



HAL
open science

Nouvelles réactions de couplages des organosilanes pour la synthèse d'esters à partir du CO et de sulfones à partir du SO

Joëlle Char

► **To cite this version:**

Joëlle Char. Nouvelles réactions de couplages des organosilanes pour la synthèse d'esters à partir du CO et de sulfones à partir du SO . Catalyse. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS262 . tel-01910807

HAL Id: tel-01910807

<https://theses.hal.science/tel-01910807>

Submitted on 2 Nov 2018

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.

NNT : 2017SACLS262

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 571

Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : Chimie

par

Mme Joëlle CHAR

Nouvelles réactions de couplages des organosilanes
pour la synthèse d'esters à partir du CO₂ et de sulfones à partir du SO₂

Thèse présentée et soutenue le 12 septembre 2017 à Saclay

Composition du Jury :

Présidente :	Mme Annie-Claude GAUMONT	Professeur des universités (Université de Caen Normandie)
Rapporteurs :	Mme Ghenwa BOUHADIR	Maitre de conférences (Université Paul Sabatier, Toulouse)
	Mme Marine DESAGE EL MURR	Maitre de conférences (Université Pierre et Marie Curie, Paris 6)
Examineurs :	Mme Christine GRECK	Professeur des universités (Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines)
	Mme Laurence GRIMAUD	Directrice de Recherche (Ecole Normale Supérieure, Paris)
Directeur de thèse :	M. Thibault CANTAT	Ingénieur chercheur (CEA Saclay)
Invité et codirecteur de thèse :	M. Jean-Claude BERTHET	Ingénieur chercheur (CEA Saclay)

Remerciements

Je souhaite d'abord exprimer ma gratitude à Mme Ghenwa Bouhadir et à Mme Marine Desage El Murr pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce présent manuscrit mais également à Mme Annie-Claude Gaumont, Mme Laurence Grimaud et Mme Christine Greck pour leur participation à mon jury de thèse en tant qu'examineurs. Je vous remercie également pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à ma soutenance ainsi que pour la discussion scientifique très intéressante.

Je débute mes remerciements par exprimer ma reconnaissance à tous ceux qui ont lu une ou plusieurs parties de ce manuscrit. Merci à Emmanuel, Guillaume, Jean-Claude, Caroline, Thibault, mais surtout Mami, Xavier, Niklas, Evelina et Abdellatif.

Le laboratoire au sein duquel j'ai pu réaliser mes travaux de thèse a été pour moi bien plus qu'un simple lieu de travail pendant ces trois ans. Avec ses permanents et ses étudiants, j'ai pu être, entre autres, formée, soutenue, écoutée, épaulée et aidée. Je souhaite commencer par remercier mes deux directeurs de thèse. Thibault, merci d'avoir su croire en moi même quand moi je n'y croyais plus, merci pour la liberté que tu nous laisses, pour ta confiance et pour tes efforts, je garderai toujours en tête que « l'échec n'est pas permis ». Jean Claude, merci d'avoir été là au laboratoire, au quotidien pour m'aider à la mise en place de mes manip et à régler les problèmes pratiques. Ensuite, je voudrais remercier nos deux autres permanents. Caroline, merci de représenter la seule permanente femme qui n'a besoin de quiconque et avec qui on peut parler librement d'un grand nombre de sujets. Guillaume, merci pour la collaboration sur les calculs et sur la rédaction d'article, mais surtout pour ta gentillesse, ton empathie et pour la recette de « ta soupe », qui égayera mes soirées un bon moment je pense.

Le LCMCE, comme tout laboratoire, n'est rien sans ses étudiants ! Je voudrais vous remercier pour avoir été mes collègues et mes amis. Merci aux anciens : Enguerrand, Elias, Camille, Solène, Guillaume et Alessandro. Parmi les anciens, je voudrais remercier spécifiquement deux personnes. Xavier, merci de m'avoir refilé ton sujet de thèse qui ne marchait pas !!! Et accessoirement pour ta gentillesse, ton sourire et ta bonne humeur qui illuminait le laboratoire. Je voudrais aussi te remercier de m'avoir tout montré à mon arrivée et de m'avoir fait confiance avec la carboxylation des organosilanes. Niklas, avec qui travailler est un plaisir, merci pour nos discussions scientifiques afin de comprendre la chimie du SO₂ tout comme pour nos discussions peu scientifiques par ailleurs. Enchaîner les chromatographies sur colonne ou les bières avec toi a été une pure partie de plaisir. Finalement merci pour tes idées qui m'ont beaucoup aidées. Go SO₂ team !

Parmi les étudiants actuels, j'ai eu la chance de côtoyer des gens formidables sans qui mes journées n'auraient pas été pareilles. Nora, Merci pour ta bienveillance, ton sourire et ton calme. Emmanuel, merci pour ta présence et ta disponibilité, je pense vraiment que le labo, que dis-je le CEA, a la chance de pouvoir te garder ! Clément, mon co-3^{ème} année, merci pour ta sincérité et pour tes délires ; sans toi, les repas à la cantine auraient été beaucoup moins drôles. Louis, merci pour les petites discussions exclusives de psychologie, personne ne m'a jamais traité de psychopathe avec autant de classe mais j'aime souligner encore une fois, qu'acheter le CD de maître Gims était totalement ton idée ! Timothé, la joie de vivre du labo, merci pour m'avoir fait découvrir ton monde. Christophe maé connotera à toujours la joie qu'est de travailler à tes cotés au laboratoire. Arnaud, merci pas uniquement parce que je compte sur toi pour me remplacer dans une de mes tâches qui me tient particulièrement à cœur, mais aussi pour les pauses cafés à ma fenêtre qui me manqueront certainement et pour ton dévouement à corriger les petites coquilles de mes présentations. Gianluca, merci d'avoir apporté un peu d'exotisme au laboratoire. Je suis particulièrement fière de ton évolution et je m'excuse aussi des fautes que j'ai pu commettre avec toi, étant donné que tu as été mon premier « protégé ». Notre petite stagiaire Lidie, merci pour ta bonne humeur, ta joie de vivre, ton humour et ta sympathie. Tawfiq, merci...pour tout. Tu as été mon confident ici, merci de m'avoir soutenue, écoutée et bien fait rire. Tu as, de plus, su apporter de la bonne humeur à ma paillasse au labo. Alicia... Merci pour ton sourire (enfin quand il fait plus que 35°C), de m'avoir écoutée, soutenue, défendue et aidée à tenir dans les coups durs de la thèse. Nos différences et nos ressemblances nous ont unies, nous avons traversé des moments difficiles, des moments heureux et des moments de doutes. Sans toi... ma thèse aurait été bien trop difficile.

Mes petits thésards, vous êtes tous des gens formidables, pleins de ressources et je vous souhaite de réaliser ce que vous voulez et surtout d'obtenir à la hauteur de votre mérite et de votre travail.

Je ne veux pas oublier de remercier le laboratoire d'à côté pour m'avoir fourni des amis avec qui il a été très agréable de parler science et beaucoup plus agréable de parler d'autres choses. Merci à Elodie, Pierre et Blaise mais surtout à Alexy, petit lionceau, pour ton empathie, ta compréhension, tes blagues et ton soutien et à Rémy pour ta bonne humeur, ton amitié et tes idées un peu étranges... Qui l'eut cru que les idées d'un physicien pouvaient être bénéfique au développement des manips d'une chimiste?

Pour finir, je voudrais remercier mes amies hors du laboratoire qui ne comprennent pas forcément les enjeux de l'activation des organosilanes mais qui m'ont écouté me plaindre : Evelina, Ralitzza, Zeina, Pascale, Rawan, Chen, et surtout mon puits de bonnes ondes : Ely.

Rodolphe, mon colocataire, mon ami, mon confident et ma famille, merci de m'avoir supportée ces trois ans, j'avoue que je n'ai pas toujours été facile surtout après une des maintes

déceptions causées par la recherche mais je te suis reconnaissance d'avoir subi mes états d'âme avec compréhension et bienveillance.

Merci Abdellatif d'avoir, entre autres, fait la mise en page de ce manuscrit, qui d'ailleurs est magnifiquement bien faite, mais surtout de m'avoir supportée et soutenue pendant cette longue troisième année de thèse. Ana 3reft 3alach kanebghik, 7it ana ou lthèse diali dernalik el kok f rassak ou nta t7amelti bzaf belbtisama.

Un dernier remerciement qui me tient particulièrement à cœur. Merci à Mami, Papi, Jane et Jim qui forment la famille parfaite que j'aurai choisi si j'avais le choix pour votre support, votre manie à être fière de moi pour pas grand-chose et pour avoir cru en moi. Ana balekoun machi, allah yikhalile yekoun.

Avant-Propos

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été effectués dans le Laboratoire de Chimie Moléculaire et Catalyse pour l'Énergie (LCMCE) sous la direction du Dr. Thibault CANTAT et Dr. Jean-Claude BERTHET. Les deux parties de ce manuscrit peuvent être lues séparément. Les trois chapitres de la partie I sont étroitement liés. Ainsi les composés chimiques sont numérotés pour toute la partie I, tandis que les composés chimiques de la partie II sont numérotés indépendamment entre les chapitres. Les références bibliographiques sont numérotées par chapitre.

Le laboratoire regroupe en moyenne une dizaine d'étudiants et quatre permanents, ce qui m'a permis de travailler en étroite collaboration avec plusieurs personnes pour aboutir aux résultats présentés dans ce manuscrit. A mon arrivée au laboratoire, il y a de cela 3 ans, le couplage C–C des organosilanes avec le CO₂ était le sujet de thèse du Dr. Xavier Frogneux. En plus d'avoir profité de sa bonne humeur et ses conseils précieux, j'ai pu bénéficier de ses résultats préliminaires, dont certains sont présentés dans le chapitre 1 de la partie I. Pour l'étude théorique et expérimentale présentée dans le chapitre 2 de la partie I, les calculs mécanistiques ont été effectués par le Dr. Guillaume Lefèvre. Finalement, les résultats présentés dans le chapitre 2 de la partie II sont le fruit d'une collaboration avec le Dr. Niklas Von Wolff, ancien thésard du laboratoire. Mis à part le plaisir qu'était de travailler avec Niklas, ce fut d'une grande richesse pour moi, puisque de nature plus théoricien, il a effectué l'ensemble des calculs présentés dans ce chapitre.

Abréviations utilisées

Liste des acronymes

- BDE : bond dissociation energy (énergie de dissociation de liaison)
- BV : l'orbitale la plus basse vacante
- cat : catalyseur
- DFT : density functional theory (théorie de la fonctionnelle de la densité)
- GC/MS : gas chromatography/mass spectroscopy (chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse)
- HO : l'orbitale la plus haute occupée
- J : constante de couplage
- LB : base de Lewis
- NBO : natural bond orbital (orbitales naturelles de liaison)
- Nu : nucléophile
- RA : agent réducteur
- RMN : résonance magnétique nucléaire, (s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, quint : quintuplet, sept : septuplet, m : multiplet, l : large, *etc.*)
- TA : température ambiante
- TS : transition state (état de transition)
- eq. : équivalent
- éq. : équation
- δ : déplacement chimique
- Δ : chauffage
- ΔG : variation d'enthalpie libre
- ΔH : variation d'enthalpie

Liste des produits chimiques et des substituants

- CH_2Cl_2 : dichlorométhane
- DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
- DABSO : l'adduit 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane bis(dioxyde de soufre)
- DMAP : 4-diméthylaminopyridine
- DMF : diméthylformamide
- DMSO : diméthylsulfoxyde
- dppe : 1,2-di(diphénylphosphino)éthane
- Et : éthyle

- Et_2O : éther diéthylique
- IPr : N,N' -di(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
- $i\text{Bu}$: N,N' -di-*tert*-butylimidazol-2-ylidène
- Me : méthyle
- NHC : N -heterocyclic carbene (carbène N -hétérocyclique)
- SIMes : N,N' -di(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
- SIPr : N,N' -di(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
- $t\text{Bu}$: *tert*-butyle
- TASF : difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium
- TBACl : chlorure de tétrabutylammonium
- TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
- TBAT : triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium
- THF : tétrahydrofurane
- TMDS : tétraméthylidisiloxane
- tmeda : N,N,N',N' -tétraméthyléthylènediamine

Liste des unités

- atm : atmosphère
- Gt : gigatonne
- h : heure
- Hz : hertz
- kcal : kilocalorie
- L : litre
- min : minute
- mol : mole
- Mt : mégatonne
- ppm : partie par million
- Å : ångström
- ° : degré
- °C : degré Celsius

Sommaire

Introduction générale.....	1
1. Chimie verte et ses principes.....	4
2. Réactions de couplage : un défi pour la chimie verte.....	5
3. Les organosilanes : des nucléophiles de choix.....	7
4. Avantages de l'utilisation du CO ₂ et du SO ₂	9
5. Présentation du projet : nouvelles réactions de couplages des organosilanes pour la synthèse d'esters à partir du CO ₂ et de sulfones à partir du SO ₂	11
6. Références.....	14
Partie I - Valorisation du CO ₂ par couplage C–C avec des organosilanes.....	17
Chapitre 1 : Couplage C–C entre un organosilane et le CO ₂ , études préliminaires et preuve de concept	19
1.1. Introduction	20
1.2. Couplage C–C à partir du CO ₂	21
1.3. État de l'art sur les réactions de couplage des organosilanes avec le CO ₂	24
1.4. Réflexions et résultats préliminaires.....	28
1.5. Complexe Cu ^I –Aryl : un intermédiaire réactif pour le couplage d'arylsilanes avec le CO ₂	31
1.6. Conclusion et perspectives.....	38
1.7. Références.....	41
Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX.....	43
2.1. Introduction	44
2.2. Etude de la transmétallation entre un phénylsilane et un complexe de cuivre(I) dans la littérature	45
2.3. Présentation du projet et choix des réactifs utilisés pour cette étude	51
2.4. Etude expérimentale et théorique de la transmétallation entre un phénylsilane et un complexe de type (IPr)CuX.....	53
2.5. Etude expérimentale et théorique de la transmétallation entre un organosilicate pentavalent et (IPr)CuX.....	65
2.6. Conclusion et perspectives.....	70
2.7. Références.....	73

Chapitre 3 : synthèse d'arylesters à partir d'aryl(trifluoro)silanes, du CO ₂ et d'iodoalcane, catalysée par (IPr)CuF	75
3.1. Introduction	76
3.2. Régénération de (IPr)CuF dans le mélange réactionnel.....	77
3.3. Synthèse et réactivités des (trifluoro)organosilanes	79
3.4. Synthèse d'esters à partir d'arylsilanes et du CO ₂	81
3.5. Mécanisme de la réaction de couplage d'un aryl(trifluoro)silane avec le CO ₂ et un électrophile, catalysée par (IPr)CuF en présence de fluorures	86
3.6. D'autres essais catalytiques.....	87
3.7. Conclusion et perspectives.....	88
3.8. Références.....	90
Partie II - Accès direct aux sulfones à partir du SO ₂ et d'organosilanes	91
Chapitre 1 : synthèse des sulfones à partir du SO ₂	93
1.1. Caractéristiques et applications des composés sulfonyles	94
1.2. Stratégies de synthèse des sulfones	96
1.3. État de l'art de la synthèse des sulfones et des sulfonamides directement à partir du SO ₂	97
1.4. Présentation du projet.....	107
1.5. Références.....	109
Chapitre 2 : accès direct aux sulfones à partir d'un nucléophile silylé, du SO ₂ et d'un électrophile halogéné.....	111
2.1. Introduction de la stratégie générale.....	112
2.2. Synthèse d'arylsulfones à partir d'arylsilanes et du SO ₂	112
2.3. Rationalisation théorique des résultats expérimentaux	119
2.4. Synthèse de phénylesulfones par insertion du SO ₂ entre un phénylesilane et un halogénoalcane	127
2.5. Synthèse des sulfonamides à partir du SO ₂	130
2.6. Conclusion et perspectives.....	134
2.7. Références.....	135
Chapitre 3 : couplage de Hiyama sulfonylant	137
3.1. Chronologie de la mise en place du couplage d'Hiyama et ses variantes	138
3.2. Conditions optimisées pour le couplage d'Hiyama sulfonylant.....	143
3.3. Propositions d'éléments de mécanisme.....	146
3.4. Conclusion et perspectives.....	153
3.5. Références.....	155

Conclusion et perspectives.....	157
1. Conclusion et perspectives de la partie I.....	160
2. Conclusion et perspectives de la partie II	162
Partie expérimentale.....	165
1. Considérations générales	169
2. Partie expérimentale de la partie I : valorisation du CO ₂ par couplage C–C avec des organosilanes	170
3. Partie expérimentale de la partie II : accès direct aux sulfones à partir du SO ₂ et d'un organosilane	176
4. Références.....	187

Liste des schémas

Schéma Intro-1 : réactions de couplage croisé	6
Schéma Intro-2 : insertion de petites molécules entre un nucléophile et un électrophile	6
Schéma Intro-3 : nouvelles réactions de couplages des organosilanes pour la synthèse d'esters à partir du CO ₂ et de sulfones à partir du SO ₂	12
Schéma I-1 : réaction de Kolbe-Schmitt.....	22
Schéma I-2 : couplages C–C à partir du CO ₂	22
Schéma I-3 : équilibre du gaz à l'eau	23
Schéma I-4 : insertion du CO ₂ entre un nucléophile et un électrophile.....	23
Schéma I-5 : couplage direct observé lors de la présence d'un nucléophile et d'un électrophile dans le milieu réactionnel	23
Schéma I-6 : état de l'art sur la carboxylation d'alkylsilanes par le CO ₂ (jusqu'à 2008)	25
Schéma I-7 : état de l'art sur la carboxylation d'alkylsilanes par le CO ₂ (depuis 2012).....	26
Schéma I-8 : état de l'art sur la carboxylation d'organosilanes insaturés par le CO ₂	27
Schéma I-9 : carboxylation d'organosilanes par le CO ₂ en présence d'un acide de Lewis	28
Schéma I-10 : synthèse d'esters à partir du CO ₂ , d'un électrophile et d'un nucléophile.....	29
Schéma I-11 : premiers essais du couplage de 1 et de 2 avec le CO ₂	29
Schéma I-12 : chemin réactionnel proposé de la réaction de 1a avec le CO ₂ et un iodoalcane	30
Schéma I-13 : réactivité rapportée de (IPr)CuX.....	31
Schéma I-14 : mécanisme de carboxylation des esters boroniques avec le CO ₂ , catalysés par (IPr)CuCl.....	32
Schéma I-15 : réaction stœchiométrique entre 1e , le CO ₂ , 1-iodopropane et (IPr)CuF.....	33
Schéma I-16 : mécanisme proposé de la réaction du couplage du (triméthoxy)phénylsilane avec le CO ₂ , catalysé par (IPr)CuF	34
Schéma I-17 : deux voies possibles pour un couplage catalytique entre 1e , le CO ₂ et un iodoalcane.....	35
Schéma I-18 : transposition des conditions de carboxylation des organoboranes aux organosilanes.....	35
Schéma I-19 : synthèse d'esters par carboxylation des difluorosilicates avec le CO ₂	37
Schéma I-20 : synthèse du difluorophényl(diméthyl)silicate	37
Schéma I-21 : couplage stœchiométrique entre 1e et le CO ₂ via un complexe phénylcuivre	39
Schéma I-22 : limitations du couplage catalytique des phénylsilanes avec le CO ₂	39
Schéma I-23 : mécanisme proposé de la réaction du couplage du (triméthoxy)phénylsilane avec le CO ₂ , catalysé par (IPr)CuF	44
Schéma I-24 : exemples de réactions catalysées par (NHC)CuX	46
Schéma I-25 : transmétallation entre un silane ou un silicate et un complexe type (NHC)MX.....	47
Schéma I-26 : mécanisme modélisé de la transmétallation entre un hydrosilane et (IPr)CuF.....	48
Schéma I-27 : mécanisme proposé pour la transmétallation entre un silicate et (IPr)CuOR'.....	48
Schéma I-28 : transmétallation entre (IPr)AuOH et des (triméthoxy)organosilanes	49
Schéma I-29 : mécanisme proposé de la transmétallation entre PhSi(OMe) ₃ et (IPr)AuOH. Enthalpies libres des produits (kcal.mol ⁻¹) par rapport au mélange des réactifs	50
Schéma I-30 : formation du complexe CuPh à partir de sels de cuivre et d'un phénylsilane ou d'un phénylsilicate	51
Schéma I-31 : étude de la réaction de transmétallation entre un phénylsilane ou un phénylsilicate et (IPr)CuX	51
Schéma I-32 : transmétallation entre (IPr)CuF et RSi(OR') ₃	53

Schéma I-33 : adduits possibles entre PhSiY_3 et $(\text{IPr})\text{CuX}$	59
Schéma I-34 : surface énergétique de la transmétallation entre $(\text{IPr})\text{CuOMe}$ et a) 1a ; b) 1b ; c) 1c et d) 1d	60
Schéma I-35 : surface d'énergie potentielle de la transmétallation entre $(\text{IPr})\text{CuF}$ et a) 1a b) 1b c) 1c d) 1d	62
Schéma I-36 : extension de la sphère de coordination du silicium.....	65
Schéma I-37 : adduit possible entre un phénylsilicate et $(\text{IPr})\text{CuX}$	67
Schéma I-38 : surface d'énergie potentielle de la transmétallation entre 2c et 4a₁	68
Schéma I-39 : surface d'énergie potentielle de la transmétallation entre 2c et 3b	69
Schéma I-40 : transmétallation entre 2a et 4b	70
Schéma I-41 : mécanisme proposé de la réaction du couplage du (triméthoxy)phénylsilane avec le CO_2 , catalysé par $(\text{IPr})\text{CuF}$	70
Schéma I-42 : résumé du chapitre 2	71
Schéma I-43 : cycle catalytique proposé pour la réaction de couplage d'un organosilane avec le CO_2 et un électrophile, catalysée par $(\text{IPr})\text{CuF}$	76
Schéma I-44 : réactions secondaire entre les anions ${}^t\text{BuO}^-$, TMSO^- , TMS_2N^- et le CO_2	77
Schéma I-45 : réaction de 1e avec le CO_2 et l'iodopropane catalysé par $(\text{IPr})\text{CuF}$, en présence de CsF	78
Schéma I-46 : réaction du (trichloro)phénylsilane avec le CO_2 et le 1-iodopropane, catalysée par $(\text{IPr})\text{CuF}$	78
Schéma I-47 : réactions secondaires non-catalytiques et non désirées observées.....	79
Schéma I-48 : synthèse d'aryl(trifluoro)silanes à partir d'aryl(trichloro)silanes	79
Schéma I-49 : couplage d'aryl(trifluoro)silanes catalysé par un complexe de nickel	79
Schéma I-50 : couplage d'aryl(trifluoro)silanes catalysé par un complexe de palladium.....	80
Schéma I-51 : couplage d'aryl(trifluoro)silanes catalysé par un complexe de palladium.....	80
Schéma I-52 : extension de la sphère de coordination du silicium.....	80
Schéma I-53 : calcul de la thermodynamique de la réaction entre $\text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$ et le (trifluoro)phénylsilane.....	86
Schéma I-54 : proposition de mécanisme de couplage du (trifluoro)phénylsilane avec le CO_2 et un halogénure d'alcane, catalysé par $(\text{IPr})\text{CuF}$, en présence de deux équivalents d'anions fluorures	87
Schéma I-55 : couplage de 1h avec le CO_2 et le 1-iodopropane.....	88
Schéma I-56 : réaction catalytique de couplage des aryl(trifluoro)silanes avec le CO_2	89
Schéma II-1 : propriétés des sulfones	94
Schéma II-2 : exemples de réactions nécessitant les sulfones	94
Schéma II-3 : réactifs usuels pour la synthèse des sulfones.....	96
Schéma II-4 : a) exemple de système à double chambre b) synthèse ex situ du SO_2 c) synthèse du DABSO	97
Schéma II-5 : stratégie générale employée pour le couplage entre un nucléophile, un électrophile et le SO_2	99
Schéma II-6 : premier exemple de couplage d'un organomagnésien avec le SO_2	100
Schéma II-7 : synthèse des sulfonamides à partir de réactifs organométalliques.....	100
Schéma II-8 : synthèse de sulfonamides à partir de N-Tosylhydrazones.....	100
Schéma II-9 : synthèse de sulfones à partir du SO_2	101
Schéma II-10 : stratégie générale employée pour la synthèse catalytique des sulfones et des sulfonamides à partir du SO_2	102
Schéma II-11 : insertion du SO_2 dans une liaison Pd-C ou une Cu-C pour la synthèse de N-aminosulfonamides	102

