauvaise durabilité.

Parallèlement, en vue d'une raréfaction des ressources pétrolières future, un des challenges de la chimie d'aujourd'hui réside dans l'exploitation de ressources naturelles renouvelables telle que la biomasse. Dans ce contexte, la lignine semble particulièrement intéressante. Ce biopolymère, l'un des constituants de plantes, et plus particulièrement du bois, représente une ressource prometteuse pour de nombreux composés aromatiques.

Ainsi, dans le contexte d'un projet plus large visant à la valorisation chimique de la lignine, nous proposons ici d'explorer une nouvelle voie catalytique de couplage environnementalement acceptable. Cette nouvelle méthodologie de couplage consiste à utiliser des acides carboxyliques comme alternative à l'utilisation d'espèces organométalliques. Dans ce cas, une espèce organométallique est formée *in-situ* par extrusion de CO₂. Nous parlons alors de couplage décarboxylant. Plusieurs avantages sont associés à cette démarche. D'une part, les acides carboxyliques sont une matière première facilement disponible (plusieurs centaines de milliers de tonnes produites annuellement qu'ils soient issus de sources naturelles ou de synthèses). L'utilisation de ces acides permet ainsi une économie d'étapes, la synthèse des réactifs organométalliques n'étant plus nécessaire. Enfin, un minimum de déchets est généré lors de la réaction (à savoir, un équivalent de CO₂), plaçant ces transformations parmi les solutions les plus « vertes » des couplages croisés.

C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail de thèse. L'objectif a été dans un premier temps d'étudier la protodécarboxylation des acides aromatiques. Étant donné que ces processus

impliquent la formation d'une espèce intermédiaire aryle-métal, nos efforts ont ensuite été axés sur le développement de procédés catalytiques qui permettent le couplage décarboxylant des acides carboxyliques aromatiques bio-sourcés avec des partenaires de couplage tels que des dérivés d'acides benzoïques ou des halogénures d'aryles.

Ce manuscrit est composé de trois parties : une première partie bibliographique qui traite de la protodécarboxylation des acides aromatiques ainsi que des différentes méthodes de couplage décarboxylant pour la formation de liaison carbone-carbone. La seconde partie sera dédiée aux résultats obtenus au cours de cette thèse. Trois grands axes de recherche seront abordés dans cette partie : Le premier axe de recherche de cette thèse traite de la protodécarboxylation de dérivés d'acides cinnamiques bio-sourcés. Une étude détaillée des paramètres de la réaction a permis de mettre au point un système catalytique efficace et de déterminer un mécanisme réactionnel. Le système catalytique a ensuite été évalué sur une variété d'acides aromatiques, hétéroaromatiques, α et β -insaturés ainsi que les α -amino-acides. Le deuxième axe de recherche porte sur le couplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques pour la synthèse de biaryles. Une étude détaillée des paramètres de la réaction a été réalisée sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque et l'acide 2-nitrobenzoïque. Cette étude a permis de mettre au point un système catalytique et de proposer un mécanisme réactionnel. L'hétérogénéisation du système catalytique a aussi été évaluée par l'emploi de différents catalyseurs hétérogènes au palladium. Différentes études telles que la réalisation de suivis réactionnels et le dosage des métaux en solution ont permis de déterminer les espèces actives dans le système catalytique mis au point. Enfin, un troisième axe traite du couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques, pouvant être issu de la dépolymérisation de la lignine, avec un halogénure d'aryle. L'optimisation du système catalytique a été réalisée sur la réaction de couplage entre l'acide férulique et le 4-iodoanisole. Le champ d'applications du système catalytique mis au point a été évalué sur une variété d'halogénures d'aryles et de dérivés d'acides cinnamiques. Le transfert de la réaction en catalyse hétérogène a été étudié. Des tests de lixiviation et de recyclage ont été étudiés sur deux catalyseurs au palladium, PdO/SiO₂ et Pd/C. Enfin, une partie expérimentale rassemblera toutes les données sur les techniques et les protocoles utilisés ainsi que les caractérisations des produits obtenus.

CHAPITRE 1 :

L'étape clef : la décarboxylation

Nous allons nous intéresser dans un premier temps à la décarboxylation des dérivés d'acides aromatiques. Il s'agit de l'étape clef dans toute réaction de couplage décarboxylant. Les difficultés principales liées à cette méthode de synthèse sont les conditions drastiques de température nécessaires pour pouvoir réaliser l'extrusion de CO_2 . Les premiers travaux publiés sur la décarboxylation publiés ont été réalisés par l'équipe de Shepard^[6] en 1930 et concernent la décarboxylation des dérivés halogénés d'acides furaniques en présence de cuivre, utilisé en quantité stœchiométrique et de quinoline, à des températures comprises entre 200°C et 300°C (Figure 1).

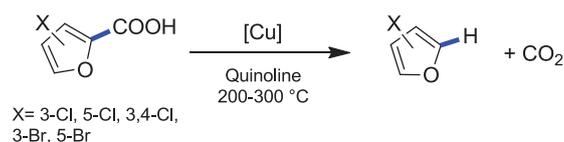


Figure 1: décarboxylation de dérivés d'acides furanique

Dans les années 1970 de nouvelles publications apparaissent dans le domaine. Des questions mécanistiques se posent alors. Nilsson^[7] étudie la décarboxylation de différents acides benzoïques et met en évidence la formation d'un intermédiaire de type aryle-cuivre (I). Ces résultats ont été confirmés par Cohen^[8] qui montre que la décarboxylation passe par la formation d'un carboxylate de cuivre et fonctionne environ 100 fois plus vite avec les carboxylates cuivreux que sur leurs homologues cuivriques (Figure 2). La nature du précurseur cuivreux semble avoir peu d'influence sur la vitesse de décarboxylation alors que cette dernière est considérablement améliorée par la présence d'hétérocycles azotés comme la quinoline.

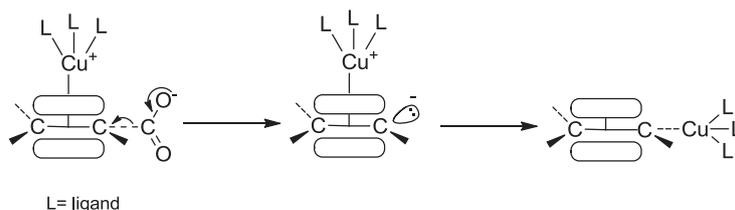


Figure 2: Formation d'un carboxylate de cuivre

Shepard réussit à isoler le complexe [pentafluorophenyle–cuivre] issu de la réaction de décarboxylation du carboxylate cuivreux associé.^[9] En 1977, Cohen montre par des études cinétiques et par l'utilisation de pièges à radicaux que le mécanisme réactionnel ne passe pas par une voie radicalaire contrairement à la décarboxylation des acides carboxyliques aliphatiques.^[10]

Les réactions de décarboxylation par le cuivre en quantité stœchiométrique ont été décrites pour une gamme considérable d'acides benzoïques. Cependant, les inconvénients restent importants : les acides benzoïques doivent être soit *ortho*-substitués par des groupes attracteurs d'électrons, tels que les nitro- ou halogéno-, ou doivent contenir un hétéroatome, afin d'obtenir des rendements raisonnables.

Il faudra attendre les années 2000 pour voir le premier couplage décarboxylant d'acides benzoïques en système catalytique.^[11] Le cuivre n'est pas le seul métal de transition capable de réaliser la décarboxylation des acides benzoïques. Plusieurs publications font références à l'utilisation de l'argent^[12], du palladium^[13], de rhodium^[14] ou encore de l'or^[15].

1.1. Décarboxylation avec des catalyseurs à base de cuivre

1.1.1. Catalyse homogène

En 2007 Goossen décrit une étude expérimentale et théorique qui conduit à la découverte d'un système qui, pour la première fois, est capable de décarboxyler les acides benzoïques classiquement non actifs, en utilisant une quantité catalytique de cuivre.^[11] Le système catalytique utilisé est composé d'oxyde de cuivre (I), d'un ligand dans un mélange de quinoline et de N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) comme solvant à 170 °C (Figure 3). Pour les dérivés *ortho*-substitués la 1,10-phénantroline suffit comme ligand. Pour les acides benzoïques dits « non actifs » la 4,7-diphényl-1,10-phénantroline, qui possède un large système π , est requise.

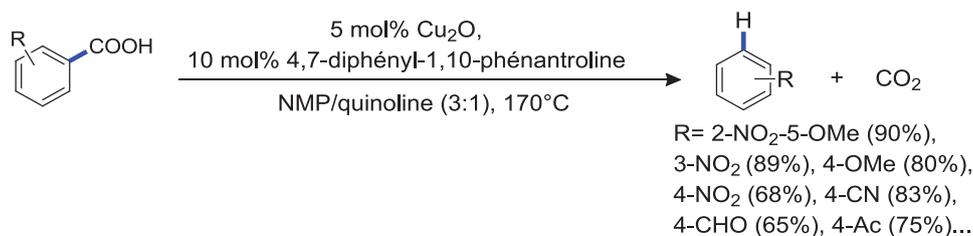
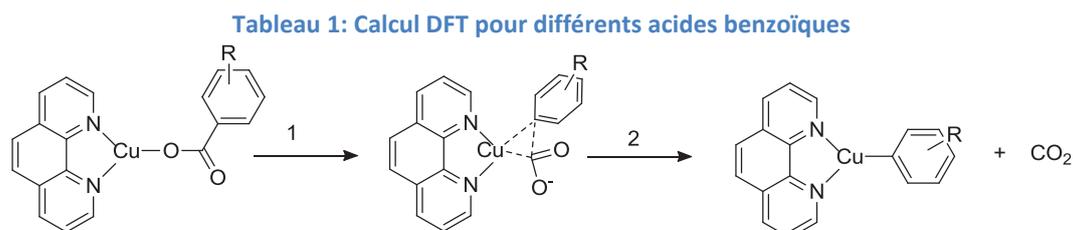


Figure 3: Protodécarboxylation à l'aide de catalyseur à base de cuivre

Le mécanisme de la réaction a été étudié. Il montre que l'étape de décarboxylation passe par la formation d'un carboxylate de cuivre (I), suivi de l'extrusion du CO₂ pour former une liaison carbone-cuivre. Les énergies associées ont été calculées par DFT pour différents dérivés d'acides benzoïques (Tableau 1). Ces calculs mettent en évidence la présence de groupements électronégatifs en position *ortho* de la fonction acide facilite la décarboxylation alors que la nature du substituant en *para* a quant à lui peu d'influence.



R	$\Delta H_1(\text{kcal/mol})$	$\Delta G_1(\text{kcal/mol})$	$\Delta H_2(\text{kcal/mol})$	$\Delta G_2(\text{kcal/mol})$	$\Delta G_{\text{tot}}(\text{kcal/mol})$
<i>o</i> -NO ₂	26.8	27.2	9.9	0.8	27.9
<i>p</i> -NO ₂	37.7	36.1	23.9	12.1	48.1
<i>o</i> -F	30.8	31.4	17.0	6.7	38.2
<i>o</i> -OMe	30.6	30.7	19.3	8.5	39.2
<i>o</i> -Me	34.0	34.0	25.7	13.7	47.7

Inspiré par ces résultats, en 2009 Goossen^[16] poursuit ces travaux en utilisant un réacteur micro-ondes comme substitution au chauffage thermique classique. Grâce à cette technologie, le temps de réaction est considérablement diminué en passant de quelques heures à quelques minutes.

1.1.2. Catalyse hétérogène

Récemment, Kessler a publié le premier système catalytique recyclable grâce à l'utilisation de nanoparticules d'oxyde de cuivre (Cu₂O-NPs) en milieu liquide ionique phosphoré.^[17] Une étude préliminaire a été réalisée sur la réaction de décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque en présence de nanoparticules de Cu₂O dans le n-Bu₄POAc. L'influence de la charge métallique, de la température et de l'ajout de base a été évaluée. Le meilleur résultat est obtenu en présence de 35 % molaire de Cu₂O-NPs à 120°C avec un rendement de 61 %. Le rendement passe à 100 % lorsqu'une quantité stœchiométrique de Cu₂O-NPs est utilisée. En revanche ce système est très limité puisqu'il nécessite la présence d'un groupement nitro en

ortho de l'acide (Figure 4). Une étude de recyclabilité a été réalisée en utilisant une quantité stœchiométrique (105 % molaire) de Cu₂O-NPs pour la décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque. La conversion de l'acide est de 100 % durant 9 cycles puis chute à environ 15 % au 10^{ème} cycle. Malheureusement, aucune étude sur la lixiviation des nanoparticules de Cu₂O n'est mentionnée ce qui ne permet pas de conclure quant au mécanisme homogène ou hétérogène de la réaction.

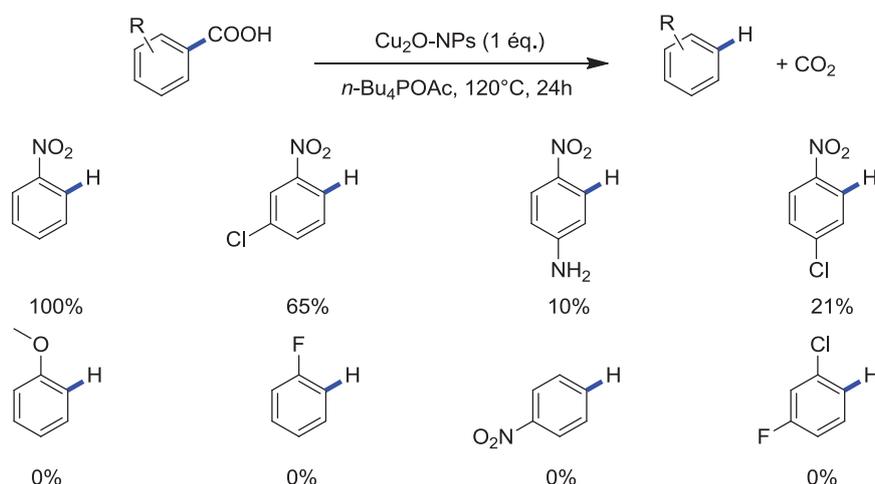


Figure 4: Décarboxylation en présence de Cu₂O-NPs

1.2. Décarboxylation avec des catalyseurs à base d'argent

1.2.1. Catalyse homogène

En 2009, Goossen^[18] et Larrosa^[12a] publient en même temps des études sur la décarboxylation d'acide benzoïque en présence de sel d'argent. Goossen réalise des calculs DFT afin de pouvoir les comparer avec ses précédents résultats réalisés en présence de cuivre. Il montre clairement un abaissement de la barrière d'activation mais également de l'enthalpie libre de réaction lorsque le cuivre est remplacé par l'argent. Après optimisation, l'acétate d'argent en présence de phénanthroline dans la NMP permet de décarboxyler l'acide *o*-méthoxybenzoïque avec un rendement de 70 % à seulement 120°C. Dans le cas du cuivre, il obtenait un rendement de seulement 24 % à 170°C. De plus, l'ajout de quinoline dont l'effet bénéfique avait été démontré pour la décarboxylation au cuivre n'est plus nécessaire lorsque l'argent est utilisé. En revanche, avec le cuivre, de bien meilleurs résultats pour les acides dit « non réactifs » substitués en *mé*ta ou en *para* sont obtenus.^[12b] L'étude de Larrosa confirme ces résultats puisqu'il obtient des rendements proches de 100 % pour la décarboxylation d'acides benzoïques possédant un groupement riche en électrons en *ortho* (Figure 5).

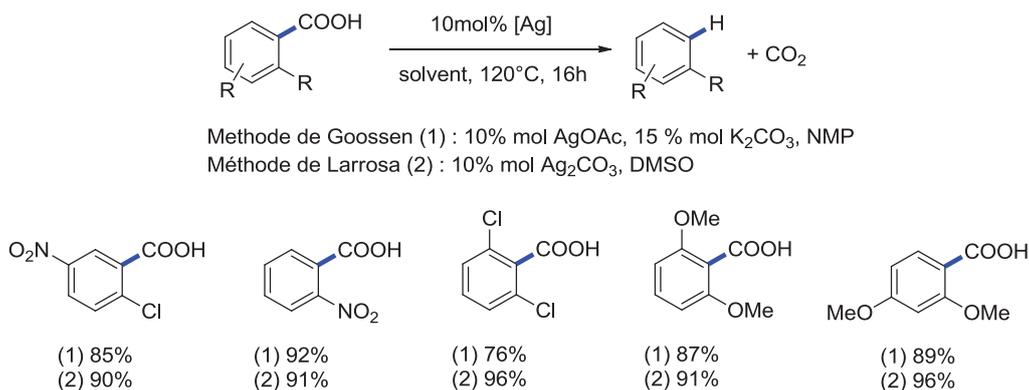


Figure 5: Décarboxylation de dérivés d'acides benzoïques en présence d'argent

Une autre étude réalisée par le même groupe permet d'étendre ce protocole aux acides hétéroaromatiques.^[12c] Dans ce système catalytique Larrosa utilise 10 % de sel d'argent dans le diméthyle sulfoxyde (DMSO) à 120°C. 5 % d'acide acétique est ajouté pour faciliter la protonation de l'intermédiaire aryle-argent. Il montre que la présence d'un hétéroatome en α du carboxylate est indispensable pour la décarboxylation de ce type d'acide (Figure 6). L'hétéroatome joue donc un rôle similaire au groupement riche en électrons en *ortho* de l'acide.

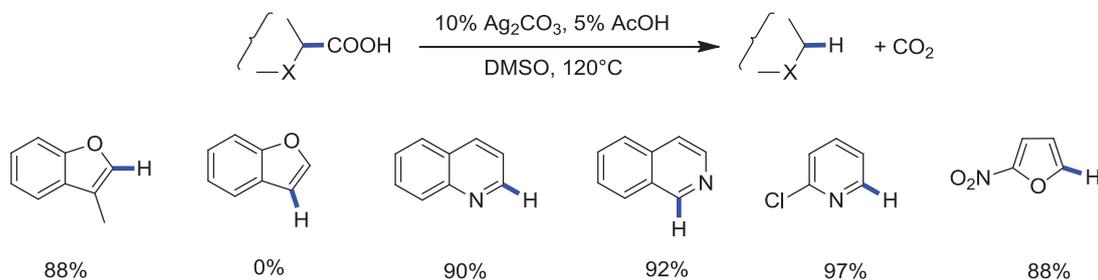
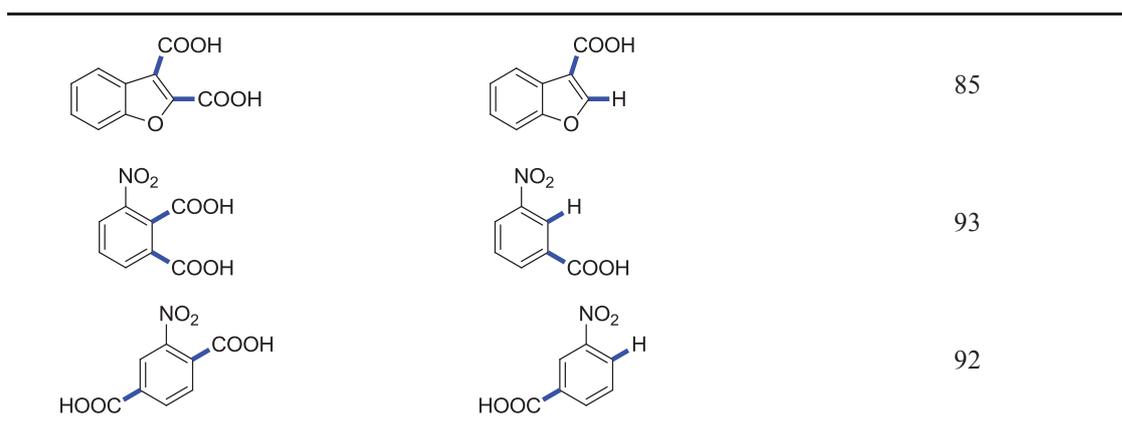


Figure 6: Décarboxylation d'acides hétéroaromatiques en présence d'argent

Afin d'étudier l'effet positif des groupements et hétéroatomes en α de l'acide, Larrosa réalise différentes réactions de monoprotonation sur des diacides aromatiques (Tableau 2). L'acide en *ortho* de l'hétéroatome ou du groupement riche en électrons est décarboxylé sélectivement par rapport à l'acide positionné en méta.

Tableau 2: Décarboxylation de diacides aromatiques en présence d'argent

Diacide	Produit	Rendement (%)
		100



Jafarpour^[12d] utilise le même système catalytique que Larrosa pour développer la synthèse de différents dérivés coumarine par la décarboxylation de dérivés d'acide coumarique. Il obtient de très bons résultats sur différents exemples et montre alors que le système est actif pour ce type de substrats (Figure 7). La présence de lactone en α de l'acide permet une décarboxylation de l'acide dans des conditions assez douces (100°C).

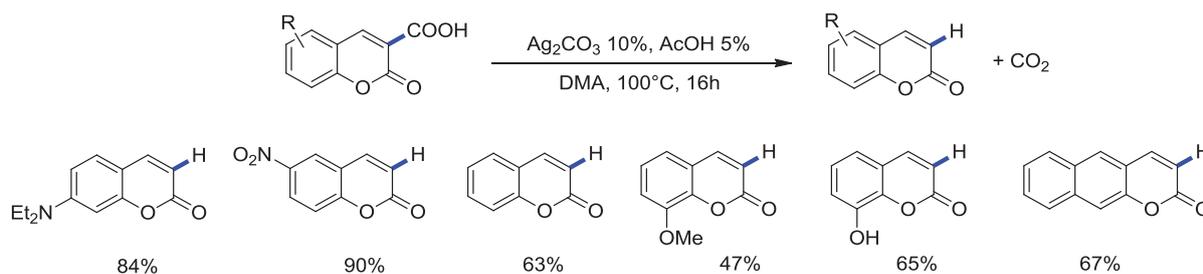


Figure 7: Décarboxylation de dérivés coumarine en présence d'argent

En 2012, Seo *et al.* font une première étude sur la décarboxylation C-H arylation intramoléculaire dans des conditions dites radicalaires oxydantes ($K_2S_2O_8/Ag(I)$) dans l'acétonitrile (Figure 8).^[19]



Figure 8: C-H arylation décarboxylante intramoléculaire

Au vu de ces résultats les auteurs décident alors d'évaluer le système pour la décarboxylation des acides carboxyliques.^[12e] Ils se sont particulièrement intéressés à l'application de cette approche pour les acides dits résistants avec les systèmes catalytiques jusqu'alors développés (Pd/Cu ou Ag + co-catalyseur) c'est-à-dire substitués en *mé*ta ou *para* et non substitués. Ils ont étudié la décarboxylation d'une variété d'acides carboxyliques fonctionnalisés (Tableau

4). Le système radicalaire montre une efficacité plus importante que le système mis au point précédemment par Goossen pour une large gamme de substrats *méta* et *para* substitués.

Tableau 3: Décarboxylation de dérivés d'acides benzoïques *méta* et *para* substitués en présence d'argent



Méthode de Seo par voie radicalaire: Ag(I), K₂S₂O₈, MeCN, 100°C, 24h

Méthode de Goossen par voie non-radicalaire: 10% mol AgOAc, 15% mol K₂CO₃, NMP

Entrée	R	Rendement (%)
1	H	52
2	<i>m</i> -CO ₂ Me	81
3	<i>p</i> -CO ₂ Me	82
4	<i>m</i> -NO ₂	54
5	<i>p</i> -NO ₂	61
6	<i>m</i> -F	57
7	<i>p</i> -F	64
8	<i>m</i> -OMe	45 38
9	<i>p</i> -OMe	34 14

Le mécanisme de décarboxylation oxydante avec K₂S₂O₈ et Ag (I) a été étudié par Kochi dans des travaux sur une série d'acides alcanoïques puis repris par Seo pour cette étude (Figure 9).^[20] L'argent (I) est oxydé en argent (II) in situ qui oxyde à son tour le carboxylate en radical (**9a**). Il y a ensuite perte du CO₂ pour former le radical (**9b**). Le radical (**9b**) est piégé grâce au transfert d'hydrogène dans l'acétonitrile.

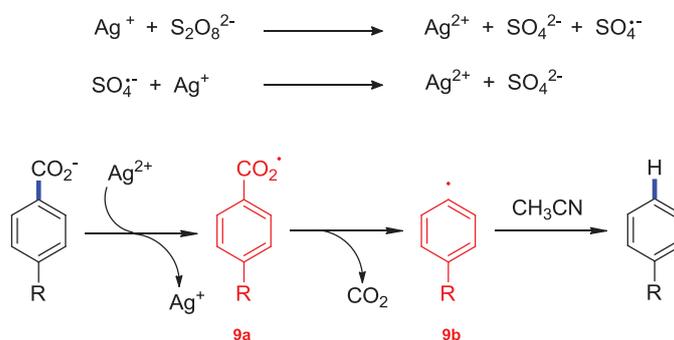


Figure 9: Mécanisme de décarboxylation radicalaire en présence d'argent

1.2.2. Catalyse hétérogène

Très récemment, un catalyseur supporté à base d'argent a été mis au point pour la décarboxylation des acides benzoïques par Toy *et al.*^[12f] Différents supports ont été testés, ZnO, MgO, SiO₂, et Al₂O₃. L'argent supporté sur ZnO et MgO s'est avéré inactif pour la réaction de décarboxylation. En revanche pour les autres supports testés, ils observent des conversions allant de 65 % à 81 % après 16 heures de réaction. Les conditions réactionnelles ont été optimisées sur la réaction de décarboxylation de l'acide *ortho*-nitrobenzoïque avec le catalyseur supporté qui montre la meilleure efficacité, l'argent sur alumine (10 % en poids). Ils montrent que l'addition de K₂CO₃ est essentielle à la réaction. Les solvants polaires aprotiques tels que le DMSO, le diméthylacetamide (DMA) et la NMP favorisent la réaction. L'effet de la taille des particules a été étudié en faisant varier la charge d'argent du catalyseur supporté (5 % à 20 % en poids). Le contrôle de la taille des particules de métal s'est révélé extrêmement important. Lorsque la charge de métal est augmentée de 5 % à 10 % en poids, la taille des cristallites est multipliée par huit (de 5 nm à 40 nm). Le TOF basé sur le nombre d'atomes d'argent à la surface du catalyseur augmente quant à lui de 19.6 h⁻¹ à un maximum de 216 h⁻¹. Avec des charges encore plus élevées en argent de 15 % et 20 % en poids, le TOF diminue légèrement à 173 et 125 h⁻¹ respectivement. L'activité la plus élevée était obtenue avec une charge d'argent de 10 % en poids, ce qui correspond à une taille de cristallite relativement grosse de 40 nm (Figure 10). L'activité catalytique est de loin supérieure lorsque la charge en poids d'argent est de 10%.

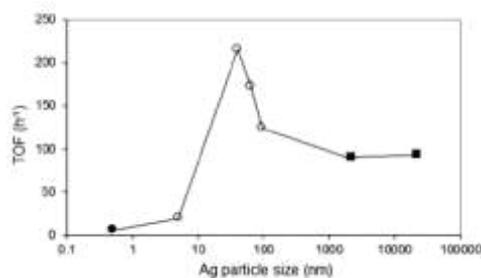


Figure 10: Activité catalytique en fonction de la taille des particules d'argent

Basé sur ces résultats, un mécanisme réactionnel a été proposé. Du fait que de larges particules soient nécessaires pour observer une bonne activité, les auteurs émettent l'hypothèse d'une catalyse de surface où le substrat doit interagir avec plus d'un site Ag⁺ à la surface du catalyseur (Figure 11). Cependant, aucune étude de lixiviation n'est mentionnée dans la publication ce qui peut mettre en doute cette proposition mécanistique.

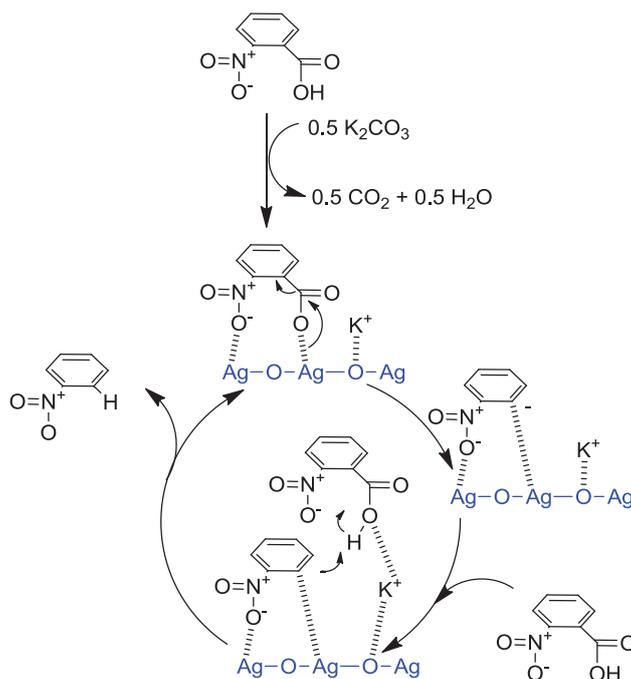


Figure 11: Mécanisme de décarboxylation par Ag/Al₂O₃

Pour étudier les limitations du système, la réaction a été réalisée sur différents acides benzoïques (Figure 12). Là encore, la présence de groupements en *ortho* de l'acide est nécessaire pour que la réaction ait lieu.

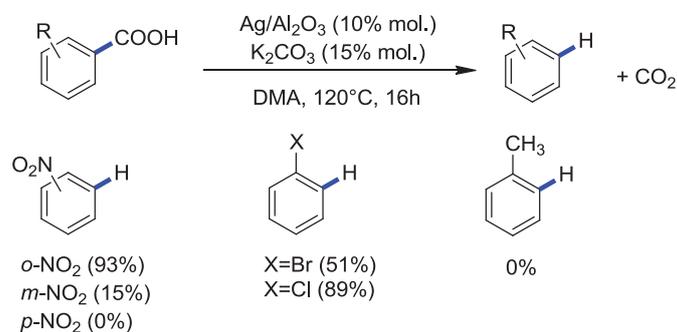


Figure 12: Protodécarboxylation de différents acides benzoïques par Ag/Al₂O₃

1.3. Décarboxylation avec des catalyseurs à base de palladium

La première décarboxylation d'acides benzoïques réalisée à l'aide de palladium est publiée en 2005 par l'équipe de Myers.^[13a] Une étude mécanistique est réalisée sur la réaction de décarboxylation de l'acide 2,4,5-triméthoxybenzoïque à 80°C en présence d'une quantité stœchiométrique de palladium (II) trifluoro-acétate et de carbonate d'argent dans le DMSO-d₆. Des études en RMN ¹H et ¹³C montrent la formation d'un intermédiaire [aryle-palladium] au cours de la réaction. Ce dernier a été isolé et caractérisé par diffraction des rayons X (DRX) (Figure 13). Ces résultats montrent que le complexe est monomérique et qu'il contient deux molécules de DMSO liées au palladium par une liaison palladium-soufre (**13a**). Ce type

de complexe avait déjà été observé en 1989 par l'équipe de Bancroft qui démontre la présence d'un équilibre avec un deuxième isomère où une molécule de DMSO est liée au métal par le soufre et une deuxième par l'oxygène (**13b**).^[21]

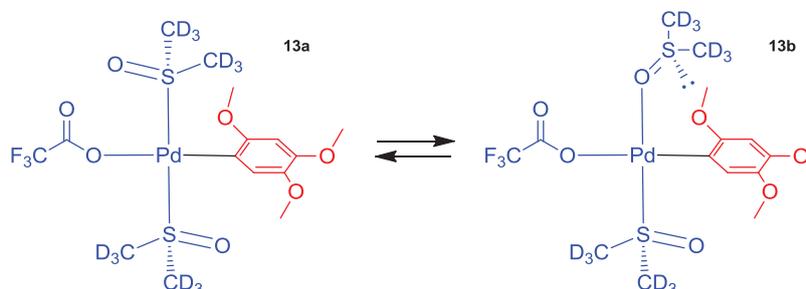


Figure 13: Intermédiaire [aryle-palladium]

Deux ans plus tard et inspiré par ces travaux, Kozłowski développe un système catalytique au palladium capable de décarboxyler différents acides aromatiques à des températures inférieures à 80°C.^[13b] Pour arriver à ces résultats, les auteurs ont tout d'abord travaillé sur un système stœchiométrique en palladium en présence d'un large excès de carbonate d'argent comme l'avait fait Myers et en ajoutant de l'hydrogène afin de réduire l'intermédiaire aryle-palladium décrit précédemment. Myers *et al.* ont constaté que la température nécessaire à la décarboxylation était beaucoup plus basse que dans les méthodes jusqu'alors développées.

Dans les conditions utilisées ici, l'abaissement de la quantité de palladium était impossible. En effet la présence d'hydrogène provoque une réduction rapide du palladium (II) en palladium (0) inactif pour la réaction. L'hydrogène a donc été remplacé par 10 équivalents d'acide trifluoroacétique, un acide de Brønsted capable de réaliser la protonolyse de l'intermédiaire aryle-palladium et de régénérer le palladium (II). Cependant ce système est uniquement efficace pour les acides aromatiques possédant des groupements électrodonneurs en *ortho* de l'acide (Figure 14).

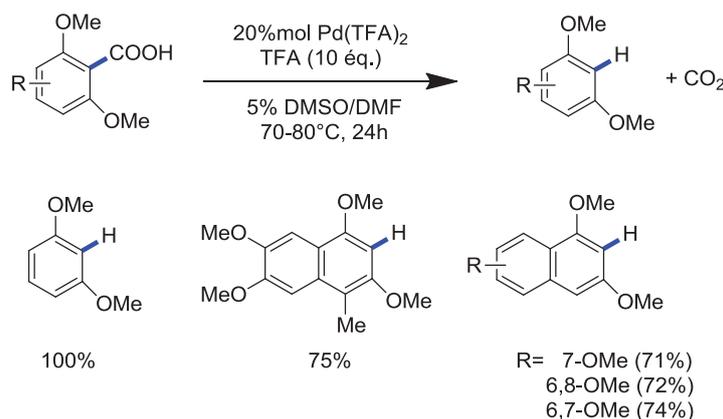


Figure 14: Décarboxylation de dérivés d'acides en présence de palladium

Cole-Hamilton *et al.* publient eux aussi en 2009 une étude sur la décarboxylation d'acides benzoïques par pallado-catalyse.^[13d] La réaction de décarboxylation de l'acide 4-hydroxybenzoïque en présence de 0.5 % mol de palladium acétate à 140°C est choisie comme substrat de référence. L'influence de l'ajout de phosphine possédant des caractéristiques différentes a été étudiée. Plusieurs diphosphines possédant un angle de chélation différent ont été évaluées (Tableau 5). En présence de dppm qui possède un angle de 72° le rendement est de seulement 9 % (Tableau 5, entrée 1). Lorsque la dppe, qui possède un angle plus grand de 85° est utilisée, le rendement augmente et atteint 65 % (Tableau 5, entrée 2). En revanche lorsque des diphosphines avec un angle de chélation supérieur sont utilisées, le rendement diminue avec l'augmentation de l'angle (tableau 5, entrées 3 à 6). L'utilisation de monophosphines telles que PPh₃, PBz₃, PCy₃ et P(*t*-Bu)₃ a aussi été évaluée (Tableau 5). Le rendement augmente avec l'augmentation du caractère électrodonneur de la monophosphine utilisée. Les meilleurs résultats ont été obtenus en présence de P(*t*-Bu)₃ avec une conversion de 78 % (Tableau 6 entrée 4). Ils ont pu conclure que l'effet donneur d'électron du ligand facilite la réaction. Le point négatif de ce système est qu'il reste très spécifique. Ses limites ont été testées en utilisant l'acide 3-hydroxybenzoïque et l'acide 4-méthoxybenzoïque. Aucune conversion n'est observée dans ces deux cas.

Tableau 4: Influence de l'angle de morsure de différentes diphosphines sur la réaction de décarboxylation de l'acide 4-hydroxybenzoïque en présence de palladium

Entrée	Diphosphine	Angle de chélation (°)	Rendement (%)
1	dppm 	72	9

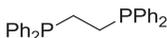
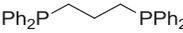
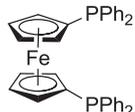
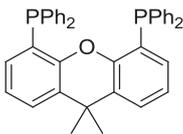
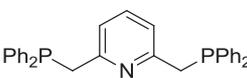
2	dppe		85	65
3	dppp		91	41
4	dppf		99	23
5	Xantphos		107	28
6	2,6-bis(diphényl-phosphinométhyl)pyridine		>107	14

Tableau 5: Influence de la nature de la monophosphine sur la réaction de décarboxylation de l'acide 4-hydroxybenzoïque en présence de palladium

Entrée	Phosphine	Rendement (%)
1	PPh ₃	20
2	PBz ₃	60
3	PCy ₃	67
4	P(<i>t</i> -Bu) ₃	78

En 2010, Lin *et al.* publient une étude mécanistique de cette réaction pour comprendre les limitations de ce système.^[13c] Pour cela, ils ont calculé les barrières énergétiques des réactions de décarboxylation pour différents acides benzoïques substitués en position *ortho*, *meta* et *para* de la fonction acide (Tableau 7). Les acides substitués possèdent globalement une barrière énergétique plus basse que les acides non substitués (Tableau 7, entrée 1). Les substituants donateurs d'électrons (Tableau 7, entrées 2 à 4) favorisent la formation de la liaison Pd-aryle alors que les substituants attracteurs (Tableau 7, entrées 5 à 7) facilitent la rupture de la liaison C(aryle)-C(carboxylate). Cependant, les substituants donateurs d'électrons ont un effet plus significatif dans le processus de décarboxylation. L'étude montre alors que les substituants en position *ortho* par rapport à l'acide ont un effet stérique important

qui déstabilise le complexe (**7a**) et conduit à une diminution de la barrière énergétique de la réaction (Tableau 7, entrée 2 et 5).

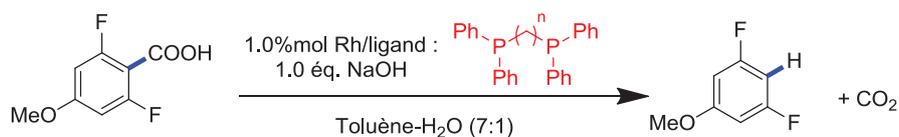
Tableau 6: Barrières énergétiques des réactions de décarboxylation pour différents acides benzoïques substitués

Entrée	R	ΔG_1 (kcal/mol)	ΔG_2 (kcal/mol)
1	H	27.3	-5.7
2	<i>o</i> -OMe	21.1	-9.9
3	<i>p</i> -OMe	25.3	-3.4
4	<i>m</i> -OMe	27.8	-5.1
5	<i>o</i> -NO ₂	25.0	-12.4
6	<i>p</i> -NO ₂	30.7	-6.2
7	<i>m</i> -NO ₂	30.3	-5.3

1.4. Décarboxylation avec des catalyseurs à base de rhodium

A ce jour une seule publication fait état de l'utilisation du rhodium comme catalyseur pour la décarboxylation d'acides benzoïques. C'est en 2010 que Zhao *et al.* publient leurs travaux sur la décarboxylation de l'acide 2,6-difluoro-4-méthoxybenzoïque en présence de [(cod)Rh(OH)₂], de 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp), de soude dans un mélange toluène/eau à 110°C.^[14] Contrairement au système développé avec les autres métaux (cuivre, argent, palladium) ils n'utilisent pas de solvant polaire tel que le DMF ou le DMSO. Ces solvants sont même néfastes dans ce cas. Les auteurs ont étudié l'effet de différents types de phosphines sur la réaction. Aucune réaction n'est observée sans phosphine ou en présence de mono-phosphine. Seules les di-phosphines ont un effet positif sur la réaction (Tableau 7). La réactivité semble dépendre du nombre de carbones séparant les deux phosphines et donc de l'angle de chélation. Le rendement augmente lorsqu'ils passent de 1 à 3 carbones (Tableau 8 entrée 1 à 3) puis diminue lorsque le nombre de carbones augmente au-delà de 3 (Tableau 8, entrée 4 et 5).

Tableau 7: Influence de la nature de la phosphine sur la réaction de décarboxylation de l'acide 2,6-difluoro-4-méthoxybenzoïque en présence de rhodium



Entrée	Phosphine	n	Rendement (%)
1	dppm	1	<3
2	dppe	2	78
3	dppp	3	99
4	dppb	4	95
5	DPPPentane	5	0

Les limitations du système ont été évaluées sur différents acides (Figure 15). Là encore le système est très spécifique des acides di-*ortho*-substitués. Le système a été étendu avec succès aux acides phénylacétique et 3-indole carboxylique.

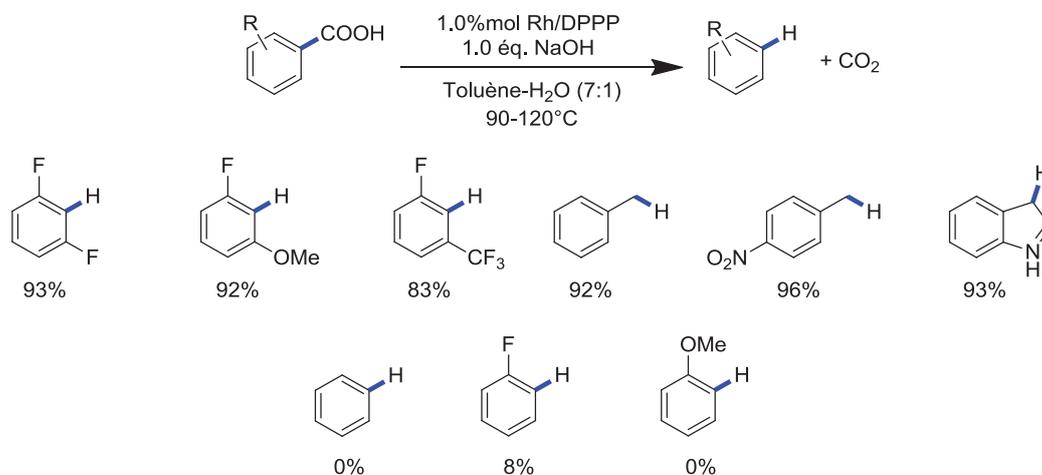


Figure 15: Décarboxylation de différents dérivés d'acides benzoïques en présence de rhodium

1.5. Décarboxylation avec des catalyseurs à base d'or

En 2011, Nolan *et al.* publient une première étude sur l'utilisation de l'or pour la décarboxylation d'acides benzoïques.^[15a] L'acide 2,6-diméthoxybenzoïque a été sélectionné comme substrat modèle. La réaction est réalisée en présence d'un complexe Au(I)-carbène ([Au(IPr)(OH)]) dans le 1,4-dioxane à 110°C. La réaction a aussi été réalisée sur différents acides benzoïques et hétéroaromatiques. Malheureusement, dans tous les cas, le produit désiré

n'est pas obtenu. La réaction s'arrête à l'étape de métallation. Cela peut être expliqué par la grande stabilité de la liaison carbone-Au. Le complexe aryle-Au a cependant pu être isolé et caractérisé (Figure 16). Larrosa confirme ces résultats en publiant quelques mois plus tard une étude similaire sur l'auration décarboxylante en présence d'un complexe Au(I)-phosphine ($[(t\text{-Bu})_3\text{PAuCl}]$).^[15b]

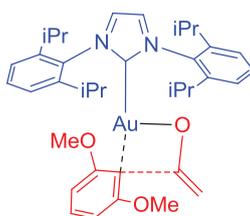


Figure 16: Complexe aryle-Au

Nolan *et al.* poursuivent leurs efforts dans le domaine et publient en 2013 la première décarboxylation proprement dite, avec formation du produit de protodécarboxylation désiré.^[15c] De manière inattendue, les auteurs observent qu'en mélangeant le complexe $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{OAc})]$ en présence d'un équivalent d'acide 2,6-diméthoxybenzoïque à 110°C dans le toluène, ils obtiennent le produit de protodécarboxylation en 2h. Ils supposent que la formation *in-situ* d'un équivalent d'acide acétique est responsable de la rupture de la liaison Aryle-Au ouvrant ainsi la voie à la recherche d'un système alternatif capable de former le produit de protodécarboxylation. Différents acides en présence d'une série de complexes d'or sont alors étudiés. Le meilleur résultat est obtenu en présence de 2 % molaire du complexe $[\text{Au}(\text{SiPr})(\text{OH})]$ et d'un équivalent d'acide adamantoïque. Le rendement obtenu est alors de 100 % à 120°C après 16 heures. Le même résultat est obtenu lorsque l'acide adamantoïque est utilisé comme ligand de l'or pour former le complexe $[\text{Au}(\text{SiPr})(\text{AdCO}_2)]$. Ce système a été étendu à différents acides *ortho*-substitués aromatiques ou hétéroaromatiques.

1.6. Conclusion

Ces dernières années, de nombreux travaux ont vu le jour concernant le développement de protocoles pour la décarboxylation d'acides benzoïques et cela avec une variété de métaux de transition (cuivre, argent, palladium, rhodium, or). Nous avons pu voir que la plupart des systèmes mis au point nécessitaient une température de réaction élevée et/ou se limitaient aux acides benzoïques *ortho* substitués ou di-*ortho* substitués par des groupements électrodonneurs et aux acides hétérobenzoïques possédant l'hétéroatome en α du carbone portant la fonction acide.

De nombreuses études de calculs DFT ont été réalisées pour mieux comprendre ces observations. Ces études confirment les résultats expérimentaux en montrant que l'étape de décarboxylation est facilitée par la présence de groupements électrodonneurs en position *ortho* de la fonction acide. Cela conduit à une diminution de la barrière énergétique de la réaction et facilite donc cette dernière.

Une étude sort cependant du lot en proposant une approche radicalaire. Les limitations dues à la stabilité des intermédiaires aryle-métal ne sont pas observées puisque dans ce cas, cet intermédiaire n'est pas formé. De bons résultats ont été obtenus avec les acides benzoïques possédants des groupements en *meta* et en *para* de l'acide.

A ce jour, seulement deux publications font référence à l'utilisation de catalyseurs hétérogènes pour la décarboxylation d'acides aromatiques : un système basé sur l'utilisation de nanoparticules de cuivre et un second basé sur l'emploi d'argent supporté sur alumine. Ces systèmes sont toutefois aussi limités aux acides benzoïques *ortho*-substitués. Des travaux sont donc encore à réaliser afin de réduire les limitations de ces systèmes sur la réaction de décarboxylation tout en conservant des conditions de réaction douces.

Étant donné que ces processus de protodécarboxylation impliquent la formation d'une espèce intermédiaire aryle-métal, et vu l'importance des méthodes de couplages croisés invoquant aussi des espèces aryle-métal, il n'est pas surprenant que les efforts aient été axés sur le développement de procédés catalytiques qui permettent le couplage décarboxylant des acides carboxyliques aromatiques avec des électrophiles. Nous allons voir dans le second chapitre qu'il est souvent nécessaire d'utiliser un système bimétallique impliquant deux métaux différents, l'un pour le processus de décarboxylation, et l'autre pour la formation de la liaison carbone-carbone.

CHAPITRE 2 :

Couplage croisé décarboxylant : Formation de liaison C-C

Les couplages croisés décarboxylants ont reçu beaucoup d'attention au cours de ces dernières années. Ils apparaissent comme une méthode alternative plus respectueuse de l'environnement et moins coûteuse que les couplages croisés traditionnels. Bien que cette méthode soit considérée comme novatrice, les premiers travaux sur ce type de transformation ont vu le jour dès les années 60. Dans cette partie seront présentés les différents types de couplages croisés décarboxylants développés jusqu'à ce jour. Ils seront classés par type de partenaire de couplage.

2.1. Couplage croisé décarboxylant entre un acide aromatique et un halogénure d'aryle

2.1.1. Synthèse de biaryle

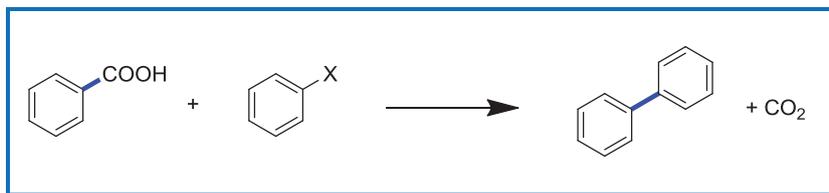


Figure 17 : Synthèse de biaryle par couplage décarboxylant entre un acide benzoïque et un halogénure d'aryle

Nilsson *et al.* rapportent en 1966 la première formation de biaryle en mélangeant l'acide 2-nitrobenzoïque et l'iodoanisole en présence d'une quantité stœchiométrique d'oxyde de cuivre dans de la quinoline à 240°C (Figure 18).^[7] Cette nouvelle méthode apparaît comme un complément de la réaction de Ullmann pour la synthèse de biaryle dissymétrique.

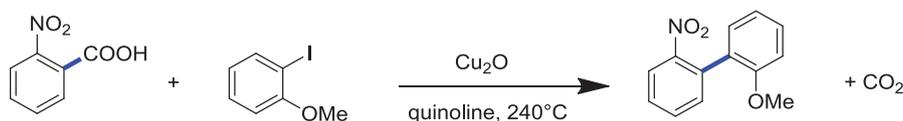


Figure 18: Première formation de biaryle par couplage décarboxylant en présence de cuivre

2.1.1.1. *Systèmes palladium/cuivre*

Il faudra attendre 2006 pour voir le premier système catalytique capable de réaliser un couplage décarboxylant entre un acide benzoïque et un bromure d'aryle pour la synthèse de biaryle.^[22] Inspirés par les travaux de Nilsson et par leurs précédents travaux sur la protodécarboxylation, Goossen *et al.* voient une opportunité pour développer une méthode de synthèse de biaryle en utilisant un système bimétallique : un complexe de cuivre capable de réaliser l'extrusion du CO₂ et un catalyseur à base de palladium capable de réaliser le couplage avec un halogénure d'aryle.

Deux systèmes catalytiques ont été mis au point et évalués sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide 2-nitrobenzoïque et un bromure d'aryle.

Le premier système catalytique se compose de Pd(acac)₂/P(iPr)Ph₂ (ratio 1:3 avec une charge en [Pd] de 2 % molaire), d'une quantité stœchiométrique de carbonate de cuivre, de fluorure de potassium et de tamis moléculaire (Figure 19). Le fluorure de potassium est ajouté dans le but de former le sel ArCOOCuF qui se décarboxyle particulièrement vite à température modérée pour former une espèce ArCuF. Le tamis moléculaire quant à lui est là pour capter l'eau formée *in-situ* lors de la déprotonation et ainsi éviter la réaction de protodécarboxylation. Ce système a été évalué pour différents bromures d'aryle et donne généralement des rendements compris entre 79 % et 97 %.

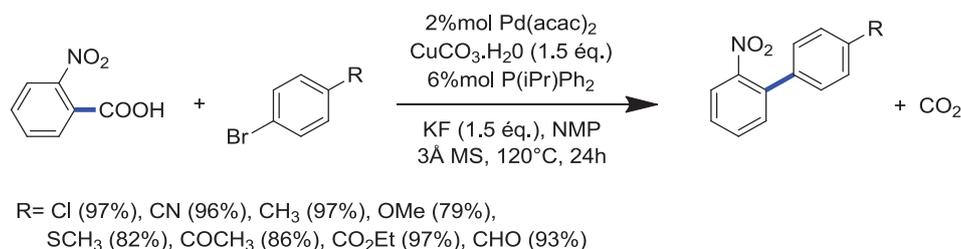


Figure 19: Premier système catalytique à base de palladium pour la synthèse de biaryle par couplage décarboxylant

L'équipe de Goossen propose pour la première fois un mécanisme réactionnel afin de mieux comprendre le déroulement de la réaction (Figure 20). La réaction commence par un échange d'anions entre le carboxylate formé à partir de l'acide benzoïque et le sel de cuivre (**20a**) en présence de KF pour former le carboxylate de cuivre (**20b**). Le carboxylate de cuivre donne lieu à l'extrusion du CO₂ et à la formation d'une espèce aryle-cuivre (**20c**). Cette dernière transfère son groupe aryle sur un complexe aryle-palladium (**20e**) généré par l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le palladium (**20d**). Il en résulte une espèce biaryle-

palladium (**20f**). Le cycle catalytique du palladium est fermé par une élimination réductrice du biaryle et par la régénération du palladium (0) initial. En ce qui concerne le cuivre, le cycle catalytique ne peut être fermé. La réduction du cuivre (II) en cuivre (I) est irréversible. C'est pour cela qu'une quantité stœchiométrique de cuivre est nécessaire.

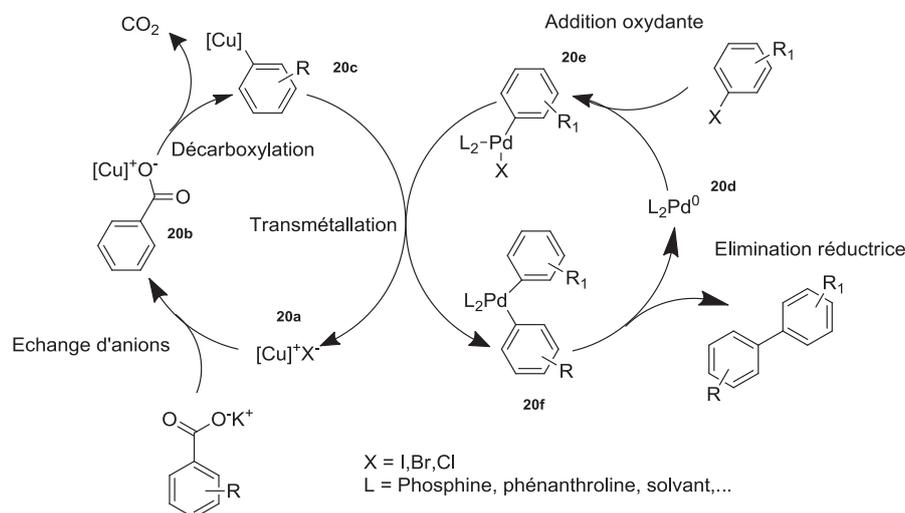


Figure 20: Mécanisme réactionnel du couplage décarboxylant en présence d'un système palladium/cuivre

Afin de pallier à ce problème, Goossen *et al.* ont dû se résoudre à utiliser le cuivre (I) comme catalyseur, beaucoup moins efficace et qui nécessite une température plus élevée (160°C) pour pouvoir réaliser la décarboxylation. Plus stable, ce sel permet une utilisation totalement catalytique en cuivre.

Ainsi le second système catalytique est composé de CuI (1 % molaire), de 1,10-phénanthroline (3 % molaire) et de Pd(acac)₂ (0,5 % molaire). Dans ce cas, CuI est régénéré par une étape de transmétallation entre l'espèce aryle-cuivre et l'espèce aryle-palladium. Un parfait équilibre entre la vitesse de la réaction de décarboxylation et la vitesse de transmétallation est nécessaire. Cependant comme la vitesse de l'étape de décarboxylation dépend essentiellement du type d'acide utilisé, un affinement du système catalytique pour chaque couple acide-halogénure d'aryle utilisé est nécessaire. De plus comme nous l'avons vu dans la partie décarboxylation, un groupement en *ortho* de l'acide est nécessaire à la décarboxylation. Cette contrainte s'applique donc aussi au couplage décarboxylant. Ainsi pour les acides dits non actifs, la présence de cuivre en quantité stœchiométrique et de fluorure de potassium est requise (Figure 21).

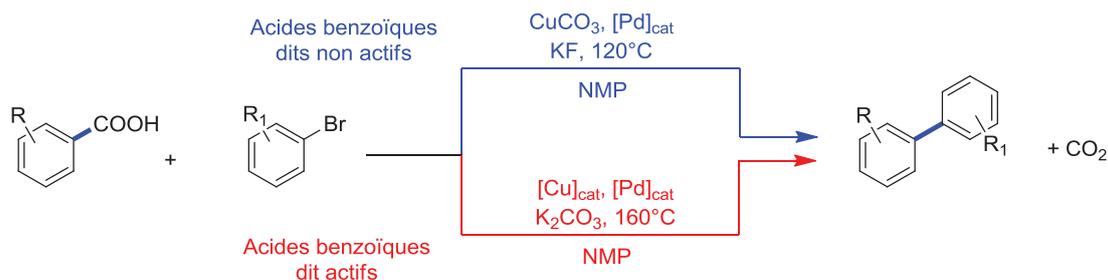


Figure 21: Synthèse de biaryles par couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et des bromures d'aryles en présence d'un système palladium/cuivre

Goossen *et al.* développent par la suite un nouveau système catalytique plus général et applicable à différents couples acides *ortho* substitués /bromures d'aryles.^[23] Il se compose de CuBr (10 % molaire), de 1,10-phénanthroline (10 % molaire) et de PdBr₂ (3 % molaire). La portée du système a été évaluée sur de nombreux couples acide-halogénure d'aryle différents. La nature du bromure d'aryle a peu d'influence sur la réaction. Les dérivés bromés pauvres et riches en électrons sont indifféremment convertis. La présence de groupes fonctionnels tels que les esters, les éthers, les aldéhydes, les cétones, et les nitriles est tolérée. Bien qu'il possède un vaste champ d'applications par rapport aux bromures d'aryles, le système catalytique doit cependant être quelque peu ajusté en ce qui concerne les acides. Une augmentation de la température est nécessaire pour faciliter la décarboxylation de certains acides et une quantité stœchiométrique de cuivre est indispensable pour les acides non *ortho*-substitués.

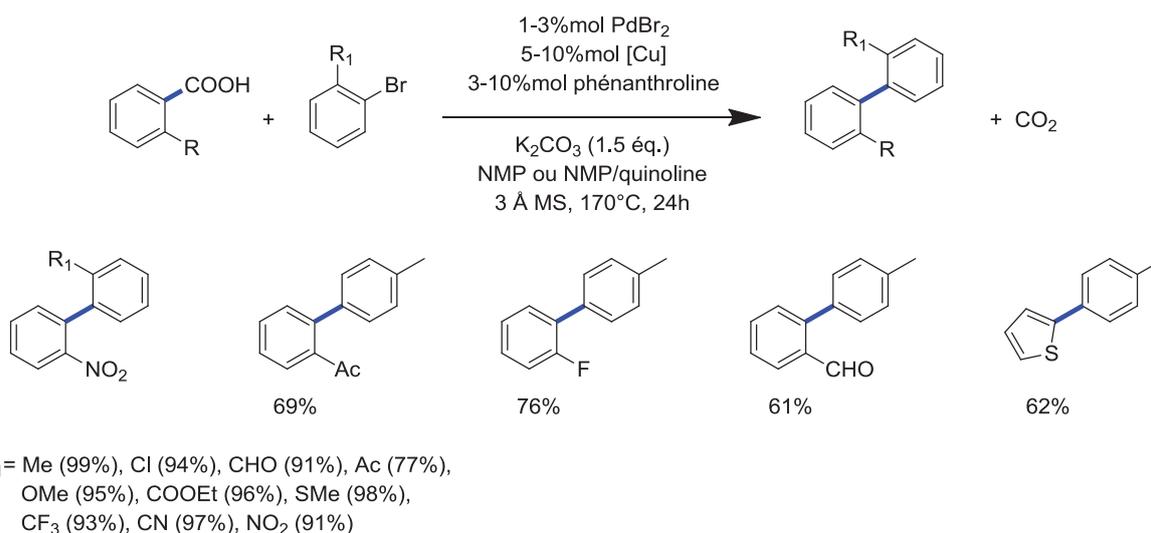


Figure 22: Système catalytique général pour le couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et des bromures d'aryles en présence d'un système palladium/cuivre

Après avoir développé des systèmes catalytiques pour les couplages entre les acides benzoïques et les bromures d'aryles, Goossen *et al.* se penchent sur l'utilisation de chlorures d'aryles comme agents de couplage.^[24] Ils possèdent deux avantages majeurs, leur coût et une diversité structurale très vaste. Un système catalytique a dû être spécialement développé pour l'utilisation de ce type d'halogénures d'aryles. En effet, étant moins actifs que les bromures d'aryles, les systèmes catalytiques précédemment décrits n'étaient pas efficaces. Pour cette étude le 4-chloroanisole et le 2-nitrobenzoate de potassium ont été choisis comme substrats modèles. Le benzoate de potassium est directement utilisé pour des questions pratiques. Il peut facilement être remplacé par un mélange de l'acide correspondant et de carbonate de potassium. Mais dans ce cas, l'ajout de tamis moléculaire est nécessaire afin de capter l'eau formée et d'éviter ainsi la protodécarboxylation. Après avoir étudié différentes sources de palladium et l'influence de l'ajout de phosphine dans le milieu réactionnel, Goossen *et al.* réussirent à développer un système optimal composé de CuI (10 % molaire), de PdI₂ (2 % molaire), de 1,10-phénantroline (2 % molaire) et de (*o*-biphényl)P(*t*-Bu)₂ (2 % molaire) (Figure 23). Ce système complexe permet d'obtenir des résultats similaires à ceux observés en présence des bromures d'aryles correspondants. Cependant, la réaction des acides non *ortho*-substitués avec les chlorures d'aryles forment les biaryles correspondants avec des rendements très faibles qui ne dépassent jamais la quantité de cuivre utilisé.

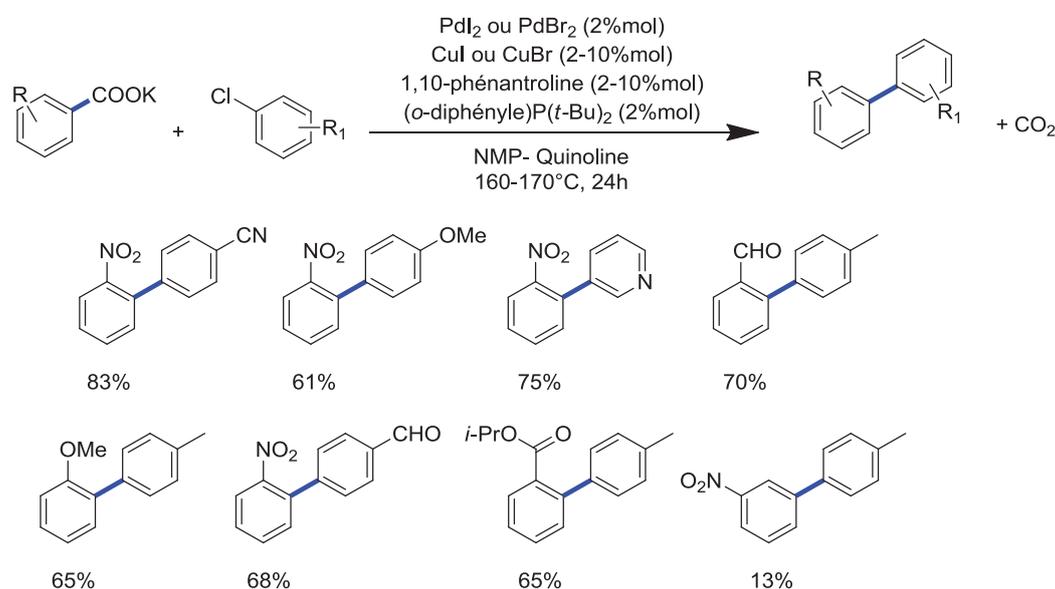


Figure 23: Synthèse de biaryles par couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et des chlorures d'aryles en présence d'un système palladium/cuivre

En 2009, Goossen évalue les micro-ondes comme système de chauffage alternatif.^[25] La synthèse de biaryle à partir de différents acides *ortho*-substitués et de différents bromo- et

chloroaryles est rendue possible en seulement 5 minutes à une puissance de 10 W à 15 W en présence de $\text{Pd}[\text{P}(t\text{-Bu})_3]_2$ (5 % molaire), $(n\text{-Bu})_4\text{NCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 équivalent), et de Cs_2CO_3 (1,5 équivalents). Les rendements sont comparables à ceux obtenus en 24h par un chauffage classique. L'application à grande échelle reste cependant limitée. Des pressions et des températures élevées sont atteintes et limitent l'échelle du réacteur à 1mL de solvant et 1 mmol de substrat. Au-delà des surchauffes locales sont observées, ce qui engendre une désactivation rapide du catalyseur au palladium par la formation de palladium noir.

En 2013, Li *et al.* publient une étude sur la synthèse de dérivés d'arylpyridines par couplage décarboxylant entre un acide hétéroaromatique, l'acide 2-picolinique et un bromure d'aryle (Figure 24).^[26] L'influence de différentes sources de palladium, de cuivre et de phosphines ainsi que l'ajout de différentes bases ont été évalués sur la réaction de couplage entre l'acide 2-picolinique et le 4-bromobenzonitrile. Le système catalytique après optimisation est composé de PdCl_2 (5 % molaire), de Cu_2O (0,5 équivalent), de BINAP (6 % molaire) dans le DMA en présence d'un excès de K_2CO_3 . Une large gamme de bromures d'aryles a été étudiée pour cette réaction. Qu'ils soient riches ou pauvres en électrons, les bromures d'aryles sont indifféremment convertis en produit désiré avec de bons rendements. Cependant, lorsque le bromobenzène est remplacé par un chloro- ou iodobenzène, le rendement de la réaction est fortement diminué.

Peu de temps après, une étude similaire a été publiée par Stoltz *et al.*^[27] Le système catalytique a été optimisé sur la réaction de couplage entre l'acide 2-picolinique et le bromobenzène. Il diffère de celui mis au point par Li *et al.* puisqu'il se compose de PdI_2 (5 % molaire), de Cu_2O (10 % molaire), de PPh_3 (15 % molaire) et de pyridine (15 % molaire) (Figure 24). En outre, dans ce cas, les réactions sont réalisées en réacteur micro-ondes. Globalement, les résultats obtenus par Stoltz sur différents bromures d'aryles sont moins bons que ceux obtenus par Li *et al.*

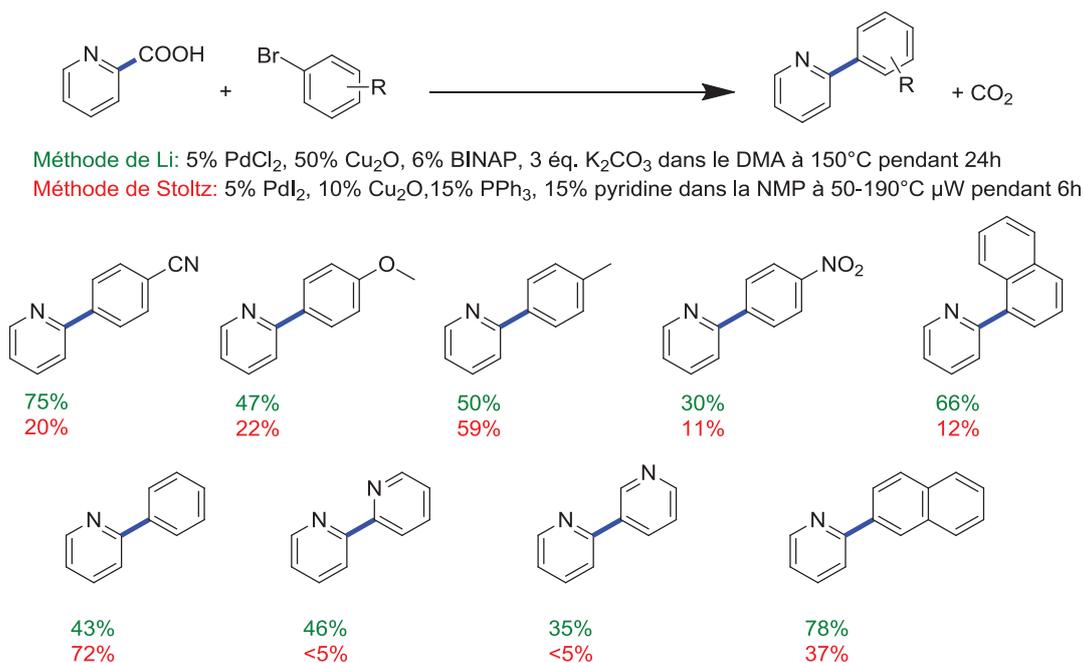


Figure 24: Méthode de Li et de Stoltz pour la synthèse de dérivés arylpyridines par couplage décarboxylant en présence d'un système palladium/cuivre

Dans tous les systèmes catalytiques cités précédemment, l'inconvénient majeur est la limitation systématique aux acides *ortho*-substitués et aux acides hétérocycliques. Cette limitation est liée à l'étape de décarboxylation comme en témoignent les nombreuses études sur la protodécarboxylation des acides benzoïques. Goossen *et al.* exposent une hypothèse selon laquelle la stabilité du sel « halogénure de cuivre » formé lors de la transmétallation rendrait ensuite l'échange d'anions impossible entre l'halogénure et le carboxylate sans l'aide d'un groupe coordinant supplémentaire en position *ortho* de l'acide. Avec cette hypothèse, le but a été de développer un système permettant au cuivre de posséder une affinité plus grande avec le carboxylate qu'avec l'halogène pour favoriser la formation de l'espèce carboxylate-cuivre. En suivant ce principe un nouveau système catalytique a été développé qui permet d'utiliser des triflates d'aryles à la place des halogénures d'aryles comme partenaire de couplage. [28] Dans ce cas, les carboxylates peuvent facilement rivaliser avec les ions triflates faiblement coordinés au cuivre.

Le couplage entre le triflate 4-tolyle avec le 3-nitrobenzoate de potassium est utilisé comme réaction modèle. Un criblage de la source en cuivre et en palladium ainsi qu'une étude sur l'ajout de différentes phosphines ont été réalisés. Les meilleurs résultats sont obtenus en présence d'oxyde de cuivre (I) (7,5 % molaire), de PdI₂ (3 % molaire), de 1,10-phénantroline (15 % molaire) et de Tol-BINAP (9 % molaire). Ce système permet d'obtenir pour la

première fois de très bons résultats avec différents acides benzoïques qu'ils soient *ortho*-substitués ou non (Figure 25).

Goossen *et al.* ont ensuite étudié cette réaction avec une activation sous micro-ondes.^[29] Des résultats comparables, voire meilleurs que ceux obtenus en chauffage classique, sont observés en seulement 10 minutes.

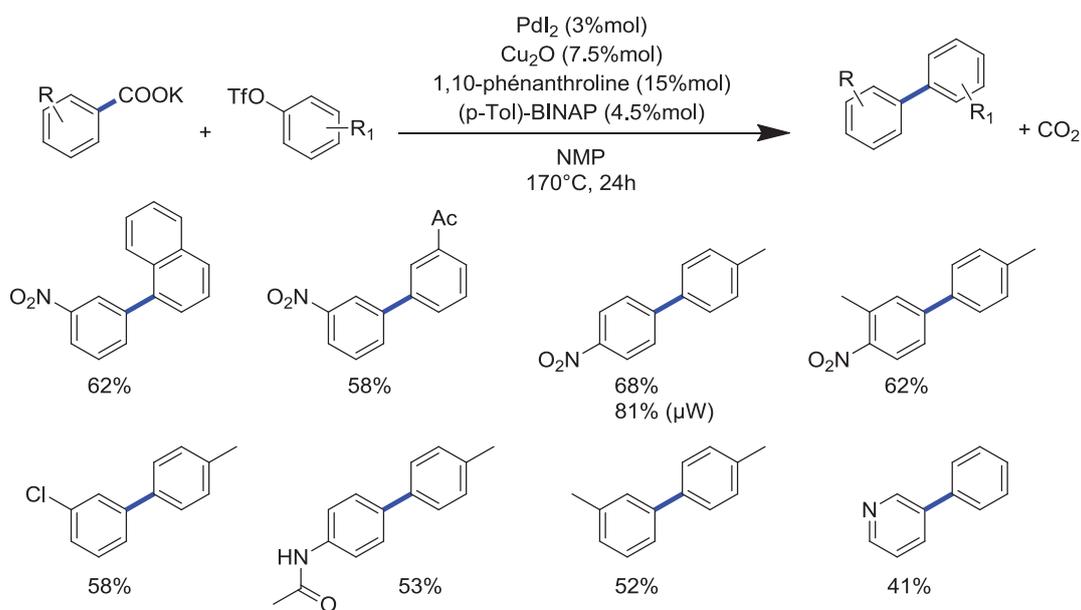


Figure 25: Couplage décarboxylant entre un carboxylate de potassium et un triflate d'aryle pour la synthèse de biaryles en présence d'un système palladium/cuivre

Plus récemment, dans le but de transférer cette méthode à l'échelle industrielle, Goossen *et al.* ont développé et optimisé une méthode capable de réaliser un couplage décarboxylant entre des acides benzoïques et des triflates d'aryles dans un réacteur continu.^[30] Ce type de réacteur possède de nombreux avantages comme la possibilité de travailler à des températures plus élevées tout en restant sans danger ou encore l'augmentation du transfert de masse. Le système catalytique a dû être spécialement mis au point pour ce type de réacteur puisque tous les constituants du mélange ont dû être solubilisés.

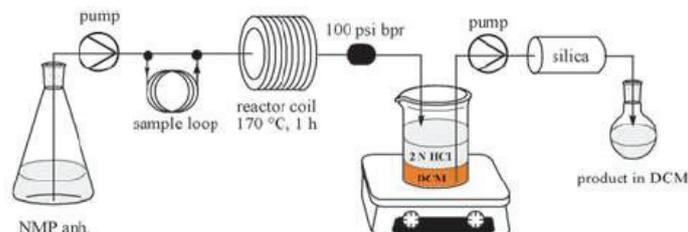


Figure 26: Montage réacteur continu

Après optimisation du système, ($[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_2$ (5 % molaire), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 % molaire), $\text{KO}(t\text{-Bu})$, 170°C , 1 heure) le protocole a été étendu à différents couples acides benzoïques/triflates d'aryles (Figure 27). De bons rendements et de très bonnes sélectivités en biaryle sont obtenus pour les acides 2-nitro-benzoïques (27a), le 2-benzofurane (27c) et le 2-thiophène (27d). Pour certains acides tel que le thiazole (27b), il y a précipitation du benzoate lors de la déprotonation de l'acide. Il est nécessaire dans ce cas, de former au préalable le benzoate à l'aide de sel de tétraéthylammonium qui est soluble dans la NMP.

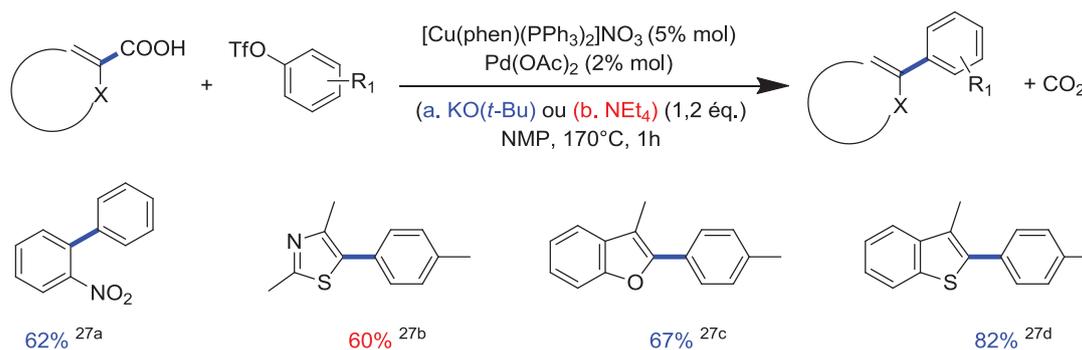


Figure 27: Couplage décarboxylant entre un carboxylate de potassium et un triflate d'aryle en réacteur continue en présence d'un système palladium/cuivre

En voyant l'effet bénéfique de l'utilisation des triflates sur le champ d'applications de la réaction de couplage décarboxylant pour la synthèse de biaryle, Goossen *et al.* ont développé une réaction similaire en utilisant les tosylates. Comme les ions triflates, les ions tosylates possèdent l'avantage d'être faiblement coordinants du cuivre mais ils sont aussi beaucoup plus stables et moins coûteux.^[31] Le système précédemment mis au point, qui montrait de très bonnes performances avec l'utilisation des aryles triflates, ne permet pas la formation du biaryle dans le cas des aryles tosylates. Là encore, un système catalytique spécifique à ce type de substrat a dû être développé. Il se compose de $\text{Cu}_2\text{O}/1,10\text{-phénantroline}$ (2,5 % molaire), de $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (5 % molaire), et de XPhos (7,5 % molaire). Les réactions sont réalisées à 170°C en chauffage classique pendant 4 heures mais peuvent aussi être réalisées sous micro-ondes à 100W pendant 2 minutes. Comme avec l'utilisation des triflates, cette réaction de couplage tolère les acides benzoïques non *ortho*-substitués (Figure 28).

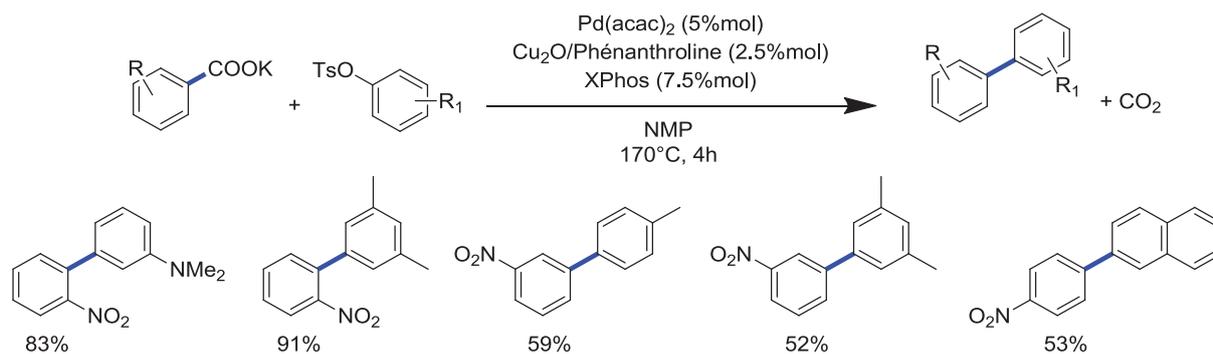


Figure 28: Couplage décarboxylant entre un carboxylate de potassium et un tosylate d'aryle pour la synthèse de biaryles en présence d'un système palladium/cuivre

Très récemment, Goossen *et al.* ont décrit une méthode permettant de réaliser un couplage décarboxylant entre un acide benzoïque et un mésylate d'aryle.^[32] Ce type de substrat est intéressant notamment dans le domaine industriel puisqu'il est facilement synthétisable par estérification de composés très disponibles comme les phénols et les énolates avec le chlorure de mésyle qui est peu coûteux. Cependant, par rapport aux tosylates et aux triflates, les mésylates possèdent une liaison C-O beaucoup plus stable qui ne peut être rompue qu'en présence d'un catalyseur très actif. Dans la littérature, le catalyseur de prédilection utilisé pour l'activation de mésylate est le [NiCl₂(PCy)₂] mais aucun catalyseur de ce type n'est utilisé en couplage décarboxylant. Quelques publications rapportent qu'il est aussi possible de l'activer en présence de palladium lorsque celui-ci est associé à des ligands sophistiqués comme la XPhos, la BrettPhos et la CM-Phos (Figure 29).

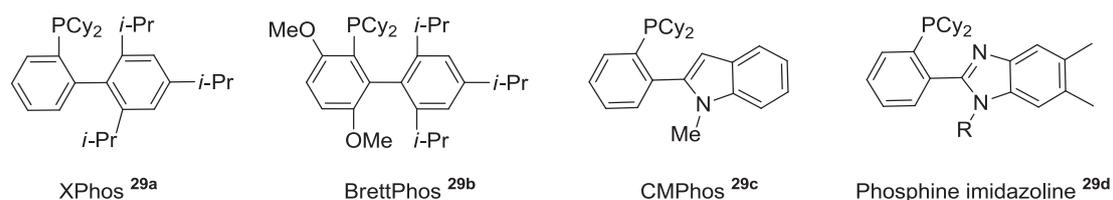


Figure 29: Ligands phosphines utilisés pour le couplage décarboxylant entre un dérivé d'acide benzoïque et un mésylate d'aryle

Malheureusement ces catalyseurs ont montré une très faible activité en couplage décarboxylant. En utilisant le CM-Phos une grande quantité de produit de protodécarboxylation est obtenu ce qui signifie qu'avec ce ligand, une limitation existe au niveau de l'étape de transmétallation entre le palladium et le cuivre. Au vu de ces résultats, Goossen *et al.* ont donc développé un catalyseur très spécifique à ce type de couplage avec l'utilisation de phosphines imidazolines (**29d**), semblables à la CM-Phos mais possédant un

groupe de coordination plus faible pouvant faciliter l'étape de transmétallation. Plusieurs phosphines de ce type ont été testées sur la réaction de couplage entre l'*ortho*-nitrobenzoate de potassium et le 2-naphthyle mésylate ainsi que différentes sources de palladium. Le système optimisé composé de Pd(dba)₂ (5 % molaire), de phosphines imidazolines (12 % molaire) (L, Figure 30), de Cu₂O (2,5 % molaire) et de 3,4,7,8-tetraméthyl-1,10-phénantroline (5 % molaire) permet d'obtenir le biaryle correspondant avec un rendement de 79 % en 30 min à 180°C en réacteur micro-ondes. Le champ d'applications de ce système catalytique a été évalué sur différents couples benzoate de potassium/mésylate d'aryle (Figure 30). Seuls les benzoates possédant un groupement en *ortho* et les carboxylates hétérocycliques possédant l'hétéroatome en α du groupe carboxylique ont réagi.