Schéma II-12 : synthèse des sulfonamides à partir d'acides boroniques, catalysée par un sel de cuivre....	103
Schéma II-13 : les N-aminosulfonamides, des sulfinate masqués	103
Schéma II-14 : synthèse de sulfones à partir d'organolithiens	104
Schéma II-15 : réactions de couplage entre un nucléophile, le SO ₂ et un électrophile.....	104
Schéma II-16 : réaction d'insertion du SO ₂ entre deux électrophiles	105
Schéma II-17 : réaction radicalaire de synthèse des sulfonamides à partir de SO ₂	105
Schéma II-18 : mécanisme de la synthèse radicalaire des sulfonamides à partir du SO ₂	106
Schéma II-19 : réactions de synthèse des sulfonamides à partir des triazènes	106
Schéma II-20 : réaction de synthèse de 1,1-dioxyde-1-Benzothiophene.....	107
Schéma II-21 : réaction d'accès aux sulfones à partir du SO ₂ , d'un organosilane et d'un iodoalcane.....	107
Schéma II-22 : couplage d'Hiyama sulfonylant	108
Schéma II-23 : réaction proposée de couplage entre un organosilane, un électrophile et le SO ₂ en présence de fluorures (Si = Si(Me) ₃ , Si(OEt) ₃).....	112
Schéma II-24 : mécanisme de synthèse des picolinate à partir du CO ₂ et de 2-(triméthylsilyl)pyridine, d'un halogénoalcane et d'une source de fluorures	113
Schéma II-25 : couplage de 1 avec le CO ₂ , le SO ₂ et en absence de gaz	115
Schéma II-26 : réaction optimisée du couplage sulfonylant.....	115
Schéma II-27 : réaction de 5 dans les conditions optimisées pour 1	119
Schéma II-28 : couplage sulfonylant des aryl(triéthoxy)silanes avec l'iodoéthane et le SO ₂ (éq.6)	129
Schéma II-29 : synthèse de 14 et sa réaction avec le SO ₂	134
Schéma II-30 : première réaction de couplage C–C à l'aide du palladium.....	138
Schéma II-31 : couplage croisé entre un nucléophile organométallique et un électrophile, catalysé par le palladium.....	139
Schéma II-32 : le premier exemple de couplage d'Hiyama.....	140
Schéma II-33 : réaction d'Hiyama actuelle	140
Schéma II-34 : première réaction de carbonylation catalysée au palladium.....	141
Schéma II-35 : réaction de couplage de Hiyama carbonylant	141
Schéma II-36 : couplage de Suzuki-Miyaura sulfonylant	142
Schéma II-37 : proposition d'amélioration des conditions opératoires de la synthèse des arylsulfones à partir du SO ₂ , d'un organosilane et d'un électrophile	142
Schéma II-38 : arylation désulfonylante catalysée par le palladium.....	143
Schéma II-39 : mécanisme du couplage de Hiyama	146
Schéma II-40 : premières étapes du mécanisme.....	147
Schéma II-41 : insertion du SO ₂ dans les liaisons N–Si et C–Si.....	147
Schéma II-42 : succession des étapes de transmétallation et d'insertion.....	148
Schéma II-43 : premier exemple d'insertion du SO ₂ dans une liaison Pd–C	148
Schéma II-44 : insertion du SO ₂ dans des complexes d'or.....	149
Schéma II-45 : les voies 3 et 4 du mécanisme plausible.....	150
Schéma II-46 : synthèse de sulfinate à partir d'iodoaryles, catalysée par le palladium	150
Schéma II-47 : différents rôles plausibles de l'anion fluorure.....	151
Schéma II-48 : mécanisme proposé pour le couplage Hiyama sulfonylant	153
Schéma II-49 : réaction de couplage Hiyama sulfonylant.....	154
Schéma II-50 : réaction de couplage de Buchwald-Hartwig sulfonylant.....	154
Schéma Conc-1 : copolymérisation du CO ₂ avec un organosilane	161
Schéma Conc-2 : synthèse du 3-butenolate d'alkyle	161

Schéma Conc-3 : réaction de Stille carboxylante.....	162
Schéma Conc-4 : synthèse de pyridylsulfones à partir du SO ₂	163
Schéma Conc-5 : synthèse des arylsulfones à partir du SO ₂	163
Schéma Conc-6 : réaction de couplage d'Hiyama sulfonylant	163
Schéma Conc-7 : synthèse des sulfonamides directement à partir des amines.....	164

Liste des tableaux

Tableau Intro-1 : nucléophilie des dérivés organométalliques de l'indène.....	8
Tableau Intro-2 : répartition des charges de Mulliken dans SiF ₄ , SiF ₅ ⁻ et SiF ₆ ²⁻	9
Tableau I-1 : carboxylation stœchiométrique d'aryl(triéthoxy)silanes.....	33
Tableau I-2 : variation des électrophiles pour le couplage catalytique du TBAT avec CO ₂	36
Tableau I-3 : réaction de couplage de 8 avec l'iodopropane et le CO ₂	38
Tableau I-4 : réactions de transmétallation entre PhSi(OMe) ₃ (1b) et (IPr)CuX.....	54
Tableau I-5 : énergie des liaisons Si–X.....	54
Tableau I-6 : valeurs moyennes des pK _a dans l'eau.....	55
Tableau I-7 : rendements (en %) de A obtenus par réaction entre un phénylsilane et (IPr)CuX	56
Tableau I-8 : comparaison des caractéristiques physico-chimiques des atomes F, Cl et O	56
Tableau I-9 : charge de Mulliken des groupements aromatiques de 1a , 1b et 1d	57
Tableau I-10 : bilan thermodynamique de la réaction de transmétallation entre un phénylsilane et un complexe (IPr)CuX.....	58
Tableau I-11 : résultat de transmétallation entre PhSi Y _n ¹ Y _{3-n} ² et 2c	64
Tableau I-12 : charge de Mulliken des groupements aromatiques	65
Tableau I-13 : rendements (en %) de transmétallation entre un phénylsilicate et (IPr)CuX	66
Tableau I-14 : variation des conditions opératoires de la réaction éq. 4	82
Tableau I-15 : variation du catalyseur de la réaction éq. 4	83
Tableau I-16: réaction de couplage C–C à partir d'aryl(trifluoro)silane, du CO ₂ et d'un électrophile (éq. 5)	85
Tableau II-1 : optimisation des conditions opératoires de la réaction du couplage de 1 , du SO ₂ et de l'iodométhyle en présence de TBAT.....	116
Tableau II-2 : synthèse de sulfones à partir du SO ₂ , de la 2-(triméthylsilyl)pyridine (1) et de différents électrophiles en présence du TBAT (éq. 4).....	117
Tableau II-3 : réaction du bromohexane et du SO ₂ avec différentes 2-(triméthylsilyl)pyridines en présence du TBAT (éq. 5).....	118
Tableau II-4 : Variation des conditions opératoires du couplage d'un phénylsilane avec le SO ₂ et l'iodoéthane en présence de fluorure	128
Tableau II-5 : réaction de 13 avec le SO ₂ , et un électrophile en présence d'une source de fluorures	133
Tableau II-6 : optimisation des conditions opératoires de la Hiyama sulfonylante.....	144
Tableau II-7 : bilan thermodynamique de la réaction de différents organosilanes avec un anion fluorure.....	152

Liste des figures

Figure Intro-1 : échelle d'électronégativité de certains métaux et métalloïdes	7
Figure Intro-2 : extension de la sphère de coordination du silicium.....	8
Figure Intro-3 : comparaison théorique des orbitales moléculaires frontières du CO ₂ , du CO et du SO ₂ ..	11
Figure Intro-4 : présentation de la partie I	12
Figure Intro-5 : présentation de la partie II.....	13
Figure I-1 : exemples de liaisons C–C dans l'industrie chimique	20
Figure I-2 : fonctionnalisation C–C du CO ₂	21
Figure I-3 : valeurs calculées des pK _a de quelques protons de molécule organiques dans le THF (B3LYP/6-311++G(2df,2p)/PCM, Radii=Bondi).....	28
Figure I-4 : surface d'énergie potentielle de la libération de l'anion aromatique à partir de l'organosilane et d'une source d'anions fluorures	30
Figure I-5 : a) interactions stériques des ligands NHC b) interactions orbitales des ligands NHC.....	46
Figure I-6 : liste des phénylsilanes employés dans cette étude.....	52
Figure I-7 : liste des complexes (IPr)CuX employés dans cette étude.....	52
Figure I-8 : stabilisation de l'isomère équatorial. La stabilisation maximale est atteinte lorsque les substituants les plus électronégatifs sont en position axiale.	60
Figure I-9 : ligands utilisés pour l'optimisation de la réaction.....	83
Figure I-10 : suivi RMN ¹ H a) spectre de PhSiF ₂ Me dans le CD ₃ CN b) ajout 1 eq. de C ₃ H ₇ I, 5 %mol de CuI et 1 eq. de mésitylène c) ajout du CO ₂ et chauffage 24 h à 80 °C	88
Figure II-1 : exemples de sulfones dans l'industrie chimique	95
Figure II-2 : diagramme orbitalaire du SO ₂	98
Figure II-3 : comparaison théorique des orbitales frontières du CO ₂ et du SO ₂	99
Figure II-4 : calculs DFT des énergies d'enthalpie libre en comparaison aux réactifs (0,0 kcal.mol ⁻¹) de la formation de l'adduit A-SO ₂	114
Figure II-5 : calcul de la thermodynamique de la réaction entre le SO ₂ , l'iodométhane et un organosilane en présence d'une source d'anions fluorures.....	119
Figure II-6 : surface d'énergie potentielle de la libération de l'anion aromatique à partir de l'organosilane	120
Figure II-7 : calcul de la formation de FSO ₂ ⁻ entre TMSF ₂ ⁻ et a) SO ₂ libre b) DABSO.....	121
Figure II-8 : a) spectre RMN ¹ H du 2-(triméthylsilyl)pyridine (1) dans le CD ₂ Cl ₂ . b) spectre RMN ¹ H après ajout d'un équivalent de TBAT. c) spectre RMN ¹ H du mélange après 24 h d'agitation à température ambiante.....	122
Figure II-9 : a) spectre RMN ¹ H du TBAT dans le CD ₂ Cl ₂ b) spectre RMN ¹ H après ajout de 1.1 équivalents de DABSO et agitation 30 min à TA	122
Figure II-10 : surface d'énergie potentielle de la réaction entre 1 ou 5 avec l'iodométhane et le SO ₂ en présence d'une source de fluorures ; les enthalpies libres sont données en kcal.mol ⁻¹ par rapport au mélange des réactifs (0,0)	124
Figure II-11 : représentation de la HO de a) TS4 b) TS5 . Si=SiMe ₃	125
Figure II-12 : mécanisme proposé pour la réaction de 1 avec le SO ₂ et un électrophile, en présence du TBAT	126
Figure II-13 : valeurs des pK _a de la pyridine dans le THF (B3LYP/6-311++G(2df,2p)/PCM, Radii=Bondi)	127

Figure II-14 : mécanisme de la synthèse des alkylphénylsulfones	130
Figure II-15 : exemples de sulfonamides dans l'industrie pharmaceutique.....	130
Figure II-16 : mécanisme de dégradation de l'acide sulfinique en présence de traces d'acide.....	131
Figure II-17 : insertion du SO ₂ dans la liaison N–Si de 13	132
Figure II-18 : ligands utilisés pour l'optimisation de la réaction d'Hiyama sulfonylante	145
Figure Conc-1 : bilan des réactions développées	160

Introduction générale

Introduction générale

Table des matières

1. Chimie verte et ses principes.....	4
2. Réactions de couplage : un défi pour la chimie verte.....	5
3. Les organosilanes : des nucléophiles de choix.....	7
4. Avantages de l'utilisation du CO ₂ et du SO ₂	9
4.1. CO ₂ et SO ₂ : deux briques élémentaires disponibles	9
4.2. Structures, propriétés et réactivités du CO ₂ et du SO ₂	10
5. Présentation du projet : nouvelles réactions de couplages des organosilanes pour la synthèse d'esters à partir du CO ₂ et de sulfones à partir du SO ₂	11
6. Références.....	14

1. Chimie verte et ses principes

Les problèmes environnementaux sont une menace mettant en péril l'équilibre de notre planète, la diversité de la faune et de la flore ainsi que la santé de tous les êtres vivants. Les facteurs majeurs sont le réchauffement climatique et la pollution des airs, du sol et des océans. Suite aux conséquences désastreuses provoquées par l'activité humaine, dès le début des années 1990, le concept de chimie verte ou de chimie durable commence à s'instaurer dans le développement de la chimie industrielle. Ce concept vise à réduire et à éliminer l'usage ou la génération de substances néfastes pour l'environnement, par la mise en place de nouveaux procédés plus respectueux de l'environnement. Les travaux de thèse, présentés ici, s'inscrivent dans cette thématique et visent à développer de nouvelles réactions plus respectueuses de l'environnement employant des réactifs abondants et peu chers. Conceptualisée en 1998 par deux chimistes américains, Paul Anastas et John C. Warner, la philosophie de la chimie verte s'articule en douze principes^[1] :

1. La prévention : développer des synthèses qui limitent la production de résidus et de déchets. Ainsi, l'investissement dans l'élimination et le traitement des déchets est limité et l'impact écologique est réduit.

2. L'économie d'atomes : les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation de fonctionnalités des réactifs dans les produits recherchés. Ainsi, les étapes et les problèmes de séparation et de purification seront limités.

3. Des réactifs faiblement ou non toxiques : la conception de synthèses doit, dans la mesure du possible, présenter le moins de risques possibles grâce à l'utilisation ainsi qu'à la production de substances faiblement ou non toxiques pour les êtres vivants et sans conséquences sur l'environnement. Les conditions douces de température et de pression sont aussi privilégiées.

4. La conception de produits chimiques moins toxiques : Les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité et en augmentant la sélectivité des réactifs utilisés. Cela entraîne des progrès dans les domaines de la formulation et de la vectorisation des principes actifs.

5. La recherche d'alternatives aux solvants polluants et aux auxiliaires de synthèse : dans la mesure du possible, l'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation, aditifs, etc.) est limitée à des substances inoffensives. Le meilleur exemple est le développement de réactions dans l'eau et le remplacement des chauffages thermiques par des micro-ondes.

6. Efficacité énergétique : les besoins énergétiques des procédés chimiques représentent la plus grande répercussion sur l'économie et l'environnement.^[2] La limitation des dépenses énergétiques (conditions de température et de pression ambiantes) ou l'utilisation de nouvelles sources d'énergie à faible teneur en carbone augmenterait l'efficacité énergétique et la durabilité des synthèses.

7. L'utilisation de ressources renouvelables : actuellement, la majorité des produits chimiques sont d'origine fossile. Remplacer ces ressources fossiles par des ressources renouvelable (tels que la biomasse et le CO₂) permet de limiter l'impact néfaste sur l'environnement.

8. La réduction du nombre de dérivés : dès que possible, la déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée.

9. Procédés catalytiques : les procédés catalytiques sélectifs permettent de minimiser les déchets et les risques quand ils remplacent des procédés stœchiométriques.

10. La biodégradabilité des produits : les produits doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier, dans des conditions naturelles ou forcées, en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation. Ainsi, leur persistance dans l'environnement est limitée.

11. Suivi des réactions chimiques : la mise au point des méthodologies d'analyses en temps réel permet de prévenir la pollution. Le suivi de la réaction permet, au travers de méthodologies analytiques, de surveiller l'apparition d'agents chimiques et biologiques toxiques et de quantifier leur teneur.

12. Minimisation des risques d'accidents chimiques : le développement d'une chimie fondamentalement plus sûre permet de prévenir les accidents, explosions, incendies et émissions de composés dangereux. Le choix du substrat doit tenir compte des risques engendrés par son utilisation.

Les travaux de thèse, présentés dans ce présent manuscrit ont été conçus et effectués dans l'optique d'une chimie verte et respectueuse de l'environnement. Nous nous sommes focalisés sur le développement de nouvelles réactions catalytiques plus sélectives, minimisant les étapes et les déchets, utilisant des réactifs peu ou moins toxiques (vérifiant principalement les principes 1, 2, 3, 6, 7, 8 et 9 de la chimie verte).

2. Réactions de couplage : un défi pour la chimie verte

Les réactions de couplage croisé, catalytiques ou pas, sont indiscutablement des voies performantes pour la création de nouvelles liaisons. Ces dernières sont formées habituellement, entre un groupement R¹ provenant d'un nucléophile organométallique et un groupement R² provenant d'un électrophile (Schéma Intro-1). La réaction a été développée avec divers partenaires nucléophiles et de nombreux systèmes catalytiques ont été mis au point.^[3] En 2010, cette stratégie a fait l'objet d'un prix Nobel accordé aux professeurs Heck, Negishi et Suzuki.

3. Les organosilanes : des nucléophiles de choix

Parmi tous les nucléophiles organométalliques/organométalloïdes disponibles, les organosilanes sont des nucléophiles de choix pour les réactions de couplages.^[11] Ils présentent un certain nombre d'avantages dont leur abondance, leur faible toxicité, leur manipulation facile et leur faible coût. En effet, de nombreux organosilanes sont commerciaux et peu coûteux du fait de l'abondance du silicium.

Les organosilanes présentent une nucléophilie moins importante que les autres nucléophiles, car la liaison Si–C est peu polarisée. Cette faible nucléophilie des organosilanes est souvent expliquée par une électronégativité de Pauling du silicium plus proche de celle du carbone que pour les autres métaux (Figure Intro-1). Cependant, cette échelle ne rationalise pas l'observation expérimentale que les organosilanes sont moins réactifs que les organostannanes,^[12] puisque l'électronégativité de Pauling prédit une liaison Si–C plus polaire que la liaison Sn–C. L'échelle des électronégativités d'Allen des composés organométalliques semblerait un peu plus adéquate pour expliquer cette faible nucléophilie.^[13]

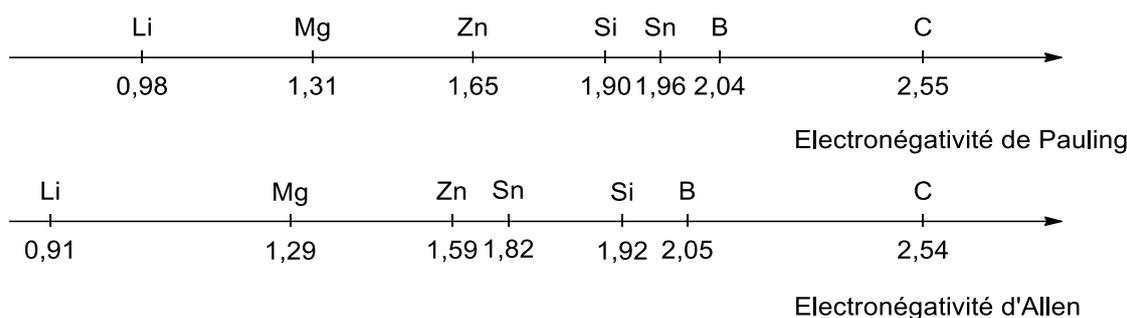
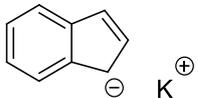
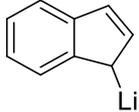
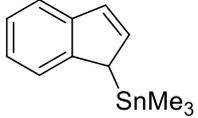
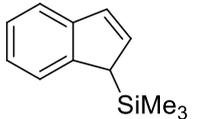


Figure Intro-1 : échelle d'électronégativité de certains métaux et métalloïdes

En 2015, l'équipe de Mayr a mené une étude cinétique de comparaison et de calcul de la nucléophilie des dérivés organométalliques d'indène (Tableau Intro-1).^[13b] Cette étude démontre que la nucléophilie du dérivé silylé de l'indène est 24,26 unités de nucléophilie plus faible que celle de l'anion vrai et 6,8 unités inférieure à celle du dérivé stanné (Tableau Intro-1, entrées 1-4,5). Cette différence de nucléophilie se traduit par un temps de demi-réaction, avec un même électrophile, 10^{10} fois plus long lors pour le dérivé silylé que pour le dérivé stanné. Bien que la quantification de la nucléophilie d'un composé organométallique ne dépende pas uniquement du métal mais aussi de ses substituants, la tendance générale reste vraie.

Tableau Intro-1 : nucléophilie des dérivés organométalliques de l'indène

Entrée	Nucléophile	Nucléophilie N	Temps de demi-réaction de leur réaction avec un électrophile E = -20 à 20 °C
1		24,16	1 ms
2		23,66	1 ms
3		18,1	7 s
4		6,68	2000 an
5		-0,10	10 ¹³ an

Une plus faible nucléophilie du réactif se traduit par une plus grande sélectivité (chimique et stéréochimique), une plus grande stabilité vis-à-vis de l'eau et de l'air ainsi qu'une plus grande tolérance vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels, mais parfois au détriment de la réactivité.^[14] L'utilisation de ce nucléophile doux peut, en effet, nécessiter une activation de la liaison C-Si ($\Delta G_{C-Si \text{ bond}} \approx 90 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[15] En plus d'être des nucléophiles, les organosilanes sont des acides de Lewis et peuvent ainsi subir réagir avec une base de Lewis (LB) essentiellement, des anions fluorures ou des anions alcoolates.^[13b, 16] La réaction d'un organosilane avec une base de Lewis permet l'extension de la coordination du silicium et la formation d'un organosilicate pentavalent ou hexavalent (Figure Intro-2).^[17]

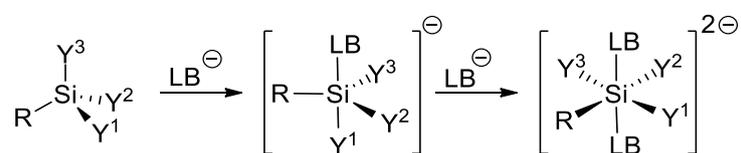


Figure Intro-2 : extension de la sphère de coordination du silicium

Ainsi, la densité électronique du centre silylé diminue avec l'augmentation de sa valence, entraînant une élongation et une augmentation de la polarisation de la liaison C-Si. A titre d'exemple, la charge de Mulliken du silicium passe de 1,214 dans SiF₄ à 2,028 dans SiF₅⁻ et à 2,294 dans SiF₆²⁻.^[18]

Tableau Intro-2 : répartition des charges de Mulliken dans SiF_4 , SiF_5^- et SiF_6^{2-}

	Charge portée par le silicium	Charge portée par le fluor	
		$\text{F}_{\text{équatorial}}$	F_{axial}
SiF_4	1,214	- 0.304	
SiF_5^-	2,028	- 0.399	- 0.415
SiF_6^{2-}	2,940	- 0.502	- 0.482

L'utilisation des organosilanes comme partenaires nucléophiles, permet donc une réaction plus sélective, employant des réactifs stables, abondants et peu toxiques, mais peut nécessiter une activation.

4. Avantages de l'utilisation du CO_2 et du SO_2

4.1. CO_2 et SO_2 : deux briques élémentaires disponibles

Chaque année, l'activité humaine cause l'émission de près de 30 Gt de dioxyde de carbone (CO_2) dans l'atmosphère.^[19] Une partie mineure est recyclée par les flux entre la lithosphère, l'hydrosphère, la biosphère et l'atmosphère. Ainsi, cette émission anthropique n'est pas entièrement régulée par la nature et contribue à l'accumulation de ce gaz à effet de serre dans l'atmosphère et dans les océans. Aujourd'hui, la concentration de 407,05 ppm de CO_2 dans l'atmosphère est la plus haute concentration jamais notée et est 45 % plus importante qu'au début de la révolution industrielle.^[20] Actuellement, la majorité des procédés industriels relargue des grandes quantités de ce gaz, qui est le produit final de toute combustion de matière organique d'origine fossile,^[21] avec une pureté suffisante pour permettre son utilisation. Les procédés industriels sont donc une source ponctuelle de CO_2 commercial.^[21] Ainsi, le CO_2 peut être utilisé comme matière première abondante, peu chère, renouvelable, écologique et peu toxique, mais surtout, comme alternative aux ressources fossiles.^[22]

L'accumulation du dioxyde de soufre (SO_2) dans l'atmosphère et dans les océans est aussi un problème écologique majeur. Les teneurs en SO_2 dans l'atmosphère ne permettent pas son utilisation mais des millions de tonnes de SO_2 sont produites annuellement,^[23] dont près de 98 % servent à la synthèse de l'acide sulfurique.^[24]

Le CO_2 représente donc le synthon idéal disponible de la fonction ester et le SO_2 celui de la fonction sulfone, où tous les atomes sont incorporés dans le produit, conformément aux principes 1, 2, 3 et 7 de la chimie verte.

4.2. Structures, propriétés et réactivités du CO₂ et du SO₂

Le dioxyde de carbone est un gaz incolore, inodore et non toxique. C'est une molécule triatomique linéaire comportant deux liaisons doubles de longueur 1,1615 Å et d'énergie 127 kcal.mol⁻¹^[25] polarisées avec une charge partielle positive sur le carbone et une charge partielle négative sur l'oxygène, mais un moment dipolaire global nul.^[26] La HO (l'orbitale la plus haute occupée) est développée sur les atomes d'oxygène tandis que la BV (l'orbitale la plus basse vacante) est développée sur l'atome de carbone.^[27] La forme des orbitales frontières et les charges partielles du CO₂ indiquent que le carbone est le centre électrophile et les oxygènes, les centres nucléophiles de cette molécule.

De même, le dioxyde de soufre est une molécule triatomique constituée de deux liaisons doubles de longueur 1,430 Å et d'énergie 122,9 kcal.mol⁻¹ polarisées avec une charge partielle positive sur le soufre et une charge partielle négative sur l'oxygène. Une géométrie coudée (OSO = 119°) a pour conséquence l'apparition d'un moment dipolaire global de 1,47 D. Les deux orbitales frontières, la HO et la BV sont développées sur l'atome de soufre du fait de la différence d'électronégativité entre le soufre et l'oxygène.^[28] La forme des orbitales frontières, équivalente à celle d'un carbène indique que le soufre est non seulement le centre électrophile mais également le centre nucléophile de cette molécule.^[29] Toutefois, diverses études ont montré que le caractère accepteur du SO₂ est plus développé que son caractère donneur.^[28, 30]

Malgré une certaine ressemblance de composition entre le dioxyde de carbone et le dioxyde de soufre, ces deux gaz diffèrent par plusieurs de leurs propriétés physico-chimiques. Les configurations électroniques du CO₂ et du SO₂ montrent donc que ces deux petites molécules ont une double capacité d'accepteur et de donneur. Cependant, dans le cas du CO₂, le carbone est le centre électrophile tandis que l'oxygène est le centre nucléophile. *A contrario*, ces deux caractères sont développés sur l'atome de soufre du SO₂, conférant à ce gaz un caractère carbénique proche de celui du CO.^[31]

Des modélisations théoriques des orbitales frontières montrent que le SO₂ est une molécule plus électrophile que le CO₂, du fait de sa BV plus basse en énergie, mais aussi plus nucléophile, du fait de sa HO plus haute en énergie (Figure Intro-3). Ainsi, la différence d'énergie entre les deux orbitales frontières du SO₂ est inférieure à celle du CO₂. Finalement, la comparaison des énergies des orbitales frontières entre le CO₂, le CO et le SO₂ laisse envisager une réactivité du CO intermédiaire entre celle du SO₂ et celle du CO₂.

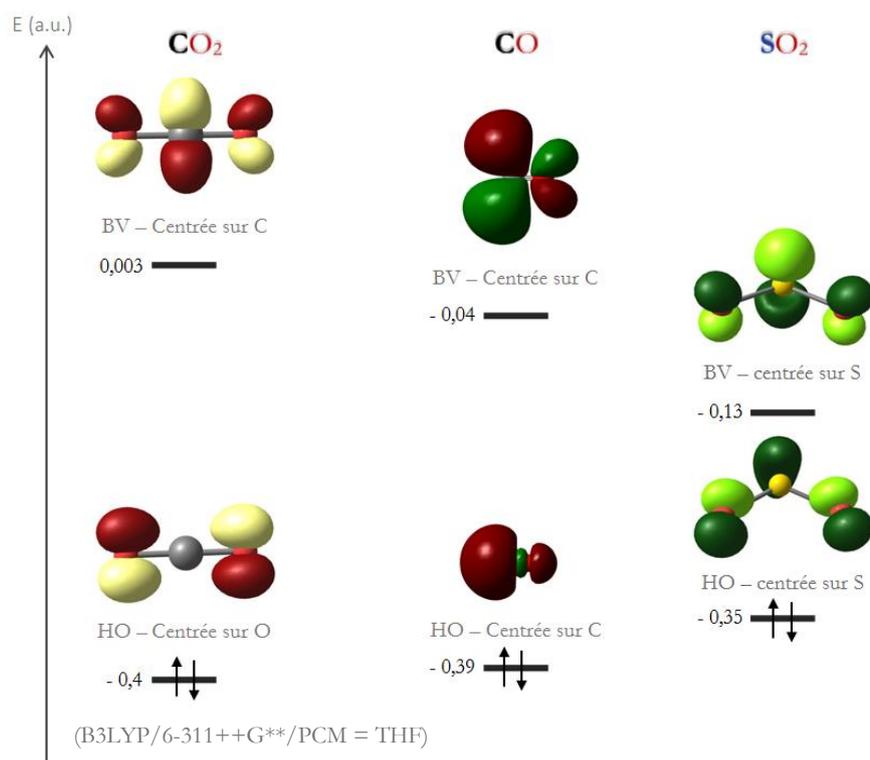


Figure Intro-3 : comparaison théorique des orbitales moléculaires frontières du CO_2 , du CO et du SO_2

5. Présentation du projet : nouvelles réactions de couplages des organosilanes pour la synthèse d'esters à partir du CO_2 et de sulfones à partir du SO_2

Si les couplages carbonylants des organosilanes à l'aide du monoxyde de carbone sont une réaction bien maîtrisée, notamment le couplage de Hiyama carbonylant,^[32] les réactions de couplages carboxylants des organosilanes avec le dioxyde de carbone présentent encore diverses limitations, notamment vis-à-vis de la nécessité de l'utilisation d'organosilanes préactivés spécifiques,^[33] et le couplage sulfonylant des organosilanes n'est pas encore décrit, à l'exception d'un exemple.^[34]

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons exploré l'insertion du CO_2 et du SO_2 entre un nucléophile silylé et un électrophile dans le but de synthétiser, en une étape, des fonctions chimiques. Cela permettrait l'accès direct, en une étape, aux esters à partir du CO_2 et aux sulfones à partir du SO_2 . Les réactions développées ont toujours été dans une optique de chimie verte, ainsi, dès que possible, les températures élevées, les catalyseurs et les additifs ont été évités.

La synthèse des esters implique un couplage C–C entre le groupement R^1 provenant de l'organosilane et le carbone du CO_2 . Les esters, comme la majorité des produits chimiques, sont actuellement issus des ressources pétrolières,^[35] leur synthèse à partir d'une source renouvelable est

donc intéressante. Les sulfones sont des produits très présents dans l'industrie pharmaceutique et leur synthèse actuelle repose sur l'utilisation de réactifs toxiques et génère également des déchets toxiques.^[36] Leur synthèse directement à partir du SO_2 permettrait surtout de limiter les déchets.

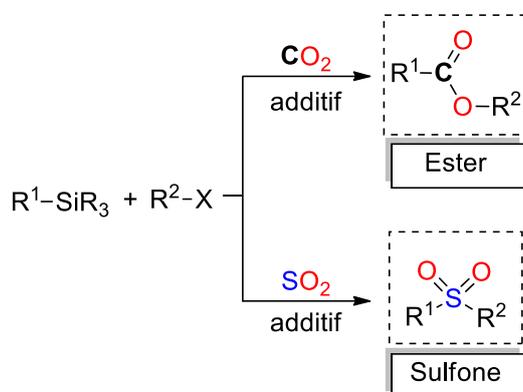


Schéma Intro-3 : nouvelles réactions de couplages des organosilanes pour la synthèse d'esters à partir du CO_2 et de sulfones à partir du SO_2

La partie I de ce manuscrit présente la synthèse catalytique d'esters à partir du CO_2 , d'un arylsilane et d'un électrophile par la formation d'une nouvelle liaison C–C et d'une nouvelle liaison C–O (Figure Intro-4). L'élaboration de cette réaction a nécessité l'approfondissement et la compréhension du mécanisme et notamment de l'étape de transmétallation entre l'arylsilane et le catalyseur $(\text{IPr})\text{CuF}$, jugée comme l'étape limitante de la réaction. Une étude expérimentale et théorique de cette étape sera détaillée dans le chapitre 2 de cette partie.

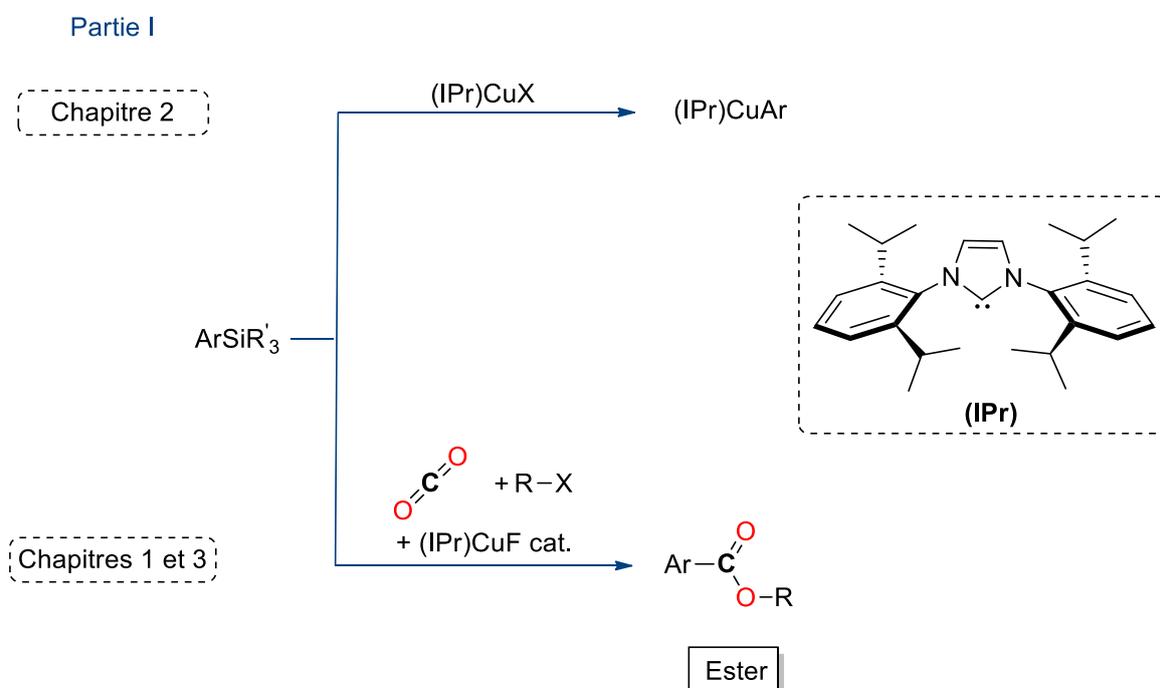


Figure Intro-4 : présentation de la partie I

La partie II de ce manuscrit relate les défis, la mise en place et la rationalisation de deux réactions de synthèse directe de sulfones à partir du SO₂, d'un organosilane et d'un électrophile (Figure Intro-5). La première réaction est la synthèse d'arylsulfones par couplage du SO₂ avec un arylsilane et un électrophile, catalysée par le SO₂. La deuxième réaction est la synthèse d'allylsulfones par le couplage sulfonyle de Hiyama, catalysée par un complexe de palladium.

Partie II

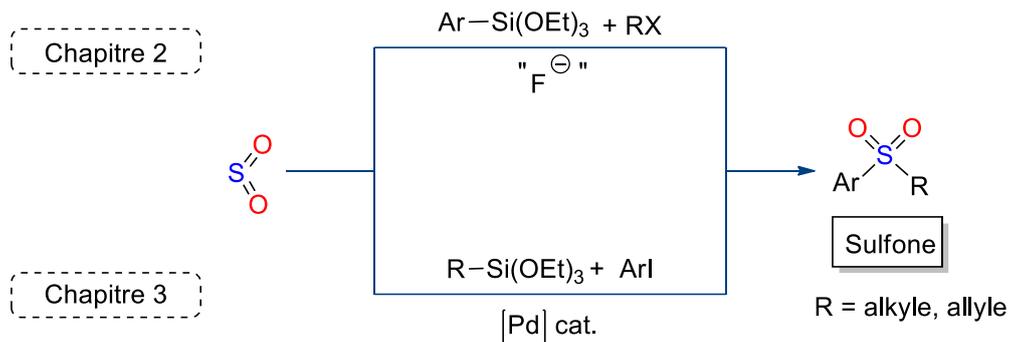


Figure Intro-5 : présentation de la partie II

6. Références

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warne in *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.
- [2] T. F., D. Qin, G.-K. Plattner, M. Tignor, S.K. Allen, J. Boschung, A. Nauels, Y. Xia, V. Bex and P.M. Midgley, *In Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*; Stocker, (Ed.; Cambridge University Press: Cambridge), United Kingdom and New York, NY, USA, **2013**.
- [3] M. Ghosh and J. K. Ray, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3731-3799.
- [4] a) N. Miyaura, S. L. Buchwald, K. Fugami, T. Hiyama, M. Kosugi, M. Miura, N. Miyaura, A. R. Muci, M. Nomura and E. Shirakawa, *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Springer Berlin Heidelberg, **2003**; b) H. Yang, X. Yang and W. Tang, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6143-6174.
- [5] a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; b) Z. Qureshi, C. Toker and M. Lautens, *Synthesis* **2017**, *49*, 1-16; c) E. J. Tollefson, L. E. Hanna and E. R. Jarvo, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2344-2353.
- [6] a) R. R. Ryan, G. J. Kubas, D. C. Moody and P. G. Eller in *Structure and bonding of transition metal-sulfur dioxide complexes*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1981**, pp. 47-100; b) A. H. Norbury and A. I. P. Sinha, *Q. Rev., Chem. Soc.* **1970**, *24*, 69-94; c) M. Aresta, C. F. Nobile, V. G. Albano, E. Forni and M. Manassero, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 636-637.
- [7] A. Schoenberg, I. Bartoletti and R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326.
- [8] a) C. R. Kinney and M. L. Mayhue, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 190-199; b) A. Polyzos, M. O'Brien, T. P. Petersen, I. R. Baxendale and S. V. Ley, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1190-1193; c) J. Wu, X. Yang, Z. He, X. Mao, T. A. Hatton and T. F. Jamison, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8416-8420; d) G. Zadel and E. Breitmaier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1035-1036; e) G. Zadel and E. Breitmaier, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1070-1071.
- [9] R. Pandya, T. Murashima, L. Tedeschi and A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8274-8276.
- [10] P. Zimmermann and C. Limberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4233-4242.
- [11] a) T. Komiyama, Y. Minami and T. Hiyama, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 631-651; b) H. F. Sore, W. R. J. D. Galloway and D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1845-1866; c) T. Hiyama in *Organosilicon Compounds in Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2007**, pp. 421-453.
- [12] Y. Nishihara in *A Historic Overview of the Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Ed. Y. Nishihara), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2013**, pp. 3-15.
- [13] a) L. C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9003-9014; b) F. Corral-Bautista, L. Klier, P. Knochel and H. Mayr, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12497-12500.
- [14] Y. Nakao and T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893-4901.
- [15] W. C. Steele, L. D. Nichols and F. G. A. Stone, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4441-4445.
- [16] a) A. Hosomi, A. Shirahata and H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3043-3046; b) M. Oishi in *Silicon(IV) Lewis Acids*, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2008**, pp. 355-393.
- [17] S. Rendler and M. Oestreich, *Synthesis* **2005**, *2005*, 1727-1747.
- [18] S. N. Tandura, M. G. Voronkov and N. V. Alekseev in *Molecular and electronic structure of penta- and hexacoordinate silicon compounds*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1986**, pp. 99-189.

- [19] a) P. Ciaï, C. Sabine, G. Bala, L. Bopp, V. Brovkin, J. Canadell, A. Chhabra, R. DeFries, J. Galloway, M. Heimann, C. Jones, C. Le Quéré, R. B. Myneni, S. Piao and P. Thornton in *Carbon and Other Biogeochemical Cycles*, (Eds.: T. F. Stocker, D. Qin, G.-K. Plattner, M. Tignor, S. K. Allen, J. Boschung, A. Nauels, Y. Xia, V. Bex and P. M. Midgley), Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, **2013**, pp. 465–570; b) M. Aresta, A. Dibenedetto and A. Angelini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1709-1742.
- [20] B. C. Howard, *National Geographic* **2014**.
- [21] M. Aresta and A. Dibenedetto, *Dalton Trans.* **2007**, 2975-2992.
- [22] a) Q. Liu, L. Wu, R. Jackstell and M. Beller, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933; b) C. Das Neves Gomes, O. Jacquet, C. Villiers, P. Thuéry, M. Ephritikhine and T. Cantat, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 187-190.
- [23] H. Müller in *Sulfur Dioxide, Vol.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2000**.
- [24] H. Müller in *Sulfur Dioxide, Vol.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2012**, pp. 73-117.
- [25] K. A. Hall and J. M. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10402-10411.
- [26] A. Paparo and J. Okuda, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *334*, 136-149.
- [27] M. Aresta and A. Angelini in *The Carbon Dioxide Molecule and the Effects of Its Interaction with Electrophiles and Nucleophiles*, (Ed. X.-B. Lu), Springer International Publishing, Cham, **2016**, pp. 1-38.
- [28] J. Li and A. Y. Rogachev, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 1987-2000.
- [29] H. Jochen, *J. Phys.: Condens. Matter* **1997**, *9*, 3647.
- [30] A. Amgoune and D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 859-871.
- [31] A. Wojcicki, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 344-352.
- [32] a) H. Yasuo and H. Tamejiri, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 2049-2052; b) Y. Hatanaka, S. Fukushima and T. Hiyama, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2113-2126.
- [33] M. Ohno, H. Tanaka, M. Komatsu and Y. Ohshiro, *Synlett* **1991**, *1991*, 919-920.
- [34] D. Zheng, R. Mao, Z. Li and J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 359-363.
- [35] C. Okkerse and H. van Bekkum, *Green Chem.* **1999**, *1*, 107-114.
- [36] a) N. Furukawa and H. Fujihara in *Hydrogen Bonding and Complexing Properties of R₂SO₂ and R₂SO*, John Wiley & Sons, Ltd, **2006**, pp. 541-581; b) J. Shorter in *Electronic Effects of the Sulfinyl and Sulfonyl Groups, Vol.* John Wiley & Sons, Ltd, **2006**, pp. 483-540

.

Partie I - Valorisation
du CO₂ par couplage
C–C avec des
organosilanes

Chapitre 1 : couplage C–C entre un organosilane et le CO₂, études préliminaires et preuve de concept

Table des matières

Chapitre 1 : Couplage C–C entre un organosilane et le CO ₂ , études préliminaires et preuve de concept	19
1.1. Introduction	20
1.2. Couplage C–C à partir du CO ₂	21
1.3. État de l'art sur les réactions de couplage des organosilanes avec le CO ₂	24
1.3.1. Couplage d'organosilanes avec le CO ₂ en présence d'ions fluorures	24
1.3.1.a. Couplage d'organosilanes aliphatiques avec le CO ₂ en présence d'une source d'ions fluorures	24
1.3.1.b. Couplage d'organosilanes insaturés avec le CO ₂ en présence d'ions fluorures	26
1.3.2. Couplage d'organosilanes avec le CO ₂ en présence d'un acide de Lewis	28
1.4. Réflexions et résultats préliminaires	28
1.5. Complexe Cu ^I –Aryle : un intermédiaire réactif pour le couplage d'arylsilanes avec le CO ₂	31
1.5.1. Réactivités établies des complexes aryle-cuivre(I) vis-à-vis des organosilanes et du CO ₂	31
1.5.2. Preuve de concept de la réactivité des complexes de cuivre comme intermédiaire adéquat pour le couplage d'arylsilanes avec le CO ₂	33
1.5.3. Couplage catalytique du CO ₂ avec un silane préactivé	35
1.5.3.a. Le TBAT : une réactivité adéquate pour son couplage catalytique avec le CO ₂	35
1.5.3.b. Recherche d'une alternative au TBAT	37
1.6. Conclusion et perspectives	38
1.7. Références	41

1.1. Introduction

La valorisation du CO₂ en produits à haute valeur ajoutée n'a pas pour but de réduire sa concentration atmosphérique. En effet, même dans le cas où l'intégralité des consommables chimiques serait synthétisés à partir du CO₂, seules 2 Gt des 3000 Gt accumulées dans l'atmosphère seraient utilisées.^[1] Cependant, la conversion du CO₂ en produits de la chimie fine permettrait l'utilisation d'une matière première abondante, peu chère, peu toxique et renouvelable. Sa valorisation en produits à haute valeur ajoutée permet, par ailleurs, d'accéder à un large panel de fonctions chimiques.^[2] Compte tenu de l'abondance des liaisons C–C (alcane, alcool, esters, cétones, etc.) dans les produits de la synthèse organique et de l'industrie chimique (industrie pharmaceutique, emballages, cosmétique, etc.)^[3] (Figure I-1), les couplages C–C sont une thématique très étudiée.^[4] Notre intérêt s'est donc spécifiquement porté sur l'utilisation du CO₂ comme agent carboxylant lors de la création d'une nouvelle liaison C–C.^[5]

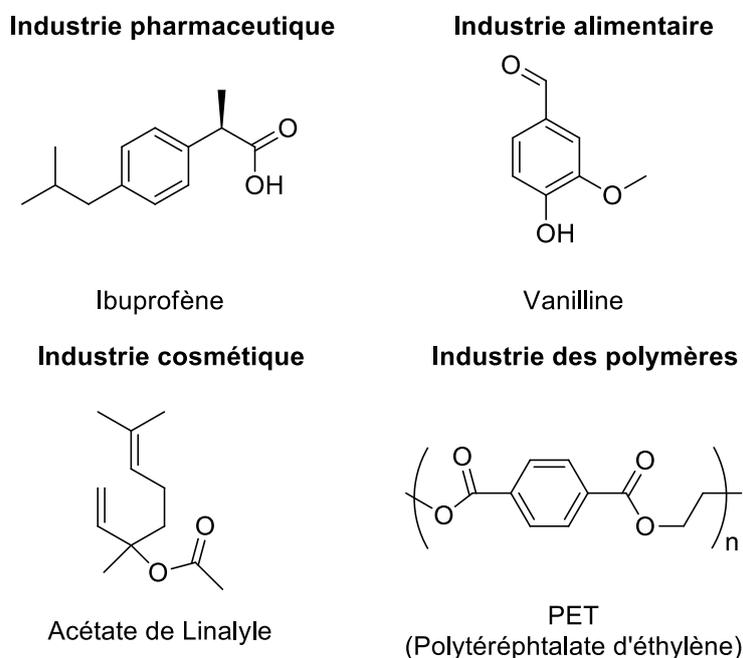
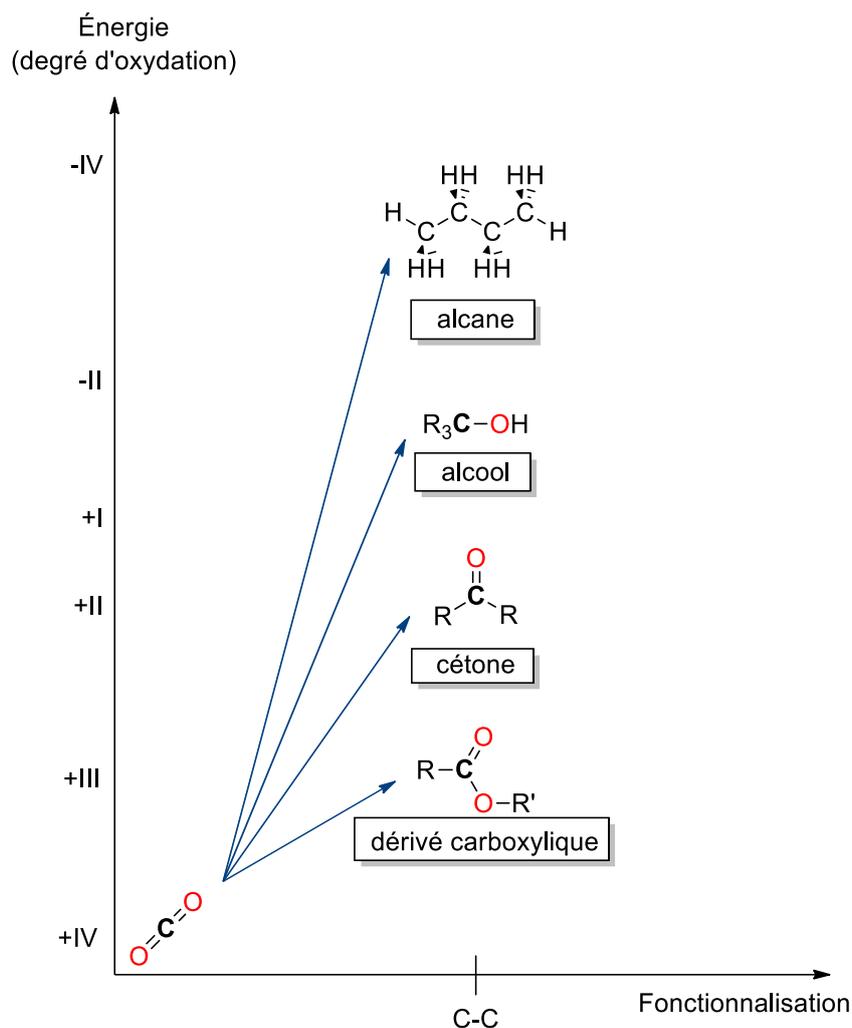


Figure I-1 : exemples de liaisons C–C dans l'industrie chimique

Selon le degré d'oxydation du carbone, le produit de valorisation du CO₂ par une fonctionnalisation C–C peut être un dérivé carboxylique, une cétone, un alcool ou un alcane (Figure I-2).

Figure I-2 : fonctionnalisation C–C du CO₂

1.2. Couplage C–C à partir du CO₂

Le CO₂ est une molécule inerte d'un point de vue thermodynamique et cinétique cependant, elle n'est pas complètement dénuée de réactivité. Cette petite molécule possède un carbone électrophile et peut ainsi réagir avec un nucléophile pour former un anion carboxylate.

Le seul exemple de l'utilisation industrielle du CO₂ pour une formation d'une nouvelle liaison C–C est la synthèse de Kolbe-Schmitt. Ce procédé, connu depuis 1860, permet la synthèse de l'acide salicylique par carboxylation du phénol sous une pression de 100 bar de CO₂ à 125 °C, en présence d'une base (Schéma I-1).^[6] Cette réaction génère annuellement près de 60 000 tonnes d'acide salicylique.