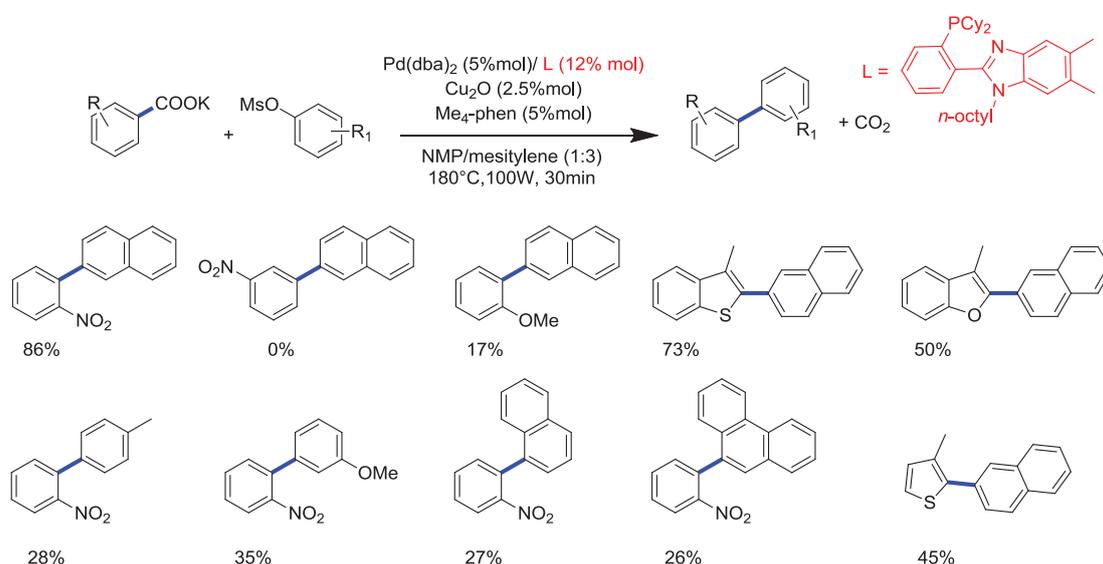


Figure 30: Couplage décarboxylant entre un dérivé d'acide benzoïque et un mésylate d'aryle en présence d'un système palladium/cuivre

Nous avons pu voir que la synthèse de biaryle par couplage décarboxylant entre un acide et un halogénure d'aryle par le système bimétallique palladium-cuivre a été très largement étudié. Dans tous les cas, le système catalytique reste complexe et très spécifique en fonction des substrats utilisés. Malgré tout, cette voie de synthèse reste un des couplages les plus respectueux de l'environnement et peut se substituer dans certains cas aux chemins plus classiques qui utilisent des espèces organométalliques toxiques comme les acides boroniques. Goossen *et al.* l'illustrent bien en publiant une nouvelle voie de synthèse totale du Valsartan, un inhibiteur de l'angiotensine.^[33] La première étape de synthèse, classiquement réalisée par un couplage de Suzuki-Miyaura, est remplacée par un couplage décarboxylant. Dans une seconde publication, Goossen *et al.* utilisent le couplage décarboxylant comme voie

alternative pour la synthèse de Telmisartan qui est également un inhibiteur de l'angiotensine (Figure 31).^[34]

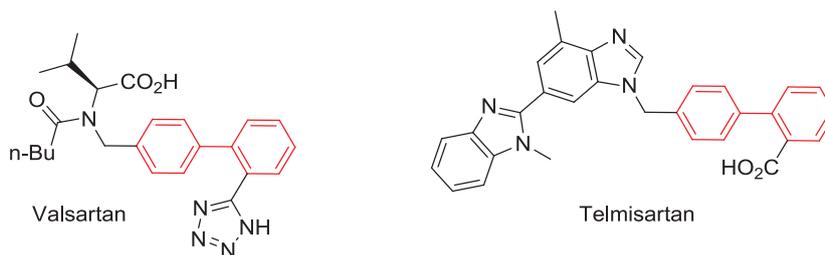


Figure 31: Valsartan et Telmisartan synthétisés grâce à l'utilisation de couplage décarboxylant en présence d'un système palladium/cuivre

Nous avons pu voir à travers ces différents exemples qu'un système bimétallique était nécessaire pour la réalisation de couplage décarboxylant. Ici, le cuivre pour permettre la décarboxylation de l'acide et le palladium pour réaliser le couplage. La réussite de la réaction réside sur l'équilibre cinétique entre les deux cycles catalytiques. Lorsque la réaction de décarboxylation de l'acide est plus rapide que le cycle catalytique de couplage au palladium, la formation du produit de protodécarboxylation est majoritaire. Lorsque à l'inverse, l'étape de décarboxylation est lente, comme c'est le cas pour les acides non *ortho*-substitués, la réaction de Ullmann est majoritaire et forme un biaryle symétrique issu du couplage de l'halogénure sur lui-même. L'ajout de ligands sophistiqués spécifiques à chaque type de substrat utilisé est nécessaire afin d'obtenir un équilibre entre les vitesses relatives des deux cycles catalytiques et pour pouvoir réaliser l'hétérocouplage décarboxylant. Dans la partie décarboxylation nous avons vu qu'il était possible de réaliser la décarboxylation avec un système catalytique à base de cuivre. Nous avons vu qu'il était aussi possible de la réaliser en présence de catalyseur à base d'argent. Un système bimétallique palladium/ argent est donc envisageable.

2.1.1.2. Système palladium/argent

En 2007, Becht *et al.* développent le premier système à base de palladium et d'argent qui permet le couplage entre un acide benzoïque et un iodure d'aryle.^[35] Malgré une optimisation du système catalytique, une charge conséquente en palladium (30 % molaire) est nécessaire à la réaction ainsi que 60 % molaire de triphénylarsine avec un large excès de carbonate d'argent (3 équivalents) (Figure 32). En effet, la stabilité des halogénures d'argent générés par l'étape de transmétallation est telle qu'elle ne permet pas à l'argent de réintégrer le cycle catalytique. Ainsi, une quantité stœchiométrique en sels d'argent est essentielle. La réaction a pu être étendue à différents acides *ortho*- et di-*ortho* substitués. Aucun exemple concernant

les acides *mé*ta- et *para*-substitués n'est présenté, ce qui laisse penser que le couplage ne fonctionne pas dans ces conditions. De plus, lorsque l'iodure d'aryle est remplacé par un bromure d'aryle, la réaction de couplage ne fonctionne plus (Figure 32). L'efficacité du système catalytique a été évaluée en réacteur micro-ondes à 150°C pendant 10 minutes. Les résultats obtenus sont les mêmes que ceux obtenus en chauffage thermique à 150°C pendant 6h.

En 2009 Wu *et al.* développent un système catalytique un peu différent puisqu'ils utilisent une phosphine (BINAP) plus élaborée et moins toxique qui permet de réduire la charge en palladium à 10 %.^[36] Là encore, 3 équivalents de sels d'argent sont nécessaires. Le système catalytique montre de bons résultats sur différents acides benzoïques *ortho*-substitués ainsi que sur différents iodobenzènes. Un exemple montre qu'il est possible de réaliser ce couplage en présence d'acide non *ortho*-substitué. Un rendement de 40 % est obtenu en couplant l'acide 3,5-dinitrobenzoïque avec le 4-iodoanisole.

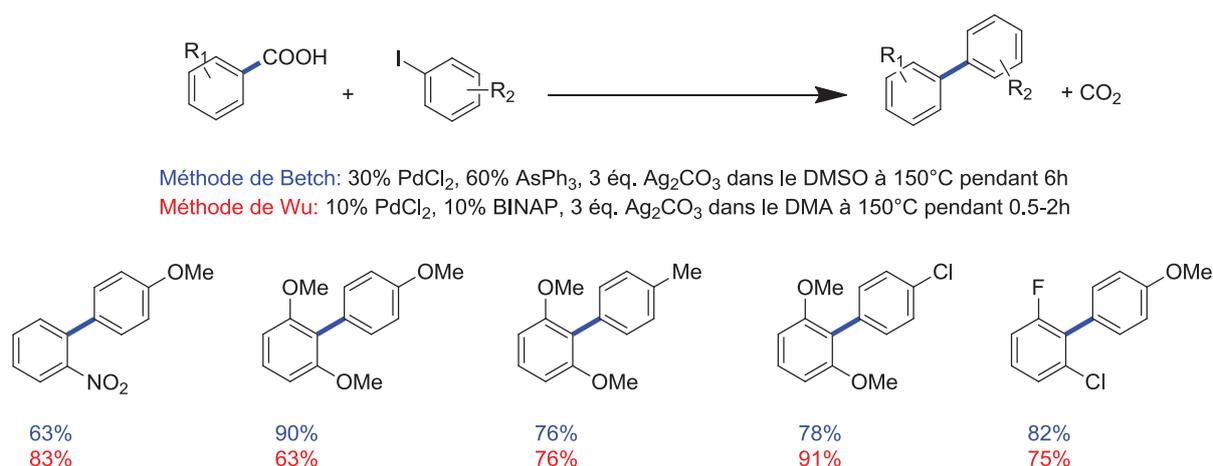


Figure 32: Méthodes de Betch et de Wu pour le couplage décarboxylant entre un dérivé d'acide benzoïque et un iodure d'aryle en présence d'un système palladium/argent

Betch *et al.* s'intéressent pour la première fois à l'utilisation des sels diaryliodonium comme substitués aux halogénures d'aryles.^[37] Ces substrats sont moins toxiques, stables à l'air et à l'humidité et facilement synthétisables. L'intérêt dans le cas des couplages décarboxylant est qu'ils possèdent une réactivité particulière. En effet, leur déficience électronique ainsi que leur très bon groupe partant (hyperleaving group) leurs permettent de trouver de nombreuses applications dans les réactions de formation de liaison carbone-carbone comme les couplages croisés catalysés au palladium. Les auteurs ont étudié l'utilisation de différents sels diaryliodonium dans la réaction de couplage décarboxylant avec l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque en présence de PdCl₂ (30 % molaire), de carbonate d'argent (3

équivalents) dans le DMSO à 120°C. Le meilleur résultat est obtenu en présence de triflate diaryliodonium où le biaryle désiré est obtenu avec un rendement de 65 %. L'ajout de DPEphos permet d'augmenter le rendement à 80 %. Après optimisation, ce système catalytique a montré son efficacité sur différents acides *ortho*-substitués (Figure 33).

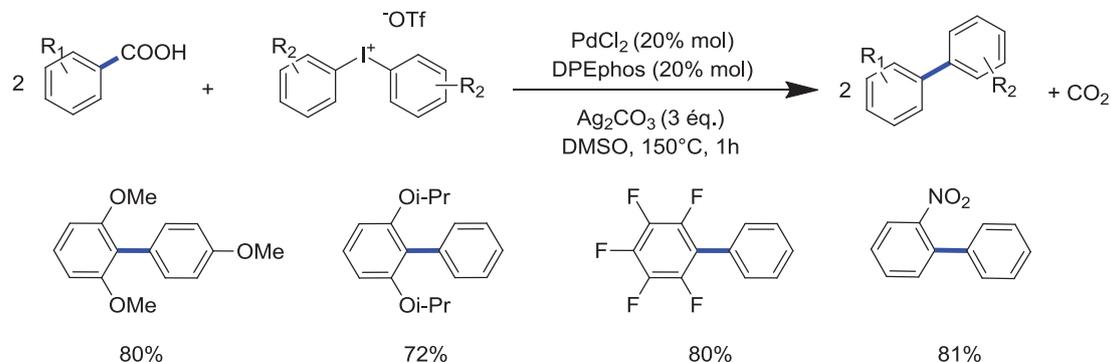


Figure 33: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et des sels iododibenzènes pour la synthèse de biaryles en présence d'un système palladium/argent

En 2010, Goossen *et al.* publient le premier système catalytique en palladium et en argent.^[38] Pour cela, ils utilisent les triflates d'aryles (Figure 34). Comme cela était décrit pour les systèmes palladium-cuivre, les ions triflates sont faiblement coordonnant au métal et facilitent ainsi la formation de l'espèce aryle-argent. Les carboxylates aromatiques fonctionnalisés en position *ortho*, par exemple, avec un groupe chloro-, un nitro-, ou éther sont convertis, même à faible température de réaction (120-130°C). Les acides hétéroaromatiques avec le groupe carboxylate directement adjacent à l'hétéroatome sont également couplés avec de bons rendements. Cependant, pour le couplage des carboxylates *méto*- et *para*-substitués, le système à base d'argent est moins efficace que ceux à base de cuivre.

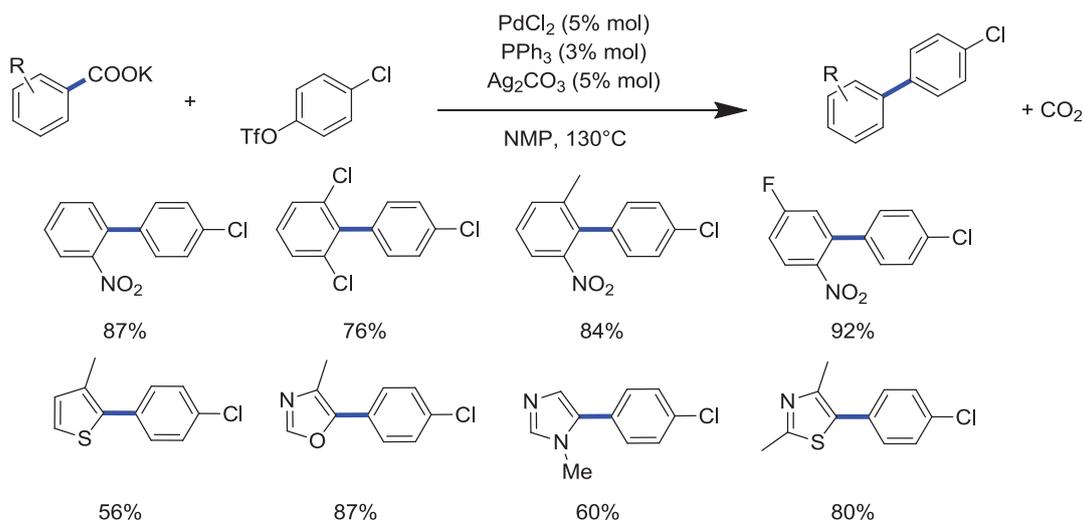


Figure 34: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques avec un triflate d'aryle en présence d'un système palladium/argent

Greaney *et al.* étudient l'utilisation d'un système palladium/argent sur la réaction de couplage des acides hétéro-aromatiques, les thiazoles et les oxazoles avec un halogénure d'aryle (Figure 35).^[39] Ces réactions nécessitent une faible charge en catalyseur (PdCl₂ (5 % molaire), PPh₃ (10 % molaire)) et seulement 1 équivalent de carbonate d'argent. Dans ces travaux, un grand nombre de iodures d'aryles et de bromures d'aryles ont été couplés avec les acides 1,3-thiazole-4-carboxyliques (**35a**) et 1,3-oxazole-4-carboxyliques (**35b**) avec de bons rendements. Comme nous l'avons décrit précédemment, l'hétéroatome en α de l'acide joue un rôle important et favorise l'étape de décarboxylation de l'acide.

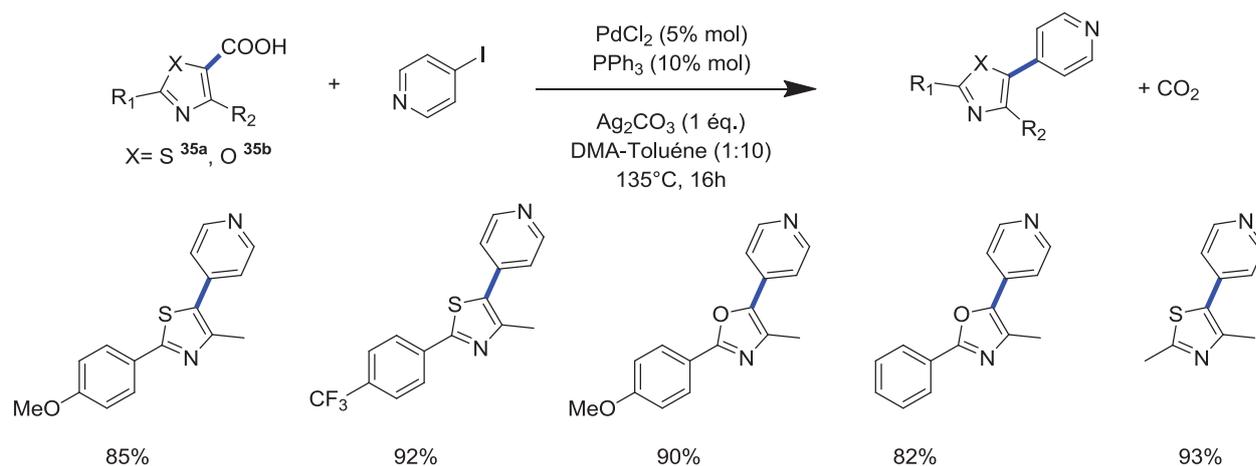


Figure 35: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides hétéroaromatiques avec un iodure d'aryle en présence d'un système palladium/argent

Le système bimétallique palladium/argent a aussi montré son efficacité sur un autre type d'acide hétéroaromatique comme les acides 4-quinolinone-3-carboxyliques.^[40] Là encore le

système ne nécessite qu'une faible charge en catalyseur (5 % PdBr₂, 10 % DPEPhos) et 1 équivalent de carbonate d'argent. La présence d'une fonction cétone en α de l'acide facilite donc la décarboxylation au même titre qu'un hétéroatome. Le système catalytique a été évalué en réacteur micro-ondes et montre de bons résultats sur un grand nombre de dérivés d'acides 4-quinolinone-3-carboxyliques ainsi que sur une grande variété d'halogénures d'aryles possédant des propriétés électroniques et stériques différentes (Figure 36). Au vu de ces résultats les auteurs ont étendu le champ d'applications de ce système à d'autres types d'acides hétéro-aromatiques tels que l'acide 1,8-naphthyridin-4-one-3-carboxylique, l'acide coumarine-3-carboxylique, l'acide 2-quinolinone et l'acide chromone-2-carboxylique pour donner les produits de couplages correspondant (**36g**, **36b**, **36e** et **36f** respectivement).

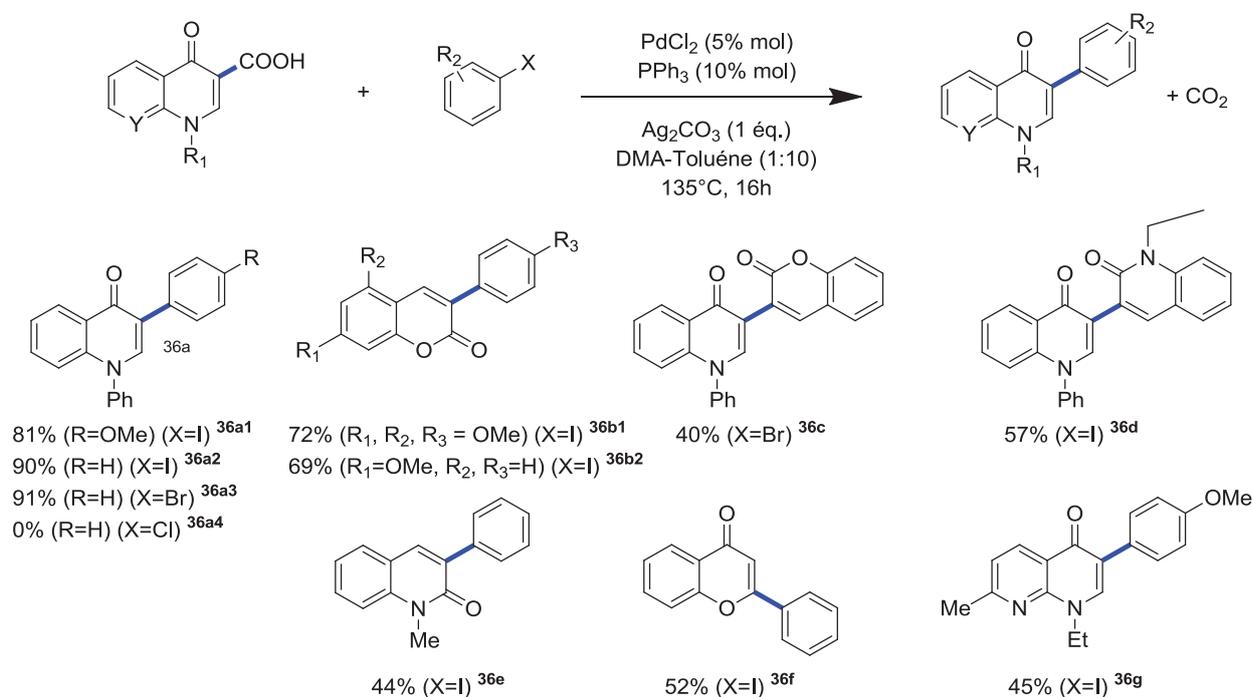


Figure 36: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides hétéroaromatiques avec un iodure d'aryle en présence d'un système palladium/argent

Nous avons vu dans ces exemples que le système palladium/argent est applicable à une grande variété d'acides aromatiques. Cependant ils nécessitent l'utilisation d'une quantité stœchiométrique en argent lorsque le partenaire de couplage utilisé est un halogénure d'aryle. En effet, la décomposition en AgO, la précipitation du sel dans le milieu ou encore la grande stabilité du sel halogène-argent formé lors de l'étape de transmétallation ne permet pas à l'argent de boucler son cycle catalytique. Le seul moyen d'avoir un système bimétallique totalement catalytique est de remplacer le partenaire de couplage par des triflates d'aryles.

Dans ce cas, l'ion triflate est beaucoup moins coordinant au métal que les ions halogénures, ce qui facilite la fermeture du cycle catalytique de l'argent. Comme pour le système palladium/cuivre, l'ajout de ligand phosphine évolué est essentiel pour obtenir une bonne sélectivité en biaryle souhaité.

Nous avons vu à travers ces systèmes bimétalliques que le cuivre ou l'argent, qui assurent la décarboxylation, sont associés au palladium qui réalise le couplage. Or nous avons vu précédemment que plusieurs travaux mentionnent l'utilisation du palladium pour réaliser la réaction de protodécarboxylation d'acide aromatique. L'utilisation d'un système monométallique au palladium pour la réaction de couplage décarboxylant est donc théoriquement possible.

2.1.1.3. Systèmes monométalliques au palladium

En 1997 Steglich *et al.* publient le premier exemple de couplage décarboxylant intramoléculaire avec un système monométallique au palladium.^[41] Leurs travaux portent sur la synthèse biomimétique de la lamellarine G où ils introduisent un couplage décarboxylant en tant que dernière étape de synthèse. L'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'acétate de palladium (II) et de triphénylphosphine en présence de triéthylamine dans l'acétonitrile à 150°C conduit à la molécule désirée suite à un couplage entre un fragment pyrrole et un groupement bromophényle avec un rendement de 74 % (Figure 37). Le même groupe publie en 2000 une étude très similaire sur la synthèse de la lamellarine L.^[42] Dans ces deux études, Steglich considère cette transformation comme une réaction de type Heck où la réaction de décarboxylation aurait lieu après la formation de la liaison C-C.

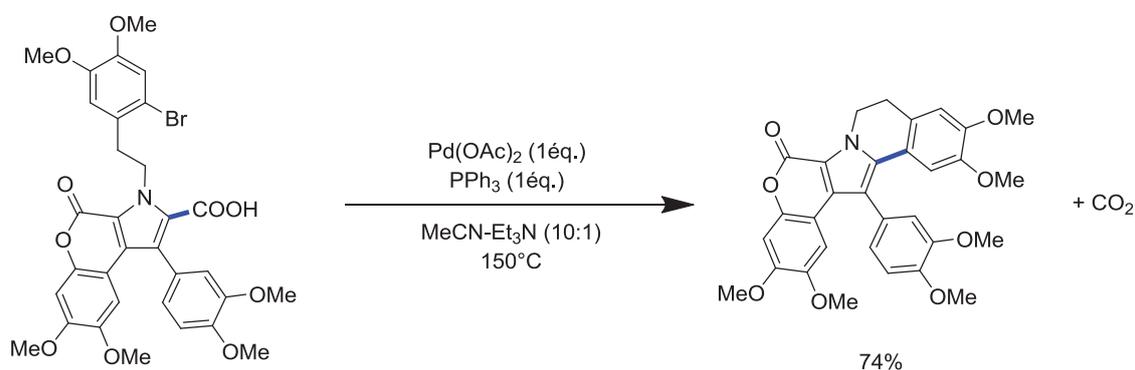


Figure 37: Etape de couplage décarboxylant pour la synthèse totale de la lamellarine

Pour mieux comprendre cette réaction, Bilodeau et Forgione étudient la compétition entre la réaction de C-H arylation et la réaction de couplage décarboxylant.^[43] Cette chimio-sélectivité ne peut pas être déterminée par les précédents travaux de Steglich, puisque dans ces études

aucun hydrogène sur l'hétéroaromatique n'est présent. Dans un premier temps, ils étudient la réaction de couplage entre un pyrrole possédant un groupement carboxylique en position 2 et le bromobenzène en présence de différents additifs de type $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{X}^-$ (1 équivalent), de $\text{Pd}[\text{P}(t\text{-Bu})_3]_2$ (5 % molaire), de Cs_2CO_3 (1,5 équivalents) dans le DMF à 170°C dans un réacteur micro-ondes (Figure 38). Contrairement à ce qu'ils pouvaient imaginer, aucun produit de C-H arylation en position 5 n'est obtenu. Le produit de couplage décarboxylant (**38a**) est obtenu en produit majoritaire. L'unique sous-produit obtenu est le 2,3-diphenylpyrrole (**38b**), le ratio **38a**:**38b** pouvant varier de 78:22 à 99:1 en fonction de l'additif utilisé.

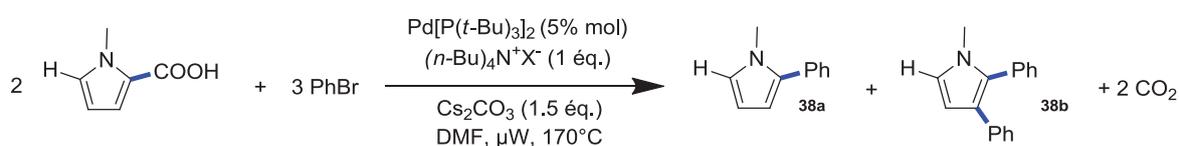


Figure 38: Couplage décarboxylant entre un pyrrole et le bromobenzène en présence de palladium

Le meilleur rendement est obtenu en présence de $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{Cl}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$, où le produit (**39a1**) est obtenu avec un rendement de 88 % et une sélectivité de 100 % (Figure 39). La réaction a été étendue aux thiazoles, aux oxazoles, aux benzofuranes, aux furanes et aux thiophènes pour donner le produit de couplage décarboxylant correspondant (**39b** à **39f**) avec des rendements compris entre 23 % et 86 %. Comme lors des réactions de protodécarboxylation des acides hétéroaromatiques, la présence de l'hétéroatome en α de la fonction acide facilite la décarboxylation de l'acide et permet le couplage décarboxylant. En effet, en présence d'acide 3-furannique, aucun produit de couplage n'est observé (**39g**).

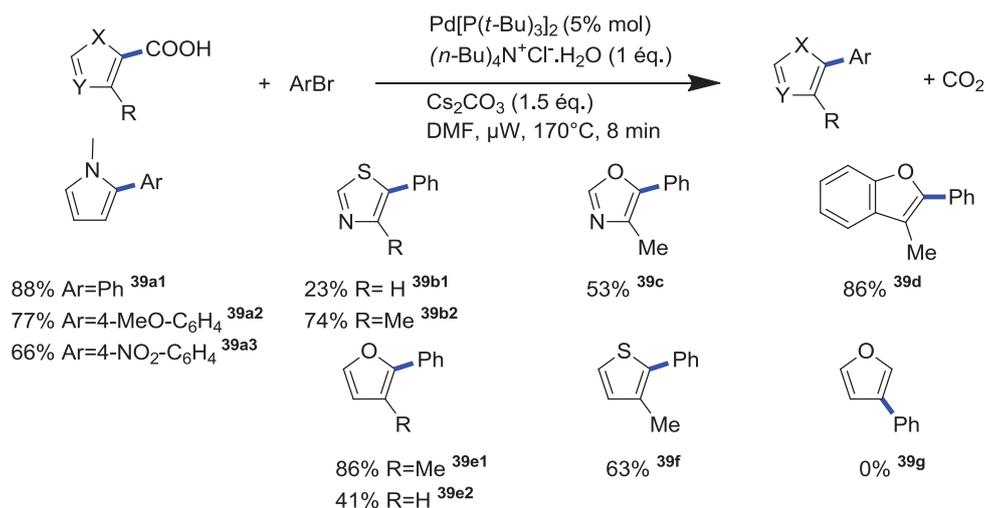


Figure 39: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides hétéroaromatiques et des halogénures d'aryles en présence de palladium

Ces observations ont permis aux auteurs de proposer un mécanisme réactionnel qui s'oppose à l'hypothèse tenue par Steglisch selon laquelle la réaction de décarboxylation aurait lieu après la formation de la liaison C-C. D'après Bilodeau *et al.* après une première étape de palladation en C3, le palladium migre en position 2 avec en concertation la perte du CO₂ (Figure 40). Le produit (**40a**) est ensuite obtenu par élimination réductrice. Lorsque R=H, il y a compétition avec la réaction de déprotonation qui génère l'intermédiaire (**40b2**). Ce dernier subit une élimination réductrice afin d'obtenir le produit (**40b1**) qui peut être réintroduit dans le cycle catalytique pour former l'espèce (**40b**).

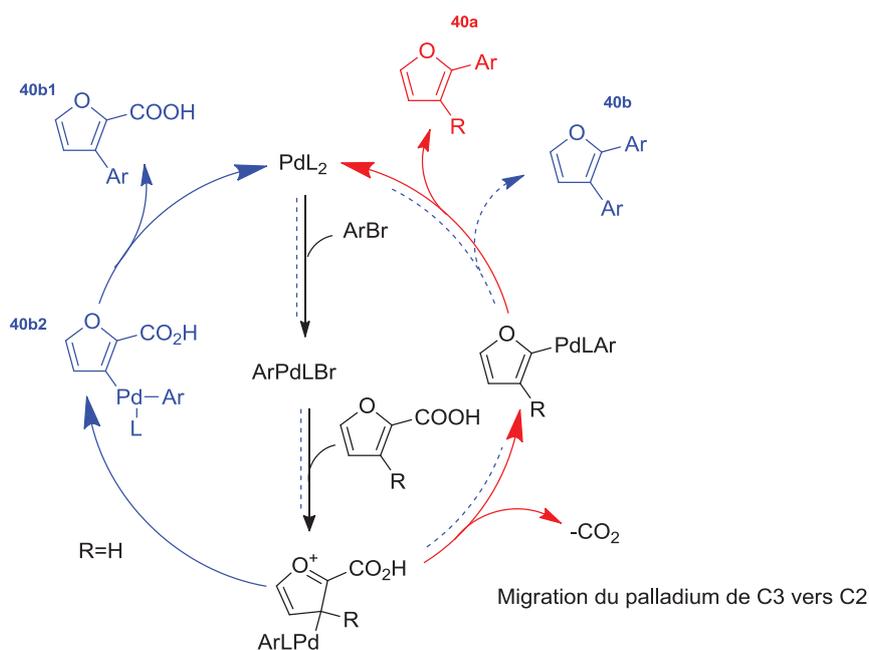


Figure 40: Mécanisme de la réaction de couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides hétéroaromatiques et des halogénures d'aryles en présence de palladium

Sur le même principe, Miura *et al.* publient un article sur la synthèse d'hétérocycles tétra-arylés en couplant les acides 3-thiophène et 3-furaniques avec différents bromures d'aryles en présence de Pd(OAc)₂ (10 % molaire), de triphénylphosphine (40 % molaire) et de Cs₂CO₃ (5 équivalents) dans le mésitylène à 170°C pendant 10 heures (Figure 41).^[44] De faibles rendements sont obtenus lorsque le bromure d'aryle est riche en électrons.

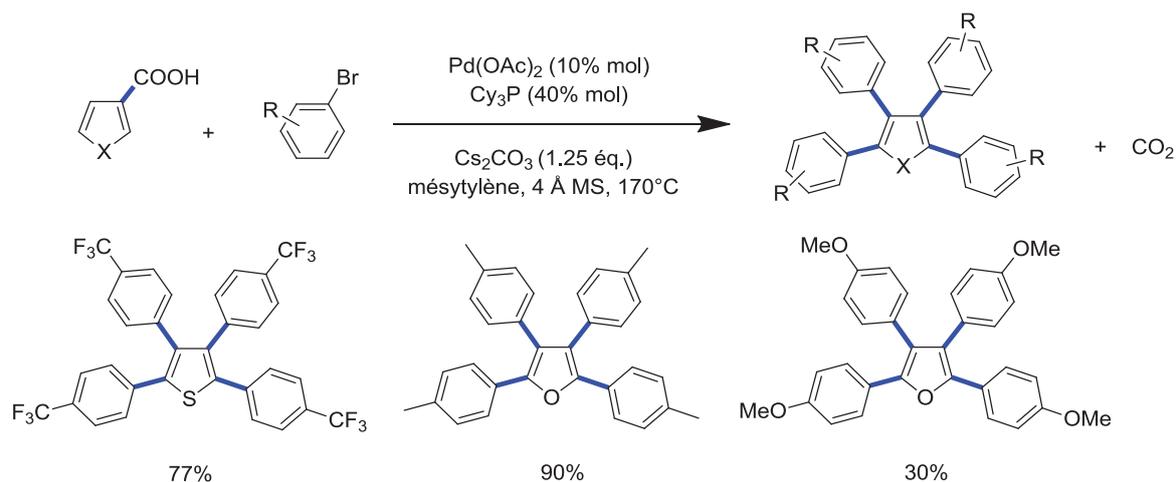


Figure 41: Synthèse d'hétérocycles tétra-arylés en présence de palladium

Le même groupe publie quelques temps après, une étude similaire appliquée à la synthèse d'une molécule bioactive, la 2,3-diarylebenzothiophène via un couplage de Suzuki catalysé au nickel, suivi d'un couplage décarboxylant catalysé au palladium (Figure 42). Dans ce cas, la triphénylphosphine est remplacée par la *o*-biphényl(di-*t*-Bu)phosphine.^[45]

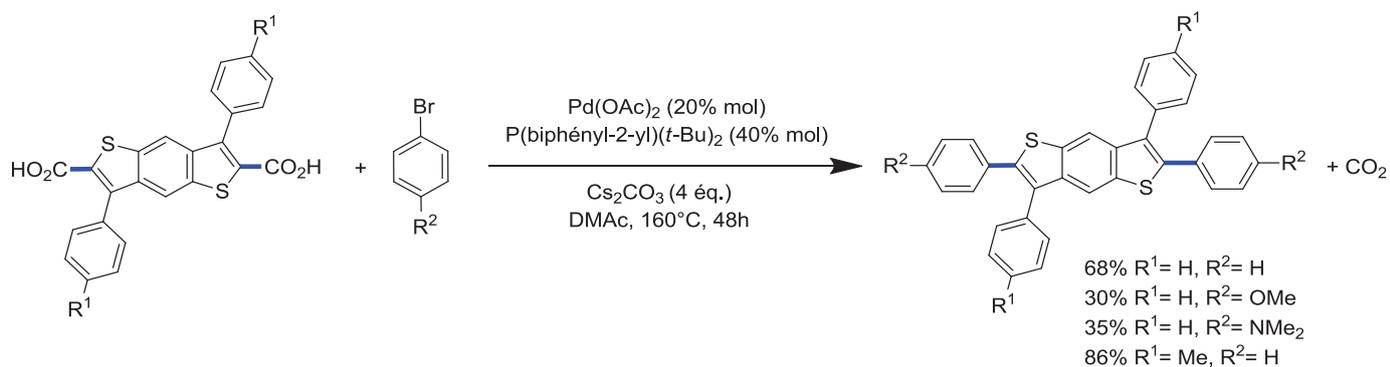


Figure 42: Synthèse de la 2,3-diarylebenzothiophène

Cette méthode a aussi été utilisée par le même groupe dans le but de synthétiser des molécules fluorescentes en couplant des acides indole-2-carboxyliques avec des bromures d'aryles pour former des diarylindoles (Figure 43).^[46]

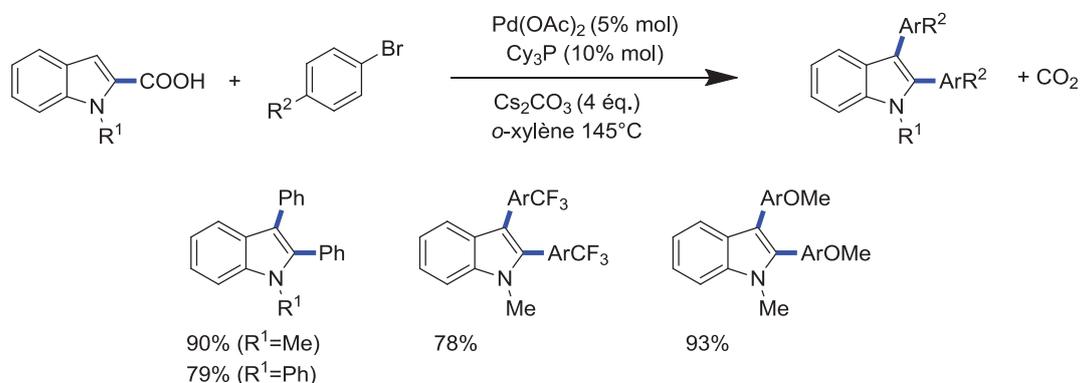


Figure 43: Synthèse de molécules fluorescentes en présence de palladium

Dans le cas de l'acide indole-3-carboxylique, le produit majoritaire (55 %) est issu de l'arylation par activation C-H en position 2. La position 2 doit donc être bloquée par la présence d'un substituant, ici un phényle, pour que le couplage décarboxylant en position 3 soit privilégié (Figure 44).

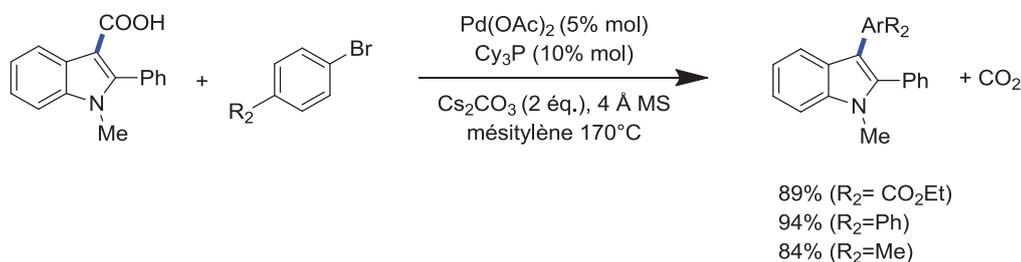
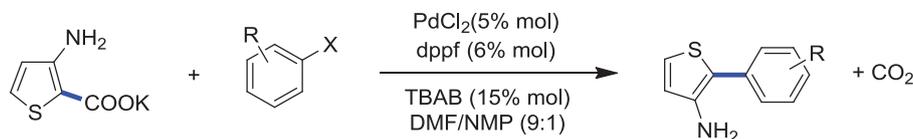


Figure 44: Couplage décarboxylant entre l'acide 1-méthyl-2-phényl-indole-3-carboxylique et des bromures d'aryles en présence de palladium

Maguire *et al.* s'intéressent à la synthèse de 3-amino-2-(4-chlorophényl)thiophènes par couplage décarboxylant entre un carboxylate amino-thiophène et le 1-bromo-4-chlorobenzène (Tableau 8).^[47] Dans ce cas, la biarylation n'est pas observée puisque la position 3 est occupée par un groupement amino. En utilisant un système catalytique composé de PdCl_2 (5 % molaire), de dppf (6 % molaire) et de TBAB (15 % molaire) dans un mélange DMF/NMP, le produit est obtenu avec un rendement de 93 % à seulement 80°C (Tableau 8, entrée 1). Lorsque le 1-bromo-4-chlorobenzène est remplacé par d'autres halogénures d'aryles, l'ajout d'HCl est nécessaire afin d'obtenir des rendements suffisants et la température doit être augmentée en fonction du substrat utilisé (80-150°C). Les auteurs ont essayé d'étendre la

réaction à différents carboxylates hétérocycles mais les rendements obtenus sont faibles. Ce système catalytique reste donc très spécifique.^[48]

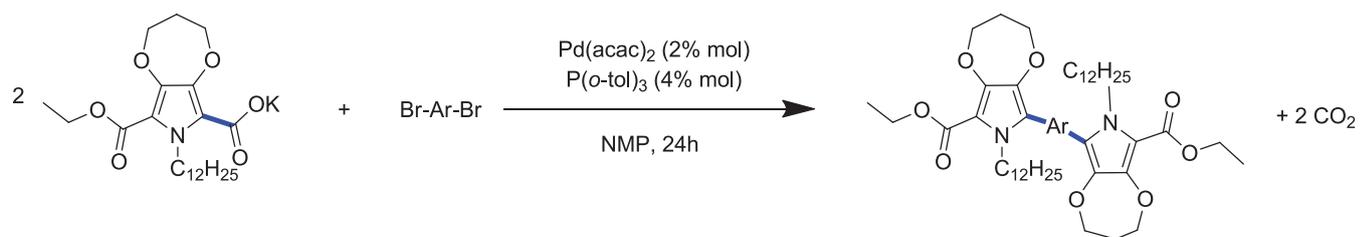
Tableau 8 : Couplage décarboxylant entre différents carboxylates hétérocycliques et des halogénures d'aryles en présence de palladium



Entrée	Halogénure d'aryle	T (°C)	Rendement sans HCl (%)	Rendement avec HCl (%)
1	1-bromo-4-chlorobenzène	80	93	--
2	4-bromoanisole	120	40	64
3	4-bromotoluène	120	62	76
4	4-iodotoluène	100	36	57
5	bromobenzène	90	46	76
6	3-nitrobromo benzène	80	--	59
7	1-chloro-4-iodobenzène	100	47	48
8	3-bromoanisole	120	31	82

Reynold *et al.* s'intéressent à la synthèse d'oligomères de dioxypyrroles (XDOPs) qui sert de précurseur de polymères dioxypyrroles.^[49] Ce sont des composés qui possèdent un gap entre leurs bandes de conductivité important ce qui leurs confère des propriétés particulièrement intéressantes comme une haute conductivité ou encore des propriétés d'électrochromisme. Ici la synthèse de ces oligomères est réalisée en couplant un dérivé monoacide de dioxypyrroles (acide n-dodécyl-3,4-(propylène-1,3-dioxy)pyrrole-2-carboxylique) avec un dibromure d'aryle (Tableau 9). Dans ces expériences, la formation du carboxylate par ajout de carbonate de potassium est réalisée préalablement à la réaction de couplage. Le couplage du carboxylate avec différents dibromures d'aryles a été réalisé avec de très bons résultats en utilisant un système catalytique simplifié composé de Pd(acac)₂ (2 % molaire), de P(*o*-tol)₃ (4 % molaire) dans la NMP ; la température pouvant varier de 95 à 105°C en fonction du substrat utilisé.

Tableau 9: Synthèse de XDOPs par couplage décarboxylant entre un dérivé monoacide de dioxypyrrole et un dibromure d'aryle en présence de palladium



Br-Ar-Br	Température (°C)	Rendement (%)
	95	99
	95	99
	110	92
	105	95

Les auteurs ont pu montrer qu'avec ce type de substrats (XDOPs), la réaction de couplage décarboxylant peut être réalisée dans un mélange toluène/eau. Dans ce cas, l'acide est directement utilisé comme substrat, le carboxylate étant formé in-situ grâce à l'ajout de *t*-BuOK. Ce système nécessite la présence de sel biphénylphosphinobenzène-3-sulfonate (*m*-NaSO₃-Ph)Ph₂P) et l'ajout de bromure de tétrabutylammonium ((*n*-Bu)₄NBr) comme agent de transfert de phase. Contrairement aux dérivés d'acides benzoïques, la réaction de couplage décarboxylant sur ce type de substrat n'est pas sensible à l'eau, sa présence facilite même la réaction en augmentant la solubilité des sels. Plus tard les mêmes auteurs publient une deuxième étude sur le sujet en étendant la réaction aux diacides XDOP (Figure 45).^[50]

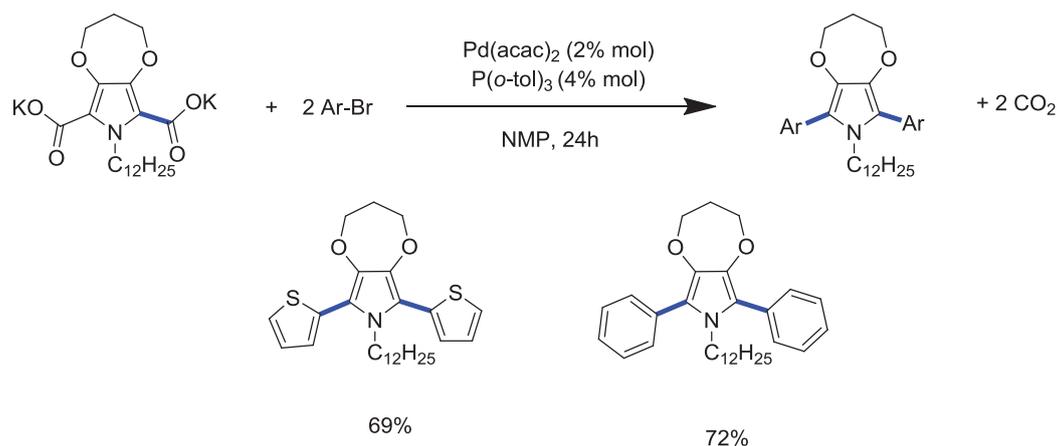


Figure 45: Couplage décarboxylant entre un diacide XDOP et un bromure d'aryle en présence de palladium

En 2010, Liu *et al.* publient l'unique couplage décarboxylant catalysé au palladium appliqué aux dérivés d'acides benzoïques.^[51] Ils montrent alors qu'un système monométallique au palladium peut aussi être appliqué aux acides benzoïques contrairement aux précédentes publications qui utilisaient uniquement des acides hétéroaromatiques (Figure 46). Le système a été optimisé sur la réaction de couplage d'un pentafluorobenzoate de potassium avec le bromo- et chloro-*o*-tolyle. Ils obtiennent un rendement de 86 % en présence de Pd(OAc)₂ (1 % molaire), de PCy₃ (2 % molaire) dans le diglyme à 130°C. La réaction a été étendue avec de très bons résultats sur de nombreux halogénures d'aryles riches et pauvres en électrons. Cependant le système reste très sélectif en ce qui concerne les acides. Ils doivent être obligatoirement di-*ortho* substitués. La publication fait uniquement référence à l'utilisation d'acides benzoïques polyfluorés, qui laisse à penser que cette réaction fonctionne uniquement sur ce type d'acides benzoïques. De plus lorsque l'acide possède des groupements C-H, il y a des réactions secondaires et formation d'espèces polyaryllées due aux possibles arylations par activation C-H. Cela peut, pour certains substrats, considérablement abaisser le rendement réactionnel.

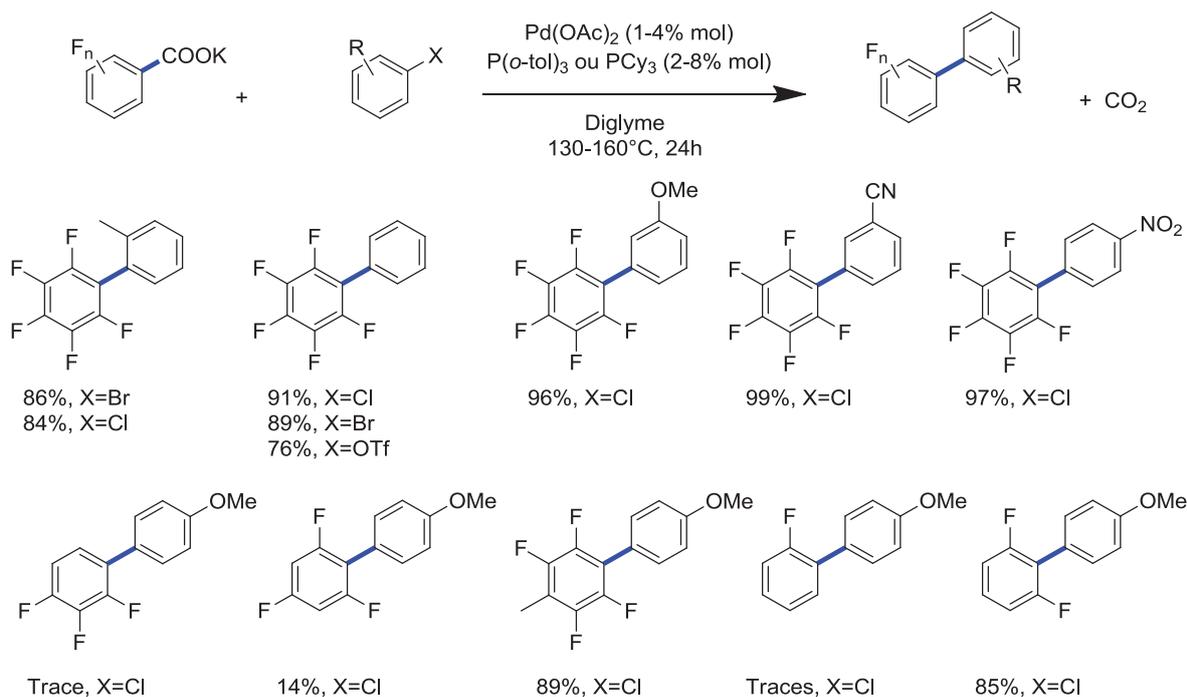


Figure 46: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques polyfluorés et des halogénures d'aryles en présence de palladium

Les auteurs ont réalisé des calculs DFT afin de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction. Ils ont montré que le palladium (II) est responsable de la décarboxylation de l'acide. Cette étape est limitante par rapport à la formation de l'espèce palladium-aryle (issue de l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le palladium) qui est très rapide. La réaction peut donc avoir lieu uniquement en présence de ligands très spécifiques et avec des acides facilement décarboxylables comme les acides di-*ortho* substitués ou les acides hétéroaromatiques.

Nous avons vu à travers ces différents exemples qu'un système monométallique à base de palladium était capable de réaliser le couplage décarboxylant. Cependant, tous les systèmes cités précédemment ont été développés sur les acides hétéroaromatiques uniquement. Un seul exemple cite le couplage décarboxylant des acides benzoïques, mais dans ce cas, le système est limité aux acides di-*ortho* substitués. De plus nous avons vu que dans ces conditions il y a une compétition avec la réaction de couplage par activation C-H qui génère des sous-produits polyarylés. L'utilisation de système monométallique à base de palladium pour le couplage décarboxylant est donc limitée aux acides hétéroaromatiques ainsi qu'aux acides aromatiques di-*ortho*-fluorés. La sélectivité en produit de couplage décarboxylant est faible lorsque les substrats autorisent la réaction de couplage par activation C-H. Cela peut être intéressant lorsque la synthèse d'aromatiques polyarylés est visée.

2.1.1.4. Système monométallique au cuivre

Comme cité précédemment Liu *et al.* ont développé un système catalytique monométallique à base de palladium sur la réaction de couplage d'acides benzoïques polyfluorés avec des chlorures d'aryles. En travaillant sur la même réaction, les auteurs ont mis au point le premier système catalytique monométallique au cuivre.^[52] Liu *et al.* montrent qu'il est possible de coupler un pentafluorobenzoate de potassium avec une très large gamme de iodures d'aryles en utilisant uniquement CuI (10 % molaire) dans le diglyme à 130°C pendant 24h (Figure 47). Le système peut être élargi aux bromures d'aryles mais pour cela, un ajout de phénantroline et une augmentation de la charge en cuivre (20 % molaire) est nécessaire. Le système catalytique a aussi été étudié sur différents poly-fluoro-benzoates de potassium. La présence de deux groupements en *ortho* de l'acide ainsi que l'augmentation de la température à 160°C est nécessaire afin d'obtenir de bons résultats.

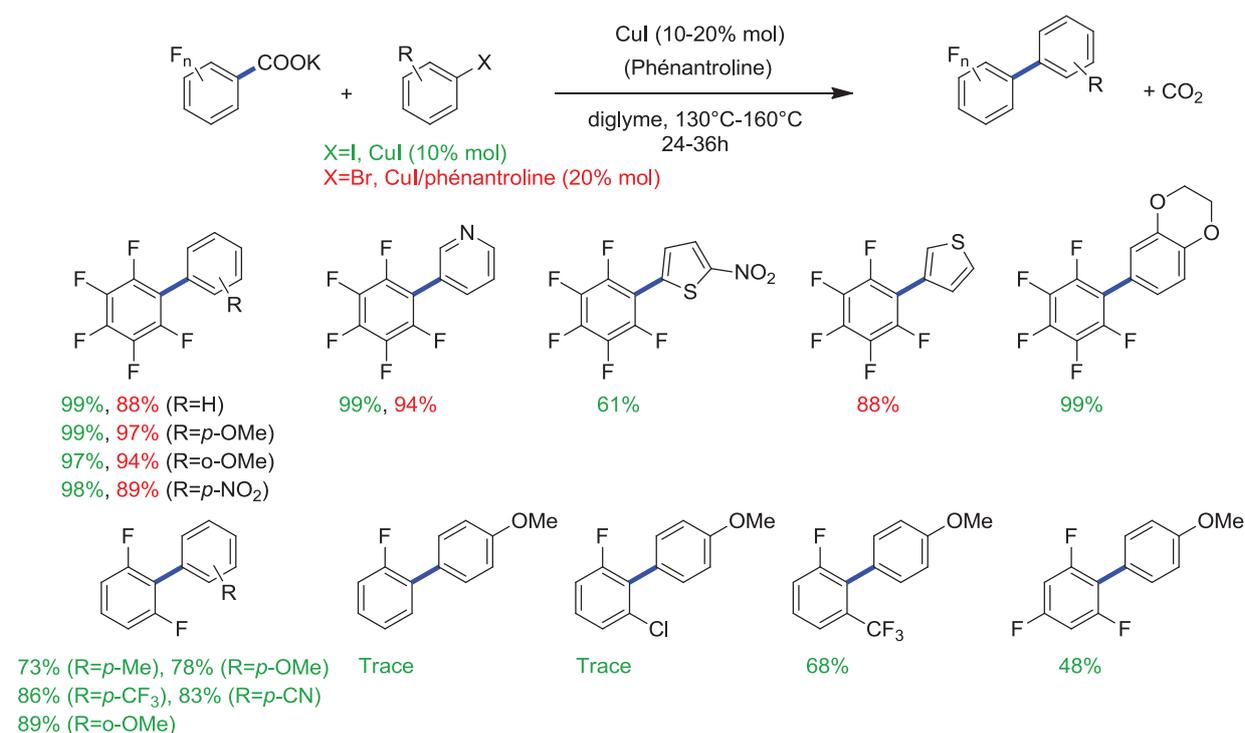


Figure 47: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques polyfluorés et des halogénures d'aryles en présence de cuivre

Comme lors de l'étude du système monométallique au palladium, les auteurs ont réalisé des calculs DFT afin de comprendre le mécanisme de la réaction. La réaction s'apparente à une réaction d'Ullmann décarboxylante. Il y a dans un premier temps formation d'une espèce aryle-cuivre (I) par extrusion du CO₂. L'halogénure d'aryle est additionné au complexe aryle-

cuivre pour former une espèce $\text{Ar}^1\text{Cu}^{\text{II}}\text{Ar}^2$. Le produit souhaité est ensuite formé par élimination réductrice et régénération de Cu^{I} .

2.1.2. Réaction avec les acides cinnamiques

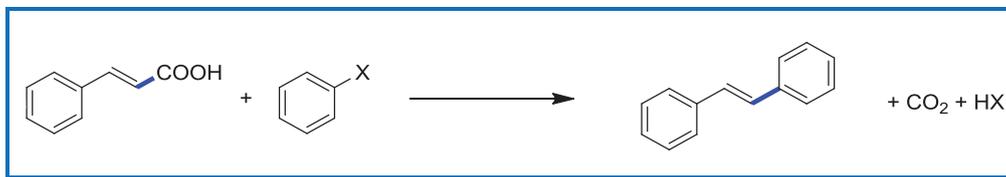


Figure 48: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques et des halogénures d'aryles

En 2007, Goossen *et al.* sont les premiers à réaliser un couplage décarboxylant entre un acide cinnamique et un halogénure d'aryle.^[23] Dans le cadre de leurs travaux sur les limites du système palladium/cuivre sur la réaction de couplage entre différents acides benzoïques et une variété d'halogénures d'aryles, les auteurs ont montré sur un exemple que la réaction pouvait s'étendre aux acides cinnamiques. Un rendement de 79 % est obtenu en couplant l'acide cinnamique avec le bromotoluène à 170°C en présence de PdBr_2 (3 % molaire), de CuBr (10 % molaire), de 1,10-phénantroline (10 % molaire) et de K_2CO_3 (1 équivalent) dans un mélange quinoline/NMP (Figure 49).

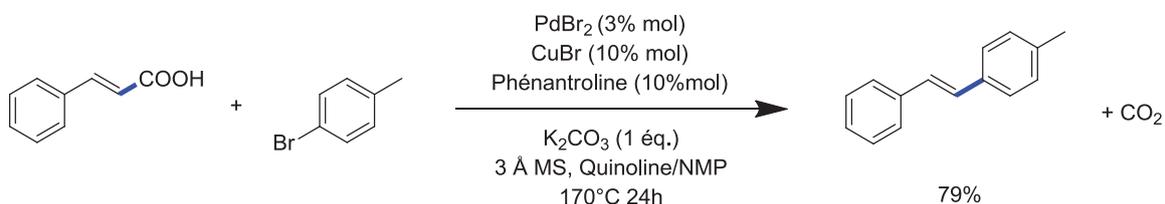


Figure 49: Premier couplage décarboxylant entre un acide cinnamique et un halogénure d'aryle en présence d'un système palladium/cuivre

En 2009, Wu *et al.* mettent au point le premier protocole spécifique au couplage des acides cinnamiques avec les halogénures d'aryles (Figure 50). Les auteurs mettent en œuvre un système catalytique en palladium et stœchiométrique en argent.^[53] L'ajout de différents types de ligands a été évalué sur la réaction. Les meilleurs résultats sont obtenus en présence de la phosphine CyJohnPhos dans le DMA à 150°C. Les auteurs ont étudié la réaction de couplage entre différents dérivés d'acide cinnamique et différents iodures d'aryle. Des rendements compris entre 50 % et 86 % sont obtenus.

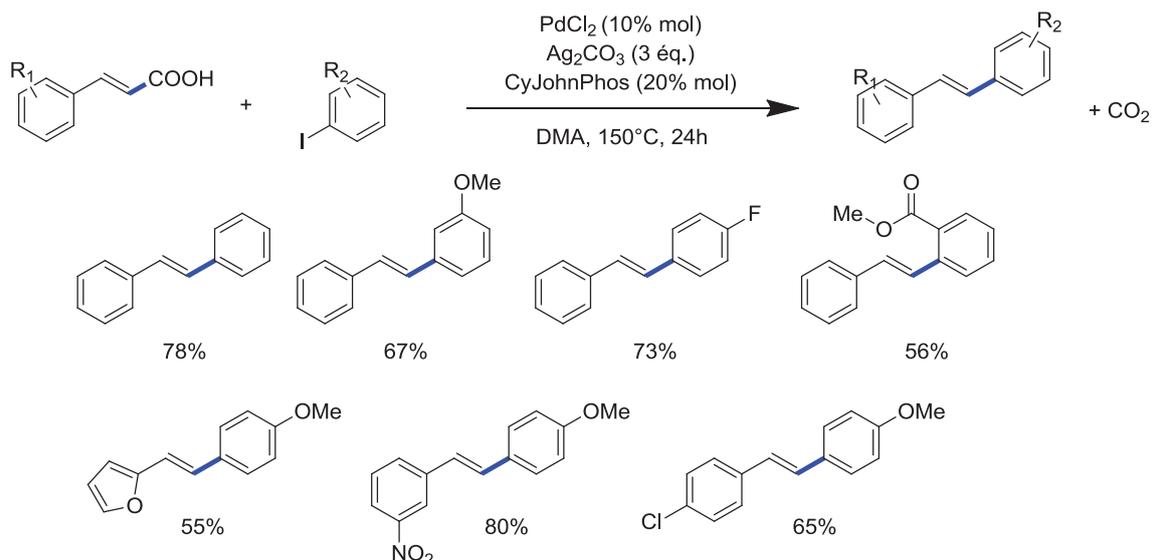


Figure 50: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques et différents halogénures d'aryles en présence d'un système palladium/argent

Muira *et al.* mettent au point un système monométallique au palladium afin de coupler des dérivés d'acides cinnamiques avec différents bromostyrènes et bromophénylbutadiènes (Figure 51).^[54] L'ajout de LiCl est indispensable et l'ajout de base tel que LiOAc a un effet bénéfique à la réaction. Le système est approprié à la synthèse d'un très grand nombre de dérivés 1,4-diaryl-1,3-butadiène et 1,6-diaryl-1,3,5-hexatriène.

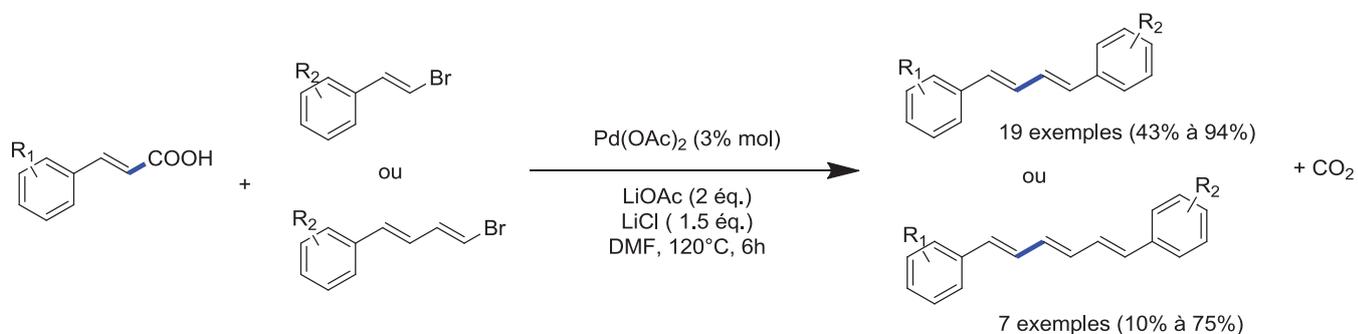


Figure 51: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques et différents bromostyrènes et bromophénylbutadiènes en présence de palladium

A ce jour, seulement trois publications citent la réaction de couplage décarboxylant sur les dérivés d'acides cinnamiques. Nous avons pu voir à travers ces différents exemples qu'il était possible de synthétiser un grand nombre de dérivés stilbènes, 1,4-diaryl-1,3-butadiènes et 1,6-diaryl-1,3,5-hexatriènes grâce à la réaction de décarboxylation. Cependant dans tous les cas, nous avons vu que les systèmes catalytiques mis au point sont complexes avec l'ajout de différents additifs comme des bases ou des phosphines et nécessitent le plus souvent une

température élevée. De plus, cette réaction aurait été particulièrement intéressante si elle avait été capable de réaliser l'arylation dans la position opposée à celle obtenue lors d'un couplage de Heck classique. Malheureusement ce n'est pas le cas ici. Il est donc difficile d'exclure que le produit soit formé via une première étape de protodécarboxylation suivi d'un couplage de Heck.

2.1.3. Réaction avec les acides benzoyl-acryliques



Figure 52: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoyl-acryliques et des halogénures d'aryles

En 2013 Miura *et al.* développent un système catalytique monométallique en palladium capable de réaliser un couplage décarboxylant entre un acide benzoyl-acrylique et un halogénure d'aryle pour la synthèse de chalcone.^[55] La réaction est réalisée en présence de Pd(OAc)₂ (5 % molaire), de P(*p*-tol)₃ (20 % molaire) et de NaOAc (4 équivalents) dans le DMF à 120°C (Figure 53). La réaction montre son efficacité sur différents bromures et iodures d'aryles. L'effet des substituants sur l'acide benzoyl-acrylique n'a cependant pas été évalué, toutes les réactions étant réalisées sur l'acide 3-benzoyl-acrylique.

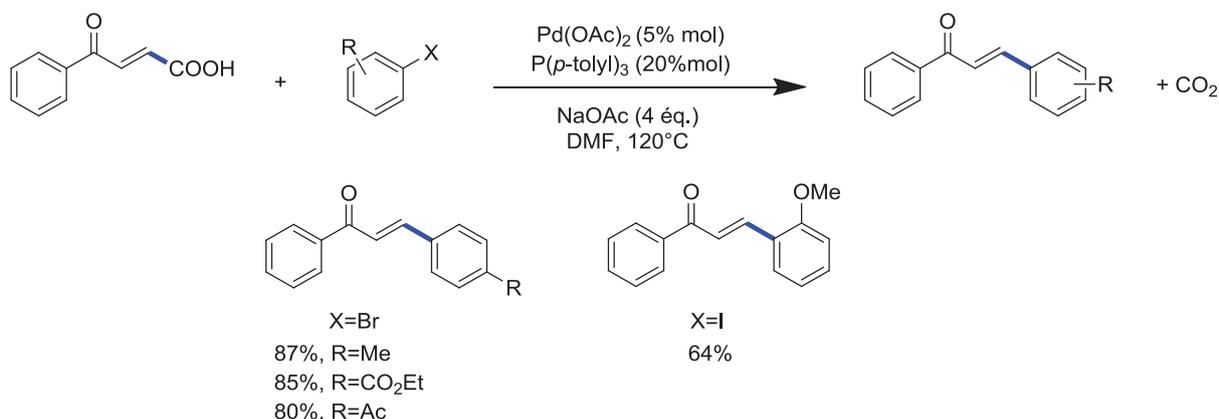


Figure 53: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoyl-acryliques et des halogénures d'aryles en présence de palladium

Les auteurs envisagent deux voies possibles : la voie (a) où une espèce aryle-palladium (**54a**) est formée *in situ* via une première étape d'addition oxydante entre le palladium (0) et l'halogénure d'aryle suivie d'un échange de ligands avec l'acide pour former l'espèce (**54b**)

(Figure 54). Le produit désiré (**54c**) est obtenu par extrusion du CO_2 suivi d'une élimination réductrice ; la voie (b) où il y a dans un premier temps décarboxylation de l'acide pour former la cétone vinylique correspondante (**54d**) suivie d'une couplage de Heck classique avec l'halogénure d'aryle pour former le produit désiré (**54c**).

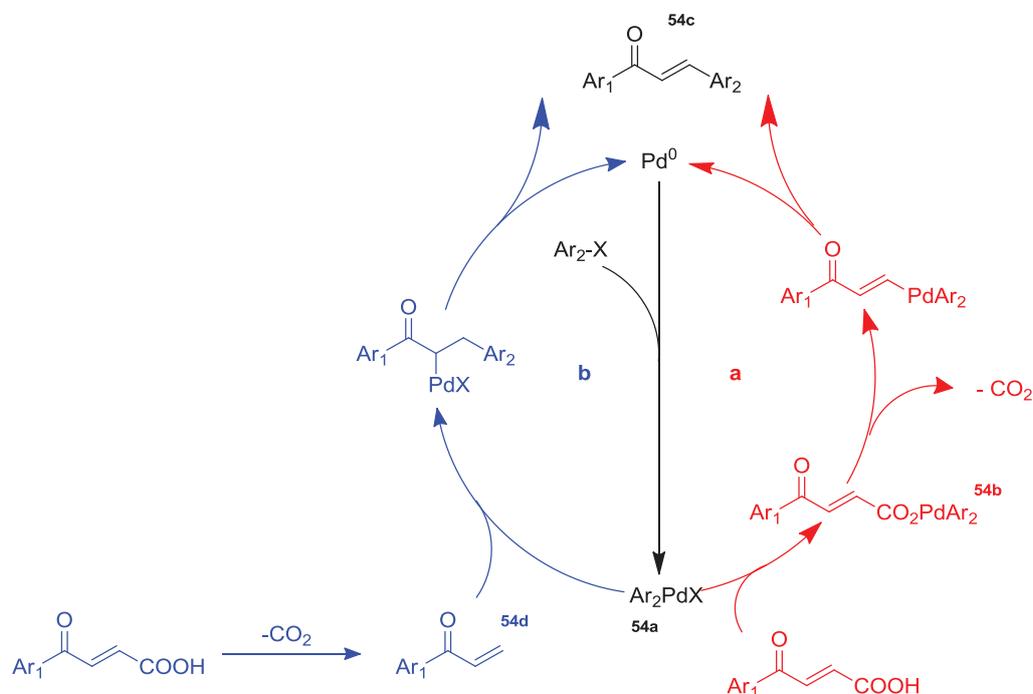


Figure 54: Mécanisme de la réaction de couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoyl-acryliques et des halogénures d'aryles en présence de palladium

Cette réaction semble être une bonne méthode alternative pour la synthèse de chalcone, un produit naturel qui possède de nombreuses activités biologiques. Cependant, il s'agit à ce jour de la seule étude publiée dans le domaine. Il reste donc des travaux à réaliser afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel et définir les limitations qui s'appliquent à ce système.

2.1.4. Réaction avec les dérivés d'acides propioliques



Figure 55: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides propioliques et des halogénures d'aryles

Depuis 2008, les réactions de couplages décarboxylants sur les dérivés d'acides propioliques catalysées au palladium ou au cuivre ont été très largement étudiées. Dans cette partie nous

citerons une série d'exemples faisant référence à ce type de réaction catalysée au palladium ou au cuivre.

2.1.4.1. *Catalyse au palladium*

La première étude sur le couplage décarboxylant d'acides propioliques a été réalisée par Lee *et al.* en 2008.^[56] L'acide propiolique est utilisé en tant que source d'alcyne pour le couplage décarboxylant avec différents iodures et bromures d'aryles avec un catalyseur au palladium ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 % molaire)) en présence de dppf (5 % molaire) et de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) (6 équivalents) dans la NMP. La sélectivité en produit désiré est contrôlée par la température. A 60°C le produit monoarylé est obtenu par réaction de Sonogashira. Lorsque l'on ajoute 2 équivalents d'halogénure d'aryle et que l'on augmente la température à 90°C, le produit de diarylation symétrique est obtenu par couplage décarboxylant entre l'acide arylpropiolique précédemment formé et l'halogénure d'aryle (Figure 56). Tout en régulant la température et en ajoutant un second halogénure d'aryle au cours du temps, les auteurs réalisent pour la première fois la synthèse de diarylalcynes dissymétriques par réaction de couplage décarboxylant. Toutefois, ce premier rapport possède certains inconvénients, comme notamment l'utilisation de 6 équivalents de TBAF afin d'obtenir des rendements élevés en produit de diarylation asymétrique ou encore l'utilisation de 40 % molaire de $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, qui est sensible à l'air et à l'humidité, pour la synthèse de diarylalcynes symétriques. Goossen *et al.* publient une étude similaire sur la synthèse de diarylalcynes asymétriques catalysée au palladium. Là encore, un excès de TBAF est employé.^[57]

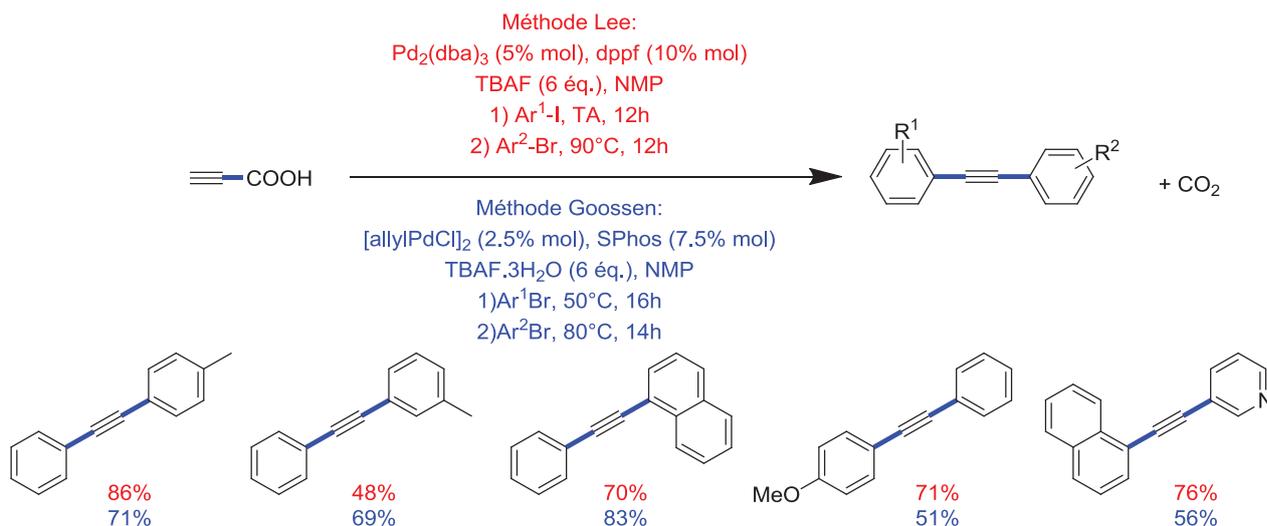


Figure 56: Méthodes de Lee et de Goossen pour le couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides propioliques et des halogénures d'aryles en présence de palladium

En 2010, Lee *et al.* développent un second système catalytique composé de PdCl₂(PPh₃)₂ (5 % molaire), de dppb (10 % molaire) et de DBU (2 équivalents) dans le DMSO pour la synthèse de diarylacétynes symétriques et asymétriques (Figure 57).^[58] Grâce à ce système, la synthèse de diarylacétyne asymétrique peut être réalisée en « one-pot » en ajoutant les deux halogénures en début de réaction. Cela peut être réalisé grâce à la grande différence de cinétique de réaction qu'il y a entre les iodures et les bromures d'aryles pour la réaction de Sonogashira et pour le couplage décarboxylant avec les acides propioliques. En effet à 50°C seuls les iodures d'aryles réagissent. La production de sous-produits diarylacétynes symétriques est contrôlée par l'ajout d'un seul équivalent d'iodure d'aryle. La température de la réaction est ensuite augmentée à 80°C pour que le bromure d'aryle réagisse sur l'acide arylacétyne précédemment formé.

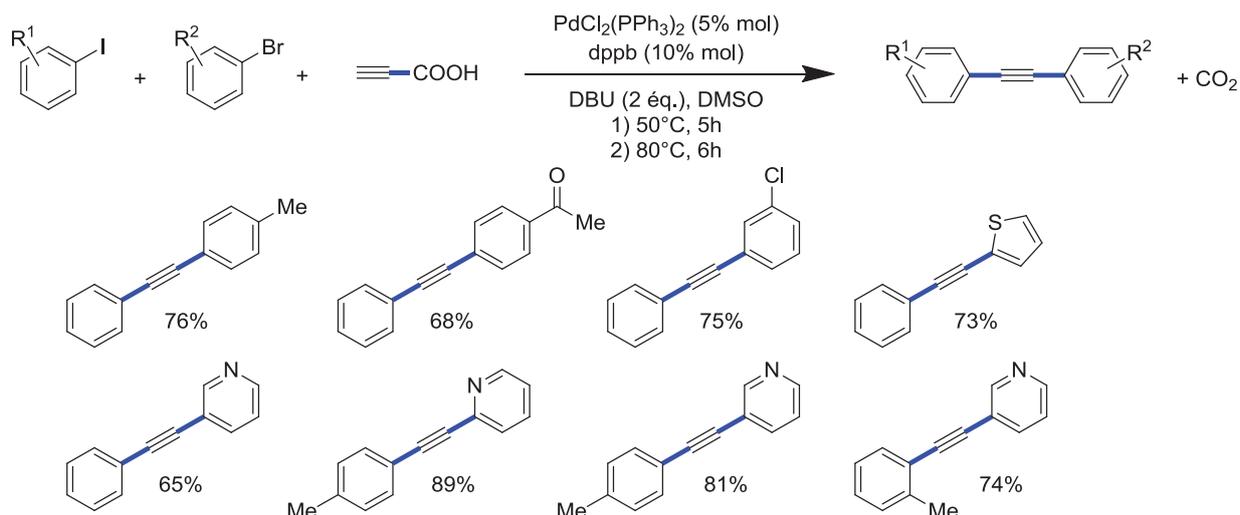


Figure 57: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides propioliques et des halogénures d'aryles en présence de palladium

Les auteurs réalisent avec le même système catalytique la synthèse de diarylalcynes symétriques par couplage décarboxylant entre l'acide 2-butynedioïque et différents iodures et bromures d'aryles (Figure 58).

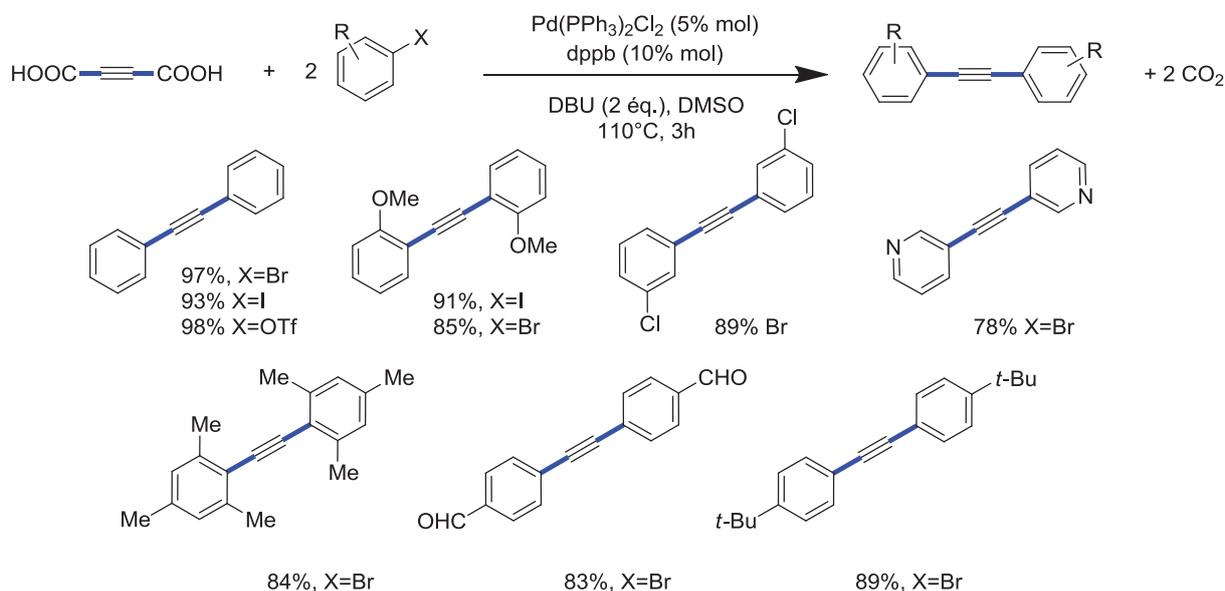


Figure 58: Couplage décarboxylant entre l'acide 2-butynedioïque et différents halogénures d'aryles en présence de palladium

En 2011 Lee *et al.* développent pour la première fois un système permettant la synthèse de diarylalcynes symétriques par couplage décarboxylant dans l'eau sans solvant organique (Figure 59).^[59] Le système catalytique mis au point se compose d'une source de palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) et d'un ligand (TPPMS) tous deux solubles dans l'eau. L'ajout d'agent de

transfert de phase tel que le chlorure octadécyl triméthyl ammonium (OTAC) s'avère indispensable à la réaction. Dans ces conditions, de très bons rendements sont obtenus avec une grande variété de bromures d'aryles. Cependant, le système catalytique ne permet pas d'étendre la réaction aux iodures d'aryles. Les auteurs ont montré qu'il était possible de réaliser ces réactions dans un réacteur micro-ondes en 15 minutes contre 3 à 20 heures par chauffage conventionnel à 100°C.

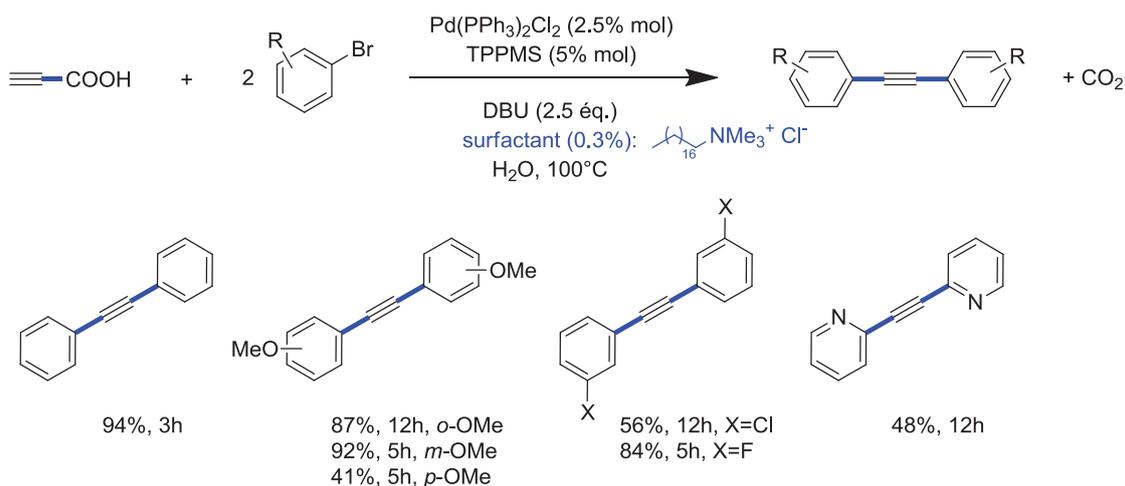


Figure 59: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides propioliques et différents bromures d'aryles en présence de palladium dans l'eau

Récemment, Lee *et al.* développent un réacteur continu micro-fluidique pour la synthèse de diarylalcynes dissymétriques (Figure 60).^[60] Ce système permet de réduire la formation de sous-produits classiquement observés en réacteur batch.

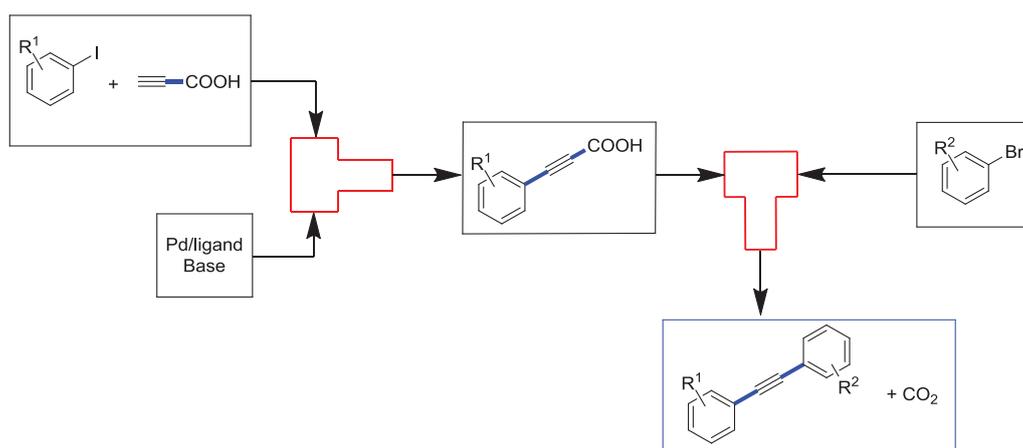


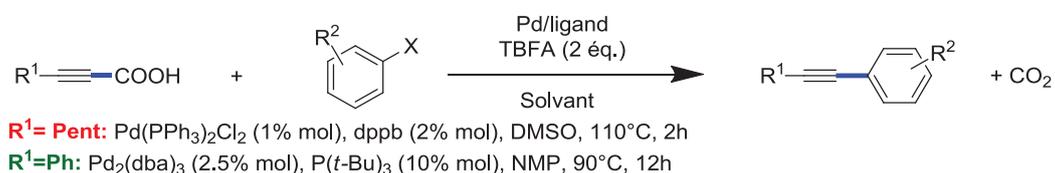
Figure 60: Réacteur continu micro-fluidique pour la synthèse de diarylalcynes asymétriques

Jusqu'à présent nous vous avons présenté différents exemples de couplage entre l'acide propiolique et des halogénures d'aryles pour former une espèce diarylalkyne par réaction

tandem Sonogashira/décarboxylation. Nous allons voir par la suite que ces espèces peuvent aussi être obtenues directement par couplage décarboxylant de l'acide phénylpropiolique avec un halogénure d'aryle.