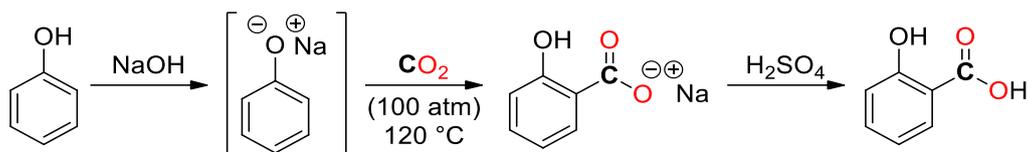
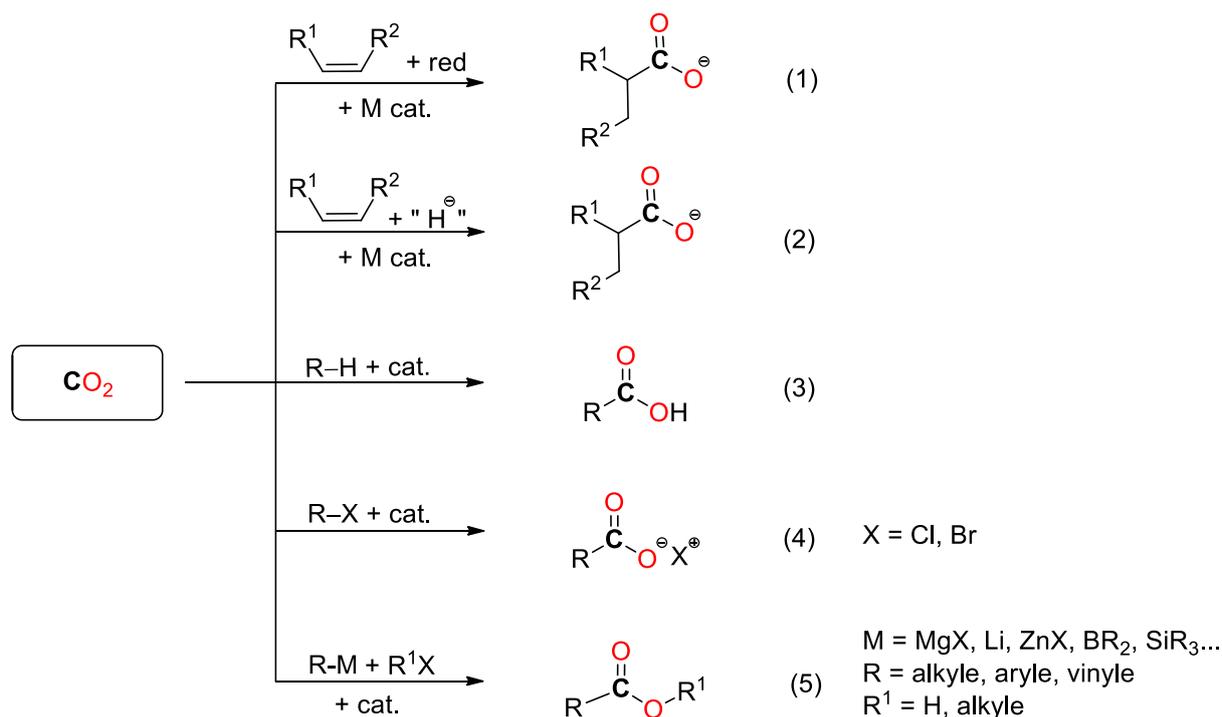


Schéma I-1 : réaction de Kolbe-Schmitt

A l'échelle de la recherche académique, les couplages C-C, par insertion d'une molécule de CO₂, pour la synthèse de dérivés carboxyliques sont une thématique largement étudiée (Schéma I-2).^[7]

Schéma I-2 : couplages C-C à partir du CO₂

Différents types de nucléophiles ont une réactivité adéquate pour réagir avec le CO₂. Tout d'abord, le CO₂ peut réagir avec des nucléophiles insaturés (alcènes, alcynes, systèmes conjugués, etc.) pour y greffer une fonction acide (Schéma I-2, éq. 1).^[8] A cette fin, un catalyseur métallique est nécessaire. La difficulté de ses réactions réside dans la décooordination du carboxylate du centre métallique et la régénération du catalyseur. Pour cela, une quantité stœchiométrique d'une espèce oxophile réductrice (Red = ZnR₂, AlR₃, etc.) peut être rajoutée.^[9] En présence d'un donneur d'hydrure, l'hydrocarboxylation permet de réduire une insaturation et de former un dérivé carboxylique (Schéma I-2, éq. 2).^[10] Dans le cas de l'utilisation du dihydrogène, le CO₂ peut être réduit en CO, avec l'aide d'un catalyseur convenable (Schéma I-3). Ainsi, une stratégie d'activation du CO₂ est sa réduction *in situ* en CO. Etant plus réactif, le CO suivra ensuite un chemin réactionnel pour former des acides carboxyliques.^[11]

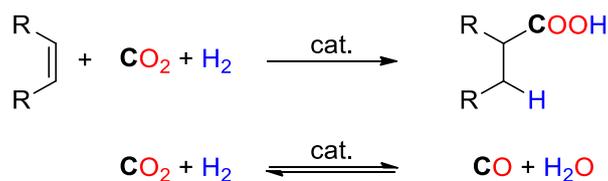
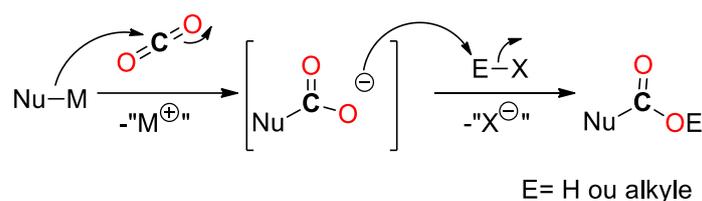


Schéma I-3 : équilibre du gaz à l'eau

Avec des catalyseurs organométalliques appropriés, l'activation des liaisons C–H d'hétérocycles aromatiques^[12] ou d'alcynes^[13] permet l'insertion du CO₂ et la formation d'acides carboxyliques, sans réduction de l'insaturation (Schéma I-2, éq. 3). Certains halogénures d'aryles peuvent, par addition oxydante sur un centre métallique, générer un composé [M]–aryle, capable d'incorporer le CO₂ (Schéma I-2, éq. 4).^[9a]

Finalement, le CO₂ peut aussi réagir successivement avec une espèce nucléophile organométallique et une espèce électrophile (Schéma I-2, éq. 5). L'addition du nucléophile organométallique sur le CO₂ génère le carboxylate qui dans une deuxième étape réagit avec un électrophile pour produire un acide carboxylique (R¹ = H) ou un ester (R¹ = alkyle) (Schéma I-4).^[14] Selon la force du nucléophile, un catalyseur métallique peut être nécessaire.

Schéma I-4 : insertion du CO₂ entre un nucléophile et un électrophile

La réactivité du CO₂ vis-à-vis des nucléophiles forts tels que les organomagnésiens ou les organolithiens a été abondamment explorée.^[15] Cependant, ces réactifs nécessitent des conditions strictement inertes et sont peu tolérants vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels. Dans le but de dépasser ces limites, des nucléophiles plus doux, tels que les organoboranes,^[16] les organostannanes^[17] ou les organozinciques^[18] ont été employés et leur couplage avec le CO₂ a permis la synthèse d'acides carboxyliques, avec une bonne tolérance aux groupements fonctionnels (alcène, alcool, éther, ester, halogène, nitrile, nitroso...). L'utilisation de ces nucléophiles nécessite un catalyseur métallique. La réaction de couplage direct entre les nucléophiles évoqués et l'électrophile étant plus compétitive, la réaction de synthèse des esters, en une étape, à partir du CO₂ reste peu réalisée (Schéma I-5).

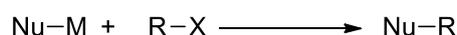


Schéma I-5 : couplage direct observé lors de la présence d'un nucléophile et d'un électrophile dans le milieu réactionnel

Sur l'ensemble des nucléophiles organométalliques/organométalloïde carbonés, les organosilanes sont les moins toxiques, les plus stables et les plus faciles à synthétiser et à utiliser (Introduction générale, P.7). La faible différence d'électronégativité entre le silicium et le carbone induit une liaison C–Si faiblement polarisée et par conséquent, une plus faible nucléophilie.^[19] Ainsi, l'utilisation des organosilanes est compatible avec la présence de l'électrophile dans le milieu ainsi qu'avec la présence de groupements fonctionnels. Les couplages d'organosilanes exigent cependant, souvent une activation externe, afin d'accroître la polarisation de la liaison C–Si.^[20] Ainsi, le couplage d'un organosilane avec le CO₂ nécessite l'activation soit du CO₂, soit de l'organosilane, étant donné l'inertie relative de ces deux réactifs.

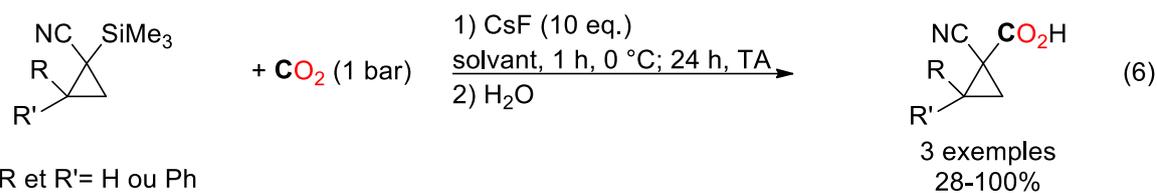
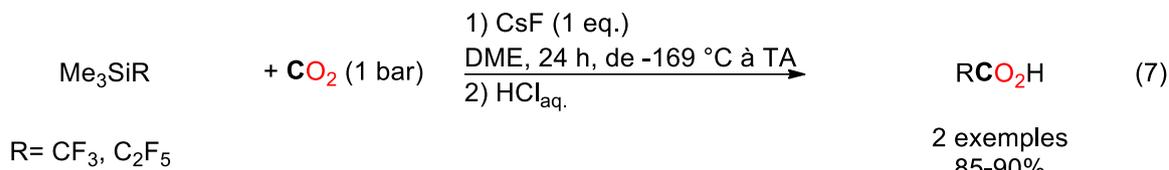
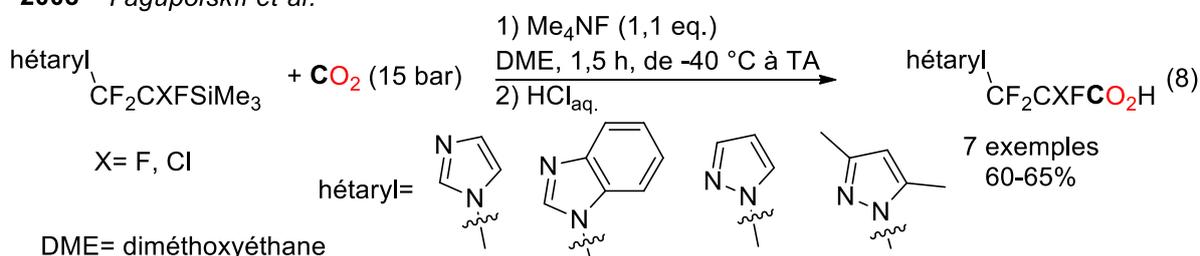
La littérature présente divers exemples d'accès aux dérivés d'acides carboxyliques à partir du CO₂ et d'organosilanes. Pour ces réactions, deux modes d'activations sont rapportés : d'une part, l'activation de l'organosilane par un anion fluorure, d'autre part, l'activation du CO₂ par un acide de Lewis.

1.3. État de l'art sur les réactions de couplage des organosilanes avec le CO₂

1.3.1. Couplage d'organosilanes avec le CO₂ en présence d'ions fluorures

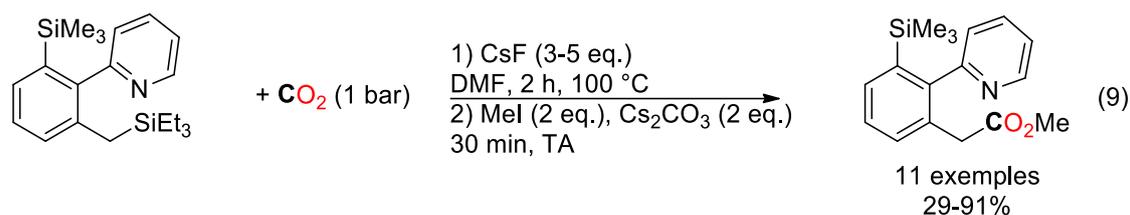
1.3.1.a. Couplage d'organosilanes aliphatiques avec le CO₂ en présence d'une source d'ions fluorures

Diverses réactions de synthèse d'acides carboxyliques aliphatiques à partir d'alkylsilanes et du CO₂ en présence d'une source d'anions fluorures sont décrites dans la littérature. Le premier exemple, datant de 1991, est la synthèse d'acides cyanocyclopropanoïques par couplage du CO₂ avec des cyclopropanes silylés activés par des anions fluorures (Schéma I-6, éq. 6).^[21] Cette réaction a été possible grâce au rôle activateur du groupement nitrile. En effet, étant électroattracteur par effet inducteur, le nitrile stabilise la charge négative sur le cyclopropane. Un autre exemple de couplage de chaîne alkyle préactivée avec le CO₂ en présence d'anions fluorures est la synthèse d'acides carboxyliques à partir du CO₂ et des perfluoro(triméthyl)silanes. Ces nucléophiles ont pu être utilisés à deux reprises : le premier exemple date de 2002 et décrit la synthèse d'acide trifluoroacétique et d'acide pentafluoropropionique, avec des rendements quantitatifs, à partir des perfluoro(triméthyl)silanes correspondants et du CO₂ (Schéma I-6, éq. 7)^[22] ; le deuxième, développé quelques années plus tard par l'équipe de Yagupolskii est le couplage du 2-(hétéroaryl)tétrafluoroéthyl(triméthyl)silane et du 2-(hétéroaryl)-1-chlorotrifluoroéthyl(triméthyl)silane avec le CO₂ (15 bar) et la synthèse des deux acides carboxyliques correspondants (Schéma I-6, éq. 8).^[23] Malgré ces quelques exemples prometteurs, ce type de réaction est encore peu exploré.

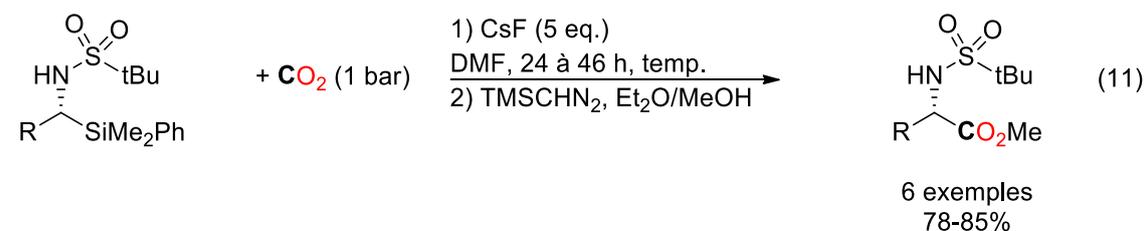
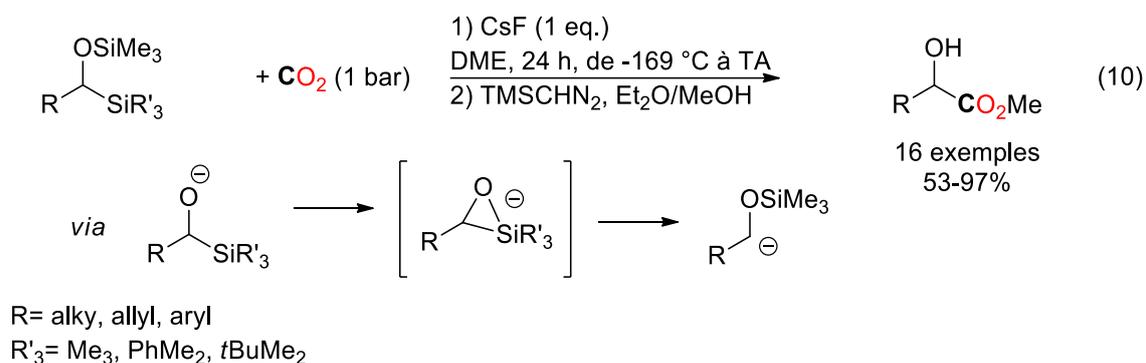
1991 - Ohshiro et al.**2002 - Shreeve et al.****2008 - Yagupolskii et al.**Schéma I-6 : état de l'art sur la carboxylation d'alkylsilanes par le CO₂ (jusqu'à 2008)

Plus récemment, l'équipe de Sato a développé trois réactions de couplage de carbones sp³ provenant d'organosilanes avec le CO₂ pour la synthèse de carboxylates, par activation de la liaison C–Si par des anions fluorures. Sa stratégie est différente des exemples précédents et emploie des alkylsilanes portant un groupement activateur en position α qui facilite la rupture de la liaison C–Si. Tout d'abord, en 2012, cette équipe a mis au point la réaction de couplage du benzyl(triéthyl)silane avec le CO₂ en présence d'une source de fluorures (CsF) (Schéma I-7, éq. 9).^[24] En 2014, elle a montré que divers α-siloxysilanes subissent une carboxylation par CO₂ *via* un réarrangement de Brook (Schéma I-7, éq. 10).^[25] Seize esters ont donc été synthétisés avec des rendements atteignant 97 %. L'étape clé de cette réaction est la formation d'un anion vrai en α du siloxane, capable de réagir avec le CO₂ électrophile. Dans la même année, sur le même principe d'utilisation des alkylsilanes activés en α, la même équipe a finalement mis au point la carboxylation d'α-N-sulfonamidesilanes chiraux par conservation de la stéréochimie, permettant d'obtenir des amino acides dans des rendements variant de 78 à 85 % (Schéma I-7, éq. 11).^[26]

2012 - Sato et al.



2014 - Sato et al.

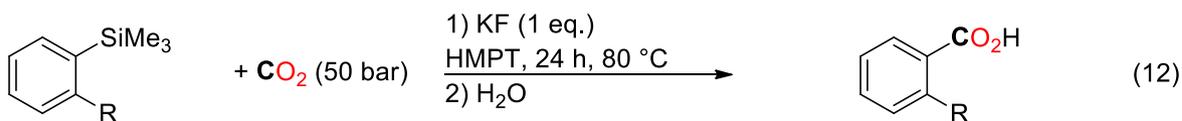
Schéma I-7 : état de l'art sur la carboxylation d'alkylsilanes par le CO₂ (depuis 2012)1.3.1.b. Couplage d'organosilanes insaturés avec le CO₂ en présence d'ions fluorures

Dans la littérature, quelques transformations d'organosilanes insaturés en acides carboxyliques ou en esters, suite à leur réaction avec CO₂ sont rapportées. Mais tout comme le cas des alkylsilanes, les réactions ne sont favorables que dans le cas d'une force motrice externe ou de réactifs spécifiques préactivés. De façon surprenante, le seul exemple de carboxylation de simples arylsilanes par le CO₂ date de 1985, quand Effenberger et Spiegler ont rapporté que le 2-nitro et le 2-chloro(triméthyl)silane forment 76 % du dérivé d'acide benzoïque correspondant, lors de leur réaction, à 80 °C, sous une pression de 50 bar de CO₂ et en présence d'un équivalent de fluorure (KF ou CsF) (Schéma I-8, éq. 12).^[27]

En 2013, l'équipe de Kondo a développé la carboxylation des alcynes silylés dans des conditions douces et les acides carboxyliques correspondants ont été obtenus, en 3 h à température ambiante, avec des rendements atteignant 98 % (Schéma I-8, éq. 13). Cet exemple est le premier à profiter de la tolérance des organosilanes aux groupements fonctionnels et démontre une compatibilité avec une fonction éther, ester, alcool, halogénure, nitrile ou encore nitroso sur le groupement aromatique.^[28] Deux ans plus tard, le groupe de Yamada a combiné l'activation de l'addition d'un anion fluorure avec un catalyseur d'argent pour synthétiser des lactones à partir de

dérivés de triméthyl(2-méthylènebut-3-ynyl)silane (Schéma I-8, éq. 14).^[29] Suite à la carboxylation de l'allylsilane, une cyclisation sur la triple liaison permet d'obtenir la furanone ou la pyrone. Finalement, la réaction qui a précédé ces travaux de thèse est la réaction mise au point au laboratoire d'accueil, par Dr. Xavier Frogneux, de synthèses d'esters picoliniques en une étape à partir des 2-(triméthylsilyl)pyridine, du CO₂ et d'un électrophile en présence d'un équivalent du TBAT comme la source d'anions fluorures (Schéma I-8, éq. 15).^[30]

1985 - Spiegler et al.

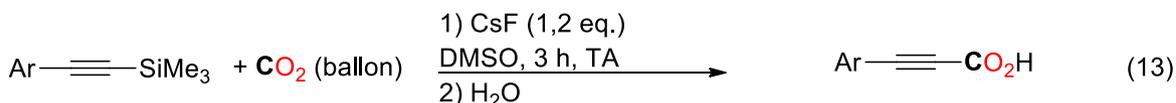


R= Cl, NO₂

HMPT= hexaméthyl phosphorotriamide

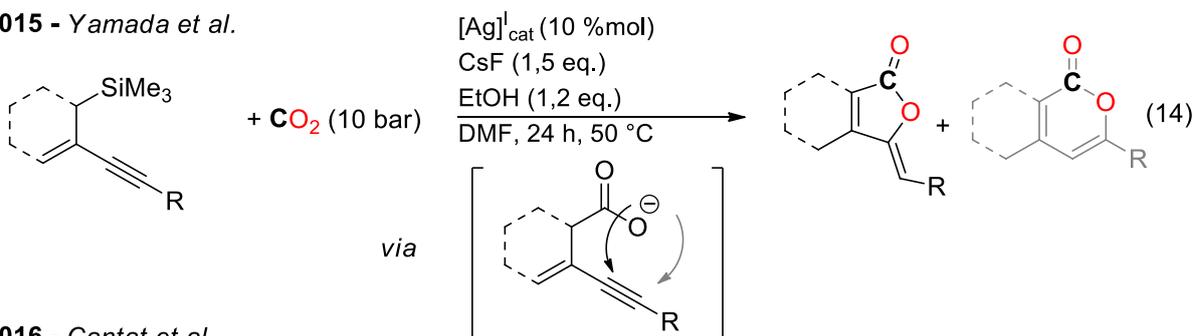
2 exemples
72-76%

2013 - Kondo et al.

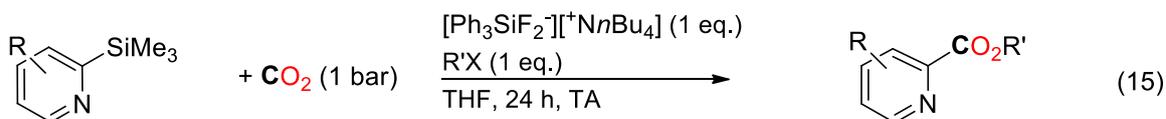


16 exemples
52-98%

2015 - Yamada et al.



2016 - Cantat et al.



X= I, Br, Cl

R= alkyle, allyle, benzyle

18 exemples
52-98%

Schéma I-8 : état de l'art sur la carboxylation d'organosilanes insaturés par le CO₂

La comparaison des pK_a des aromatiques permet de quantifier la force de leur liaison avec le groupement silylé. A titre d'exemple, le pK_a du benzène (44,7) est bien plus élevé que celui du nitrobenzène (36,2), de la pyridine (41,0) ou du benzyle utilisé par l'équipe de Sato (30,0)

(Figure I-3). Ainsi, le couplage des simples phénylsilanes est un défi supplémentaire du fait d'une liaison Si–Ph plus difficile à activer.

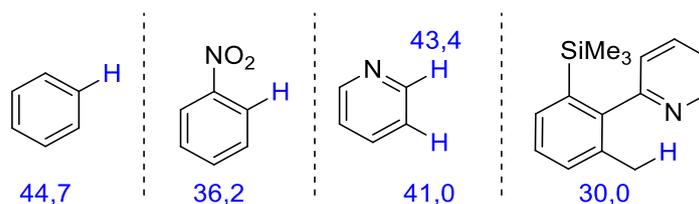
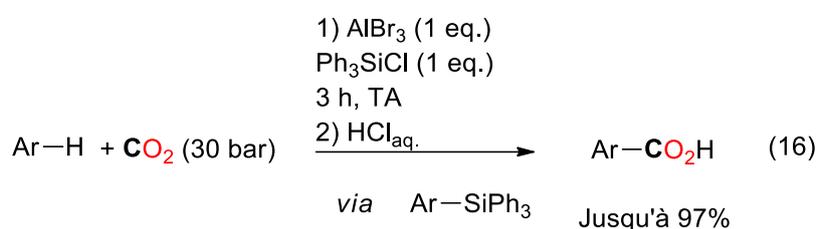


Figure I-3 : valeurs calculées des pK_a de quelques protons de molécule organiques dans le THF (B3LYP/6-311++G(2df,2p)/PCM, Radii=Bondi)

1.3.2. Couplage d'organosilanes avec le CO₂ en présence d'un acide de Lewis

Il a déjà été établi que des aromatiques peuvent être carboxylés par le CO₂ avec l'aide d'un acide de Lewis.^[31] En effet, le CO₂ appauvri par la coordination d'un acide de Lewis, substitue le centre aromatique suivant un mécanisme de substitution électrophile aromatique (SEAr). Les rendements demeurent cependant faibles. L'équipe de Hattori a suggéré l'utilisation d'un additif silylé pour promouvoir la réaction de carboxylation d'aryles et d'hétéroaryles avec le CO₂ via un intermédiaire silylé augmentant ainsi les rendements (Schéma I-9, éq. 16).^[32] Cette stratégie connaît cependant des limitations puisqu'elle nécessite des pressions élevées de CO₂ et par conséquent, un matériel adéquat (un système d'autoclave) et s'est avérée peu sélective produisant ainsi plusieurs produits de couplage pour les aromatiques asymétriques.



Ar = aryle et (hétéro)aryle

Schéma I-9 : carboxylation d'organosilanes par le CO₂ en présence d'un acide de Lewis

1.4. Réflexions et résultats préliminaires

Les réactions de valorisation du CO₂ utilisant les organosilanes décrites dans la littérature sont donc souvent restreintes à l'utilisation de réactifs silylés préactivés très spécifiques ou nécessite une pression de CO₂ élevée. Ces travaux de thèse ont porté sur la recherche d'une synthèse d'alkyles benzoates, en une étape, par carboxylation de simples arylsilanes, dans des conditions douces (une faible température et 1 bar de CO₂). Les organosilanes présentent, à cet égard, plusieurs avantages (Introduction générale, P.7) mais leur utilisation est un défi. En effet, leur faible nucléophilie permet la présence d'un électrophile dans le milieu mais exige une activation supplémentaire, soit par des anions fluorures soit par des anions alcoolates.^[33] Nous souhaitons donc mettre en place la

formation d'une liaison C–C à partir du CO₂ où l'atome de carbone se lierait à un groupement aryle provenant d'un arylsilane et l'atome d'oxygène se fixerait à un groupement alkyle provenant d'un halogénoalcane électrophile, formant ainsi un ester (Schéma I-10, éq. 17).