Lee *et al.* développent une réaction de couplage décarboxylant mettant en jeu des acides 2-octynoïques et des acides phénylpropioliques (Tableau 10).^[61] Une variété de bromures d'aryles ont été couplés avec ces acides afin de synthétiser les alcynes arylés correspondant avec de bons rendements. Dans le cas de l'acide 2-octynoïque, l'utilisation de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 % molaire) et de 1,4-bis(diphénylphosphino)butane (dppb) (2 % molaire) a montré de bons résultats dans le DMSO. Pour les acides phénylpropioliques, l'utilisation de Pd₂(dba)₃ (2,5 % molaire) et de P(*t*-Bu)₃ (10 % molaire) semble plus adapté. Cependant, comme précédemment, les deux systèmes nécessitent l'ajout d'un excès de TBAF (2 équivalents). Ces deux systèmes catalytiques permettent le couplage avec différents bromures et iodures hétéroaromatiques qu'ils portent ou non des substituants de type halogénures, esters ou cétones. Cependant, l'utilisation de chlorure d'aryle ne permet pas d'aboutir à la réaction de couplage.

Tableau 10: Couplage décarboxylant entre les acides 2-octynoïques ou phénylpropioliques avec différents halogénure d'aryles en présence de palladium



Entrée	ArX	Rendement (%)	Entrée	ArX	Rendement (%)
1		96 (X=I) 82 (X=Br) 2 (X=Cl)	6		66 92
2		99 78	7		98 83
3		93 68	8		92 68
4		99 94	9		82 75
5		92 78	10		85 74

Peu de temps après, Lee *et al.* développent un nouveau système catalytique permettant le couplage d'acides phénylpropioliques avec des dérivés triflates d'aryles, bromures de vinyles et triflates de vinyles (Figure 61).^[62]

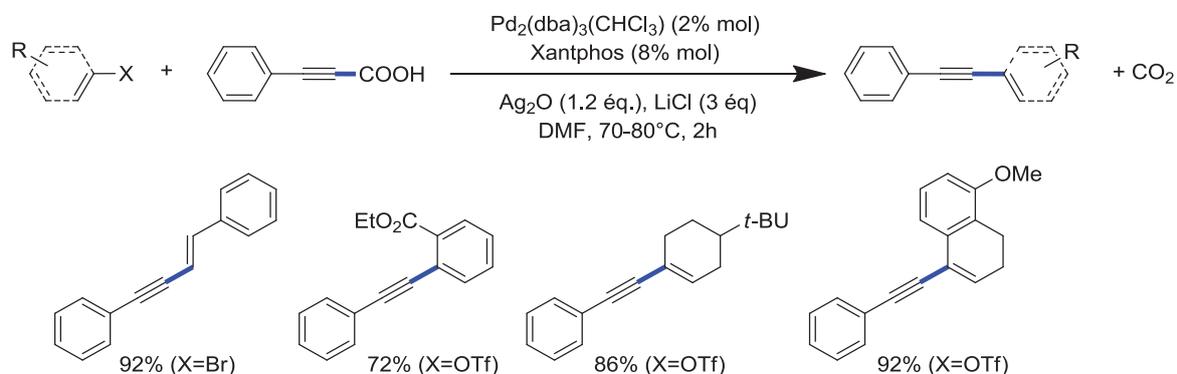


Figure 61: Couplage décarboxylant d'acides phénylpropioliques avec des dérivés triflates d'aryles, bromures de vinyles et triflates de vinyles en présence d'un système palladium/argent

Li *et al.* rapportent pour la première fois l'utilisation de chlorure d'aryle comme partenaire de couplage avec un système catalytique simple composé de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 % molaire), de Cs_2CO_3 (1,2 équivalents) dans le THF à 80°C (Figure 62).^[63] Seulement trois exemples sont présentés : le chlorobenzène et le 4-chloroacétophénone sont couplés avec l'acide phénylpropiolique avec des rendements de 76 % et 75 %, respectivement. Cependant pour le 4-chloroanisole seulement 19 % de rendement est obtenu. Avec le même système catalytique, les auteurs développent le couplage entre différents dérivés d'acides phénylpropioliques avec une large gamme de dérivés chloro-méthylbenzène.

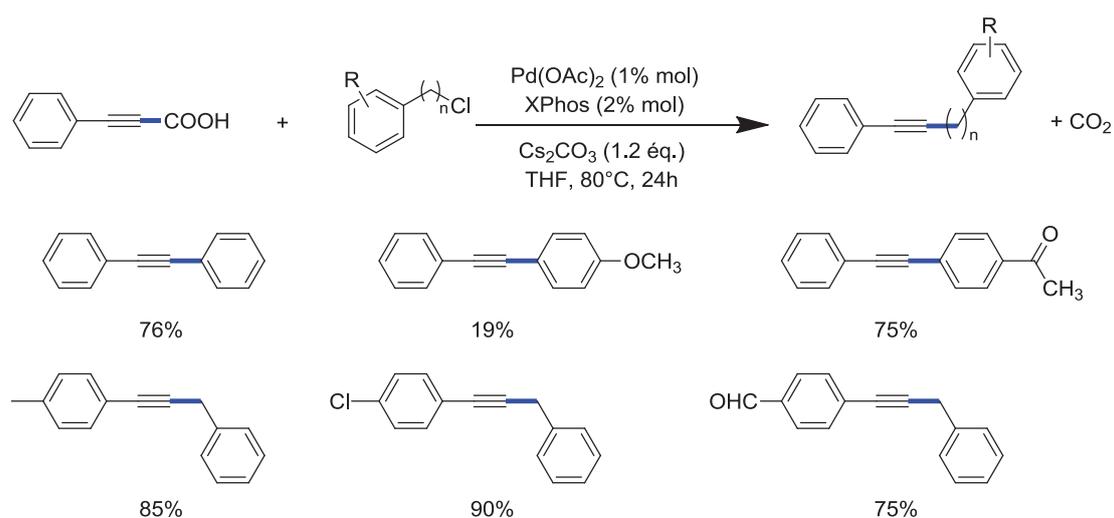


Figure 62: Couplage décarboxylant entre l'acide phénylpropiolique et différents chlorures d'aryles ou Chloro-méthylbenzène en présence de palladium

Très récemment, Wu *et al.* développent un système permettant le couplage avec une large gamme de chlorures d'aryles (Figure 63).^[64] Pour cela ils utilisent un complexe de type palladacycle ferrocénylimine (1 % molaire) en présence de XPhos (4 % molaire) et de K_2CO_3 (2 équivalents) dans un mélange xylène/eau à 120°C et sous air. Les chlorures d'aryles possédant des groupements riches ou pauvres en électrons sont efficacement couplés avec différents dérivés d'acides arylalcyne.

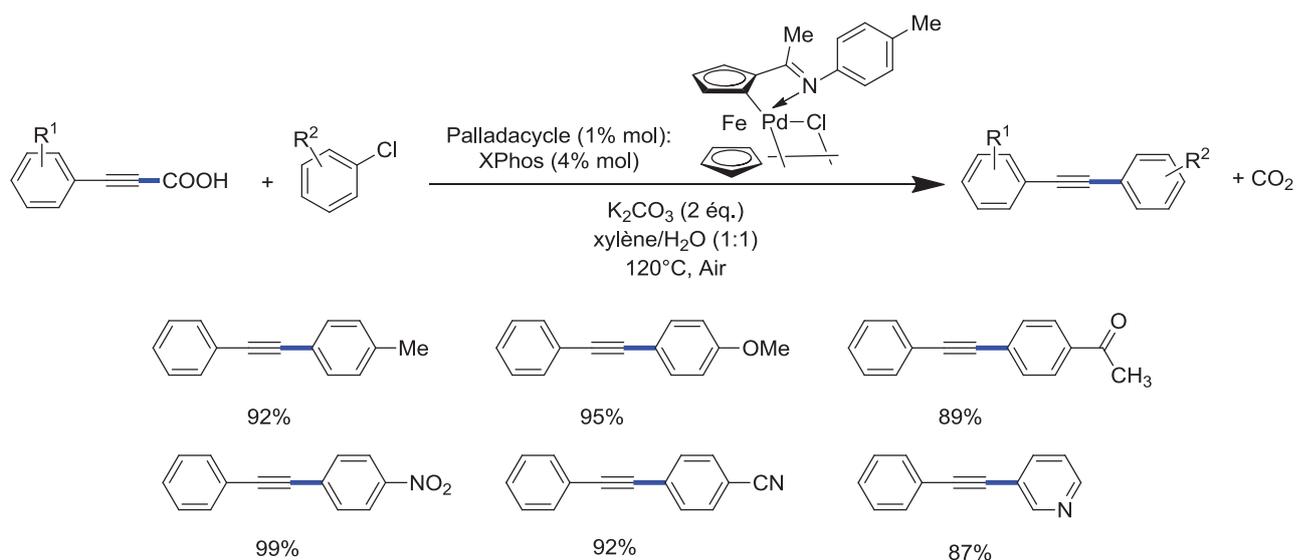


Figure 63: Couplage décarboxylant entre l'acide phénylpropioïque et différents chlorures d'aryles en présence de palladacycle ferrocénylimine

En 2013, Kantam *et al.* développent un système catalytique sans phosphine pour la synthèse d'arylalcyne.^[65] Pour cela ils synthétisent un ligand de type carboxy-amino/carbène qui forme un complexe avec le palladium. L'efficacité de ce complexe pour le couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides phénylpropioïques avec différents bromures d'aryles a ainsi été évaluée (Figure 64). Seulement 0,5 % molaire de palladium est requis. Cependant une température de 140°C est nécessaire afin d'obtenir de bons résultats. Deux exemples montrent que ce système est difficilement applicable aux chlorures d'aryles (**64a2**, **64b2**). En effet, les rendements chutent de moitié lorsque le bromure d'aryle est remplacé par le chlorure d'aryle correspondant.

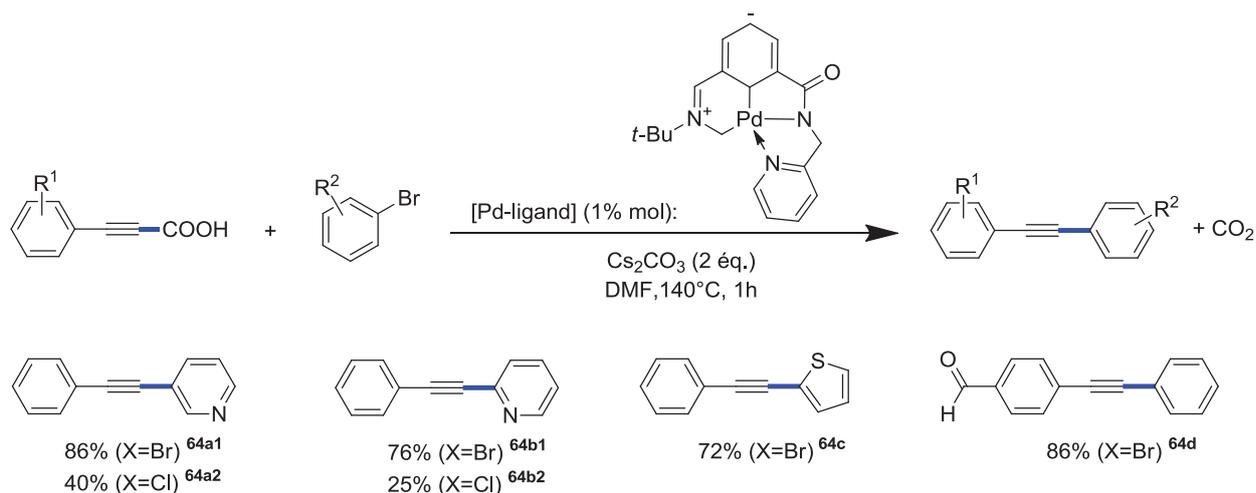


Figure 64: Couplage décarboxylant entre l'acide phénylpropiolique et différents halogénures d'aryles en présence de complexe de palladium carboxy-amino/carbène

Un second système sans phosphine a été développé par Lee et al. qui utilisent un catalyseur hétérogène (Figure 65). Un catalyseur nano-composite de palladium (0) sur des nanotubes de carbone ([Pd-CNT]) est synthétisé à partir de composite MWCNT (« Multi-walled carbon nanotubes ») et de Na₂PdCl₄. Les analyses MET ont montré que ce nano-composite possède des particules d'un diamètre moyen de 2.9 nm avec une distribution de taille de particules étroite. Les analyses ICP ont permis de déterminer la charge en palladium de ce catalyseur qui est de 6,7 % massique. Ce catalyseur montre son efficacité sur les réactions de couplage décarboxylant entre de nombreux dérivés d'acides arylalcyne et différents iodures d'aryles. Le support permet la stabilisation du palladium (0) et permet de s'affranchir de ligand.

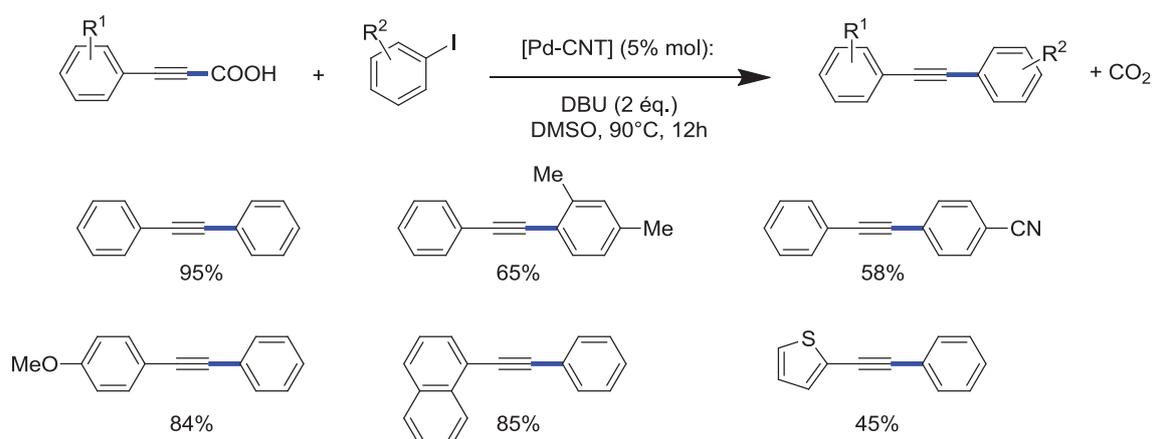


Figure 65: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acide phénylpropiolique et différents bromures d'aryles en présence de nano-composite de palladium

2.1.4.2. Catalyse au cuivre

Xue *et al.* rapportent pour la première fois un système à base de cuivre capable de réaliser un couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides phénylpropyliques et différents halogénures d'aryles (Figure 66).^[66] Le système catalytique composé de CuI (10 % molaire) et de 1,10-phénantroline (10 % molaire) permet d'obtenir de bons résultats en présence d'un excès de Cs₂CO₃. Cependant, une haute température (130°C) est nécessaire. Cette réaction montre une bonne tolérance vis-à-vis de nombreux substituants sur les bromures et iodures d'aryles comme des fonctions alcool, amine, cétone, ester, nitro. Cette réaction a été étendue avec succès à une grande variété d'acides arylalcyne.

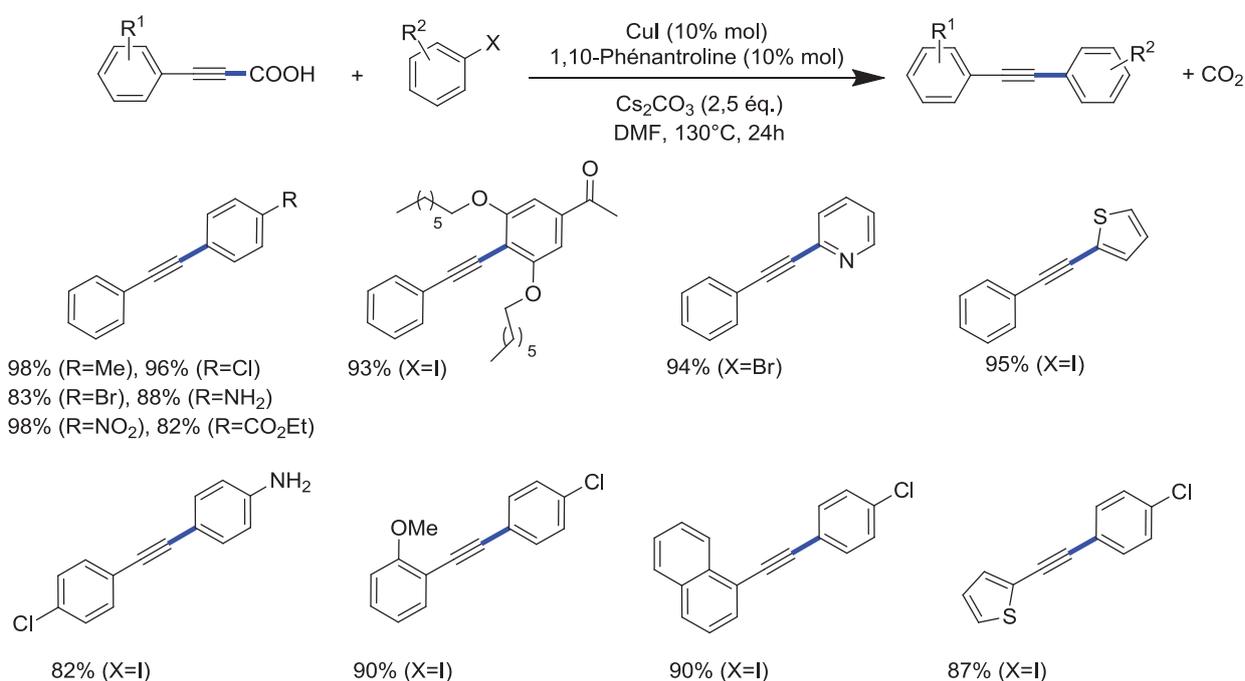


Figure 66: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides phénylpropyliques et différents halogénures d'aryles en présence de cuivre

Xue *et al.* proposent un mécanisme réactionnel où l'halogénure d'aryle donne lieu à une addition oxydante sur le Cu^I pour former un complexe de Cu^{III} (Figure 67). Ce complexe réagit ensuite avec l'acide pour former le produit de couplage désiré.

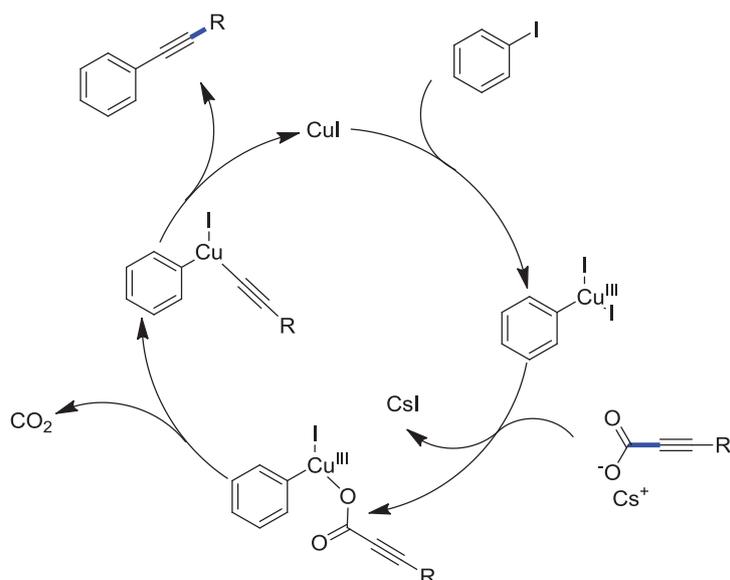


Figure 67: Mécanisme de la réaction de couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides phénylpropioliques et différents halogénures d'aryles en présence de cuivre

Deux ans après Mao *et al.* développent un second système catalytique au cuivre (Figure 68).^[67] L'ajout de nombreux ligands phosphines et amines ont été évalués sur la réaction de couplage entre l'acide phénylpropiolique et le 4-iodoanisole. Le meilleur résultat (99 %) est obtenu en présence de CuI (2 % molaire) et de PPh₃ (4 % molaire) dans le DMSO avec un excès de K₂CO₃. Peu de temps après, la même équipe montre que ce système peut permettre la réalisation du couplage dans l'eau sans solvant organique.^[68] En présence d'iodures d'aryles de bons rendements sont obtenus. Dans le cas des bromures d'aryles qui ne sont pas solubles dans l'eau, l'ajout de bromure de tétrabutyl-ammonium comme agent de transfert de phase et de 2 équivalents de NaI sont nécessaires.

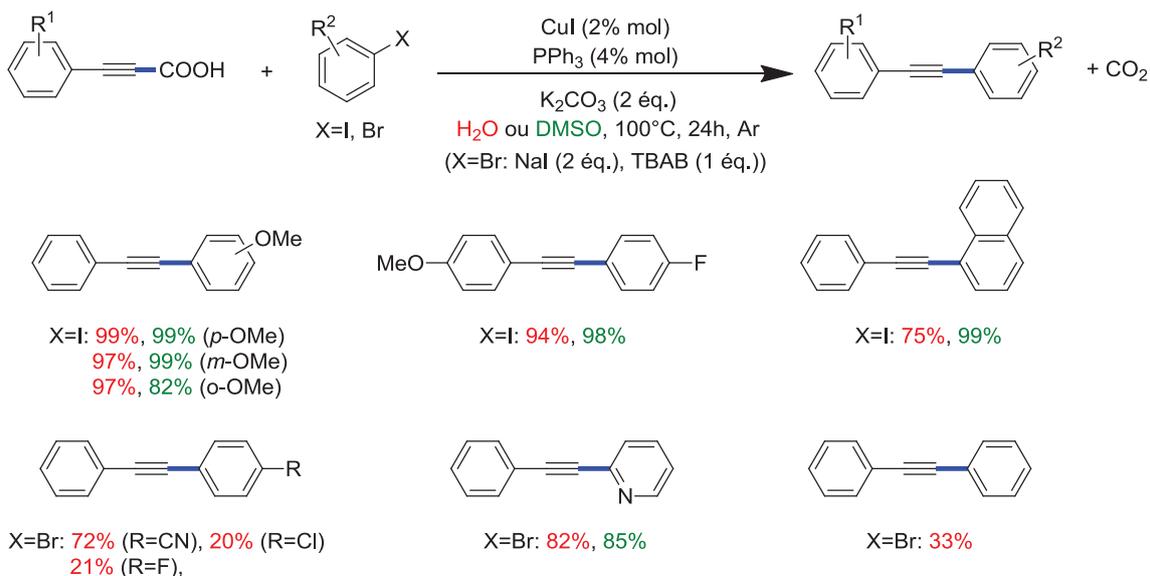


Figure 68: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides phénylpropioliques et différents halogénures d'aryles en présence de cuivre dans l'eau ou dans le DMSO

Mao propose un mécanisme réactionnel où, contrairement à Xue, l'addition de l'halogénure d'aryle sur le cuivre (I) est réalisée avant l'étape de décarboxylation (Figure 69).

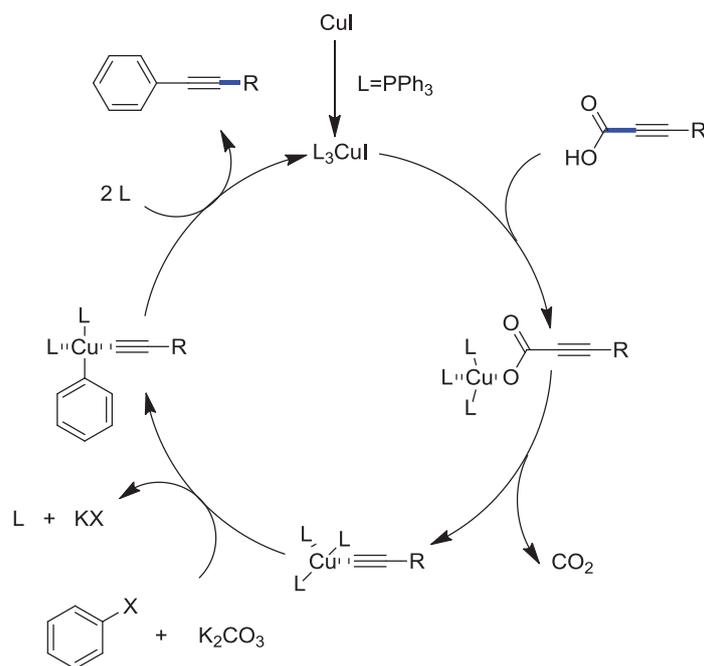


Figure 69: Mécanisme de la réaction de couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides phénylpropioliques et différents halogénures d'aryles en présence de cuivre

Nous avons vu à travers ces différents exemples que la synthèse de biaryle-alcyne était possible via une réaction de couplage décarboxylant catalysée soit au palladium, soit au cuivre. Deux voies de synthèse sont possibles : soit la réaction de l'acide propiolique avec deux halogénures d'aryles par réaction tandem Sonogashira/décarboxylation soit directement

en faisant réagir l'acide phénylpropioïque avec un halogénure d'aryle. Que ce soit en catalyse au palladium ou au cuivre, aucune étude mécanistique détaillée ne nous permet de conclure quant au mécanisme réactionnel de ce type de couplage.

2.1.5. Réaction avec les α -oxocarboxylates de potassium



Figure 70: Couplage décarboxylant entre les α -oxocarboxylates de potassium et les halogénures d'aryles

Goossen *et al.* développent en 2008 la synthèse de cétones aromatiques par couplage décarboxylant entre l' α -oxocarboxylate de potassium et un bromure d'aryle.^[69] Ils utilisent un système bimétallique palladium/cuivre où l' α -oxocarboxylate de potassium est converti en espèce acyle-cuivre par décarboxylation par le cuivre, puis arylé avec le bromure d'aryle par le palladium (Figure 71). Cette transformation est particulièrement intéressante car elle implique le couplage entre un acyle anionique avec un carbone électrophile alors que classiquement la synthèse de cétones fait intervenir un acyle cationique qui est couplé avec un carbone nucléophile.

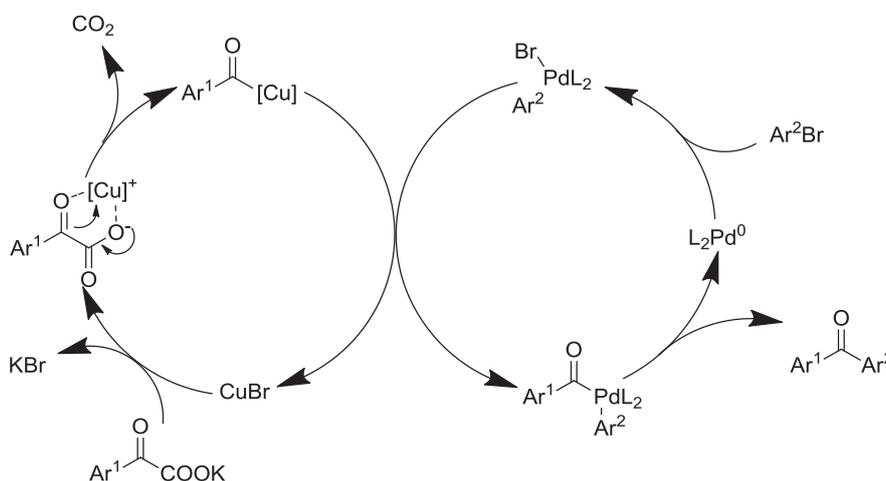


Figure 71: Mécanisme de la réaction de couplage décarboxylant entre l' α -oxocarboxylate de potassium et un bromure d'aryle

Le système a été adapté avec succès au couplage entre différents α -oxocarboxylates de potassium et différents bromures d'aryles en utilisant $\text{Pd}(\text{F}_6\text{-acac})_2$ (1 % molaire), CuBr (15 % molaire), $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (2 % molaire), et 1,10-phénantroline (15 % molaire) dans un mélange NMP/quinoline à 170°C pendant 16h.

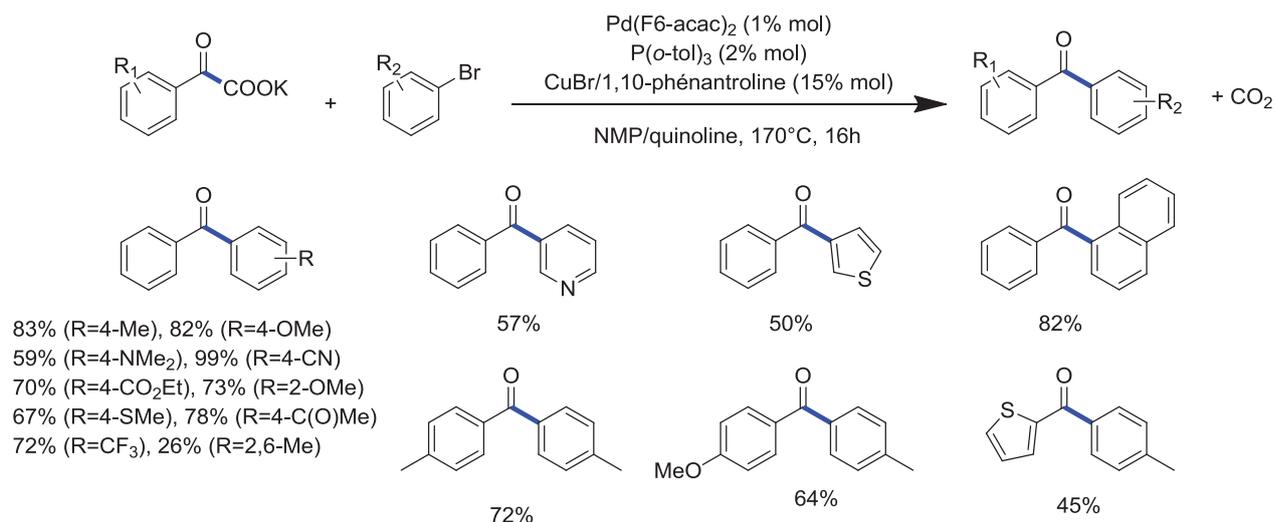


Figure 72: Couplage entre différents α -oxocarboxylates de potassium et différents bromures d'aryles en présence d'un système palladium/cuivre

En se basant sur ces résultats, Goossen *et al.* développent la synthèse d'azométhines en ajoutant une amine primaire au système précédemment développé (Figure 73).^[70] Un α -iminocarboxylate de potassium est généré in-situ par réaction entre l' α -oxocarboxylate de potassium et l'amine primaire puis décarboxylé par le catalyseur au cuivre pour former une espèce imidoyle-cuivre. Ce dernier subit ensuite une arylation avec un bromure d'aryle par le palladium. L'avantage de cette réaction est que l'intermédiaire α -iminocarboxylate est très facilement décarboxylable et permet donc d'abaisser la température de la réaction à 100°C. Les auteurs ont couplé avec succès différents phényloxoacétates et cyclohexylamines avec une grande variété de bromures d'aryles riches ou pauvres en électrons contenant différents groupements fonctionnels comme par exemple les thioéthers, les halogènes, les groupements nitros ou esters.

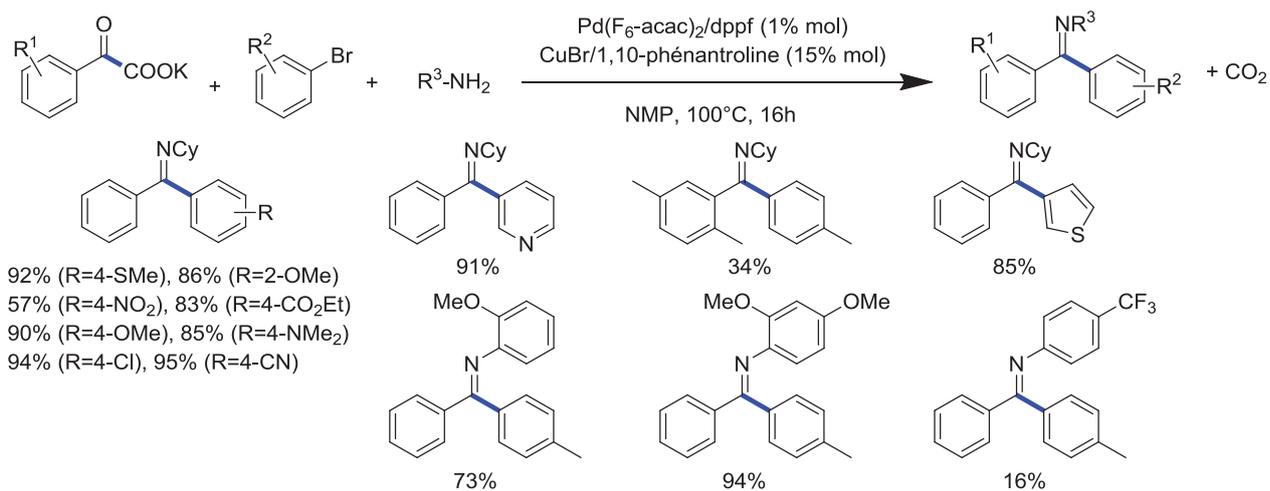


Figure 73: Synthèse d'azométhines par couplage entre différents phényloxacétates et cyclohexylamines et différents bromures d'aryles

Ces différents travaux nous montrent que la synthèse de diphenylcétone peut être réalisée par couplage décarboxylant d'un α -oxocarboxylate de potassium avec un halogénure d'aryle. Dans ce cas, un système bimétallique est nécessaire : le cuivre pour permettre la décarboxylation du carboxylate et le palladium pour réaliser le couplage avec l'halogénure d'aryle. Goossen *et al.* montrent qu'en ajoutant une amine primaire au système la synthèse d'azométhines peut aussi être réalisée. La décarboxylation de ce type de dérivé d'acide α -oxocarboxyle est facilement réalisable ce qui permet, dans ces cas-là, d'avoir un couplage décarboxylant applicable à une grande variété de substrats.

2.1.6. Réaction avec les acides $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-COOH}$

Dans cette nouvelle partie, nous allons nous consacrer à l'étude des couplages décarboxylants d'un autre type d'acides, ceux liés à un carbone par une liaison de type sp^3 (Figure 74).



Figure 74: Couplage décarboxylant entre un acide $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-COOH}$ et un halogénure d'aryle

En 2010, Liu *et al.* ont développé un couplage décarboxylant catalysé au palladium entre des dérivés 2-(2-pyridyl)acétate de potassium et différents halogénures et triflates d'aryles (Figure 75).^[71] Une série de sels de palladium et de ligands de type phosphines ont été évalués. Les conditions optimales sont obtenues en présence de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, de XantPhos dans le diglyme à 150°C pendant 24h. Lorsque le dérivé 2-(2-pyridyl)acétate est remplacé par un dérivé 2-(3-

pyridyl)acétate, un dérivé 2-(4-pyridyl)acétate ou par un dérivé 2-phénylacétate, le produit de couplage décarboxylant n'est pas obtenu. Ces observations sont confirmées par une étude théorique qui montre que l'atome d'azote en position 2 est coordonné au Pd^{II} et abaisse la barrière énergétique de l'étape de décarboxylation. Cette réaction a pu être étendue au benzooxazol-2-yl-acétate et benzothiazol-2-yl acétate de sodium.

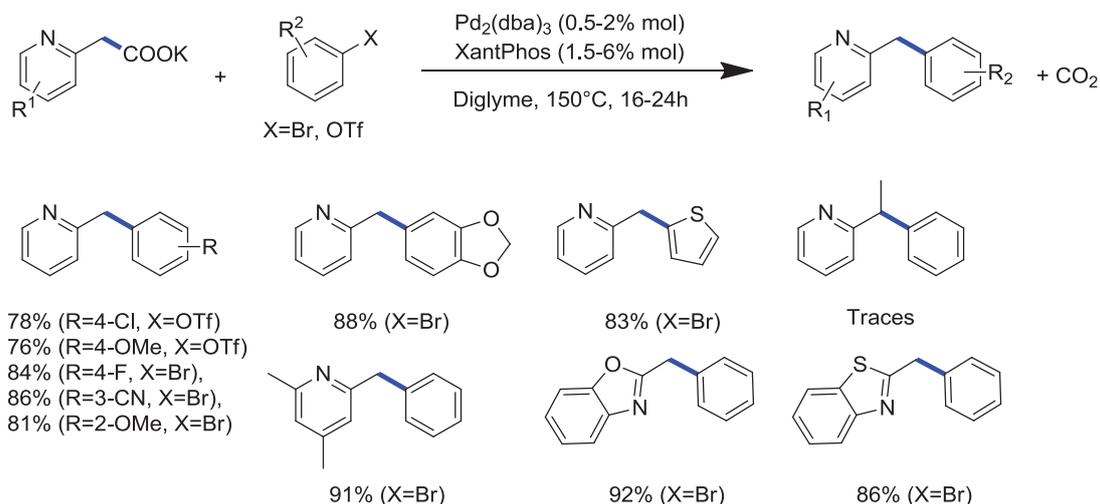


Figure 75: Couplage décarboxylant entre des dérivés 2-(2-pyridyl)acétate de potassium et différents halogénures et triflates d'aryles en présence de palladium

Les mêmes auteurs étendent la réaction aux dérivés nitrophénylacétates de potassium (Figure 76).^[72] Les dérivés 2-nitrophényl et 4-nitrophényl acétate sont couplés avec succès à une large gamme de bromures et chlorures d'aryles pauvres ou riches en électrons. Les substituants alkyles et benzyles en alpha de l'acide sont aussi tolérés. Cependant les dérivés 3-nitrophényl acétates sont inactifs pour cette réaction.

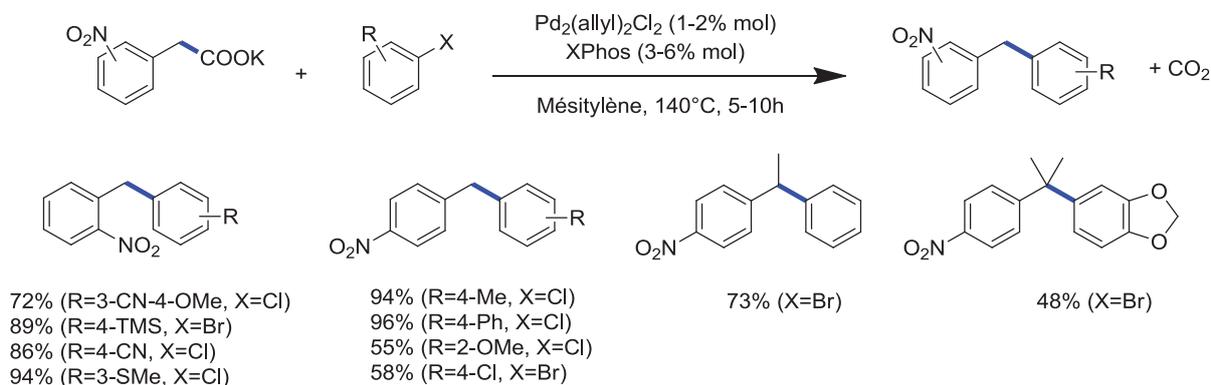


Figure 76: Couplage décarboxylant entre des dérivés nitrophénylacétates de potassium et différents halogénures d'aryles en présence de palladium

En 2013 Zhu *et al.* appliquent cette réaction à la synthèse totale de la goniomitine (Figure 77).^[73] La réaction de couplage décarboxylant est réalisée entre un dérivé 2-nitrophényl acétate de potassium et un dérivé triflate en présence de $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{allyl})_2$ (2 % molaire), de XPhos (6 % molaire) dans le DMF.

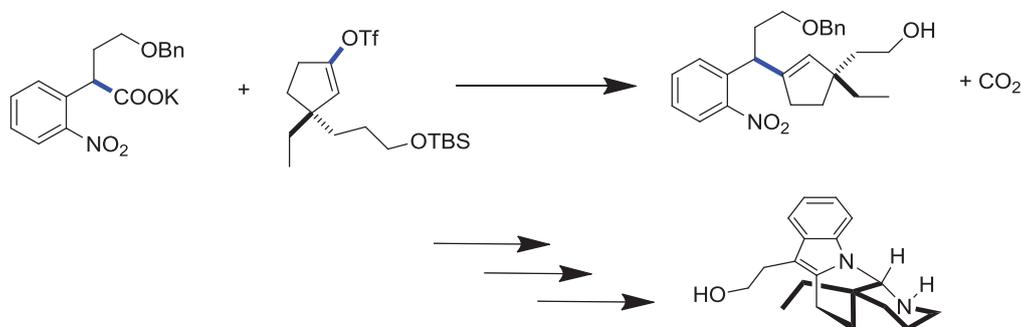


Figure 77: Synthèse totale de la goniomitin

La réaction de couplage décarboxylant a été utilisée pour la synthèse de nitril-méthylbenzènes.^[74] Liu *et al.* développent un système catalytique monométallique de palladium pour le couplage de sels cyanoacétates avec différents halogénures d'aryles (Figure 78). L'utilisation de 2 % molaire de $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{allyl})_2$, de 6 % molaire de SPhos dans le mésitylène à 140°C permet d'obtenir une bonne sélectivité en produit mono arylé. Le système est applicable sur une large variété de sels cyanoacétates. L'utilisation de sels cyanoacétates tertiaires et quaternaires est aussi possible en remplaçant la SPhos par la XantPhos. Ces résultats sont confirmés par les travaux de Kwong *et al.* qui publient en même temps, une étude similaire.^[75]

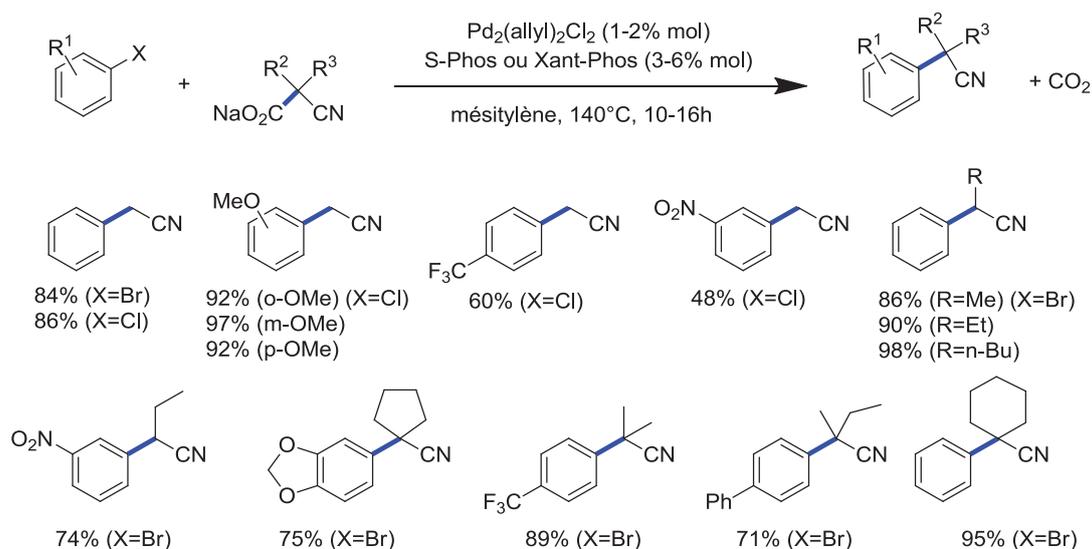


Figure 78: Couplage décarboxylant de sels cyanoacétates avec différents halogénures d'aryles en présence de palladium

En 2012, Xu *et al.* développent une réaction du même type pour la synthèse d'ester-méthylbenzènes.^[76] Les auteurs ont étudié dans un premier temps la réaction de couplage entre l'éthylmalonate de potassium et le bromobenzène catalysée au palladium. L'influence d'une série de sels de palladium et de différentes phosphines a été étudiée. Les meilleurs résultats sont obtenus en présence de Pd₂Cl₂(allyl)₂ et de BINAP. L'ajout de DMAP comme additif augmente considérablement le rendement réactionnel. L'étendue du champ d'applications de la réaction sur différents halogénures d'aryles a ensuite été étudiée (Figure 79). De très bons résultats sont obtenus pour une variété de bromures et chlorures d'aryle possédant des groupements riches ou pauvres en électrons ainsi que pour ceux possédant des groupements de type thioéther, éther, tosyloxy, nitrile, amine ou nitro. Dans le cas des chlorures d'aryles déficients en électrons, l'utilisation de RuPhos est préférable. Les halogénures d'hétérocycles comme les thiophènes ou les pyridines montrent aussi de bons résultats. La réaction peut être facilement étendue aux dérivés alkylmalonates. Les auteurs ont tenté d'appliquer la réaction aux éthylmalonates possédant des groupements alkyles en α en utilisant une phosphine plus adaptée, la XantPhos, mais dans la plupart des cas les rendements n'excèdent pas 60 %.

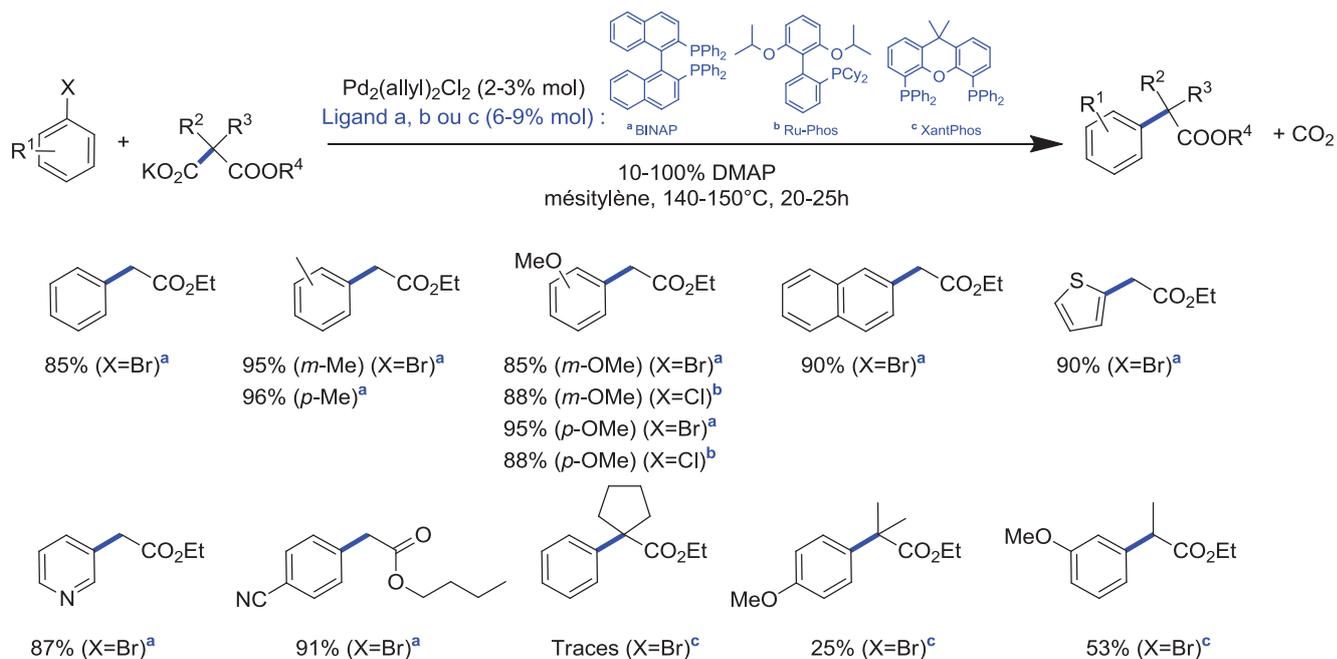


Figure 79: Couplage décarboxylant entre des dérivés alkylmalonates et différents halogénures d'aryles en présence de palladium

Nous avons vu dans cette partie que les acides C_{sp^3} -COOH peuvent être couplés par couplage décarboxylant avec des halogénures d'aryles en présence d'un catalyseur à base de palladium. Cependant, les études montrent que la nature de l'acide joue un rôle important sur la réaction. Dans ces travaux, seuls les dérivés 2,2-pyridyl- et phénylacétates de potassium *ortho* ou *para* substitués par des groupements nitros sont couplés avec succès avec différents halogénures d'aryles pour former les dérivés phénylméthylbenzènes correspondants. Ce type de réaction peut aussi permettre la synthèse de dérivés ester-méthylbenzènes et de dérivés nitrile-méthylbenzènes en couplant respectivement des dérivés malonates ou des dérivés cyanoacétates avec des halogénures d'aryles.

2.2. Couplage de Suzuki décarboxylant

Dans cette partie sont traités les couplages décarboxylants des dérivés d'acides benzoïques, α -oxocarboxyliques, benzoylacryliques et arylalcynes avec des acides ou des esters boroniques. Cette réaction s'apparente à une réaction de Suzuki d'où le nom de couplage de Suzuki décarboxylant.

2.2.1. Réaction avec les dérivés d'acides benzoïques

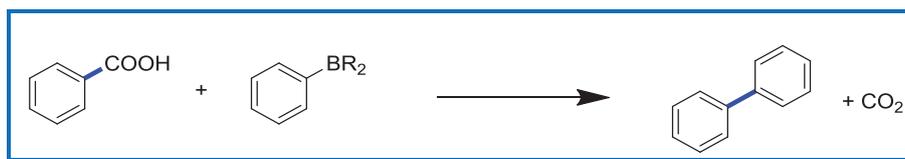


Figure 80: Couplage de Suzuki décarboxylant : réaction avec les dérivés d'acides benzoïques

En 2011 Liu *et al.* découvrent le premier couplage décarboxylant entre un dérivé d'acide benzoïque et un ester boronique catalysé au palladium.^[77] La réaction est réalisée en présence de Pd(TFA)₂ (20 % molaire) dans le DMSO à 120°C. L'ajout de 3 équivalents de carbonate d'argent est nécessaire afin de réoxyder le palladium (0) en palladium (II) au cours de la réaction. Ce protocole est compatible avec une grande variété de substituants sur l'ester arylboronique. Il se limite cependant aux dérivés d'acides benzoïques polyfluoré ou possédant un groupement méthoxy en *ortho* de l'acide.

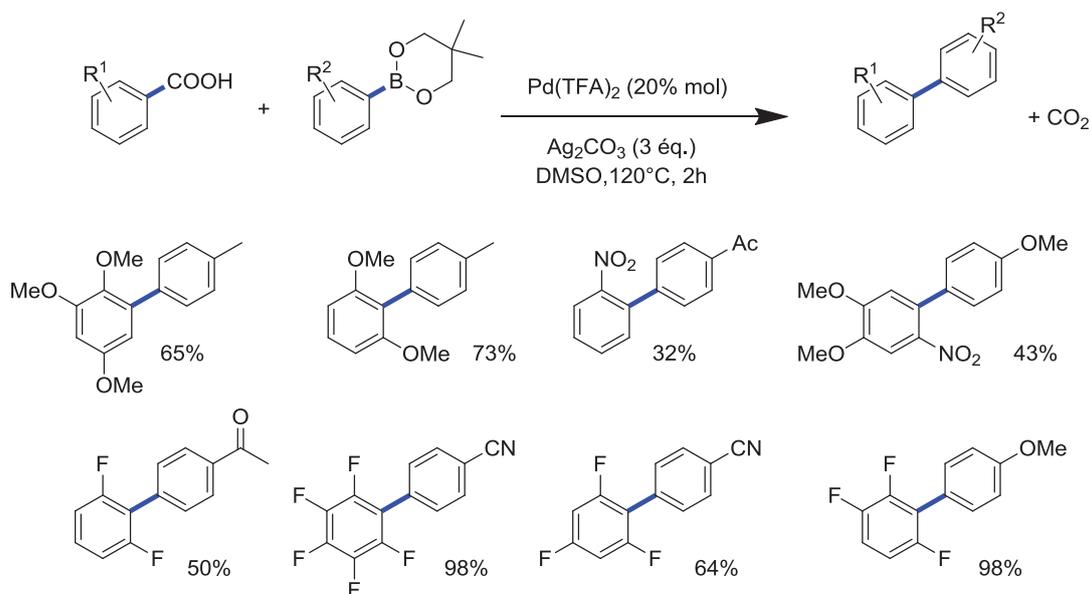


Figure 81: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et différents esters arylboroniques en présence d'un système palladium/argent

Plus récemment, Xie *et al.* publient une étude similaire sur le couplage entre des dérivés d'acides benzoïques et des acides arylboroniques.^[78] L'ajout de PPh₃ permet de réduire la charge en palladium à 10 % molaire. Cependant un excès d'Ag₂CO₃ est toujours utilisé. Il en est de même en ce qui concerne les limites du système. Seuls les dérivés d'acides benzoïques possédant des substituants méthoxy et nitro en *ortho* de l'acide ou les dérivés d'acides benzoïques polyfluorés peuvent être couplés avec de bons rendements aux acides arylboroniques.

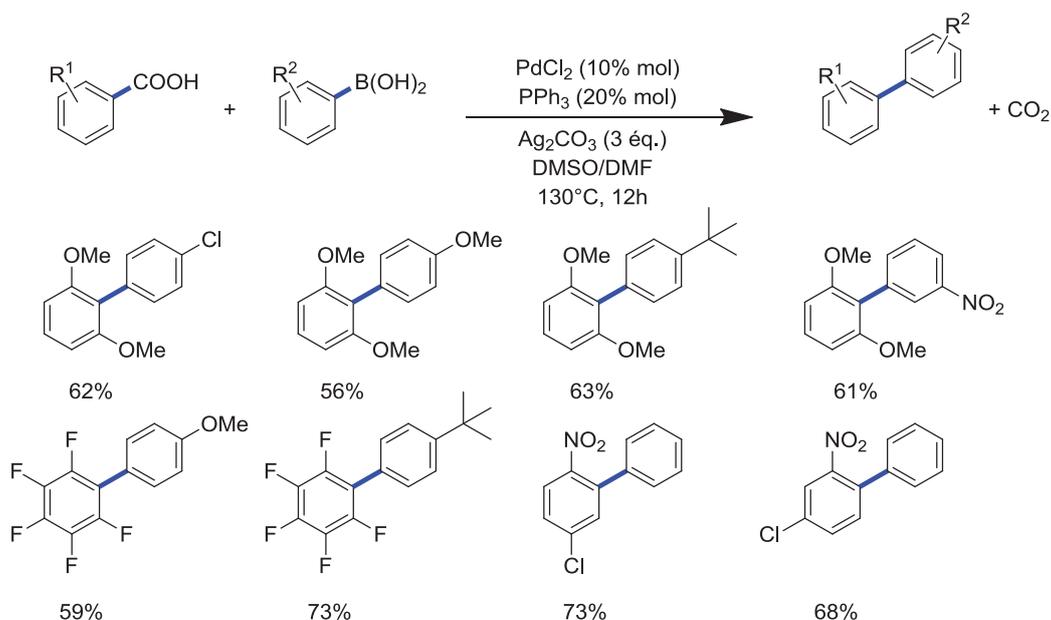


Figure 82: couplage entre des dérivés d'acides benzoïques et des acides arylboroniques en présence d'un système palladium/argent

2.2.2. Réaction avec les acides α -oxocarboxyliques

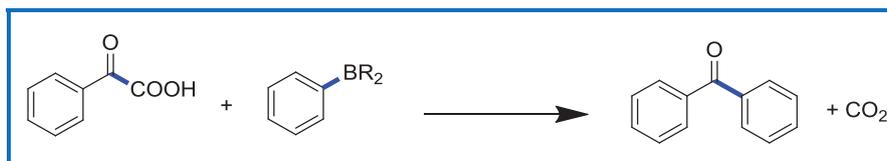


Figure 83: Couplage de Suzuki décarboxylant : réaction avec les acides α -oxocarboxyliques

En 2011, Ge *et al.* rapportent la synthèse de cétones arylées par couplage décarboxylant entre l'acide α -oxocarboxylique et le trifluoro-arylborate de potassium à température ambiante (Figure 84).^[79] De bons résultats sont obtenus en présence de 2,5 % molaire de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et de 2 équivalents de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ dans un mélange DMSO/eau. Les auteurs montrent qu'il est aussi possible de partir de l'acide arylboronique en ajoutant au système KHF_2 et du méthanol pour former le trifluoro-arylborate de potassium *in-situ*. La réaction est compatible avec un grand nombre de substituants qu'ils soient portés par le dérivé d'acide benzoïque ou par l'agent de couplage au bore.

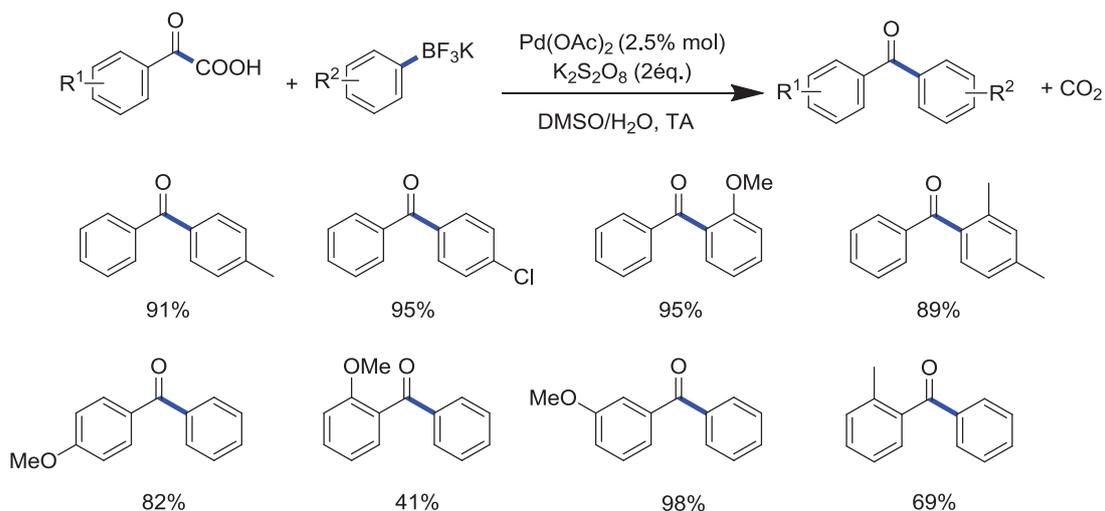


Figure 84: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides α -oxocarboxyliques et différents trifluoro-arylborate de potassium

2.2.3. Réaction avec les acides benzoyl-acryliques

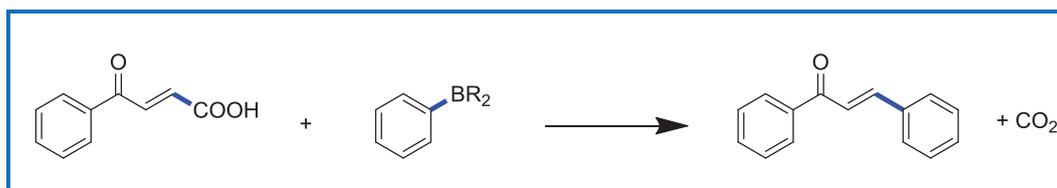


Figure 85: Couplage de Suzuki décarboxylant : réaction avec les acides benzoyl-acryliques

Miura *et al.* publient en 2013 la synthèse de chalcones par couplage de Suzuki décarboxylant catalysée au palladium (Figure 86).^[55] Le couplage entre l'acide 3-benzoyl-acrylique et différents acides arylboroniques substitués en position 4 est réalisé avec succès en présence de 5 % molaire de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de 4 équivalents de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et de K_2CO_3 dans le DMF à 120°C . Il y a un effet stérique néfaste des groupements portés en position 2 par l'acide arylboronique avec une chute de rendement non négligeable : par exemple, dans le cas des substituants méthoxy, le rendement passe de 89 % en *para*, à 63 % en *mé*ta, puis à 12 % en *ortho*.

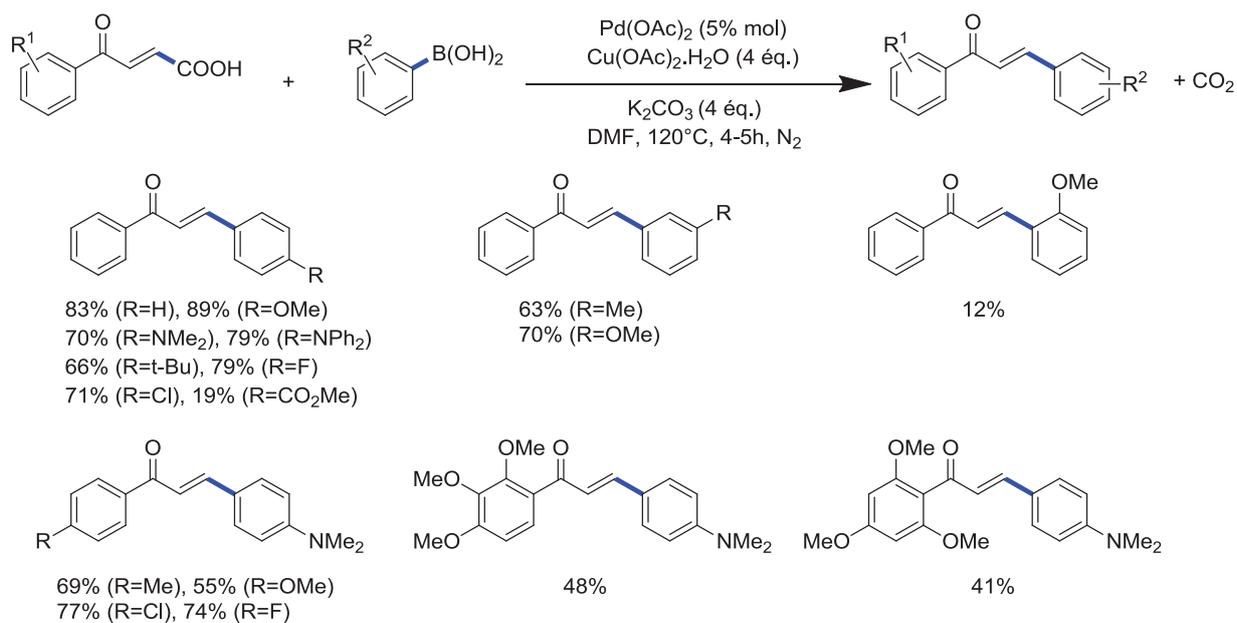


Figure 86: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acide 3-benzoyl-acrylique et différents acides arylboroniques

2.2.4. Réaction avec les acides arylalcyne

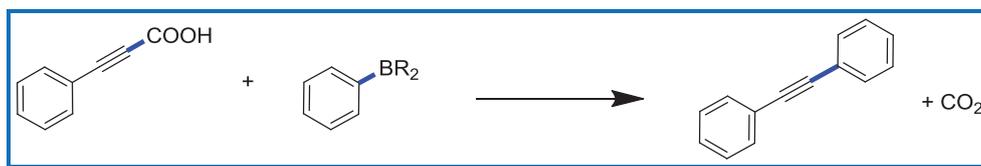


Figure 87: Couplage de Suzuki décarboxylant : réaction avec les acides arylalcyne

En 2010, Loh *et al.* rapportent le premier couplage entre l'acide arylalcyne et l'acide arylboronique pour la synthèse de 1,2-diarylacétynes catalysée au palladium (Figure 88).^[80] Le couplage est réalisé en présence de Pd(OAc)₂ (1 % molaire) dans le dichlorométhane à température ambiante. L'ajout d'un équivalent d'Ag₂O en tant qu'oxydant est indispensable à la réaction. Un excès de KOAc et la présence de tamis moléculaire dans le milieu réactionnel permettent de former le carboxylate aryle-alcyne de potassium *in-situ* et de capter l'eau formée pour faciliter l'étape de protodécarboxylation et limiter la formation de sous-produits.

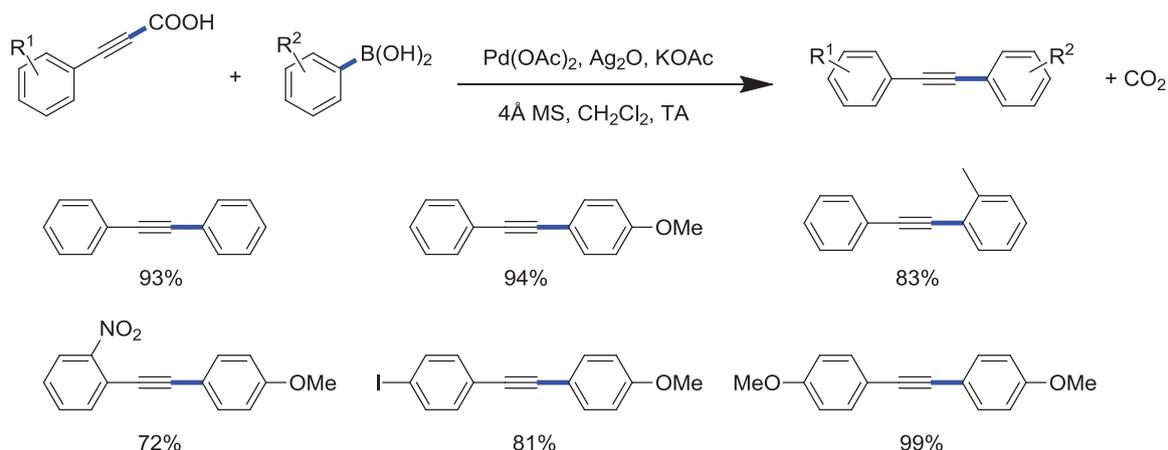


Figure 88: Couplage décarboxylant entre les dérivés d'acides arylalcynes et différents acides arylboroniques

En 2012 Lee *et al.* développent une réaction similaire en utilisant un complexe de palladium hydroxysalène (89a) (Figure 89).^[81] Il s'agit du premier exemple où un complexe de ce type montre une activité pour une réaction de couplage. Comme précédemment, la réaction est réalisée en présence d'un excès d' Ag_2O et de KOAc dans le dichlorométhane à température ambiante. De bons résultats sont obtenus sur une large gamme de substrats. L'effet stérique de groupement en *ortho* porté par l'acide arylboronique montre un effet néfaste sur la réaction.

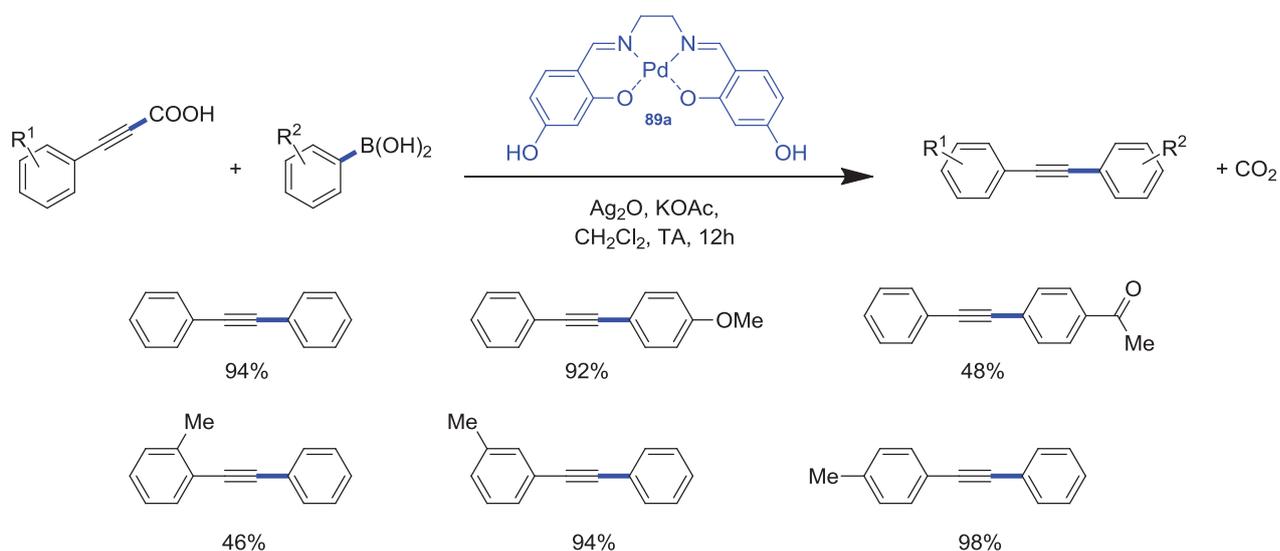


Figure 89: Couplage décarboxylant entre les dérivés d'acides arylalcynes et différents acides arylboroniques en présence du complexe de palladium hydroxysalén

Le couplage de Suzuki décarboxylant a très vite montré ses limites avec les acides benzoïques. En effet, seuls les acides *ortho*-substitués par des groupements méthoxy- ou nitro- et les acides polyfluorés peuvent être couplés avec des acides ou des esters boroniques pour synthétiser des biaryles. En réponse à ces observations, la communauté scientifique s'est

orientée sur l'utilisation d'acides beaucoup plus facilement décarboxylables comme les acides α -oxocarboxyliques pour la synthèse de cétones arylées, les acides benzoyle-acryliques pour la synthèse de chalcones ou encore les acides aryle-alcynes pour la synthèse de diaryle-alcynes. Dans ces cas, aucune limitation sur l'acide n'est observée. Seul le partenaire boronique ne doit pas être *ortho*-substitué car un encombrement stérique trop important défavorise la réaction. Dans tous les systèmes catalytiques mis au point pour le couplage de Suzuki décarboxylant, un large excès d'oxydant est utilisé afin de permettre la réoxydation du palladium (0) en palladium (II).

2.3. Couplage croisé décarboxylant déshydrogénant

Récemment, de nombreux groupes se sont penchés sur l'étude des couplages croisés décarboxylant déshydrogénant. Dans cette partie, trois types de couplage sont rapportés : le couplage décarboxylant avec arylation par activation C-H ; le couplage dit de Heck décarboxylant où un acide aromatique est couplé avec un dérivé du styrène ; et le couplage entre un acide aromatique et un alcyne terminal.

2.3.1. Arylation par activation C-H décarboxylante



Figure 90: Couplage par activation C-H décarboxylante

En 2008, Crabtree *et al.* publient le premier protocole d'arylation par activation C-H décarboxylante (Figure 91).^[82] Les auteurs ont réussi à faire réagir avec succès l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque avec quatre arènes différents portant un groupe orienteur. La réaction s'effectue en 5 minutes en utilisant du palladium(II)acétate (10 % molaire), de la *t*-BuXPhos (20 % en moles) et du carbonate d'argent en excès dans le DMSO dans un réacteur micro-ondes à 200°C. Les auteurs soulignent que le principal inconvénient de cette transformation provient de la protodécarboxylation de l'acide benzoïque qui conduit à la formation d'une quantités importantes de 1,3-diméthoxybenzène. L'ajout de tamis moléculaire dans le milieu réactionnel permet de limiter dans une faible mesure cette formation. Bien que de faibles rendements soient obtenus sur un éventail de substrats relativement limité, cette méthodologie illustre la possibilité de combiner l'activation C-H au couplage décarboxylant, deux des modes de formation de liaison C-C les plus écologiques.

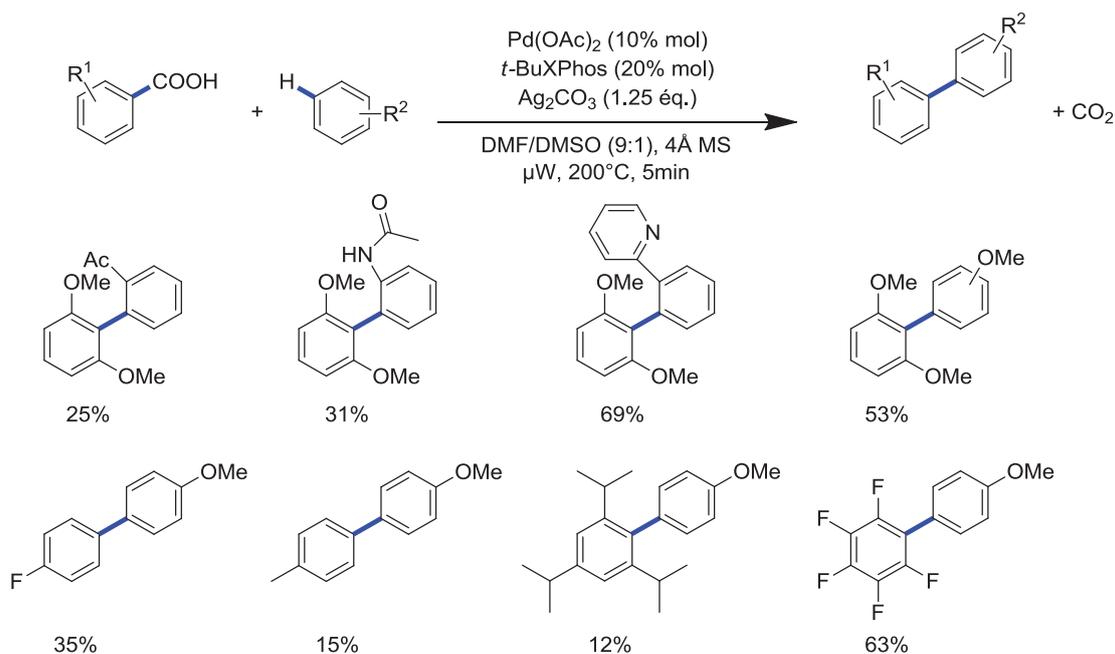


Figure 91: Couplage par activation C-H décarboxylante entre des dérivés d'acides benzoïques et différents dérivés du benzène

Dans ce rapport, les auteurs décrivent également un exemple d'arylation par activation C-H décarboxylante intramoléculaire en utilisant l'acide 2-phénoxybenzoïque (Figure 92). De même que pour la version intermoléculaire, le produit de protodécarboxylation semble également être le sous-produit principal.

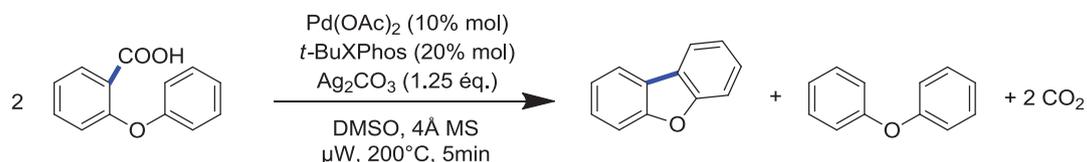


Figure 92: Couplage par activation C-H décarboxylante intramoléculaire

Glorius *et al.* rapportent en 2009 une arylation par activation C-H décarboxylante intramoléculaire plus générale en partant comme précédemment de l'acide 2-phénoxybenzoïque pour la synthèse de dérivés de dibenzofuranes (Figure 93).^[83] La réaction exige toutefois une charge plus élevée de Pd(TFA)₂ (15 % molaire) et la présence de 3 équivalents de carbonate d'argent pour donner de bons rendements. Contrairement à la méthode de Crabtree, cette méthode réduit de façon considérable la formation de sous-produits de protodécarboxylation (jusqu'à un ratio de 24:1 par rapport au produit).

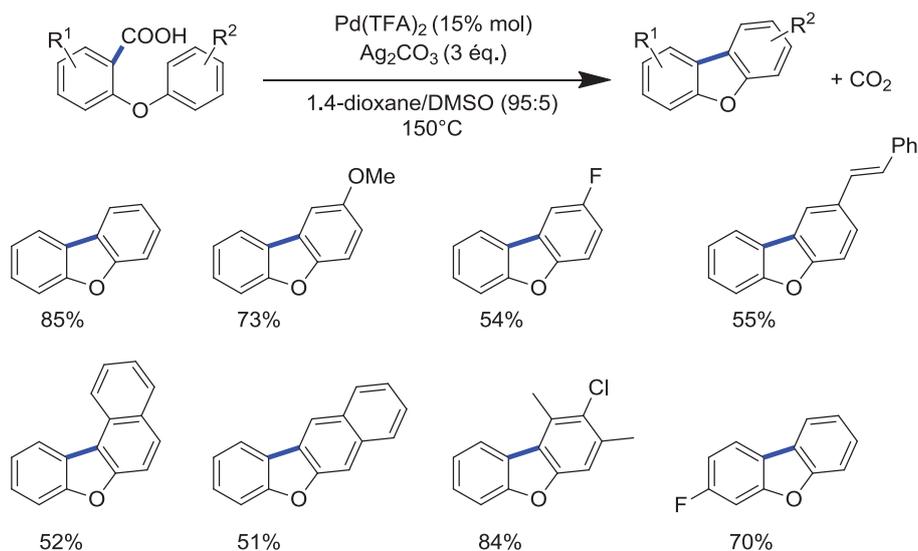


Figure 93: Couplage par activation C-H décarboxylante intramoléculaire

Les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel où le palladium (II) ou l'argent (I) est responsable de l'étape de décarboxylation (Figure 94). Après la formation d'une espèce aryle-palladium (**94a**), il y a activation C-H (via l'état de transition **94b**) suivie d'une élimination réductrice qui permettrait la cyclisation et la formation du produit. Comme dans les exemples précédents, l'argent (I) réoxyde le palladium (0) en palladium (II) pour fermer le cycle.

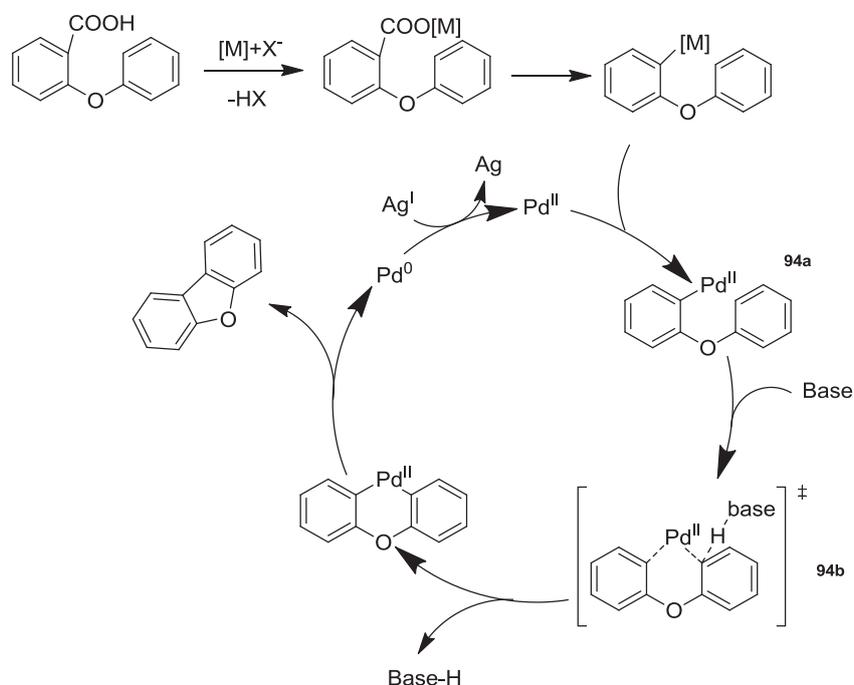


Figure 94: Mécanisme du couplage par activation C-H décarboxylante intramoléculaire

Plus tard, d'autres études portant sur l'activation C-H décarboxylante entre des dérivés d'acides benzoïques et différents aromatiques ont vu le jour. Toutes ces réactions font appel à des systèmes catalytiques au palladium allié à un excès de carbonate d'argent.

Larrosa *et al.* publient en 2009 la première arylation intermoléculaire d'indole par activation C-H décarboxylante d'acides benzoïques (Figure 95).^[84] Dans cet article, des indoles possédant un groupement protecteur de type pivaloyle sont couplés avec succès en position C3 avec des acides benzoïques possédant des groupements électro-donneurs comme les fluoro-, les chloro- ou les nitro- en position *ortho*. Le système catalytique composé de Pd(MeCN)₂Cl₂ et 3 équivalents d'Ag₂CO₃ dans un mélange DMF/DMSO permet d'obtenir de bons rendements et une très bonne régiosélectivité puisque le ratio d'arylation en position C3/C2 et de 99/1. Cependant, une quantité catalytique importante de palladium est nécessaire (20 % molaire).

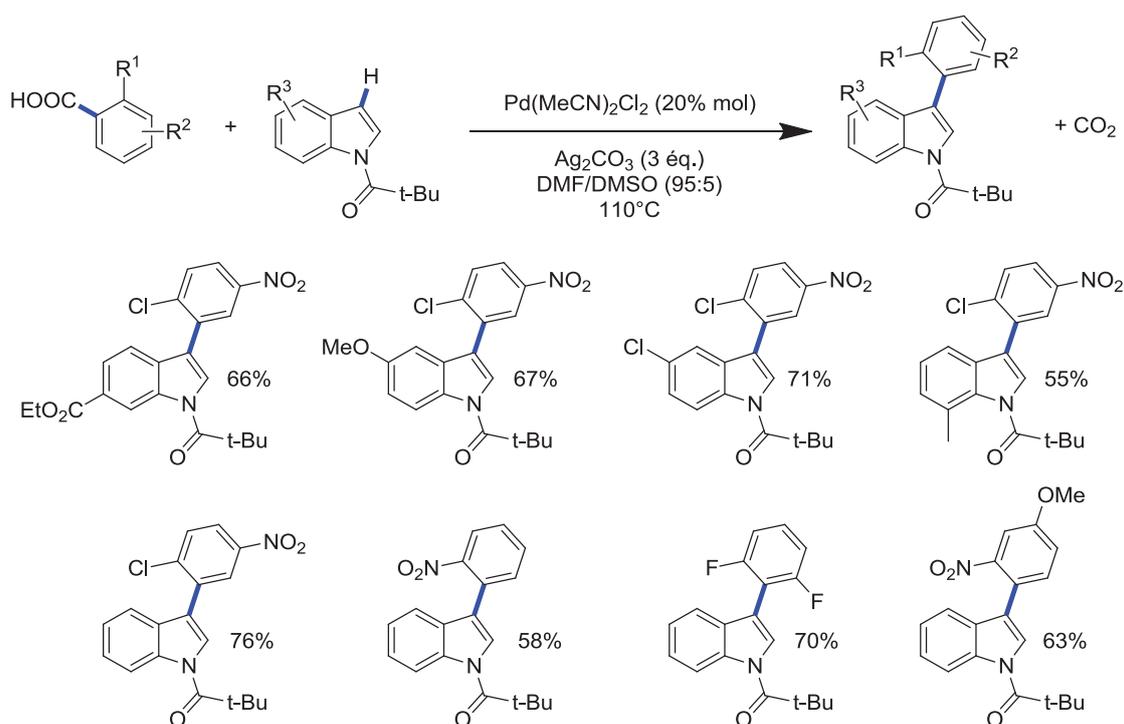
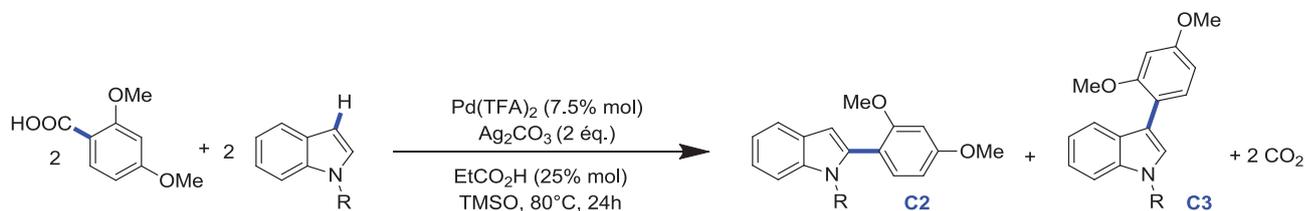


Figure 95: Arylation intermoléculaire d'indole par activation C-H décarboxylante d'acides benzoïques

En 2010, Su *et al.* publient une étude complémentaire à celle de Larrosa.^[85] Les auteurs ont développé une méthodologie permettant l'arylation d'indole de façon sélective en position C2 ou C3 (Tableau 11). Ils montrent que l'addition de TMSO et d'acide acétique permet de favoriser la réaction. L'effet de la nature du substituant porté par l'azote a été étudié. Les groupements protecteurs acétyles (Ac) et pivaloyles (Piv) permettent une bonne réactivité (Tableau 11, entrées 4 et 1). Le groupement tosyle (Ts) est toléré (Tableau 11, entrée 5) alors

que le groupement *t*-butyloxycarbonyle (Boc) ne permet pas d'obtenir le produit de couplage souhaité (Tableau 11, entrée 6).