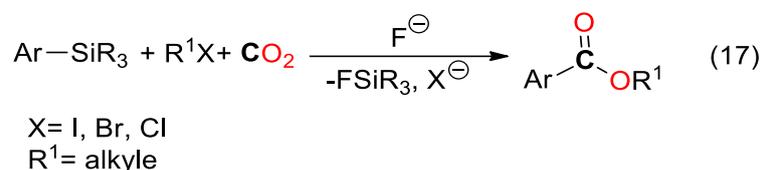


Schéma I-10 : synthèse d'esters à partir du CO₂, d'un électrophile et d'un nucléophile

L'activation d'un organosilane tétracoordiné par un anion fluorure et la formation de l'organosilicate pentavalent comme intermédiaire réactif pour l'insertion du CO₂ a largement été explorée au laboratoire. Elle a montré son efficacité dans le cas de la réaction de synthèse des esters picoliniques à partir de la 2-(triméthylsilyl)pyridine, du CO₂ et d'un électrophile (Schéma I-11).^[30] La réaction de couplage entre le (triméthyl)phénylsilane (**1**), le CO₂ et le 1-iodopropane, dans les mêmes conditions que pour la 2-(triméthylsilyl)pyridine, ne montre cependant, aucune trace du benzoate d'alkyle (**3**).

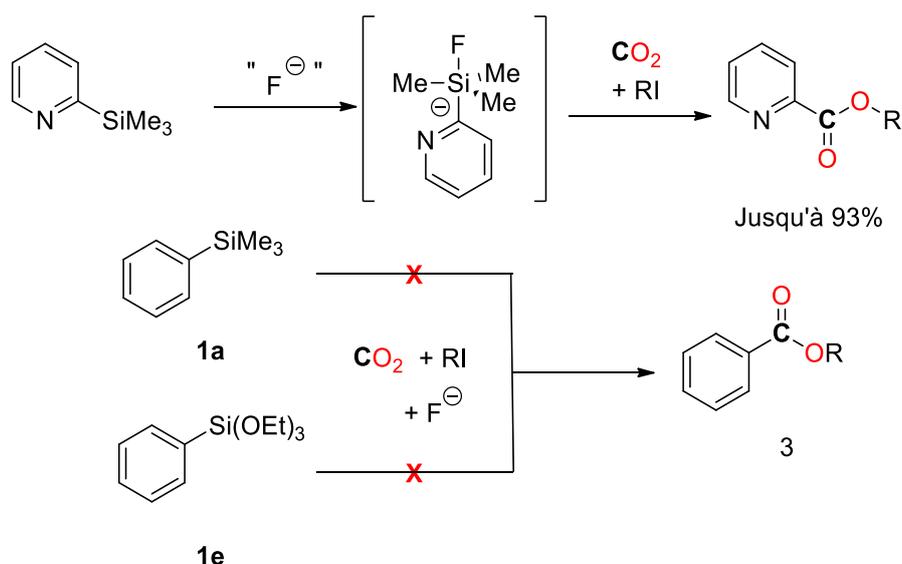
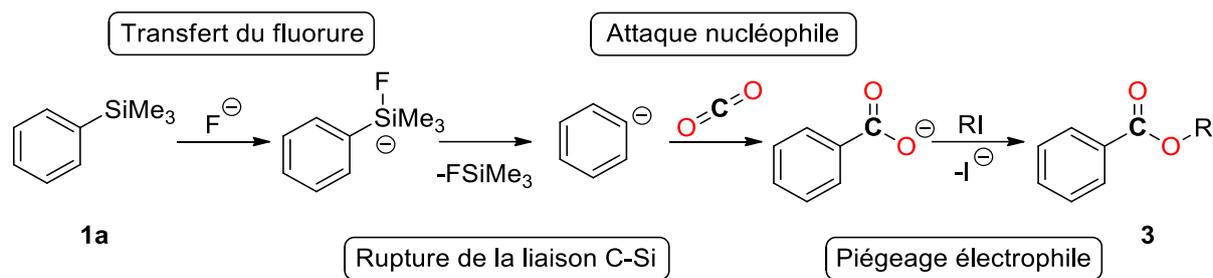


Schéma I-11 : premiers essais du couplage de **1** et de **2** avec le CO₂

Afin de comprendre les raisons de cette absence de réactivité, l'étape limitante du chemin réactionnel proposé doit être identifiée. La réaction de couplage du (triméthyl)phénylsilane (**1a**) avec le CO₂ et le 1-iodopropane en présence d'une source de fluorures pourrait procéder selon le Schéma I-12. Tout d'abord, l'addition nucléophile de l'anion fluorure sur le silicium permet la formation de l'organosilicate pentavalent activé, qui libèrera l'anion aromatique. Ce dernier réagit ensuite le CO₂ formant ainsi, le carboxylate qui, à son tour, réagit avec l'électrophile pour générer le benzoate d'alkyle **3**.

Schéma I-12 : chemin réactionnel proposé de la réaction de **1a** avec le CO₂ et un iodoalcane

Dans le but d'identifier l'étape limitante du chemin réactionnel proposé, des calculs mécanistiques ont été menés. La première étape, à savoir le transfert de l'anion fluorure de SiMe₃F₂⁻ (mimant la réactivité de Ph₃SiF₂⁻ utilisé expérimentalement) à **1a**, exige d'atteindre un premier état de transition (**TS**₁) à 23,8 kcal.mol⁻¹, pouvant représenter une barrière difficilement franchissable. Afin de réduire cet écart énergétique, **1a** est remplacé par le (triéthoxy)phénylsilane (**1e**) dont les groupements éthoxys appauvrissent le centre silylé, facilitant ainsi l'addition nucléophile de l'anion fluorure. Cependant, bien que l'énergie du **TS**₁ diminue jusqu'à 9,26 kcal.mol⁻¹ par rapport aux réactifs, expérimentalement, aucune trace de **3** n'est observée lorsque **1a** est remplacé par **1e** (Schéma I-11).

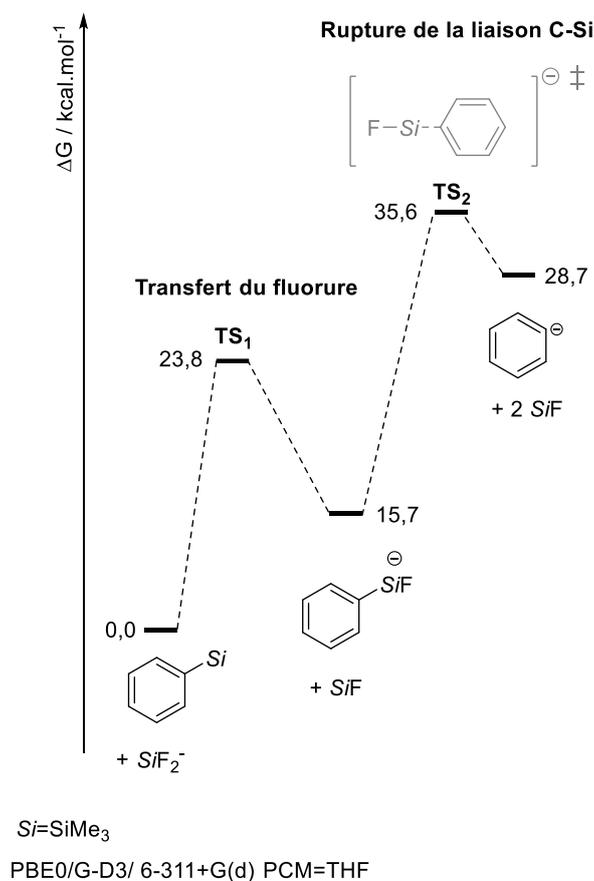


Figure I-4 : surface d'énergie potentielle de la libération de l'anion aromatique à partir de l'organosilane et d'une source d'anions fluorures

Ceci s'explique puisque l'étape limitante n'est plus la formation du silane pentavalent mais la formation, très exigeante en énergie, de l'anion aromatique passant par un état de transition à 35.6 kcal.mol⁻¹ (**TS**₂) (Figure I-4). Afin de réduire cette barrière énergétique, un intermédiaire, facilement accessible, dont la réactivité est relativement similaire à celle de l'anion aromatique libre doit être envisagé.

Les complexes de cuivre, dont l'utilisation pour l'activation de nucléophiles doux (organoboranes ou organosilanes)^[34] a déjà été étudiée, semblent disposer des caractéristiques nécessaires. Par ailleurs, leur réactivité vis-à-vis du CO₂ a permis la mise en place de réactions catalytiques de carboxylation d'organoboranes.^[16c]

1.5. Complexe Cu^I–Aryle : un intermédiaire réactif pour le couplage d'arylsilanes avec le CO₂

1.5.1. Réactivités établies des complexes aryle-cuivre(I) vis-à-vis des organosilanes et du CO₂

Deux articles datant de 2008, nous ont orienté vers l'utilisation d'un complexe de cuivre(I) portant dans sa sphère de coordination un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) : (IPr)CuX (1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène cuivre(I)). Tout d'abord, l'équipe de Ball a développé le couplage du (triéthoxy)phénylsilane (**1e**) avec le bromure d'allyle en présence d'une quantité stœchiométrique du complexe (IPr)CuF (Schéma I-13, éq. 18).^[34] L'étape clé de ce couplage est la formation du complexe (IPr)CuPh (**A**) par transmétallation de **1e** avec (IPr)CuF. Parallèlement à ces travaux, l'équipe de Hou développa la synthèse d'acide benzoïque à partir de l'ester phénylboronique et du CO₂, catalysée par (IPr)CuCl (Schéma I-13, éq. 19).^[16c]

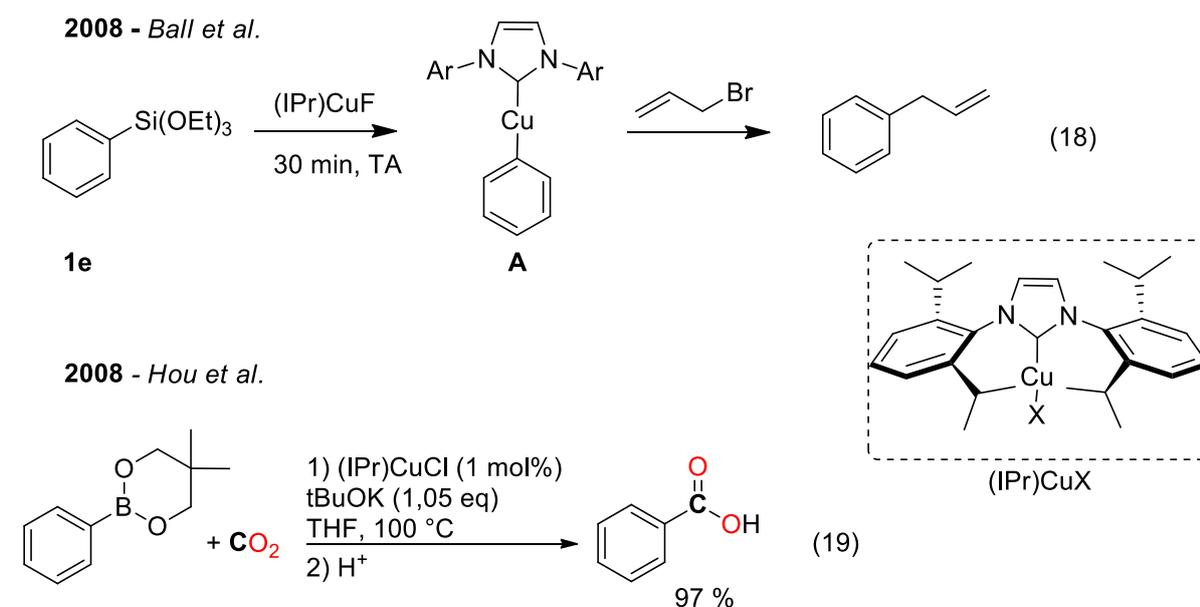


Schéma I-13 : réactivité rapportée de (IPr)CuX

L'équipe de Hou suggère que le mécanisme de la carboxylation catalytique des esters boroniques débute par une activation du nucléophile par une base forte telle que KO^tBu *via* la formation du boronate. Ce dernier réagit avec (IPr)CuO^tBu, l'espèce catalytiquement active, formée à partir de (IPr)CuCl et de KO^tBu, pour générer le complexe de transmétallation (IPr)CuPh (**A**). Celui-ci insère, le CO₂ et forme le complexe carboxylate de cuivre (**B**). Le carboxylate se décoordine alors du centre métallique sous sa forme de sel de potassium. Un traitement acide permet ensuite de récupérer l'acide benzoïque.

En 2010, une étude mécanistique a permis de confirmer ce mécanisme et de conclure que l'insertion du CO₂, par interaction d'une de ses orbitales π* avec l'orbitale σ Cu–Ph, est l'étape cinétiquement déterminante de cette réaction.^[35]

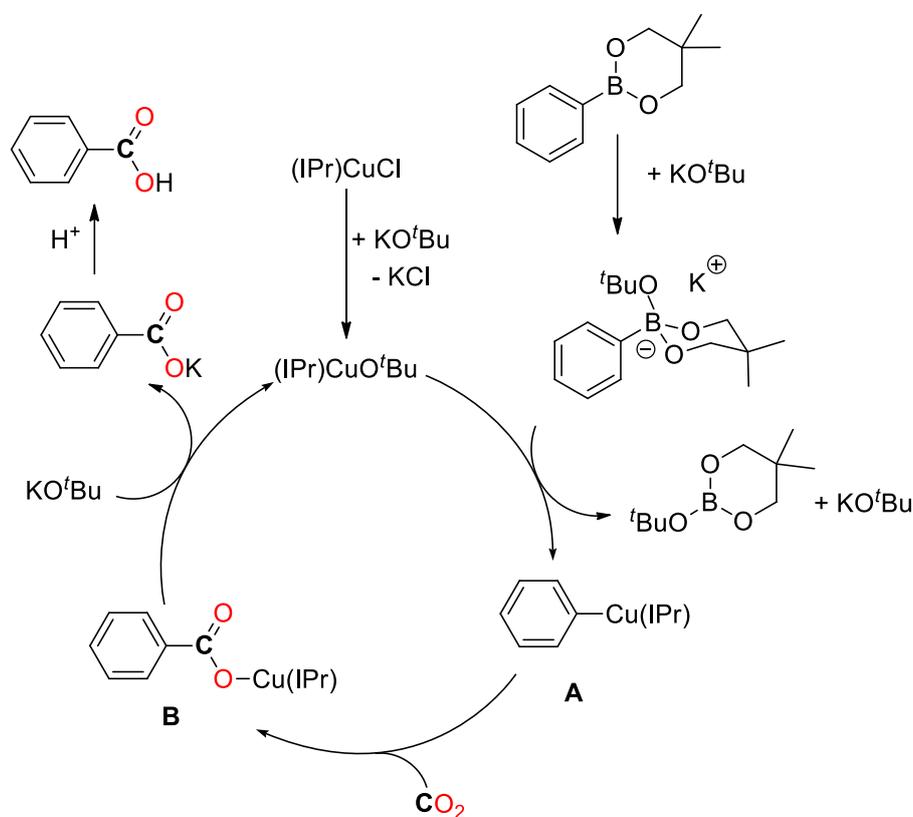


Schéma I-14 : mécanisme de carboxylation des esters boroniques avec le CO₂, catalysés par (IPr)CuCl

Ces travaux permettent d'envisager que le complexe (IPr)CuPh (**A**) serait un intermédiaire nucléophile efficace pour le couplage d'un organosilane avec le CO₂. De plus, contrairement aux organoboranes, la faible nucléophilie des organosilanes leur attribue une compatibilité avec la présence de l'électrophile dans le milieu réactionnel. Une transposition des conditions opératoires de ces travaux en remplaçant l'organoborane par un organosilane pourrait permettre l'accès direct aux esters à partir du CO₂. Récupérer le catalyseur serait alors possible puisqu'aucun traitement acide n'aurait été nécessaire.

1.5.2. Preuve de concept de la réactivité des complexes de cuivre comme intermédiaire adéquat pour le couplage d'arylsilanes avec le CO₂

Une étude séquentielle de la réaction stœchiométrique a été menée pour vérifier les étapes élémentaires de la réaction (Schéma I-15). En présence d'un équivalent de (IPr)CuF, d'un équivalent de PhSi(OEt)₃ (**1e**), le complexe **A** issu de la transmétallation, est obtenu après 30 min à température ambiante dans le THF. L'insertion du CO₂ dans le complexe **A** génère ensuite le complexe **B** en 2 h à température ambiante. La substitution électrophile pour former le benzoate de propyle **3a** a nécessité l'ajout du chlorure de tétrabutylammonium (TBACl) pour obtenir un milieu plus dissociant et une force ionique plus importante, contribuant à la décooordination du benzoate du centre métallique.

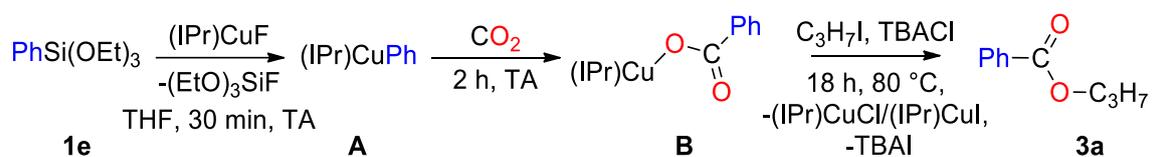
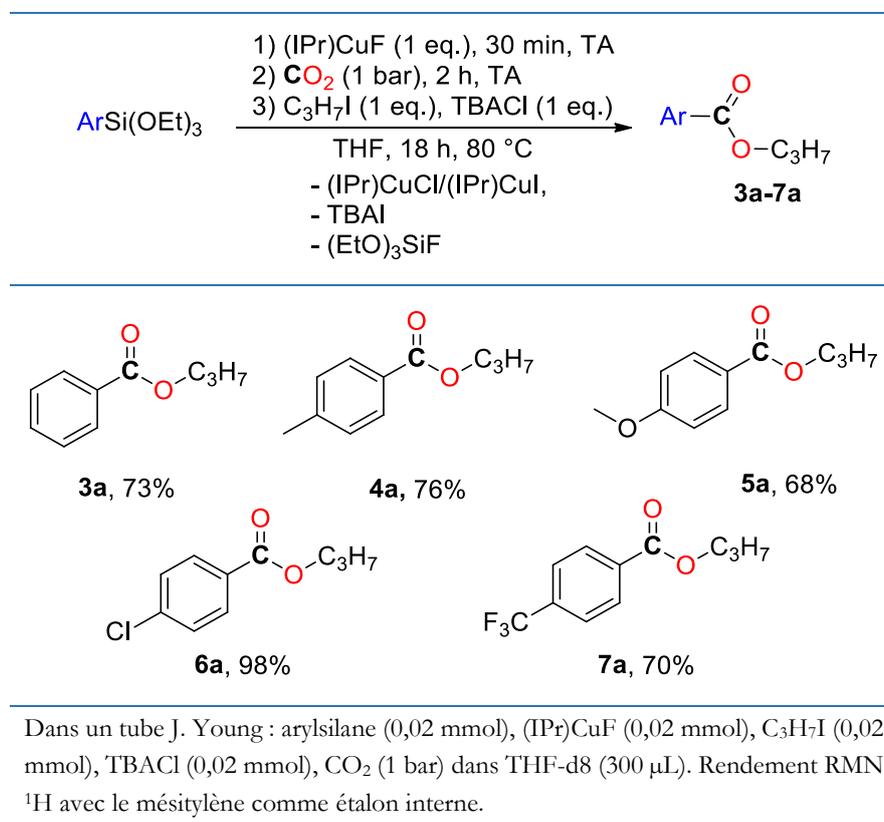


Schéma I-15 : réaction stœchiométrique entre **1e**, le CO₂, 1-iodopropane et (IPr)CuF

Cette réaction stœchiométrique a permis la synthèse, en une seule étape, de cinq esters aromatiques (**3a-7a**) avec des rendements de 68 à 98 % (Tableau I-1).

Tableau I-1 : carboxylation stœchiométrique d'aryl(triéthoxy)silanes



La version catalytique de cette réaction, c'est-à-dire la réaction d'un équivalent de PhSi(OEt)₃ (**1e**), d'un équivalent de 1-iodopropane et du CO₂ en présence de 10 %mol de (IPr)CuF n'a pas été efficace et n'a permis de récupérer que 10 % de **3a**. Elle semble être limitée par l'étape de transmétallation de **1e**. En effet, **1e** ne semble pas effectuer de transmétallation avec les complexes (IPr)CuI et (IPr)CuCl, formés lors de la réaction (Schéma I-16). L'importance de la maîtrise de l'étape de transmétallation entre un organosilane et un complexe (IPr)CuX a fait l'objet d'une étude théorique et expérimentale approfondie sur ses exigences et son mécanisme (Partie I. Chapitre 2, P. 43).

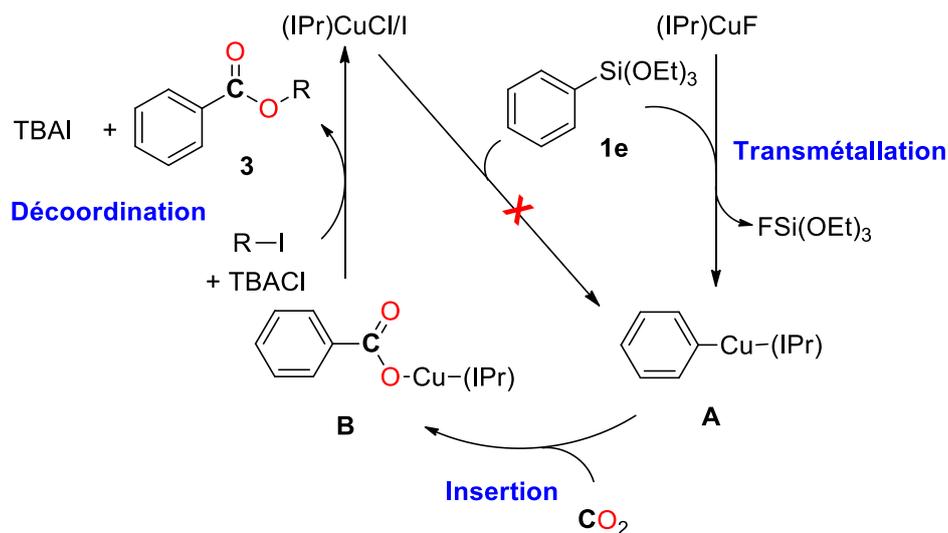
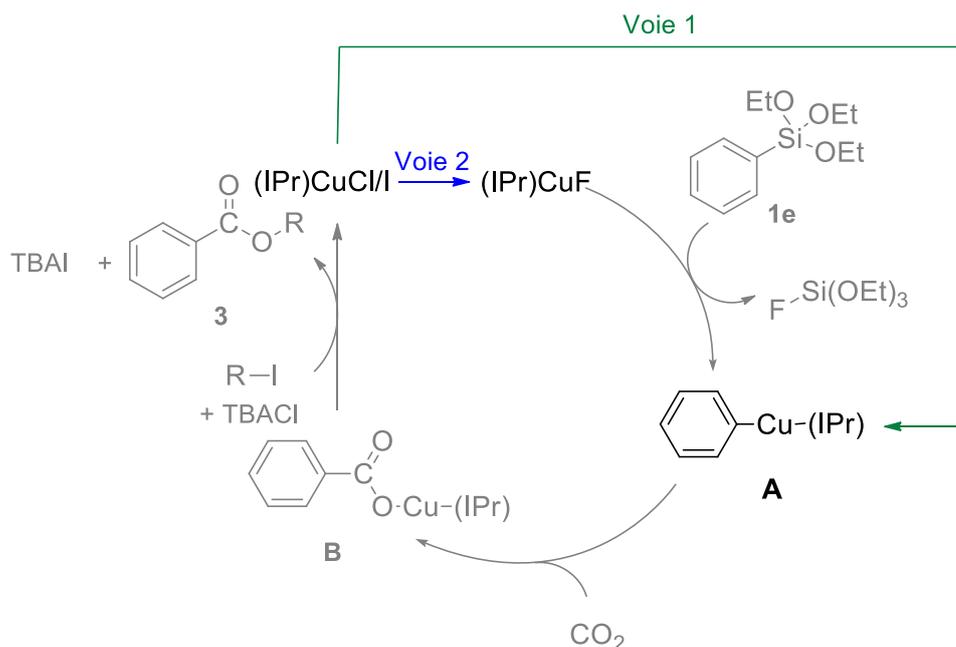


Schéma I-16 : mécanisme proposé de la réaction du couplage du (triméthoxy)phénylsilane avec le CO₂, catalysé par (IPr)CuF

Afin de permettre la fermeture du cycle catalytique, deux voies sont envisagées : l'utilisation d'un silane plus actif capable d'effectuer la transmétallation avec (IPr)CuCl/I et ainsi de régénérer le complexe **A** (Schéma I-17, voie 1), ou l'ajout d'une source d'anions fluorures et ainsi de régénérer l'espèce active (IPr)CuF, à partir de (IPr)CuCl/I (Schéma I-17, voie 2).

Schéma I-17 : deux voies possibles pour un couplage catalytique entre **1e**, le CO₂ et un iodoalcane

Il est important de noter que la réaction de carboxylation des organoboranes catalysée par (IPr)CuCl en présence de 1,05 équivalent de KO^tBu, développée par l'équipe de Hou, n'a pas pu être transposée aux organosilanes (Schéma I-18).^[16c] Au cours de cette réaction, une quantité stœchiométrique de KO^tBu, non compatible avec le couplage des organosilanes, est ajoutée dans le milieu. En effet, un gel de carbonate se forme instantanément entre KO^tBu et le CO₂. Nous pensons que dans le cas du couplage des organoboranes, la formation de la liaison forte B–O (536 kJ.mol⁻¹) limite sa réversibilité, ce qui n'est pas vérifié pour la liaison Si–O (452 kJ.mol⁻¹).

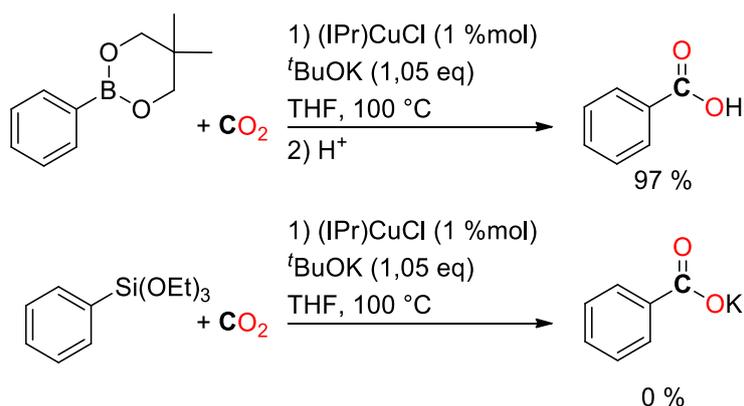


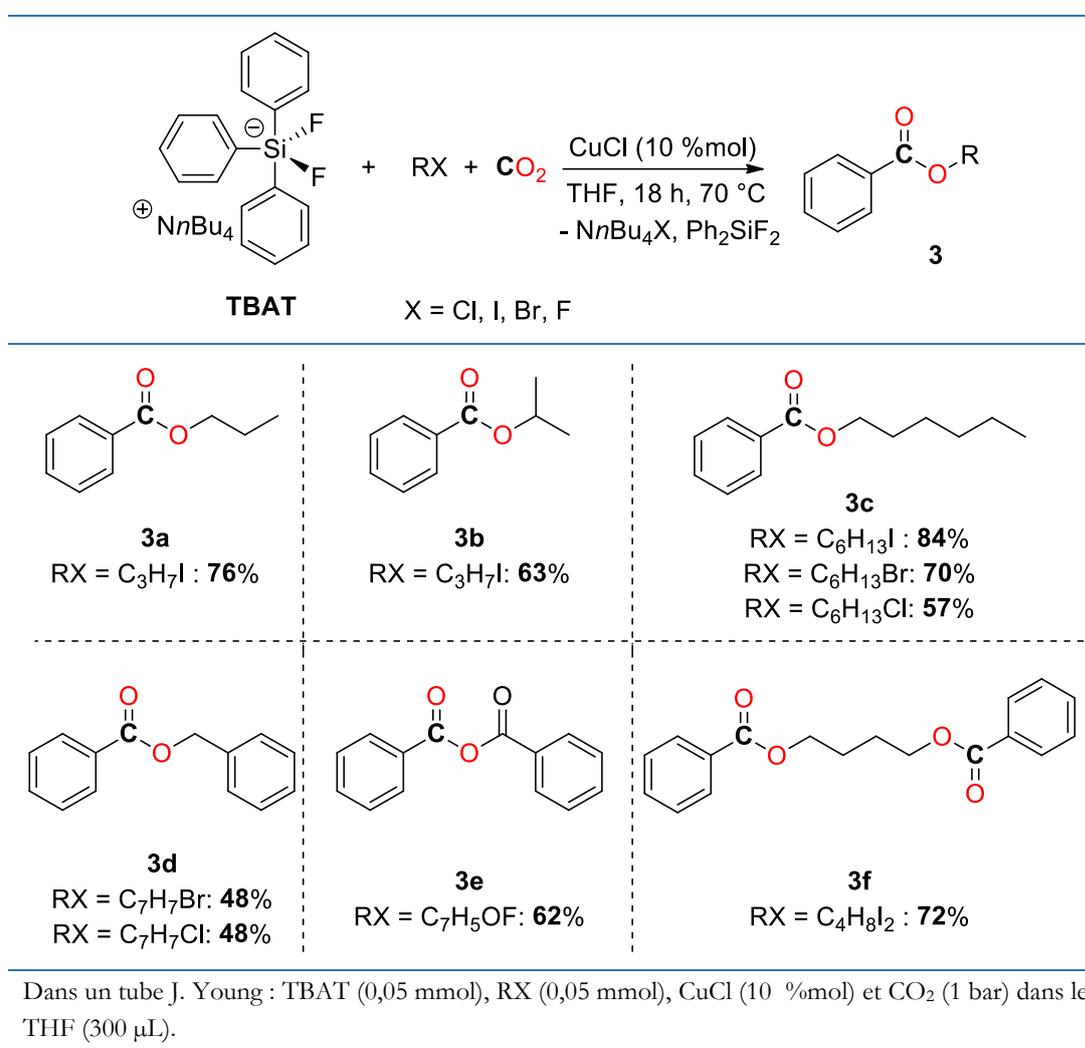
Schéma I-18 : transposition des conditions de carboxylation des organoboranes aux organosilanes

1.5.3. Couplage catalytique du CO₂ avec un silane préactivé

1.5.3.a. Le TBAT : une réactivité adéquate pour son couplage catalytique avec le CO₂

Dans le but de rendre possible le couplage catalytique du CO₂ avec un organosilane et un halogénure d'alcane, l'utilisation d'un silane préactivé, capable d'effectuer une transmétalement avec

les complexes (IPr)CuCl et (IPr)CuI peut être une solution. L'activation des silanes par un anion fluorure *via* la formation d'un silane pentavalent est une stratégie très utilisée dans les couplages des nucléophiles silylés.^[20, 33] Le tétrabutylammonium difluorotriphénylsilicate (TBAT), un silane pentavalent commercial, peut être une source d'anions fluorures^[36] mais également une source de phényles^[37] et est utilisé comme réactif pour une première preuve de concept. Une étude des conditions opératoires montre qu'un équivalent de TBAT réagit avec un équivalent de 1-iodopropane, sous 1 bar de CO₂, en présence d'une quantité catalytique de (IPr)CuF. Cependant, de meilleurs résultats sont obtenus lorsque le complexe de cuivre est remplacé par un simple sel de cuivre tel que, le chlorure de cuivre (CuCl), qui permet la formation de 76 % de **3a**, après une nuit à 70 °C, dans le THF. La réaction est efficace avec des électrophiles chlorés, bromés ou iodés, et permet l'obtention de 72 % du diester **3f** après 18 h à 70 °C d'un mélange de deux équivalents de TBAT et d'un équivalent de 1,4-diiodobutane.

Tableau I-2 : variation des électrophiles pour le couplage catalytique du TBAT avec CO₂

La réactivité du TBAT a donc permis le premier couplage catalytique d'un phénylsilane avec le CO₂ et un électrophile dans des conditions douces. Cependant, cette réaction présente deux

limitations majeures. Premièrement, l'utilisation du TBAT est une réaction très peu économe en atomes (le sous-produit formé est Ph₂SiF₂). Deuxièmement, aucune substitution ou variation du groupement aromatique n'est possible, de manière simple. Suite à la preuve de concept fourni le couplage du TBAT avec le CO₂, le couplage d'organosilanes pentavalents plus économe en atomes, de type ArSiMe₂F₂⁻, est exploré.

1.5.3.b. Recherche d'une alternative au TBAT

Dans le but de trouver une alternative au TBAT et d'éviter les limitations de ce dernier, la synthèse des difluoroaryl(diméthyl)silanes a été étudiée. Maîtriser la synthèse et la réactivité de ces composés permettrait de surmonter les limitations de la réaction du TBAT, en diminuant la perte d'atome et donnant accès à une plus large gamme d'esters qu'il serait possible d'obtenir par couplage avec le CO₂ et un électrophile (Schéma I-19).

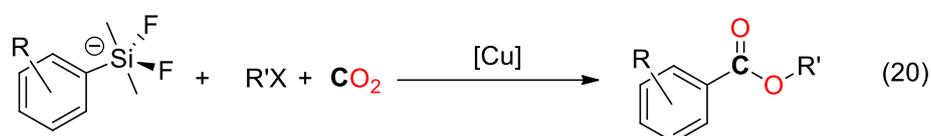


Schéma I-19 : synthèse d'esters par carboxylation des difluorosilicates avec le CO₂

Tout d'abord, le tétrabutylammonium difluorophényl(diméthyl)silicate (**8**) est synthétisé à partir du (diméthyl)phénylsilane et du difluorure de tétrabutylammonium, (TBABF) suivant un mode opératoire décrit dans la littérature (Schéma I-20).^[37-38]

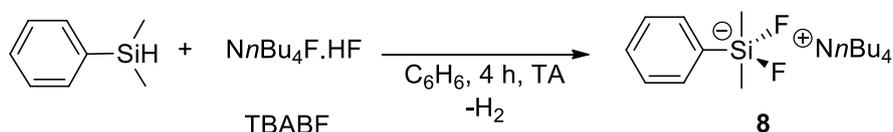


Schéma I-20 : synthèse du difluorophényl(diméthyl)silicate

Le problème majeur concerne la stabilité de **8**, qui se décompose entièrement, principalement en benzène, mais aussi en d'autres composés non identifiés, dès deux heures à 50 °C dans un solvant (THF, toluène ou benzène). Cette dégradation est accélérée en présence de sel de cuivre. Les différentes conditions opératoires ont été testées pour la réaction de couplage de **8** avec du CO₂ et du 1-iodopropane, en présence d'une quantité catalytique de sel de cuivre. Certains exemples représentatifs sont rapportés dans le Tableau I-3. L'ester **3a** a pu être obtenu uniquement dans de faibles rendements avec 10 %mol de CuBr ou CuOAc (Tableau I-3, entrées 2,7). Dans le cas de l'utilisation de fluorure de cuivre(II) en quantité catalytique, ni le benzène ni l'ester ne sont observés, probablement en raison du relargage d'anions fluorures dans le milieu et aux équilibres formés entre les organosilanes tétravalents, pentavalents et hexavalents (Tableau I-3, entrée 5). Finalement, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de sel de cuivre ne permet pas d'améliorer les rendements et accroît la dégradation du réactif (Tableau I-3, entrée 3).

Tableau I-3 : réaction de couplage de **8** avec l'iodopropane et le CO₂

$$\text{NnBu}_4^{\oplus} \text{C}_6\text{H}_4\text{Si}^{\ominus}(\text{F})_2 + \text{C}_3\text{H}_7\text{I} + \text{CO}_2 \xrightarrow[\text{THF, 18 h, 70}^\circ\text{C}]{[\text{Cu}]} \text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{OR} + \text{C}_6\text{H}_6$$

$-\text{SiMe}_2\text{F}_2, [\text{nBu}_4\text{N}][\text{I}]$

Entrée	Catalyseur (%mol)	3a	Benzène
1	CuCl (10)	non	63 %
2	CuBr (10)	10 %	50 %
3	CuBr (100)	traces	67 %
4	CuBr ₂ (10)	Non	14 %
5	CuF ₂ (10)	Non	0
6	(IPr)CuCl (10)	Non	Oui mais non-quantifié dû à la présence des aromatiques du cat.
7	CuOAc (10)	traces	20 %

Dans un tube J. Young : **8** (0,05 mmol), RX (0,05 mmol), [Cu] (10 %mol) et CO₂ (1 bar) dans le THF-d₈ (300 μL).

Nous avons conclu que les traces de TBABF restant réagissent avec l'organosilane et libèrent le benzène. KHF₂, une source plus douce d'anions fluorures, a aussi été testée à la place du TBABF, pour la synthèse des sels de potassium de difluorophényl(diméthyl)silicate, mais **8** n'a pas été observé.

1.6. Conclusion et perspectives

Le couplage d'un organosilane avec le CO₂ n'a pas pu procéder sans additifs. L'ajout d'un équivalent d'un complexe de cuivre portant un ligand carbène *N*-hétérocyclique ((IPr)CuF) a permis la formation d'esters directement à partir d'un organosilane, du CO₂ et d'un halogénure d'alkyle. La formation *in situ* du complexe (IPr)CuPh (**A**) par une étape de transmétallation entre l'organosilane et le catalyseur est essentielle au déroulement de cette réaction (Schéma I-12).

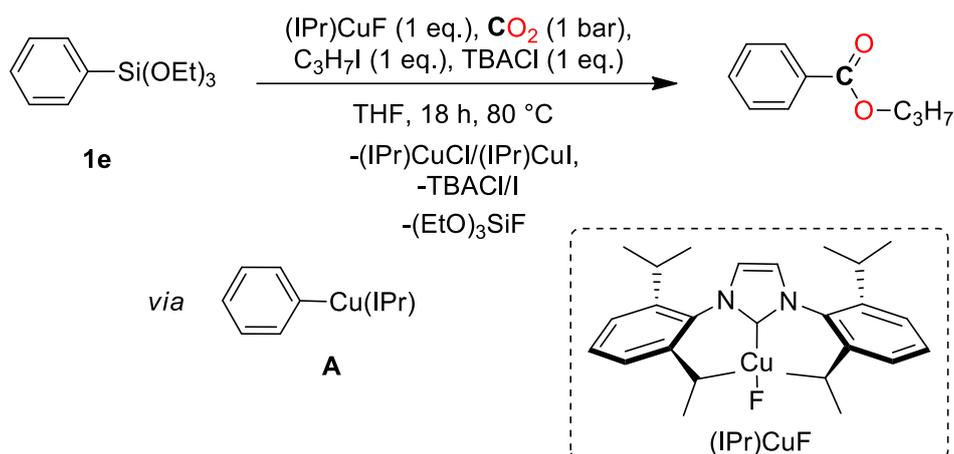


Schéma I-21 : couplage stœchiométrique entre **1e** et le CO₂ via un complexe phénylcuivre

La transposition catalytique de cette réaction a cependant montré quelques limitations principalement, à cause de la formation après un cycle catalytique des deux complexes (IPr)CuCl/I, non efficaces dans l'étape de transmétallation avec le phényl(triéthoxy)silane.

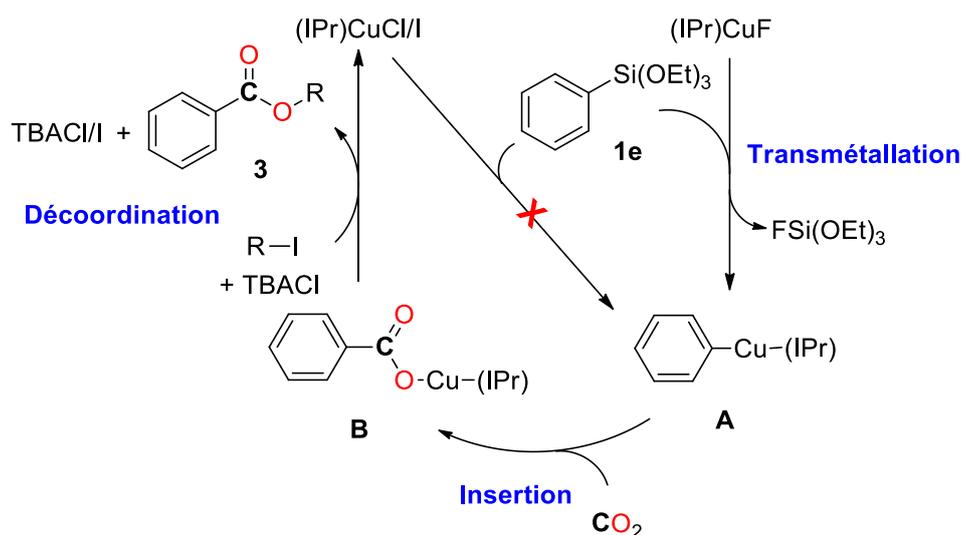


Schéma I-22 : limitations du couplage catalytique des phénylsilanes avec le CO₂

L'organosilicate formé par addition d'une base de Lewis sur un organosilane est généralement plus réactif que ce dernier. Afin de tester cette hypothèse, le phényl(triéthoxy)silane est remplacé par le tétrabutylammonium difluorotriphénylsilicate (TBAT). La réaction de couplage du TBAT avec le CO₂ et un halogénure d'alkyle a permis la synthèse de divers benzoates d'alkyles. Cependant, cette réaction est limitée par une substitution difficile de l'aromatique et par les déchets importants qu'elle produit. Afin de trouver une solution plus économe en atome et permettant une substitution du groupement aromatique, plusieurs stratégies ont été testées, mais aucune n'a permis la synthèse d'esters à partir d'un organosilane, du CO₂ et d'un électrophile.

L'étape de transmétallation entre l'organosilane et le complexe de cuivre semble donc être l'étape limitante de la réaction. Ainsi, la maîtrise de cette étape pourrait permettre le développement de la réaction de couplage de l'organosilane avec le CO₂. A cette fin, une étude plus approfondie de l'étape de transmétallation doit être menée.

1.7. Références

- [1] *Tracking industrial energy efficiency and CO₂ emissions* International Energy Agency, P., France, **2007**
- [2] T. Sakakura, J.-C. Choi and H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365-2387.
- [3] a) J. Magano and J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250; b) R. Jana, T. P. Pathak and M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.
- [4] a) R. J. Somerville and R. Martin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 6708-6710; b) S. Shaaban and N. Maulide, *Synlett*; c) P. J. Chirik, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5170-5181.
- [5] a) Q.-W. Song and L.-N. He in *Transition Metal-Promoted CO₂ Conversion under Mild Reaction Conditions, Vol. 1194* American Chemical Society, **2015**, pp. 47-70; b) C. Genovese, C. Ampelli, S. Perathoner and G. Centi, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2406-2415.
- [6] a) H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113*, 125-127; b) R. Schmitt, *J. Prakt. Chem.* **1885**, *31*, 397-411; c) A. S. Lindsey and H. Jeskey, *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 583-620.
- [7] a) K. Huang, C.-L. Sun and Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2435-2452; b) Y. Tsuji and T. Fujihara, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9956-9964.
- [8] T. Zevaco and E. Dinjus in *Main Group Element- and Transition Metal-Promoted Carboxylation of Organic Substrates (Alkanes, Alkenes, Alkynes, Aromatics, and Others)*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2010**, pp. 89-120.
- [9] a) A. Correa and R. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15974-15975; b) S. Li, W. Yuan and S. Ma, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2626-2630; c) C. M. Williams, J. B. Johnson and T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14936-14937; d) M. D. Greenhalgh and S. P. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11900-11903.
- [10] T. G. Ostapowicz, M. Hölscher and W. Leitner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 5632-5641.
- [11] T. G. Ostapowicz, M. Schmitz, M. Krystof, J. Klankermayer and W. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12119-12123.
- [12] I. I. F. Boogaerts, G. C. Fortman, M. R. L. Furst, C. S. J. Cazin and S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8856-8859.
- [13] D. Yu and Y. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20184-20189.
- [14] a) T. Ohishi, M. Nishiura and Z. Hou, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5792-5795; b) K. Ukai, M. Aoki, J. Takaya and N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706-8707; c) C. S. Yeung and V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7826-7827.
- [15] a) C. R. Kinney and M. L. Mayhue, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 190-199; b) A. Polyzos, M. O'Brien, T. P. Petersen, I. R. Baxendale and S. V. Ley, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1190-1193; c) J. Wu, X. Yang, Z. He, X. Mao, T. A. Hatton and T. F. Jamison, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8416-8420; d) G. Zadel and E. Breitmaier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1035-1036; e) G. Zadel and E. Breitmaier, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1070-1071.
- [16] a) K. Ukai, M. Aoki, J. Takaya and N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706-8707; b) J. Takaya, S. Tadami, K. Ukai and N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2697-2700; c) T. Ohishi, M. Nishiura and Z. Hou, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5792-5795.
- [17] a) M. Shi and K. M. Nicholas, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5057-5058; b) R. Johansson and O. F. Wendt, *Dalton Trans.* **2007**, 488-492.
- [18] a) H. Ochiai, M. Jang, K. Hirano, H. Yorimitsu and K. Oshima, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2681-2683; b) C. S. Yeung and V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7826-7827.

- [19] F. Corral-Bautista, L. Klier, P. Knochel and H. Mayr, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12497-12500.
- [20] a) A. Hosomi, A. Shirahata and H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3043-3046; b) H. Sakurai, K.-i. Nishiwaki and M. Kira, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4193-4196; c) Y. Hatanaka and T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268-270; d) E. Alacid and C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2085-2091.
- [21] M. Ohno, H. Tanaka, M. Komatsu and Y. Ohshiro, *Synlett* **1991**, *1991*, 919-920.
- [22] a) R. P. Singh and J. n. M. Shreeve, *Chem. Commun.* **2002**, 1818-1819; b) L. A. Babadzhanova, N. V. Kirij and Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1095-1098.
- [23] K. I. Petko, S. Y. Kot and L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 301-306.
- [24] T. Mita, K. Michigami and Y. Sato, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3462-3465.
- [25] T. Mita, Y. Higuchi and Y. Sato, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 14-17.
- [26] T. Mita, M. Sugawara, K. Saito and Y. Sato, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3028-3031.
- [27] F. Effenberger and W. Spiegler, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3900-3914.
- [28] M. Yonemoto-Kobayashi, K. Inamoto, Y. Tanaka and Y. Kondo, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3773-3775.
- [29] K. Sekine, Y. Sadamitsu and T. Yamada, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5706-5709.
- [30] X. Frogneux, N. von Wolff, P. Thuéry, G. Lefèvre and T. Cantat, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 2930-2934.
- [31] a) S. Yutaka, H. Tetsutaro, O. Tomohiro and M. Sotaro, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 102-103; b) K. Nemoto, S. Onozawa, N. Egusa, N. Morohashi and T. Hattori, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4512-4514.
- [32] a) T. H. Yutaka Suzuki, Tomohiro Okuzawa, Sotaro Miyano, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 454-455; b) K. Nemoto, H. Yoshida, N. Egusa, N. Morohashi and T. Hattori, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7855-7862.
- [33] H. F. Sore, W. R. J. D. Galloway and D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1845-1866.
- [34] J. R. Herron and Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16486-16487.
- [35] L. Dang, Z. Lin and T. B. Marder, *Organometallics* **2010**, *29*, 917-927.
- [36] a) A. S. Pilcher, H. L. Ammon and P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166-5167; b) L. Cornelissen, V. Cirriez, S. Vercruyse and O. Riant, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8018-8020.
- [37] M. Penso, D. Albanese, D. Landini and V. Lupi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *204–205*, 177-185.
- [38] D. Albanese, D. Landini and M. Penso, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8865-8866.

Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX

Table des matières

Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX.....	43
2.1. Introduction	44
2.2. Etude de la transmétallation entre un phénylsilane et un complexe de cuivre(I) dans la littérature	45
2.2.1. Ligands NHC et leurs complexes (NHC)Cu ^I	45
2.2.2. Exemples d'études de l'étape de transmétallation entre un silane ou un silicate et un complexe (NHC)M ^I	47
2.3. Présentation du projet et des réactifs utilisés pour cette étude.....	51
2.4. Etude expérimentale et théorique de la transmétallation entre un phénylsilane et un complexe de type (IPr)CuX.....	53
2.4.1. Transmétallation entre PhSi(OMe) ₃ et (IPr)CuX.....	53
2.4.2. Transmétallation entre PhSiY ₃ et (IPr)CuX	55
2.4.2.a. Résultats expérimentaux	55
2.4.2.b. Résultats théoriques	57
2.4.3. Nombre de substituants électronégatifs nécessaire pour une transmétallation efficace.....	63
2.5. Etude expérimentale et théorique de la transmétallation entre un organosilicate pentavalent et (IPr)CuX.....	65
2.5.1.a. Résultats expérimentaux	65
2.5.1.b. Résultats théoriques	66
2.6. Conclusion et perspectives.....	70
2.7. Références.....	73

2.1. Introduction

La catalyse organométallique des réactions de couplage C–C a révolutionné la chimie en offrant un accès à des molécules complexes à partir de synthons simples. Les mécanismes organométalliques classiques regroupent majoritairement six étapes élémentaires : l'addition oxydante, l'élimination réductrice, la transmétallation, l'insertion, la migration et la substitution. Malgré leurs associations consécutives dans les cycles catalytiques, chacune de ces étapes est en réalité un processus complexe et spécifique aux réactifs, au complexe métallique et aux conditions opératoires. Nos résultats lors de la mise en place de la réaction catalytique de couplage C–C à partir du CO₂, d'un organosilane et d'un électrophile, nous ont amené à conclure que la première étape du mécanisme, c'est-à-dire la transmétallation entre l'organosilane et le complexe de cuivre(I) représente l'étape limitante (Schéma I-16) (Partie I -1.5.2, P.33). Il est donc impératif de maîtriser cette étape pour expliquer les résultats obtenus et pouvoir dépasser les échecs.

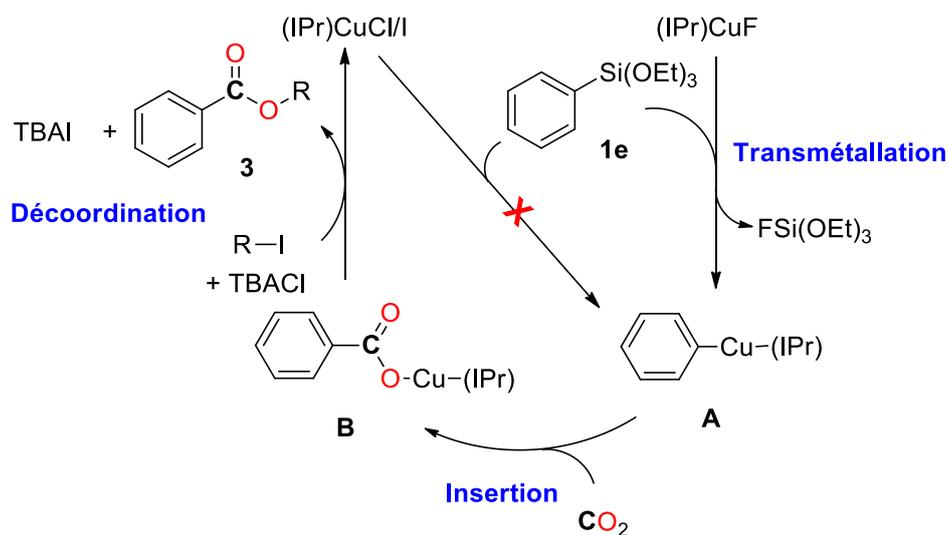


Schéma I-23 : mécanisme proposé de la réaction du couplage du (triméthoxy)phénylsilane avec le CO₂, catalysé par (IPr)CuF

Une étude approfondie de l'étape de transmétallation entre un arylsilane et un complexe (IPr)CuX pourrait répondre aux questionnements rencontrés. Tout d'abord il serait essentiel de comprendre la raison pour laquelle PhSi(OEt)₃ effectue une transmétallation avec (IPr)CuF mais pas avec (IPr)CuI ou (IPr)CuCl (Schéma I-16). Savoir s'il est possible de varier l'organosilane ou le complexe pourra aider à envisager d'autres variantes de la réaction convoitée.