Tableau 11: Arylation d'indole de façon sélective en position C2 ou C3



Entrée	R	Rendement (%)	Ratio (C2/C3)
1	Ac	78	16,4 :1
2	H	0	--
3	CH ₃	<5	--
4	Piv	72	2,1 :1
5	Ts	42	>99 :1
6	Boc	traces	--

La régiosélectivité C2/C3 semble être liée à la nature du substituant en *ortho* de l'acide (Figure 96). En présence de substituants électrodonneurs, l'arylation est sélectivement réalisée en position C2. A l'inverse lorsque le substituant est électroattracteur, l'arylation est spécifiquement réalisée en position C3.

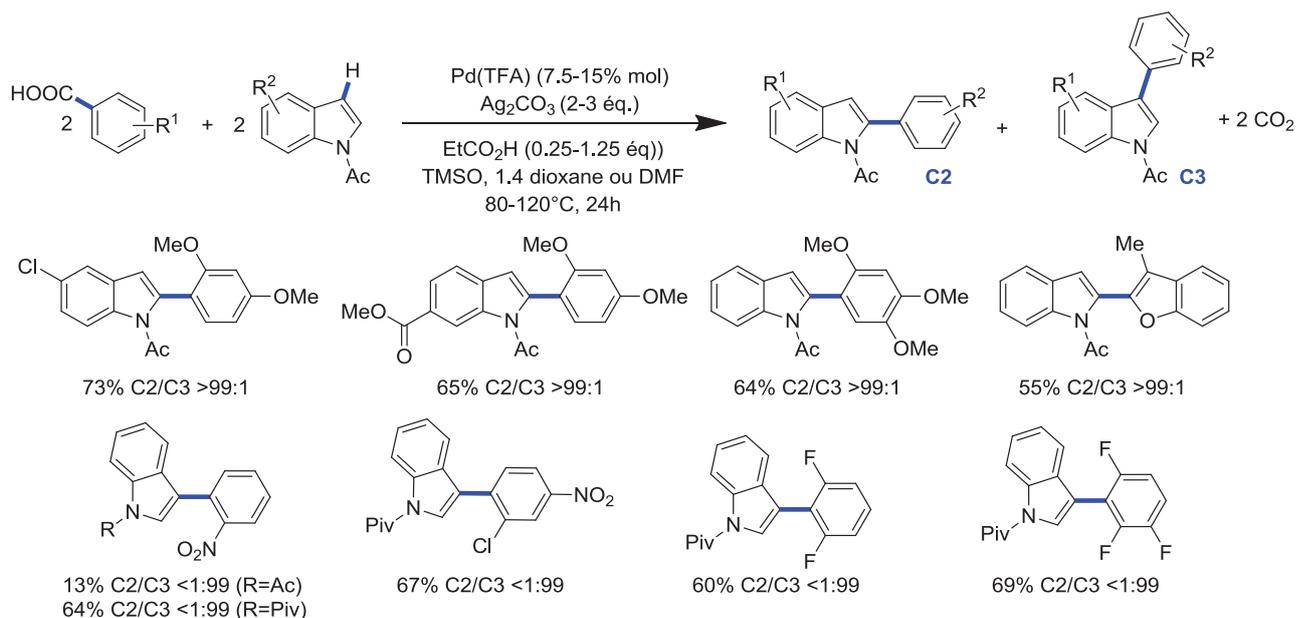


Figure 96: Couplage par activation C-H décarboxylante entre des dérivés d'acides benzoïques et différents dérivés de l'indole en position C2 et C3

Les auteurs proposent deux chemins réactionnels en fonction du type de substituant en *ortho* de l'acide (Figure 97). Un chemin A qui s'applique aux substituants riches en électrons où le palladium (II) permet de former l'espèce aryle-palladium par une étape de décarboxylation, suivie d'une étape de palladation en C3 de l'indole. Il y a ensuite migration en C2 suivie d'une élimination réductrice qui permet d'obtenir le produit de couplage en C2. Alternativement, un chemin B est proposé pour les substituants pauvres en électrons où l'argent (I) est proposé pour réaliser la décarboxylation. Il y a ensuite transfert de l'aryle sur le complexe indole-palladium (II) par un état de transition. Après une élimination réductrice, le produit de couplage en C3 est obtenu.

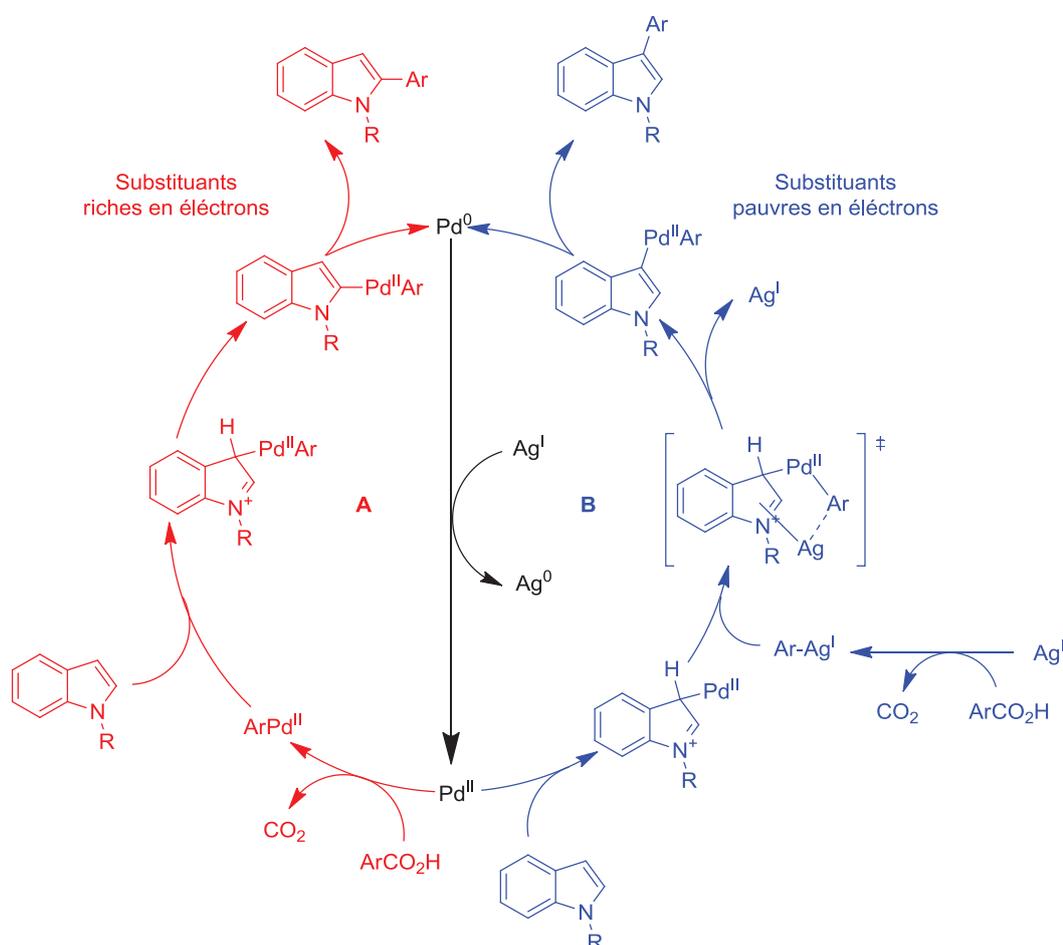


Figure 97: Mécanisme de la réaction de couplage par activation C-H décarboxylante entre un acide aromatique et un dérivé de l'indole

Greaney *et al.* étendent en 2010 le concept d'arylation par activation C-H décarboxylante aux acides carboxyliques hétéro-aromatiques.^[86] L'étude porte sur le couplage décarboxylant entre des dérivés de l'oxazole et différents acides carboxyliques oxazoles et thiazoles (Figure 98). Après optimisation, le système catalytique composé de Pd(OAc)₂ (10 % molaire), de

dcpe (5 % molaire) avec un excès de CuCO_3 ou d' Ag_2CO_3 dans un mélange 1,4-dioxane/DMSO et en présence de tamis moléculaire permet de coupler une large gamme d'acides carboxyliques oxazoles et thiazoles avec des dérivés aromatiques oxazoles et thiazoles.

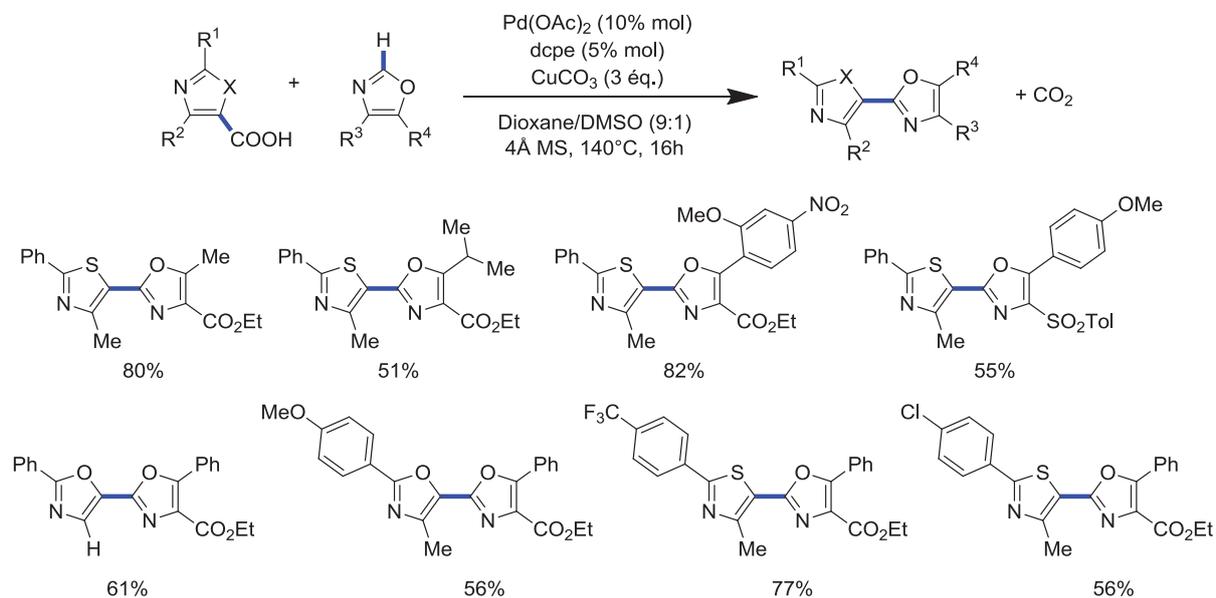


Figure 98: Couplage décarboxylant entre des dérivés de l'oxazole et différents acides carboxyliques oxazoles et thiazoles

Tan *et al.* rapportent peu de temps après une étude sur le couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et des dérivés de thiazole, benzoxazole et benzothiazole (Figure 99).^[87] De bons résultats sont obtenus sur une grande variété d'acides benzoïques *ortho*-substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs en utilisant un système $\text{PdCl}_2/\text{PPh}_3$ avec un excès d' Ag_2CO_3 dans le DMSO à 130°C.

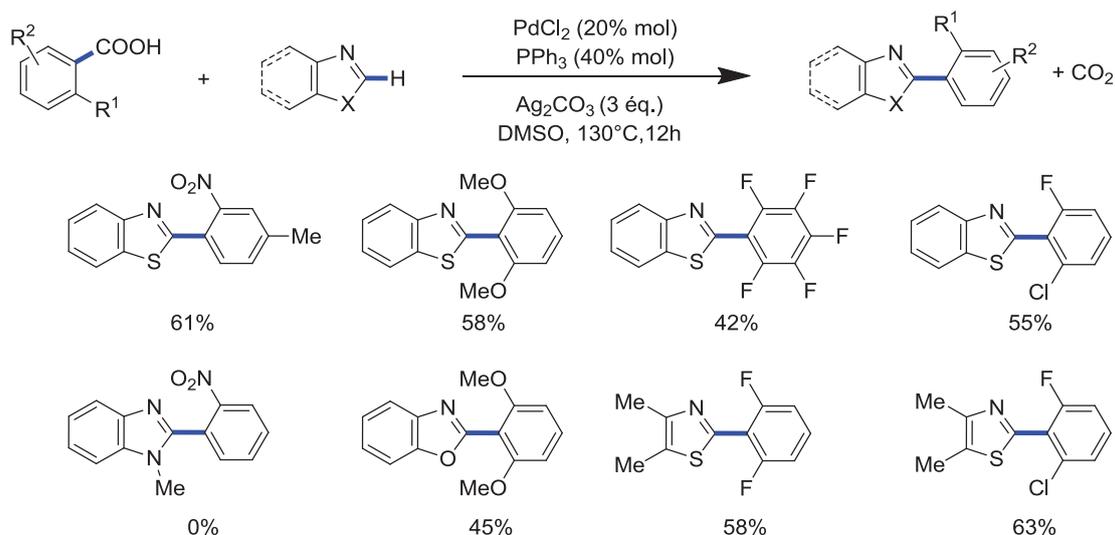


Figure 99: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques avec différents dérivés de thiazole, benzoxazole et benzothiazole

Hong *et al.* étudient le couplage entre des dérivés d'acides benzoïques et différents polyfluorobenzène (Figure 100).^[88] Le système a été optimisé sur la réaction de couplage entre l'acide 2,4-diméthoxybenzoïque et le pentafluorobenzène. Les meilleurs résultats sont obtenus en présence de Pd(TFA)₂ (15 % molaire), de PCy₃ (45 % molaire), d'un excès de Ag₂CO₃ et de K₃PO₄ dans un mélange DMSO/dioxane à 140°C pendant 22 heures. La réaction a été étendue à de nombreux acides aromatiques *ortho*-substitués et aux acides (α -hétéro)aromatiques. Cependant, dans la majorité des cas, le système nécessite d'être ajusté pour chaque acide afin d'obtenir de bons résultats. Du côté de l'agent de couplage, la réaction a été réalisée sur différents benzènes polyfluorés possédant un seul hydrogène ou possédant une symétrie qui limite donc la formation de plusieurs produits de couplages.

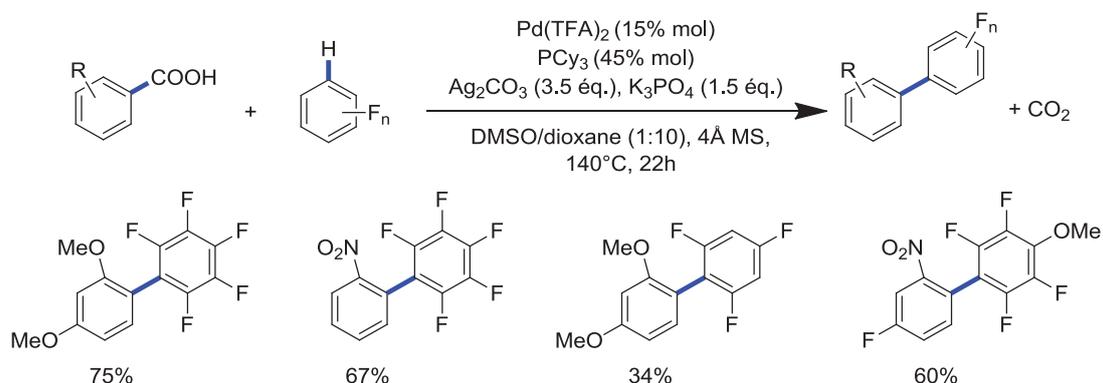


Figure 100: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et différents polyfluorobenzènes

De façon similaire, Loh *et al.* développent la synthèse de biaryles par activation C-H décarboxylante en couplant l'acide pentafluoro benzoïque avec différents dérivés benzéniques

en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 % molaire) et de 3 équivalents d' Ag_2CO_3 dans le DMSO à 130°C (Figure 101).^[89]

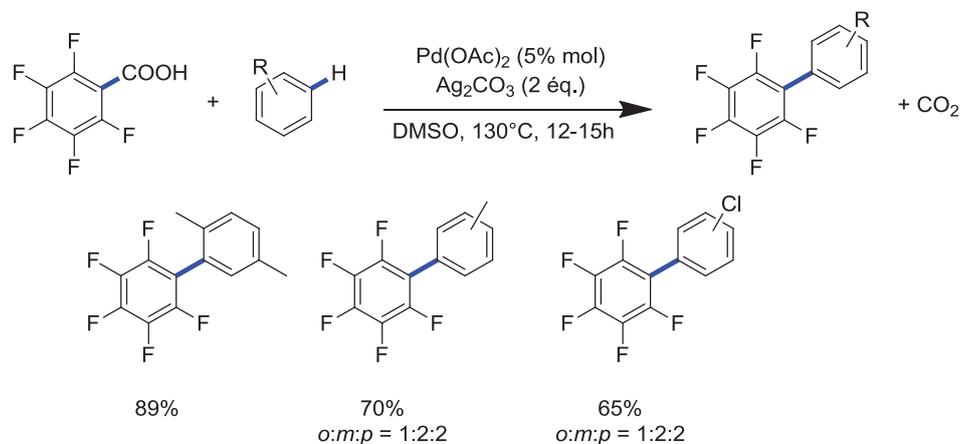


Figure 101: Couplage décarboxylant entre l'acide pentafluoro benzoïque et différents dérivés benzéniques

La réaction de couplage décarboxylant avec activation C-H a aussi été utilisée pour l'acylation de dérivés benzéniques par décarboxylation d'acides α -oxocarboxyliques. Ge *et al.* publient en 2010 la première *ortho*-acylation d'acétanilides par décarboxylation d'acides α -oxocarboxyliques (Figure 102).^[90] Cette réaction est réalisée à température ambiante dans le diglyme avec un système catalytique au palladium composé de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (10 % molaire) et de 2 équivalents de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$. Une grande variété de substituants portés sur l'acide, tel que les groupements méthyle, méthoxy, halogène et nitro, sont compatibles avec le système mis au point. Les substituants aliphatiques permettent aussi de réaliser la réaction avec de bons résultats. De plus, de bons rendements ont été obtenus sur une large gamme d'acétanilides *mé*ta et *para* substitués. Les acétanilides *ortho* substitués sont, quant à eux, inactifs pour cette réaction. Les auteurs ont montré que la réaction ne se limite pas au groupe acétamide mais peut aussi fonctionner avec d'autres fonctions amides.

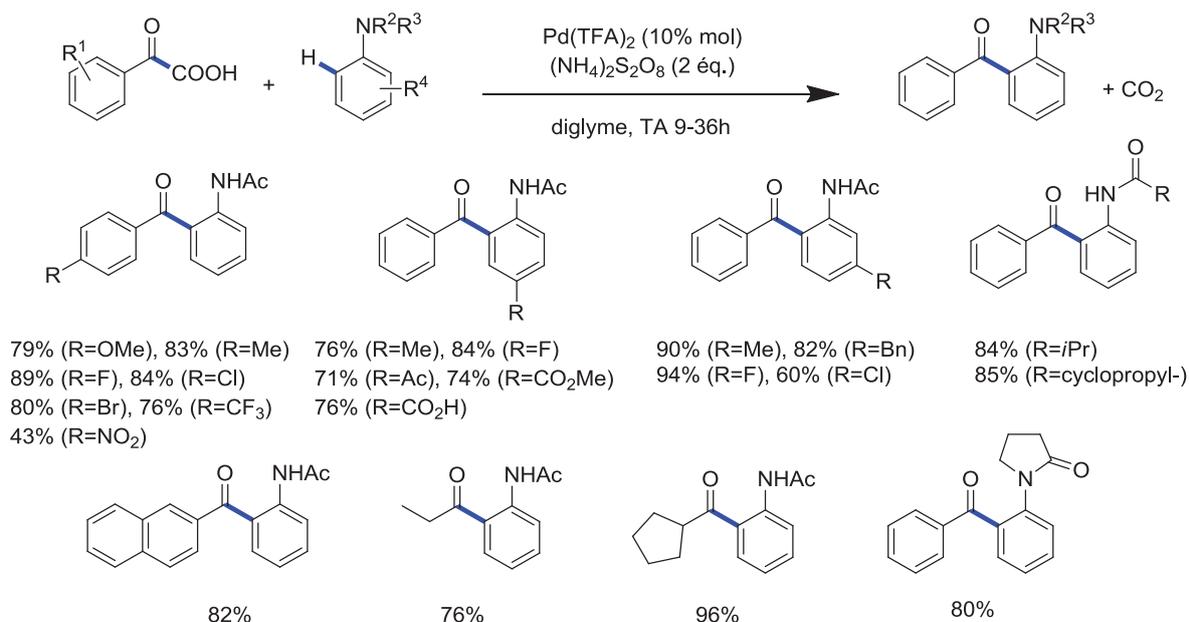


Figure 102: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides α -oxocarboxyliques et différents dérivés acétanilides

Liu *et al.* ont publié une étude similaire sur la réaction d'acylation de dérivés 2-aryloxy-pyridines par décarboxylation d'acides α -oxocarboxyliques (Figure 103).^[91] Une étude sur la réaction de couplage entre l'acide phényl-glyoxylique et la 2-phénoxy-pyridine a permis de déterminer les conditions optimales pour cette réaction. Le système catalytique optimisé est relativement complexe. Il se compose de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ (10 % molaire) et d'un équivalent de Ag_2O et de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ dans un mélange dioxane/HOAc/DMSO (7 : 2 : 1). La réaction a été étendue à différents dérivés d'acides α -oxocarboxyliques *ortho*, *mé*ta et *para* substitués par des groupements riches et pauvres en électrons. La réaction permet aussi l'utilisation d'acides hétéroaromatiques α -oxocarboxyliques comme l'acide 2-thiényl-glyoxylique et l'acide 2-furyl-glyoxylique. La réaction a facilement été étendue à de nombreux dérivés 2-aryloxy-pyridines substitués. Aucun effet dû à la nature et à la position des substituants n'est observé.

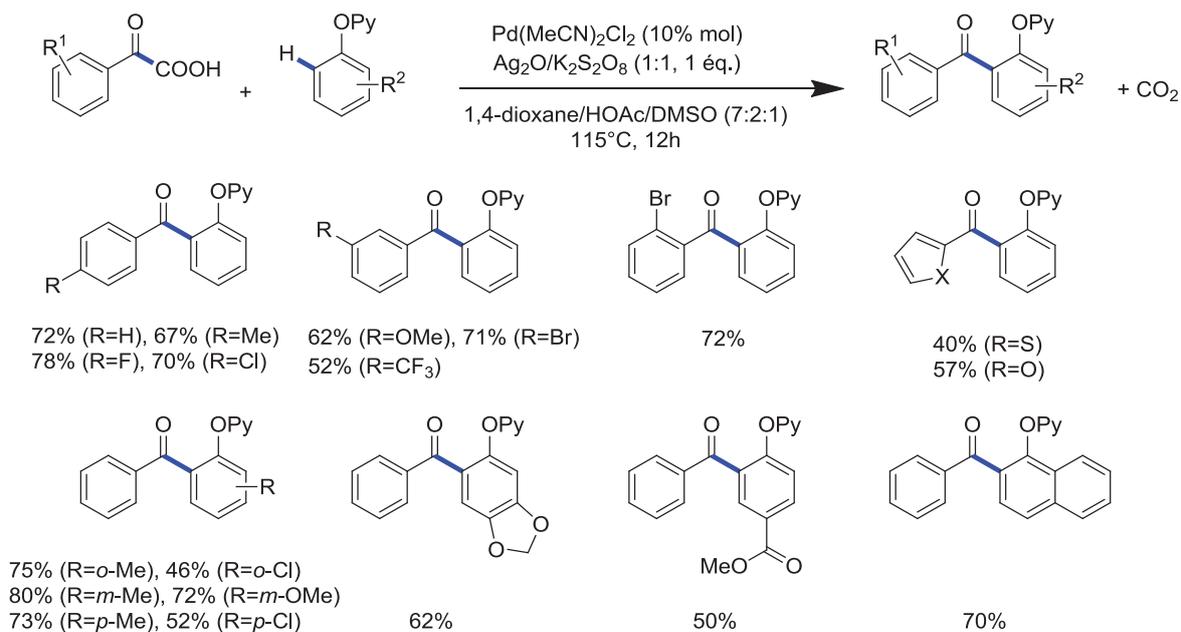


Figure 103: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides α -oxocarboxyliques et différents dérivés 2-aryloxy pyridines

Les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel où il y a palladation électrophile assistée par la pyridine pour former l'intermédiaire de type palladacycle (**104a**) (Figure 104). La formation de ce complexe est confirmée par diffraction des rayons-X. Ce dernier réagit avec l'acide α -oxocarboxyliques pour former le complexe (**104b**). Il y a ensuite formation du complexe (**104c**) par décarboxylation, puis élimination réductrice afin d'obtenir le produit désiré. Le palladium est réoxydé en Pd^{II} par Ag₂O pour fermer le cycle.

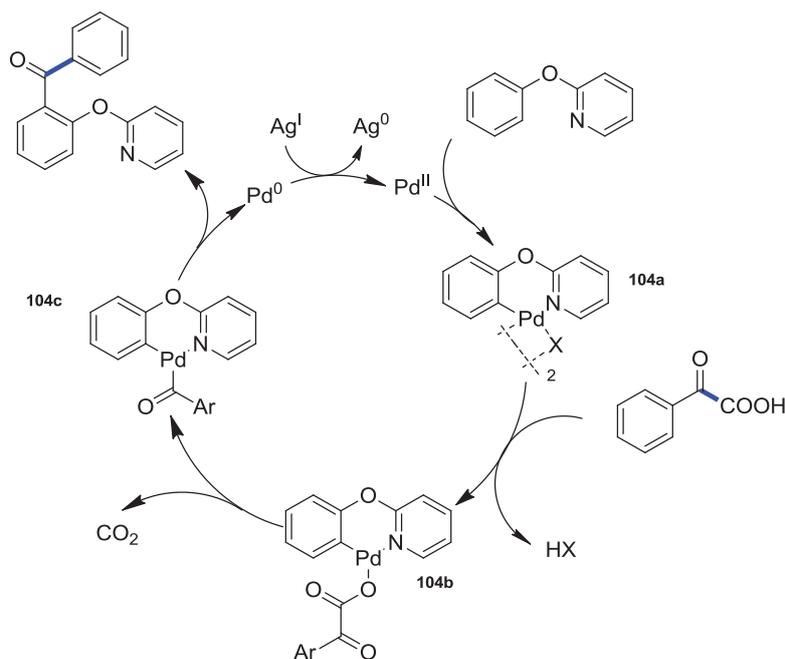


Figure 104: Mécanisme de la réaction de couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides α -oxocarboxyliques et différents dérivés 2-aryloxy-pyridines

Su et al publient en même temps une étude similaire sur la réaction de couplage entre l'acide α -oxocarboxylique et des dérivés *ortho*-méthyles cétoximes en présence de Pd(OAc)₂ (10 % molaire) et d'un équivalent de (NH₄)₂S₂O₈ dans le diglyme à 70°C (Figure 105).^[92]

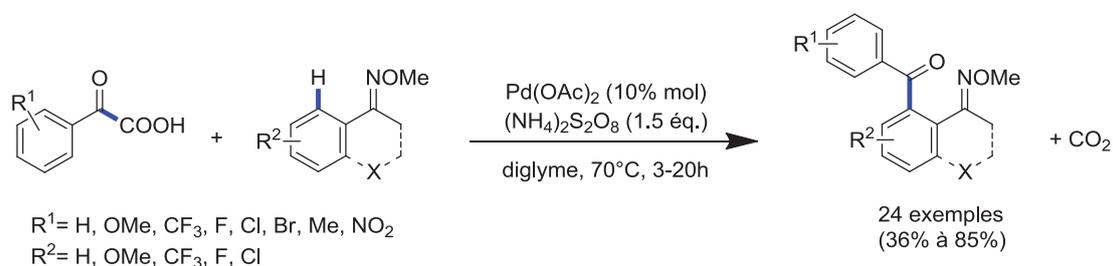


Figure 105: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acide α -oxocarboxylique et des différents dérivés *ortho*-méthyles cétoximes

Gillaizeau *et al.* publient en 2013 une étude sur l'arylation d'énamides par activation C-H décarboxylante.^[93] Pour cela, ils réalisent une réaction de couplage entre une énamide et différents dérivés d'acides benzoïques en présence de Pd(OAc)₂ (10 % molaire), de PPh₃ (50 % molaire), d'acide propionique (50 % molaire) et de 2 équivalents de Ag₂CO₃ dans un mélange TMSO/DMF à 80°C (Figure 106). Différents groupes fonctionnels sont utilisés pour protéger l'azote. L'avantage de cette réaction est que la sélectivité en produit mono- ou diarylé est contrôlée par la nature du groupe protecteur. Lorsque le groupe protecteur est un électroattracteur fort tel que PhSO₂, la formation de produits diarylés est privilégiée alors que

lorsque le groupe protecteur est un électroattracteur faible comme les carbamates (BOC), la formation de produits monoarylés est favorisée.

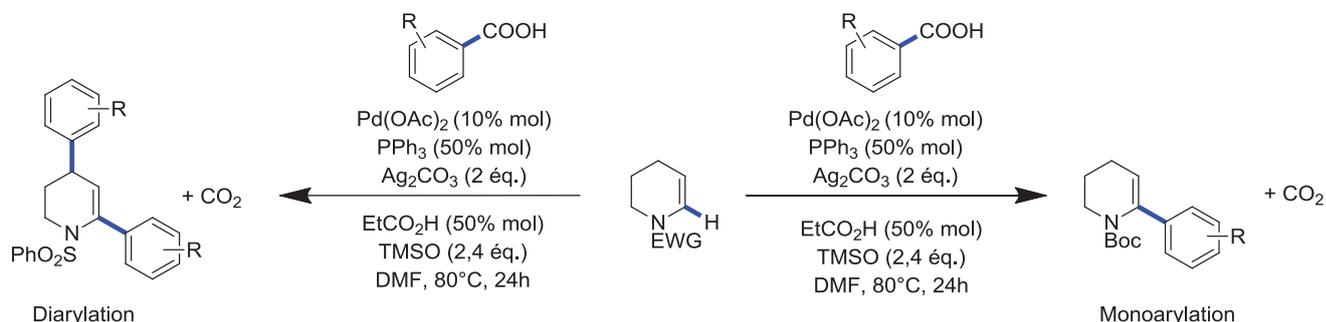


Figure 106: Couplage décarboxylant entre une énamide et différents dérivés d'acides benzoïques

Nous avons vu dans cette partie qu'un certain nombre d'études traite de l'arylation par activation C-H décarboxylante catalysée au palladium. Les indoles sont facilement arylés en position C2 ou C3 par couplage décarboxylant avec des acides benzoïques. Cependant la réaction fonctionne uniquement en présence d'acides benzoïques *ortho* substitués. La nature du groupement en *ortho* de la fonction acide détermine la position de l'arylation de façon sélective. De la même manière, les oxazoles, benzooxazoles, thiazoles et benzothiazoles peuvent être couplés avec des acides benzoïques *ortho* substitués. En revanche, la tâche est plus difficile en ce qui concerne le couplage entre un acide benzoïque et un aromatique par activation C-H décarboxylante. Le couplage a lieu seulement en présence d'acides *ortho* substitués par des groupements nitro- ou méthoxy-, soit en présence d'acides benzoïques polyfluorés. De plus, le système catalytique nécessite d'être ajusté pour chaque substrat pour que les résultats obtenus soit les meilleurs. Dans tous les cas, l'ajout d'un excès de base est essentiel à ce type de réaction.

2.3.2. Couplage de Heck décarboxylant

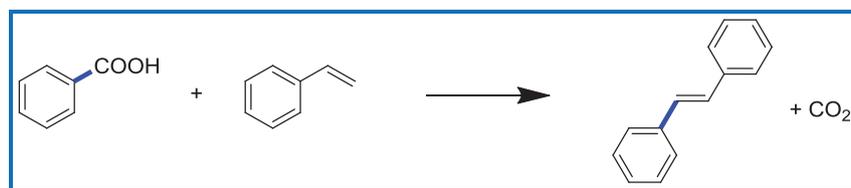


Figure 107: Couplage de Heck décarboxylant

En 2002, Myers *et al.* développent un nouveau couplage décarboxylant au palladium entre un dérivé d'acide benzoïque et un alcène terminal pour la synthèse de dérivé stilbène (Figure 108).^[94] Nous parlons alors de couplage de Heck décarboxylant. La réaction est réalisée en

présence de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (2 % molaire) et de 3 équivalents d' Ag_2CO_3 dans un mélange DMSO/DMF à 120°C . Cette réaction est seulement applicable aux acides aromatiques *ortho* substitués et aux acides hétéroaromatiques possédant l'hétéroatome en α de la fonction acide. La réaction a été réalisée avec succès sur de nombreux alcènes comme les styrènes, les acrylates, le (E)-éthylcrotonate ou encore la cyclohexénone.

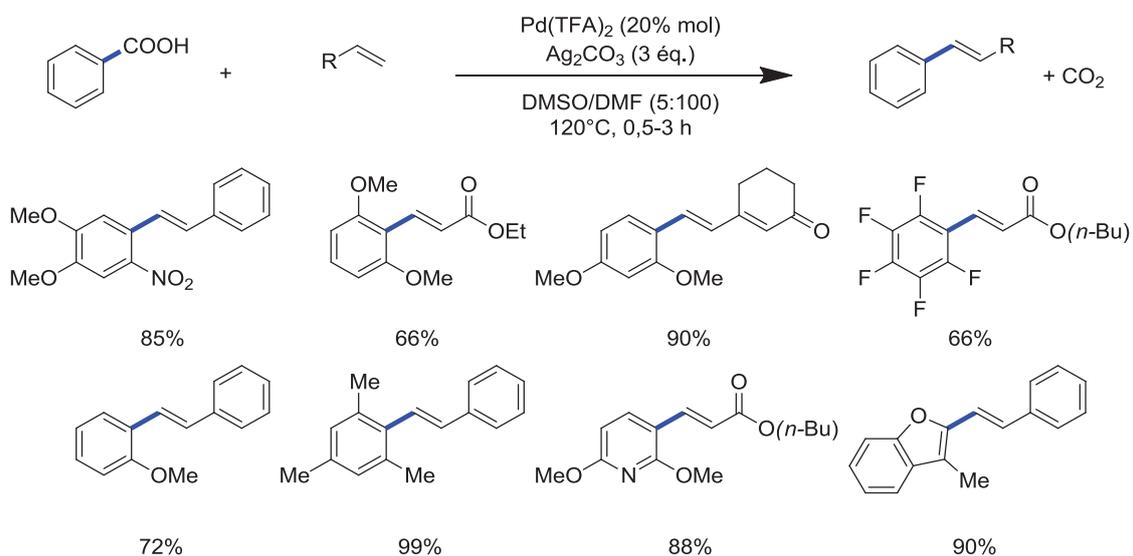


Figure 108: Couplage de Heck décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et différents dérivés alcènes terminaux

En 2005, les mêmes auteurs publient une étude mécanistique afin de mieux comprendre cette réaction (Figure 109).^[13a] Basées sur des études de RMN et de diffraction des rayons-X sur la réaction de couplage entre l'acide 2,4,5-triméthoxybenzoïque et différents dérivés du styrène, les auteurs ont pu déterminer le mécanisme réactionnel du couplage de Heck décarboxylant palladocatalysé. En présence d'une quantité équimolaire de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ et d'acide 2,4,5-triméthoxybenzoïque dans le DMSO, le carboxylate de palladium (**109a**) est formé par échange de ligands. Lorsque la température est augmentée à 80°C , il y a formation du complexe (**109b**) par extrusion du CO_2 . La formation de cet intermédiaire est aussi observée en couplage de Heck classique par addition oxydante d'un halogénure d'aryle sur le palladium (0). Il y a ensuite insertion de l'alcène aromatique pour former un complexe aryle-palladium (II) (**109c**). Le produit désiré est ensuite formé par élimination. Le palladium (0) généré par l'action de la base sur l'hydruide de palladium est réoxydé en palladium (II) par l'argent (I) pour fermer le cycle catalytique.

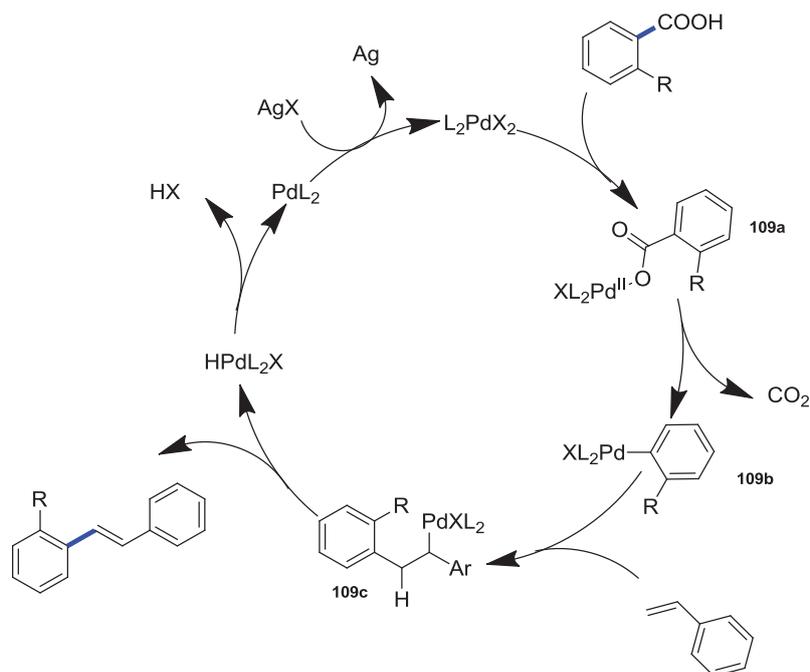


Figure 109: Mécanisme de la réaction de couplage de Heck décarboxylant entre un dérivé d'acide benzoïque et un alcène terminal

Ces observations sont confirmées en 2010 par Liu *et al.* qui publient des résultats de calculs théoriques sur la réaction de Heck décarboxylante.^[95] L'étape de décarboxylation est identifiée comme l'étape limitante de la réaction où le palladium (II) permet l'extrusion du CO_2 pour former un intermédiaire Pd^{II} -aryle. Grâce à de nombreuses analyses, les auteurs montrent que de nombreux paramètres influent sur cette étape de décarboxylation. Premièrement, la nature du palladium : les halogénures de palladium PdCl_2 et PdBr_2 montrent une moins bonne efficacité que $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ car l'échange de ligands chlorures et bromures sur le palladium (II) avec le carboxylate est thermodynamiquement défavorable. Deuxièmement, le DMSO est un très bon ligand qui montre un bon équilibre entre l'étape d'échange avec le carboxyle et l'étape de décarboxylation. De plus, à cause de leur richesse en électrons, la présence de ligands de type phosphines ou carbènes défavorise l'étape de décarboxylation alors que la présence de ligands de type pyridine défavorise l'étape d'échange avec le carboxyle. D'autres calculs ont montré que les catalyseurs à base de nickel et de platine possèdent une efficacité beaucoup moins importante que le palladium pour cette réaction.

Su *et al.* publient en 2009 un système catalytique au palladium (5-10 % molaire de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$) sans ajout de sels d'argent en quantité stœchiométrique comme c'était le cas dans les systèmes mis au point précédemment (Figure 110).^[96] Dans ce cas, le palladium (0) est réoxydé en palladium (II) grâce à la présence d'un excès de benzoquinone (BQ). Un milieu

acide apporté par l'ajout de 4 équivalents d'acide 1-adamantoïque favorise l'effet oxydant de la benzoquinone sur le palladium. Cette réaction est applicable à une grande variété d'alcènes. Cependant, seuls les dérivés d'acides benzoïques capables d'être décarboxylés en présence d'un système monométallique au palladium peuvent être utilisés dans ce cas, c'est à dire les dérivés d'acides benzoïques *ortho* substitués par des groupements riches en électrons.

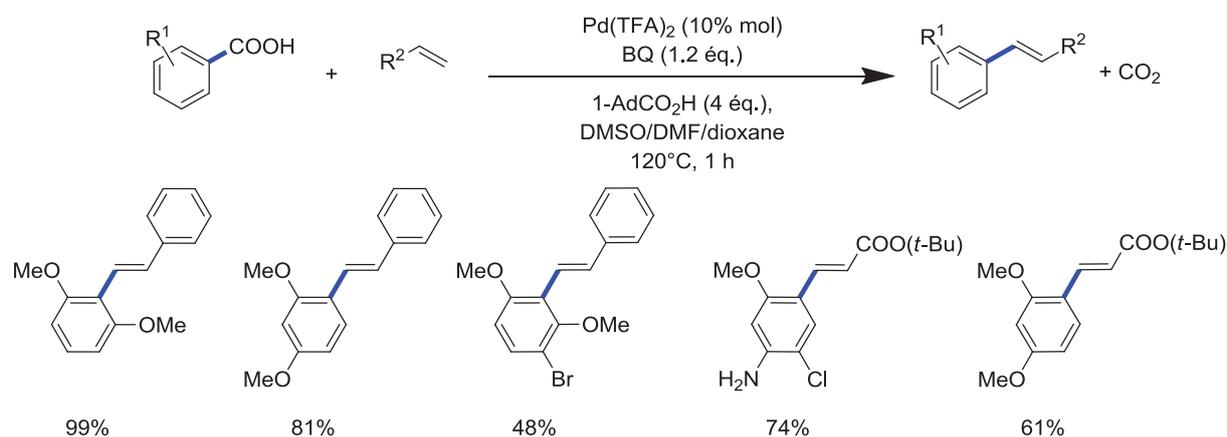


Figure 110: Couplage de Heck décarboxylant entre un dérivé d'acide benzoïque et un alcène terminal en présence de benzoquinone

Les mêmes auteurs publient en 2010 un système monométallique au palladium qui utilise cette fois-ci du dioxygène comme oxydant (Figure 111).^[97] Là encore aucun sel d'argent n'est utilisé. La présence de Pd(OAc)₂ (10 % molaire) et d'O₂ (1 atm.) dans un mélange DMSO/DMF à 120°C permet le couplage entre une large gamme d'alcènes avec des dérivés d'acides benzoïques substitués en *ortho* par des groupements riches en électrons. L'ajout de ligands de type carbène SIPr (1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène) est nécessaire lorsque les groupements en *ortho* de l'acide sont pauvres en électrons. En effet, lorsque le palladium (II) est combiné à un ligand très électrodonneur comme le carbène SIPr, la densité électronique du palladium (II) est augmentée ce qui améliore l'activité pour le couplage décarboxylant des acides pauvres en électrons.

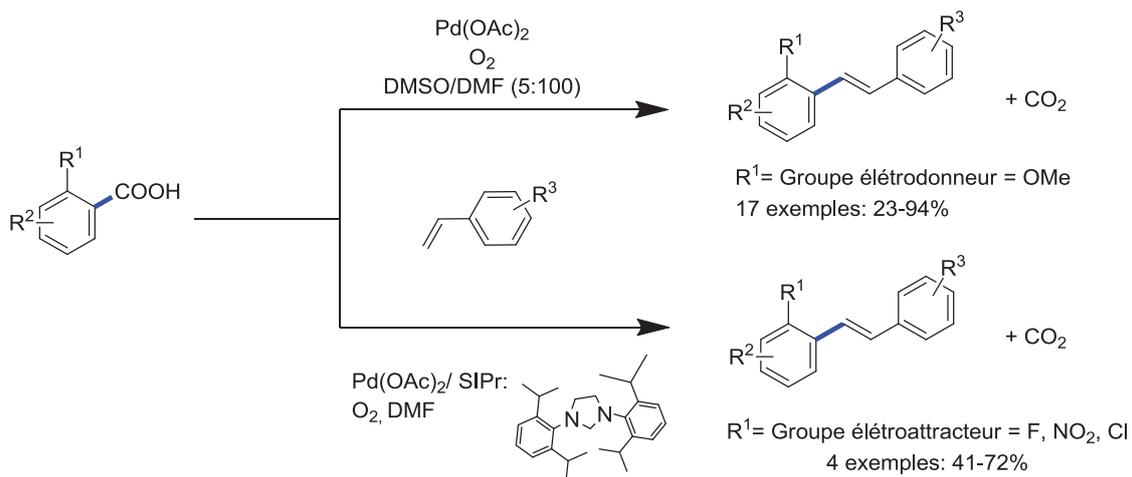


Figure 111: Couplage de Heck décarboxylant entre un dérivé d'acide benzoïque et un alcène terminal en présence d'O₂

En 2010, Liu *et al.* étendent la réaction de Heck décarboxylant aux couplages entre des dérivés d'acides benzoïques et la 1,4-benzoquinone (Figure 112).^[98] L'utilisation de 20 % molaire de Pd(OAc)₂ avec 2 équivalents d'Ag₂CO₃ dans un mélange DMSO/DMF à 120°C permet le couplage avec des acides benzoïques substitués par des groupements méthoxy en *ortho* de la fonction acide.

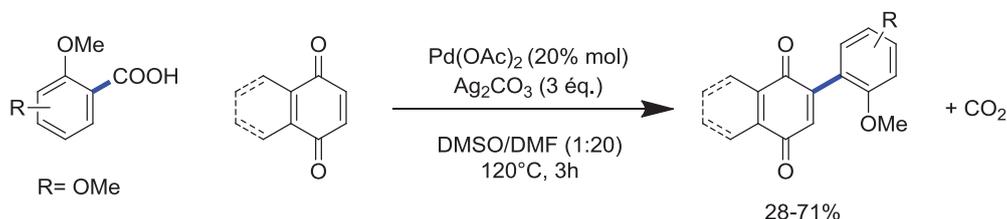


Figure 112: Couplage de Heck décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et la 1,4-benzoquinone

En 2011 les mêmes auteurs publient d'autres travaux sur les couplages entre des dérivés d'acides benzoïques et des esters d'allyles (Figure 113).^[99] Le couplage est réalisé grâce à un système bimétallique Pd(OAc)₂/Cu₂O avec 3 équivalents d'Ag₂CO₃ dans un mélange DMSO/dioxane à 110°C. Là encore le couplage peut uniquement être réalisé avec des acides benzoïques *ortho* substitués par des groupements méthoxy, riches en électrons.

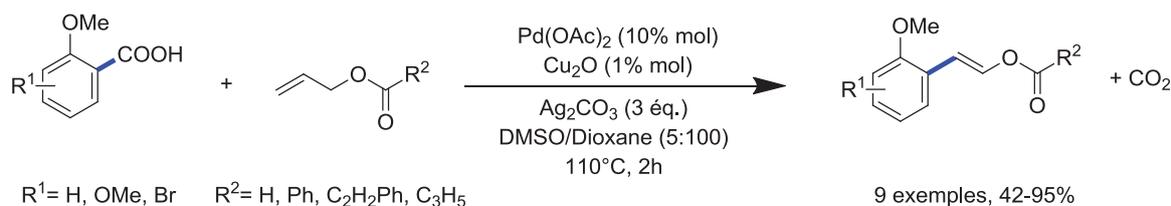


Figure 113: Couplages de Heck décarboxylant entre des dérivés d'acides benzoïques et différents esters allyliques

En 2013, Rahiminejadan *et al.* publient un article sur le couplage entre des dérivés d'acides coumarine-3-carboxyliques avec différents esters allyliques (Figure 114).^[100] Le système catalytique utilisé est très proche de celui mis au point précédemment par Liu. La charge en palladium est diminuée à 10 % molaire et la réaction nécessite une température de seulement 80°C.

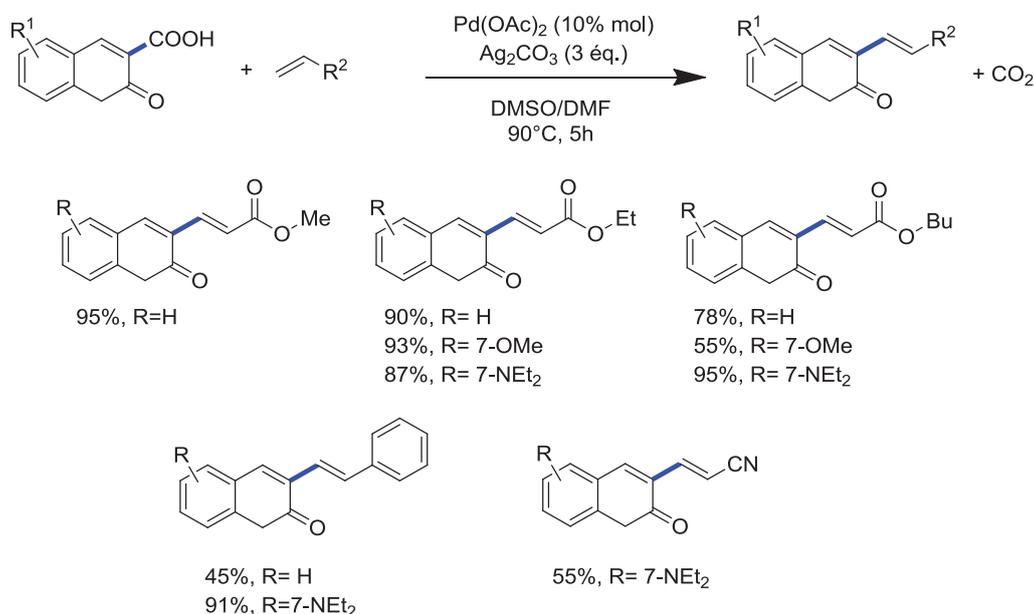


Figure 114: Couplage de Heck décarboxylant entre des dérivés d'acides coumarine-3-carboxyliques avec différents esters allyliques

De nombreuses études traitent du couplage décarboxylant entre un acide benzoïque et un alcène pour la synthèse de dérivés stilbènes. Dans tous les cas, un système catalytique au palladium est utilisé avec un large excès d'Ag₂CO₃. Cependant, la réaction est limitée aux acides benzoïques *ortho* substitués ou aux acides hétéroaromatiques possédant l'hétéroatome en α de la fonction acide. Une étude montre que l'excès d'Ag₂CO₃ peut être remplacé par la benzoquinone assistée par la présence d'acide adamantantoïque. Mais en supprimant le sel d'argent, la réaction se limite seulement aux acides benzoïques *ortho* substitués par des groupements riches en électrons, c'est-à-dire aux acides pouvant être décarboxylés par un

système monométallique au palladium. En effet, le sel d'argent ne joue pas seulement le rôle de base mais il est aussi un acteur important dans l'étape de décarboxylation. Une méthode alternative qui utilise de l'oxygène comme oxydant a vu le jour où les acides *ortho* substitués par des groupements riches ou pauvres en électrons peuvent être couplés avec un alcène sans ajout d'un excès de base. Dans le cas des acides pauvres en électrons, l'ajout de ligand de type carbène permet le couplage de Heck décarboxylant.

2.3.3. Réaction avec des alcynes terminaux

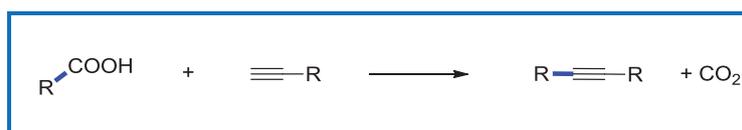


Figure 115: Réaction de couplage décarboxylant entre un dérivé d'acide carboxylique et un alcyne terminal

En 2010, Li *et al.* publient pour la première fois un article sur la mise au point d'un système catalytique au cuivre pour le couplage décarboxylant entre différents acides α -aminés cycliques et des dérivés alcynes terminaux (Figure 116).^[101] L'optimisation du système catalytique a été réalisée sur la réaction de couplage entre la *N*-benzyl-proline et le phénylacétylène. Un criblage de différentes sources de cuivre (I) ainsi que de différents oxydants ont montré que le meilleur rendement (81 %) était obtenu en présence de 15 % molaire de CuBr et de 1.4 équivalents de di-*t*-butyl peroxyde (DTBP). L'ajout de ligands azotés augmente le rendement. En présence de tétra-méthyléthylène diamine (TMEDA), le produit désiré est obtenu avec un rendement de 90 %. Les auteurs ont étudié le champ d'applications de la réaction en faisant varier la nature de l'alcyne. Dans la plupart des cas, les alcynes aromatiques permettent d'obtenir le produit désiré avec de bons résultats (74 % à 95 %). Ce système catalytique permet aussi l'utilisation du 1-cyclohexényle (**116c**) et d'alcynes possédant un groupement aliphatique (**116d**). La réaction a aussi été évaluée sur différents acides α -aminés cycliques. L'utilisation de *N*-benzyl-proline possédant des substituants sur le cycle phénolique en *méta* et en *para* permet d'obtenir des résultats modérés (**116f** (86 %) et **116g** (58 %)). Cependant, le rendement diminue fortement lorsque la réaction est réalisée en présence d'acides α -aminés non cycliques (**116i**).

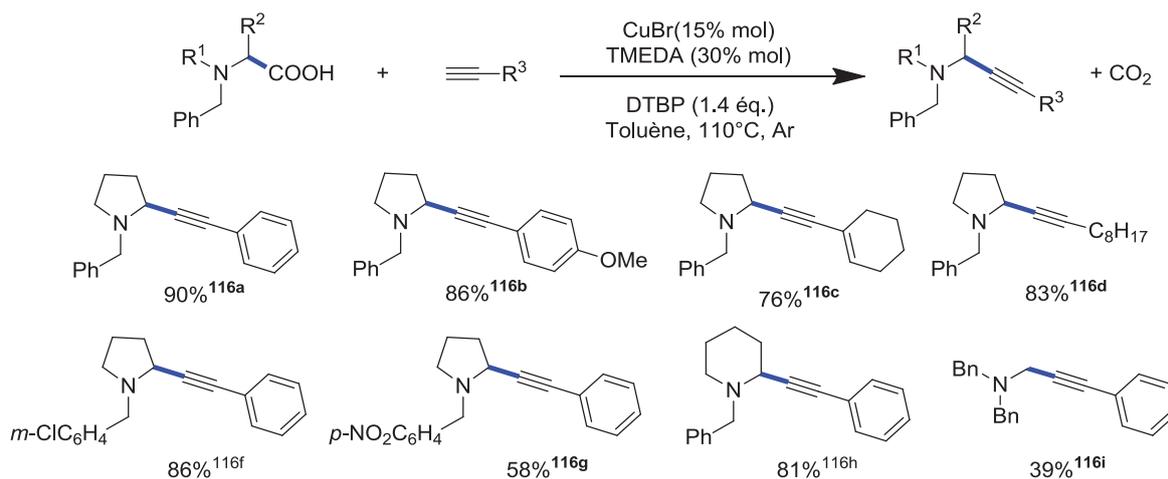


Figure 116: Couplage décarboxylant entre différents acides α -aminés cycliques et des dérivés alcynes terminaux

Dans le même esprit, Yu et al. étudient la réaction de couplage entre l'acide phénylpropionique et le 4-méthoxyphénylacétylène catalysée au cuivre (CuI , 10 % molaire).^[102] L'effet des différents ligands de type bipyridine possédant un encombrement différent a été étudié. Contrairement au système développé par Li, l'utilisation de la 1,10-phénantroline permet d'obtenir de bien meilleurs résultats qu'en présence de TMEDA (45 % vs 10 %). La présence d'une base organique (Et_3N) permet d'augmenter le rendement réactionnel comparé aux bases inorganiques tels que KOAc et K_3PO_4 . De plus, sous atmosphère de N_2 , seules des traces de produit sont obtenues. La présence d'air dans le système est donc essentielle. Les auteurs ont tenté d'étendre la réaction à différents acides phénylpropioniques *mé*ta et *para* substitués mais dans tous les cas les rendements n'excèdent pas les 60 % (Figure 117). Il en est de même pour l'acide 3-(2-furfuryl)-propionique et l'acide 4-styryl-propionique. La réaction a aussi été évaluée sur différents dérivés phénylacétylènes possédant des groupements méthoxy-, méthyl-, fluoro- ou chloro- en *ortho*, mais aucun effet particulier n'est observé.

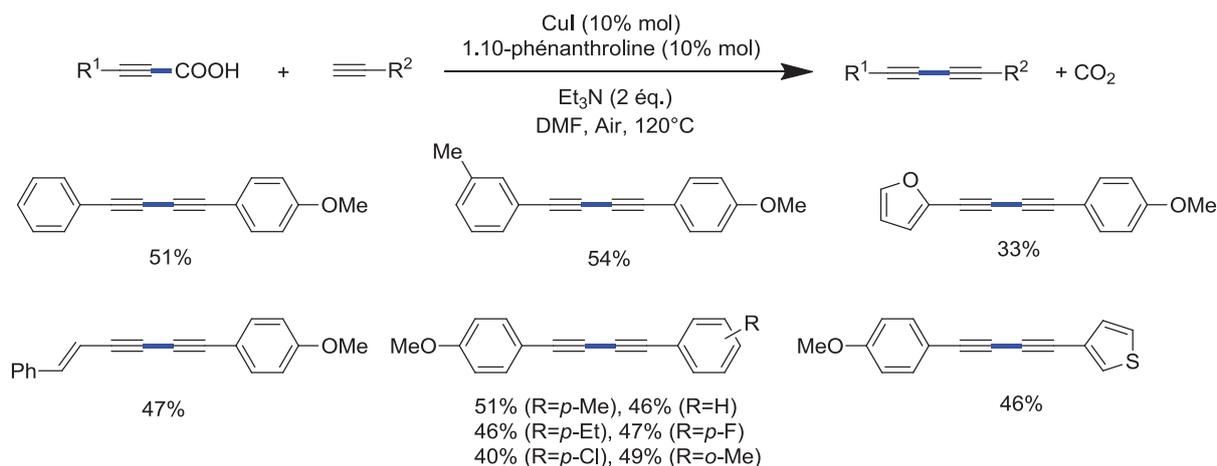


Figure 117: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides phénylpropioïques et différents alcynes terminaux

A travers ces deux exemples nous avons pu voir que la réaction de couplage entre des acides carboxyliques aromatiques et des alcynes terminaux est possible en présence du système catalytique au cuivre. Cependant, aucune étude mécanistique n'a été réalisée. Tout laisse à penser que ce type de réaction est réalisée en deux étapes : tout d'abord décarboxylation de l'acide puis, couplage de Sonogashira classique. Ce type de couplage s'applique donc aux acides pouvant être décarboxylés par le cuivre c'est à dire les acides benzoïques *ortho* substitués ou les acides hétéro-aromatiques possédant l'hétéroatome en α de la fonction acide.

2.4. Couplage croisé décarboxylant entre deux acides aromatiques

Le couplage croisé décarboxylant entre deux acides aromatiques apparait à ce jour comme le couplage le plus respectueux de l'environnement. D'une part, les substrats sont tous les deux des acides benzoïques, des composés très disponibles et faiblement coûteux. D'autre part, une espèce organométallique est formée temporairement *in-situ* contrairement aux méthodes plus traditionnelles qui utilise soit une espèce organométallique préalablement préparée par des synthèses multi-étapes soit des halogénures d'aryles qui forment des sels en quantité stœchiométrique. Dans le cas du couplage croisé décarboxylant entre deux acides aromatiques, il y a uniquement formation de gaz, le CO_2 .

2.4.1. Homocouplage décarboxylant

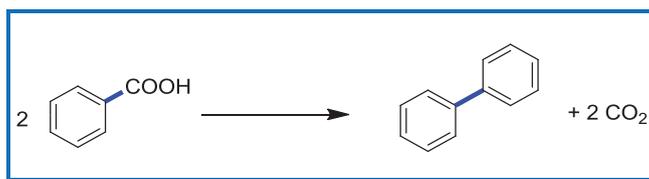


Figure 118: Homocouplage décarboxylant

Larrosa *et al.* sont des pionniers dans ce domaine en publiant pour la première fois la synthèse de biaryle symétrique par couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques identiques en 2010 (Figure 119).^[103] Nous parlons alors d'homocouplage. Le système catalytique a été mis au point sur la réaction d'homocouplage de l'acide 2-chloro-5-nitro-benzoïque. La difficulté de cette réaction est de réussir à favoriser l'homocouplage vis-à-vis de la réaction de protodécarboxylation. Les auteurs montrent qu'en absence de palladium, seul le produit de protodécarboxylation est observé. De plus, en absence de sel d'argent et en présence d'un équivalent de palladium, aucun produit d'homocouplage n'est observé ce qui montre que le sel d'argent ne joue pas seulement le rôle d'oxydant du palladium. La présence des deux métaux est donc essentielle à la réaction. Un criblage de différents sels de palladium (II) et de différents solvants a été réalisé. Le meilleur rendement (84 %) est obtenu en présence de 7.5 % molaire de Pd(TFA)₂ et d'un équivalent d'Ag₂CO₃ dans un mélange DMF/DMSO (95:5) à 120°C. Ce système catalytique permet l'homocouplage de nombreux acides possédant un groupement chloro- ou nitro- en *ortho* de la fonction acide. La réaction est aussi applicable aux hétéro-aromatiques possédant un oxygène ou un soufre en α de la fonction acide comme les furanes, les benzofuranes, les benzothiophènes et les thiophènes. Cependant aucun produit d'homocouplage n'est observé en présence d'acides *méto*- et *para*-nitrobenzoïques. De plus lorsque l'acide benzoïque est substitué en *ortho* avec des groupements bromo-, méthoxy- ou fluoro-, seulement 10 à 20% de rendement en produit d'homocouplage est obtenu.

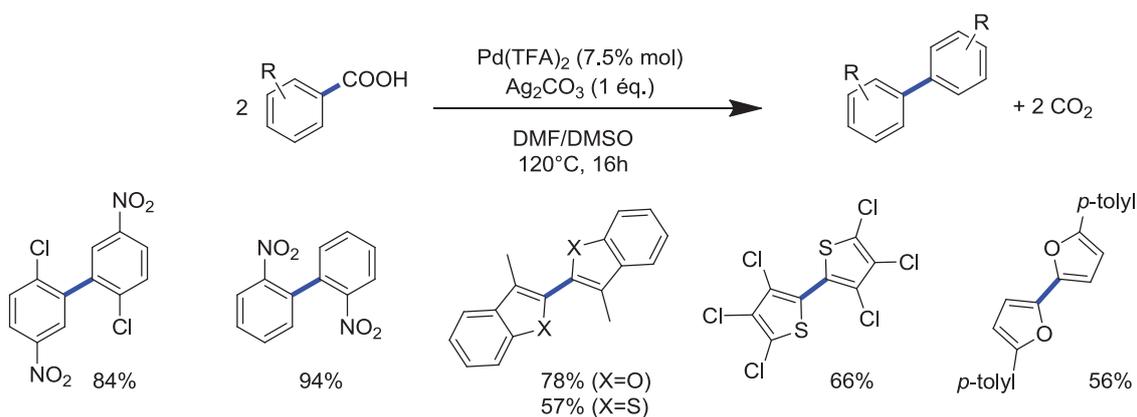


Figure 119: Homocouplage décarboxylant des différents dérivés d'acides benzoïques

Larrosa *et al.* ont proposé un mécanisme réactionnel où l'argent (I) est responsable de l'étape de décarboxylation de l'acide *ortho*-substitué (Figure 120). La formation d'une espèce aryle-argent (**120a**) est alors envisagée. Ce complexe subit ensuite une transmétallation sur le palladium pour former un intermédiaire (**120b**). Une seconde transmétallation avec un deuxième aryle-argent permet la formation d'un complexe biaryle-palladium (**120c**). Le produit d'homocouplage est ensuite obtenu par élimination réductrice. Le palladium (0) généré est ensuite réoxydé en palladium (II) par l'argent (I).

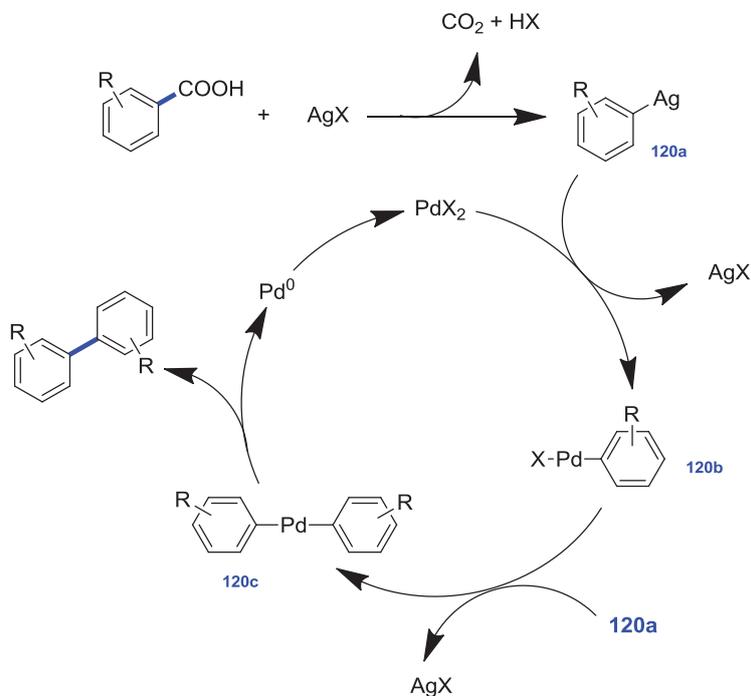


Figure 120: Mécanisme de la réaction d'homocouplage décarboxylant

2.4.2. Hétérocouplage

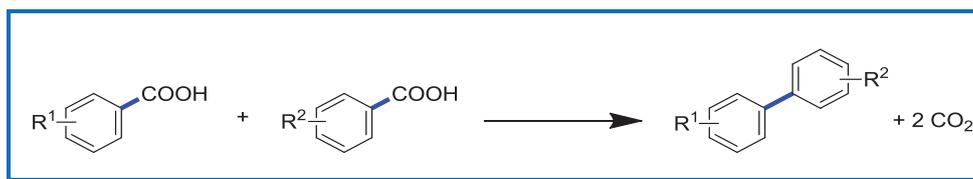


Figure 121: Couplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques différents

Alors que nous avons commencé nos travaux, inspirés par les travaux de Goossen, Xie *et al.* publient en 2011 la première étude sur le couplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques pour la synthèse de biaryles asymétriques (Figure 122).^[104] L'optimisation de la réaction a été réalisée sur le couplage entre l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque et l'acide 2-nitrobenzoïque. Lorsque la réaction est réalisée en présence de PdCl₂ (10 % molaire) et de 3 équivalents d'Ag₂CO₃ à 130°C, le rendement en produit d'hétérocouplage est de 19 %. L'ajout de PPh₃, (20 % molaire) permet d'augmenter le rendement à 70 %. Le sous-produit issu de l'homocouplage de l'acide 2-nitrobenzoïque est obtenu à 24 %. Dans le cas particulier de cette réaction, le produit d'homocouplage de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque n'est pas observé dû à l'encombrement stérique trop important des groupements en *ortho* de l'acide. Les autres sous-produits observés sont principalement les produits de protodécarboxylation des deux acides. Lorsque le ligand est remplacé par la dppe ou la dppp, le rendement chute (respectivement 50 % et 57 %). Les auteurs ont tenté de remplacer PdCl₂ par Pd(OAc)₂, mais le rendement chute à 49 %. Avec le système catalytique optimisé, les auteurs ont exploré l'étendue de la réaction en couplant l'acide 2-nitrobenzoïque avec les acides 2,6-diméthoxy-, 2,4-diméthoxy-, pentafluoro-, 2,6-fluoro- et 2-fluoro-6-chloro- benzoïques. Les produits correspondant issus de l'hétérocouplage ont été obtenus avec des rendements compris entre 40 % et 79 %. L'acide 2-nitrobenzoïque a pu être remplacé par d'autres acides 2-nitrobenzoïque substitués par des groupements chloro- et méthyl- en position *mé*ta et *para* de la fonction acide.

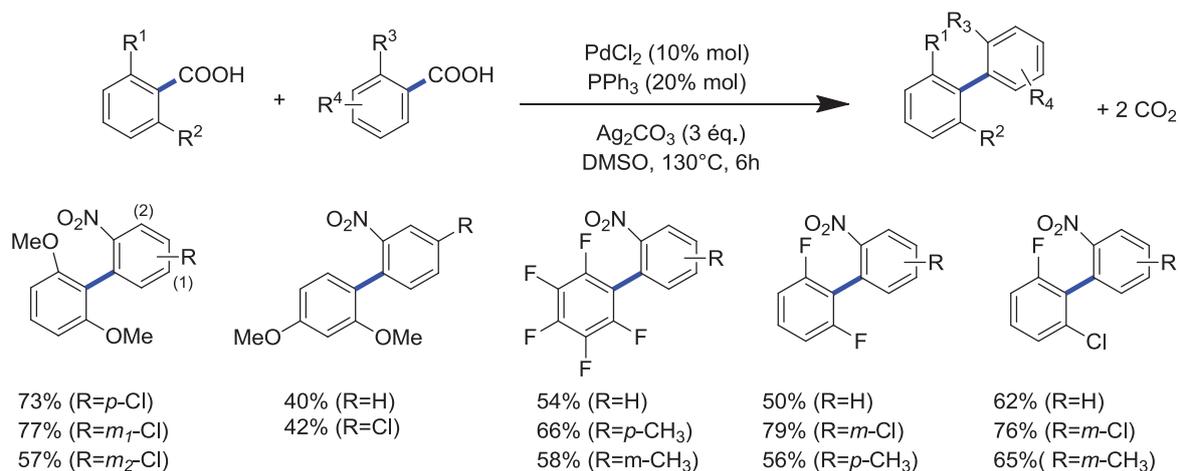
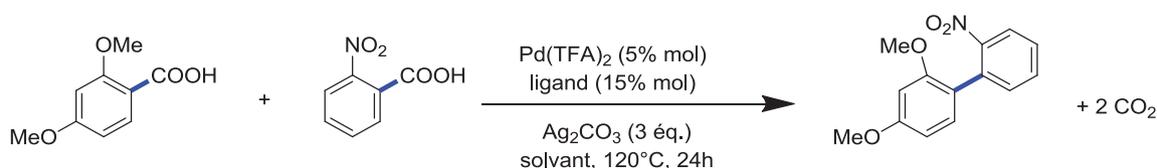


Figure 122: Premier couplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques différents

En 2012 Hu *et al.* publie une étude similaire sur le couplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques (Tableau 12).^[105] L'optimisation du système a été réalisée sur le couplage entre l'acide 2-nitrobenzoïque et l'acide 2,4-diméthoxybenzoïque. L'étude a été centrée sur l'influence du ligand et du solvant sur la réaction. Contrairement au système catalytique mis au point par Xie, l'utilisation de PPh_3 en présence de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ et de 3 équivalents d' Ag_2CO_3 ne permet pas la formation du produit d'hétérocouplage. Lorsque PPh_3 est remplacée par PCy_3 le produit désiré est obtenu avec un rendement de 60 % (Tableau 12, entrée 7). D'autres phosphines comme la SPhos, la DavePhos ou la XPhos ont été testées mais les rendements ne dépassent pas les 8 % (Tableau 12, entrée 8 à 10). La nature de la phosphine joue donc un rôle très important dans cette réaction. La nature du solvant semble aussi avoir une grande influence sur la réaction. Différents mélanges DMSO/dioxane (Tableau 12, entrées 1 à 3) et DMSO/DME (Tableau 12, entrées 4 à 6) dans des proportions variables ont été testés. Le meilleur résultat est obtenu en présence d'un mélange DMSO/DME (3:17) (Tableau 12, entrée 5).

Tableau 12: influence du ligand et du solvant sur la réaction de couplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques



Entrée	ligand	Solvant (v :v)	Rendement (%)
1	PCy_3	DMSO/dioxane (1 :20)	39
2	PCy_3	DMSO/dioxane (3 :17)	46

3	PCy ₃	DMSO/dioxane (4 :16)	33
4	PCy ₃	DMSO/DME (2 :18)	48
5	PCy ₃	DMSO/DME (3 :17)	60
6	PCy ₃	DMSO/DME (4 :16)	52
7	PPh ₃	DMSO/DME (3 :17)	Traces
8	SPhos	DMSO/DME (3 :17)	8
9	DavePhos	DMSO/DME (3 :17)	8
10	XPhos	DMSO/DME (3 :17)	5

Après avoir établi les conditions optimales pour cette réaction, les auteurs ont évalué l'étendue de celle-ci en couplant une large gamme d'acides pauvres en électrons avec différents acides riches en électrons possédant tous deux un groupement en *ortho* de la fonction acide (Figure 123). La réaction est aussi applicable aux acides hétéroaromatiques possédant l'hétéroatome en α de la fonction acide. En utilisant les mêmes conditions, les auteurs montrent qu'il est aussi possible de coupler deux acides différents mais possédant les mêmes propriétés électroniques.

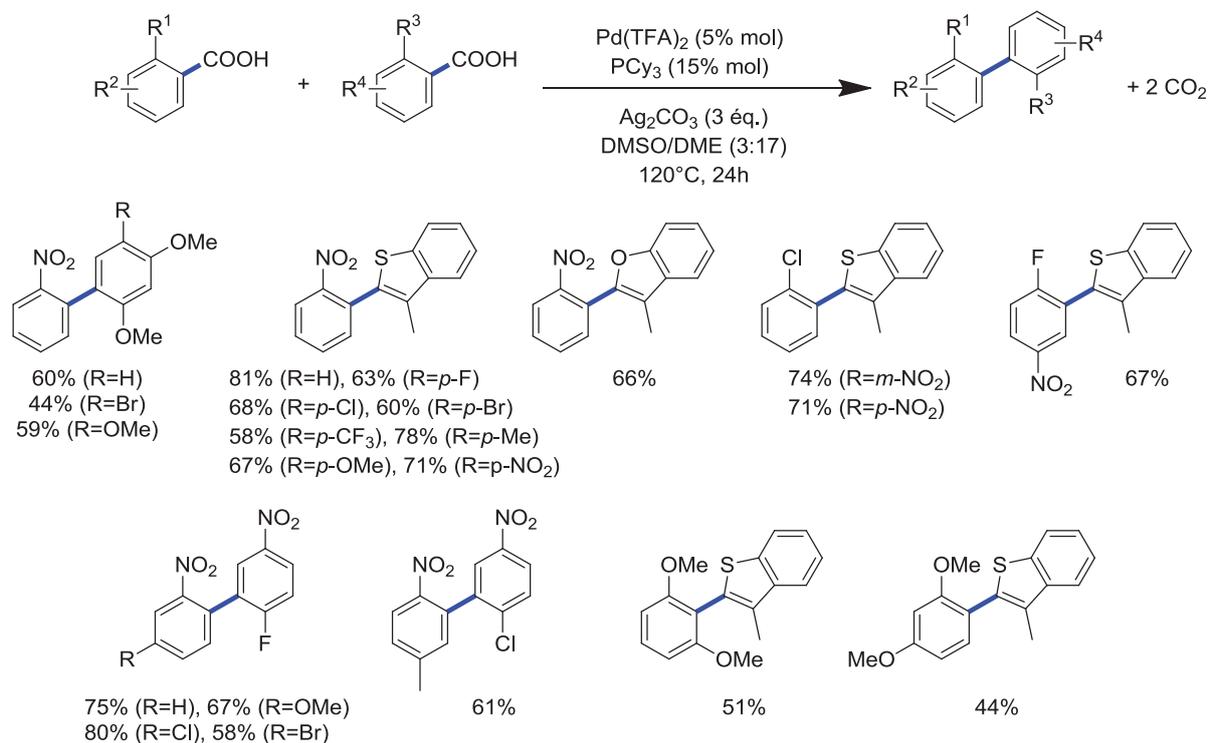


Figure 123: Couplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques

Le couplage décarboxylant entre deux acides est une des dernières méthodes mise au point à ce jour dans le domaine. A cette date, seulement trois publications rapportent le développement d'une telle méthode. Le système utilisé se compose toujours d'un catalyseur

Pd/ligand avec un large excès d'Ag₂CO₃. Bien qu'elle ait de nombreux avantages du point de vue écologique, sa mise en œuvre est difficile. En effet, il faut faire face à de nombreuses réactions secondaires telles que la protodécarboxylation et l'homocouplage des deux acides. Une bonne sélectivité en produit d'hétérocouplage est donc difficile à obtenir. Ce type de réaction se limite aux acides *ortho* substitués par des groupements nitro-, méthoxy- ou fluoro- qui peuvent être couplés avec d'autres acides similaires ou des acides hétéroaromatiques possédant l'hétéroatome en α de la fonction acide.

2.5. Conclusion

Nous avons pu voir dans cette partie dédiée aux couplages décarboxylants que plusieurs types de réactions, en fonction de la nature du partenaire de couplage, avaient été développés. Nous avons pu voir à travers ces différents exemples que la plupart d'entre eux étaient limités aux mêmes substrats que ceux mis en œuvre en protodécarboxylation (Chapitre 1). La décarboxylation apparaît donc comme l'étape limitante des couplages décarboxylants.

Aux vues de ces résultats, dans le but de travailler sur le couplage décarboxylant, nous avons commencé nos travaux sur l'étude de la protodécarboxylation. Dans le cadre d'un projet plus vaste sur la valorisation de la biomasse, nous avons choisi d'étudier cette réaction sur les dérivés d'acides benzoïques et plus particulièrement sur les dérivés d'acides cinnamiques pouvant être issus de la lignine. De plus, très peu de travaux rapportent la décarboxylation de dérivés d'acides cinnamiques par des métaux de transitions.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'étude du couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques différents en catalyse homogène. Au début de nos travaux, seuls les travaux de Larrosa sur l'homocouplage de deux acides avait été publié. Nous avons alors décidé de développer une nouvelle voie de synthèse de diphényle asymétrique en couplant deux acides différents. En même temps, deux études similaires ont vu le jour. Nous avons toutefois poursuivi nos études dans le but de substituer les sels d'argent par une quantité catalytique de sels de cuivre et de développer cette réaction en catalyse hétérogène où aucun travaux n'est rapporté.

Dans un troisième temps, dans le but de valoriser les dérivés d'acides cinnamiques biosourcés, nous avons étudié le couplage de ces acides avec des halogénures d'aryles. Bien que ce couplage soit très développé avec les acides benzoïques, très peu d'exemples sur les acides cinnamiques sont rapportés. Nous avons ensuite transposé le système catalytique mis au point en catalyse hétérogène.

CHAPITRE 3 :

Synthèse de styrènes fonctionnels par décarboxylation d'acides carboxyliques biosourcés catalysée au cuivre dans le PEG

3.1. Introduction

Les styrènes fonctionnels tels que les phénols vinyliques représentent une classe spécifique de styrènes.^[106] Ils ont reçu une attention particulière ces dernières années en raison de leurs nombreuses applications, que ce soit dans le domaine des polymères, de l'industrie pharmaceutique ou encore de l'industrie agrochimique et alimentaire.^[107] De nos jours, malgré une disponibilité de ces composés issus de la pétrochimie, ou encore des sources naturelles, les demandes de l'industrie chimique sont de plus en plus importantes et ne sont pas pleinement satisfaites. Pour pallier à ce problème, différentes voies de synthèses alternatives ont été décrites mais la plupart d'entre elles sont très coûteuses et/ou nécessitent l'utilisation de composés toxiques.^[108] De plus, lorsqu'il s'agit spécifiquement des dérivés du phénol, des procédures de protection/déprotection sont souvent nécessaires.

Récemment, la décarboxylation des dérivés d'acides cinnamiques tels que les acides coumariques, féruliques ou sinapiques est apparue comme une nouvelle voie pour la synthèse des dérivés fonctionnels du styrène (Figure 124). Ces composés sont facilement disponibles à partir de ressources renouvelables, soit extraits de plantes annuelles^[109], soit comme sous-produits de la lignine dépolymérisée.^[110]

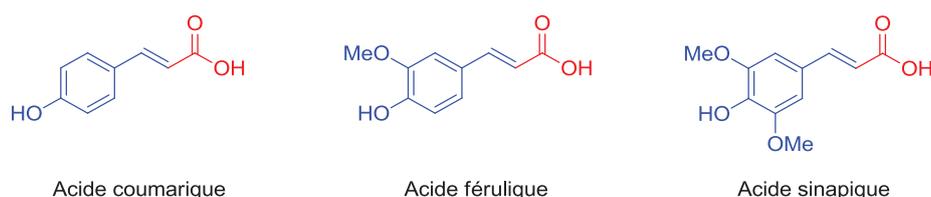


Figure 124: Différents dérivés de l'acide cinnamiques

La décarboxylation de ces dérivés d'acides est généralement conduite par voie microbienne^[111], biocatalytique^[112] ou en présence d'acide^[113] ou de base^[114] à très haute température. Outre ces voies classiques, les procédures de décarboxylation catalysées par une base assistée par micro-ondes sont sujettes à une évolution intensive.^[115] En effet, ces méthodes sont simples et rapides pour former à l'échelle du laboratoire les composés vinyliques souhaités. De plus, elles peuvent être considérées comme des méthodes

respectueuses de l'environnement. Bien qu'elles aient des aspects pratiques indéniables, ces procédures restent limitées à des échelles de production très petites de l'ordre du gramme. Une des solutions qui peut être envisagée pour palier à ce problème est l'utilisation des métaux de transition comme catalyseurs qui permet plus facilement une mise en œuvre à échelle industrielle.

3.2. Rappels bibliographiques

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, les méthodes de décarboxylation par les métaux de transition ont été développées notamment sous l'impulsion du groupe de Goossen qui étudie de façon approfondie la protodécarboxylation des acides mais aussi le couplage décarboxylant.^[22-23, 116] En ce qui concerne les méthodologies de protodécarboxylation, de nombreuses études ont été portées sur la décarboxylation d'acides benzoïques catalysées principalement à l'argent^[12] mais aussi au cuivre^[11, 16-17] ou au palladium^[13b-d] et de façon plus limitée au rhodium^[14] et à l'or^[15]. Malgré ces nombreux exemples, très peu d'études portent sur la décarboxylation de dérivés d'acides cinnamiques. Le groupe de Goossen a décrit initialement un système catalytique à base de cuivre (5 % molaire de Cu₂O, 10 % molaire de 1,10-phénantroline et 4 équivalents de quinoline dans la NMP à 170°C).^[11] Toutefois, cette méthodologie ne permet pas la protodécarboxylation des dérivés cinnamiques. Goossen *et al.* ont alors développé un système à base d'argent (5 % molaire d'AgOAc, 15 % molaire de K₂CO₃ dans la NMP de 120°C à 170°C) qui permet de réaliser avec succès la protodécarboxylation de différents dérivés d'acides benzoïques.^[117] Les auteurs montrent que ce système peut aussi être appliqué aux dérivés d'acides vinyliques en rapportant le premier exemple de protodécarboxylation de l'acide cinnamique catalysée par l'argent avec une conversion de 76 % (Figure 125).

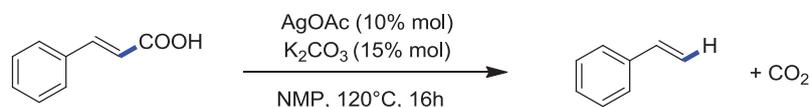


Figure 125: Protodécarboxylation de l'acide cinnamique

Zou et ses collaborateurs ont récemment rapporté la protodécarboxylation de divers acides acryliques 2,3-diarylés à l'aide d'un système catalytique à base de cuivre (10 % molaire de CuI, 10 % molaire de 1,10-phénantroline dans le PEG-400) dans un réacteur micro-ondes donnant généralement de bons résultats en produit désiré (Figure 126).^[118]

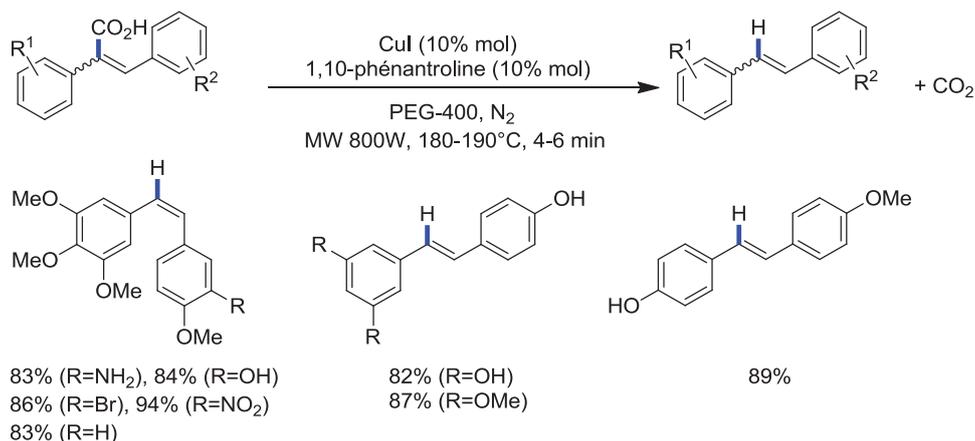


Figure 126: Protodécarboxylation d'acides acryliques 2,3-diarylés en présence de cuivre

Le champ a été récemment étendu par Nolan *et al.* qui ont décrit une étude sur la décarboxylation des acides carboxyliques aromatiques catalysée avec un complexe de type [carbène-Au] ([Au(IPr)(OH)]).^[15a] Ce catalyseur tolère un large éventail d'acides aromatiques et hétéroaromatiques ainsi que l'acide cinnamique (Figure 127). Cependant aucun produit de protodécarboxylation n'est observé, le complexe Au(I)-styrène formé durant la réaction étant trop stable pour former l'espèce Ar-H. Ainsi avec l'acide cinnamique, le complexe styrène-Au(I) est obtenu avec un rendement supérieur à 99 % après 20h à 110°C dans le toluène.

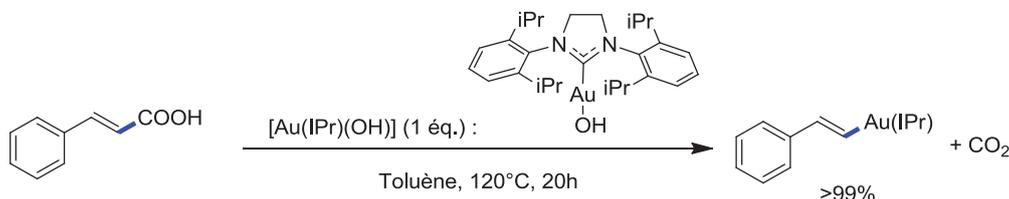


Figure 127: Décarboxylation de l'acide cinnamique en présence de complexe [carbène-Au]

Récemment, tout en revisitant les conditions de la réaction, les mêmes auteurs ont réussi à développer un système catalytique à base d'or permettant la protodécarboxylation d'une variété d'acides aromatiques et hétéroaromatiques.^[15c] Le système se compose de 2 % molaire de [Au(SIPr)(O₂CAd)]. Les réactions sont réalisées en 16-20h dans le toluène anhydre ou le DMAc avec des températures de réaction comprise entre 120 et 165°C. Dans ces conditions, le styrène est obtenu avec un rendement de 90 % par protodécarboxylation de l'acide cinnamique (Figure 128).

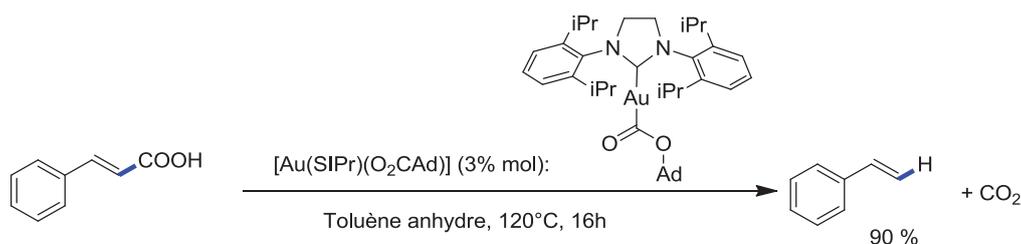


Figure 128: Protodécarboxylation de l'acide cinnamique en présence de complexe $[\text{Au}(\text{SIPr})(\text{O}_2\text{CAd})]$

Dans le but de poursuivre les recherches vers une synthèse plus verte de styrènes, de dérivés stilbènes et de dérivés biaryle nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'étude de la synthèse de divers styrènes fonctionnels à partir de substrats biosourcés. Pour obtenir une procédure en accord avec les préoccupations environnementales, des études visant à la décarboxylation des acides cinnamiques catalysées par des métaux de transition ont été réalisées. Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à l'optimisation des conditions réactionnelles. Une fois mis au point, le système catalytique a ensuite été évalué sur différents dérivés d'acides carboxyliques.

3.3. Résultats et discussion

L'optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée sur la réaction de décarboxylation de l'acide cinnamique (**3a**) à 150°C dans la NMP en présence de sels d'argent ou de cuivre (Figure 129). L'influence du sel métallique, de l'ajout de base et de ligand ainsi que l'influence de la nature du solvant sur la réaction ont été évalués. Ces résultats alliés à une étude du suivi de la réaction nous ont permis de proposer un mécanisme réactionnel. Le champ d'applications et les limites du système catalytique mis au point ont été étudiés sur différents dérivés d'acides aromatiques tel que les acides aromatiques vinyliques, les acides benzoïques ou encore sur différents acides aminés.

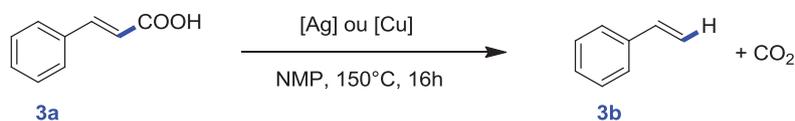


Figure 129: Réaction modèle : Protodécarboxylation de l'acide cinnamique

3.3.1. Influence de différents sels métalliques en quantité stœchiométrique

Dans la littérature, la plupart des études sur la décarboxylation des acides benzoïques ont été réalisées en présence de sels d'argent ou de sels de cuivre. En se basant sur ces observations, l'activité de différents sels de cuivre et d'argent en quantité stœchiométrique a été évaluée sur la réaction de décarboxylation de l'acide cinnamique (Tableau 13). En présence de 1,2

équivalents d'AgBF₄, d'AgNO₃, de Cu(OH)₂.CuCO₃ ou de Cu(OH)₂, le produit issu de la décarboxylation (**3b**) n'est pas observé (rendement inférieur à 2 %, Tableau 13, entrées 1-2 et 4-5). Cependant, en présence de 1,2 équivalents d'Ag₂CO₃ le styrène (**3b**) est obtenu avec un rendement de 23 % (Tableau 13, entrée 3). Une question se pose alors : le caractère basique de ce sel d'argent est-il responsable de cette hausse de rendement ? Pour le déterminer, l'influence de l'ajout de base dans le milieu réactionnel a été étudiée.

Tableau 13: Influence de différents sels métalliques en quantité stœchiométrique sur la réaction modèle

Entrée	Sel métallique (1,2 éq.)	Rendement 3b (%)
1	AgBF ₄	0
2	AgNO ₂	1
3	Ag ₂ CO ₃	23
4	Cu(OH) ₂ .CuCO ₃	1
5	Cu(OH) ₂	2

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), [Cu] ou [Ag] (0,6 mmol), NMP (5 mL), 150°C, 16 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

3.3.2. Influence de l'ajout de base

Au vu des précédents résultats, l'influence de l'ajout de 1,2 équivalents de K₂CO₃ en présence d'AgNO₃ et d'AgBF₄ a été déterminée (Figure 130). Dans les deux cas, l'ajout de K₂CO₃ permet une augmentation du rendement (respectivement 17 % et 15 %). La présence de base joue donc bien un rôle positif sur la réaction de décarboxylation de l'acide cinnamique.

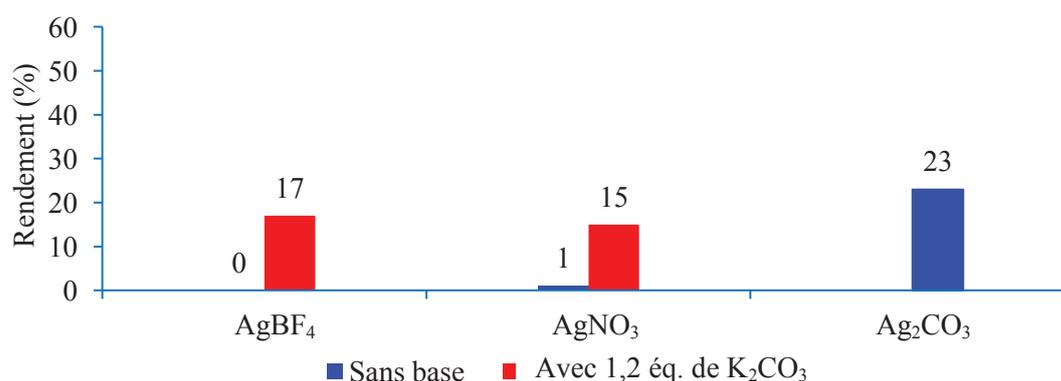


Figure 130 : Influence de l'ajout de base sur la réaction modèle

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), [Ag] (0,6 mmol), K₂CO₃ (0.6 mmol), NMP (5 mL), 150 °C, 16 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

3.3.3. Influence de l'ajout de ligand

L'utilisation de ligand dans les études sur la décarboxylation des acides benzoïques est souvent décrite, notamment dans les systèmes catalytiques à base de cuivre où Goossen emploie généralement la 1,10-phénantroline. En partant de ces résultats, l'ajout d'une quantité catalytique (10 % molaire) de 1,10-phénantroline a été étudié en présence de différents sels métalliques (Figure 131). L'ajout de ce ligand montre une augmentation du rendement réactionnel quel que soit le sel métallique utilisé. Les meilleurs résultats sont obtenus avec Ag_2CO_3 et de $\text{Cu}(\text{OH})_2$ en présence de 1,10-phénantroline (10 % molaire) où le styrène (**3b**) est obtenu avec des rendements de 60 % et 79 % respectivement. D'autres sels de cuivres tel que CuBr et CuCl_2 ont été testés en présence de 1,10-phénantroline mais malgré la présence de K_2CO_3 , leurs activités restent restreintes.

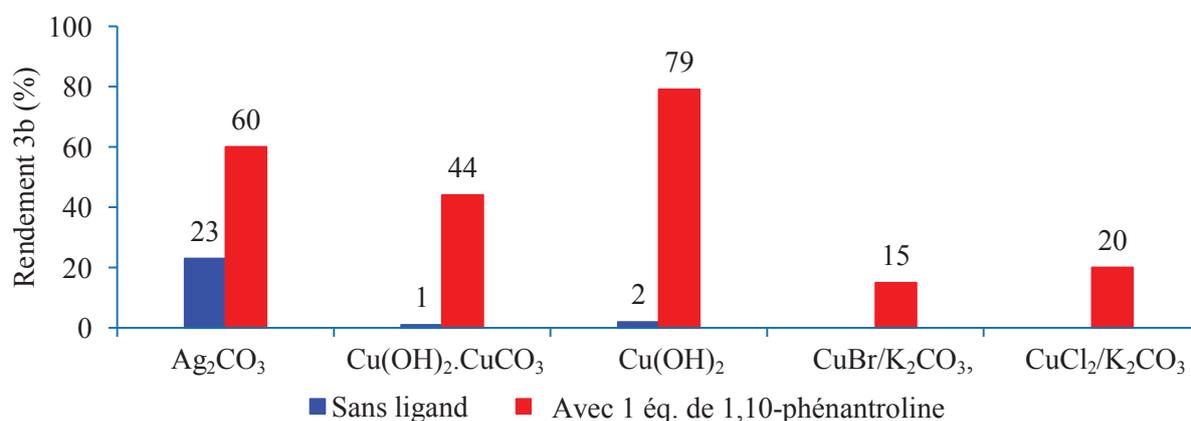


Figure 131 : Influence de l'ajout de 1,10-phénantroline sur la réaction modèle

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), $[\text{Cu}]$ ou $[\text{Ag}]$ (0,6 mmol), K_2CO_3 (0,6 mmol), 1,10-phénantroline (0,05 mmol), NMP (5 mL), 150°C, 16 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

Compte tenu de l'influence très favorable sur les rendements de l'addition d'une quantité catalytique de 1,10-phénantroline en tant que ligand, l'influence de différents ligands sur la réaction de décarboxylation de l'acide cinnamique en présence d'un système catalytique en $\text{Cu}(\text{OH})_2$ a été évaluée en présence ou non de base (Tableau 14).

Ces résultats montrent que l'utilisation d'une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10$ -phénantroline (10 % molaire) est possible. Aucune baisse de rendement n'est observée par rapport au système stœchiométrique en cuivre préalablement mis au point (83 % avec 10 % molaire de $[\text{Cu}]$ contre 79 % en quantité stœchiométrique) (Tableau 14, entrée 1). Ces observations peuvent être reliées au fait expérimental suivant : $\text{Cu}(\text{OH})_2$ est insoluble dans le milieu réactionnel. Utilisé en quantité stœchiométrique, seulement 8 % du $\text{Cu}(\text{OH})_2$ initial est

solubilisé dans le milieu réactionnel après une heure à 150°C en l'absence de ligand ; en présence de 1,10-phénantroline et dans les mêmes conditions réactionnelles, plus de 99 % du $\text{Cu}(\text{OH})_2$ a été solubilisé.

Un rendement quantitatif est obtenu en présence de 2,2'-bipyridine (93 %, Tableau 14, entrée 4) mais 3 équivalents par rapport au cuivre sont nécessaires. L'ajout de TMEDA comme base au système catalytique $\{\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}\}$ permet aussi d'avoir un rendement quantitatif mais avec cette fois-ci, un seul équivalent de ligand par rapport au cuivre. Cette tendance a déjà été observée par Cahiez *et al.* dans leur étude sur la protodécarboxylation d'acides benzoïques.^[119] Étonnamment, lorsque le TMEDA est remplacé par K_2CO_3 , le rendement chute à 5 % (Tableau 14, entrée 7) alors qu'un rendement de 44 % était obtenu en présence de Malachite ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$, Figure 131).

Tableau 14: Influence de l'ajout de ligand sur la réaction modèle

Entrée	Ligand (% molaire)	Base	Rendement 3b (%)
1	1,10-Phénantroline (10)	--	83
2	2,2'-Bipyridine (10)	--	59
3	2,2'-Bipyridine (20)	--	76
4	2,2'-Bipyridine (30)	--	93
5	1,10-Phénantroline (10)	Quinoline	74
6	1,10-Phénantroline (10)	TMEDA	95
7	1,10-Phénantroline (10)	K_2CO_3	5

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), $[\text{Cu}(\text{OH})_2]$ (0,05 mmol), base (0.5 mmol), ligand (10 % à 30 % molaire), NMP (5 mL), 150°C, 16 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

3.3.4. Influence du solvant

Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer l'influence du solvant sur la réaction. Malgré de très bons résultats obtenus dans la NMP, l'utilisation de solvant plus respectueux de l'environnement a été envisagée. Cette étude a été réalisée sur deux systèmes catalytiques différents : le système $\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}$ (1 : 1 ; 10 %_[Cu] molaire) et le système $\text{Cu}(\text{OH})_2/2,2'\text{-bipyridine}$ (1 : 2 ; 10 %_[Cu] molaire). Dans un premier temps l'utilisation de solvant dit « classique » a été évaluée (Figure 132). Les meilleurs résultats sont obtenus en présence de NMP et de DMA avec des rendements de 97 % et de 89 % respectivement. En revanche, en présence d'eau, le produit de décarboxylation de l'acide cinnamique n'est pas obtenu, l'activité du catalyseur est complètement inhibée. De plus, en présence d'acétonitrile et de benzonitrile, les rendements en styrène sont faibles et inférieurs à 16 %. La différence de

rendement obtenu entre les deux systèmes catalytiques peut être reliée à la stabilité relative des complexes cuivre/ligand formés dans le solvant. Bien que le rendement obtenu dans le PEG 2000 soit beaucoup moins élevé que dans la NMP ou le DMA (41 % contre 97 % et 89 % respectivement), le résultat reste intéressant. En effet, le PEG est aujourd'hui considéré par la FDA (« Food and Drug Administration ») comme un solvant sûr. Il possède une pression de vapeur très faible, qui diminue lorsque la masse moléculaire augmente. De plus, il n'est ni inflammable ni volatil.

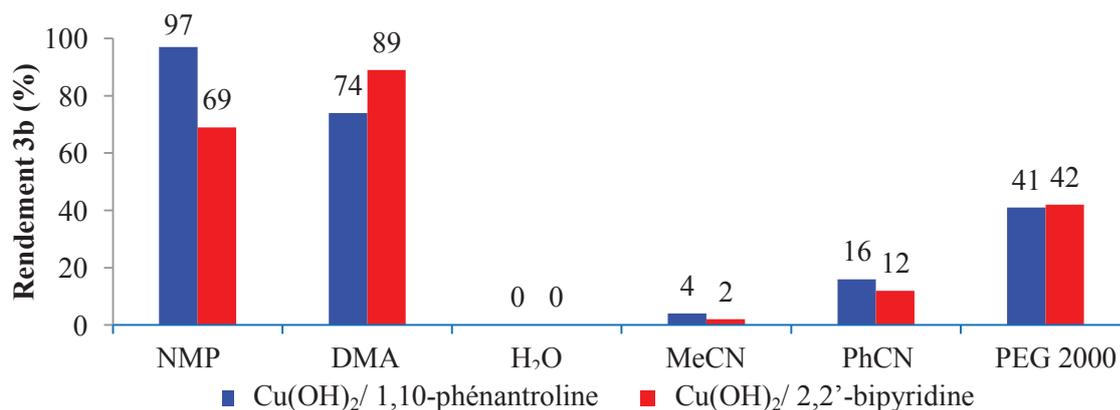


Figure 132: Influence du solvant sur la réaction modèle

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), [Cu(OH)₂] (0,05 mmol), ligand : 1,10-phénantroline (10 % molaire) ou 2,2'-bipyridine (20 % molaire), solvant (5 mL), 150°C, 16 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

Encouragés par ce résultat, nous nous sommes intéressés à l'influence de la pureté du PEG 2000 sur la réaction (Figure 133). Comparativement, lorsque le PEG 2000 BioUltra qui possède une pureté plus élevée que le PEG 2000 est utilisé, le rendement en styrène est de 87 %. La pureté du PEG a donc une influence importante sur la réaction. L'influence de plusieurs PEG de qualité BioUltra possédant des masses moléculaires différentes (de 600 à 6000) a été étudiée. Quel que soit le système catalytique utilisé, l'augmentation de la masse molaire du PEG permet une augmentation du rendement en produit de décarboxylation. En présence du système Cu(OH)₂/1,10-phénantroline, l'utilisation du PEG 6000 BioUltra permet d'obtenir un rendement de 91 % en styrène contre 74 % obtenu en présence de PEG 600 BioUltra.

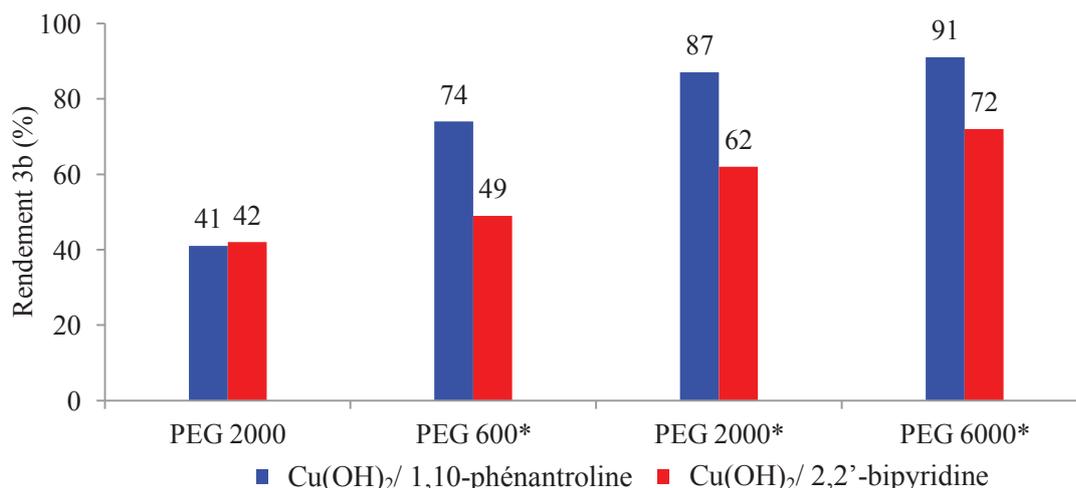


Figure 133: Influence de différents solvants PEG sur la réaction modèle

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), [Cu(OH)₂] (0,05 mmol), ligand : 1,10-phénantroline (10 % molaire) ou 2,2'-bipyridine (20 % molaire), PEG (5 g), 150°C, 16 heures. (*) : PEG qualité BioUltra. Les rendements sont déterminés par GC.

Ces observations sont en corrélation avec la présence d'impuretés de type protiques. Elles peuvent être issues des groupements terminaux hydroxy-, intrinsèque au PEG, mais aussi issues de traces d'eau contenues dans le PEG. En effet, les analyses réalisées par les fournisseurs de ces solvants montrent que la quantité d'eau dans le PEG décroît avec l'augmentation de la pureté et de la masse moléculaire (Tableau 15).

Tableau 15: Nombre de groupes hydroxyles et quantité d'eau contenus dans différents PEG

Entrée	Solvant	Nombre de groupes hydroxyles (mg KOH/g) ^a		Eau (% massique) ^b
		théorique	Expérimental	
1	PEG 2000	56	51-62	0.5
2	PEG 600*	187	172-204	--
3	PEG 2000*	56	51-62	0.25
4	PEG 6000*	19	17-22	0.16

^aMéthode ASTM D-4252. ^bMéthode ASTM D-1744.

Pour confirmer ces observations, l'influence de l'eau sur la réaction de décarboxylation du styrène en présence de Cu(OH)₂/1,10-phénantroline a été étudiée. Trois expériences réalisées avec différents ajouts d'eau dans le milieu réactionnel ont été comparées (Tableau 16). Lorsque 50 µL d'eau sont ajoutés, le rendement en styrène diminue de moitié (87 % à 44 % ; Tableau 16, entrées 1 et 2). Plus la quantité d'eau ajoutée augmente, plus le rendement en

produit désiré diminue. Ces résultats montrent clairement que la présence d'eau dans le milieu a un effet néfaste sur l'activité et la stabilité du catalyseur.

Tableau 16: Protodécarboxylation de l'acide cinnamique en présence de différentes quantités d'eau

Entrée	Ajout d'eau (µL)	Quantité d'eau totale (mmol)	Rendement 3b (%)
1	0	0.7	87
2	50	3.5	44
3	113	6.9	32

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), $[\text{Cu}(\text{OH})_2]$ (0,05 mmol), 1,10-phénantroline (10 % molaire), PEG 2000 BioUltra (5 g), 150°C, 16 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

3.3.5. Etude du suivi réactionnel

Afin de comprendre la différence d'activité du catalyseur sur la réaction de décarboxylation du styrène dans la NMP et dans le PEG 6000 BioUltra, des études de suivi réactionnel ont été réalisées. La formation du styrène au cours du temps a été suivie par GC dans la NMP et dans le PEG 6000 BioUltra en présence du système catalytique $\{\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}\}$ (10 % molaire) (Figure 134). Dans les deux cas (NMP vs PEG 6000 BioUltra), une période d'induction d'une heure est observée. Ce phénomène peut être attribué à la complexation du $\text{Cu}(\text{OH})_2$ par le ligand 1,10-phénantroline et/ou à la dissolution progressive du sel de cuivre dans le milieu réactionnel. Dans les deux cas, il n'y a plus d'évolution du rendement en styrène après 14 heures de réaction. Les rendements finaux en styrène sont respectivement de 95 % et 85 % en présence de NMP et de PEG 6000 BioUltra. Ces suivis réactionnels ont permis de déterminer le TOF du système catalytique dans les deux solvants testés qui n'est visiblement que très légèrement affecté par la nature du solvant (1.7 h^{-1} dans le PEG 6000 BioUltra contre 2.1 h^{-1} dans la NMP). Cela fait du PEG un solvant particulièrement intéressant compte tenu de sa non-toxicité comparativement à la NMP.

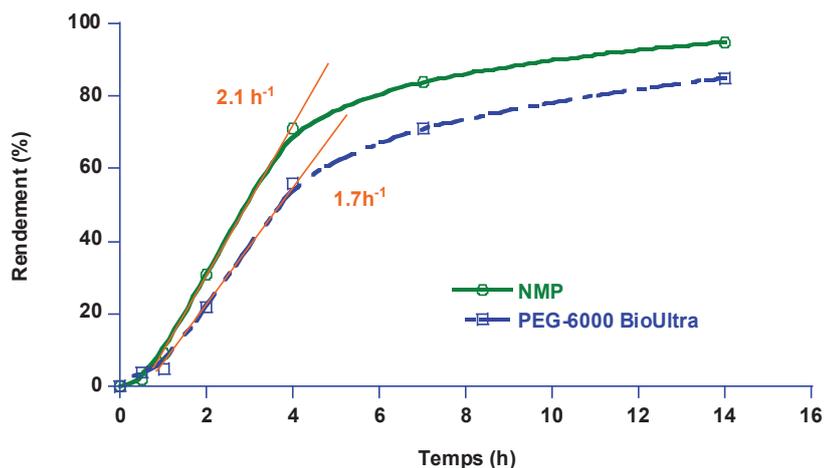


Figure 134: Suivis réactionnels au cours du temps de la réaction de protodécarboxylation de l'acide cinnamique dans la NMP et dans le PEG 6000 BioUltra

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), $[\text{Cu}(\text{OH})_2]$ (0,05 mmol), 1,10-phénantroline (10 % molaire), solvant (5 mL NMP ou 5 g PEG 6000 BioUltra), 150°C. Les rendements sont déterminés par GC.

Afin d'obtenir des informations plus approfondies concernant la cause de la période d'induction observée dans les expériences précédentes, un test dans du PEG 6000 BioUltra a été effectué dans lequel le système catalytique $\{\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}\}$ (1:1, 10 % en moles) a été prémélangé pendant 1 heure à 150°C avant l'ajout de l'acide cinnamique fixant ainsi le temps $t=0$ de la réaction (Figure 135). Pendant le temps de pré-mélange, la formation de cuivre métallique sous la forme d'un miroir de cuivre a été observée. Après addition de l'acide cinnamique, une première période a été observée au cours de laquelle la vitesse de réaction reste limitée à $0,6 \pm 0,1 \text{ h}^{-1}$. Ce taux correspond étroitement à celui observé pendant la période d'induction pour les réactions effectuées dans de la NMP ou le PEG-6000 BioUltra sans prémélange. Après ce temps, la dissolution de cuivre métallique a été observée et la vitesse de réaction augmente pour atteindre finalement $1,8 \pm 0,2 \text{ h}^{-1}$ comme dans l'expérience réalisée dans du PEG-6000 BioUltra sans prémélange. Ces résultats suggèrent que la période d'induction observée dans ces expériences est due non seulement à la dissolution du $\text{Cu}(\text{OH})_2$ pour donner un complexe de cuivre soluble avec la 1,10-phénantroline comme ligand, mais aussi à la réduction du Cuivre(II) en Cuivre(I) qui serait l'espèce active dans ce système catalytique.

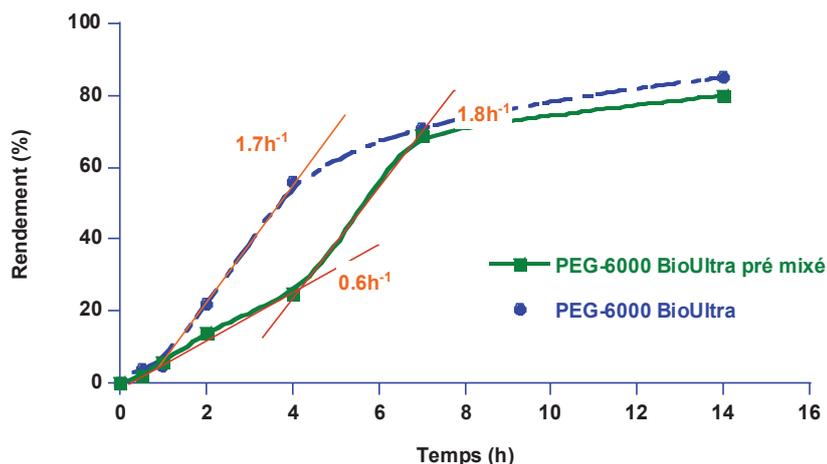


Figure 135: Suivis réactionnels au cours du temps de la réaction de protodécarboxylation de l'acide cinnamique dans le PEG avec et sans prémixage du catalyseur {Cu(OH)₂/1,10-phénantroline}

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), [Cu(OH)₂] (0,05 mmol), 1,10-phénantroline (10 % molaire), 5 g PEG 6000 BioUltra, 150°C. Pour le PEG 6000* Prémixé : Cu(OH)₂ et 1,10-phénantroline mélangés dans le PEG 6000* à 150°C pendant une heure avant ajout de l'acide cinnamique. Les rendements sont déterminés par GC.

Pour étayer cette hypothèse, une expérience complémentaire a été réalisée où Cu₂O est utilisé comme source de Cuivre(I) à la place du système Cuivre (II)/1,10-phénantroline dans le PEG 6000 BioUltra (Figure 136). Dans ce cas, aucune période d'induction n'a été observée. De plus, la vitesse de réaction initiale a atteint $1,3 \pm 0,1 \text{ h}^{-1}$, ce qui correspond à une vitesse relativement proche de celles obtenues dans les expériences précédentes après la période d'induction. Ces résultats confirment donc l'hypothèse précédente où l'espèce active de cette réaction est le cuivre (I) qui est formé après une période d'induction due à la réduction du cuivre (II) en cuivre (I) lorsque le système Cu(OH)₂/1,10-phénantroline est utilisé.

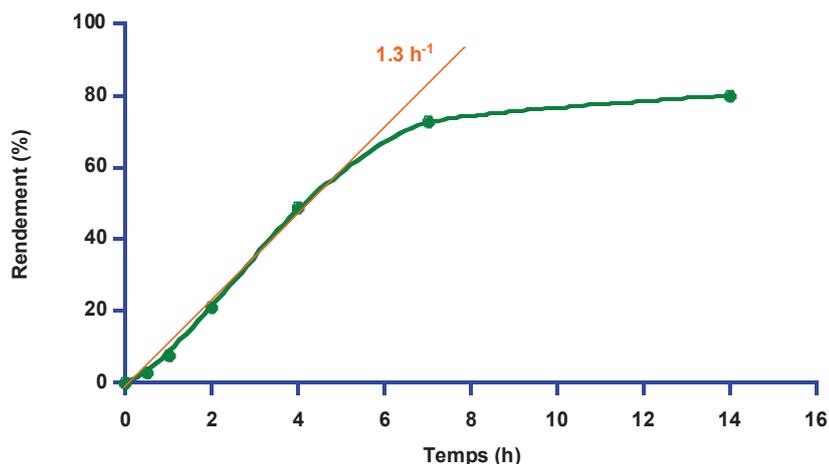


Figure 136: Suivis réactionnels au cours du temps de la réaction de protodécarboxylation de l'acide cinnamique en présence de Cu_2O

Conditions : acide cinnamique (0,5 mmol), $[\text{Cu}_2\text{O}]$ (0,05 mmol), 1,10-phénantroline (10 % molaire), 5 g PEG 6000 BioUltra, 150°C. Les rendements sont déterminés par GC.

3.3.6. Proposition d'un mécanisme réactionnel

Un mécanisme réactionnel en accord avec les résultats précédemment obtenus et avec la littérature a été proposé afin de mieux comprendre le déroulement de la réaction au cours du temps (Figure 137). Initialement le mélange $\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}$ dans le PEG forme, après réduction de Cu^{II} en Cu^{I} , un complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(1,10\text{-phénantroline})(\text{OH})]$ (**137a**) (probablement par la présence des groupements hydroxydes portés par le solvant). Ce complexe (**137a**) réagit ensuite avec l'acide cinnamique pour obtenir un intermédiaire de type carboxylate (**137b**) avec une libération d'eau dans le milieu réactionnel. Il y a ensuite décarboxylation assistée par la présence d'eau pour former le complexe (**137c**), puis obtention du styrène et régénération du complexe (**137a**) pour clore le cycle catalytique (cycle A). Une seconde voie catalytique est envisagée où le complexe (**137c**) réagit avec une seconde molécule d'acide cinnamique pour former le styrène et régénérer le complexe (**137b**). En admettant que le cycle catalytique (B) est plus rapide que le cycle catalytique (A), ce mécanisme réactionnel peut expliquer l'effet néfaste de l'eau dans le milieu réactionnel sur le rendement en styrène.

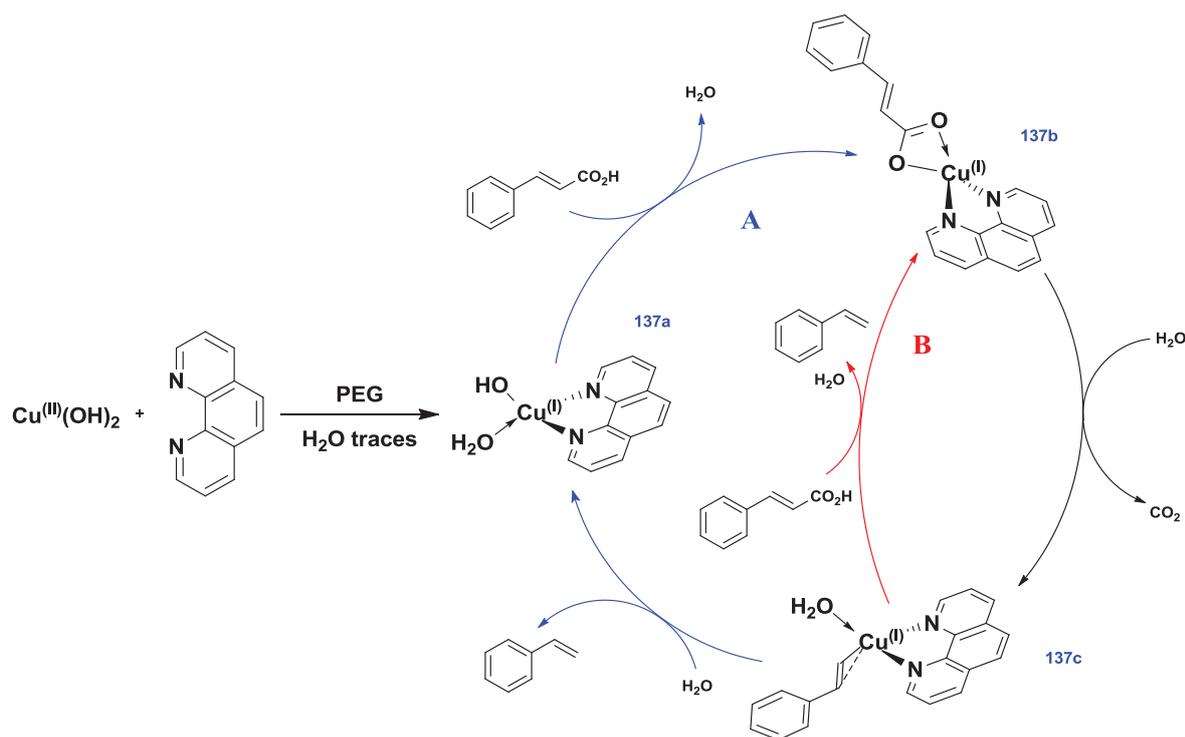


Figure 137: Mécanisme proposé pour la réaction de protodécarboxylation de l'acide cinnamique en présence de $\{\text{Cu}(\text{OH})_2\}/1,10\text{-phénantroline}\}$

3.3.7. Etude du champ d'applications et des limites du système

Ce travail préliminaire a permis de développer une méthode permettant la décarboxylation de l'acide cinnamique en présence de 10 % molaire de $\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}$ dans le PEG 6000 BioUltra après 14 heures de réaction à 150°C avec un rendement de 91 %.

En considérant la faible tension de vapeur du solvant utilisé, une procédure permettant d'isoler directement le produit de décarboxylation de l'acide cinnamique au cours de la réaction a pu être développée. Le montage se compose de deux ballons qui communiquent par un tube « en V ». Le ballon (a) composé du mélange réactionnel est chauffé à 150°C . Le ballon (b) quant à lui est plongé dans un bain d'azote liquide provoquant une différence de pression entre les deux ballons. Le styrène formé étant plus léger et sous forme vapeur à 150°C est distillé, recondensé et collecté purifié dans le ballon (b). Avec ce montage et en présence de 10 % molaire de $\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}$ dans le PEG 6000 BioUltra, le styrène est obtenu pur avec un rendement isolé de 59 % (Figure 138).

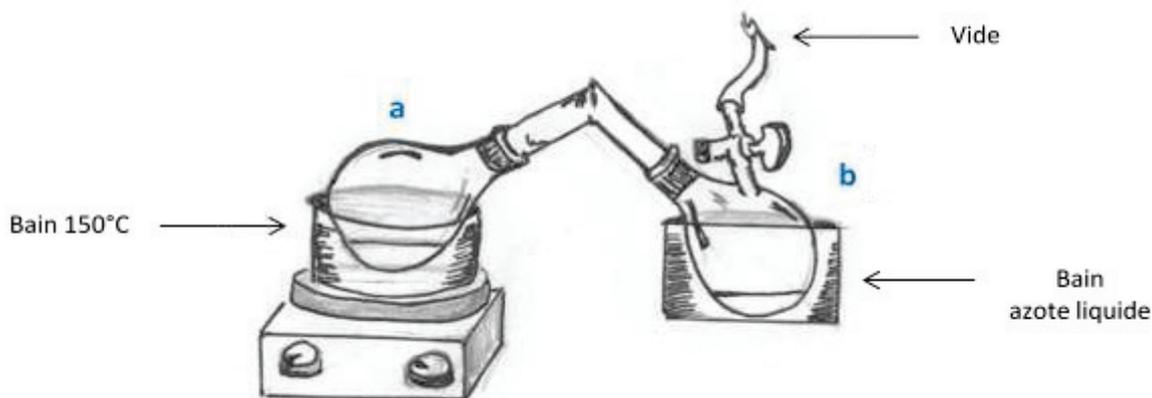


Figure 138: Montage

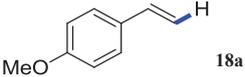
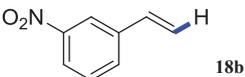
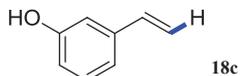
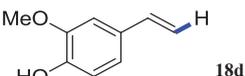
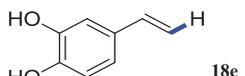
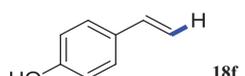
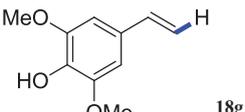
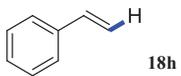
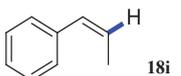
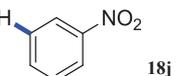
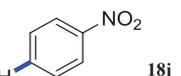
Le système catalytique et le protocole de distillation en continu ont été évalués sur divers acides cinnamiques et acides benzoïques afin d'étudier la portée et les limites de la procédure de décarboxylation précédemment mis au point (Tableau 17). Les réactions ont été réalisées avec 15 mmol d'acide carboxylique et seulement 5 % molaire de $\{\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}\}$ dans 20 grammes de PEG 6000 BioUltra. Pour faire face à la différence de réactivité des différents acides carboxyliques concernés par cette série d'expériences, le mélange réactionnel a été chauffé jusqu'à la libération de CO_2 , ce qui correspond à la température de décarboxylation de l'acide carboxylique visée (c'est à dire de 130 à 230°C). Le montage peut être mis sous vide statique pour faciliter la distillation du produit de décarboxylation (0,5 à 1 mbar) et cela jusqu'à la fin de la distillation.

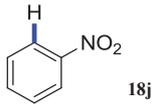
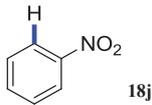
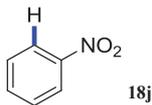
Considérant les dérivés d'acides cinnamiques évalués, de bons rendements (Tableau 17, entrées 1 à 9, 31 % à 96 %) ont été obtenus à l'exception de l'acide *p*-coumarique (Tableau 17, entrée 6) et l'acide caféique (Tableau 17, entrée 5) qui ne donnent pas les composés attendus dans les conditions de réaction étudiées. En effet, la polymérisation des produits de décarboxylation est rapidement observée. La principale difficulté demeure donc la séparation rapide et efficace du dérivé de styrène pur dans le ballon (b) avant sa polymérisation dans le ballon (a).

La méthode de décarboxylation mise au point s'est aussi révélée être efficace pour convertir les acides nitrobenzoïques (Tableau 17, entrées 10 à 14). Dans le cas de l'acide *ortho* nitro-substitué, la décarboxylation a lieu en seulement 1 heure. Ce système permet donc de réduire considérablement le temps de réaction pour ce substrat par rapport aux systèmes rapportés utilisant du Cu_2O ou de l' AgOAc où le temps de réaction est de 12 heures et 16 heures respectivement. La procédure a aussi donné des résultats encourageants lors de la

décarboxylation de l'acide sorbique qui a donné le 1,3-pentadiène correspondant, mais avec un rendement limité à 14 %, malgré sa séparation directe, principalement en raison de sa perte sous vide (Tableau 17, entrée 15).

Tableau 17 : Etude du champ d'application : protodécarboxylation de différents dérivés d'acides cinnamiques et d'acides benzoïques

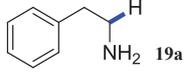
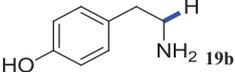
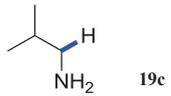
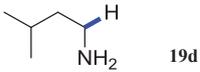
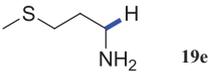
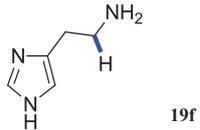
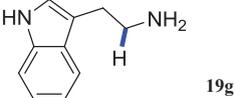
Entrée	Produit	T (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
1	 18a	210	1h00	68
2	 18b	210	1h45	52
3	 18c	200	2h30	73
4	 18d	140	1h00	96
5	 18e	130	0h30	--
6	 18f	130	1h30	--
7	 18g	130	1h10	31
8	 18h	195	2h30	59
9	 18i	180	5h00	54
10	 18j	210	3h00	55
11	 18j	220	3h30	46

12		165	1h00	90
13		170	12h00	87
14		120	16h00	92
15		180	5h00	14

Conditions : acide carboxylique (15 mmol), $[\text{Cu}(\text{OH})_2]$ (5 % molaire) 1,10-phénantroline (5 % molaire), 20 g PEG 6000 BioUltra), 150 °C. Tous les rendements donnés sont des rendements isolés des produits purs obtenus par distillation au cours de la réaction.

La procédure de décarboxylation mise au point a aussi été évaluée sur différents acides aminés (Tableau 18). Il s'agit de la première étude orientée sur ce type de substrat catalysée au cuivre. La DL-phénylalanine et la DL-tyrosine ont donné les amines correspondantes, respectivement, la 2-phényléthylamine et de la 4-phénol(2-aminoéthyle) avec un rendement de 68 % pour les deux (Tableau 18, entrées 1 et 2). La L-valine, la D-leucine et la DL-méthionine ont donné différents produits en mélange (Tableau 18, entrées 3 à 5). Dans le cas de la L-valine, le distillat contient un mélange de trois composés qui ont été identifiés et quantifiés par l'intermédiaire des techniques RMN du proton et GC-MS: la L-valine de départ ($\approx 45\%$), la 2-méthylpropane-1-amine ($\approx 45\%$) attendues et le troisième produit identifié comme étant le 2-amino-1-(isobutylamino)-3-méthyl-but-1-ène-1-ol résultant de la réaction entre la L-valine et de l'amine obtenue ($\approx 10\%$) (Figure 139). La D-leucine et la DL-méthionine ont donné un mélange réactionnel complexe de composés qui n'ont pas pu être complètement identifiés en dépit de la présence de l'amine attendue observée par GC-MS dans les deux cas. La L-histidine et L-tryptophane ont conduit à une décomposition (Tableau 18, entrées 6 et 7).

Tableau 18: Etude du champ d'applications : protodécarboxylation de différents acides aminés

Entrée	Produit	T (°C)	Temps	Rendement (%)
1	 19a	210	2h00	68
2	 19b	210	5h00	68
3	 19c	180	3h00	Mélange
4	 19d	185	3h00	Mélange
5	 19e	210	4h00	Mélange
6	 19f	Jusqu'à 230	15h00	Décomposition
7	 19g	Jusqu'à 230	15h00	Décomposition

Conditions : acide carboxylique (15 mmol), $[\text{Cu}(\text{OH})_2]$ (5 % molaire) 1,10-phénantroline (5 % molaire), 20 g PEG 6000 BioUltra), 150°C. Tous les rendements donnés sont des rendements isolés des produits purs obtenus par distillation au cours de la réaction.

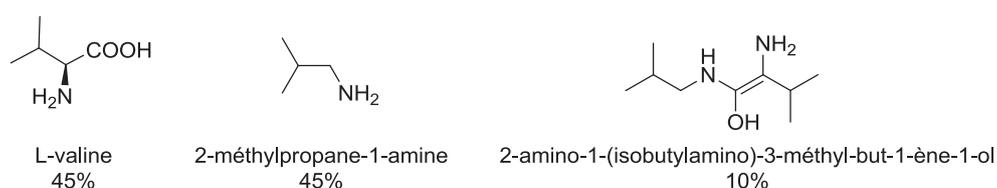
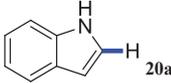
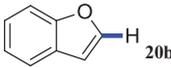
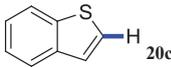


Figure 139: Différents sous-produits obtenus lors de la protodécarboxylation de la L-valine

En suspectant un effet d'inhibition due à la présence de composés hétérocycliques dans les deux derniers exemples, la décarboxylation de l'acide indole-2-carboxylique, l'acide benzofurane-2-carboxylique et de l'acide benzo[*b*]thiophène-2-carboxylique a été évaluée (Tableau 19). Tous ont donné de bons rendements isolés en produit de décarboxylation : respectivement l'indole (68 %), le benzofurane (82 %) et le benzo[*b*]thiophène (68 %). Cela démontre que la présence d'hétérocycles dans la structure n'a pas d'incidence sur les performances du système catalytique $\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}$. La décarboxylation des

acides aliphatiques tels que l'acide laurique a été testée mais dans les conditions de réaction étudiées aucun produit de décarboxylation n'est observé.

Tableau 19: Etude du champ d'applications : protodécarboxylation d'acides hétérocycliques

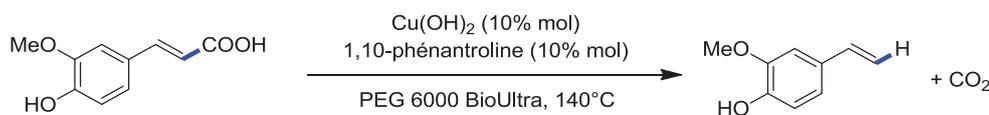
Entrée	Produit	T (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
1		195	2h30	75
2		190	4h00	82
3		190	4h00	75

Conditions : acide carboxylique (15 mmol), $[\text{Cu}(\text{OH})_2]$ (5 % molaire) 1,10-phénantroline (5 % molaire), 20 g PEG 6000 BioUltra), 150°C. Tous les rendements donnés sont des rendements isolés des produits purs obtenus par distillation au cours de la réaction.

3.3.8. Recyclage

Afin d'améliorer les effets bénéfiques sur l'environnement de cette nouvelle procédure, nous avons évalué la possibilité de réutiliser à la fois le système catalytique et le solvant pour plusieurs cycles de réaction (Tableau 20). Le système de recyclage a été réalisé sur la réaction de décarboxylation de l'acide férulique qui est relativement peu cher et qui forme le 4-vinylguaïacol, un composé à forte valeur ajoutée qui trouve de nombreuses applications dans les industries pharmaceutique et alimentaire, comme par exemple pour la synthèse de la vanilline. La procédure consiste à réaliser un premier batch dans les conditions de réaction standard en utilisant un catalyseur frais de $\text{Cu}(\text{OH})_2/1,10\text{-phénantroline}$ (10 % en moles) dans du PEG-6000 BioUltra (50 g) sur une échelle de 30mmol d'acide férulique. Une fois la production de 4 vinylguaïacol terminée (comme en témoigne l'absence des bulles de CO_2 et la formation d'un produit de distillation), une nouvelle charge d'acide férulique est ajoutée après refroidissement et un nouveau cycle est exécuté. La procédure a ensuite été répétée deux fois. Les résultats présentés montrent que le système catalytique utilisé reste stable lors de la réutilisation, sans désactivation du catalyseur. Sur chaque cycle, une conversion complète a été obtenue en donnant un rendement isolé élevé en 4 vinylguaïacol (84 % à 97 %) qui correspond en moyenne à un TOF de 9,2 par cycle, et d'un TOF cumulé de 37 sur les 4 cycles. La légère différence de rendement observée entre le premier cycle et les cycles suivants est attribuée à la condensation sur la verrerie du 4 vinylguaïacol qui a été observée uniquement lors du premier cycle.

Tableau 20: Etude de recyclabilité



Entrée	Temps (min)	Rendement (%)	TOF (min ⁻¹)
1	55	84	0.15
2	50	97	0.19
3	50	90	0.18
4	55	96	0.18

3.4. Conclusion

En résumé, un nouveau protocole pour la décarboxylation catalysée par le cuivre de dérivés d'acides cinnamiques dans le PEG a été mis au point. Le procédé donne en général des rendements isolés en molécules cibles de modérés à élevés. Ce procédé peut aussi être utilisé pour transformer des acides aromatiques, des acides hétérocycliques 2-carboxyliques et plus généralement des acides α , β -insaturés, et pour la première fois des α -amino acides. L'utilisation du PEG comme solvant plus respectueux de l'environnement a permis d'effectuer la transformation sous pression réduite pour isoler directement le produit en réalisant une distillation au cours de la réaction, ce qui empêche par conséquent toute polymérisation rapide du produit de décarboxylation. De plus, elle a permis de réutiliser à la fois le système catalytique et le solvant pour effectuer plusieurs cycles sans observer de désactivation du catalyseur. Ainsi, le 4-vinylguaïacol qui possède une forte valeur ajoutée peut être préparé en relativement peu de temps (50 min) au niveau du laboratoire à grande échelle (environ 4 g). Ce protocole permet donc de synthétiser aisément une variété de molécules dérivées d'acides carboxyliques biosourcés y compris les dérivés du styrène à partir de composés cinnamiques, les oléfines à partir de la fraction acrylique ou d'amines à partir d'acides aminés. En se basant sur ces résultats, nous nous sommes ensuite intéressés à la réaction de couplage entre deux dérivés d'acides benzoïques pour la synthèse de biaryles qui fait l'objet de l'étude du chapitre suivant.

CHAPITRE 4 :

Hétérocouplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques pour la synthèse de biaryles

4.1. Introduction

Les composés biarylés sont des intermédiaires importants dans une large gamme de réactions chimiques, en particulier pour la production de médicaments, de parfums, de colorants et de polymères.^[120] En raison de leur activité biologique, la synthèse de biaryles a été largement étudiée ces dernières années. Au cours des trois dernières décennies, des procédures de couplages croisés catalysées par des métaux de transition ont été développées et sont devenues des méthodes de choix pour la synthèse de ces composés. Les méthodologies les plus avancées impliquent le couplage entre des halogénures d'aryles et des dérivés organométalliques, généralement catalysées par des sels ou des complexes de palladium comme par exemple les réactions de couplage de Suzuki ou de Negishi.^[121] En dépit de leur haute activité catalytique, l'un des inconvénients majeur associé à ces couplages est la nécessité de préparer des réactifs organométalliques qui peuvent être dans certains cas, difficiles à synthétiser et coûteux. Pour répondre en partie à ce problème, des progrès significatifs ont été réalisés récemment dans le développement du couplage croisé décarboxylant (Figure 140).

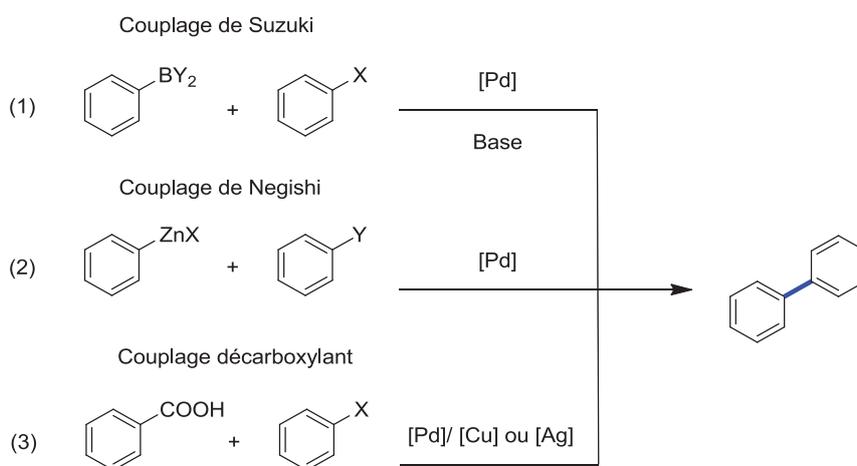


Figure 140: Couplage de Suzuki et de Negishi vs couplage décarboxylant

Les premiers travaux dans le domaine ont été publiés par l'équipe de Nilsson dans les années 70 où un acide benzoïque est couplé avec un iodure d'aryle en présence d'une quantité stœchiométrique d'oxyde de cuivre (I).^[7] Plus tard Goossen *et al.* s'intéressent de manière plus détaillée à ce type de couplage catalysé par des métaux de transition. Ce sont probablement eux qui ont le plus contribué au développement de ce type de réaction. Différents systèmes catalytiques ont alors été mis au point afin de réaliser le couplage entre un acide benzoïque et un halogénure d'aryle. Les plus utilisés sont les systèmes bimétalliques palladium/cuivre^[25-27, 30-32, 69, 122] et palladium/argent^[33, 35-40, 123] où l'argent et le cuivre assurent la décarboxylation de l'acide et le palladium réalise le couplage avec l'halogénure d'aryle. L'agent décarboxylant utilisé (sel d'argent ou de cuivre) est toujours utilisé en quantité stœchiométrique ou assisté par un excès de base. La présence de ligands sophistiqués et spécifiques à chaque type de substrat est souvent nécessaire afin d'obtenir le bon équilibre entre les deux cycles catalytiques (cycle décarboxylant vs cycle couplage croisé) impliqué dans le couplage décarboxylant souhaité. L'utilisation de ce système est très souvent spécifique aux acides benzoïques *ortho* substitués ou aux acides hétéroaromatiques possédant l'hétéroatome en α de la fonction acide. D'autres systèmes catalytiques monométalliques au palladium ou au cuivre ont aussi été développés, mais dans ces cas les réactions sont très limitées en termes de substrats. Lorsqu'un système monométallique au palladium est utilisé, seuls les acides hétéroaromatiques peuvent être couplés avec un halogénure d'aryle.^[41-50] De plus, il y a souvent compétition avec la réaction de couplage par activation C-H qui génère des sous-produits polyarylés. Dans le cas d'un système monométallique au cuivre, un seul exemple est cité où seulement les acides di-*ortho* fluorés ou polyfluorés peuvent être couplés avec un halogénure d'aryle.^[51-52] Bien que ces réactions soient difficiles à mettre en œuvre, elles apparaissent comme une voie alternative à la synthèse de biaryles plus durable et plus respectueuse de l'environnement. D'une part, grâce à l'utilisation d'acides benzoïques qui sont une matière première facilement disponible, peu coûteuse et potentiellement issue de la biomasse. D'autre part, par l'économie d'étapes réactionnelles qui sont souvent nombreuses lorsque des espèces organométalliques sont utilisées.

Inspirés par ces travaux, et visant la poursuite de nos efforts pour le développement de méthodes durables et respectueuses de l'environnement pour la synthèse de produits chimiques fins, nous avons décidé d'étudier la synthèse de biaryles en couplant deux acides benzoïques en utilisant un système catalytique bimétallique palladium/cuivre libérant ainsi uniquement du dioxyde de carbone comme sous-produit (Figure 141). En plus des avantages

cités précédemment sur les couplages décarboxylants, l'atout majeur de ce nouveau type de couplage décarboxylant est qu'il n'y a pas de libération de sels dû à l'utilisation d'halogénures d'aryles, comme c'était le cas dans les systèmes précédemment développés.

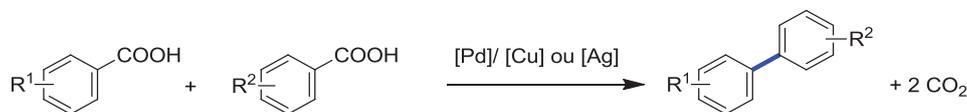


Figure 141: Couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques

4.2. Rappel bibliographique

Larrosa *et al.* sont des pionniers dans ce domaine en publiant pour la première fois en 2010 la synthèse de biaryles symétriques par couplage décarboxylant entre deux acides identiques (Figure 142).^[103]

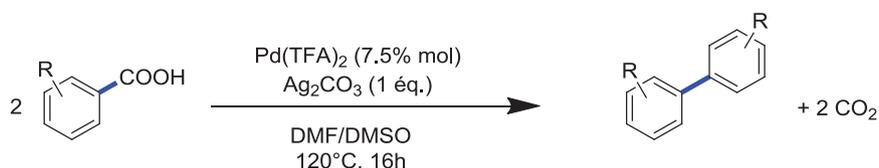


Figure 142: Premier couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques

Seule cette publication faisait état de couplage décarboxylant entre deux acides lorsque le projet de cette thèse fut mis en place. L'objectif était de développer un nouveau système catalytique pour la synthèse de biaryles asymétriques en couplant pour la première fois deux acides différents. Dans les premiers mois qui ont suivi le début de cette thèse, Xie *et al.* démontrent que la synthèse de biaryles asymétriques est effectivement possible en couplant deux acides différents entre eux en utilisant un catalyseur à base de palladium (PdCl_2 , 10 % molaire) et PPh_3 (20 % molaire) avec un très large excès d' Ag_2CO_3 (3 équivalents soit 6 équivalents d'[Ag]) dans le DMSO à 130°C (Figure 143).^[104]

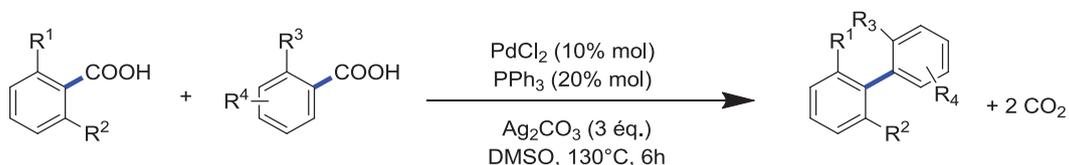


Figure 143: Premier système catalytique pour le couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques

Hu *et al.* rapportent peu de temps après une étude similaire qui utilise un système catalytique très proche de celui mis en place par Xie et al (Figure 144). Il se compose de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (5 %

molaire) de PCy_3 (15 % molaire) avec là aussi un très large excès d' Ag_2CO_3 (3 équivalents) dans un mélange DMSO/DME (3:17) à 120°C .^[105]

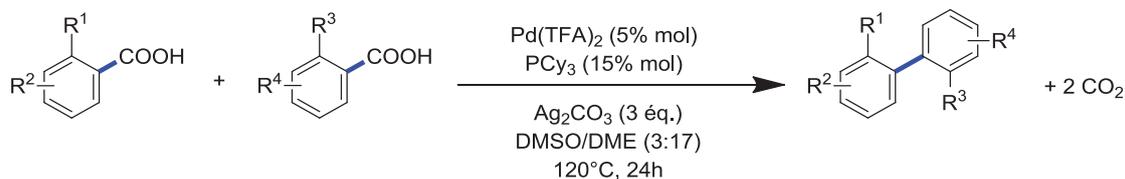


Figure 144: Couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques en présence d'un système palladium/argent

Le principal inconvénient de ces exemples est la forte charge de sels d'argent et une gamme assez limitée de substrats. Ces limitations nous ont encouragés à poursuivre nos études visant à optimiser ces réactions en nous concentrant sur les systèmes catalytiques à base de sels de palladium et de cuivre. Un effort a été réalisé dans le but de comprendre les paramètres réactionnels qui peuvent affecter les performances du système.

4.3. Résultats et discussions

4.3.1. Catalyse homogène

4.3.1.1. Les débuts : validation du système catalytique décrit dans la littérature

Dans un premier temps, la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**) et l'acide 2-nitrobenzoïque (**4b**) a été étudiée (Figure 145). Afin de valider le système catalytique mis au point par Xie *et al.* deux essais ont été effectués dans les mêmes conditions réactionnelles. La réaction est réalisée en présence de 10 % de PdCl_2 , de 20 % de PPh_3 , de 3 équivalents d' Ag_2CO_3 dans le DMSO pendant 6 heures à 130°C . Dans les deux cas, un rendement de 70 % est obtenu comme cela était mentionné dans la littérature validant ainsi ce système catalytique.

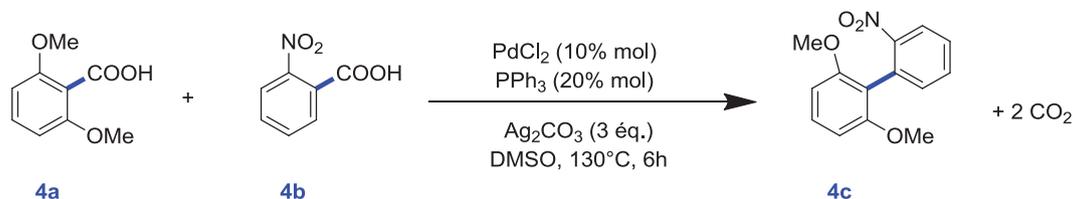


Figure 145: Réaction modèle

Les produits secondaires sont essentiellement liés à la protodécarboxylation et à l'homocouplage des deux acides benzoïques (Figure 146). Dans le cas de cette réaction le sous-produit majoritaire obtenu est le produit (**4d**) issu de l'homocouplage de l'acide 2-

nitrobenzoïque (en excès) avec un rendement de 50 %. Le biaryle correspondant à l'homocouplage de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque n'est cependant pas observé dû à un encombrement stérique trop important des groupements portés en *ortho* de l'acide. Le produit (**4e**) issu de la protodécarboxylation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque est obtenu avec un rendement de 9 %. Le nitrobenzène (**4f**) produit par décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque est aussi observé mais non quantifié dû à sa perte partielle dans l'eau lors de l'extraction.

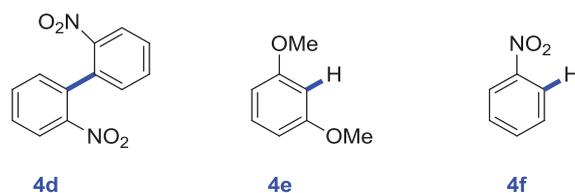


Figure 146: Produits secondaires de la réaction modèle

4.3.1.2. Etude préliminaire

Ayant obtenus de bons résultats sur la décarboxylation des acides benzoïques et cinnamiques en présence de Malachite ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$), les sels d'argent précédemment utilisés comme agents décarboxylants dans le système catalytique de Xie *et al.* ont été remplacés par des sels de cuivre. En présence de PdCl_2 (20 % molaire), de PPh_3 (40 % molaire) et de $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ (1,7 équivalents) dans le DMSO à 130°C, le biaryle attendu (**4c**) est obtenu avec un rendement de 57 % (Tableau 21, entrée 3). Comme en présence d'argent, le sous-produit majoritaire est issu de l'homocouplage de l'acide 2-nitrobenzoïque (**4d**) avec un rendement de 42 %. Le produit de protodécarboxylation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4e**) est obtenu avec un rendement de 17 %. La diminution de la charge de cuivre de 1,7 équivalents à 0,56 équivalent entraîne une baisse de rendement de 32 % et en même temps une augmentation des rendements en produits secondaires **4d** et **4e** (58 % et 24 % respectivement ; Tableau 21, entrées 3 et 4). Comme l'avaient observé Larrosa et Xie avec l'argent, aucun biaryle n'est formé en l'absence de sels de cuivre (Tableau 21, entrée 2). Dans ces cas, les principaux produits obtenus correspondent à la protodécarboxylation des acides benzoïques (**4e** et **4f**), en particulier le dérivé nitré (**4f**).

En l'absence de palladium et en présence de sel de cuivre uniquement, le biaryle **2d** issu de l'homocouplage de l'acide 2-nitrobenzoïque a été observé avec un rendement de 15 % (Tableau 21, entrée 5). Aucun produit correspondant à un hétérocouplage (**4c**) n'a été détecté. Encore une fois, les principaux sous-produits obtenus sont liés à la protodécarboxylation des

deux acides benzoïques (**4e** et **4f**). En l'absence de sels métalliques, aucune réaction n'est observée. Cela montre que dans ces conditions, la protodécarboxylation n'est pas le résultat d'une décomposition thermique des acides benzoïques mais est directement liée à la présence des sels métalliques (Tableau 21, entrée 1). En l'absence de ligand PPh₃, le rendement en biaryle issu de l'hétérocouplage entre les deux acides benzoïques (**4c**) diminue de 10 % en faveur des sous-produits **4d** et **4e** (Tableau 21, entrée 6). Ces observations avaient déjà été décrites par Xie *et al.* Cela est très probablement dû à la précipitation des espèces de palladium (II) en agrégat de palladium (0).

Tableau 21: Etude préliminaire

Entrée	Catalyseur	Additif (éq.)	Ligand	Conversion (%)	Rendement (%)		
					4c	4d	4e
1	-----	-----	PPh ₃	0	0	0	0
2	PdCl ₂	-----	PPh ₃	30	trace	0	24
3	PdCl ₂	CuCO ₃ .Cu(OH) ₂ (1.7)	PPh ₃	100	57	42	17
4	PdCl ₂	CuCO ₃ .Cu(OH) ₂ (0.56)	PPh ₃	100	32	58	24
5	-----	CuCO ₃ .Cu(OH) ₂ (1.7)	PPh ₃	100	trace	15	82
6	PdCl ₂	CuCO ₃ .Cu(OH) ₂ (1.7)	-----	100	10	78	56

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl₂ (20 % molaire), additif, PPh₃ (40 % molaire), DMSO (3 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

Pour conclure sur ces études préliminaires, le palladium seul n'est pas en mesure de produire des biaryles qu'ils soient issus de l'homocouplage ou de l'hétérocouplage des deux acides benzoïques. Un système bimétallique est donc essentiel pour obtenir un couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques. Un rendement de 57 % en biaryle asymétrique est obtenu en présence de PdCl₂ et CuCO₃.Cu(OH)₂ ce qui nous encourage à développer cette procédure. Pour plus de clarté, nous nous concentrerons uniquement sur le rendement correspondant au biaryle souhaité (**4c**), sauf lorsqu'une mention précise le contraire.

4.3.1.3. Influence du solvant et de l'atmosphère

Dans une première étape d'optimisation, l'influence du solvant sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide 2-nitrobenzoïque et l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque a été évaluée (Tableau 22). La réaction a été réalisée dans différents solvants polaires aprotiques tels que la NMP, le DMA et le DMF (Tableau 22, entrées 2 à 4). En dépit de leurs propriétés physico-chimiques identiques à celles du DMSO, aucun biaryle, qu'il soit issu de l'hétérocouplage ou

de l'homocouplage, n'a été observé dans ces solvants. Seuls les produits issus de la protodécarboxylation sont obtenus. La présence de DMSO semble donc essentielle à la réaction de couplage. Cela peut être attribué au rôle de ligand du palladium que peut jouer le DMSO.

Tableau 22: Influence du solvant sur la réaction modèle

Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	DMSO	32
2	NMP	0
3	DMA	0
4	DMF	0

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl₂ (20 % molaire), CuCO₃.Cu(OH)₂ (0,56 éq.), PPh₃ (40 % molaire), solvant (3 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

L'influence de la pureté du DMSO a été étudiée. Quand le DMSO est remplacé par du DMSO anhydre, le rendement augmente (57 % contre 32 %, Tableau 23, entrées 1 et 2). La présence d'eau dans le milieu a donc un effet néfaste sur la réaction. En effet, comme cela a été décrit par Goossen *et al.* dans la littérature sur le couplage décarboxylant entre un acide benzoïque et un halogénure d'aryle, la présence d'eau favorise la réaction de protodécarboxylation des acides au détriment de la réaction du couplage décarboxylant.

De la même manière, le rendement en hétérocouplage est affecté par la présence d'air et d'oxygène dans le milieu réactionnel, 42 % et 0 % respectivement contre 57 % sous argon (Tableau 23, entrées 2 à 4). Une désactivation du système catalytique due à une rapide oxydation de la phosphine est supposée. Ainsi, dans la suite de nos études les réactions sont réalisées dans le DMSO anhydre sous atmosphère d'argon.

Tableau 23: Influence de la pureté du solvant et de l'atmosphère sur la réaction modèle

Entrée	Solvant	Atmosphère	Rendement (%)
1	DMSO	Ar	32
2	DMSO anhydre	Ar	57
3	DMSO anhydre	Air	42
4	DMSO anhydre	O ₂	0

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl₂ (20 % molaire), CuCO₃.Cu(OH)₂ (0,56 éq.), PPh₃ (40 % molaire), solvant (3 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.1.4. *Influence de la source et de la charge en palladium*

L'influence de la nature du sel de palladium sur la réaction de couplage de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque et de l'acide 2-nitrobenzoïque a été évaluée (Tableau 24). Cette étude a montré, qu'à l'exception de Pd₂(dba)₃, la nature du palladium a peu d'influence sur le rendement de la réaction. Les rendements sont compris entre 46 % et 58 % (Tableau 24, entrées 1 à 7). Des sels/complexes de palladium (II) et (0) peuvent être indifféremment utilisés pour synthétiser le biaryle asymétrique (**4c**). Toutefois, les sels de palladium (II) halogénés ont donné des rendements plus élevés (Tableau 24, entrées 1 à 3). Le rendement inférieur obtenu avec Pd₂(dba)₃ est très probablement dû à la formation de nanoparticules de palladium inactives comme rapporté dans la littérature (Tableau 24, entrée 8).^[124]

L'influence de la charge en palladium a été évaluée en présence de PdCl₂. Comme indiqué dans le Tableau 24, entrées 1 et 2, des rendements similaires ont été obtenus que ce soit avec 10 % molaire ou 20 % molaire de palladium. Bien que les sels de palladium, à la différence des sels de cuivre, agissent de manière catalytique, ces résultats peuvent indiquer qu'une désactivation rapide des espèces de palladium est possible à des concentrations plus élevées en raison de la formation plus rapide d'agrégats de palladium (0).

Tableau 24 : Influence de la source et de la charge en palladium sur la réaction modèle

Entrée	Palladium	Rendement 4c (%)
1	PdCl ₂	57*
2	PdCl ₂	53
3	PdBr ₂	58
4	Pd(OAc) ₂	49
5	Pd(C ₅ H ₇ O ₂) ₂	46
6	Pd(PPh ₃) ₄	43
7	Pd(PPh ₃) ₄	54**
8	Pd ₂ (dba) ₃	32

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), [Pd] (10 % molaire), CuCO₃.Cu(OH)₂ (0,56 éq.), PPh₃ (40 % molaire), DMSO (3 mL), 130°C, 6 heures. * PdCl₂ (20 % molaire). ** sans PPh₃. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.1.5. *Influence de la source et de la charge en cuivre*

L'influence de la source en sel de cuivre a été évaluée. Les résultats rapportés dans le Tableau 25 démontrent clairement que seuls les sels de cuivre ayant des propriétés basiques intrinsèques telles que CuCO₃.Cu(OH)₂, Cu(OH)₂, Cu(OAc)₂ (Tableau 25, entrée 1, 2 et 3 respectivement), permettent la formation du biaryle **4c**. Les meilleurs résultats ont été obtenus

avec les sels à base d'hydroxyde de cuivre. Ainsi, avec $\text{Cu}(\text{OH})_2$ et $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$, le biaryle **4c** attendu a été obtenu en un rendement de 53-57 %. En présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, le rendement en biaryle **4c** est de 10 %. Toutes les autres sources de cuivre évaluées (CuO , Cu_2O , CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$) ont été jugées inefficaces pour la synthèse du biaryle asymétrique **4c** dans ces conditions. L'oxyde de cuivre (II) ne permet pas d'obtenir le produit désiré (**4c**) mais forme quand même le produit issu de l'homocouplage (**4d**) (Tableau 25, entrée 4). Les autres sels de cuivres quant à eux ne permettent pas la formation de produit de couplage qu'ils soient symétriques ou asymétriques. Dans tous les cas cependant, les sous-produits issus de la protodécarboxylation sont observés ce qui montre que le sel de palladium seul est capable de réaliser la décarboxylation des acides.

Tableau 25: Influence de la source en cuivre sur la réaction modèle

Entrée	Cuivre	Rendement 4c (%)
1	$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$	57
2	$\text{Cu}(\text{OH})_2$	53
3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	10
4	CuO	0
6	Cu_2O	0
7	CuX_2	0

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl_2 (20 % molaire), $[\text{Cu}]$ (1 éq.), PPh_3 (40 % molaire), solvant (3 mL), 130°C , 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

L'influence de la charge en cuivre a été évaluée entre 0,7 et 1,2 équivalents en présence de $\text{Cu}(\text{OH})_2$ et $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ (Figure 147). Le rendement en biaryle souhaité (**4c**) et la conversion de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**) diminue avec la charge en cuivre. Ces résultats montrent qu'une quantité stœchiométrique en sel de cuivre est nécessaire afin d'obtenir de bons résultats en produit d'hétérocouplage. L'activité catalytique des deux sels de cuivre utilisés pour cette étude semble sensiblement identique.

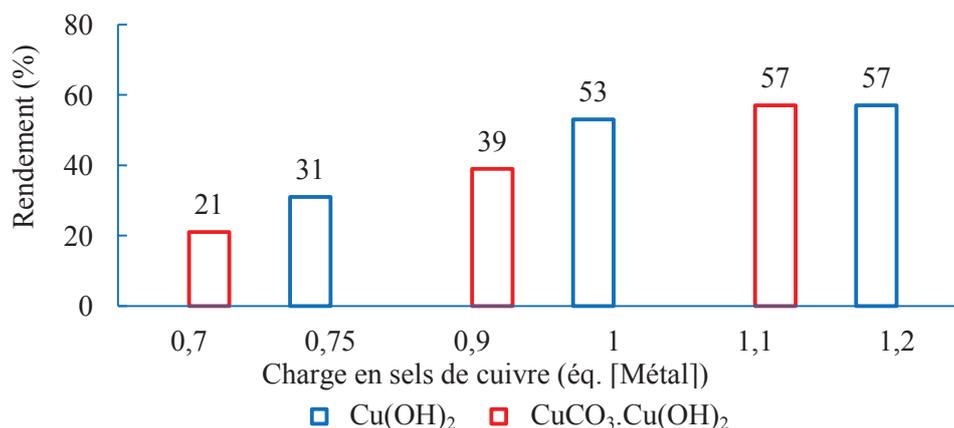


Figure 147 : Influence de la charge en sels de cuivre sur la réaction modèle

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl₂ (20 % molaire), [Cu], PPh₃ (40 % molaire), solvant (3 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.1.6. Influence de l'ajout de base

Au vu des précédents résultats sur l'effet des sels de cuivre basiques sur la réaction, l'ajout d'une base dans le milieu réactionnel a été étudié (Figure 148). 0,5 et 1 équivalent de différentes bases (K₂CO₃, Na₂CO₃, Na(OAc) et Cs(OAc)) a été ajouté au système catalytique composé de PdCl₂ (20 %), PPh₃ (40 %), CuCO₃.Cu(OH)₂ (0,56 équivalent) (figure 7). Globalement, aucun effet n'est observé lorsque 0,5 équivalent de base est ajouté. Le constat est identique quelle que soit la base utilisée. Cependant le rendement en biaryle **4c** est affecté lorsque 1 équivalent de base est ajouté. Le rendement chute à 33 % et 37 % en présence de base de type acétate Na(OAc) et Cs(OAc) respectivement, 15 % en présence de K₂CO₃ et Na₂CO₃. Sans ajout de base, le rendement est de 57 %.

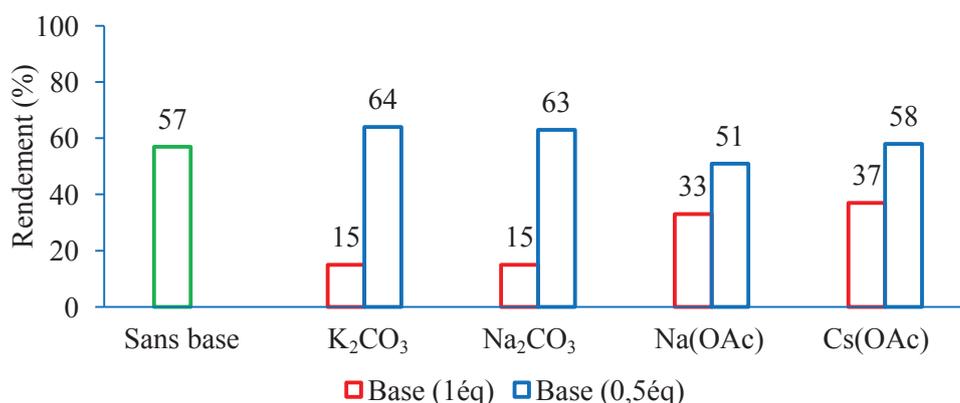


Figure 148: Influence de l'ajout de base sur la réaction modèle en présence de CuCO₃.Cu(OH)₂

Conditions : Acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl₂ (20 % molaire), PPh₃ (40 % molaire), CuCO₃.Cu(OH)₂ (0,56 éq.), base, DMSO (3 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

L'influence de l'ajout de 0.5 équivalent de différentes bases a aussi été évaluée en présence de $\text{Cu}(\text{OH})_2$ (Figure 149). Afin d'obtenir un aperçu plus clair sur ce paramètre de réaction, la charge en cuivre est diminuée à 0,75 équivalent. Bien que dans ces conditions la réaction sans base ait permis d'obtenir le biaryle **4c** avec un rendement de 31 %, l'addition d'hydroxydes (ex: KOH, NaOH et LiOH) a permis d'augmenter le rendement de 52 % à 53 %. De bien meilleurs résultats ont été obtenus avec l'ajout de carbonates tels que NaHCO_3 , Na_2CO_3 et K_2CO_3 qui ont permis d'obtenir des rendements de 57 %, 59 % et de 66 % respectivement. Cependant, l'addition de $n\text{-Bu}_4\text{NOAc}$, NaOAc et CsOAc n'a montré aucune influence sur le rendement en biaryle **4c**. Contrairement aux résultats obtenus en présence de $\text{CuCO}_3\cdot\text{Cu}(\text{OH})_2$, l'ajout de 0.5 équivalent de base de type carbonate a un effet positif sur le rendement en biaryle **4c**. L'effet néfaste des bases dans le cas de $\text{CuCO}_3\cdot\text{Cu}(\text{OH})_2$ peut être lié à une quantité trop importante de base cumulée par les espèces carbonatées présentes dans le milieu réactionnel issu à la fois du sel de cuivre et de l'ajout de base. En effet, les précédents résultats obtenus en présence de $\text{CuCO}_3\cdot\text{Cu}(\text{OH})_2$ montrent que le rendement en biaryle **4c** diminue avec l'augmentation de la quantité de base additionnée.