L'utilisation des organosilanes dans la littérature exige très souvent une source de fluorure comme additif, mais le mode d'action exact de l'anion fluorure ne fait pas l'unanimité. Certains auteurs affirment que l'activation de l'arylsilane se fait *via* la formation d'un arylsilicate pentavalent

Partie I - Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX

représentant l'espèce active^[1] tandis que d'autres affirment que l'arylsilane tétravalent est plus réactif et que l'agent activant est nécessaire pour activer le complexe métallique.^[2,3]

Une étude théorique et expérimentale a donc été menée pour comprendre et contrôler l'étape indispensable de transmétallation. Dans le but de déduire un cahier des charges que doit remplir un phénylsilane, un phénysilicate et un complexe (IPr)CuX pour permettre cette étape. De plus, des éléments de réponses à la question controversée du rôle exact de l'agent activant, ajouté lors de l'utilisation d'un organosilane, pourront être apportés.

2.2. Etude de la transmétallation entre un phénylsilane et un complexe de cuivre(I) dans la littérature

2.2.1. Ligands NHC et leurs complexes (NHC)Cu^I

Les ligands carbéniques *N*-hétérocycliques (NHC) ont été isolés pour la première fois en 1991^[4] mais les complexes (NHC)-M sont connus depuis 1968.^[5] Ces ligands et leurs complexes ont été longuement étudiés depuis une vingtaine d'années et leurs propriétés stériques et électroniques sont aujourd'hui bien définies.^[6] Sur un plan stérique, l'encombrement des ligands NHC est dicté par les groupements portés par les atomes d'azote, directement présents dans la sphère de coordination du métal. Sur un plan électronique, les ligands NHC sont de forts σ -donneurs donnant lieu à de fortes liaisons (NHC)-M dont les interactions orbitales sont majoritairement par donation du ligand vers le métal. Cependant une part de ces interactions provient des interactions π entre le ligand et le métal, plus importantes pour les métaux d^{10} que pour les métaux d^8 . Cette interaction à trois orbitales se fait entre deux orbitales π du carbène, une symétrique pleine et une asymétrique vide, et les orbitales d , vides ou pleines, du métal. Dans le cas où ces dernières sont vides, les interactions seront de type π -donation du ligand vers le métal, et dans le cas contraire, les interactions seront de type π^* -rétrodonation du métal vers le ligand. L'énergie d'interaction attractive totale de la liaison (NHC)-Cu^I est à 70 % à caractère électrostatique et le reste est à caractère orbitalaire. 80 % de la part des interactions orbitales est due à l'interaction σ et parmi la part des interactions π , 90 % est due à la rétrodonation du cuivre.^[7]

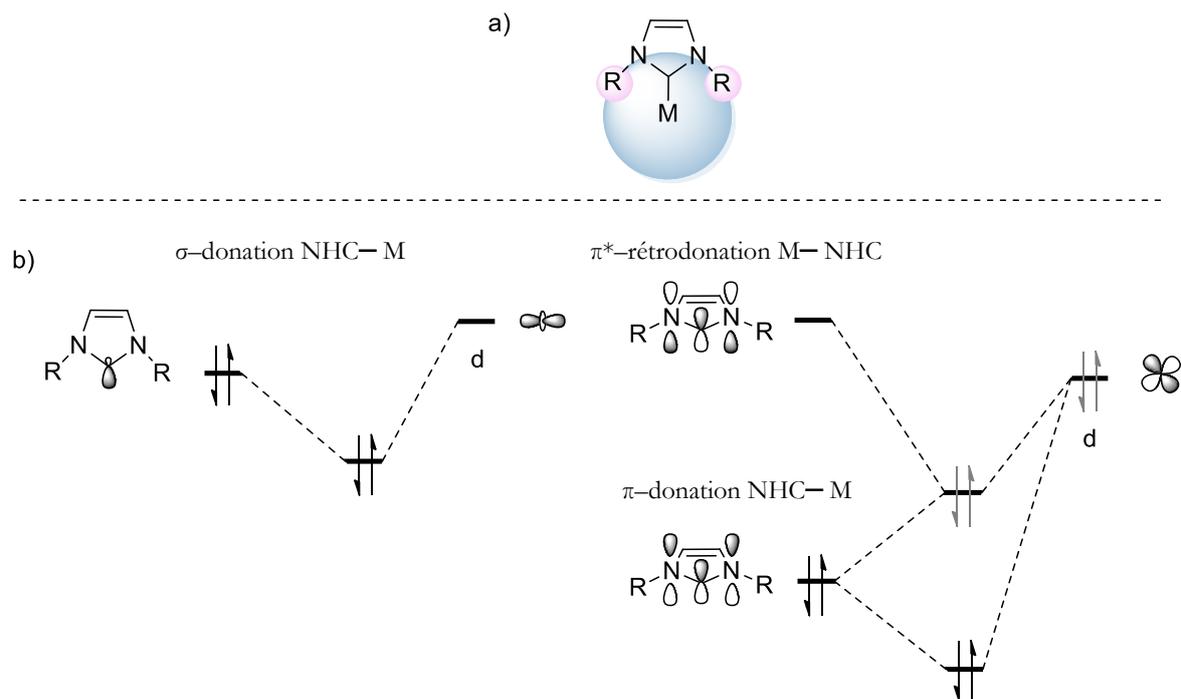


Figure I-5 : a) interactions stériques des ligands NHC b) interactions orbitales des ligands NHC

Les complexes neutres de type (NHC)Cu^I et plus spécifiquement (IPr)CuX, (IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène) sont des catalyseurs très utilisés dans différents types de réactions, dont des réactions de réductions, de couplages, de transferts d'hydruure, d'hydroborations, d'oxydations, de carboxylations...^[8] A titre d'exemple, le Schéma I-24 présente trois exemples de la réactivité de (IPr)CuX illustrant la polyvalence de ces catalyseurs.

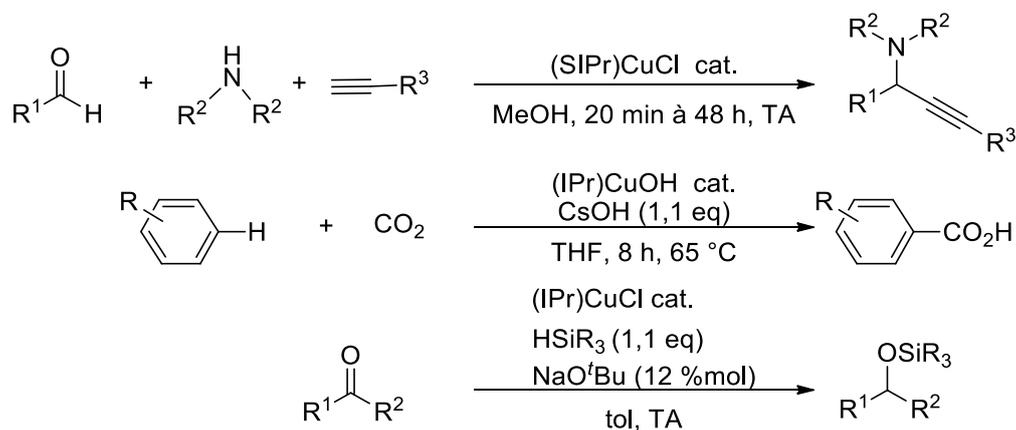
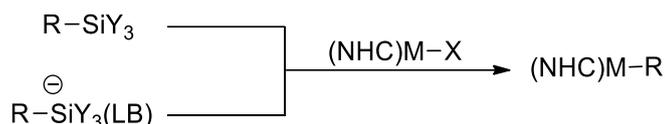


Schéma I-24 : exemples de réactions catalysées par (NHC)CuX

2.2.2. Exemples d'études de l'étape de transmétallation entre un silane ou un silicate et un complexe (NHC)M^I

Lors de la recherche d'un mécanisme plausible des réactions d'hydrosilylation ou de couplage d'un nucléophile silylé avec un électrophile, catalysés par (NHC)MX, une étape de transmétallation entre l'hydrosilane^[9] ou l'organosilane^[3] et le catalyseur est la première étape très souvent proposée. Cette étape permet de former la liaison M–H ou M–C nécessaire pour la suite de la réaction (Schéma I-25).



R= H, alkyle, aryle, allyle, vinyle

LB = F ou RO

Schéma I-25 : transmétallation entre un silane ou un silicate et un complexe type (NHC)MX

Pour développer une étude du mécanisme de la transmétallation entre un phénylsilane et un complexe (IPr)CuX, nous nous sommes inspirés des études existantes sur la réaction entre un hydrosilane et (IPr)CuX et entre un phénylsilane et (IPr)AuX.

Tout d'abord, l'équipe de Leyssens et de Riant a mené des études expérimentales et théoriques sur la formation du complexe hydrure (NHC)CuH suite à la transmétallation entre un hydrosilane (R₃SiH) et (IPr)CuF^[10] ou entre un hydrosilicate (R₃FSiH⁻) et (IPr)CuF.^[11] Une première étude théorique sur le mode d'action du complexe (IPr)CuF⁻ et du complexe bifluorure (IPr)CuF.HF permet de démontrer la nécessité de l'activation du complexe IPrCuF par un fluorosilane R₃SiF pour générer un adduit dichargé [(IPr)Cu⁺.⁻SiF₂R₃]. Ce dernier est alors suffisamment réactif pour former le complexe (IPr)CuH en présence d'un hydrosilane (Schéma I-26). Cette transmétallation ne serait donc pas une seule étape élémentaire mais inclurait deux étapes. Cependant, la possible formation d'un hydrosilicate R₃FSiH⁻, capable à son tour de transférer un hydrure sur le complexe de cuivre, n'est pas envisagée. Les auteurs ajoutent qu'au vu de l'affinité du silicium pour le fluor, le mode d'action doit être similaire dans le cas du transfert d'un aryle ou d'un allyle, provenant respectivement d'un arylsilane ou d'un allylsilane. Une telle hypothèse est envisagée pour l'étude développée dans ce chapitre.

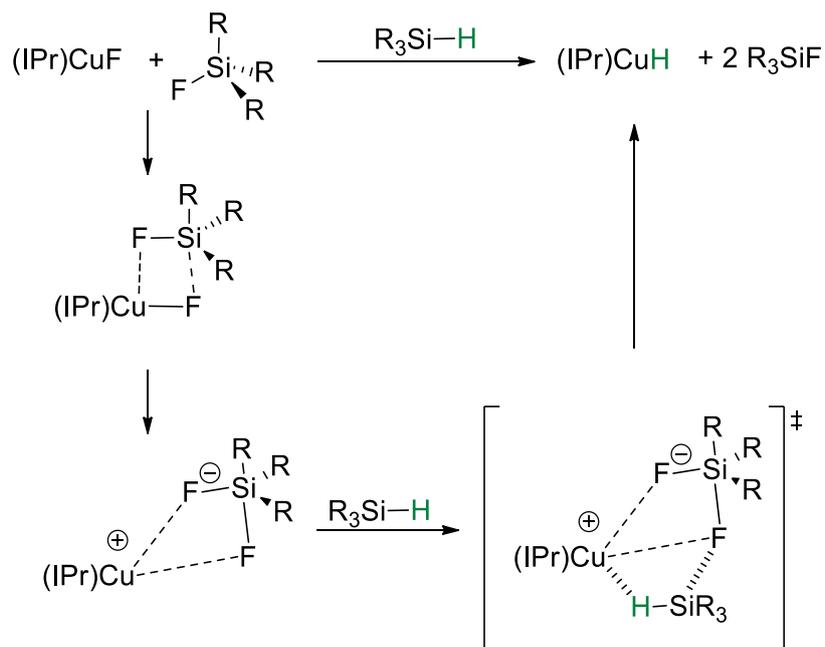


Schéma I-26 : mécanisme modélisé de la transmétallation entre un hydrosilane et (IPr)CuF

Dans une étude postérieure sur un autre système catalytique, les mêmes auteurs suggèrent que l'attaque rapide et activante d'une base de Lewis (LB) sur l'hydrosilane (R_3SiH) permet de former l'hydrosilicate $(\text{LB})\text{R}_3\text{SiH}^-$. Ce dernier serait l'espèce active qui réagirait avec le complexe (IPr)CuOR pour former le complexe cuivre hydrure *via* un état de transition anionique comportant un silicium hexavalent (non calculé).

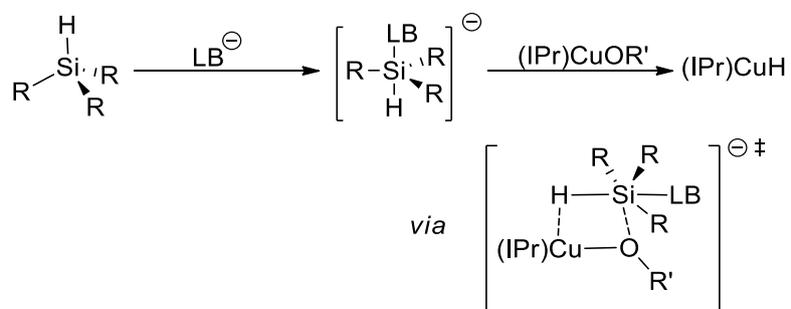
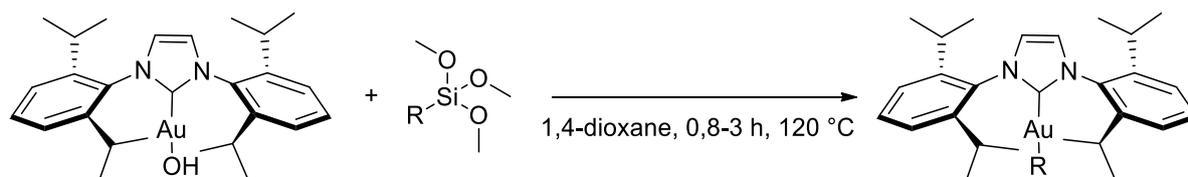


Schéma I-27 : mécanisme proposé pour la transmétallation entre un silicate et (IPr)CuOR'

En 2012, l'équipe de Nolan rapporte une étude expérimentale de la transmétallation entre (IPr)AuOH et un (triméthoxy)organosilane, sans ajout de base de Lewis (Schéma I-28).^[12] Cette transmétallation est efficace avec différents types de groupements organiques R et permet jusqu'à 99 % de rendement à température ambiante, mais reste inefficace si le complexe est remplacé par (IPr)AuCl ou si l'organosilane est remplacé par un organo(triméthyl)silane. Les auteurs concluent que le groupement hydroxyle sur le centre métallique possède un rôle crucial mais n'est pas assez nucléophile pour activer des organo(triméthyl)silanes et s'attardent sur la rationalisation du mécanisme de la transmétallation entre (IPr)AuOH et le (triméthoxy)phénylsilane lors d'une étude théorique publiée en 2016 (Schéma I-29).^[13]

Partie I - Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX



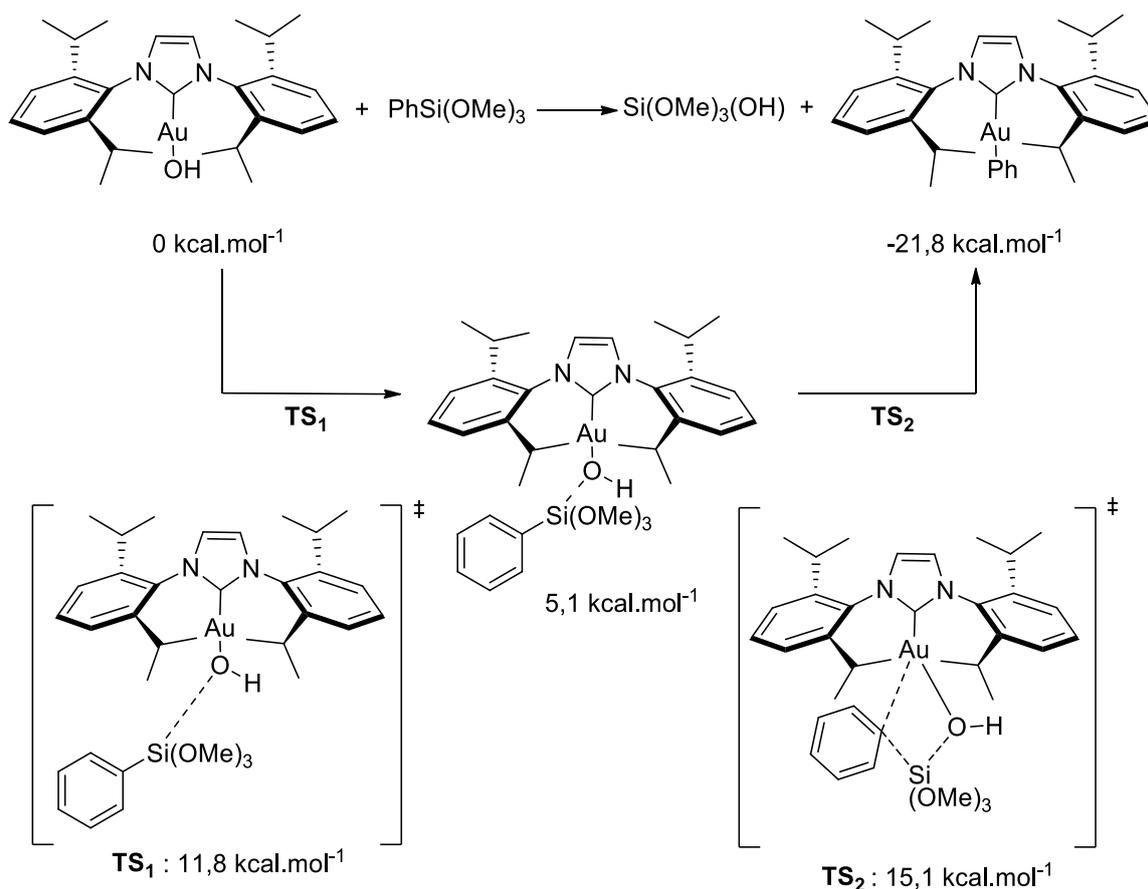
R= aryle, allyle, vinyle

7 exemples
68-99 %

Schéma I-28 : transmétallation entre (IPr)AuOH et des (triméthoxy)organosilanes

Sur la base d'études mécanistiques par calculs DFT, un mécanisme de la transmétallation entre (IPr)AuOH et PhSi(OMe)₃ est proposé. Ce dernier comporte la formation d'un premier adduit par interaction entre le groupement hydroxyle et le phénylsilane dont l'énergie est 5,1 kcal.mol⁻¹ plus haute que celle des réactifs, nécessitant le passage par un état de transition (**TS₁**) à 11,8 kcal.mol⁻¹. Cet adduit forme le complexe de transmétallation (IPr)AuPh en passant par un état de transition à quatre centres (**TS₂**) 10 kcal.mol⁻¹ plus haut en énergie (Schéma I-29). La similitude entre le mode d'action de (IPr)CuX et celui de (IPr)AuOH sera traitée lors de cette étude et la nécessité du ligand hydroxyle discutée.

Partie I - Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX



BP86/SVP // M06/TSVP, PCM=dioxane

Schéma I-29 : mécanisme proposé de la transmétallation entre $\text{PhSi}(\text{OMe})_3$ et $(\text{IPr})\text{AuOH}$. Enthalpies libres des produits (kcal.mol^{-1}) par rapport au mélange des réactifs

Le cuivre et l'or étant deux métaux de transition du groupe 11, il n'est pas illogique de penser que leurs réactivités soient comparables. La possibilité d'un mécanisme au cuivre similaire à celui à l'or est alors prise en compte lors de cette étude.

Enfin, lors de la mise en place de la première réaction de couplage de type Hiyama catalysée par un complexe de cuivre (I), l'équipe de Giri propose que le complexe CuAr (**C**) peut être obtenu soit par transmétallation entre l'aryl(triéthoxy)silane et Cu^{I} soit par substitution nucléophile assistée par le fluorure de l'organosilicate sur Cu^{I} (Schéma I-30).^[3a] Cette proposition se retrouve dans plusieurs travaux mais n'est toujours pas démontrée.^[1] Au cours de cette étude, la comparaison de la réactivité des phénylsilanes à celle des phénylsilicates par rapport aux complexes $(\text{NHC})\text{CuX}$ sera menée de manière théorique et expérimentale.

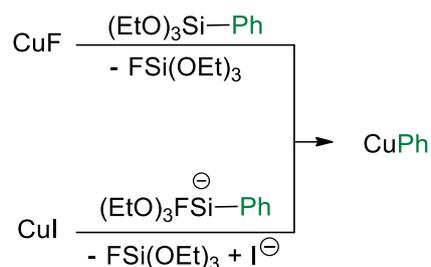
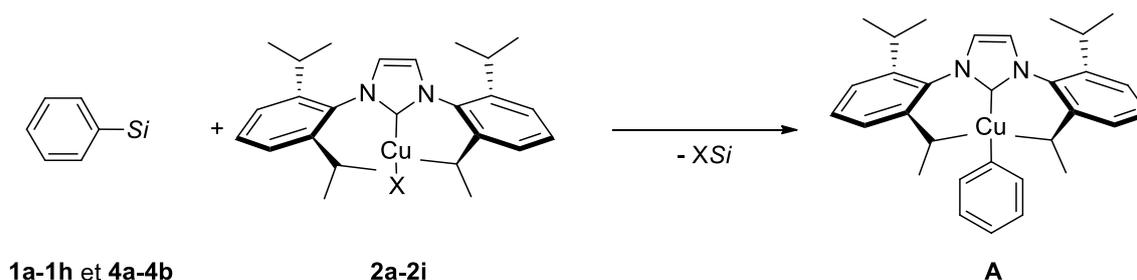


Schéma I-30 : formation du complexe CuPh à partir de sels de cuivre et d'un phénylsilane ou d'un phénylsilicate

2.3. Présentation du projet et des réactifs utilisés pour cette étude

Afin de pouvoir répondre aux questionnements nés de l'étude bibliographique et de la mise au point de la réaction de couplage carboxylant d'un phénylsilane avec le CO₂, catalysée par (IPr)Cu⁺X⁻, il nous a semblé indispensable de comprendre et de maîtriser l'étape de transmétallation entre un phénylsilane (PhSiY₃) et un complexe (IPr)CuX. Cette étape fait l'objet d'une étude théorique en faisant varier indépendamment les substituants Y et X afin de déterminer leurs influences (Schéma I-31).



Si = SiY₃ ou SiY₄⁻

Y = Oalkyle, Me, Cl, F

X = F, Cl, OtBu, I, OPh, OAc, OSiMe₃, OTf

Schéma I-31 : étude de la réaction de transmétallation entre un phénylsilane ou un phénylsilicate et (IPr)CuX

Pour la mise en place d'une méthode générale permettant de dicter le choix de l'organosilane selon l'activité désirée, nous avons choisi d'étudier les phénylsilanes les plus utilisés.^[1]
^[4] En effet les phénylsilanes et les phénylsilicates portant des ligands méthyles, phényles, méthoxys, chlorures et fluorures sur l'atome de silicium seront considérés dans cette étude (Figure I-6).