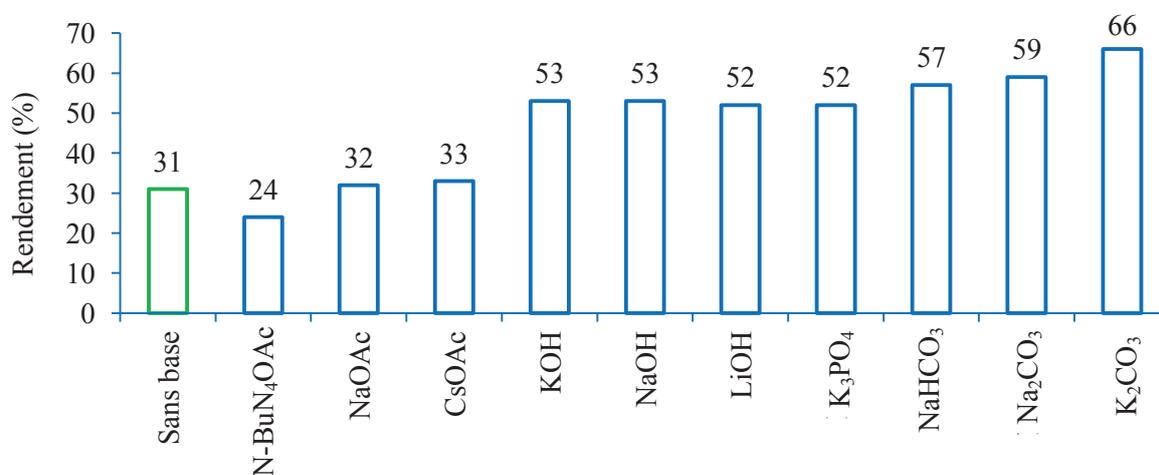


Figure 149: Influence de l'ajout de base sur la réaction modèle en présence de $\text{Cu}(\text{OH})_2$

Conditions : Acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl_2 (20 % molaire), PPh_3 (40 % molaire), $\text{Cu}(\text{OH})_2$ (0,75 éq.), base (0,5 éq.), DMSO (3 mL), 130°C , 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

L'influence de la charge en K_2CO_3 et en Na_2CO_3 a été évaluée entre 0 et 1 équivalent en présence de 0.75 équivalent de $\text{Cu}(\text{OH})_2$ (Figure 150). La même tendance est observée dans les deux cas : le rendement en biaryle **4c** augmente jusqu'à 66 % et 59 % respectivement lorsque la charge en bases augmente jusqu'à 0,5 équivalent. Lorsque l'ajout de base dépasse

0.5 équivalent, le rendement en biaryle **4c** diminue avec l'augmentation de la quantité de base jusqu'à descendre à 16 % et 22 % pour 1 équivalent de K_2CO_3 et Na_2CO_3 , respectivement. Comme précédemment observé en présence de $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$, ces résultats montrent une inhibition sévère de la réaction à des concentrations élevées de base.

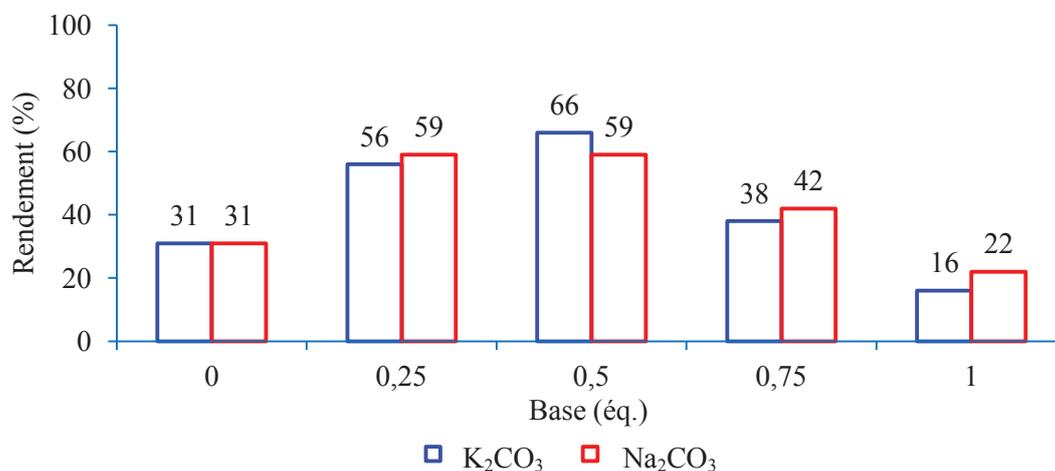


Figure 150: Influence de la charge en K_2CO_3 et Na_2CO_3 sur la réaction modèle

Conditions : Acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), $PdCl_2$ (20 % molaire), PPh_3 (40 % molaire), $Cu(OH)_2$ (0,75 éq.), base, DMSO (3 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.1.7. Suivi réactionnel

Afin d'obtenir plus d'informations sur le rôle de la base dans cette réaction, des suivis réactionnels au cours du temps ont été réalisés avec et sans ajout de 0.5 équivalent de K_2CO_3 . Comme précédemment, un rendement de 31 % en biaryle **4c** est obtenu sans ajout de base. Le rendement augmente en présence de K_2CO_3 jusqu'à obtenir 66 % de biaryle **4c**. Le rendement plus élevé observé en présence de K_2CO_3 est probablement lié à la vitesse de réaction élevée obtenue dans ces conditions plutôt que du fait de la stabilisation du système catalytique. En présence de K_2CO_3 , la consommation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**) est nettement plus rapide qu'en l'absence de base. Cela a été attribué à la formation d'un complexe [cuivre(II)-2,6-diméthoxybenzoate] correspondant à la déprotonation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**) par K_2CO_3 qui n'est pas quantifiée par GC. Dans les deux cas, à la fin de la réaction, les différences observées entre la conversion de **4a** et le rendement en biaryle **4c** sont dues à la formation de sous-produit 2,6-diméthoxybenzène (**4e**) issu de la protodécarboxylation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**). De manière surprenante, dans les deux cas une désactivation relativement rapide après le début de la réaction (environ 15 à 40 min) est observée. De plus, il a été observé que ce temps correspond au moment où la

conversion de la phosphine en oxyde de phosphine devient totale. Ceci est accompagné la formation d'agrégat de palladium (0) inactif pour la formation du biaryle **4c**. Ce phénomène se produit généralement après 15 à 25 min dans nos conditions. Toutefois, en raison de l'activité du sel de cuivre, les acides benzoïques (**4a** et **4b**) continuent à être convertis en dérivés benzéniques correspondants (**4e** et **4f**) par réaction de protodécarboxylation.

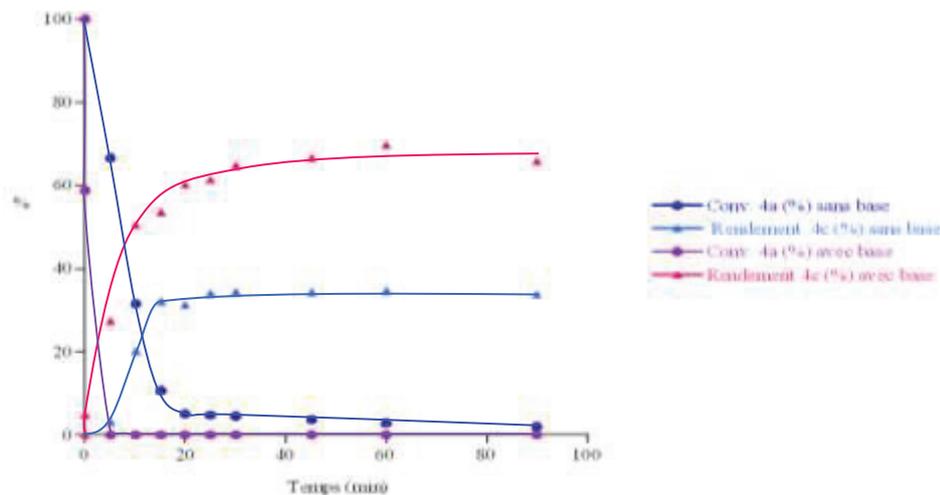


Figure 151: Suivi réactionnels au cours du temps de la réaction modèle avec et sans base

Conditions : Acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl₂ (20 % molaire), PPh₃ (40 % molaire), Cu(OH)₂ (0,75 éq.), base (0 ou 0,5 éq.), DMSO (3 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.1.8. Proposition d'un mécanisme réactionnel

Un plausible mécanisme en accord avec les résultats obtenus et avec la littérature rapportée est présenté (Figure 152). Les sels de cuivre (I) jouent un rôle majeur dans l'étape de décarboxylation des acides benzoïques pour former une espèce aryle-cuivre dans le milieu réactionnel. Ces espèces subissent une transmétallation avec le palladium (II) pour donner un complexe de palladium biarylé qui subit ensuite une élimination réductrice pour former le biaryle attendu (**4c**). Le palladium (II) et le cuivre (I) sont ensuite régénérés, grâce aux sels de cuivre (II) introduits par un processus d'oxydo-réduction entre le cuivre (II) et le palladium (0). Cette voie de régénération explique pourquoi les sels de cuivre (II) ne peuvent pas être utilisés en quantité catalytique.

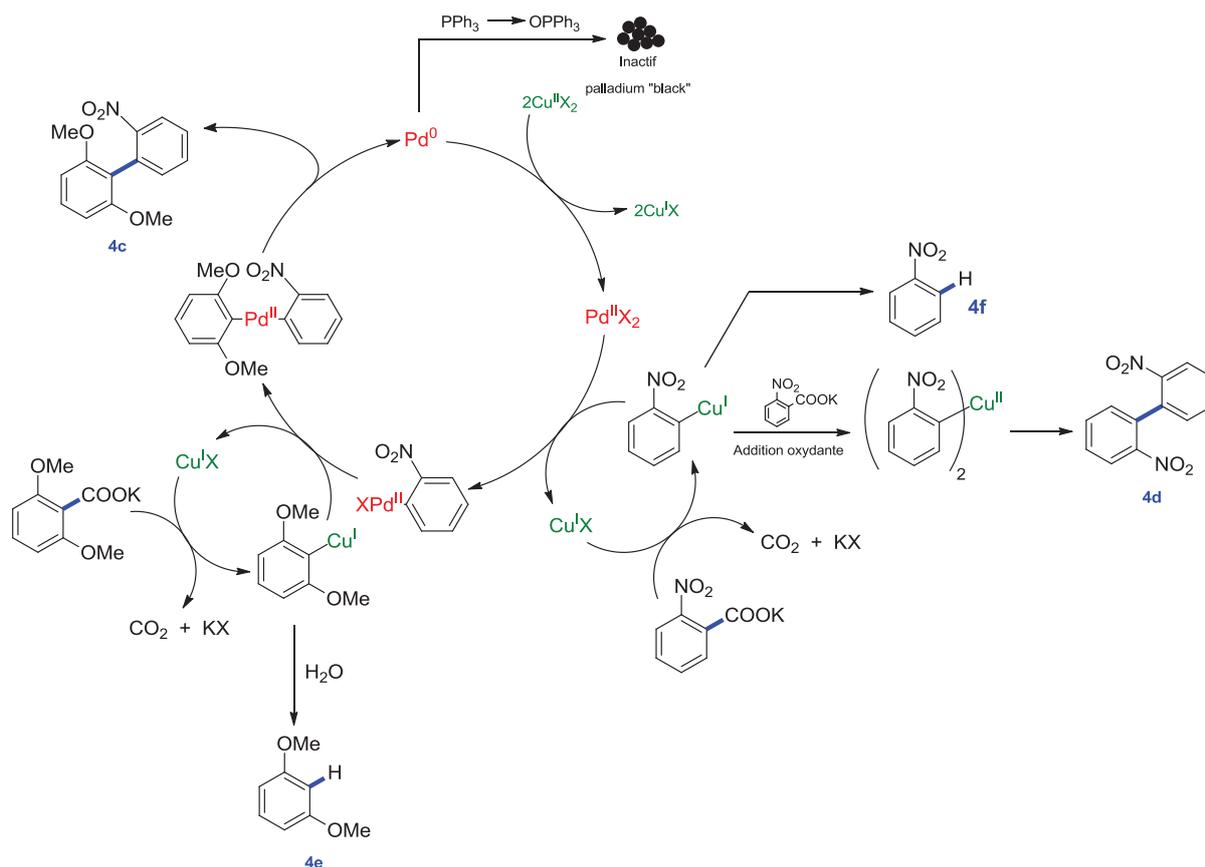
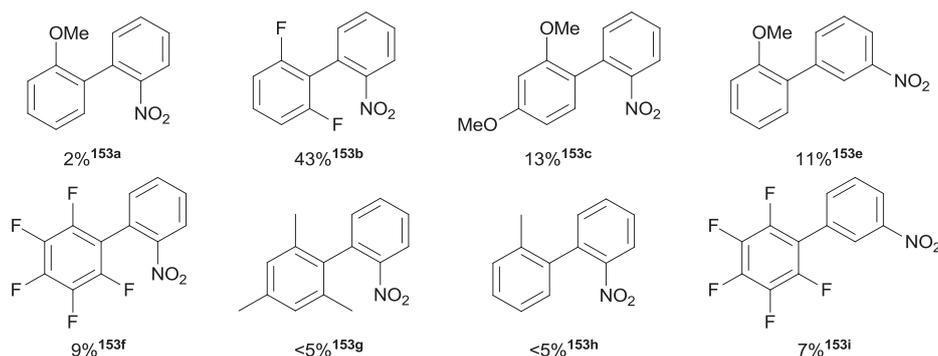


Figure 152: Mécanisme réactionnel proposé

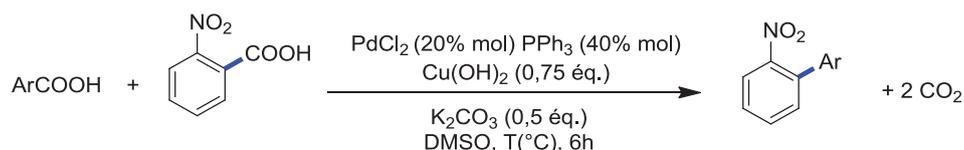
4.3.1.9. Etude du champ d'applications et des limites du système

Après avoir mis au point un système catalytique bimétallique palladium/cuivre pour la synthèse de biaryle par couplage décarboxylant entre deux acides, le champ d'applications et les limites de ce système ont été évalués (Figure 153). Pour cela, différents acides *ortho* substitués ont été couplés avec les acides 2-nitrobenzoïques et 3-nitrobenzoïques. Malheureusement, les résultats obtenus ne sont pas concluants et montrent à quel point ce système est limité. Pour quelques exemples, des rendements faibles à modérés (de 11 % à 43 %) en biaryle asymétrique ont été obtenus alors que dans le reste des cas, les produits de couplage croisé souhaités (biaryles **153a**, **153f-i**) ont été trouvés à l'état de traces.


Figure 153: Etude du champ d'applications

Conditions : dérivé de l'acide benzoïque (0.5 mmol), acide nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl₂ (20 % molaire), PPh₃ (40 % molaire), Cu(OH)₂ (0,75 éq.), base (0,5 éq.), DMSO (3 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

Au vu de ces résultats, l'influence de la température (de 130°C à 180°C) a été évaluée sur la réaction de couplage entre l'acide 2-nitrobenzoïque et l'acide 2-méthoxybenzoïque (entrée 1), l'acide 2,6-difluorobenzoïque (entrée 2) et l'acide pentafluorobenzoïque (entrée 3) afin de voir si les rendements obtenus précédemment pouvaient être améliorés. Dans le cas de l'acide 2-méthoxybenzoïque, l'augmentation de la température s'accompagne d'une hausse du rendement pour atteindre 15 % à 180°C. En revanche, pour l'acide 2,6-difluorobenzoïque et l'acide pentafluorobenzoïque l'augmentation de la température de 130°C à 150°C engendre une baisse de rendement. L'effet de la température sur la réaction de couplage n'est donc pas universel et dépend de la nature de l'acide utilisé.

Tableau 26: Influence de la température sur différents substrats


Entrée	ArCOOH	Rendement (%)			
		T=130°C	T=150°C	T=170°C	T=180°C
1		2	5	10	15
2		43	35	--	--



Conditions : dérivé de l'acide benzoïque (0.5 mmol), acide nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl₂ (20 % molaire), PPh₃ (40 % molaire), Cu(OH)₂ (0,75 éq.), base (0,5 éq.), DMSO (3 mL), 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.1.10. Conclusion

Un procédé alternatif catalysé au palladium associé à un sel de cuivre comme co-catalyseur pour le couplage croisé décarboxylant de l'acide 2-nitrobenzoïque avec l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque a été développé. Une étude détaillée des différents paramètres de la réaction, comme la nature du palladium et du sel de cuivre, le solvant et l'ajout de base comme additifs a été réalisée. Le système optimal mis au point dans cette étude est composé de PdCl₂ (0,2 équivalent), Cu(OH)₂ (0,75 équivalent), PPh₃ (0,4 équivalent), K₂CO₃ (0,5 équivalent) dans le DMSO anhydre. Contrairement aux travaux mentionnés dans la littérature, ce système utilise le cuivre comme co-catalyseur à la place de l'argent. De plus l'ajout de base a permis d'abaisser la charge en cuivre à 0.75 équivalent contre 6 équivalents d'argent dans la littérature. Cette nouvelle procédure est tout aussi efficace puisque le biaryle souhaité est obtenu avec un rendement isolé de 70 % comme décrit par Xie *et al.* avec le système palladium/argent. Suite à cette étude, un mécanisme réactionnel en accord avec les résultats obtenus ainsi qu'avec les mécanismes signalés précédemment, a été proposé. Malheureusement, comme dans les autres procédures rapportées, il a été constaté que ce nouveau protocole est très limité en termes de substrats.

4.3.2. Catalyse hétérogène

Après avoir étudié le couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques pour la synthèse de biaryles en catalyse homogène, cette réaction a été étudiée pour la première fois en catalyse hétérogène. Ces catalyseurs supportés présentent l'avantage d'avoir un coût assez faible (par rapport aux catalyseurs homogènes qui nécessitent souvent l'ajout de ligand très coûteux), d'être plus facilement séparés du milieu réactionnel et de posséder une bonne stabilité au cours de la réaction. Ces deux dernières caractéristiques leur permettent de posséder un atout majeur vis-à-vis des préoccupations environnementales, leur recyclabilité. A ce jour, aucun système catalytique hétérogène n'a été développé pour ce type de couplage décarboxylant. Deux exemples font référence à l'utilisation de catalyseurs hétérogènes pour la

protodécarboxylation d'acides aromatiques : un système basé sur l'emploi de nanoparticules de cuivre et un autre basé sur l'utilisation d'argent supporté sur alumine. Toutefois, ces systèmes sont limités à la décarboxylation des acides benzoïques *ortho*-substitués. Un seul exemple rapporté dans la littérature utilise un catalyseur hétérogène pour la réaction de couplage décarboxylant. Un catalyseur nano-composite de palladium (0) sur des nanotubes de carbone est utilisé pour le couplage entre des dérivés d'acides phénylpropioniques avec un halogénure d'aryle.

Dans cette partie, le système catalytique précédemment mis au point en catalyse homogène sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide 2-nitrobenzoïque (**4b**) et l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**) a été transféré en catalyse hétérogène par l'emploi de palladium supporté.

4.3.2.1. Présentation et caractérisation des catalyseurs supportés

Différents palladium supportés ont été utilisés pour le développement de ce système catalytique. PdO/SiO₂ a été synthétisé au laboratoire et comparé à d'autres catalyseurs commerciaux (Pd^(II)/C, Pd^(II)/Al₂O₃, Pd^(II)/BaSO₄, Pd⁽⁰⁾/BaCO₃) afin d'évaluer l'influence de la nature du palladium et du support sur la réaction de couplage décarboxylant (Tableau 27).

Tableau 27: Présentation des catalyseurs supportés

Entrée	Catalyseur	Fabricant	% massique (Pd)
1	PdO/SiO ₂	synthétisé	8.2
2	Pd/C	Aldrich	9
3	Pd/Al ₂ O ₃	Aldrich	5
4	Pd/BaSO ₄	Aldrich	5
5	Pd/BaCO ₃	Aldrich	5

▪ Synthèse de PdO/SiO₂

Le palladium PdO/SiO₂ est obtenu par imprégnation d'une silice amorphe Aérosil 200-DEGUSSA sous forme de poudre avec le complexe Pd(acac)₂ (10 % de palladium) dans le toluène, puis calciné à 300°C sous flux d'air après évaporation et séchage (Figure 154). Le palladium supporté obtenu est sous forme Pd(II).

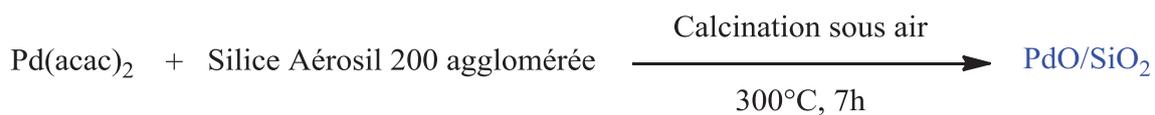


Figure 154: Synthèse de PdO/SiO₂

▪ Caractérisation de PdO/SiO₂

Afin de caractériser le catalyseur PdO/SiO₂ synthétisé au laboratoire, des analyses DRX, XPS et MET ont été réalisées. Les données obtenues par DRX indiquent que la phase palladée immobilisée sur la silice est composée d'oxyde de palladium (PdO), sous la forme de cristallites d'un diamètre d'environ 6-10 nm et d'une faible fraction de Pd⁰ (Figure 155).

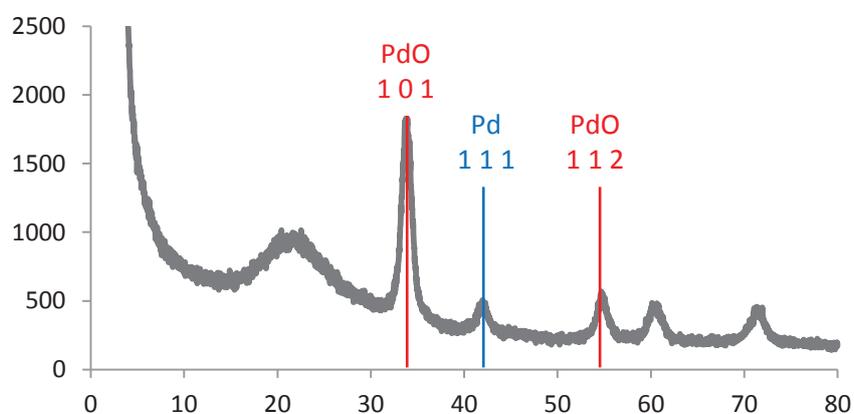


Figure 155 : Analyse DRX de PdO/SiO₂

Ces données sont confirmées par les analyses MET qui montrent de larges particules avec une taille moyenne de 8 nm avec un écart type de 1,8 nm. Les clichés montrent une répartition non homogène des particules de palladium sur le support (Figure 156).

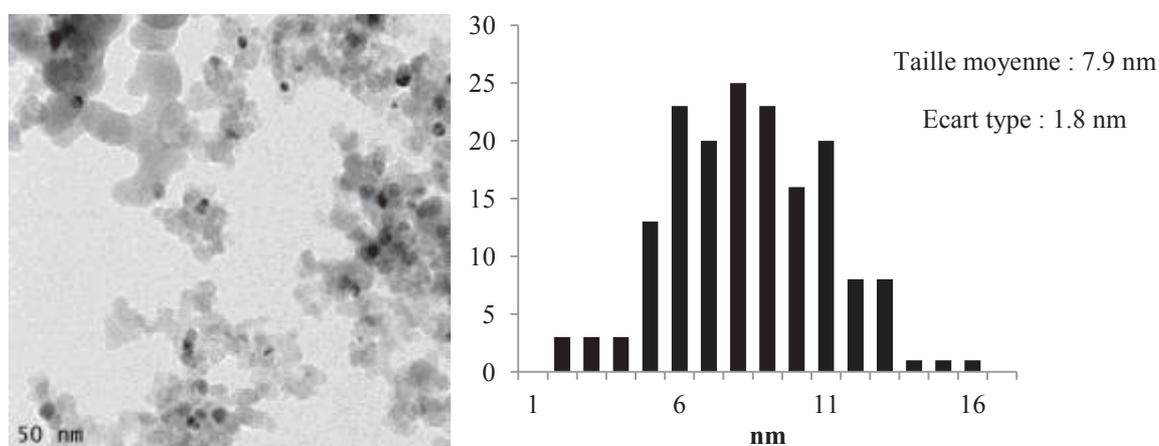


Figure 156 : a. Cliché MET de PdO/SiO₂. b. Distribution de taille de particules (N=200)

Dans le cadre de cette étude, les clichés MET n'ont pas permis de réaliser une indexation des particules. Cependant, des travaux réalisés précédemment au laboratoire sur le même catalyseur ont permis d'indexer le réseau et de mesurer des distances inter-réticulaires de 2.56 Å et 2.53 Å qui correspondent aux plans cristallins (1 0 1) et (0 -1 1) de l'oxyde de palladium (Figure 157).^[125]

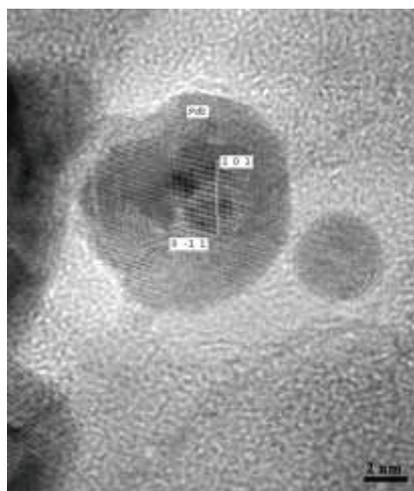


Figure 157: Cliché MET de PdO/SiO₂ avec indexation de PdO ^[125]

Des analyses XPS avaient été réalisées précédemment sur le même catalyseur. Le spectre montre un pic à 336.7 eV attribué à des espèces Pd^{II}. Un deuxième pic à 335.5 eV attribué au Pd⁰ a été observé. Un dosage des espèces Pd⁰ et Pd^{II} a pu être réalisé. Ainsi, 13 % du palladium présent correspond à du Pd⁰. Cette espèce n'étant pas identifiée en DRX ni en MET, il se peut qu'elle soit issue de la réduction de Pd^{II} par le faisceau d'électrons lors de l'analyse.^[125]

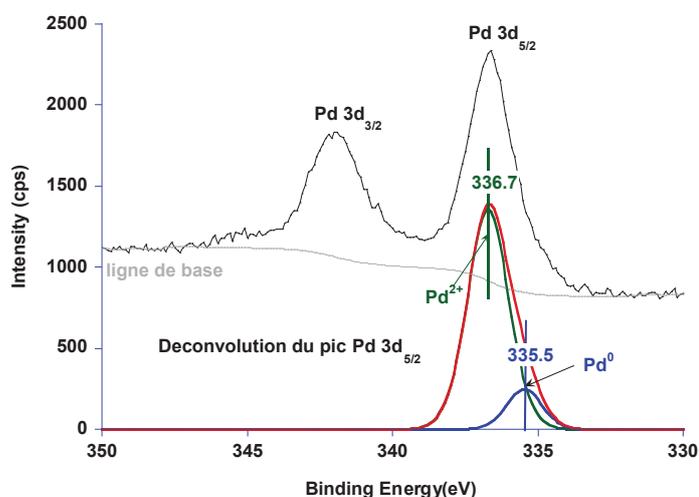


Figure 158: Analyse XPS de PdO/SiO₂

4.3.2.2. *Présentation de la réaction modèle*

Comme pour l'étude du couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques en catalyse homogène, l'évaluation des différents catalyseurs hétérogènes présentés précédemment a été réalisée sur la réaction de couplage entre l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque **4a** et l'acide 2-nitrobenzoïque **4b** (Figure 159). Pour rappel, la formation de deux types de produits est observée : les produits de couplages avec la formation du biaryle asymétrique souhaité **4c** et la formation du biaryle **4d** issu de l'homocouplage de l'acide 2-nitrobenzoïque **4b** ; les produits **4e** et **4f** issus de la protodécarboxylation des acides benzoïques **4a** et **4b** respectivement.

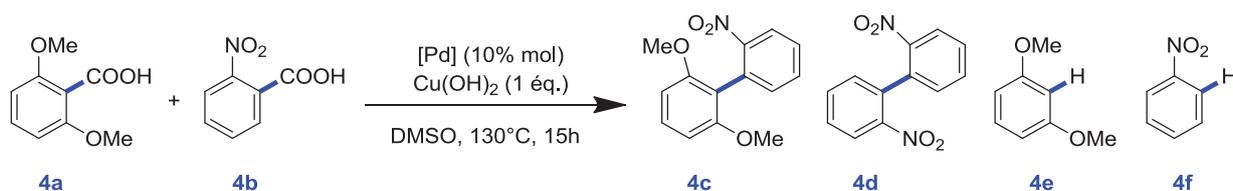


Figure 159: Réaction modèle

Compte tenu de l'utilisation de catalyseur hétérogène non soluble dans le milieu réactionnel et de la faible solubilité de Cu(OH)₂ dans le DMSO, le traitement de la réaction a pu être réalisé avec une simple filtration sur silice. Contrairement à l'étude précédente réalisée en catalyse homogène, la quantification des différents produits du mélange réactionnel a donc pu être réalisée puisque dans ce cas, aucune perte de produit n'est observée. Il faut préciser que les rendements en produits **4c** et **4e** sont calculés à partir du nombre de mole initial en acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**) alors que les rendements en produits **4d** et **4f** sont basés sur le nombre de moles d'acide 2-nitrobenzoïque (**4b**) présent en excès dans la réaction (**4a** / **4b** (1 : 2)). Pour faciliter la lecture des résultats, seuls les rendements en produit de couplages **4c** et **4d** ont été représentés dans cette partie. La totalité des résultats est cependant disponible en annexe.

4.3.2.3. *Influence de différents catalyseurs de palladium hétérogènes*

Tous les catalyseurs hétérogènes à base de palladium précédemment présentés ont été évalués sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque **4a** et l'acide 2-nitrobenzoïque **4b**. Les réactions ont été réalisées en présence de 10 % molaire de palladium (la masse de catalyseur introduite variant en fonction du pourcentage massique du palladium), d'un équivalent de Cu(OH)₂ dans le DMSO à 130°C pendant 15 heures. Dans tous les cas, les produits issus de la protodécarboxylation (**4e** et **4f**) des acides benzoïques sont obtenus de façon majoritaire avec des rendements compris entre 24 % et 41 % pour le produit (**4e**) et des

rendements compris entre 64 % et 78 % pour le produit (**4f**). Les rendements en biaryle souhaité (**4c**) sont compris entre 7 % et 23 %. Le meilleur résultat est obtenu en présence de Pd^{II}/C avec un rendement de 23 %. Ces résultats montrent qu'il y a peu d'influence du support sur la réaction. De plus, tout comme en catalyse homogène, il y a peu d'influence du degré d'oxydation du palladium (II ou 0). La suite des études a donc été réalisée en présence de catalyseur Pd^{II}/C.

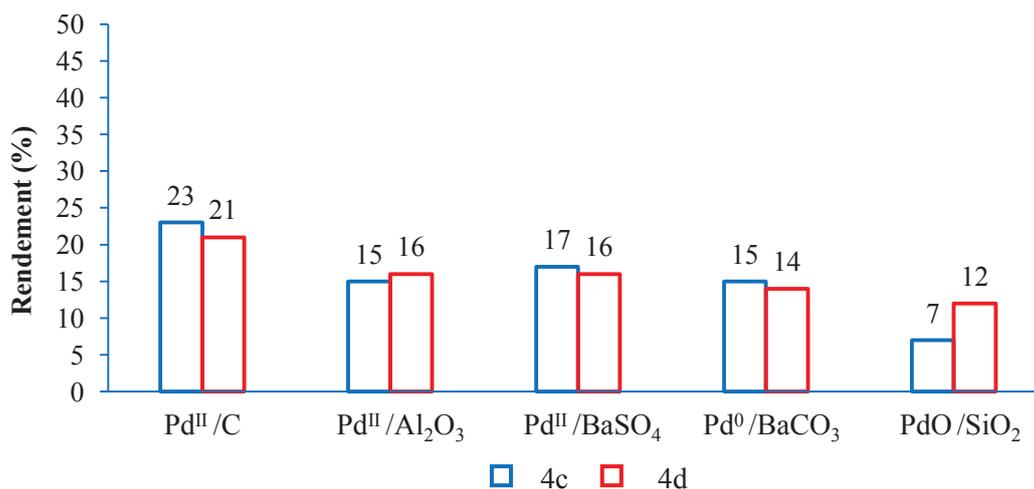


Figure 160: Influence de différents palladium supportés

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), [Pd] (10 % molaire), Cu(OH)₂ (1 éq.), DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

En réalisant cette étude, quel que soit le support utilisé un manque au bilan est observé pour les espèces issues de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**). Comme le traitement de la réaction consiste en une simple filtration sur silice, le manque au bilan peut être attribué à un complexe formé avec le cuivre, non soluble dans le milieu réactionnel.

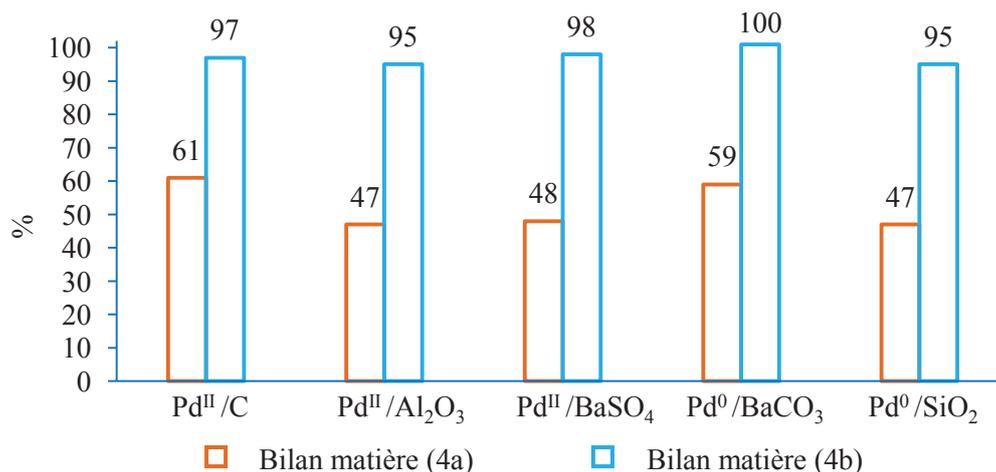


Figure 161: Influence de différents palladium supportés sur les bilans matières de 4a et 4b

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), [Pd] (10 % molaire), Cu(OH)₂ (1 équivalent), DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.2.4. Influence de la charge en palladium

La charge en Pd^{II}/C a été variée entre 0 % et 30 % molaire sur la réaction de couplage entre l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**) et l'acide 2-nitrobenzoïque (**4b**) afin d'en étudier l'influence. Les rendements en produits de couplages (**4c**) et (**4d**) sont rapportés dans la Figure 162. Sans palladium, le biaryle asymétrique désiré (**4c**) n'est pas formé. Le biaryle issu de l'homocouplage (**4d**) est obtenu avec un rendement de seulement 7 %. Dans ces conditions, seuls les produits issus de la protodécarboxylation des acides sont obtenus dans des proportions importantes (30 % en **4e** et 80 % en **4f**). En revanche, la charge introduite en palladium influence très peu les rendements : une légère augmentation du rendement en biaryle symétrique (**4d**) est observée (au détriment de la formation du produit issu de la protodécarboxylation **4f**) lorsque la charge en palladium introduite augmente de 5 % (20 %) à 30 % de Pd^{II}/C (30 %).

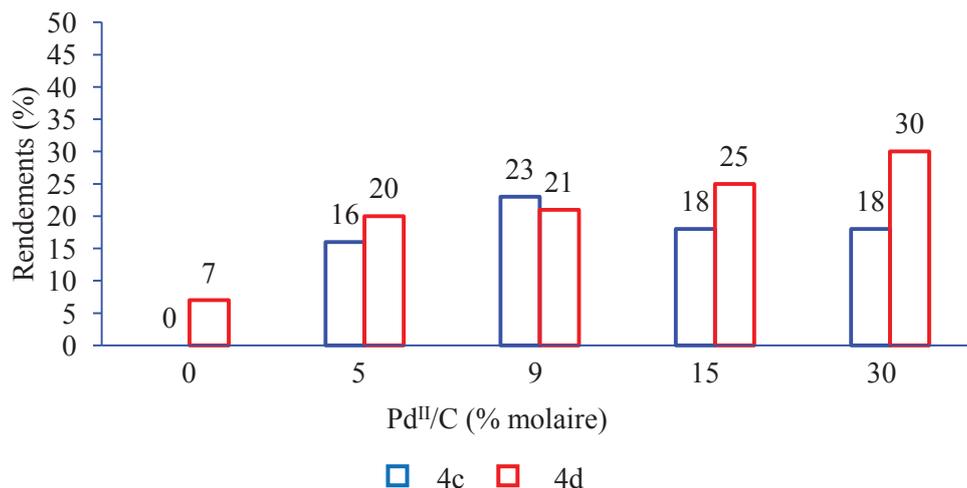


Figure 162: Influence de la charge en Pd^{II}/C

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), Pd^{II}/C, Cu(OH)₂ (1 équivalent), DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.2.5. Influence de la charge en cuivre

De la même manière que pour le palladium, l'influence de la charge en Cu(OH)₂ a été étudiée. Les rendements en biaryles **4c** et **4d** sont présentés dans la Figure 163. Sans cuivre, aucun produit de couplage n'est observé, qu'il soit symétrique ou asymétrique. Le palladium seul n'est donc pas capable de réaliser le couplage décarboxylant. En revanche il a permis la décarboxylation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**) en formant le produit **4e** avec un rendement de 47 % et une sélectivité de 84 %. Etrangement, dans ces conditions, le produit **4f** de protodécarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque (**4b**) n'est pas obtenu. Cependant, le bilan matière des produits issus de cet acide (**4b**) chute à 5 % indiquant la formation de produits non observés en GC. Ces résultats montrent que le rendement en produit désiré (**4c**) augmente jusqu'à obtenir un rendement de 23 % lorsque la quantité de Cu(OH)₂ introduite dans le milieu augmente jusqu'à 1 équivalent. Au delà, le rendement en biaryle **4c** diminue légèrement avec l'augmentation de la charge en Cu(OH)₂. Un équivalent de sel de cuivre est donc essentiel à la réaction.

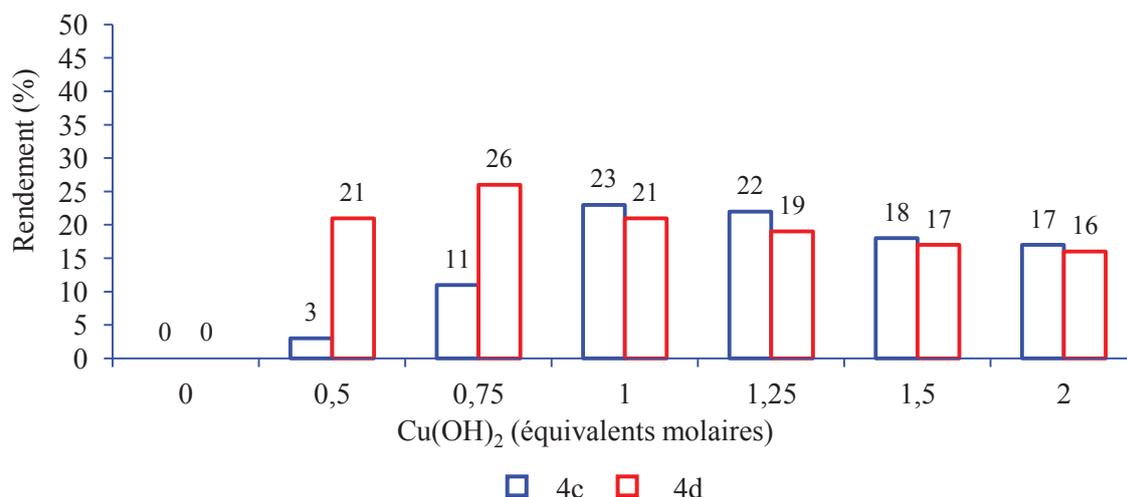


Figure 163: Influence de la charge en Cu(OH)₂

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), Pd^{II}/C (10 % molaire), Cu(OH)₂, DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

En se basant sur les résultats obtenus en catalyse homogène, une étude complémentaire a été réalisée afin de comparer l'activité de Cu(OH)₂ avec celle de CuCO₃.Cu(OH)₂ en présence de Pd^{II}/C (Figure 164). Pour cela, deux réactions ont été réalisées à charge métallique égale, en présence d'un équivalent de Cu(OH)₂ et en présence de 0,5 équivalent de CuCO₃.Cu(OH)₂ (soit 1 équivalent de [Cu]). Dans les deux cas, des résultats similaires sont obtenus avec un rendement en biaryle asymétrique **4c** de 23 % et de 25 % respectivement. En présence de 1 équivalent de CuCO₃.Cu(OH)₂ (soit 2 équivalents de [Cu]) le rendement en biaryle souhaité augmente jusqu'à 38 %. Aucune influence n'est observée sur les rendements en produits de protodécarboxylation des acides benzoïque **4a** et **4b**.

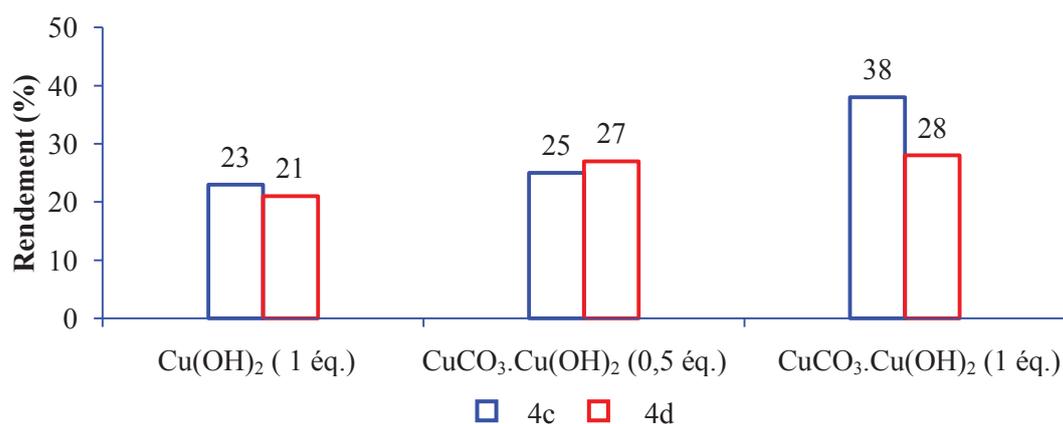


Figure 164 : Influence de la nature et de la charge en cuivre

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), Pd^{II}/C (10 % molaire), [Cu], DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.2.6. Influence de l'ajout de base

Les résultats précédemment présentés en catalyse homogène ont montré que l'ajout de base en présence de $\text{Cu}(\text{OH})_2$ dans le milieu réactionnel favorisait la réaction d'hétérocouplage entre deux acides différents pour la synthèse de biaryle asymétrique. L'influence de K_2CO_3 a donc été étudiée en présence de Pd/C (10 % molaire) et de $\text{Cu}(\text{OH})_2$ (1 équivalent) (Figure 165). Dans ces conditions, l'ajout de base a un effet de poison sur la réaction. En effet, plus la quantité de base augmente, plus le rendement en biaryle **4c** diminue pour atteindre seulement 2 % en présence d'un équivalent de K_2CO_3 . Il en est de même pour le biaryle symétrique **4d** (10 % en présence d'un équivalent de K_2CO_3). En ce qui concerne les produits **4e** et **4f** issus de la protodécarboxylation des acides, leurs formations atteignent un maximum (52 % et 67 % respectivement) avec 0,25 équivalent de cuivre avant de diminuer. Dans tous les cas, la conversion des acides est supérieure à 90 %, ce qui peut indiquer la formation de carboxylates qui ne sont pas détectables en GC, ou qui sont fortement adsorbés à la surface du catalyseur.

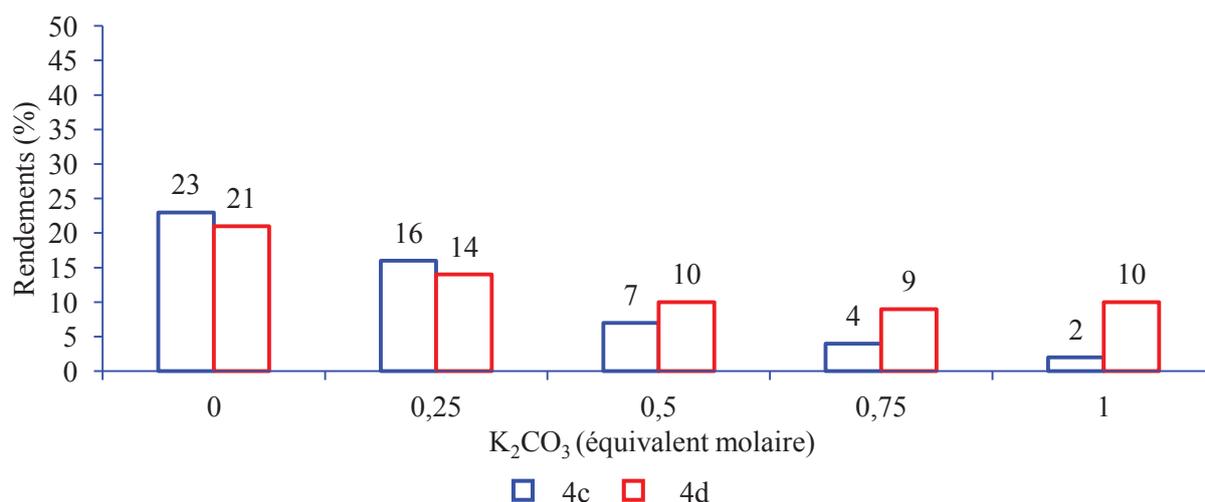


Figure 165: Influence de la charge en K_2CO_3

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{C}$ (10 % molaire), $\text{Cu}(\text{OH})_2$ (1 équivalent), K_2CO_3 , DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.2.7. Etude du suivi réactionnel

Un suivi réactionnel a été réalisé sur cette réaction afin d'identifier les espèces actives. (Figure 166) L'évolution des rendements en produits **4c**, **4d**, **4e** et **4f** a été suivie au cours du temps par GC en réalisant des prélèvements réguliers. Une période de latence d'environ une heure, où la vitesse de formation des biaryles **4c** et **4d** est très faible est observée. Après cette phase, le taux de formation des produit **4c** et **4d** augmente brusquement pour atteindre un palier après 4 heures de réaction où les rendements en biaryles sont maximum (33 % et 25 %

respectivement). Pour les produits **4e** et **4f** issus de la protodécarboxylation des acides, la vitesse de réaction est relativement constante dès le début de la réaction.

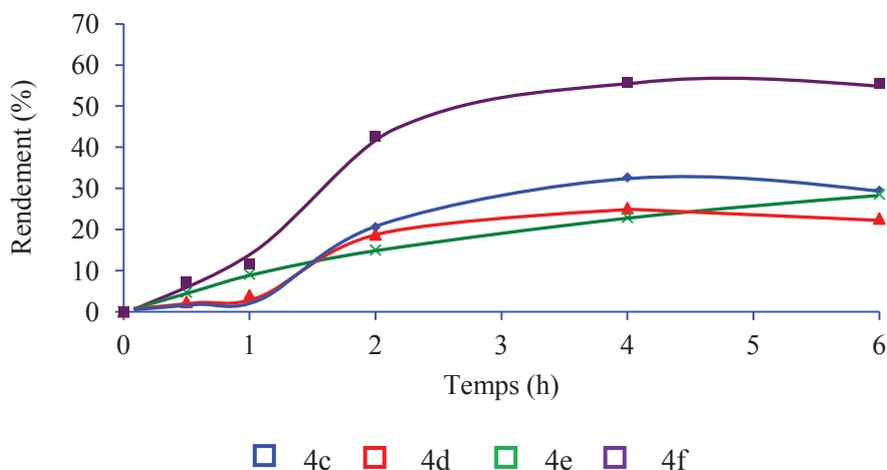


Figure 166: Suivi réactionnel au cours du temps de la réaction modèle

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), Pd^{II}/C (10 % molaire), Cu(OH)₂ (1 équivalent), K₂CO₃, DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

Dans un tel système catalytique, les périodes de latences sont classiquement attribuées à la solubilisation du palladium dans le milieu réactionnel. Afin de valider cette hypothèse, un dosage du cuivre et du palladium en solution dans le milieu réactionnel a été réalisé à différents temps réactionnels (Figure 167). Les résultats montrent une solubilisation du palladium dans le milieu réactionnel à partir d'une heure de réaction d'environ 70 ppm. Cette observation est en accord avec l'hypothèse de départ où l'espèce active pour le couplage décarboxylant (symétrique ou asymétrique) est le palladium (II) solubilisé dans le milieu réactionnel. La réaction s'apparente donc à une catalyse homogène et non à une catalyse hétérogène. En ce qui concerne le cuivre, sa solubilisation reste très faible (inférieure à 0,8 % après 4 heures de réaction) mais est croissante au cours du temps. L'utilisation d'un sel de cuivre soluble dans le milieu réactionnel comme Cu(OAc)₂ présent en quantité catalytique peut donc être envisagée.

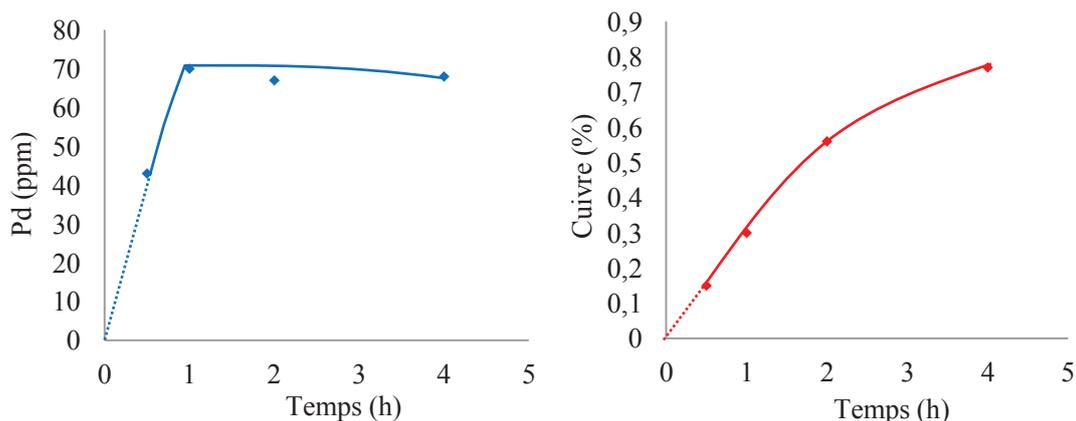


Figure 167: a. Dosage du palladium en solution au cours du temps. b. Dosage du cuivre en solution au cours du temps

Un essai a donc été réalisé en présence de 10 % molaire de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 9 % molaire de Pd/C dans le DMSO à 130°C (Figure 168). Malheureusement, dans ces conditions, le produit désiré (**4c**) n'est pas obtenu. Le biaryle symétrique (**4d**) est obtenu avec un rendement de seulement 2 %. Les produits issus de la protodécarboxylation des acides sont majoritaires et sont formés dans les mêmes proportions qu'en présence d'un équivalent de $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$. Il est possible que la stabilité de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ rende la décarboxylation des acides possible mais empêche la transmétallation avec le palladium. En accord avec le mécanisme proposé en catalyse homogène, le sel de cuivre joue le rôle d'agent décarboxylant et permet la réoxydation du palladium (0) en palladium (II). C'est pour cette raison qu'une quantité stœchiométrique de sel de cuivre est nécessaire pour cette réaction. Ainsi, dans les conditions utilisées ici, l'ajout d'une quantité catalytique de sel de cuivre ne suffit pas à la réoxydation du palladium. Pour palier à ce problème, un essai est réalisé dans les mêmes conditions en ajoutant 1 équivalent de I_2 comme agent oxydant en se basant sur les travaux de De Vries.^[126] Malheureusement, cet essai est resté infructueux malgré une meilleure sélectivité en biaryle souhaité (**4c**) qui est obtenu avec un rendement de 6 %. Étonnamment, aucun produit issu de l'homocouplage (**4d**) ou de la protodécarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque (**4f**) n'est observé.

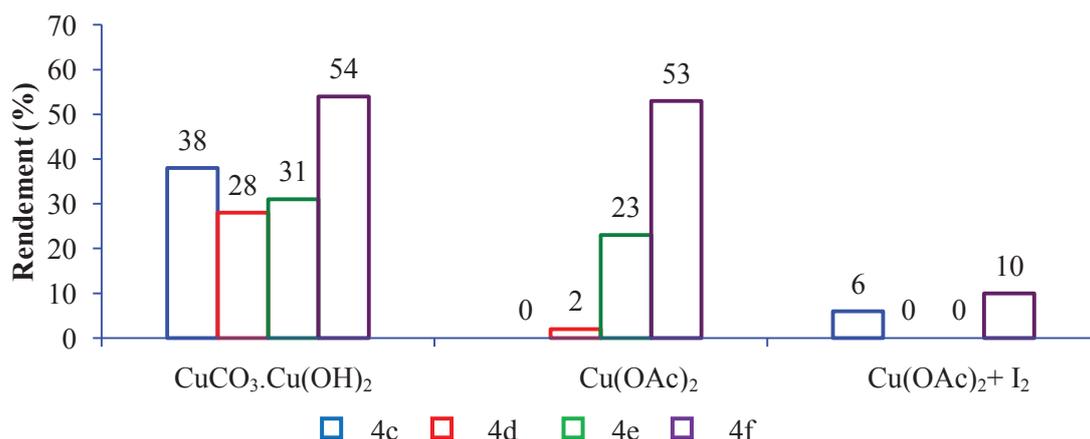


Figure 168: Réaction modèle en présence de cuivre soluble dans le milieu réactionnel

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{C}$ (10 % molaire), $[\text{Cu}]$ (1 équivalent), DMSO (3 mL), 130°C , 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

4.3.2.8. Conclusion

Comme observé en catalyse homogène, la présence d'un système bimétallique est indispensable pour réaliser le couplage décarboxylant asymétrique entre deux acides. Après une optimisation du système catalytique, le meilleur résultat est obtenu en présence de 9 % de Pd/C , d'un équivalent de $\text{Cu(OH)}_2 \cdot \text{CuCO}_3$ à 130°C dans le DMSO où un rendement de 38 % en biaryle asymétrique est obtenu après 6 heures de réaction. Différents catalyseurs supportés au palladium ont été testés pour cette réaction. Peu d'influence du support sur la réaction a été observée. Contrairement à ce qui a été observé en catalyse homogène, l'ajout de base dans le milieu réactionnel a un effet néfaste sur la réaction. Un suivi réactionnel et un dosage des métaux en solution ont permis de montrer que le palladium en solution issu de la lixiviation du catalyseur supporté est responsable de la réaction souhaitée ; il ne s'agit donc pas d'une réelle catalyse hétérogène mais d'une catalyse homogène où seulement 75 ppm de palladium sont nécessaires à la réaction. Le dosage du cuivre en solution a montré que seulement 0,8 % du cuivre introduit est soluble dans le solvant de réaction. L'utilisation de cuivre soluble dans le DMSO comme Cu(OAc)_2 en quantité catalytique a donc été envisagée mais les résultats n'ont pas été probants.

CHAPITRE 5 :

Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques et un halogénure d'aryle

5.1. Introduction

Les stilbènes sont des hydrocarbures aromatiques dont le squelette carboné de base est en C₁₄. Parmi ceux-ci on dénombre plusieurs polyphénols naturels présents dans de nombreuses familles de plantes supérieures comme par exemple le *trans*-resvératrol qui est présent dans certains fruits comme le raisin ou la mûre et qui possède des propriétés antioxydantes (Figure 169).

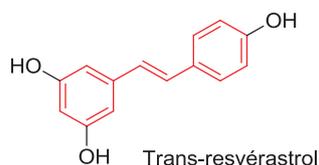


Figure 169: Trans-resvérasol

La synthèse de ces composés a attiré beaucoup d'attention ces dernières décennies et de nombreuses revues ont été publiées sur ce sujet.^[107e, 127] Cet intérêt est dû notamment à leur activité biologique. Des propriétés antimicrobiennes, antifongiques, antioxydantes, hépatoprotectrice, anti-VIH, anti-inflammatoires, et antiplaquettaires leurs sont conférées. De plus, grâce à leur structure particulière qui possède un système conjugué, des propriétés de fluorescence leurs sont attribuées. Ainsi les stilbènes sont largement utilisés dans la fabrication de colorants industriels, de lasers et sont aussi présents dans le domaine de l'optique.

L'apport de ce type de composés à partir des sources naturelles étant faible et la demande toujours croissante, de nombreuses méthodes de synthèses ont alors été développées. Les couplages croisés catalysés au palladium tels que le couplage de Heck, Suzuki, Negishi ou encore la réaction de Stille font partie des voies privilégiées pour la synthèse de ces dérivés (Figure 170).^[107e] Bien que très développées, ces méthodes possèdent de nombreux points négatifs du point de vue environnemental comme l'utilisation de composés toxiques tels que l'étain pour le couplage de Stille ou encore des dérivés du bore pour le couplage de Suzuki.

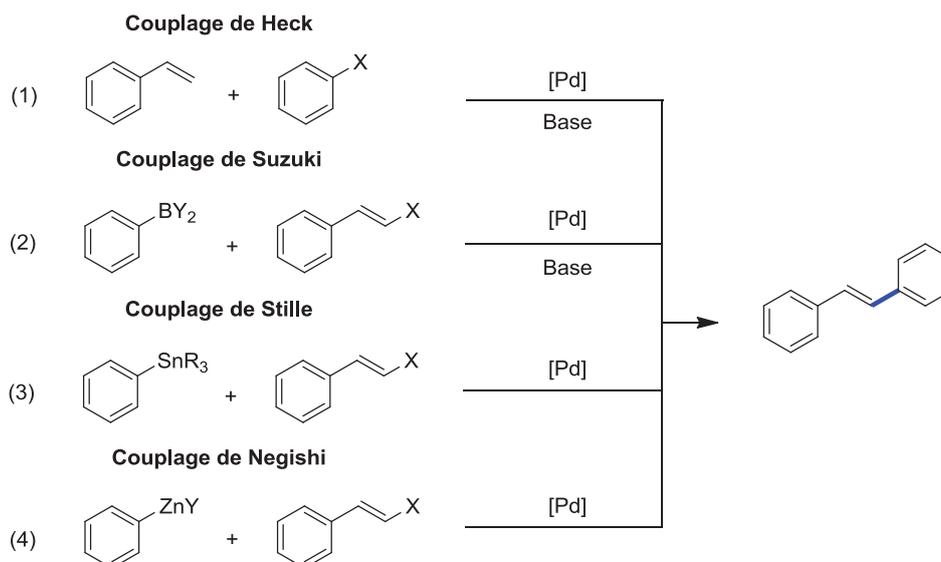


Figure 170: Exemples couplages croisés catalysés au palladium

Depuis 2002, le couplage de Heck décarboxylant apparaît comme une voie alternative et plus élégante pour la synthèse de dérivés stilbènes (Figure 171). Ce couplage fait réagir des dérivés d'acides benzoïques avec des dérivés du styrène en présence d'un système catalytique au palladium et un très large excès d' Ag_2CO_3 . Bien que ce couplage soit très étudié, il se limite encore aujourd'hui à l'utilisation d'acides benzoïques *ortho* substitués ou aux acides hétéroaromatiques possédant l'hétéroatome en α de l'acide.^[94-100]

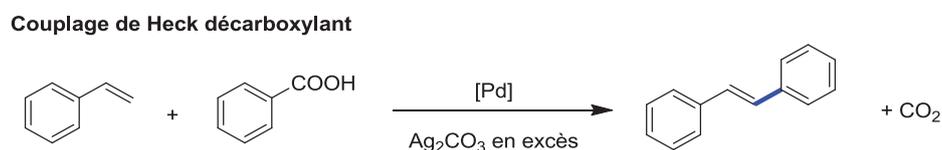


Figure 171: Couplage de Heck décarboxylant

En s'inspirant des études réalisées sur le couplage de Heck décarboxylant et en se basant sur nos précédents résultats sur la décarboxylation des dérivés d'acides cinnamiques pour la synthèse de styrènes, le couplage décarboxylant entre un dérivé d'acide cinnamique avec un halogénure d'aryle pour la synthèse de dérivés du stilbène est envisagé. Comme cela a été décrit précédemment, les dérivés d'acides cinnamiques possèdent l'avantage d'être facilement disponibles à partir de ressources renouvelables, soit extraits des plantes, soit comme produits de la lignine dépolymérisée.

5.2. Rappels bibliographiques

A ce jour seulement trois publications traitent du couplage entre un dérivé d'acide cinnamique et un halogénure d'aryle. Dans le cadre de leurs travaux sur les limites du système palladium/cuivre sur la réaction de couplage entre des acides benzoïques et des halogénures d'aryles, Goossen *et al.* montrent que la réaction peut s'étendre à l'acide cinnamique. Un rendement de 79 % est obtenu en présence de PdBr₂ (3 % molaire), CuBr (10 % molaire), 1,10-phénantroline (10 % molaire) et de K₂CO₃ (1 équivalent) dans un mélange quinoline/NMP à 170°C (Figure 172).^[122b]

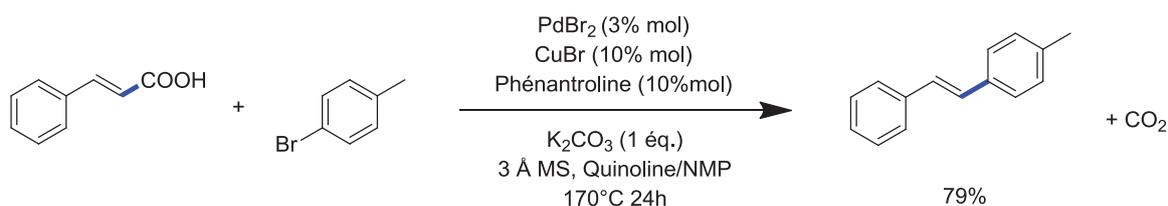


Figure 172: Couplage entre l'acide cinnamique et le 4-bromotoluène

Wu *et al.* publient en 2009 une étude consacrée au développement d'un système catalytique spécifique au couplage entre les dérivés d'acides cinnamiques et des halogénures d'aryles (Figure 173). Le système catalytique mis au point se compose de PdCl₂ (10 % molaire), de CyJohnPhos (20 % molaire) et d'un excès d'Ag₂CO₃ (3 équivalents) dans le DMA à 150°C. Des rendements compris entre 50 % et 86 % sont obtenus sur une large gamme de dérivés d'acides cinnamiques et d'iodures d'aryles.^[53]

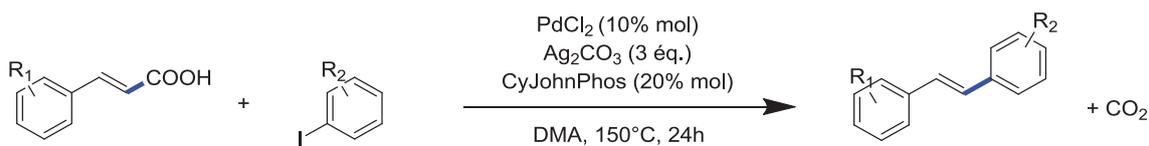


Figure 173: Couplage entre des dérivés d'acides cinnamiques et différents iodures d'aryles

Muria *et al.* publient une étude sur le couplage entre des dérivés d'acides cinnamiques avec des dérivés halogénés mais cette fois-ci pour la synthèse de 1,4-diaryl-1,3-butadiène et de 1,6-diaryl-1,3,5-hexatriène (Figure 174). Un système monométallique au palladium est utilisé ((PdOAc)₂, 3 % molaire) en présence de LiOAc (2 équivalents) et de LiCl (1.5 équivalents) dans le DMF à 120°C.^[54]

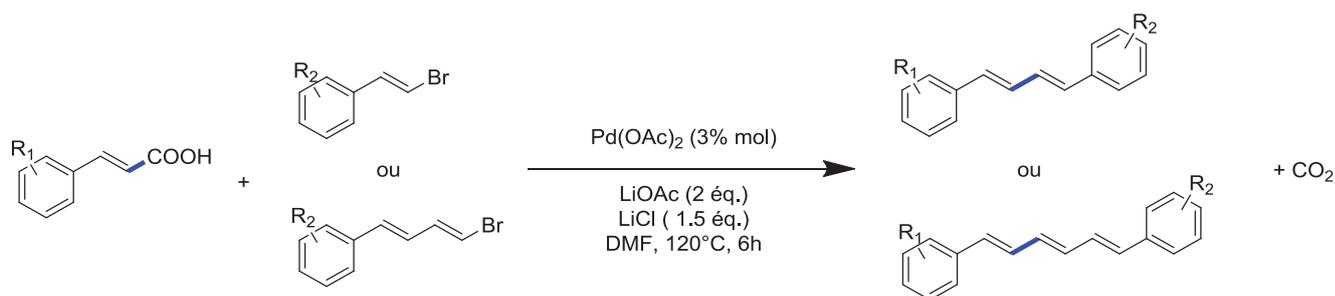


Figure 174: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques et des dérivés halogénés pour la synthèse de 1,4-diaryl-1,3-butadiène et de 1,6-diaryl-1,3,5-hexatriène

Ces trois publications sont les seuls exemples de couplage décarboxylant de dérivés d'acides cinnamiques avec des dérivés halogénés. Encore peu d'études ont été développées sur ce sujet et les seuls systèmes mis au point restent complexes avec l'ajout de différents additifs comme des bases, des phosphines et nécessitent le plus souvent des températures élevées. Aucune étude mécanistique n'a été réalisée sur ce type de couplage bien que l'hypothèse d'une première étape de protodécarboxylation de l'acide cinnamiques suivi d'un couplage de Heck classique semble le plus probable.

En se basant sur nos résultats précédents relatifs à la protodécarboxylation des dérivés d'acides cinnamiques cuprocatalysée et dans le but de poursuivre nos recherches sur les couplages décarboxylants, nous avons entrepris l'étude du couplage entre des dérivés d'acides cinnamiques et des halogénures d'aryles pour la synthèse de stilbènes. Dans un premier temps, nous avons étudié la faisabilité par catalyse homogène. La méthode mise au point a ensuite été transposée pour la première fois en catalyse hétérogène avec l'utilisation de catalyseur hétérogène au palladium.

5.3. Résultats et discussions

5.3.1. Catalyse homogène

L'optimisation du système catalytique a été réalisée sur le couplage entre l'acide férulique (**5a**) qui est un dérivé d'acide cinnamique présent dans la paille de blé et le iodo- ou bromoanisole (**5b**). L'acide cinnamique est parfois utilisé à titre comparatif. Le principe a été de se baser sur le système catalytique précédemment mis au point pour la protodécarboxylation des dérivés d'acides cinnamiques. Un catalyseur à base de palladium est ajouté afin de réaliser la transmétallation et ainsi réaliser le couplage décarboxylant avec

l'halogénure d'aryle via une transmétaallation. Les principaux produits obtenus sont le stilbène (**5c**) et le 1,1-diaryléthylène (**5d**) son isomère (Figure 175).

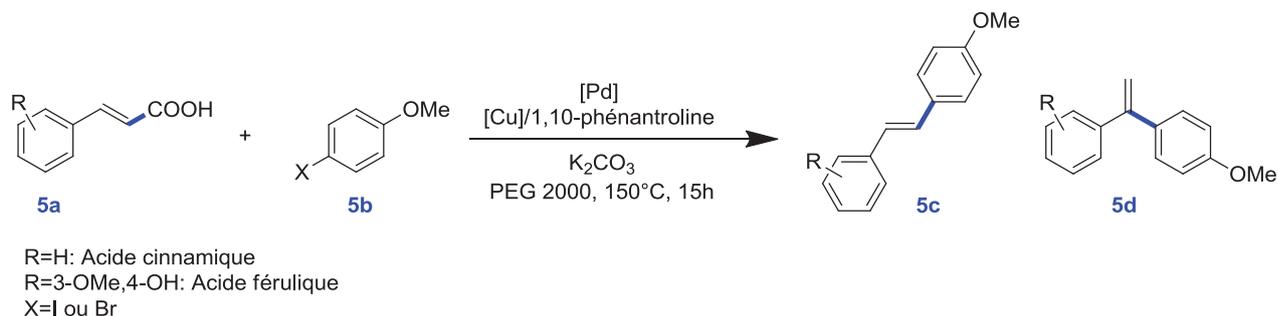


Figure 175: Réaction modèle

Les sous-produits qui peuvent être potentiellement observés sont l'anisole (**5e**) issu de la déhalogénéation du réactif **5b** ; le produit **5f** qui a subi le couplage avant décarboxylation du dérivé de l'acide cinnamique et le produit **5g** qui est issu de la double arylation décarboxylante. Le produit **5h** est obtenu par homocouplage du 4-iodoanisole. Il est à noter que **5f** peut être considéré comme l'intermédiaire de réaction pour la formation du produit **5d**. Lorsqu'ils sont présents, ils sont identifiés par GC-MS et RMN.

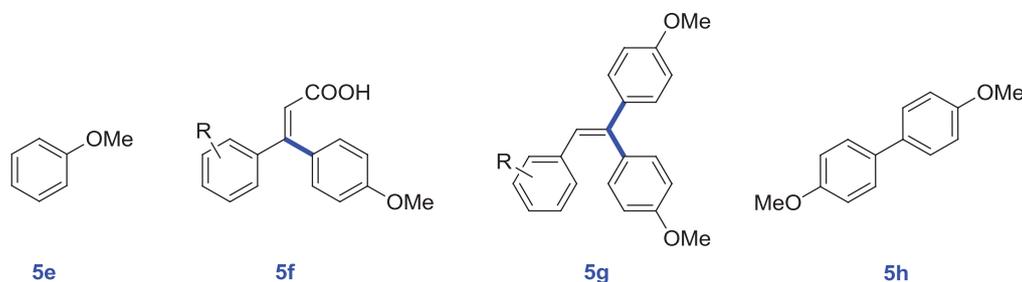


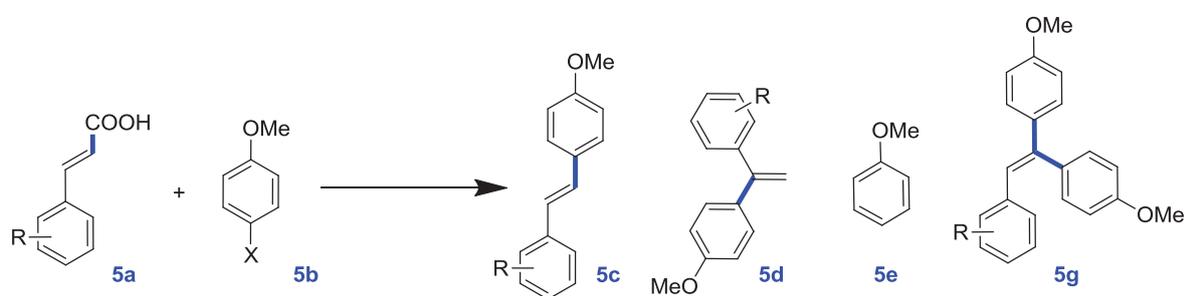
Figure 176: Sous-produit de la réaction modèle

5.3.1.1. Etude préliminaire

Dans un premier temps, la réaction de couplage entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**) a été réalisée en présence du système catalytique mis au point précédemment pour la protodécarboxylation des dérivés d'acides cinnamiques ($\text{Cu}(\text{OH})_2$ (6 % molaire), 1,10-phénantroline (12 % molaire), K_2CO_3 (2 équivalents), PEG 2000, 150°C , 15 heures) en ajoutant du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 % molaire) (Tableau 28, entrée 1). La réaction a ensuite été étendue au 4-bromoanisole et à l'acide cinnamique afin d'évaluer l'influence de différents halogénures d'aryles et dérivés d'acides cinnamiques sur la réaction. Indépendamment de la nature des substrats, bien que la conversion de l'halogénure d'aryle soit importante (> 95 %), les

rendements en produit **5c** et **5d** sont faibles. Le meilleur résultat est obtenu avec l'acide férulique et le 4-iodoanisole avec un rendement en produit de couplage (**5c** + **5d**) de 35 % et un ratio 5c:5d de 100:0 (Tableau 28, entrée 1). Lorsque le 4-iodoanisole est remplacé par le 4-bromoanisole, le rendement chute à 5 % avec un ratio **5c**:**5d** de 79:21 (Tableau 28, entrée 2). Lorsque l'acide cinnamique est couplé avec le 4-iodoanisole, le rendement de produit de couplage (**5c** + **5d**) n'est que de 11% (Tableau 28, entrée 3). Une meilleure réactivité pour le 4-iodoanisole est aussi observée en présence de l'acide cinnamique où le rendement chute à 5 % avec un ratio 37:63 en présence de 4-bromoanisole (Tableau 28, entrée 4). Dans tous les cas, le produit **5f** n'est pas observé.

Tableau 28: Etude préliminaire : Réaction modèle dans le PEG 2000



Entrée	Acide	X	Conv. (%)	Ratio (5c:5d)	Rendement (%)		
					5c + 5d	5e	5g
1	férulique	I	100	100 :0	35	--	--
2	férulique	Br	98	79 :21	5	2	--
3	cinnamique	I	95	32 :68	11	--	56
4	cinnamique	Br	95	37 :63	5	3	--

Conditions : ArX (1,5 mmol), Acide (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), Cu(OH)₂ (6 % molaire), 1,10-phénantroline (12 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), PEG 2000 (5 g), 150°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

Bien qu'une bonne réactivité soit observée en présence d'acide férulique et de 4-iodoanisole, les rendements en produits de couplage (**5c** + **5d**) restent faibles (< 35 %) et les bilans matières sont incomplets quel que soit le substrat considéré. Ceci a été attribué aux difficultés d'extraction liquide/liquide délicate en raison de l'utilisation de PEG comme solvant.

Pour apporter une solution plus viable, les expériences ont été répétées dans la NMP. Dans ce cas, pour les réactions de couplage entre l'acide férulique et le 4-iodo- ou 4-bromoanisole, les résultats obtenus sont plus en accord avec nos attentes. Les rendements en produits de

couplage (**5c** + **5d**) sont respectivement de 84 % et 88 % en présence de 4-iodo et 4-bromoanisole avec un ratio 70:30 dans les deux cas. En revanche lorsque le couplage décarboxylant est réalisé sur l'acide cinnamique, les rendements en produits de couplages (**5c** + **5d**) sont de 12 % et 11 % avec respectivement le 4-iodo- et 4-bromoanisole. Contrairement à l'acide férulique, en présence d'acide cinnamique, le produit majoritairement formé est le produit **5d** avec un ratio de 37:63 en présence de 4-iodoanisole. Quel que soit le dérivé d'acide cinnamique utilisé, la nature de l'halogène (I ou Br) n'a aucune influence sur les rendements en produits de couplage (**5c** + **5d**). En revanche, une grande différence de réactivité est observée en fonction de la nature du dérivé cinnamique, l'acide férulique étant beaucoup plus réactif que l'acide cinnamique. Cette observation peut être mise en relation avec les résultats précédents concernant la protodécarboxylation des dérivés cinnamiques (chapitre 3). En effet, une température de 195°C était nécessaire afin d'observer la décarboxylation de l'acide cinnamique avec un rendement de 59 % après 2h30 de réaction. Pour l'acide férulique, une température de seulement 140°C permet sa décarboxylation avec un rendement de 96 % après une heure de réaction. La réaction de couplage décarboxylant en présence de l'acide cinnamique est donc limitée par l'étape de décarboxylation de ce dernier qui est plus exigeante. Dans le cas de l'acide cinnamique, un manque au bilan est toujours observé. Pour l'halogénure d'aryle, sa décomposition dans le milieu réactionnel au cours du temps est supposée. Pour l'acide cinnamique, une première hypothèse concerne la polymérisation du styrène issu de la décarboxylation ; alternativement, la formation de carboxylate non détectable peut être avancée. Deux expériences ont été réalisées en présence de 4-*t*-butylcatéchol ou d'hydroquinone connus pour être de bons inhibiteurs de polymérisation du styrène. Malheureusement, aucune amélioration que se soit en termes de rendement ou de bilan matière n'a été observée.

Tableau 29: Etude préliminaire : Réaction modèle dans la NMP

Entrée	Acide	X	Conv. (%)	Ratio (5c :5d)	Rendement (%)		
					5c + 5d	5e	5g

1	férulique	I	100	70 :30	84	1	11
2	férulique	Br	100	73 :27	88	--	2
3	cinnamique	I	95	37 :63	12	3	1
4	cinnamique	Br	95	28 :72	11	5	3

Conditions : ArX (1,5 mmol), Acide (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), Cu(OH)₂ (6 % molaire), 1,10-phénantroline (12 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), 150°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

L'influence de chaque élément du système catalytique a été évaluée sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique et le 4-iodoanisole à 150°C dans la NMP (Tableau 30). Comme attendu, sans palladium, les produits issus du couplage décarboxylant (**5c** + **5d**) ne sont pas obtenus (Tableau 30, entrée 1). Dans ces conditions seul le styrène correspondant à la décarboxylation de l'acide férulique et l'anisole (21 %) produit par la déhalogénéation du 4-iodoanisole sont observés. L'ajout de Pd(OAc)₂ (6 % molaire) permet de former les produits de couplage **5c** et **5d** avec un rendement cumulé de 84 % et un ratio 5c:5d 70:30 (Tableau 30, entrée 2). Le palladium est donc bien nécessaire au couplage décarboxylant entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**). En absence de K₂CO₃, le rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) chute à 15 % (Tableau 30, entrée 3). Dans ces conditions, seul le produit **5h** issu de l'homocouplage du 4-iodoanisole a été obtenu avec un rendement de 7 %. Étonnamment, sans source de cuivre un rendement de 78 % en produits de couplage (**5c** + **5d**) est obtenu (Tableau 30, entrée 4). Un système monométallique à base de palladium, en présence de base, permet donc le couplage décarboxylant entre un dérivé d'acide cinnamique et un halogénure d'aryle. La 1,10-phénantroline est généralement utilisée comme ligand du cuivre, ce qui nous a amené à réaliser un second essai sans cuivre et en l'absence de 1,10-phénantroline (Tableau 30, entrée 5). Un rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) de 63 % est obtenu avec un ratio **5c:5d** de 74:26. Bien que plus faible, le rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) en l'absence de 1,10-phénantroline est satisfaisant (63 %). Ainsi, dans ces conditions réactionnelles, nous avons cherché à optimiser le système en étudiant l'influence de différents paramètres sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**).

Tableau 30: Etude préliminaire : Evaluation des différents paramètres

Entrée	[Cu]	[Pd]	Ligand	Base	Conv. (%)	Rendement (5c+5d) (%)	Ratio (5c:5d)
1	Cu(OH) ₂	-----	Phénantroline	K ₂ CO ₃	72	0	-----

2	Cu(OH) ₂	Pd(OAc) ₂	Phénantroline	K ₂ CO ₃	100	84	70:30
3	Cu(OH) ₂	Pd(OAc) ₂	Phénantroline	-----	48	15	70:30
4	-----	Pd(OAc) ₂	Phénantroline	K ₂ CO ₃	100	78	70:30
5	-----	Pd(OAc) ₂	-----	K ₂ CO ₃	99	63	74:26

Conditions : 4-iodoanisole (1,5 mmol), Acide férulique (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), Cu(OH)₂ (6 % molaire), 1,10-phénantroline (12 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), 150°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.3.1.2. Influence de la température

Dans un premier temps, l'influence de la température sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique et le 4-iodoanisole a été étudiée de 40°C à 150°C (Figure 177). Une augmentation du rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) est observée lorsque la température est augmentée de 40°C à 80°C. Au-delà, le rendement en produit de couplage diminue en faveur des sous-produits, principalement **5h** issu de l'homocouplage du 4-iodoanisole. Les meilleurs résultats sont obtenus à 80°C avec un rendement de 53 % pour le produit **5c** et 25 % pour le produit **5d**. Quelle que soit la température de réaction, le ratio **5c:5d** reste inchangé (environ 70:30). A 150 °C un manque au bilan est observé et est attribué à la décomposition du 4-iodoanisole.

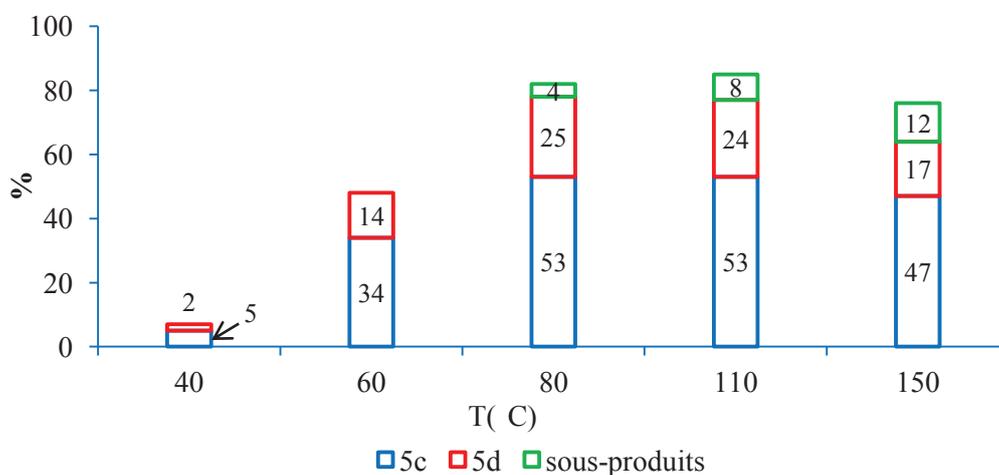


Figure 177: Influence de la température sur la réaction modèle

Conditions : 4-iodoanisole (1,5 mmol), Acide férulique (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.3.1.3. Influence du solvant

Ayant déterminé une température de réaction optimale, l'influence de la nature du solvant sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique et le 4-iodoanisole a été évaluée

à 80°C en présence de Pd(OAc)₂ (6 % molaire) et de K₂CO₃ (2 équivalents) (Tableau 31). Dans un premier temps, des solvants classiquement utilisés en réaction de couplage palladocatalysée et possédant des propriétés polaires/aprotiques équivalents à la NMP tels que le DMF et le DMA ont été utilisés. En présence de ces solvants, des rendements similaires en produits de couplage (**5c** + **5d**) ont été obtenus, 78 %, 69 % et 74 % respectivement en présence de NMP, DMF et DMA (Tableau 31, entrées 1 à 3). Le ratio **5c:5d** environ 70:30 n'est pas affecté. L'utilisation de solvants plus respectueux de l'environnement tel que le 1,3-propanediol a été envisagé, mais dans ces conditions, le rendement en produits de couplage chute à 35 % avec un ratio **5c:5d** égal à 78:22 (Tableau 31, entrée 4). Le caractère protique de ce solvant peut être à l'origine de cette baisse de rendement. Bien qu'il montre une efficacité dans l'étude relative à la protodécarbxylation, le PEG ne permet pas dans cette réaction d'atteindre des performances équivalentes à la NMP. En effet, un rendement de seulement 35 % en produits de couplage est obtenu, dû à des difficultés rencontrées principalement lors de l'extraction des produits (Tableau 31, entrée 5). Au vu de ces résultats, la suite de l'étude a été réalisée dans la NMP.

Tableau 31: Influence du solvant sur la réaction modèle

Entrée	Solvant	Conv. (%)	Rendement (5c+5d) (%)	Ratio (5c:5d)
1	NMP	97	78	68:32
2	DMF	91	69	64:36
3	DMA	96	74	68:32
4	Propanediol	96	35	78:22
5	PEG 2000	98	35	79:21

Conditions : 4-iodoanisole (1,5 mmol), Acide férulique (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), Solvant (5 mL), 80°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.3.1.4. Influence de la charge en base

Dans toutes les expériences précédentes 2 équivalents de K₂CO₃ étaient utilisés, ce qui permettait obtenir un rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) de 78 %. Sans base, le rendement en produits de couplage chute à 15 %. L'influence de la charge en base a donc été évaluée entre 0 et 2 équivalents sur la réaction entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**) (Figure 178). Une évolution croissante du rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) est observée jusqu'à un équivalent de K₂CO₃ où le rendement est maximum (88 %). Ensuite, avec une augmentation de la charge en base, le rendement reste stable jusqu'à 1,5 équivalents puis diminue à 78 % avec 2 équivalents de K₂CO₃. La présence d'une quantité

stœchiométrique de base est donc nécessaire. Comme pour les couplages de Heck, ou de Heck décarboxylants, la présence de base dans le milieu réactionnel permet l'élimination réductrice libérant alors les produits de couplage par libération de HX.

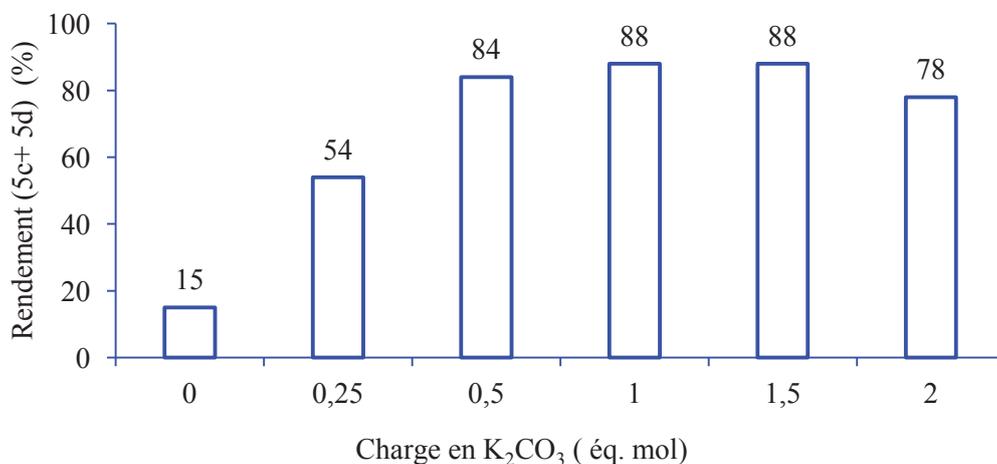


Figure 178: Influence de la charge en base sur la réaction modèle

Conditions : 4-iodoanisole (1,5 mmol), Acide férulique (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), K₂CO₃, NMP (5 mL), 80°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.3.1.5. Influence de la nature et de la charge en palladium

La réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**) a été réalisée en présence de différentes sources de palladium homogènes au degré d'oxydation (II) et (0) (Tableau 32). En présence de palladium (II) (Pd(OAc)₂, PdCl₂, PdBr₂, PdI₂) des rendements similaires compris entre 76 % et 82 % sont obtenus (Tableau 32, entrées 1 à 4). Il en est de même avec Pd₂dba₃, un précurseur de palladium au degré d'oxydation (0) qui conduit à un rendement de 77 % en produits de couplage (**5c** + **5d**) (Tableau 32, entrée 5). Dans tous les cas, le ratio **5c:5d** reste identique (≈ 70:30). La nature du catalyseur de palladium n'influence donc pas la réaction. Cette même tendance a été observée avec l'acide cinnamique.

Sur la base de travaux antérieurs réalisés au laboratoire sur la synthèse de 2-arylvinyolphosphonates par réaction de Heck, le palladacycle d'Herrmann et Beller a été évalué comme source de palladium (II) (Figure 179). Ce catalyseur de la réaction de Heck décrit par Herrmann et Beller en 1995 s'est révélé particulièrement performant.^[128] Différentes études ont montré que l'espèce active était un palladium (0) ligandé à une mono phosphine.^[128-129] De Vries *et al.* ont montré que l'activité catalytique du palladacycle d'Herrmann et de Pd(OAc)₂ étaient identiques pour la réaction de couplage du bromobenzène

avec le n-butyle acrylate dans la NMP à 140°C en utilisant NaOAc comme base, ce qui implique que l'espèce catalytique active formée soit la même.^[126, 130]

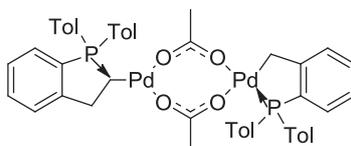


Figure 179: Palladacycle d'Herrman et Beller

La réaction a donc été réalisée en présence du palladacycle (6 % molaire) et de Na₂CO₃ (2 équivalents) à 150°C (Tableau 32, entrée 6). Bien que le rendement obtenu (82 %) pour **5c** et **5d** soit proche de ceux obtenus avec les précédents catalyseurs au palladium, une différence est observée au niveau du ratio **5c:5d** qui montre une meilleure sélectivité en stilbène **5c** (80:20). Malgré cette amélioration, la réaction de couplage entre l'acide cinnamique et le 4-iodoanisole reste peu performante, les produits **5c** et **5d** n'étant obtenus qu'avec un rendement de 4 % dans un ratio **5c:5d** égal à 31:69. En conséquence, la suite de l'étude a été réalisée en utilisant Pd(OAc)₂ comme précurseur.

Tableau 32: Influence de la nature du palladium sur la réaction modèle

Entrée	[Pd] (6% molaire)	Conv. (%)	Rendement (5c+ 5d) (%)	Ratio (5c :5d)
1	Pd(OAc) ₂	97	78	68 :32
2	PdCl ₂	98	76	67 :31
3	PdBr ₂	100	76	70 :30
4	PdI ₂	95	82	68 :32
5	Pd ₂ dba ₃	97	77	71 :29
6	Palladacycle*	88	82	80 :20

Conditions : iodoanisole (1,5 mmol), Acide férulique (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), 80°C, 15 heures. * NaOAc est utilisé ; réactions réalisées à 150°C. Les rendements sont déterminés par GC.

L'influence de la charge en Pd(OAc)₂ a été évaluée sur la réaction de couplage entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**) entre 0 et 10 % molaire (Figure 180). Comme cela avait déjà été montré dans l'étude préliminaire, sans palladium la réaction de couplage n'a pas lieu. L'ajout de seulement 1 % molaire de Pd(OAc)₂ permet d'obtenir les produits **5c** et **5d** avec des rendements de 63 % et 14 % respectivement. Une très légère augmentation du rendement en produit de couplage est observée lorsque la charge en Pd(OAc)₂ augmente. Le meilleur résultat est obtenu en présence de 8 % de Pd(OAc)₂ avec des rendements pour **5c** et **5d** de 65

% et 24 % respectivement. Dans tous les cas le ratio **5c:5d** n'est pas influencé par la charge en palladium. Ces résultats montrent que le palladium agit de façon catalytique et une charge de 1 % molaire de palladium permet d'obtenir de bons résultats.

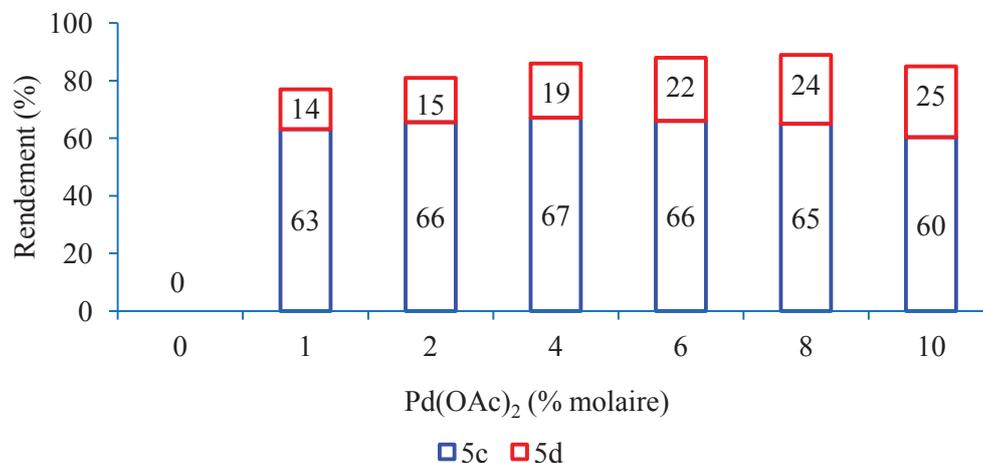


Figure 180: Influence de la charge en Pd(OAc)₂

Conditions : iodoanisole (1,5 mmol), Acide férulique (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (% molaire), K₂CO₃ (1 équivalent), NMP (5mL), 80°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.3.1.6. Etude du suivi réactionnel

Afin d'avoir des informations sur l'évolution du milieu réactionnel au cours du temps, un suivi a été réalisé (Figure 181a). Pour avoir des analyses fiables, chaque point de la courbe correspond à une expérience indépendante réalisée à un des temps variable. Les réactions ont été réalisées en présence de Pd(OAc)₂ (6 % molaire), de K₂CO₃ (1 équivalent) dans la NMP à 80°C. La formation des produits de couplage **5c** et **5d** est observée avec un rendement cumulé d'environ 40 % en une heure. Le rendement maximum de 85 % est obtenu après 15 heures de réaction. La formation de sous-produits augmente progressivement au cours du temps pour atteindre 6 % de rendement après 15 heures de réaction. En ce qui concerne la sélectivité de la réaction, la formation des produits **5c** et **5d** est simultanée et la sélectivité **5c:5d** est constante tout au long de la réaction (70:30) (Figure 181b).

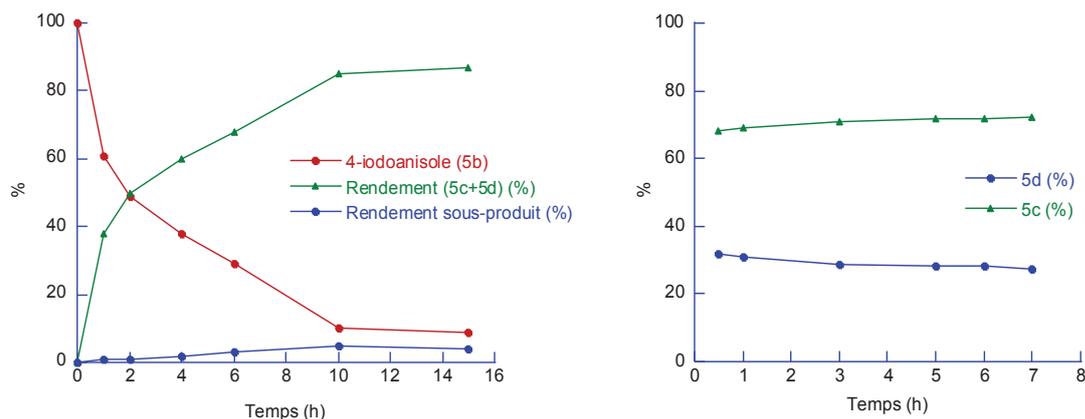


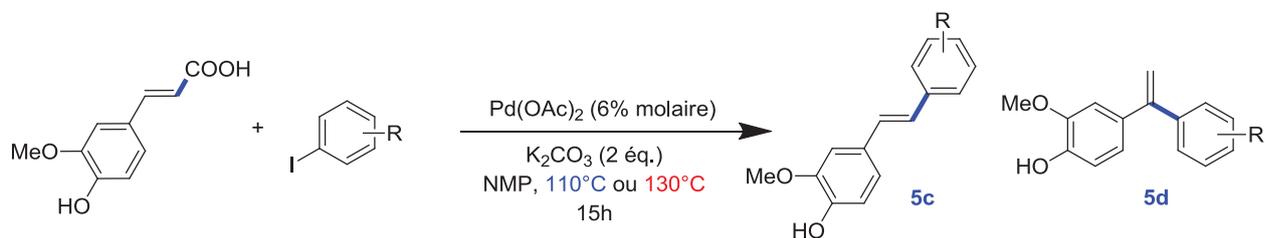
Figure 181: a. Suivi réactionnel au cours du temps. b. Sélectivité en produit 5c et 5d au cours du temps
 Conditions : 4-iodoanisole (1,5 mmol), Acide férulique (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), K₂CO₃ (1 équivalent), NMP (5 mL), 80°C. Les rendements sont déterminés par GC.

5.3.1.7. Etude du champ d'applications et des limites du système

La réaction de couplage décarboxylant de l'acide férulique a été réalisée en présence de différents iodures d'aryles afin d'étudier le champ d'applications et les limites de cette réaction dans les conditions suivantes : 6 % molaire de Pd(OAc)₂, 2 équivalents de K₂CO₃ dans la NMP à 110°C. La position des substituants sur l'iodure d'aryle, évaluée sur les 2-, 3- et 4-iodoanisole (Tableau 33, entrées 1 à 3) et montre que la réactivité évolue de façon logique dans l'ordre *ortho* \approx *para* > *méta* donnant respectivement des rendements en produits de couplage de 94 %, 78 % et de 62 %, respectivement. En revanche, l'influence du caractère électronique (électroattracteur/électrodonneur) des substituants portés par l'iodure d'aryle est plus prononcé (Tableau 33, entrées 3 à 6). Contrairement aux observations classiques des réactions de couplages de Heck, de meilleurs résultats sont obtenus en présence de groupements électrodonneurs (OMe et OH, Tableau 33, entrées 3 et 4). En effet, le couplage entre le 4-iodoanisole donne un rendement de 75 %, et celui avec le 4-iodophénol un rendement de 64 %. A contrario, les 4-iodonitrobenzène et 4-iodoacétophénone réputés plus réactifs en couplage de Heck, ne donnent que 22 % et 57 % de rendement respectivement (Tableau 33, entrées 5 et 6). Ces résultats peuvent être expliqués par la compétition des réactions de couplages et des réactions de déshalogénations, toutes deux palladocatalysées (Figure 182). La seconde est nettement favorisée lorsque l'iodure d'aryle porte des groupements électroattracteurs, alors que la première trouve ses limitations dans l'étape de coordination et d'insertion de l'oléfine présente dans le milieu réactionnel dont la proportion

dépend de la phase de décarboxylation. L'addition d'ArPdX sur l'acide férulique (avant décarboxylation) est probablement cinétiquement plus lente.

Tableau 33: Etude du champ d'applications sur différents iodures d'aryles



Entrée	ArI	Rendement (5c+5d) (%)	Ratio 5c:5d
1		94 94	88 : 12 ^{34a:34a'} 84 : 16
2		62 76	87 : 13 ^{34b:34b'} 85 : 15
3		75	67 : 33 ^{34c:34c'}
4		64	70 : 30 ^{34d:34d'}
5		22	100 : 0 ^{34e:34e'}
6		57	87 : 13 ^{34f:34f'}

Conditions : iodoanisole (1,5 mmol), Acide férulique (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), 110°C ou 130°C. Les rendements sont déterminés par GC.

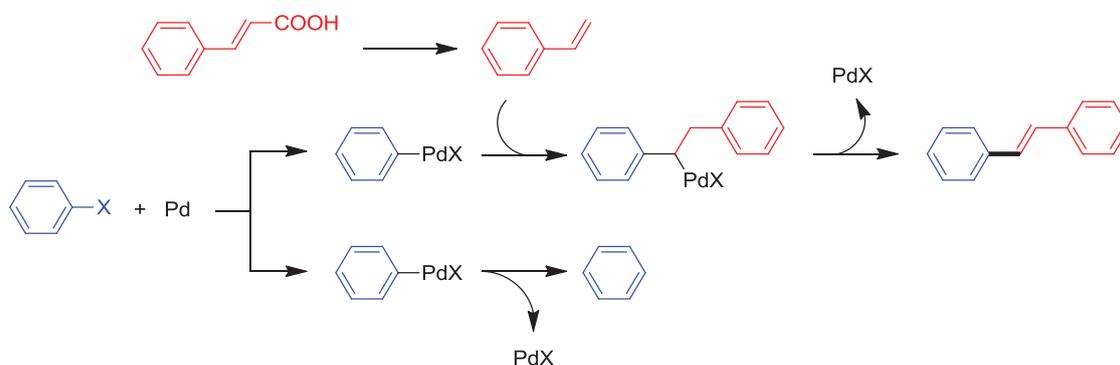
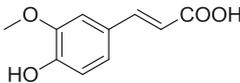
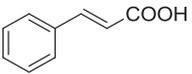
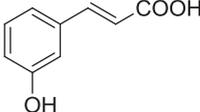
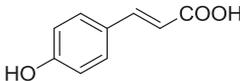
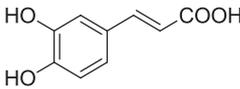
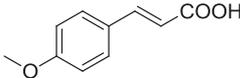
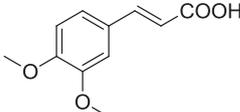
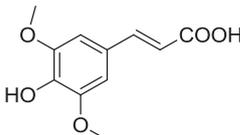


Figure 182: Réactions de couplages vs réactions de déshalogénations

Dans un deuxième temps, les limites du système ont été étudiées vis-à-vis du dérivé de l'acide cinnamique. Une sélection de huit dérivés d'acides cinnamiques pouvant être issus de la dépolymérisation de la lignine, possédant des substituants hydroxy- ou méthoxy- sur le cycle benzénique a été engagée dans l'étude. En utilisant le système catalytique mis au point précédemment, aucun produit de couplage n'est observé avec la plupart de ces dérivés d'acides en dehors de l'acide *p*-hydroxycinnamique (75 %, Tableau 34, entrée 4) et de l'acide férulique (78 %, Tableau 34, entrée 1). L'acide *m*-hydroxycinnamique donne quant à lui un rendement en produit de couplage de 24 % (Tableau 34, entrée 5). La non réactivité des autres dérivés peut être rapprochée des difficultés à observer une décarboxylation efficace limitée par une température de décarboxylation effective trop élevée (voir chapitre 3) en raison de la polymérisation rapide du styrène. Par exemple, pour l'acide cinnamique, la protodécarboxylation est très lente dans les conditions utilisées ici, ce qui favorise la formation du biaryle **5h** issu de l'homocouplage du 4-iodoanisole (Tableau 34, entrée 2). Sachant qu'il peut donner le styrène correspondant avec un rendement de 59 % à 195°C en présence d'un système Cu(OH)₂/1,10-phénantroline, nous avons étudié, l'influence de l'ajout de Cu(OH)₂ (6 % molaire) et de 1,10-phénantroline (12 % molaire). Dans ces conditions, le rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) est de 12%, ce qui reste faible. Ceci a été attribué à une température de réaction trop faible (130°C) pour permettre la protodécarboxylation de l'acide cinnamique qui requiert une température de réaction de 195°C. Une augmentation de la température de réaction à 180°C, n'a cependant pas conduit au résultat espéré. En effet, la principale difficulté dans ce couplage décarboxylant est l'obtention d'un équilibre entre la cinétique de décarboxylation de l'acide cinnamique et la cinétique du couplage croisé. Si la décarboxylation du dérivé d'acide cinnamique est lente, cela favorise les réactions secondaires liées à l'halogénure d'aryle (déshalogénation pour former le produit **5e**, homocouplage pour former le produit **5h**). A ce jour, le seul moyen mis en œuvre pour favoriser l'étape de décarboxylation de l'acide cinnamique est l'ajout de Cu(OH)₂ et de la 1,10-phénantroline. Dans tous les cas, une augmentation du rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) est observée sauf dans le cas de l'acide caféique (Tableau 34, entrée 5) où aucun produit de couplage n'est observé.

Tableau 34 : Etude du champ d'application sur différents dérivés d'acides cinnamiques

Entrée	Acide	Rendement (5c + 5d) (%)	Ratio 5c:5d
1		76 80	70 :30 ^{34c:34c'} 73 :27
2		0 12	-- 37 :63 ^{35a:35a'}
3		24 94	36 :64 ^{35b:35b'} 19 :81
4		75 98	45 :55 ^{35c:35c'} 51 :49
5		0 0	-- --
6		42	14 :86 ^{35e:35e'}
7		21	15 :85 ^{35f:35f'}
8		50	87:13 ^{35g:35g'}

Conditions : iodoanisole (1,5 mmol), Acide férulique (1,8 mmol), Pd(OAc)₂ (6 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalent), NMP (5 mL), 130°C. ■ Ajout de Cu(OH)₂ (6 % molaire), 1,10-phénantroline (12 % molaire). Les rendements sont déterminés par GC.

5.3.1.8. Conclusion

Un procédé catalysé au palladium associé à une base a été mis au point pour le couplage croisé décarboxylant de l'acide férulique avec le 4-iodoanisole. La réaction permet la formation de deux produits de couplage, le trans-stilbène (**5c**) et son isomère le 1,1-biaryléthylène (**5d**). Une étude détaillée des différents paramètres de la réaction comme, la nature et la charge du palladium, le solvant, la température, la nature et la charge de la base, la présence ou non de ligands et de co-catalyseur a été réalisée. Le système optimal mis au point est composé de Pd(OAc)₂ (6 % molaire) et de 2 équivalents de K₂CO₃ dans la NMP. Ce système permet d'obtenir un rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) de 78 % et un ratio

5c:5d égal à 70:30. Le suivi de l'évolution du milieu réactionnel au cours du temps a montré que les 2 produits de couplage étaient formés simultanément dès le début de la réaction. Ces résultats, suggèrent un chemin réactionnel mettant en œuvre un couplage de Heck classique, ce qui impliquerait que le dérivé d'acide cinnamique soit décarboxylé en dérivé du styrène. Le champ d'applications et les limites du système ont été évalués sur différents halogénures d'aryles et différents dérivés de l'acide cinnamique. De bons résultats sont obtenus sur une variété d'iodures d'aryles électrodonneurs ou électrattracteurs substitués en position *ortho* *mé*ta ou *para*. Les dérivés incluant des groupements électrodonneurs en position *ortho* donnent les meilleurs résultats. En revanche, le système semble plus limité dans ces applications en ce qui concerne les dérivés de l'acide cinnamique. En effet, l'étape limitante de cette réaction est la décarboxylation du dérivé de l'acide cinnamique. Ainsi, lorsque les dérivés de l'acide cinnamique sont peu réactifs vis-à-vis de cette étape, l'ajout de {cuivre/1,10-phénantroline} est nécessaire pour favoriser l'étape de décarboxylation et améliorer la formation des produits de couplage.

5.3.2. Catalyse hétérogène

Après avoir étudié le couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques et des halogénures d'aryles en catalyse homogène, cette réaction a été étudiée pour la première fois en catalyse hétérogène. Comme cela a été décrit précédemment, les catalyseurs supportés possèdent l'avantage d'avoir un coût assez faible comparé aux catalyseurs homogènes et d'être recyclables grâce à leur stabilité et à leur séparation facile du milieu réactionnel. A ce jour, aucun système catalytique hétérogène n'a été développé pour ce type de couplage décarboxylant.

Dans cette partie, le système catalytique précédemment mis au point en phase homogène sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**) a été transféré en catalyse hétérogène par l'utilisation de palladium supporté sur silice (PdO/SiO₂) ou sur charbon actif (Pd/C) (Tableau 35). Le PdO/SiO₂ a été synthétisé au laboratoire. Les précisions concernant la synthèse et la caractérisation (par DRX, XPS et MET) de ce catalyseur ont été précédemment décrites dans le chapitre 4 sur l'hétérocouplage entre deux dérivés d'acides benzoïques en catalyse hétérogène (page 151). Le Pd/C utilisé pour cette étude est un catalyseur commercial fabriqué par Evonik Degussa. Le pourcentage massique de palladium contenu dans ces catalyseurs a été déterminé par ICP.

Tableau 35: Les catalyseurs hétérogènes utilisés

Entrée	Catalyseur	Fabricant	% massique (Pd)
1	PdO/SiO ₂	synthétisé	8,2
2	Pd/C	Evonik Degussa	3,5

5.3.2.1. Influence du catalyseur

Les performances des deux palladium supportés (PdO/SiO₂ et Pd/C) sur la réaction de couplage entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**) ont été comparées grâce à la réalisation de suivi réactionnel au cours du temps (Figure 183 et Figure 184). Les réactions ont été réalisées en présence de 3 % molaire de palladium et 2 équivalents de K₂CO₃ dans la NMP à 130°C. Les résultats montrent que PdO/SiO₂ et Pd/C sont actifs pour cette réaction.

En présence de PdO/SiO₂, une courte période d'induction en début de réaction (de 0 à 15 minutes) est observée (Figure 183a). Une conversion totale et un rendement maximum de 85 % en produits de couplage (**5c** + **5d**) sont observés après 3 heures de réaction. La formation des produits **5c** et **5d** est simultanée avec un léger enrichissement en produit **5c** en début de réaction puis une stabilisation du ratio (**5c:5d**) d'environ (85:15) après 1 heure de réaction (Figure 183b).

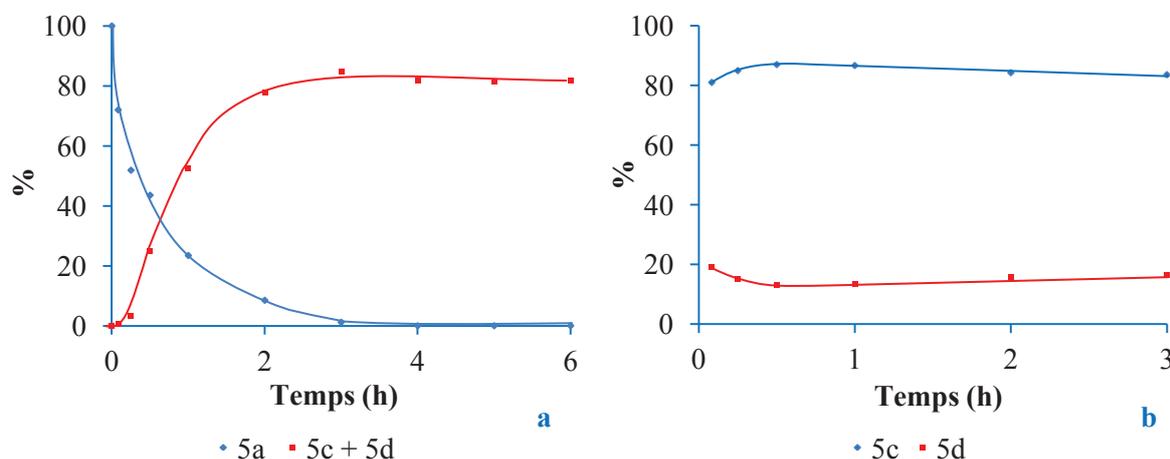


Figure 183: Suivi réactionnel de la réaction modèle en présence de PdO/SiO₂ : a. Conversion de 5a et rendement de 5c+5d au cours du temps. b. Evolution de la sélectivité 5c et 5d en fonction du temps
Conditions : acide férulique (1.75 mmol), 4-iodoanisole (1.5 mmol), PdO/SiO₂ (3 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

En présence de Pd/C, la période d'induction en début de réaction est quasi inexistante (Figure 184a). La conversion totale du 4-iodoanisole (**5b**) est observée après 1 heure de réaction alors

que le rendement maximum de 98 % en produits de couplage (**5c** + **5d**) est obtenu après 4 heures de réaction. Comme en présence de PdO/SiO₂, la formation des produits **5c** et **5d** est simultanée mais cette fois-ci un léger enrichissement en faveur du produit **5d** par rapport au produit **5c** est observé en début de réaction (Figure 184b). Il y a ensuite une stabilisation du ratio **5c:5d** à environ 75:25 dès 1 heure de réaction.

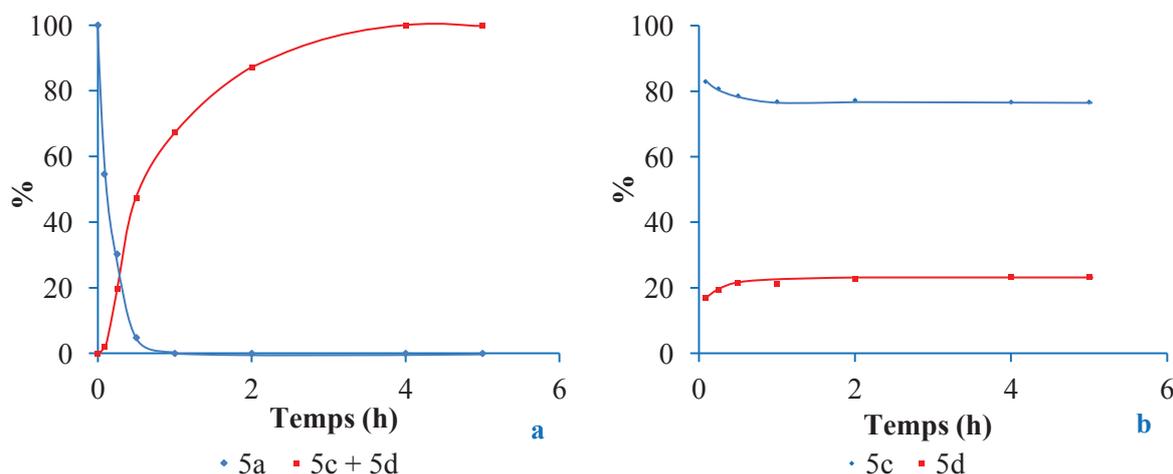


Figure 184: Suivi réactionnel de la réaction modèle en présence de Pd/C : a. Conversion de 5a et rendement de 5c+5d au cours du temps. b. Evolution de la sélectivité 5c et 5d en fonction du temps
 Conditions : acide férulique (1.75 mmol), 4-iodoanisole (1.5 mmol), Pd/C (3 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

Les performances des deux catalyseurs de palladium supporté PdO/SiO₂ et Pd/C peuvent être comparées en mesurant la vitesse de la réaction au maximum de la pente (Tableau 36). Les résultats montrent une meilleure performance pour Pd/C avec une vitesse maximum de 1.5 mmol/heure contre 0.9 mmol/heure pour PdO/SiO₂. De plus, le rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) après 6 heures de réaction est plus important en présence de Pd/C (98 % contre 85 % avec PdO/SiO₂).

Tableau 36: Vitesses de réaction en présence de PdO/SiO₂ et Pd/C

Entrée	Catalyseur	Rendement à 6h (5c + 5d) (%)	V _{max} (mmol/h)
1	Pd/SiO ₂	85	0,9
2	Pd/C	98	1,5

5.3.2.2. Tests de lixiviation

Afin de déterminer le type de catalyse mis en jeu dans la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**) en présence de PdO/SiO₂ et de Pd/C, une étude de lixiviation a été réalisée. En effet, l'utilisation de catalyseur hétérogène ne permet

pas toujours l'obtention d'une catalyse hétérogène. Le métal présent initialement sur le support sous forme solide peut subir un phénomène de lixiviation et se retrouver ainsi en solution dans le milieu réactionnel. La catalyse est alors homogène où le catalyseur hétérogène agit comme précurseur et réservoir des espèces actives solubles. L'une des expériences les plus développées et utilisée dans cette partie pour permettre la détermination de la nature de la catalyse en présence de catalyseur hétérogène est la filtration à chaud appelée aussi « test de Maitlis » (Figure 185).^[131] Le principe est d'éliminer le catalyseur hétérogène au cours de la réaction et d'observer l'influence de cette suppression sur l'évolution de la conversion et du rendement de la réaction. La catalyse est dite hétérogène si après la filtration l'évolution du milieu réactionnel (i.e. substrats et produits) s'arrête. A l'inverse si l'espèce active est passée en solution, la réaction continue après la filtration. Dans ce cas, la catalyse est dite homogène. La filtration doit être réalisée à la température de la réaction pour éviter les phénomènes de redéposition du palladium sur le support à froid qui pourrait fausser l'interprétation des résultats.^[132]

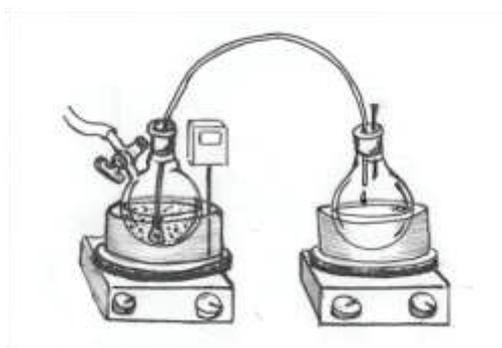


Figure 185: Montage de filtration à chaud

Cette étude de lixiviation en présence de PdO/SiO₂ et Pd/C sur la réaction de couplage décarboxylante entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**) a été réalisée après 20 minutes de réaction (Figure 186). En présence de PdO/SiO₂, après la filtration à chaud, le rendement en produits de couplage (**5c** + **5d**) n'évolue plus et stagne à environ 12 % (Figure 186a). Avant de tirer des conclusions sur ce résultat, un second essai a été réalisé avec ajout de 2 équivalents de K₂CO₃ dans le milieu après la filtration. En effet, la base n'étant pas complètement soluble dans le milieu réactionnel, la filtration à chaud peut engendrer la suppression de la base et ainsi stopper la réaction, la base étant indispensable à la formation des produits de couplage (**5c** et **5d**) (voir page 172). Avec l'ajout de K₂CO₃, après filtration le rendement en produits de couplage (**5c** et **5d**) augmente pour atteindre 26 % après 4 heures de réaction contre 8 % immédiatement après la filtration. Ces observations indiquent que les

espèces en palladium dissoutes issues de la lixiviation sont responsables du couplage. La différence de rendement en produits de couplage obtenue avec et sans filtration à chaud peut s'expliquer par la désactivation des espèces actives en solution engendrée par la formation d'agglomérats inactifs. Le catalyseur hétérogène joue donc le rôle de réservoir d'espèces actives dissoutes.

Dans le cas de Pd/C, l'expérience a directement été réalisée avec un ajout de K_2CO_3 (2 équivalents) après la filtration à chaud (Figure 186b). En présence de ce catalyseur, la vitesse de réaction après la filtration à chaud est quasiment superposable à la vitesse de réaction obtenue sans la filtration. Là encore un mécanisme de catalyse homogène est privilégié. La vitesse de réaction étant conservée, la quantité de palladium solubilisé est supposée plus importante qu'en présence de PdO/SiO₂.

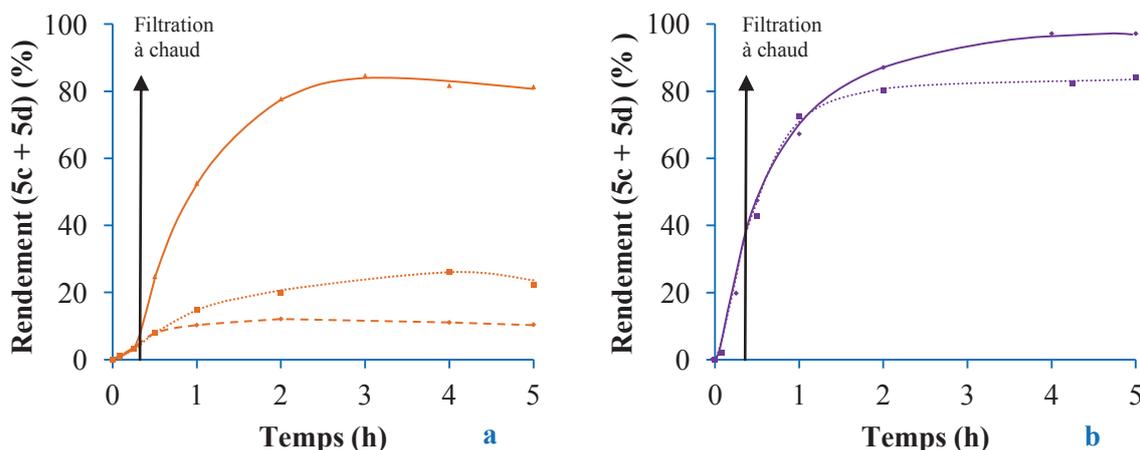


Figure 186: Test de filtration à chaud. a. PdO/SiO₂ ; b. Pd/C

Conditions : acide férulique (1.75 mmol), 4-iodoanisole (1.5 mmol), [Pd] (3 % molaire), K_2CO_3 (2 équivalents), NMP (5 mL), 130°C, 6 heures. a. PdO/SiO₂ b. Pd/C. Les rendements sont déterminés par GC. (—) Run classique ; (- - -) Avec filtration à chaud sans ajout de base ; (.....) Avec filtration à chaud avec ajout de base ;

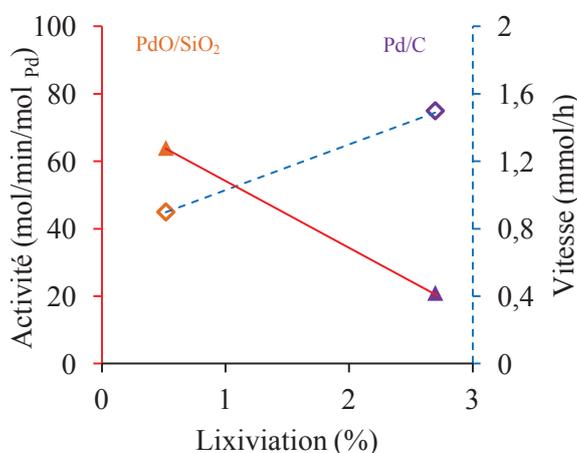
Dans les deux cas, la quantité de palladium lixiviée a été déterminée par dosage du palladium en solution par ICP-AES (Tableau 37). Ces données sont exprimées en ppm et en pourcentage de palladium dissout par rapport à la quantité de palladium introduite initialement dans le milieu réactionnel. En présence de PdO/SiO₂ et après 20 minutes de réaction, 0,52 % du palladium introduit initialement est passé en solution (Tableau 37, entrée 1). En revanche, comme il l'a été précédemment supposé, en présence de Pd/C, 2,7 % du palladium introduit initialement est passé en solution, soit 5 fois plus qu'en présence de PdO/SiO₂ (Tableau 37, entrée 2).

En déterminant la quantité de palladium dissout, les activités maximales (A_{\max}) qui correspondent à une vitesse de réaction ramenée à la quantité d'espèces actives responsables de cette réaction ont pu être déterminées. Ainsi, la plus forte activité (64 mol/min/mol_{Pd}) est obtenue pour le catalyseur donnant la plus faible lixiviation à savoir PdO/SiO₂. Une plus faible activité (21 mol/min/mol_{Pd}) est obtenue en présence de Pd/C.

Tableau 37: Dosage du palladium en solution

Entrée	Catalyseur	V_{\max} (mmol/h)	Lixiviation		A_{\max} (mol/min/mol _{Pd})
			ppm	%	
1	PdO/SiO ₂	0,9	5	0,52	64
2	Pd/C	1,5	26	2.7	21

L'activité du système est étroitement liée à la quantité de palladium en solution (Figure 187). Plus le taux de lixiviation est important, plus l'activité du système diminue. Cela peut s'expliquer par la formation d'agglomérats inactifs en solution, formation d'autant plus favorisée lorsque la quantité de palladium dissout est importante.


Figure 187: Activités et vitesses de réaction en fonction des taux de lixiviation

Lors du test de lixiviation, en présence de PdO/SiO₂, la vitesse diminuait fortement après la filtration à chaud. Cette chute de vitesse peut être attribuée à la désactivation des espèces solubles qui sont présentes en faibles quantités. L'impact de la désactivation est fort car peu d'espèces actives sont présentes. Le catalyseur agissant comme une source continue d'espèces actives, après filtration à chaud, cet effet réservoir disparaît et la désactivation des espèces actives n'est pas compensée par la dissolution de nouvelles espèces. A l'inverse, en présence

de Pd/C la vitesse de réaction n'est pas affectée par le retrait du catalyseur où un fort taux de lixiviation est observé. La quantité d'espèce active en solution est suffisante pour palier à sa désactivation progressive.

5.3.2.3. Tests de recyclage

La recyclabilité des catalyseurs PdO/SiO₂ et Pd/C a été évaluée sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**). L'étude a été réalisée en présence de 6 % molaire de palladium supporté (soit le double par rapport aux précédentes études) afin d'avoir une quantité suffisante de catalyseur pour réaliser les tests dans de bonnes conditions opératoires. Ces expériences de recyclages ont été réalisées par isolement des matériaux à chaud en fin de réaction par filtration et lavages de ceux-ci au dichlorométhane. Après un court séchage sous vide, les catalyseurs sont réengagés dans le cycle suivant. Pour chaque catalyseur, le test de recyclabilité a été réalisé sur 4 cycles. Le Tableau 38 indique les rendements obtenus à conversion totale après 3 heures de réaction pour chaque cycle et pour chaque catalyseur. En présence de PdO/SiO₂, les résultats montrent que le catalyseur peut être réutilisé 4 fois. La vitesse de réaction reste relativement constante sur les 4 cycles (0,9-0,8 mmol/h). En revanche, en présence de Pd/C, une chute brutale de la vitesse de réaction est observée dès le deuxième cycle (0,5 mmol/h contre 1,5 mmol/h au premier cycle) ce qui conduit à un rendement en produits de couplage de seulement 33 % après 3 heures de réaction. Ce catalyseur est ensuite fortement désactivé comme en atteste les faibles vitesses des 3^{ème} et 4^{ème} cycles (respectivement 0.2 et 0.1 mmol/h) et les faibles rendements (respectivement 3 % et 2 % après 3 heures de réaction). Contrairement au PdO/SiO₂, le Pd/C n'est donc pas recyclable dans ces conditions de réaction. Avec ce catalyseur, une forte lixiviation est observée lors du premier cycle (22 ppm soit 1,15 % du palladium initialement introduit) ce qui permet d'observer une catalyse efficace. En revanche, lors des cycles suivants, le taux de lixiviation chute (inférieur à 5 ppm). Bien que la quantité de palladium en solution soit plus importante en présence de Pd/C qu'en présence de PdO/SiO₂, l'activité résultante est beaucoup plus faible ce qui semble indiquer une différence quant à la nature des espèces en solution. En l'absence de données suffisantes, nous ne pouvons aller plus loin dans l'analyse de ces résultats.

Tableau 38: Tests de recyclage

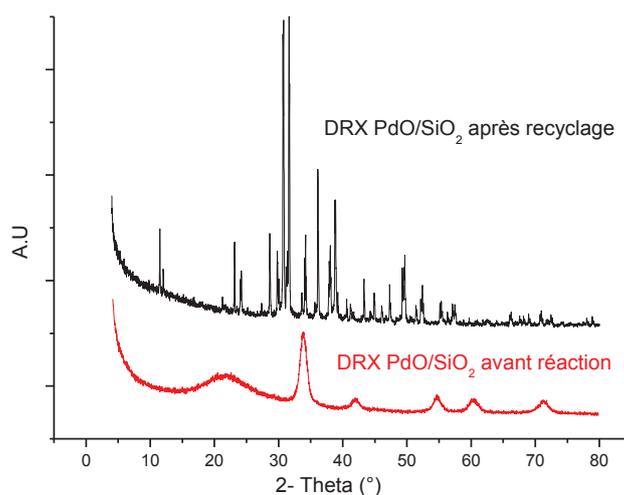
Run	Rendement (5c+5d, 3h) (%)		V_{\max} (mmol/h)		Lixiviation			
					ppm		(%)	
1	83	100	0.9	1,5	3	22	0.16	1.15
2	89	33	0.8	0.5	3	4	0.16	0.21
3	81	3	0.8	0.2	2	5	0.10	0.26
4	88	2	0.8	0.1	7	<3	0.37	0.16

Conditions : acide férulique (1.75 mmol), 4-iodoanisole (1.5 mmol), [Pd] (6 % molaire) (a. PdO/SiO₂ b. Pd/C), K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.3.2.4. Analyses des catalyseurs après recyclage

▪ PdO/SiO₂

Des analyses DXR, MET et XPS ont été réalisées sur le catalyseur PdO/SiO₂ avant réaction. Ces résultats ont été analysés et discutés dans le chapitre 4 (page 151). Afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel et évaluer la nature du catalyseur après catalyse, les mêmes analyses ont été réalisées sur PdO/SiO₂ après les 4 cycles. Les analyses DRX après catalyse montrent une forte présence de potassium dû à la présence d'une base (K₂CO₃) dans le milieu réactionnel et cela malgré les nombreux lavages du catalyseur effectués avant l'analyse (Figure 188). La complexité du spectre dû à la présence de composés potassium ne permet pas une identification des caractéristiques du palladium.

Figure 188: Analyse DRX de PdO/SiO₂ avant et après catalyse

L'étude a été complétée par des analyses MET qui confirme la présence d'une grande quantité de potassium. Les clichés MET montrent la présence de particules de palladium avec une taille comprise entre 3 nm et 10 nm avec une moyenne de 7 nm et un écart type de 1.6 nm.

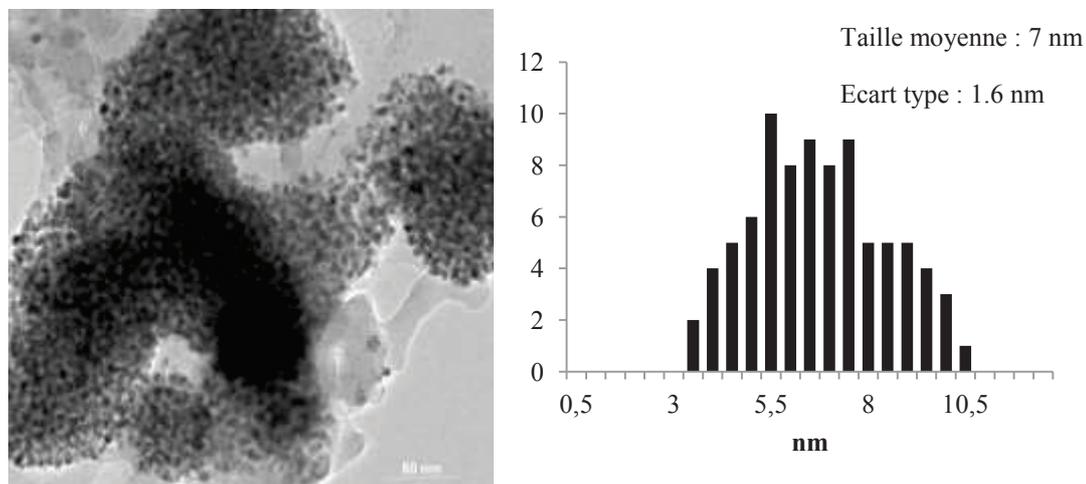


Figure 189: a. Cliché MET de PdO/SiO₂ après catalyse. b. Distribution de taille de particules (N=200) associée
 Différents états du palladium (Pd⁰ et Pd^{II}) ont pu être observés. Le diffractogramme a permis d'indexer le réseau et de mesurer des distances inter-réticulaires de 2,60 Å, 2,61 Å et 2,65 Å qui correspondent aux plans cristallins (10-1), (1 0 1) et (0 0 2) de PdO (Figure 190a). Le Pd⁰ a été identifié grâce au cliché de diffraction par corrélation entre les anneaux théoriques et les anneaux expérimentaux réalisé sur d'autres particules (Figure 190b).

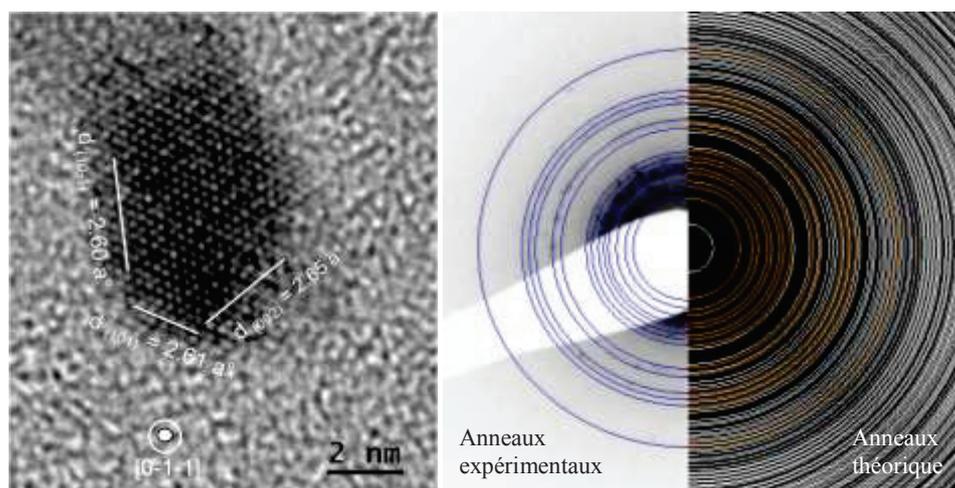


Figure 190: a. Cliché MET : indexation de PdO. b. Cliché de diffraction : corrélation entre les anneaux théoriques et les anneaux expérimentaux de Pd⁰

- Pd/C :

Afin de caractériser le Pd/C utilisé, des analyses DRX et MET ont été réalisées sur le catalyseur frais avant catalyse et sur le catalyseur après 4 cycles de recyclage (Figure 191). Les données obtenues par DRX sur Pd/C frais indiquent une faible teneur en cristallites. Cependant, la présence d'oxyde de palladium (PdO) avec une taille de cristallites d'environ 3-8 nm est distinguable. Comme pour PdO/SiO₂, les analyses DRX du catalyseur Pd/C après recyclages montrent la forte présence de sels de potassium issus des résidus de la base. La complexité du spectre due à la présence de potassium après 4 cycles de recyclage ne permet pas d'identifier et de définir la taille de cristallites issus du palladium.

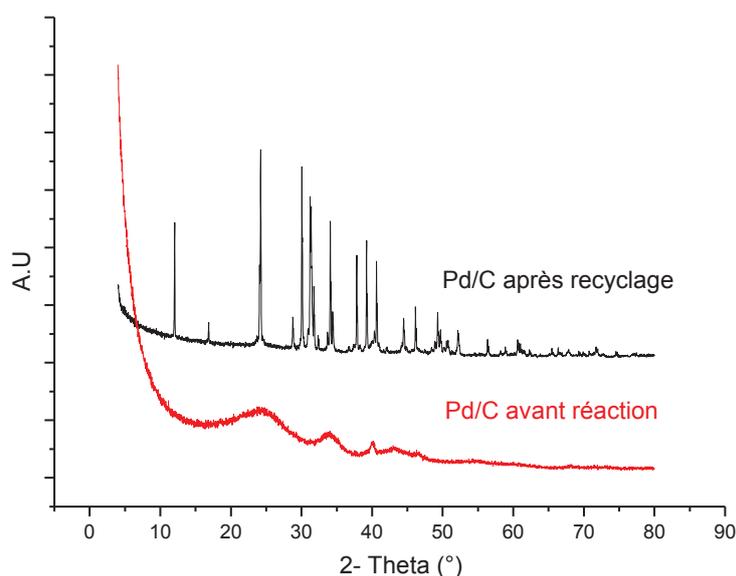


Figure 191 : Analyse DRX de Pd/C avant et après catalyse

L'étude a été complétée par des analyses MET de Pd/C avant et après recyclage. Les clichés MET de Pd/C frais montrent une répartition non homogène des particules de palladium sur le support (Figure 192a). L'histogramme de distribution de taille de particules montre la présence de particules de palladium avec une taille comprise entre 1 et 11 nm, une moyenne de 4.7 nm et un écart type de 3.3 nm (Figure 192b).

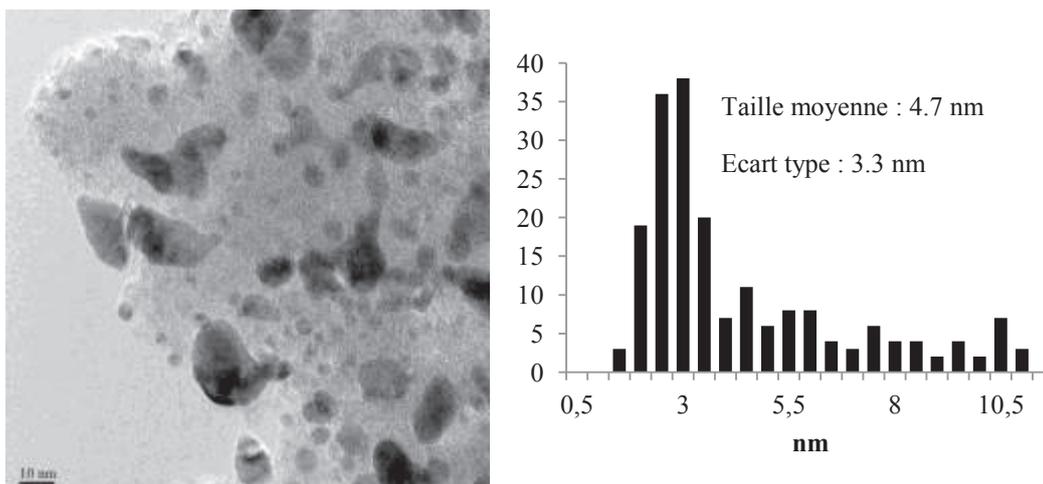


Figure 192: a. Cliché MET de Pd/C avant catalyse. b. Distribution de taille de particules associée (N=200)

L'instabilité de ce catalyseur sous le faisceau d'électrons ne permet pas de réaliser une indexation des particules. Cependant, les données du fabricant indiquent la présence de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ avec une dispersion de 36 %.^[132c] Des études XPS avaient été réalisées précédemment au laboratoire sur le même catalyseur et indiquaient la présence de 84 % de Pd^{II} et 13 % de Pd^0 . Il avait été admis que le taux de Pd^0 observé était dû à une réduction partielle sous le faisceau d'électrons.

Après 4 cycles de recyclage, les analyses MET montrent la formation d'agrégats pouvant aller jusqu'à 100 nm avec des tailles de particules de palladium allant de 11 nm à 32 nm avec une moyenne de 22 nm et un écart type de 1.8 nm (Figure 193).

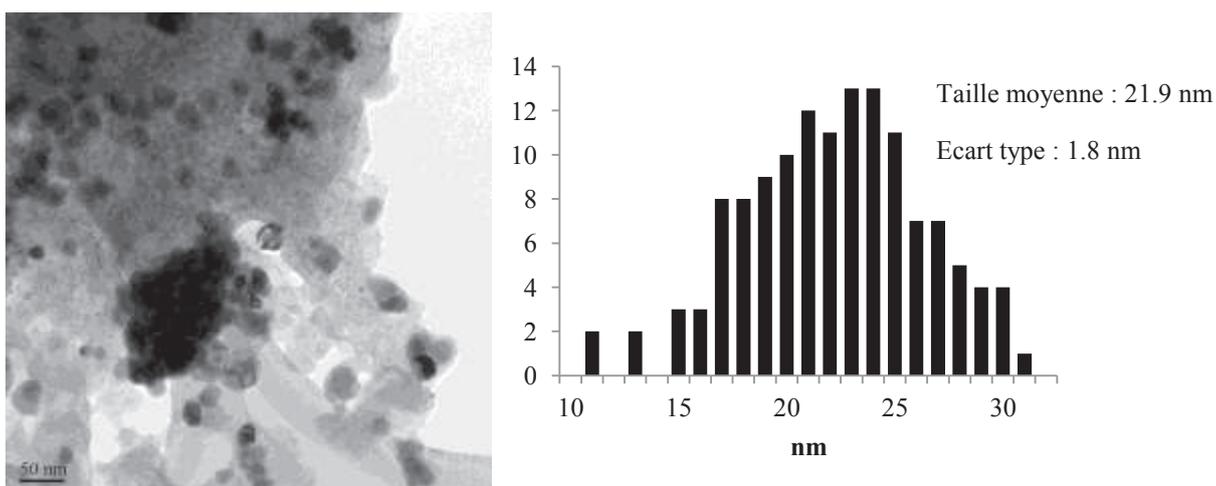


Figure 193: a. Cliché MET de Pd/C après catalyse. b. Distribution de taille de particules (N=200) associée

5.3.2.5. Influence de la charge en PdO/SiO₂

L'étude sur la recyclabilité et la lixiviation des catalyseurs supportés ayant montré de meilleurs résultats en présence de PdO/SiO₂, l'influence de la charge de ce dernier sur la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique et le 4-iodoanisole a été étudiée (Figure 194). Trois suivis réactionnels ont été réalisés en présence de 1.5 % (c), 3 % (b) et 6 % (a) molaire de PdO/SiO₂. Pour chaque cas, la vitesse de réaction maximale ainsi que la quantité de palladium en solution après 20 minutes de réaction ont été mesurées et sont présentées dans le Tableau 39. Ces résultats montrent que la baisse de la charge en PdO/SiO₂ implique logiquement une baisse de la vitesse de réaction (1,1 mmol/h, 0,9 mmol/h et 0,17 mmol/h en présence de 6 %, 3 % et 1,5 % de PdO/SiO₂ respectivement). Cependant cette baisse est faiblement marquée lorsque la charge en PdO/SiO₂ passe de 6 % à 3 %. De plus, dans les deux cas le rendement maximum à conversion totale est identique (environ 83 %). Cela peut être expliqué par la quantité de palladium lixivié. En effet, en présence de 3 % de PdOSiO₂, la quantité de palladium dissout mesurée après 20 minutes de réaction est identique à celle mesurée en présence de 6 % de PdO/SiO₂ (5ppm). En revanche la baisse de la vitesse est beaucoup plus marquée en présence de 1,5 % de PdO/SiO₂. Cela peut s'expliquer par la faible quantité de palladium qui est de seulement 1 ppm (soit 0.21 %). De plus, une baisse du rendement maximum (38 %) à conversion totale est observée ce qui implique une désactivation rapide des espèces actives en solution.

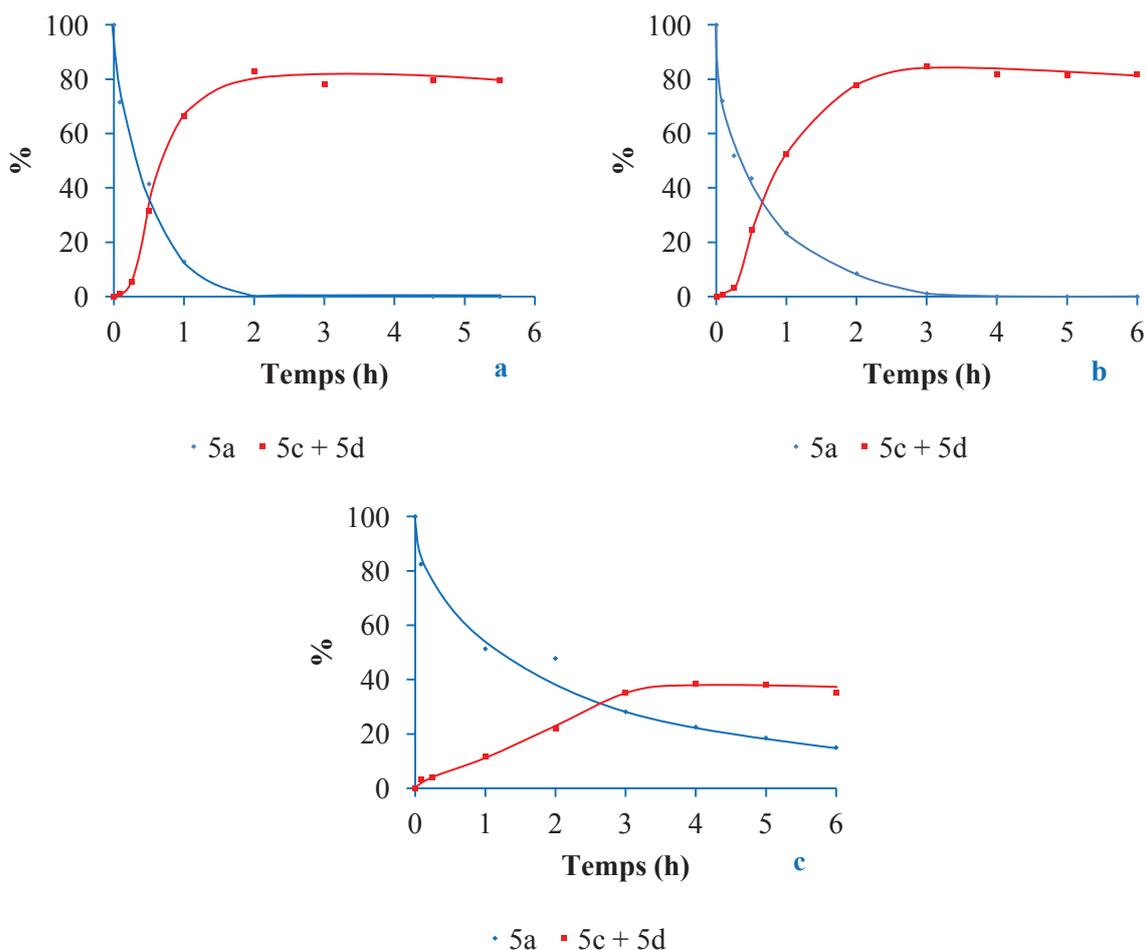


Figure 194: Influence de la charge en PdO/SiO₂ sur la réaction modèle

Conditions : acide férulique (1.75 mmol), 4-iodoanisole (1.5 mmol), PdO/SiO₂, K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), 130°C, 6h. [Pd] : a. 6 % molaire ; b. 3 % molaire ; c. 1,5 % molaire. Les rendements sont déterminés par GC.

Tableau 39: Influence de la charge en palladium : taux de lixiviation

Entrée	PdO/SiO ₂ (%)	V _{max} (mmol/h)	Lixiviation à 20 min	
			ppm	%
1	6	1.1	5	0.26
2	3	0.90	5	0.52
3	1,5	0.17	1	0.21

5.3.2.6. Influence de la température

L'influence de la température a été évaluée en présence de PdO/SiO₂ (Figure 195). Des suivis réactionnels de 7 heures ont été réalisés à 110°C (c), 120°C (b) et 130°C (a) en présence de 3 % de PdO/SiO₂ et de 2 équivalents de K₂CO₃ dans la NMP. Une chute importante de la

vitesse de réaction est observée lorsque la température passe de 130°C à 120°C (de 0.89 à 0.12 mmol/h) qui s'accompagne d'une baisse du rendement maximum en produit de couplage (5c et 5d) de 82 % à 47 % (Tableau 40). Entre 120°C et 110°C la baisse de vitesse et de rendement en produit de couplage est beaucoup moins marquée. La vitesse de réaction passe alors de 0.12 mmol/h à 0.03 mmol/h avec un rendement maximum en produit de couplage qui atteint seulement 30 %. La température a donc un effet considérable sur la réaction. Une température de 130°C est nécessaire pour obtenir un rendement élevé en produits de couplage, ce qui peut être rapprochée de la température maximale à atteindre pour activer le catalyseur (*i.e.* observer une lixiviation suffisante, généralement vers 120°C).

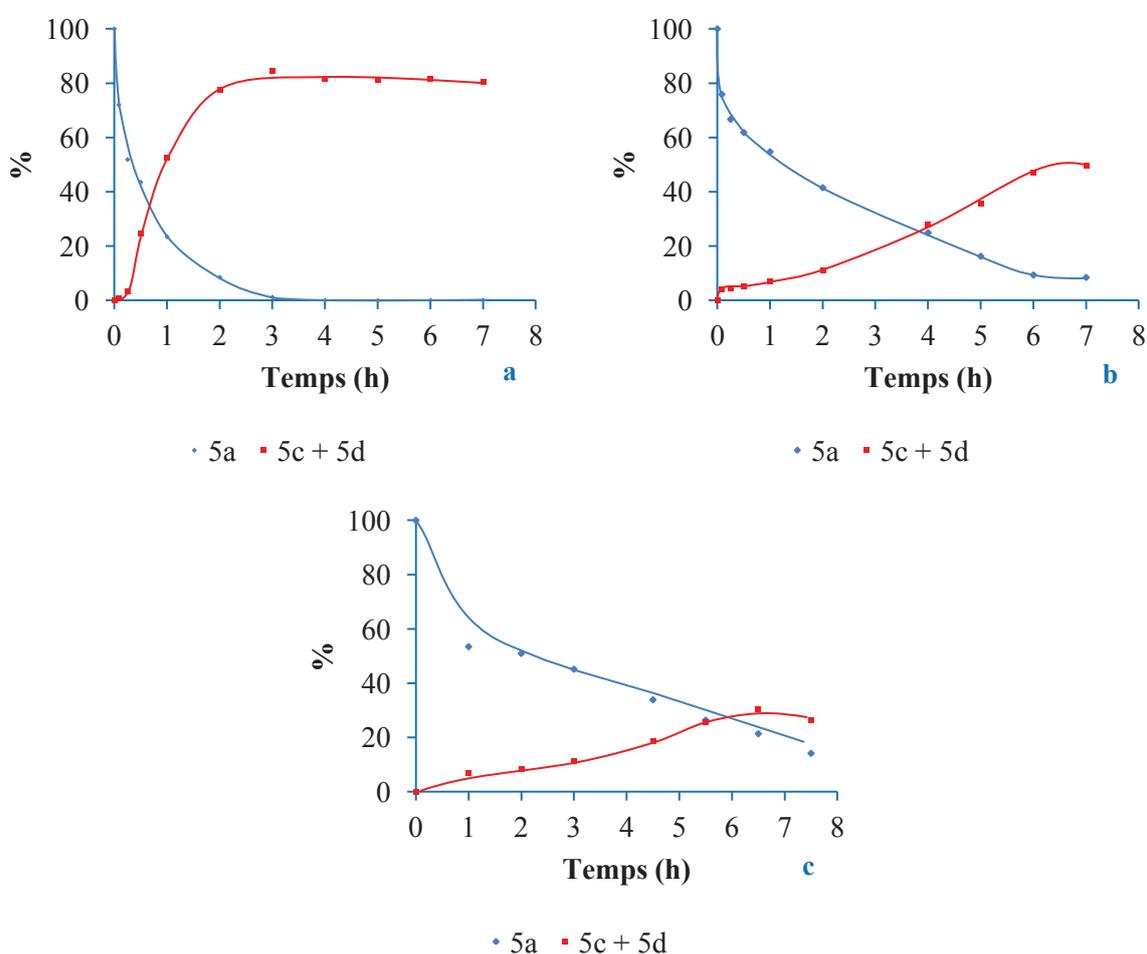


Figure 195: Influence de la température sur la réaction modèle en présence de PdO/SiO₂

Conditions : acide férulique (1.75 mmol), 4-iodoanisole (1.5 mmol), PdO/SiO₂ (3 % molaire), K₂CO₃ (2 équivalents), NMP (5 mL), température : a. 130°C ; b. 120°C ; c. 110°C. Les rendements sont déterminés par GC.

Tableau 40: Influence de la température: taux de lixiviation

Entrée	T (°C)	v (mmol/h)	Rendement (5c + 5d, 6h) (%)
--------	--------	------------	-----------------------------

1	110	0.03	30
2	120	0.12	47
3	130	0.89	82

En cinétique chimique, la loi d'Arrhenius permet de décrire la variation de la vitesse d'une réaction chimique en fonction de la température. L'équation qui régit cette relation est la suivante : $k = A \cdot \exp(-E_a/RT)$ avec E_a l'énergie d'activation de la réaction, R la constante des gaz parfaits, T la température de la réaction et A une constante liée à la réaction et à la plage de températures étudiées. Toutes les réactions n'obéissent pas à la relation d'Arrhenius. Aussi, avant d'utiliser cette relation pour calculer la valeur de l'énergie d'activation, il est important de le vérifier. A partir des précédents résultats, le logarithme de la vitesse a été tracé en fonction de l'inverse de la température (Figure 196). Une droite est alors obtenue ce qui montre que la réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique et le 4-iodoanisole suit bien la loi d'Arrhenius. D'après cette dernière, le coefficient directeur de la droite correspond au rapport $(-E_a/R)$ ce qui nous permet de calculer la valeur de l'énergie d'activation de cette réaction sur la plage de températures étudiées (de 110°C à 130°C) qui est de 33 kJ/mol.

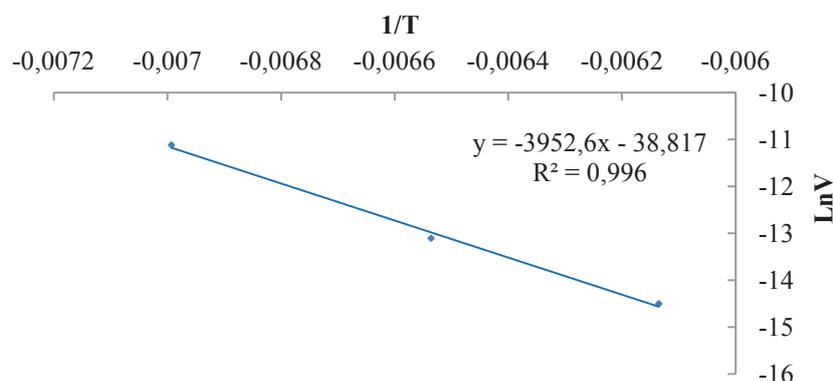


Figure 196: Loi d'Arrhenius

5.3.2.7. Conclusion

La réaction de couplage décarboxylant entre l'acide férulique et le 4-iodoanisole a été étudiée pour la première fois en présence de catalyseur hétérogène. Deux catalyseurs à base de palladium supporté (PdO/SiO₂ et Pd/C) ont été évalués sur cette réaction en présence de 3 %

molaire de palladium et de 2 équivalents de K_2CO_3 dans la NMP à $130^\circ C$ après 6 heures. Ces catalyseurs se sont avérés actifs pour cette réaction avec des rendements en produits de couplage (**5c** + **5d**) de 85 % et 98 % respectivement. Des tests de lixiviation ont été réalisés et ont permis d'identifier les espèces actives comme étant le palladium en solution issus de la lixiviation du catalyseur. Le dosage du palladium en solution a permis de déterminer la quantité d'espèce active en solution et de déduire l'activité de chaque catalyseur. Bien que de meilleurs rendements en produits de couplage aient été obtenus en présence de Pd/C, ce catalyseur montre une activité catalytique plus faible que le PdO/SiO₂ (21 mol/min/mol_{Pd} contre 64 mol/min/mol_{Pd}) à cause d'un fort taux de lixiviation (2,7 % du palladium initial). Cette tendance est confirmée par une étude de recyclage qui montre qu'il est possible de recycler PdO/SiO₂ sur au moins 4 cycles alors que l'efficacité de Pd/C chute dès le 2^{ème} cycle. Au vu de ces résultats, des études sur l'influence de la charge en palladium et de la température a été menée en présence de PdO/SiO₂. La Loi d'Arrhenius a permis de déterminer l'énergie d'activation de cette réaction qui est de l'ordre de 33 kJ/mol.

Les molécules aromatiques se retrouvent dans de nombreux produits de la chimie fine ou de spécialité. Aujourd'hui, ces molécules sont obtenues en grande majorité par voie pétrochimique et transformées en produits fins ou de commodité via des méthodes de couplages non respectueuses de l'environnement et coûteuses ; il est donc nécessaire de trouver des ressources et des méthodes de synthèse alternatives, renouvelables et respectueuses de l'environnement. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux couplages décarboxylants, une méthodologie applicable en chimie fine qui met en œuvre la transformation d'acides aromatiques issus de la biomasse, soit pour obtenir des synthons équivalents à ceux de la filière pétrochimique, soit pour synthétiser directement des composés de chimie fine sans recourir à des fonctionnalisations intermédiaires.

Dans un premier axe de recherches, nous avons étudié la protodécarboxylation de dérivés d'acides cinnamiques. Dans le but de réaliser des couplages décarboxylants mettant en œuvre des dérivés d'acides benzoïques et cinnamiques, il était important d'étudier dans un premier temps la protodécarboxylation des acides aromatiques qui s'avère être l'étape la plus importante, notamment par ses limitations, en accord avec le mécanisme réactionnel de ces couplages. Ainsi nous avons mis au point un nouveau protocole de protodécarboxylation de dérivés d'acides cinnamiques catalysée par des sels de cuivre dans le PEG. Ce système permet d'obtenir des rendements isolés en molécules cibles de modérés à élevés (9 exemples, rendements de 31 % à 96 %). Ce procédé a été étendu aux acides aromatiques, hétéroaromatiques et plus généralement aux acides α et β -insaturés et pour la première fois aux α -amino acides. L'utilisation du PEG, qui est un solvant respectueux de l'environnement, permet d'effectuer la réaction sous pression réduite pour isoler directement le produit pur en réalisant une distillation au cours de la réaction. Ceci empêche, par conséquent, toute polymérisation rapide du produit de décarboxylation. De plus, ce procédé permet de réutiliser le système catalytique ainsi que le solvant sur plusieurs cycles. Le recyclage a été évalué sur 4 cycles pour la réaction de décarboxylation de l'acide férulique, un composé biosourcé, pour la synthèse de 4-vinylguaiacol, un composé à forte valeur ajoutée qui trouve de nombreuses applications en industrie pharmaceutique et alimentaire comme par exemple la synthèse de la vanilline. Des rendements isolés élevés (>84 %) ont été obtenus sur chaque cycle sans désactivation du catalyseur qui correspond à un TOF de 9,2 par cycle et à un TOF cumulé de 37. Ce protocole permet donc de synthétiser aisément une variété de molécules dérivées d'acides carboxyliques biosourcés y compris les dérivés du styrène, à partir de composés

cinnamiques, les oléfines à partir de la fraction acrylique, ou d'amines à partir d'acides aminés.

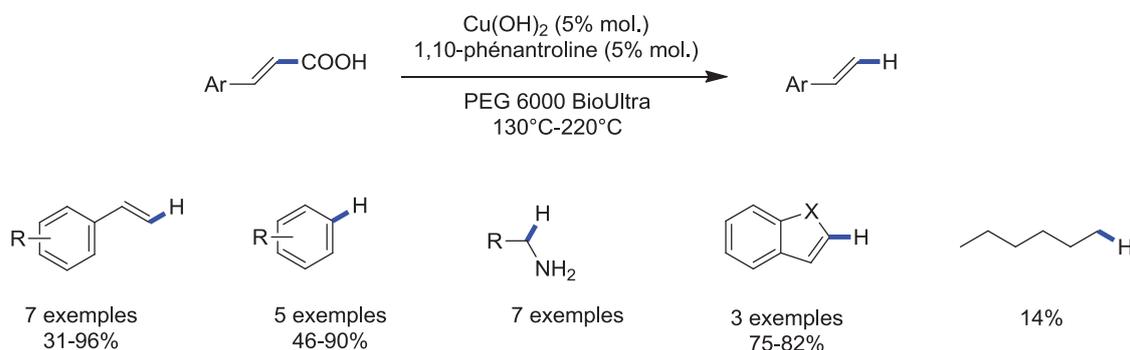


Figure 197: Réaction de protodécarboxylation d'acides aromatiques

Le second axe de recherches a été orienté sur le développement d'un système catalytique permettant le couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques pour la synthèse de biaryles. Une étude détaillée des différents paramètres de réaction (nature du palladium, nature du sel de cuivre, solvant, et ajout de base comme additif) sur la réaction de couplage entre l'acide 2-nitrobenzoïque (**4b**) et l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4a**) a été réalisée. Après optimisation le système catalytique composé de PdCl₂ (20 % molaire), Cu(OH)₂ (0,75 équivalent), PPh₃ (40 % molaire), K₂CO₃ (0,5 équivalent) dans le DMSO anhydre permet d'obtenir le biaryle souhaité (**4c**) avec un rendement de 70 %. Suite à cette étude un mécanisme réactionnel en accord avec les résultats obtenus et avec la littérature a pu être proposé. Malheureusement, comme dans les autres procédures rapportées, ce système est très limité en termes de substrats. Des études supplémentaires sont nécessaires pour lever les verrous technologiques limitant l'utilisation de cette réaction pour la synthèse de biaryles.

L'hétérogénéisation du système catalytique a été étudiée en utilisant différents catalyseurs au palladium supporté (PdO/SiO₂, Pd/C, Pd/Al₂O₃, Pd/BaSO₄, Pd/BaCO₃) tout en gardant une source homogène de cuivre ; Cu(OH)₂. Les meilleurs résultats ont été obtenus en présence de Pd/C (38 %). Cependant peu d'influence du support a été observée. Différentes études (suivi réactionnel, dosage des métaux en solution) ont permis d'identifier les espèces palladées dissoutes comme étant les espèces actives. Il ne s'agit donc pas d'une catalyse hétérogène mais d'une catalyse homogène où 75 ppm de palladium suffisent à la réaction. Les dosages nous ont permis de voir que seulement 0.8 % du cuivre introduit était solubilisé dans le milieu réactionnel. L'utilisation de sel de cuivre soluble dans le milieu en quantité catalytique a donc été envisagée mais les essais sont à ce jour restés infructueux.

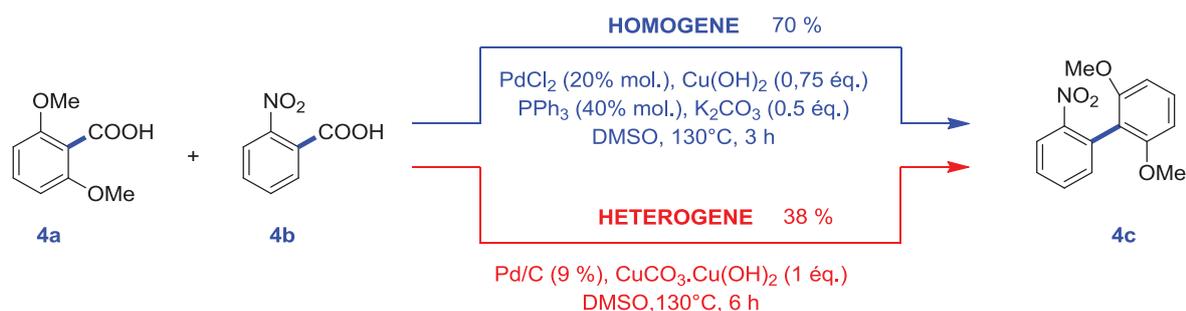


Figure 198: Couplage décarboxylant entre deux dérivés d'acides benzoïques pour la synthèse de biaryle

Le troisième axe de recherches traite du couplage entre des dérivés d'acides cinnamiques issus des ressources renouvelables et des halogénures d'aryles. La réaction permet la formation de 2 produits de couplage, le trans-stilbène (**5c**) et son isomère de construction le 1,1-biaryléthylène (**5d**). Une étude détaillée des différents paramètres a été réalisée sur la réaction de couplage entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**). Le système mis au point (Pd(OAc)₂, K₂CO₂, NMP, 80°C) permet d'obtenir un rendement en produits de couplage de 78 % avec un ratio **5c**:**5d** égal à 70:30. Le mécanisme réactionnel s'apparente à une protodécarboxylation de l'acide suivi d'un couplage de Heck. De bons résultats sont obtenus sur une variété d'iodures d'aryles. En revanche, le système est limité aux acides facilement décarboxylables. Pour les autres dérivés d'acides cinnamiques, l'ajout du co-catalyseur à base de cuivre (Cu(OH)₂/1,10-phénantroline) est nécessaire.

Le transfert de la réaction de couplage entre l'acide férulique (**5a**) et le 4-iodoanisole (**5b**) en catalyse hétérogène par l'utilisation de PdO/SiO₂ et Pd/C a été étudié. Ces catalyseurs se sont avérés actifs pour cette réaction avec des rendements en produits de couplage (**5c** + **5d**) de 85 % et 98 %, respectivement, après 6 heures de réaction en présence de 3 % molaire de palladium et de 2 équivalents de K₂CO₃ dans la NMP à 130°C. Des tests de lixiviation ont été réalisés et ont permis d'identifier les espèces actives comme étant le palladium en solution issus de la lixiviation du catalyseur. Le dosage du palladium en solution a permis de déterminer la quantité d'espèce active en solution (de 5 à 25 ppm) et de déduire l'activité de chaque catalyseur. Bien que de meilleurs rendements en produits de couplage aient été obtenus en présence de Pd/C, ce catalyseur montre une activité catalytique plus faible que le PdO/SiO₂ (21 mol/min/mol_{Pd} contre 64 mol/min/mol_{Pd}) à cause d'un fort taux de lixiviation (2,7 % du palladium initial). Cette tendance est confirmée par une étude de recyclage qui montre qu'il est possible de recycler PdO/SiO₂ sur au moins 4 cycles alors que l'efficacité de Pd/C chute dès le 2^{ème} cycle. Au vu de ces résultats, des études sur l'influence de la charge en

palladium et de la température ont été menées en présence de PdO/SiO₂. La Loi d'Arrhenius a permis de déterminer l'énergie d'activation de cette réaction qui est de l'ordre de 33kJ/mol.

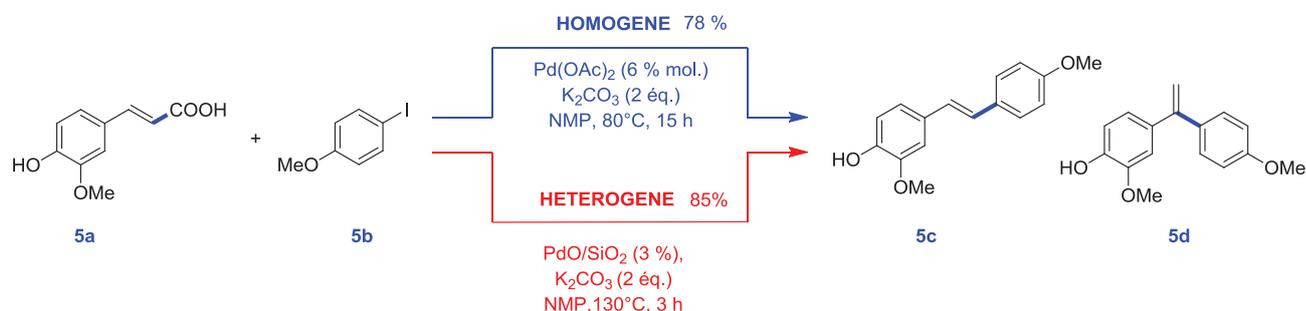


Figure 199: Couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques avec différents iodures d'aryles

Comme nous avons pu le voir dans cette thèse, le principal problème rencontré est la limitation des systèmes mis au point vis-à-vis des substrats. En effet la nature de l'acide aromatique influence grandement la cinétique du cycle catalytique de décarboxylation de ces derniers ce qui est un problème lorsque un second cycle catalytique (cycle de couplage) est mis en jeu dans la synthèse (*i.e.* couplage palladocatalysé). Les principales perspectives de recherche qui apparaissent à l'issue de cette thèse concernent la mise au point de systèmes catalytiques plus évolués comme par exemple, l'utilisation de ligands sophistiqués capables de contourner ces verrous technologique. Une fois ces problèmes résolus, la mise au point d'un système catalytique permettant le couplage décarboxylant entre des dérivés d'acides cinnamiques et des dérivés d'acides benzoïques pourra être envisagés. Ainsi, une nouvelle voie de synthèse de stilbène plus respectueuse de l'environnement avec seulement l'utilisation d'acides aromatiques biosourcés pourrait voir le jour. Pour aller plus loin dans cette démarche de chimie durable, l'utilisation des micro-ondes comme méthode d'activation alternative et l'utilisation de solvants verts tels que les liquides ioniques pourrait également être envisagée.

- [1] R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120.
- [2] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- [3] J. A. Norton, *Chem. Rev.* **1942**, *31*, 319-523.
- [4] a) J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710;
b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.
- [5] a) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed* **2011**, *50*, 6722-6737;
b) E.-i. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed* **2011**, *50*, 6738-6764;
c) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed* **2012**, *51*, 5062-5085.
- [6] A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083-2090.
- [7] a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423;
b) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998.
- [8] T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189-3190.
- [9] A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187-3189.
- [10] T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837-848.
- [11] L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241-2246.
- [12] a) J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Commun* **2009**, 7176-7178;
b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430-442;
c) P. Lu, C. Sanchez, J. Cornella, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5710-5713;
d) F. Jafarpour, N. Jalalimanesh, M. B. A. Olia, A. O. Kashani, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9508-9511;
e) S. Seo, J. B. Taylor, M. F. Greaney, *Chem. Commun* **2012**, *48*, 8270-8272;
f) X. Y. Toy, I. I. B. Roslan, G. K. Chuah, S. Jaenicke, *Catal. Sci. Tech.* **2014**, *4*, 516-523.
- [13] a) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323-10333;
b) J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441-2444;
c) L. Xue, W. Su, Z. Lin, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9815-9822;
d) A. A. Nunez Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Dalton Trans.* **2009**, 4683-4688.
- [14] Z.-M. Sun, J. Zhang, P. Zhao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 992-995.
- [15] a) S. Dupuy, F. Lazreg, A. M. Z. Slawin, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Chem. Commun* **2011**, *47*, 5455-5457;
b) J. Cornella, M. Rosillo-Lopez, I. Larrosa, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1359-1366;
c) S. Dupuy, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14034-14038.
- [16] , *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620-2623.
- [17] Ke, C. Gedig, S. Sahler, P. Wand, S. Robke, M. H. G. Prechtel, *Catal. Sci. Tech.* **2013**, *3*, 992-1001.
- [18] L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodriguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Commun* **2009**, 7173-7175.
- [19] S. Seo, M. Slater, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2650-2653.
- [20] J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1651-1659.
- [21] D. P. Bancroft, F. A. Cotton, M. Verbruggen, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1989**, *45*, 1289-1292.
- [22] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662-664.
- [23] L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824-4833.
- [24] L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem. Int. Ed* **2008**, *47*, 7103-7106.
- [25] L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667-2674.
- [26] X. Li, D. Zou, F. Leng, C. Sun, J. Li, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. Commun* **2013**, *49*, 312-314.
- [27] C. K. Haley, C. D. Gilmore, B. M. Stoltz, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5732-5736.

- [28] , C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248-15249.
- [29] L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9336-9349.
- [30] P. P. Lange, Goo, P. Podmore, T. Underwood, N. Sciammetta, *Chem. Commun* **2011**, *47*, 3628-3630.
- [31] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem. Int. Ed* **2010**, *49*, 1111-1114.
- [32] B. Song, T. Knauber, L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed* **2013**, *52*, 2954-2958.
- [33] L. J. Goossen, B. Melzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7473-7476.
- [34] L. J. Goossen, T. Knauber, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8631-8634.
- [35] J.-M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781-1783.
- [36] Z. Wang, Q. Ding, X. He, J. Wu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4635-4638.
- [37] J.-M. Becht, C. L. Drian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3161-3164.
- [38] L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906-3909.
- [39] F. Zhang, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4745-4747.
- [40] S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1496-1499.
- [41] A. Heim, A. Terpin, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 155-156.
- [42] C. Peschko, C. Winklhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147-1152.
- [43] a) P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350-11351;
b) F. Bilodeau, M.-C. Brochu, N. Guimond, K. H. Thesen, P. Forgione, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550-1560.
- [44] M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1851-1854.
- [45] M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2683-2688.
- [46] M. Miyasaka, A. Fukushima, T. Satoh, K. Hirano, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3674-3677.
- [47] D. Mitchell, D. M. Coppert, H. A. Moynihan, K. T. Lorenz, M. Kissane, O. A. McNamara, A. R. Maguire, *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 981-985.
- [48] M. Kissane, O. A. McNamara, D. Mitchell, D. M. Coppert, H. A. Moynihan, K. T. Lorenz, A. R. Maguire, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 403-405.
- [49] F. A. Arroyave, J. R. Reynolds, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1328-1331.
- [50] F. A. Arroyave, J. R. Reynolds, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8621-8628.
- [51] R. Shang, Q. Xu, Y.-Y. Jiang, Y. Wang, L. Liu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1000-1003.
- [52] R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H.-Z. Yu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, *48*, 9350-9354.
- [53] Z. Wang, Q. Ding, X. He, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 863-865.
- [54] M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 592-595.
- [55] Y. Unoh, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5096-5102.
- [56] J. Moon, M. Jeong, H. Nam, J. Ju, J. H. Moon, H. M. Jung, S. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 945-948.
- [57] S. Tartaggia, O. De Lucchi, L. J. Gooßen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1431-1438.
- [58] K. Park, G. Bae, J. Moon, J. Choe, K. H. Song, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6244-6251.
- [59] K. Park, G. Bae, A. Park, Y. Kim, J. Choe, K. H. Song, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 576-580.
- [60] H. J. Lee, K. Park, G. Bae, J. Choe, K. H. Song, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5064-5067.
- [61] J. Moon, M. Jang, S. Lee, *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *74*, 1403-1406.
- [62] H. Kim, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2827-2832.
- [63] W.-W. Zhang, X.-G. Zhang, J.-H. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5259-5264.
- [64] X. Li, F. Yang, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4543-4550.
- [65] P. V. Reddy, P. Srinivas, M. Annapurna, S. Bhargava, J. Wagler, N. Mirzadeh, M. L. Kantam, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 705-710.
- [66] a) A. Pyo, J. D. Kim, H. C. Choi, S. Lee, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *724*, 271-274;
b) D. Zhao, C. Gao, X. Su, Y. He, J. You, Y. Xue, *Chem. Commun* **2010**, *46*, 9049-9051.
- [67] X. Qu, T. Li, P. Sun, Y. Zhu, H. Yang, J. Mao, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6938-6942.
- [68] T. Li, P. Sun, H. Yang, Y. Zhu, H. Yan, L. Lu, J. Mao, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6413-6419.
- [69] L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed* **2008**, *47*, 3043-3045.
- [70] F. Rudolphi, B. Song, L. J. Gooßen, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 337-342.

- [71] R. Shang, Z.-W. Yang, Y. Wang, S.-L. Zhang, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14391-14393.
- [72] R. Shang, Z. Huang, L. Chu, Y. Fu, L. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4240-4243.
- [73] Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed* **2013**, *52*, 3272-3276.
- [74] R. Shang, D.-S. Ji, L. Chu, Y. Fu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed* **2011**, *50*, 4470-4474.
- [75] P. Y. Yeung, K. H. Chung, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2912-2915.
- [76] Y.-S. Feng, W. Wu, Z.-Q. Xu, Y. Li, M. Li, H.-J. Xu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2113-2120.
- [77] J.-J. Dai, J.-H. Liu, D.-F. Luo, L. Liu, *Chem. Commun* **2011**, *47*, 677-679.
- [78] A. Wang, X. Li, J. Liu, Q. Gui, X. Chen, Z. Tan, K. Xie, *Synth. Commun.* **2013**, *44*, 289-295.
- [79] M. Li, C. Wang, H. Ge, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2062-2064.
- [80] C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Commun* **2010**, *46*, 4779-4781.
- [81] Y. Heo, Y. Y. Kang, T. Palani, J. Lee, S. Lee, *Inorg. Chem. Commun.* **2012**, *23*, 1-5.
- [82] A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 6312-6314.
- [83] C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194-4195.
- [84] J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506-5509.
- [85] J. Zhou, P. Hu, M. Zhang, S. Huang, M. Wang, W. Su, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5876-5881.
- [86] F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed* **2010**, *49*, 2768-2771.
- [87] K. Xie, Z. Yang, X. Zhou, X. Li, S. Wang, Z. Tan, X. An, C.-C. Guo, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1564-1567.
- [88] H. Zhao, Y. Wei, J. Xu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 882-893.
- [89] H.-Q. Luo, W. Dong, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2833-2836.
- [90] P. Fang, M. Li, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11898-11899.
- [91] J. Yao, R. Feng, Z. Wu, Z. Liu, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1517-1522.
- [92] M. Kim, J. Park, S. Sharma, A. Kim, E. Park, J. H. Kwak, Y. H. Jung, I. S. Kim, *Chem. Commun* **2013**, *49*, 925-927.
- [93] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 816-819.
- [94] A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250-11251.
- [95] S.-L. Zhang, Y. Fu, R. Shang, Q.-X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 638-646.
- [96] P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2341-2344.
- [97] Z. Fu, S. Huang, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4992-4995.
- [98] Y. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, H. Li, L. Wu, Z. Liu, *Synlett* **2010**, *2010*, 2352-2356.
- [99] J. Wang, Z. Cui, Y. Zhang, H. Li, L.-M. Wu, Z. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 663-666.
- [100] F. Jafarpour, S. Zarei, M. Barzegar Amiri Olia, N. Jalalimanesh, S. Rahiminejadan, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2957-2964.
- [101] H.-P. Bi, L. Zhao, Y.-M. Liang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, *48*, 792-795.
- [102] M. Yu, D. Pan, W. Jia, W. Chen, N. Jiao, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1287-1290.
- [103] J. Cornella, H. Lahlali, I. Larrosa, *Chem. Commun* **2010**, *46*, 8276-8278.
- [104] K. Xie, S. Wang, Z. Yang, J. Liu, A. Wang, X. Li, Z. Tan, C.-C. Guo, W. Deng, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5787-5790.
- [105] P. Hu, Y. Shang, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed* **2012**, *51*, 5945-5949.
- [106] J. J. S. Saez, M. D. H. Garraleta, T. B. Otero, *Anal. Chim. Acta* **1991**, *247*, 295-297.
- [107] a) M. C. Pirrung, Y. Rok Lee, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8217-8220;
b) L. Joucla, G. Cusati, C. Pinel, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1993-2001;
c) G. Cusati, A. Wedig, L. Djakovitch, *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 77-81;
d) M. B. Andrus, J. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5811;
e) K. Ferré-Filmon, L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2323-2336.
- [108] a) L. Joucla, G. Cusati, C. Pinel, L. Djakovitch, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4738-4741;
b) L. Joucla, G. Cusati, C. Pinel, L. Djakovitch, *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *360*, 145-153;
c) A. K. Sinha, A. Sharma, B. P. Joshi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 960-965;
d) C. J. Simpson, M. J. Fitzhenry, N. P. J. Stamford, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6893-6896;
e) S. E. Denmark, C. R. Butler, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 63-66.
- [109] a) B. Bartolomé, C. Gómez-Cordovés, *J. Sci. Food Agric.* **1999**, *79*, 435-439;

- b) D. Hernanz, V. Nuñez, A. I. Sancho, C. B. Faulds, G. Williamson, B. Bartolomé, C. Gómez-Cordovés, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 4884-4888;
- c) M. M. Pedrosa, M. Muzquiz, C. García-Vallejo, C. Burbano, C. Cuadrado, G. Ayet, L. M. Robredo, *J. Sci. Food Agric.* **2000**, *80*, 459-464;
- d) K.-H. Kim, R. Tsao, R. Yang, S. W. Cui, *Food Chem.* **2006**, *95*, 466-473.
- [110] H. J. Park, K.-H. Park, J.-K. Jeon, J. Kim, R. Ryoo, K.-E. Jeong, S. H. Park, Y.-K. Park, *Fuel* **2012**, *97*, 379-384.
- [111] a) P. Gramatica, B. M. Ranzi, P. Manitto, *Bioorg. Chem.* **1981**, *10*, 14-21;
 b) S. Coghe, K. Benoot, F. Delvaux, B. Vanderhaegen, F. R. Delvaux, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 602-608;
 c) I.-Y. Lee, T. G. Volm, J. P. N. Rosazza, *Enzyme and Microb. Technol.* **1998**, *23*, 261-266.
- [112] M. Takemoto, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6595-6598.
- [113] W. W. Zajac, R. B. Nowicki, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2712-2713.
- [114] V. Aldabalde, M. Risso, M. L. Derrudi, F. Geymonat, G. Seoane, D. Gaménara, P. Saenz-Mendez, *Open J. Phys. Chem.* **2011**, *1*, 85-93.
- [115] a) R. Bernini, E. Mincione, M. Barontini, G. Provenzano, L. Setti, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9663-9667;
 b) A. Sharma, R. Kumar, N. Sharma, V. Kumar, A. K. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2910-2920;
 c) V. Kumar, A. Sharma, A. Sharma, A. K. Sinha, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7640-7646;
 d) E. Nomura, A. Hosoda, H. Mori, H. Taniguchi, *Green Chem.* **2005**, *7*, 863-866.
- [116] a) L. J. Goossen, N. Rodriguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430-442;
 b) L. Gooßen, K. Gooßen, *Top. in Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 121-141.
- [117] L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodriguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Commun (Cambridge, U. K.)* **2009**, 7173-7175.
- [118] Y. Zou, Q. Huang, T.-k. Huang, Q.-c. Ni, E.-s. Zhang, T.-l. Xu, M. Yuan, J. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6967-6974.
- [119] G. Cahiez, A. Moyeux, O. Gager, M. Poizat, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 790-796.
- [120] Z. Tan, E. Negishi, in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1* (Ed.: E. Negishi), John Wiley & Sons, New York, **2002**, pp. 863-942.
- [121] a) J. P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710;
 b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.
- [122] a) L. J. Goossen, G. Deng, L. M. Levy, *Science (Washington, DC, U. S.)* **2006**, *313*, 662-664;
 b) L. J. Goossen, N. Rodriguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824-4833;
 c) , C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248-15249;
 d) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9336-9349;
 e) L. J. Gooßen, B. Melzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7473-7476.
- [123] L. J. Gooßen, T. Knauber, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8631-8634.
- [124] S. S. Zaleskiy, V. P. Ananikov, *Organometallics* **2012**, *31*, 2302-2309.
- [125] J. Tarabay, W. Al-Maksoud, F. Jaber, C. Pinel, S. Prakash, L. Djakovitch, *Appl. Catal. A: Gen.* **2010**, *388*, 124-133.
- [126] J. G. de Vries, *Dalton Trans.* **2006**, 421-429.
- [127] a) K. B. Becker, *Synthesis* **1983**, *1983*, 341-368;
 b) G. I. Likhtenshtein, *Stilbenes Applications in Chemistry, Life Sciences and Materials Science, Wiley-VCH* **2010**, 1-25.
- [128] a) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1844-1848;
 b) M. Beller, H. Fischer, K. Kühlein, C. P. Reisinger, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 257-259.
- [129] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055-4082.

- [130] A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285-3288.
- [131] R. A. Sheldon, M. Wallau, I. W. C. E. Arends, U. Schuchardt, *Accounts of Chemical Research* **1998**, *31*, 485-493.
- [132] a) B. Blanco, A. Mehdi, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, C. Reyé, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8789-8791;
b) S. S. Soomro, F. L. Ansari, K. Chatziapostolou, K. Köhler, *J. Cat.* **2010**, *273*, 138-146;
c) K. Köhler, R. G. Heidenreich, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 622-631;
d) F. Zhao, B. M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 843-848;
e) F. Zhao, K. Murakami, M. Shirai, M. Arai, *J. Cat.* **2000**, *194*, 479-483.

6.1. General information

5.3.3. Synthesis

All glassware was base-, acid- and water-washed and oven dried. The qualitative and quantitative analysis of the reactants and the products was made by Gas Chromatography. Conversions and selectivities were determined by GC. Dodecane was used as external standard for GC-quantitative determinations. All chemicals were purchased from Acros or Aldrich Chemicals in their highest purity. All solvents were used as supplied without further purification.

5.3.4. NMR (Nuclear Magnetic Resonance)

Liquid NMR spectra were recorded on a BRUKER AV-250 spectrometer. All chemical shifts were measured relatively to the deuterated solvents in case of ^{13}C NMR (in CDCl_3 : $\delta = 77.0$ ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: $\delta = 29.8$ ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 39.7$ ppm), or to the residual protic solvent for ^1H NMR (in CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: $\delta = 2.05$ ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 2.50$ ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet) and coupling constants (J in Hz), integration and assignments in that order.

5.3.5. GC (Gas Chromatography)

GC analyses were performed on a Shimadzu GC-2010 chromatograph equipped with a FID detector, a AOC-20i+ autosampler and a Phenomenex Zebron ZB-5HT column (cross-linked of 5 % Phenyl – 95 % dimethylpolysiloxane, 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm). Nitrogen is used as carrier gas. The experimental error was estimated like $\Delta_{\text{rel}} = \pm 5 \%$.

5.3.6. GC-MS (Gas Chromatography – Mass Spectrometry)

The mass spectra were obtained on a Shimadzu GC-MS-QP2010S equipped with a AOC-, 20i+ autosampler and a Sulpeco SLB-5MS column (5 % Phenyl – 95 % dimethylpolysiloxane, 30m x 0.25mm x 0.25 μm) with He as carrier gas was used. The experimental error was estimated like $\Delta_{\text{rel}} = \pm 5 \%$.

5.3.7. ICP (Inductively Coupled Plasma)

Elemental analyses relative to palladium were made in the analytical service of the *Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon* (IRCELyon) by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES). Sample was dissolved by mineralization consists in treatment by a mixture of HCl/HNO₃, followed by complete water evaporation, before heating further the residue by HCl or HNO₃.

5.3.8. X-Ray

Powder diffraction were recorded on a diffractometer Bruker D5005 using a radiation Cu-K α ($\lambda = 1.054184\text{\AA}$).

5.3.9. TEM (Transmission Electron Microscopy)

Transmission electron microscopy (TEM) was carried out on a JEOL 2010 microscope with an instrumental magnification of 50 000x to 100 000x and an acceleration voltage of 200 kV. The point-to-point resolution of the microscope was 0.19 nm and the resolution between lines was 0.14 nm. The microscope is equipped with an EDX link ISIS analyser from Oxford instruments. Energy-dispersive X-ray microanalysis (EDX) was conducted using a probe size of 25 nm to 100 nm to analyze grains of the phases. The powder samples were directly deposited on holey-carbon coated copper grid.

5.3.10. XPS

XPS measurements were recorded on an AXIS ULTRA DLD from KRATOS ANALYTICAL spectrometer equipped with a dual anode (Mg and Al K α source) and a high power Al monochromator. The measurements of the binding energies were referred to the characteristic C1s peak of the carbon fixed at the generally accepted value of 285.0 eV. X-ray powder diffraction (XRD) data were acquired on a Bruker D5005 diffractometer using Cu K α monochromatic radiation ($\lambda = 1.054184\text{\AA}$).

5.3.11. Flash

Flash chromatography was performed at a pressure slightly greater than atmospheric pressure using silica (Merck Silica Gel 60, 230 - 400 mesh). Thin layer chromatography was performed on Fluka Silica Gel 60 F254.

5.4. Operating procedures

5.4.1. Catalysts

5.4.1.1. Commercial catalysts

- Pd/C (9 % wt) Aldrich 20569-9
- Pd/C (3,5 % wt) Evonok Degussa
- Pd/Al₂O₃ (5 % wt)
- Pd/BaSO₄ (5 % wt)
- Pd/BaCO₃ (5 % wt)

5.4.1.2. Silice agglomeration

In a 1L flask, silice aerosil 200 (Aérosil 200 amorphous DEGUSSA as a powder of 12nm, surface: 215m²/g, a porous volume of 0.43mL/g) was dispersed in 600 mL of water over night. Water was then evaporated. The silice obtained was dried in a oven at 100°C during 3 days. It was then crushed and sieved to obtain particles between 250 and 425µm (40-60 mesh).

5.4.1.3. PdO/SiO₂ synthesis

2.8g of Pd(acac)₂ (10 % of Pd) were mixed with 10g of silica agglomerated in 38 ml of toluene under argon. The mixture was left under agitation for 2 hours at room temperature. The toluene was evaporated under vacuum. The obtained solid was calcined at 300°C under airflow during 5 hours.

5.4.1.4. Herman-Beller palladacycle synthesis

4.5g of palladium acetate Pd(OAc)₂ (20mmol) was dissolved in 500mL of distilled toluene, under argon, to give red solution. 8.0g of tri(o-tolyl)phosphine (26.3mmol) are added under flow of argon. The obtained solution was warmed at 50°C during one minute then quickly cooled at room temperature to give a crystal clear orange solution. The reactional mixture was evaporated under vacuum in two thirds approximately (160 mL) then 500 mL of pentane was added pulling the complex to precipitation. After filtration and vacuum drying, the complex was recrystallized with a solution toluene / hexane (1:1) to give yellow crystals with a yield of 80 %. All the analyses are in agreement with the literature.

RMN 1H (CDCl₃, 250MHz): δ ppm: 7.03-7.51 (m, H-aromatiques) ; 2.92 (m, 3H, C₆H₅-CH₃); 2.86 (m, 1H, CH₂-Pd); 2.55 (m, 1H, CH₂-Pd) ; 2.14 (s, large, 3H, C₆H₅-CH₃) ; 1.84 (s, 3H,

CH₃COO).

RMN 31P (CDCl₃, 209MHz): 33.62

5.4.2. General procedures for synthesis

5.4.2.1. Chapter 3: decarboxylation of carboxylic acids

General procedures for the decarboxylation of carboxylic acids

15 mmol of carboxylic acid, 0.75 mmol (73 mg) of Cu(OH)₂, 0.75 mmol (135 mg) 1,10-phenanthroline and 20 g PEG-6000 BioUltra were introduced in a two necked flask. After adapting a condenser, a vacuum adapter and a receiving flask, the reaction mixture was degassed by a series of vacuum/argon under stirring. Then it was heated up to the effective reaction temperature (i.e. 130-230 °C) as attested by CO₂ release under slight vacuum (i.e. 0.5-1 mbar) until complete conversion. The pure decarboxylated compound was obtained directly in the receiving flask.

General procedure for recycling studies

The same distilling apparatus as for a classical run was used in these experiments. 30 mmol (5.8 g) of ferulic acid, 1.5 mmol (146 mg) of Cu(OH)₂, 1.6 mmol (288 mg) 1,10-phenanthroline and 50 g PEG-6000 BioUltra were introduced in the two-necked flask. After degassing the reaction mixture by a series of vacuum/argon under stirring, it was heated up to 140 °C under slight vacuum (i.e. 0.5-1 mbar) until quantitative conversion. After collecting the pure 4-vinylguaicol from the receiving flask, a new charge of ferulic acid (30 mmol; 5.8 g) was added in the boiling flask and the decarboxylation procedure repeated, constituting thus a new run of the catalytic mixture (i.e; catalyst and solvent). The overall cycle was repeated twice.

5.4.2.2. Chapter 4: Decarboxylating heterocoupling between two benzoic acid derivatives for biphenyl synthesis

General Procedure for decarboxylating heterocoupling between two benzoic acid derivatives in homogeneous catalysis

In a 25-mL round-bottom flask under argon atmosphere, were placed benzoic acid 4a (0.5 mmol), benzoic acid 4b (0.75 mmol), PdCl₂ (17.7 mg, 0.1 mmol), Cu(OH)₂ (36 mg, 0.38 mmol), K₂CO₃ (34.5 mg, 0.25 mmol), PPh₃ (52.4 mg, 0.2 mmol) and DMSO (3 mL). The mixture was heated up to 130°C for 2h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20mL), HCl (10 %) (5mL) and water (25mL). The

aqueous layer was separated from the organic layer and extracted with ethyl acetate (3x20mL). The combined organic layers were washed with water and dried with MgSO₄ before being filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of ethyl acetate/petroleum ether as eluent to afford the desired product. Analytical data are in full agreement with the literature.

General Procedure for monitoring the decarboxylating heterocoupling between 4a and 4b in homogeneous catalysis

For a reliable analysis, each point on the curve corresponds to an independent experiment performed according to the previous general procedure with variable time.

General Procedure decarboxylating heterocoupling between two benzoic acid derivatives in heterogeneous catalysis

In a 25-mL round-bottom flask under argon atmosphere, were placed benzoic acid 4a (0.5 mmol), 4b (0.75 mmol), [Pd] (0.05 mmol), [Cu] (0.5 mmol), and DMSO (3mL). The mixture was heated up to 130°C for 6h. After cooling to room temperature, 1 mL of HCl (10 %) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was subsequently filtered on silica and MgSO₄. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of ethyl acetate/petroleum ether as eluent to afford the desired product. Analytical data are in full agreement with the literature.

General Procedure for monitoring the decarboxylating heterocoupling between 4a and 4b in heterogeneous catalysis

2,6-dimethoxybenzoic acid (91 mg, 0.5 mmol), 2-nitrobenzoic acid (125.25 mg, 0.75 mmol), Pd/C (59.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OH)₂ (48.8 mg, 0.5 mmol) were added in a 25 mL round bottom flask. The solid mixture was placed under inert atmosphere by a series of vacuum/argon before adding under an argon flow DMSO (3 mL). The reaction mixture was heated up to 130°C for 6h. Once the reaction was started, time to time, aliquots (100 µL) are removed from the mixture and analysed by GC or GC/MS after adding a calibrated amount of dodecane used as standard.

5.4.2.3. Chapter 5: Decarboxylating coupling between cinnamic acid derivatives and an aryl halide

General procedure for the decarboxylative coupling between cinnamic acid derivatives and aryl halide in homogeneous catalysis

Cinnamic acid derivatives (1.8 mmol), aryl halide (1.5 mmol), Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.09 mmol), K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) were added in a 25 mL round-bottom flask. The solid mixture was placed under inert atmosphere by a series of vacuum/argon before adding under an argon flow NMP (5 mL). The reaction mixture was heated up to 80°C for 15h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), HCl (10 %) (5 mL) and water (25 mL). The aqueous layer was separated from the organic layer and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water and dried with MgSO₄ before being filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of ethyl acetate/petroleum ether as eluent. ¹H NMR, ¹³C NMR and MS (from GC-MS) are in full agreement with the literature.

General Procedure for monitoring the decarboxylative coupling between ferulic acid and 4-iodoanisole in homogeneous catalysis

For a reliable analysis, each point on the curve corresponds to an independent experiment performed according to the previous general procedure with variable time.

General procedure for the decarboxylative coupling between ferulic acid and 4-iodoanisole in heterogeneous catalysis

Ferulic acid (349 mg, 1.8 mmol), 4-iodoanisole (351 mg, 1.5 mmol), Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.09 mmol), K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) were added in a 25 mL round-bottom flask. The solid mixture was placed under inert atmosphere by a series of vacuum/argon before adding under an argon flow NMP (5 mL). The reaction mixture was heated up to 80°C for 15h. After cooling to room temperature, 1 mL of HCl (10 %) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was subsequently filtered on silica. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of ethyl acetate/petroleum ether as eluent. ¹H NMR, ¹³C NMR and MS (from GC-MS) are in full agreement with the literature.

General procedure for monitoring the decarboxylative coupling between ferulic acid and 4-iodoanisole in heterogeneous catalysis

Ferulic acid (349 mg, 1.8 mmol), 4-iodoanisole (351 mg, 1.5 mmol), Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.09 mmol), K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) were added in a 25 mL round-bottom flask. The solid mixture was placed under inert atmosphere by a series of vacuum/argon before adding under an argon flow NMP (5 mL). The reaction mixture was heated up to 80°C for 15h. Once the reaction was started, time to time, aliquots (100 μL) were removed from the mixture and analysed by GC or GC/MS after adding a calibrated amount of dodecane used as standard.

General procedure for hot-filtration experiments

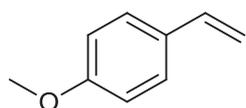
The reaction was started as described above (“the general procedure for the decarboxylative coupling between ferulic acid and 4-iodoanisole in heterogeneous catalysis”). The yield is followed by GC. At a given time, the reaction mixture was filtered using a filter cannula to remove the heterogeneous materials in a second flask. The obtained clear filtrate was then heated as a “standard” reaction, following the evolution of the composition of the mixture versus the time.

General procedure for recycling studies

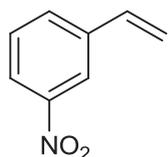
After a first catalytic cycle carried out as described in “the general procedure for the decarboxylative coupling between ferulic acid and 4-iodoanisole in heterogeneous catalysis”, the catalyst was separated by hot filtration, washed with NMP and CH₂Cl₂ and dried under vacuum. It was then reused in the next cycle without further reactivation step under the conditions as a run made using fresh catalyst.

5.5. Characterization Data of the Products

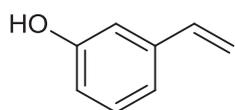
5.5.1. Products of aromatic acids protodécarboxylation



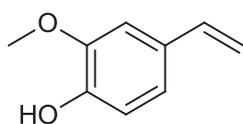
1-methoxy-4-vinylbenzene. CAS 637-69-4: This compound (**18a**) was prepared as described in the general procedure after 1h at 210°C. The product was obtained as a yellow liquid (68 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). **MS (EI):** m/e (%) 135 (10), 134 (100), 119 (52), 91 (49), 89 (5), 77 (6), 65 (25), 63 (9), 51 (7).



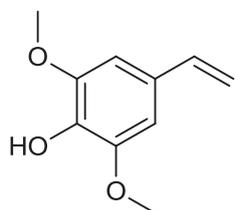
1-nitro-3-vinylbenzene. CAS : 586-39-0: This compound (**18b**) was prepared as described in the general procedure after 1h45 at 210°C. The product was obtained as a yellow liquid (52 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 8.22 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H). **MS (EI):** m/e (%) 150 (10), 149 (100), 104 (9), 103 (98), 102 (25), 91 (20), 78 (6), 77 (98), 76 (12), 75 (8), 74 (8), 65 (8), 63 (11), 52 (5), 51 (35), 50 (17)



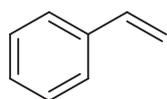
3-vinylphenol. CAS : 620-18-8 : This compound (**18c**) was prepared as described in the general procedure after 2h30 at 200°C. The product was obtained as a colorless liquid (73 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (pseudo dt, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 8.0, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.74 (dd, *J* = 17.6, 0.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 10.9, 0.8 Hz, 1H). **MS (EI):** m/e (%) 121 (10), 120 (100), 119 (17), 94 (11), 92 (12), 91 (68), 89 (5), 66 (5), 65 (20), 63 (9), 51 (8).



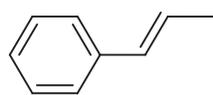
2-methoxy-4-vinylphenol. CAS: 7786-61-0: This compound (**18d**) was prepared as described in the general procedure after 1h at 140°C. The product was obtained as a colorless liquid (96 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.03 – 6.84 (m, 3H), 6.66 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 17.5, 0.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.8, 0.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). **MS (EI):** m/e (%) 151 (9), 150 (100), 136 (8), 135 (98), 107 (40), 91 (5), 89 (6), 79 (14), 78 (9), 77 (39), 65 (6), 63 (8), 55 (5), 53 (10), 52 (8), 51 (13), 50 (5).



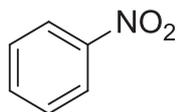
2,6-dimethoxy-4-vinylphenol. CAS: 51121-75-6: This compound (**18g**) was prepared as described in the general procedure after 1h10 at 130°C. The product was obtained as a colorless liquid (31 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 6.65 (s, 2H), 6.61 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.61 (dd, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.8, 0.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 6H). **MS (EI):** m/e (%) 181 (11), 180 (100), 166 (5), 165 (49), 137 (39), 122 (16), 119 (9), 105 (5), 94 (10), 91 (23), 79 (9), 78 (6), 77 (23), 66 (11), 65 (13), 63 (5), 55 (5), 53 (8), 51 (12).



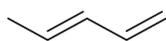
Styrene, CAS : 100-42-5 : This compound (**18h**) was prepared as described in the general procedure after 2h30 at 195°C. The product was obtained as a colorless liquid (59 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.62 – 7.30 (m, 5H), 6.87 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H). **MS (EI)**: *m/e* (%) 105 (9), 104 (100), 103 (46), 102 (8), 78 (42), 77 (20), 63 (6), 52 (8), 51 (23), 50 (9).



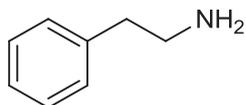
Propenyl benzene. CAS : 637-50-3. This compound (**18i**) was prepared as described in the general procedure after 5h at 180°C. The product was obtained as a colorless liquid (54 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.52 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 6.59 (dq, *J* = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.93 (dq, *J* = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 3H). **MS (EI)**: *m/e* (%) 119 (7), 118 (77), 117 (100), 116 (9), 115 (45), 103 (9), 91 (32), 89 (8), 78 (7), 77 (9), 65 (10), 63 (9), 57 (9), 51 (13), 50 (6).



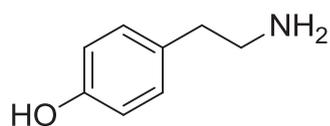
Nitrobenzene. CAS : 98-95-3. This compound (**18j**) was prepared as described in the general procedure after 1h at 165°C. The product was obtained as a colorless liquid (90 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 8.21 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H). **MS (EI)**: *m/e* (%) 123 (60), 93 (15), 78 (7), 77 (100), 74 (6), 65 (16), 51 (54), 50 (18).



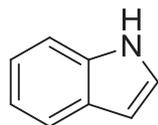
Penta-1,3-diene. CAS : 504-60-9 : This compound (**18k**) was prepared as described in the general procedure after 5h at 180°C. The product was obtained as a colorless liquid (14 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 6.46 – 6.24 (m, 1H), 6.19 – 6.00 (m, 1H), 5.86 – 5.61 (m, 1H), 5.18 – 5.03 (m, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 3H). **MS (EI)**: *m/e* (%) 27 (15), 38 (8), 39 (50), 40 (30), 41 (37), 42 (19), 50 (5), 51 (7), 53 (64), 63 (5), 65 (14), 66 (8), 67 (100), 68 (86).



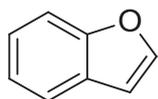
2-phenylethanamine. CAS : 64-04-0 : This compound (**19a**) was prepared as described in the general procedure after 2h at 210°C. The product was obtained as a colorless liquid (68 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.41 – 7.09 (m, 5H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.03 (s, 2H). **MS (EI)**: *m/e* (%) 121 (25), 118 (5), 103 (10), 92 (36), 91 (100), 90 (5), 89 (11), 78 (5), 77 (17), 65 (50), 63 (16), 62 (5), 52 (6), 51 (20), 50 (9), 42 (7), 41 (8).



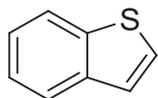
4-(2-aminoéthyl) phénol. CAS : 51-67-2 : This compound (**19b**) was prepared as described in the general procedure after 5h at 210°C. The product was obtained as a beige solide (68 %). **¹H NMR (250 MHz, D₂O)** δ 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.68 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). **MS (EI): m/e (%)** 137 (5), 109 (11), 108 (40), 107 (20), 77 (12), 31 (29), 30 (100).



Indole. CAS : 120-72-9: This compound (**20a**) was prepared as described in the general procedure after 2h30 at 195°C. The product was obtained as a colorless liquid (75 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 8.05 (s, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 3H), 6.74 – 6.53 (m, 1H). **MS (EI): m/e (%)** 118 (9), 117 (100), 116 (8), 90 (44), 89 (32), 63 (14), 62 (5), 58 (7), 39 (7).

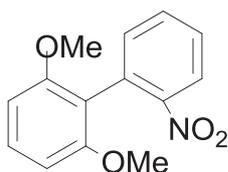


Benzofuran. CAS : 271-89-6: This compound (**20b**) was prepared as described in the general procedure after 4h at 190°C. The product was obtained as a yellow liquid (82 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H). **MS (EI): m/e (%)** 119 (10), 118 (100), 90 (44), 89 (47), 64 (6), 63 (23), 62 (9), 59 (5), 39 (9).



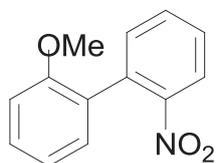
Benzothiophene. CAS : 95-15-8: This compound (**20c**) was prepared as described in the general procedure after 4h at 190°C. The product was obtained as a beige solide (75 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 8.04 – 7.76 (m, 2H), 7.53 – 7.30 (m, 4H). **MS (EI): m/e (%)** 136 (5), 135 (11), 134 (100), 108 (6), 90 (11), 89 (13), 68 (5), 67 (6), 63 (7).

5.5.2. Coupling products between two benzoic acids

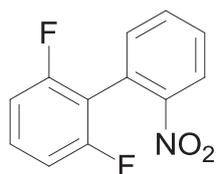


2,6-dimethoxy-2'-nitro-1,1'-biphenyl. CAS: 938764-38-6. This compound (**4c**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 10:0,8) to obtain a yellow oil (70%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 8.04 – 7.96 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz,

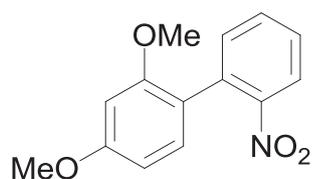
2H), 3.72 (s, 6H). **MS (EI): m/e (%)**: 259.15 (100.00), 200.10 (33.34), 185.10 (23.39), 183.10 (22.72), 155.10 (32.66), 155.10 (32.66), 127.10 (33.82), 115.10 (24.66).



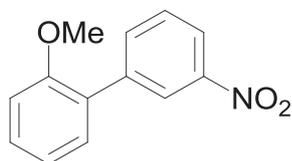
2-methoxy-2'-nitro-1,1'-biphenyl. CAS : 6460-92-0. This compound (**153a**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 10:0,8) to obtain a yellow oil (15%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.96 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). **MS (EI): m/e (%)**: 229.0 (100.00), 170.05 (35.79), 169.05 (24.29), 168.05 (59.11), 152.05 (20.41), 140.05 (22.16), 139.05 (80.63), 130.10 (20.76), 128.10 (23.18), 115.05 (42.86), 63.05 (22.19).



2,6-difluoro-2'-nitro-1,1'-biphenyl. CAS: 140665-56-1. This compound (**153b**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 10:0,6) to obtain a yellow oil (43%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 8.15 (d, *J*=8.0Hz,1H), 7.71 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.60 (t, *J*=8.0Hz,1H), 7.49(d, *J*=7.6Hz,1H), 7.44-7.33 (m,1H), 7.00 (t, *J*=7.6Hz, 2H). **MS (EI): m/e (%)**: 235.05 (89.86), 189.05 (27.55), 188.05 (100.00), 187.05 (25.73), 169.05 (26.17), 168.05 (20.77), 151.05 (24.08), 94.05 (31.04), 86.00 (20.57).

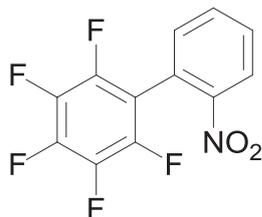


2,4-dimethoxy-2'-nitro-1,1'-biphenyl. CAS: 92200-30-1. This compound (**153c**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 10:0,8) to obtain a yellow oil (13%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.89 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.61(dt,*J* = 7.6 Hz,1.2 Hz, 1 H),7.43 (dt, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.6 Hz,1.2 Hz, 1H), 7.24(d,*J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, *J* = 8.0Hz, 2.4Hz, 1H),6.48(d,*J* = 2.4 Hz, 1H),3.86(s, 3 H),3.68(s, 3 H). **MS (EI): m/e (%)**: 259.05 (100.00), 183.00 (27.96), 155.05 (20.21), 139.05 (23.17), 127.05 (29.42), 115.05 (21.30).

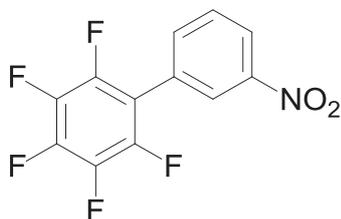


2-methoxy-3'-nitro-1,1'-biphenyl. CAS: 96922-97-3. This compound (**153e**) was prepared as described in the general

procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 10:0,8) to obtain a yellow oil (11%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).

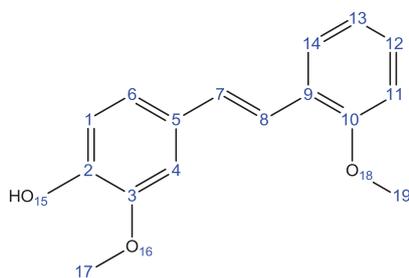


2,3,4,5,6-pentafluoro-2'-nitro-1,1'-biphenyl. CAS: 25506-47-2. This compound (**153f**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 10:0,6) to obtain a yellow oil (9%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 1H). **MS (EI): m/e (%):** 289.00 (51.57), 243.00 (27.15), 242.00 (100.00), 241.00 (35.28), 231.00 (26.80), 224.00 (60.48), 223.00 (22.76), 214.00 (46.72), 211.00 (26.37), 204.95 (21.35), 193.95 (35.26), 193.00 (49.45), 183.00 (32.33), 143.05 (20.73), 96.55 (23.34), 95.05 (33.54), 51.05 (20.38).



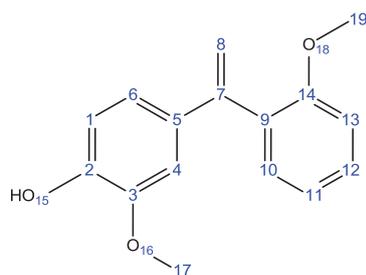
2,3,4,5,6-pentafluoro-3'-nitro-1,1'-biphenyl. CAS : 29510-40-5. This compound (**153i**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 10:0,6) to obtain a yellow oil (7%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H). **MS (EI): m/e (%):** 289.00 (51.63), 243.00 (27.15), 242.00 (100.00), 241.00 (35.28), 231.00 (26.80), 224.00 (60.48), 223.00 (22.76), 214.00 (46.72), 211.00 (26.37), 204.95 (21.35), 193.95 (35.26), 193.00 (49.45), 183.00 (32.33), 143.05 (20.73), 96.55 (23.34), 95.05 (33.54), 51.05 (20.38).

5.5.3. Coupling products between cinnamic acid derivatives and aryl halide



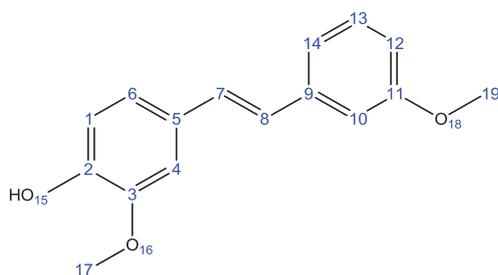
2-methoxy-4-(2-methoxystyryl)phenol. CAS: 102145-21-1. This compound (**34a**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography

on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 70:30) to obtain a white solid (83 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.58 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.16 (m, 2H), 7.13 – 6.84 (m, 6H), 3.93 (dd, *J* = 14.8, 0.3 Hz, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)** δ 156.67 (C¹⁰), 146.62 (C³), 145.36 (C²), 130.63 (C^{5,7}), 129.12 (C¹⁴), 128.25 (C⁸), 126.63 (C¹²), 126.16 (C⁹), 121.19 (C⁶), 120.74 (C¹³), 120.54 (C¹), 114.42 (C¹¹), 110.87 (C⁴), 55.95 (C¹⁹), 55.50 (C¹⁷). **MS (EI):** m/e (%) 256.05 (100.00), 152.05 (20.33), 150.10 (44.01), 137.10 (22.10), 119.10 (26.46).



2-methoxy-4-(1-(2-methoxyphenyl)vinyl)phenol.

This compound (**34a'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 70:30) to obtain yellow oil (11 %). **MS (EI):** m/e (%) 256.10 (95.64), 241.05 (100.00), 213.05 (82.33), 181.05 (33.11), 153.10 (35.65), 152.10 (34.23), 115.05 (24.78), 76.00 (22.07).

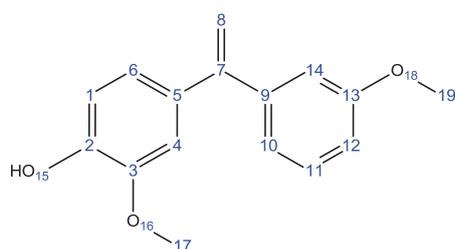


2-methoxy-4-(3-methoxystyryl)phenol.

CAS:

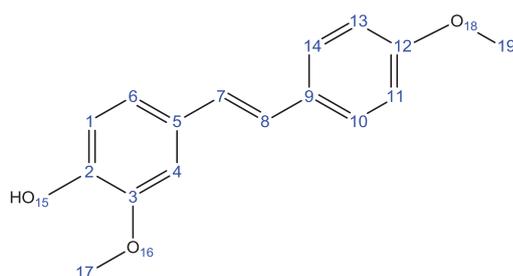
1192280-85-5. This compound (**34b**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 70:30) to obtain a white solid (65 %).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 – 6.99 (m, 5H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 6.82 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 24.1 Hz, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)** δ 159.86 (C¹³), 146.70 (C³), 145.64 (C²), 139.02 (C⁹), 129.87 (C⁵), 129.61 (C⁷), 128.93 (C⁸), 126.37 (C¹¹), 120.55 (C⁶), 118.98 (C¹⁰), 114.56 (C¹), 112.91 (C¹⁴), 111.47 (C¹²), 108.23 (C⁴), 55.91 (C¹⁷), 55.24 (C¹⁹). **MS (EI):** m/e (%) 257.15 (18.01), 256.15 (100.00), 195.05 (14.51), 181.10 (10.49), 165.1 (11.59), 153.10 (11.65), 152.10 (18.62), 115.10 (12.07).

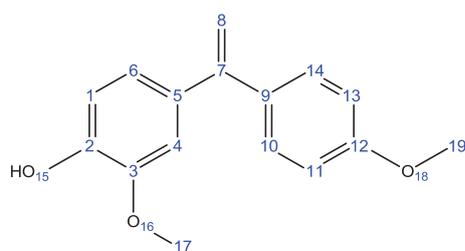


2-methoxy-4-(1-(3-methoxyphenyl)vinyl)phenol. This compound (**34b'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by

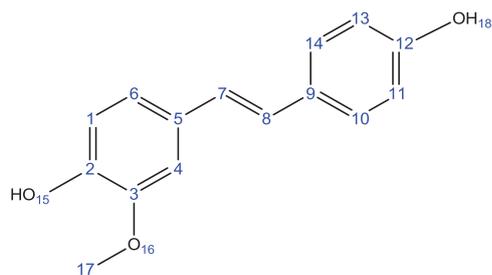
chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 70:30) to obtain yellow oil (11 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.34 – 7.19 (m, 1H), 7.02 – 6.82 (m, 6H), 5.69 (s, 1H), 5.39 (ddd, *J* = 5.0, 1.3, 0.5 Hz, 2H), 3.90 – 3.77 (m, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)** δ 159.38 (C¹³), 149.71 (C³), 146.10 (C⁷), 145.48 (C²), 143.17 (C⁹), 133.67 (C⁵), 129.05 (C¹¹), 121.64 (C⁶), 120.93 (C¹⁰), 114.00 (C¹), 113.93 (C¹⁴), 113.23 (C¹²), 113.12 (C⁸), 110.72 (C⁴), 55.94 (C¹⁷), 55.24 (C¹⁹). **MS (EI): m/e (%)** 257.15 (16.97), 256.15 (100.00), 195.10 (13.53), 181.10 (11.25), 153.10 (10.98), 152.10 (15.86), 115.10 (11.18).



2-methoxy-4-(4-methoxystyryl)phenol. CAS: 3391-76-2. This compound (**34c**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 80:20) to obtain a white solid (51 %). **¹H NMR (250 MHz, Acetone-*d*₆)** δ 7.54 (s, 1H), 7.48-6.52 (m, 9H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, Acetone)** δ 160.00 (C¹²), 148.54 (C³), 147.22 (C²), 131.46 (C⁸), 130.81 (C⁷), 128.15 (C^{10,14}), 127.45 (C⁵), 126.32 (C⁹), 120.81 (C⁶), 115.90 (C¹), 114.89 (C^{11,13}), 109.81 (C⁴), 56.18 (C¹⁹), 55.52 (C¹⁷). **MS (EI): m/e (%)** 257.00 (18.11), 256.00 (100.00), 240.95 (17.46), 180.95 (12.49), 153.00 (14.98), 152.00 (12.83).

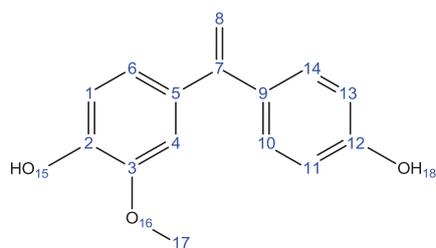


2-methoxy-4-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl)phenol. This compound (**34c'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 80:20) to obtain a yellow oil (25 %). **¹H NMR (250 MHz, Acetone-*d*₆)** δ 7.66 (s, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 6.97 – 6.86 (m, 3H), 6.85 – 6.72 (m, 2H), 5.27 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, Acetone-*d*₆)** δ 160.45 (C¹²), 150.56 (C³), 148.01 (C⁷), 147.50 (C²), 134.98 (C⁵), 134.31 (C⁹), 130.17 (C^{10,14}), 122.10 (C⁶), 115.47 (C¹), 114.33 (C^{11,13}), 112.48 (C⁴), 111.47 (C⁸), 56.26 (C¹⁷), 55.54 (C¹⁹). **MS (EI): m/e (%)** 257.00 (17.92), 256.00 (100.00), 240.95 (24.83), 225.95 (12.33), 224.95 (21.79), 153.00 (13.88), 152.00 (14.99), 141.05 (10.71), 115.00 (11.51).

**4-(4-hydroxystyryl)-2-methoxyphenol. CAS:**

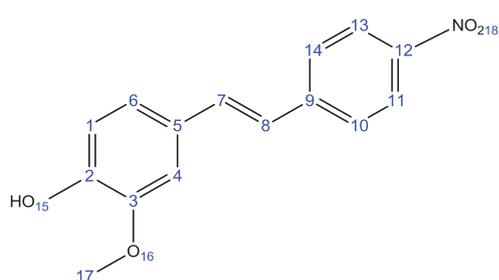
144336-66-3. This compound (**34d**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 70:30) to obtain a white solid (45

%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 9.95 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 3.84 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)** δ 158.69 (C¹²), 148.61 (C³), 147.90 (C²), 134.95 (C⁸), 134.72 (C⁷), 132.18 (C⁵), 130.02 (C⁹), 129.09 (C^{10,14}), 126.05 (C⁶), 116.08 (C¹), 115.89 (C^{11,13}), 113.87 (C⁴), 56.10 (C¹⁷). **MS (EI):** m/e (%) 243.05 (16.86), 242.05 (100.00), 181.00 (28.48), 153.05 (12.86), 152.05 (13.9), 115.05 (10.20), 55.00 (12.77).

**4-(1-(4-hydroxyphenyl)vinyl)-2-methoxyphenol.** This

compound (**34d'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 70:30) to obtain a

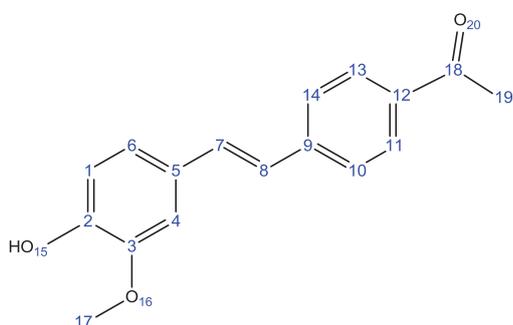
yellow oil (19 %). **MS (EI):** m/e (%) 243.10 (16.97), 242.05 (100.00), 227.05 (20.93), 211.05 (16.24), 199.05 (10.92), 181.05 (21.95), 153.05 (13.56), 152.10 (16.59), 115.05 (12.64), 91.00 (11.36), 76.05 (12.22), 55.00 (11.39).

**2-methoxy-4-(4-nitrostyryl)phenol. CAS: 124797-**

64-4. This compound (**34e**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 70:30) to obtain a

yellow solid (22 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 – 6.88 (m, 6H), 5.78 (s, 1H), 3.98 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)** δ 146.40 (C¹²), 144.96 (C⁹), 144.18 (C^{2,3}), 133.29 (C⁸), 128.82 (C⁵), 128.31 (C⁷), 126.47 (C^{10,14}), 124.38 (C^{11,13}), 121.42 (C¹), 114.74 (C⁴), 108.51 (C⁶), 55.96 (C¹⁷). **MS (EI):** m/e (%) 271.00 (100.00), 181.10 (25.49), 165.10 (63.92), 152.90 (31.76), 152.05 (83.53), 150.80

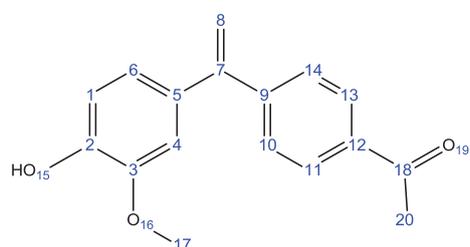
(20.78), 138.80 (28.63), 115.00 (27.84), 77.00 (29.02), 75.80 (31.76), 75.00 (29.41), 73.90 (29.41), 72.95 (31.76), 62.90 (45.88), 54.90 (23.53), 51.00 (50.98), 50.00 (26.27).



1-(4-(4-hydroxy-3-methoxystyryl)phenyl)ethanone.

This compound (**34f**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 75:25) to obtain a yellow solid (50 %). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.51

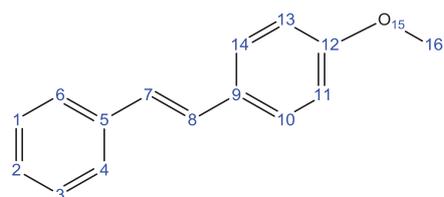
– 7.44 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 6.84 (dt, $J = 15.1, 1.0$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 197.03 (C^{18}), 148.61 (C^3), 147.90 (C^2), 137.73 (C^{12}), 135.69 (C^9), 134.95 (C^8), 134.72 (C^7), 132.18 (C^5), 128.41 ($\text{C}^{10,14}$), 127.26 ($\text{C}^{11,13}$), 126.05 (C^6), 116.08 (C^1), 113.87 (C^4), 56.10 (C^{17}), 26.75 (C^{19}). MS (EI): m/e (%) 269.15 (19.04), 268.10 (100.00), 253.10 (55.53), 165.10 (26.71), 153.15 (10.46), 152.10 (14.79), 126.65 (18.15), 119.10 (10.29), 105.10 (11.08), 76.05 (15.83), 43.05 (61.24).



1-(4-(1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)vinyl)phenyl)ethanone.

This compound (**34f'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 75:25) to obtain a yellow solid (7 %). MS (EI):

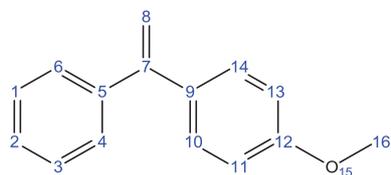
269.20 (18.27), 268.25 (100.00), 254.20 (12.81), 253.20 (71.99), 165.15 (29.88), 153.20 (14.01), 152.15 (18.90), 126.65 (18.98), 105.10 (11.79), 76.10 (19.36), 43.10 (84.03).



1-methoxy-4-styrylbenzene. CAS: 1142-15-0. This compound (**35a**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 80:20) to obtain a

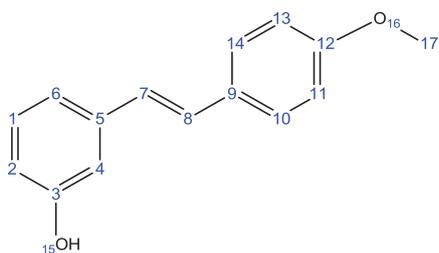
white solid (5 %). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.56 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (ddd, $J = 7.6, 6.8, 1.3$ Hz, 3H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 159.28 (C^{12}), 137.63 (C^5), 130.12 (C^9), 128.64 ($\text{C}^{10,14}$),

128.19 (C²), 127.71 (C^{1,3}), 127.21 (C⁷), 126.59 (C⁸), 126.24(C^{4,6}), 114.12 (C^{11,13}), 55.32 (C¹⁶).
MS (EI): m/e (%) 210.90 (16.16), 209.95 (100.00), 209.00 (16.43), 194.90 (18.49), 179.00 (13.13), 167.00 (30.72), 166.00 (12.50), 164.95 (36.55), 152.00 (31.01), 89.05 (15.14).



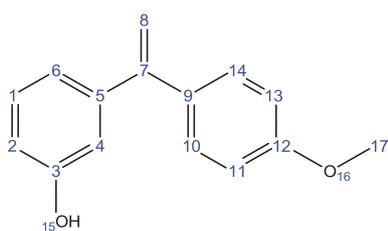
1-methoxy-4-(1-phenylvinyl)benzene. CAS : 4333-75-9.

This compound (**35a'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 80:20) to obtain a white solid (7 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.41 – 7.22 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H). **¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃)** δ 159.29 (C₂), 149.47 (C₇), 141.79 (C₉), 133.95 (C₅), 129.38 (C₄,C₆), 128.30 (C₁₁,C₁₃), 128.11 (C₁₀,C₁₄), 127.63 (C₁₂), 113.49 (C₁,C₃), 112.96 (C₈), 55.29 (C₁₂). **MS (EI):** m/e (%) 210.95 (16.70), 209.95 (100.00), 208.95 (11.80), 194.90 (57.93), 178.95 (13.93), 177.95 (11.70), 167.00 (20.63), 165.95 (13.33), 165.00 (38.57), 152.00 (35.01), 89.00 (13.89), 77.00 (10.25), 63.00 (11.07).



1-methoxy-3-(4-methoxystyryl)benzene. CAS: 110993-22-1.

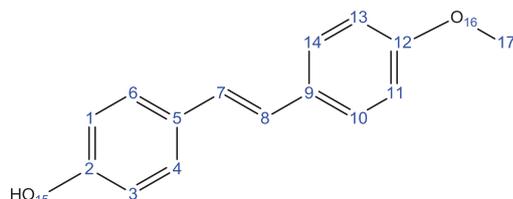
This compound (**35b**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 75:25) to obtain a white solid (18 %). **¹H NMR (250 MHz, Acetone-d₆)** δ 8.30 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 3H), 7.00 – 6.86 (m, 2H), 6.72 (ddd, *J* = 7.9, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, Acetone-d₆)** δ 160.39 (C¹²), 158.58 (C³), 140.14 (C⁵), 130.95 (C^{1,9}), 130.42 (C⁷), 129.38 (C⁸), 128.59 (C^{10,14}), 120.78 (C⁶), 118.61 (C²), 114.92 (C^{11,13}), 114.35 (C⁴), 55.44 (C¹⁷). **MS (EI):** m/e (%) 227.05 (16.60), 226.05 (100.00), 225.05 (14.05), 195.05 (10.51), 165.10 (42.81), 153.05 (16.68), 152.05 (12.38).



3-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl)phenol. This compound

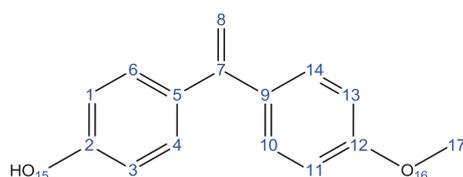
(**35b'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 75:25) to obtain a yellow oil (76 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.24 – 7.17 (m, 3H), 6.85 (ddd, *J* = 7.7, 1.5, 1.1 Hz, 2H), 6.82 –

6.77 (m, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 2H), 5.30 (dd, 2H), 3.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 159.29 (C^{12}), 155.25 (C^3), 149.01 (C^7), 143.52 (C^5), 133.75 (C^9), 129.40 ($\text{C}^{10,14}$), 129.34 (C^1), 120.93 (C^6), 115.21 (C^8), 114.55 (C^2), 113.50 ($\text{C}^{11,13}$), 113.18 (C^4), 55.30 (C^{17}). **MS (EI):** m/e (%) 227.05 (16.62), 226.05 (100.00), 225.05 (11.32), 211.05 (39.41), 165.10 (31.32), 153.10 (14.27), 152.10 (12.96), 63.00 (10.10).



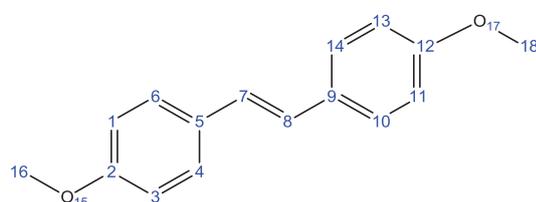
4-(4-methoxystyryl)phenol. CAS: 18951-44-5.

This compound (**35c**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 75:25) to obtain white solid (50 %). ^1H NMR (250 MHz, Acetone- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.45 – 7.17 (m, 4H), 6.87 (s, 2H), 6.84 – 6.66 (m, 4H), 3.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, Acetone- d_6) δ 159.98 (C^{12}), 157.82 (C^2), 131.47 (C^9), 130.31 (C^5), 128.37 ($\text{C}^{7,8}$), 128.14 ($\text{C}^{4,6}$), 127.12 (C^{14}), 126.10 (C^{10}), 116.34 ($\text{C}^{1,3}$), 114.86 ($\text{C}^{11,13}$), 55.52 (C^{17}). **MS (EI):** m/e (%) 227.20 (16.79), 226.20 (100.00), 211.15 (44.81), 165.15 (32.60), 153.15 (15.62), 152.15 (11.66), 113.15 (10.38).



4-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl)phenol. This compound (**35c'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on

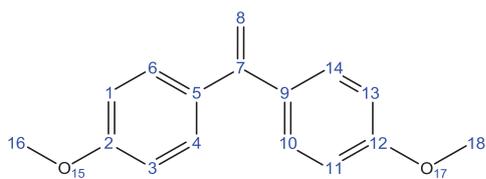
silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 75:25) to obtain yellow oil (48 %). **MS (EI):** m/e (%) 227.00 (16.70), 226.00 (100.00), 225.00 (10.60), 211.95 (11.91), 210.95 (78.66), 195.90 (14.64), 194.95 (14.54), 165.00 (28.43), 153.05 (15.37), 152.00 (14.21), 63.00 (10.46).



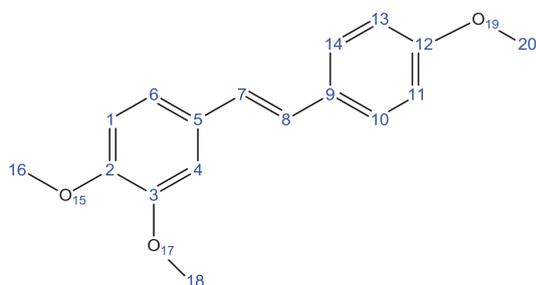
1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane. CAS: 15638-

14-9. This compound (**35e**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude

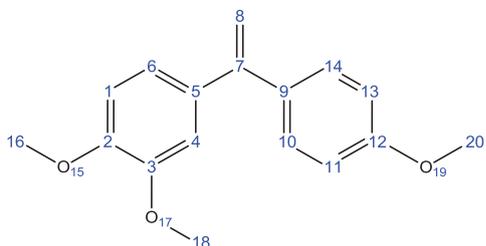
product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 85:15) to obtain a yellow solid (6 %). ^1H NMR (250 MHz, Acetone- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.45 – 7.17 (m, 4H), 6.87 (s, 2H), 6.84 – 6.66 (m, 4H), 3.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, Acetone- d_6) δ 160.10 ($\text{C}^{2,12}$), 130.76 ($\text{C}^{7,8}$), 128.24 ($\text{C}^{4,6,10,14}$), 126.81 ($\text{C}^{5,9}$), 114.89 ($\text{C}^{1,3,11,13}$), 55.53 ($\text{C}^{16,18}$). **MS (EI):** m/e (%) 241.10 (17.93), 240.10 (100.00), 225.10 (55.25), 120.15 (12.03), 165.10 (25.26), 153.10 (19.47), 152.10 (13.93).



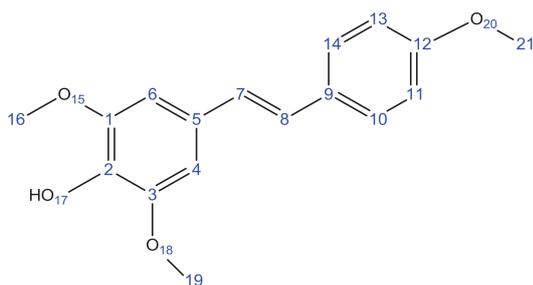
4,4'-(ethene-1,1-diyl)bis(methoxybenzene). This compound (**35e'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 85:15) to obtain a yellow oil (36 %). **¹H NMR (250 MHz, Acetone-*d*₆)** δ 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.28 (s, 2H), 3.81 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, Acetone-*d*₆)** δ 160.45 (C^{2,12}), 150.15 (C⁷), 130.76 (C^{5,14}), 130.08 (C^{4,6,10,14}), 114.37 (C^{1,3,11,13}), 111.68 (C⁸), 55.54 (C^{16,18}). **MS (EI):** *m/e* (%) 241.10 (17.85), 240.10 (100.00), 226.10 (11.28), 225.10 (67.46), 210.05 (20.84), 209.10 (29.32), 182.10 (10.96), 166.10 (10.54), 165.10 (25.12), 153.10 (20.55), 152.10 (16.40).



1,2-dimethoxy-4-(4-methoxystyryl)benzene. **CAS: 18513-95-6.** This compound (**35f**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 80:20) to obtain a white solid (3 %). **¹H NMR (250 MHz, Acetone-*d*₆)** δ 7.34 – 7.23 (m, 2H), 6.99 – 6.87 (m, 3H), 6.85 – 6.66 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, Acetone-*d*₆)** δ 161.15 (C¹²), 150.42 (C²), 149.53 (C³), 134.56 (C⁸), 132.46 (C⁷), 130.69 (C^{10,14}), 123.10 (C⁵), 115.90 (C⁹), 114.56 (C^{4,6,11,13}), 111.76 (C¹), 56.06 (C¹⁸), 55.94 (C¹⁶), 55.66 (C²⁰). **MS (EI):** *m/e* (%) 271 (18.79), 270 (100.00), 255 (16.54), 239.15 (27.91), 152.1 (11.41), 141 (11.05), 133(18.92), 115 (13.30).



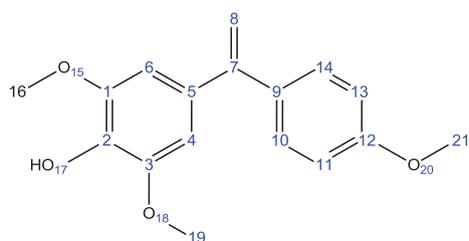
4,4'-(ethene-1,1-diyl)bis(methoxybenzene). This compound (**35f'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 80:20) to obtain a yellow oil (18 %). **MS (EI):** *m/e* (%) 270.95 (18.80), 270.00 (100.00), 254.95 (40.26), 165.00 (10.04), 153.00 (10.05), 152.00 (11.60), 141.00 (10.43), 115.05 (13.33).



2,6-dimethoxy-4-(4-methoxystyryl)phenol.

CAS: 746636-48-6. This compound (**35g**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 55:45) to

obtain a white solid (42 %). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.64 – 7.58 (m, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.85 – 6.77 (m, 4H), 5.93 (s, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.80 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)** δ 159.67 (C¹²), 148.05 (C^{1,3}), 139.03 (C²), 135.55 (C⁸), 134.40 (C⁷), 130.57 (C⁹), 128.80 (C^{10,14}), 128.00 (C⁵), 114.32 (C^{11,13}), 111.40 (C^{4,6}), 56.13 (C^{16,19}), 55.15 (C²¹). **MS (EI):** m/e (%) 287.05 (19.02), 286.10 (100.00), 271.05 (7.48), 211.00 (11.18), 183.00 (5.82), 152.05 (5.97), 139.05 (6.74), 128.05 (8.23), 127.10 (6.55), 115.05 (5.46).



2,6-dimethoxy-4-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl)phenol.

This compound (**35g'**) was prepared as described in the general procedure. After evaporation under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl

acetate 55:45) to obtain a yellow oil (8 %). **MS (EI):** m/e (%) 287.05 (19.11), 286.05 (100.00), 271.05 (9.34), 256.00 (6.51), 255.05 (10.49), 240.05 (6.14), 239.00 (7.64), 225.00 (5.15), 211.00 (13.42), 152.10 (6.18), 140.05 (5.49), 139.05 (8.83), 128.05 (10.65), 127.05 (8.06), 115.05 (6.43).

5.6. Résultats complémentaires sur la réaction de couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques en catalyse hétérogène (Chapitre 4)

5.6.1. Rappel de la réaction

Ci-dessous, la réaction étudiée dans le chapitre 4 sur la réaction de couplage décarboxylant entre deux acides benzoïques en catalyse hétérogène (Figure 200).

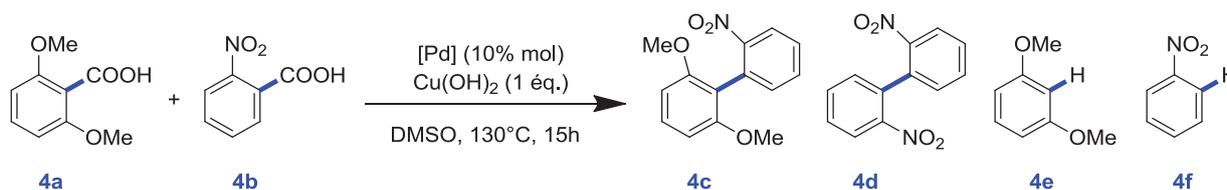


Figure 200: Réaction

Le complément des résultats exposés dans le chapitre 4 est présenté ci-dessous. Les résultats portent sur l'influence de la nature et de la charge en palladium supporté, du sel de cuivre ainsi que la charge de K₂CO₃ sur la réaction modèle.

5.6.2. Influence de la nature du palladium

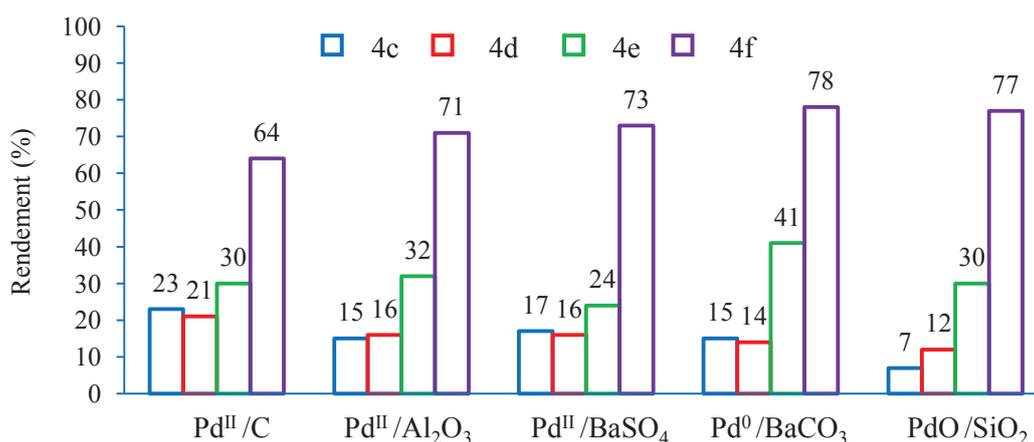


Figure 201 : Influence de la nature du palladium

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), [Pd] (10 % molaire), Cu(OH)₂ (1 éq.), DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.6.3. Influence de la charge en Pd/C

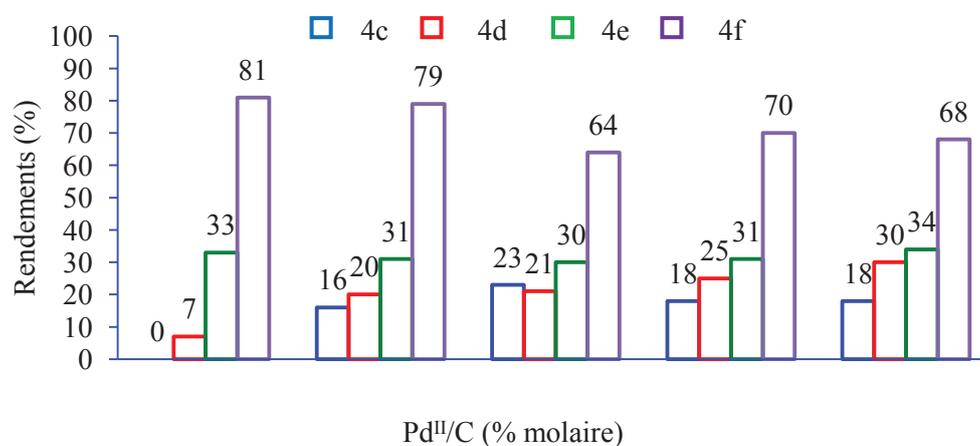
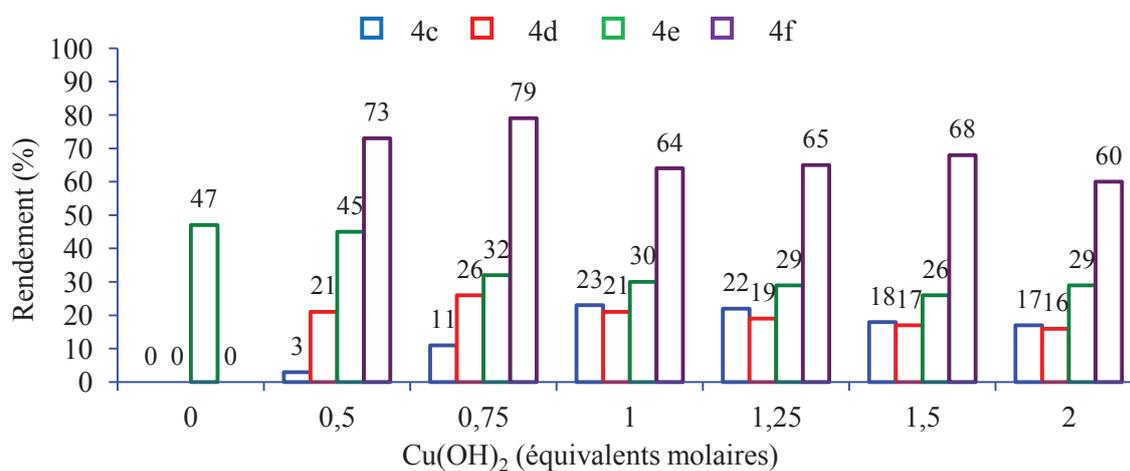


Figure 202: Influence de la charge en Pd/C

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), Pd^{II}/C, Cu(OH)₂ (1 équivalent), DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.6.4. Influence de la charge en Cu(OH)₂Figure 203: Influence de la charge en Cu(OH)₂

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), PdCl₂ (20 % molaire), [Cu], PPh₃ (40 % molaire), solvant (3 mL), 130°C, 6 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.6.5. Influence de la nature et de la charge en cuivre

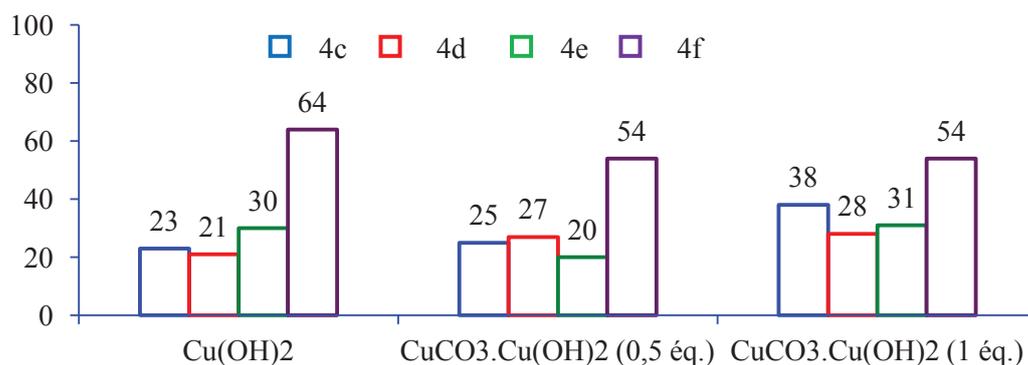
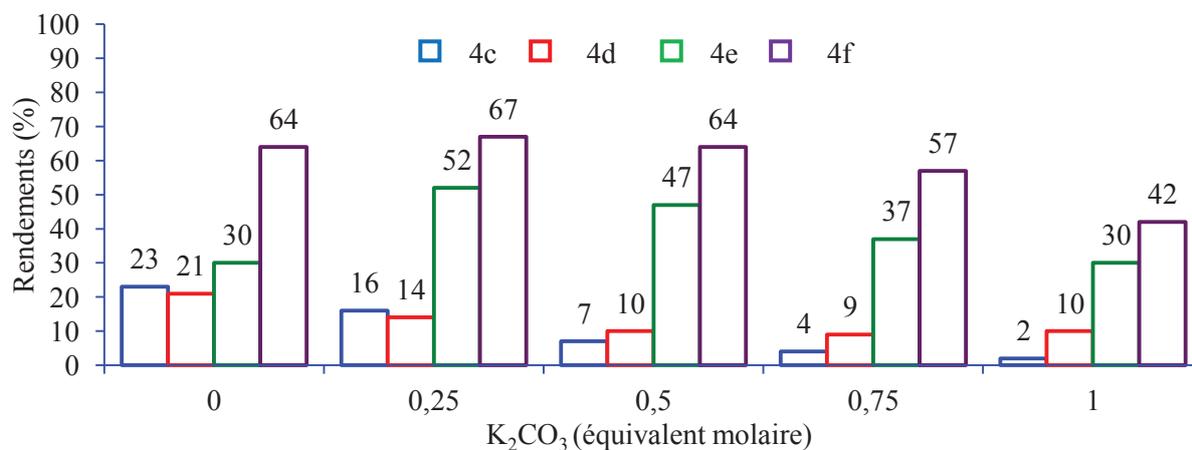


Figure 204: Influence de la nature et de la charge en cuivre

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), Pd^{II}/C (10 % molaire), [Cu], DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

5.6.6. Influence de la charge en K₂CO₃Figure 205: Influence de la charge en K₂CO₃

Conditions : acide 2,6-diméthoxybenzoïque (0.5 mmol), acide 2-nitrobenzoïque (0.75 mmol), Pd^{II}/C (10 % molaire), Cu(OH)₂ (1 équivalent), K₂CO₃, DMSO (3 mL), 130°C, 15 heures. Les rendements sont déterminés par GC.

Résumé

Les molécules aromatiques se retrouvent dans de nombreux produits de la chimie fine ou de spécialité. Aujourd'hui toutes sont obtenues par voie pétrochimique ; il est donc nécessaire de trouver des ressources alternatives renouvelables. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à des méthodologies applicables en chimie fine et mettant en œuvre la transformation de molécules aromatiques issues de la biomasse soit pour obtenir des synthons équivalents à ceux de la filière pétrochimique, soit pour synthétiser des composés de chimie fine sans recourir à des fonctionnalisations intermédiaires. Ainsi, une nouvelle voie d'obtention de styrènes fonctionnels à partir d'acides cinnamiques par décarboxylation cuprocatalysée dans le PEG a été mise au point. Cette stratégie a été étendue à la préparation de composés aromatiques et hétéroaromatiques à partir des acides correspondants, et aux amines à partir d'acides aminés biosourcés. Un second axe a concerné le développement d'un système catalytique [Pd/Cu] homogène, et en partie hétérogène, pour la synthèse de biaryles par couplage décarboxylant de deux acides benzoïques. Appliqué aux acides 2-nitrobenzoïque et 2,6-diméthoxybenzoïque, le système permet l'obtention du biaryle visé avec un rendement de 70%. Des études supplémentaires sont nécessaires pour lever les verrous technologiques limitant l'utilisation en termes de substrats. Le dernier axe traite de la synthèse de stilbènes par couplage d'un acide cinnamique et d'un halogénure d'aryle. L'étude a permis la mise au point d'une palladocatalyse très efficace qui permet d'obtenir la molécule cible avec un rendement allant jusqu'à 78%. La méthodologie a été transposée en catalyse hétérogène par l'utilisation de PdO/SiO₂ et Pd/C ; le PdO/SiO₂ s'est avéré stable sur au moins 4 cycles. Comme pour la synthèse de biaryles, le système nécessite d'autres développements pour étendre son champ d'action aux dérivés d'acides cinnamiques peu réactifs.

Abstract

Aromatic molecules are present in a large field of products in fine chemistry. Nowadays, all are obtained by petrochemical way ; Thus, it's necessary to find alternative renewable resources. As part of this thesis, we are interested in the fine chemical methodologies and implementing the transformation of aromatic molecules from biomass either to obtain building blocks equivalent to those from the petrochemical industry, or to synthesize fine chemicals compounds without the necessity of intermediate functionalization. Thus, a new way to obtain functionalized styrenes from cinnamic acids by decarboxylation copper catalyzed into PEG was developed. This strategy has been extended to the preparation of aromatic and heteroaromatic compounds from the corresponding acids and amines from biosourced amino acids. A second axis concerned the development of a homogeneous catalytic system [Pd/Cu], and partly heterogeneous, for the synthesis of biaryls by decarboxylating coupling of two benzoic acids. Applied to 2-nitrobenzoic acid and 2,6-dimethoxy acid, the system allows the production of biaryl covered with a yield of 70%. Further studies turn out to be necessary to remove technological barriers in terms of limited substrates. The last axis deals with the synthesis of stilbenes by coupling a cinnamic acid and an aryl halide. The study development allowed a very efficient palladocatalyse that achieves the target molecule with a yield up to 78%. The methodology has been implemented in heterogeneous catalysis using PdO/SiO₂ and Pd/C; PdO / SiO₂ was stable for at least 4 turnover. As for the synthesis of biaryls, the system requires further development to expand its scope to derivatives cinnamic acids less reactive.

Mots clef : Couplage carbone-carbone, Couplage décarboxylant, couplage de Heck décarboxylant, protodécarboxylation, biaryle, stilbène, acide cinnamique, palladium, cuivre, catalyse homogène, catalyse hétérogène.