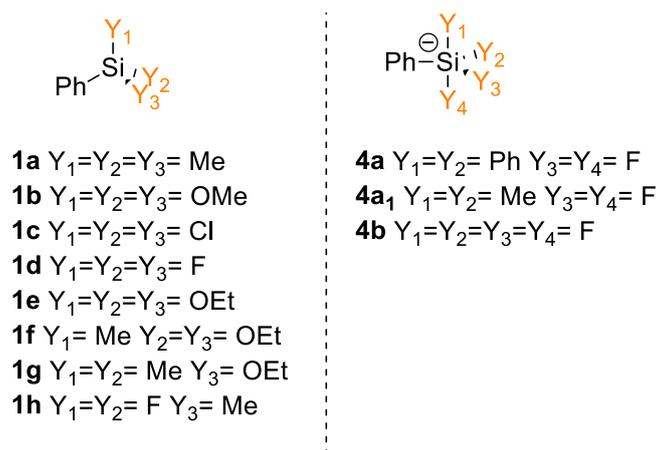


Figure I-6 : liste des phénylsilanes employés dans cette étude

Les complexes (IPr)CuX sont choisis pour couvrir la plus grande gamme de réactivité possible. Le ligand X sera un anion chlorure (**2a**), *tert*-butanolate (**2b**), fluorure (**2c**), iodure (**2d**), triméthylsiloxyl (**2e**), bis(triméthyl)silylamidure (**2f**), phénolate (**2g**), acétate (**2h**) ou triflate (**2i**) (Figure I-7). Tous ces complexes organométalliques ont été synthétisés à partir d'une substitution nucléophile de (IPr)CuCl, lui-même formé à partir de CuCl et du carbène (IPr) libre. (IPr)CuOMe **2b₁** a été utilisé lors des calculs DFT pour mimer la réactivité de **2b**, puisque des études mécanistiques ont déjà démontré que ce modèle était adéquat.^[15]

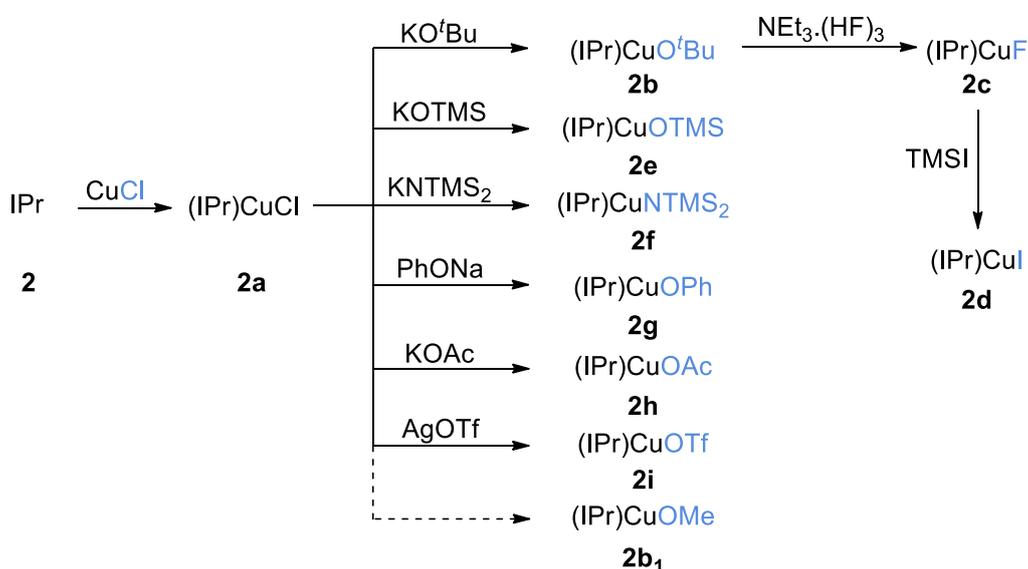


Figure I-7 : liste des complexes (IPr)CuX employés dans cette étude

2.4. Etude expérimentale et théorique de la transmétallation entre un phénylsilane et un complexe de type (IPr)CuX

2.4.1. Transmétallation entre PhSi(OMe)₃ et (IPr)CuX

Bien qu'il n'y ait pas encore d'étude publiée traitant en détail la transmétallation entre un organosilane et un complexe (NHC)CuX, la faisabilité de cette étape élémentaire a été démontrée expérimentalement en 2008 par l'équipe de Ball. En effet, cette équipe a rapporté la transmétallation entre (IPr)CuF et des (trialkoxy)arylsilanes ou des (trialkoxy)allylsilanes. Cependant, aucune explication du mécanisme ni aucune comparaison avec d'autres aryles ou allylsilanes ou d'autres complexes (IPr)CuX n'a été effectuée (Schéma I-32).^[16]

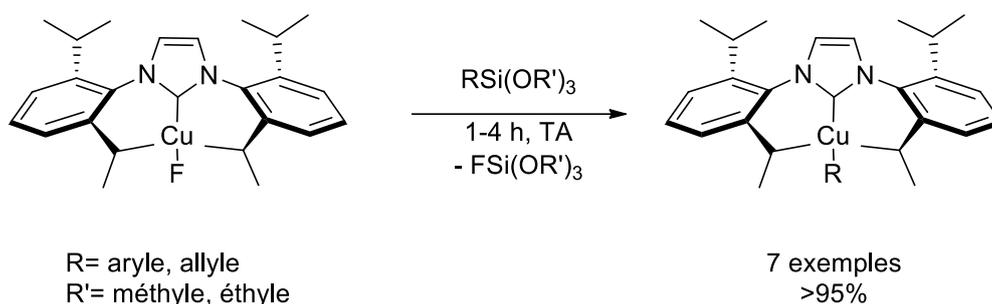


Schéma I-32 : transmétallation entre (IPr)CuF et RSi(OR')₃

Pour déduire une règle générale facilitant le choix du réactif et du catalyseur, la nature des substituants Y de l'organosilane (PhSiY₃) et de l'anion X du complexe (IPr)Cu^IX sont variés indépendamment.

Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction de transmétallation dans les mêmes conditions que celles employées par l'équipe de Ball, c'est-à-dire entre le (triméthoxy)phénylsilane (**1b**), en une heure dans le THF, mais en faisant varier le complexe (IPr)CuX (**2a-2i**) (Tableau I-4). Dans un solvant plus polaire, tel que l'acétonitrile, le produit (IPr)CuPh (**A**) n'est jamais observé.

Les résultats expérimentaux montrent qu'à température ambiante, l'étape de transmétallation entre le (triméthoxy)phénylsilane (**1b**) est favorable avec (IPr)CuO^tBu (**2b**) (70 %), (IPr)CuF (**2c**) (90 %) et (IPr)CuOTMS (**2e**) (67 %). A 80 °C, la transmétallation avec (IPr)CuN(TMS)₂ (**2f**) devient favorable (94 %) mais reste inefficace avec (IPr)CuCl (**2a**), (IPr)CuI (**2d**), (IPr)CuOPh (**2g**), (IPr)CuOTf (**2h**), (IPr)CuOAc (**2i**) (Tableau I-4).

Tableau I-4 : réactions de transmétallation entre PhSi(OMe)₃ (**1b**) et (IPr)CuX

Cc1ccc(cc1)Si(OC)(OC)OC (**1b**) + (IPr)CuX (**2a-2i**) $\xrightarrow[\text{-XSi(OMe)}_3]{\text{THF, 1 h, TA}}$ Cc1ccc(cc1)[Cu](IPr) (**A**)

Entrée	Complexe	Rendement (%)	Entrée	Complexe	Rendement (%)
1	(IPr)CuCl 2a	0	6	(IPr)CuN(TMS) ₂ 2f	0 94 ^a
2	(IPr)CuO ^t Bu 2b	70	7	(IPr)CuOPh 2g	0
3	(IPr)CuF 2c	90	8	(IPr)CuOAc 2h	0
4	(IPr)CuI 2d	0	9	(IPr)CuOTf 2i	0
5	(IPr)CuOTMS 2e	67			

Dans un tube J. Young : phénylsilane (0,03 mmol), (IPr)CuX (0,03 mmol) dans le THF-d₈ (300 μL). Rendement RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne. ^a Chauffage 1 h à 80 °C.

Dans le cas de (IPr)CuF, la réaction est possible par la formation d'une liaison Si-F particulièrement forte en raison de la grande affinité du silicium pour le fluor (Tableau I-5).^[17]

Tableau I-5 : énergie des liaisons Si-X

Liaison	Force de liaison (kJ.mol ⁻¹)	Liaison	Force de liaison (kJ.mol ⁻¹)
Si-N	355	Si-Cl	381
Si-O	452	Si-I	234
Si-F	565	C-Si	318

Malgré une affinité importante entre l'oxygène et le silicium, les groupements phénolate **2g**, carboxylate **2h** ou triflate **2i**, ne permettent pas la transmétallation de **1b** (Tableau I-4, entrées 7 à 9). Cet effet peut être expliqué par le caractère nucléophile mou de ces ligands. Une simple comparaison des pK_a du *tert*-butanol par rapport à ceux de l'acide acétique, du phénol et de l'acide

Partie I - Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX

trifluorométhanesulfonique permet de chiffrer la grande différence de stabilité de la base correspondante, directement révélatrice de sa dureté (Tableau I-6).

Tableau I-6 : valeurs moyennes des pKa dans l'eau

	CH ₃ COOH	C ₆ H ₅ OH	CF ₃ SO ₃ H	^t BuOH
pKa	4,76	9,95	-14	17

Il ne suffit donc pas que l'anion X⁻ sur le centre métallique soit un bon groupe partant, il doit avoir une affinité pour le silicium et être un nucléophile dur. Ces conclusions suggèrent un rôle crucial du ligand X dans la transmétallation par interaction avec l'électrophile dur qu'est le silane.^[18]

2.4.2. Transmétallation entre PhSiY₃ et (IPr)CuX

2.4.2.a. Résultats expérimentaux

Afin de déduire un cahier des charges de la réaction de transmétallation entre un phénylsilane et un complexe (IPr)Cu^IX, un criblage des groupements portés par le Si de l'arylsilane est réalisé. Sur la base des résultats expérimentaux de la transmétallation de PhSi(OMe)₃, trois complexes balayant la gamme de réactivité sont employés. Dans la réaction de transmétallation, (IPr)CuCl (**2a**) représente un complexe inefficace, (IPr)CuO^tBu (**2b**) un complexe avec une bonne réactivité et (IPr)CuF (**2c**) un complexe très efficace. Ces trois complexes sont mis à agiter une heure à température ambiante dans le THF avec PhSiMe₃ (**1a**), PhSi(OMe)₃ (**1b**), PhSiCl₃ (**1c**) et PhSiF₃ (**1d**) et les rendements obtenus du complexe (IPr)CuPh (**A**) sont rapportées ci-dessous (Tableau I-7). La transmétallation semble être tout aussi influencée par les substrats du silicium que par le ligand du cuivre. **2a** ne produit aucune trace de **A**, indépendamment de l'organosilane utilisé. Les complexes de Cu^I **2b** et **2c** n'effectuent de transmétallation qu'avec l'organosilane **1b**.

Tableau I-7 : rendements (en %) de **A** obtenus par réaction entre un phénylsilane et (IPr)CuX

1a-1c	2a-2c	A	
	(IPr)CuCl 2a	(IPr)CuO ^t Bu 2b	(IPr)CuF 2c
PhSiMe ₃ 1a	0	0	0
PhSi(OMe) ₃ 1b	0	70	90
PhSiCl ₃ 1c	0	0	0
PhSiF ₃ 1d	0	0 Traces ^a	0

Dans un tube J. Young : organosilane (0,03 mmol), (IPr)CuX (0,03 mmol) dans THF-d₈ (300 μL), 1 h à température ambiante. Rendement RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne. ^a) Chauffage 5 h à 60 °C.

Probablement du fait de sa grande électrophilie, **1a** est totalement inerte vis-à-vis de (IPr)CuX et est souvent montré comme inefficace lors des réactions de couplages. Les substituants électrodonneurs sur le centre silylé ne permettent donc pas la transmétallation. F, Cl et OMe sont des groupements électroattracteurs par effet inducteur, des ligands π-donneurs et σ-attracteurs, toutefois, une importante différence est notée entre les trois atomes. Tout d'abord, l'atome de chlore est plus volumineux et moins électronégatif que l'oxygène (Tableau I-8), ce qui explique la grande différence de réactivité entre **1b** et **1c**. Cependant, cette logique ne permet pas de rationaliser la grande différence de réactivité entre **1b** et **1d**, puisque le fluor est plus électronégatif que l'oxygène. Afin de résoudre cette incohérence apparente, des études mécanistiques ont été menées.

Tableau I-8 : comparaison des caractéristiques physico-chimiques des atomes F, Cl et O

	Cl	O	F
Rayon atomique (pm)	100	60	50
Electronégativité de Pauling	3,16	3,44	3,98

2.4.2.b. Résultats théoriques

Dans le but de rationaliser les résultats expérimentaux obtenus, une étude théorique a été menée. Tout d'abord, les charges portées par les groupements aromatiques des différents organosilanes ont été calculées sur la base des géométries optimisées (Tableau I-9). La charge négative du groupement aromatique de **1b** est, en valeur absolue, supérieure à celle de **1a**. Ceci s'explique par le pouvoir électroattracteur des groupements méthoxys, qui appauvrissent le silicium et ainsi enrichissent l'aromatique. La charge négative du groupement aromatique de **1d** est, en valeur absolue, inférieure à celle de **1b**. Ceci s'explique par la densité électronique concentrée sur les atomes de fluor, du fait de leur électronégativité élevée et permet une première explication de l'absence de réactivité de **1d** vis-à-vis de (IPr)CuF.

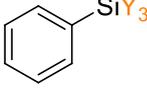
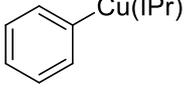
Tableau I-9 : charge de Mulliken des groupements aromatiques de **1a**, **1b** et **1d**

	Charge de Mulliken de Ph
PhSiMe ₃ (1a)	-0,22
PhSi(OMe) ₃ (1b)	-0,6
PhSiF ₃ (1d)	-0,37

PBE0-GD3, PCM = THF, 6-311+G(d) (C, H, N, O) ; 6-311++G(d,p) (Si, F).

Les bilans thermodynamiques des réactions des quatre phénylsilanes (**1a-1d**) avec les complexes (IPr)CuCl (**2a**), (IPr)CuOMe (**2b₁**) (mimant la réactivité de (IPr)CuO^tBu (**2b**)) et (IPr)CuF (**2c**) pour former le complexe (IPr)CuPh (**A**) et un sous-produit silylé sont calculés (Tableau I-10). Nos calculs DFT ont montré que lors de l'utilisation du complexe **2a**, toutes les réactions de transmétallations sont thermodynamiquement défavorables ($\Delta G \geq 19,59$ kcal.mol⁻¹). Ce qui explique l'inefficacité de ce complexe à effectuer une transmétallation avec un phénylsilane, indépendamment des groupements portés par le silicium. En revanche, le bilan thermodynamique de la réaction de transmétallation des complexes **2b₁** et **2c** présente quelques incohérences avec les résultats expérimentaux. Par exemple, la théorie prédit que les réactions de transmétallation du complexe **2b₁** avec PhSiMe₃ (**1a**) ($\Delta G = -7,47$ kcal.mol⁻¹), PhSi(OMe)₃ (**1b**), ($\Delta G = -6,77$ kcal.mol⁻¹) PhSiCl₃ (**1c**) ($\Delta G = -2,77$ kcal.mol⁻¹) et PhSiF₃ (**1d**) ($\Delta G = -3,91$ kcal.mol⁻¹) sont exergoniques et favorables, alors qu'expérimentalement seule la réaction avec **1b** est efficace et génère 70 % du complexe **A**. De même, les études théoriques prédisent une transmétallation entre **2c** et **1a** ($\Delta G = -4,25$ kcal.mol⁻¹) plus favorable que celle entre **2c** et **1b** ($\Delta G = -0,78$ kcal.mol⁻¹). Cependant, expérimentalement la transmétallation entre **1b** et **2c** permet la formation de **A** avec 90 % de rendement, tandis qu'entre **1a** et **2c** ne permet pas la formation du complexe **A**.

Tableau I-10 : bilan thermodynamique de la réaction de transmétallation entre un phénylsilane et un complexe (IPr)CuX

 1a-1d	+ (IPr)CuX 2a-2c	$\xrightarrow{\Delta G}$	 A	+ XSiY ₃
	(IPr)CuCl 2a		(IPr)CuOMe 2b₁	(IPr)CuF 2c
PhSiMe ₃ 1a	19,59		- 7,47	- 4,25
PhSi(OMe) ₃ 1b	25,74		- 6,77	- 0,78
PhSiCl ₃ 1c	35,9		- 2,77	8,93
PhSiF ₃ 1d	35,16		- 3,91	8,23

Enthalpies libres des produits (kcal.mol⁻¹) par rapport au mélange des réactifs (0,0). PBE0-GD3, PCM = THF, 6-311+G(d) (C, H, N, O) ; 6-311++G(d,p) (Si, F).

Afin de comprendre l'origine de l'incohérence apparente entre les résultats théoriques et expérimentaux, la formation des intermédiaires réactionnels, représentant un état reliant les réactifs aux produits, est modélisée. Un adduit à quatre centres de géométrie bipyramidale trigonale, formé par interaction entre le phénylsilane tétraédrique et le complexe de cuivre linéaire, peut prendre deux formes isomères, selon la position du groupement phényle (Schéma I-33). L'approche du ligand X sur le silicium tétraédrique de façon équatoriale donne lieu à un adduit axial (**A_A**) où le groupement phényle, lié par interaction π au cuivre, est en position axiale. *A contrario*, l'approche du ligand X de façon axiale a pour conséquence la formation de l'adduit équatorial (**A_E**) avec le groupement phényle en position équatoriale.

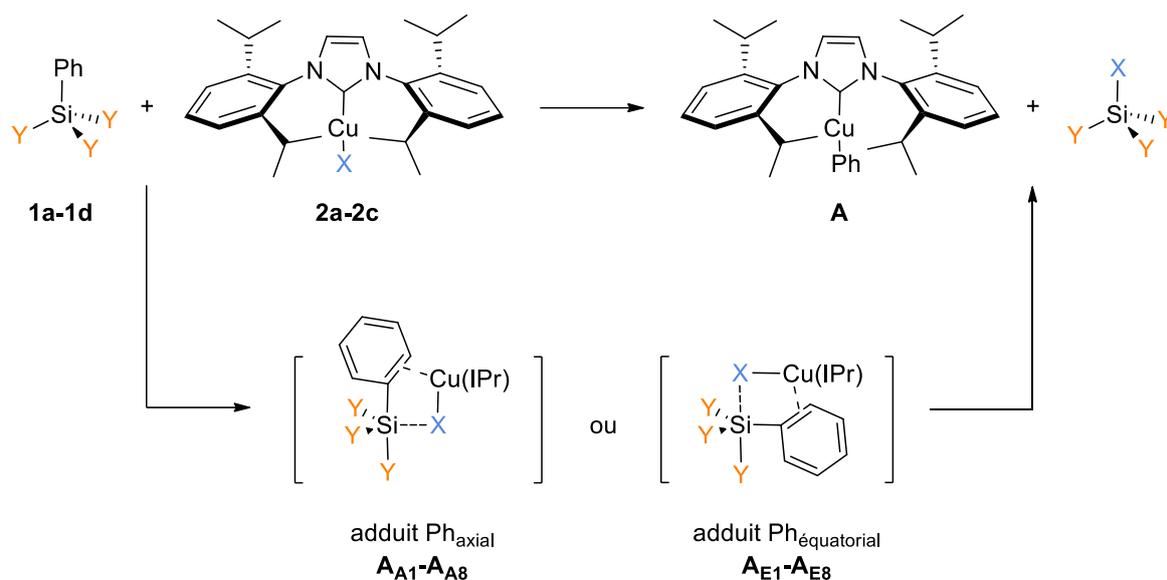
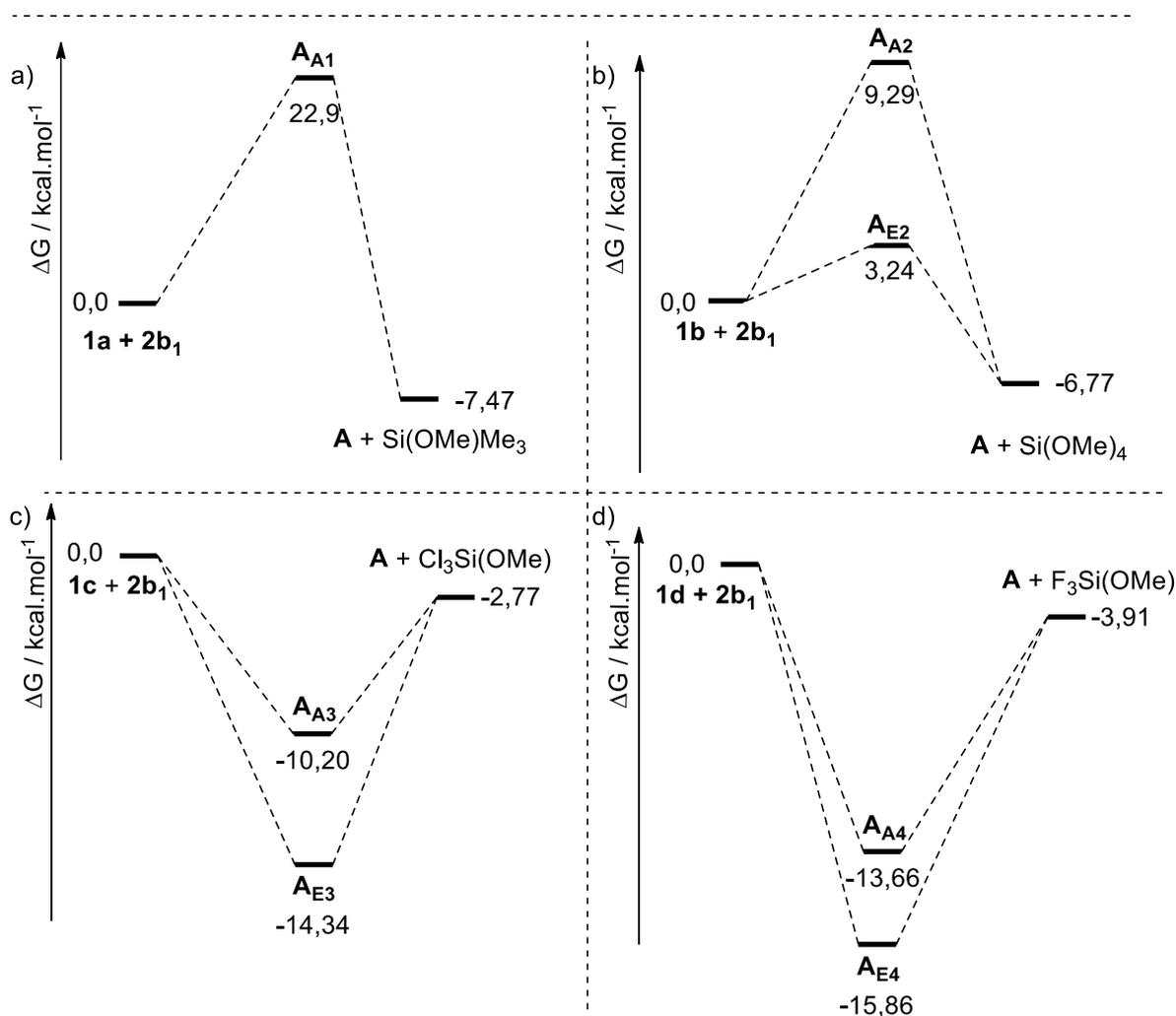
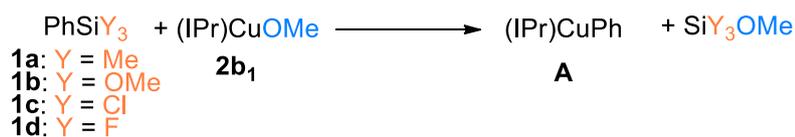


Schéma I-33 : adduits possibles entre $PhSiY_3$ et $(IPr)CuX$

Tout d'abord, les énergies des deux adduits possibles entre $(IPr)CuOMe$ (**2b₁**) et chacun des quatre phénylsilanes de cette étude (**1a-1d**) ont été calculées et les surfaces d'énergie potentielle sont présentées dans le Schéma I-34. Il est important de noter que ces adduits sont des espèces thermodynamiques et non pas des états de transition. Bien que le bilan thermodynamique de la transmétallation entre **2b₁** et $PhSiMe_3$ (**1a**) soit favorable ($\Delta G = -7,47 \text{ kcal.mol}^{-1}$), le seul adduit à quatre centres que nous avons réussi à calculer est l'adduit **A_{A1}** représentant une barrière difficile à franchir de $22,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ expliquant ainsi l'inefficacité expérimentale de cette réaction (Schéma I-34-a). *A contrario*, les adduits formés entre **2b₁** et $PhSiCl_3$ (**1c**) ou $PhSiF_3$ (**1d**) sont très stables et conduisent le système dans un puits de potentiel, ($+7,43 \text{ kcal.mol}^{-1} \leq \Delta G \leq +11,95 \text{ kcal.mol}^{-1}$), ce qui explique que ces deux transmétallations ne soient pas observées expérimentalement (Schéma I-34-c/d). Enfin, la transmétallation entre **2b₁** et $PhSi(OMe)_3$ (**1b**) étant la seule réaction de transmétallation expérimentalement efficace, elle exige la formation d'un adduit (**A_{E2}**) à $3,24 \text{ kcal.mol}^{-1}$ facilement accessible à température ambiante.

En conclusion, des groupements électroattracteurs sur le centre silylé, conférant au silicium une électrophilie plus marquée, sont essentiels pour favoriser l'interaction avec $(IPr)CuOMe$ et diminuer l'énergie de l'adduit ainsi formé, pour une transmétallation thermodynamiquement favorable. Cependant, quand les groupements portés par le silicium sont trop électroattracteurs, une interaction très stabilisante se produit entre le silicium et la partie anionique X^- du complexe, conduisant le système dans un puits de potentiel et rendant la transmétallation inopérante.



PBE0-GD3, PCM=THF, 6-311+G(d) (C, H, N, O) ; 6-311++G(d,p) (Si, F)

Schéma I-34 : surface énergétique de la transmétallation entre (IPr)CuOMe et a) **1a** ; b) **1b** ; c) **1c** et d) **1d**

Il est important de noter que dans tous les cas, l'adduit équatorial (**A_E**) est plus stable que l'adduit axial (**A_A**). Ceci peut s'expliquer par l'assimilation de l'adduit à un silicate pentavalent, d'autant plus stable que les substituants présentant l'enchaînement linéaire X–Si–Y sont électro-négatifs, et ainsi stabilisent la charge anionique (Figure I-8).^[19]

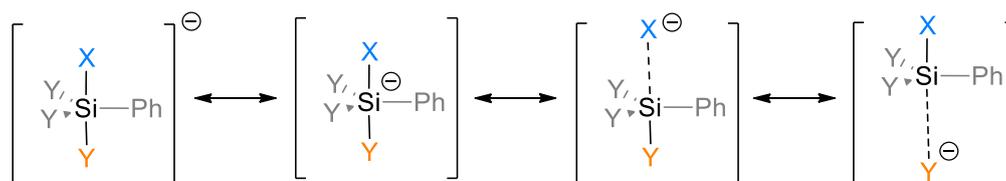
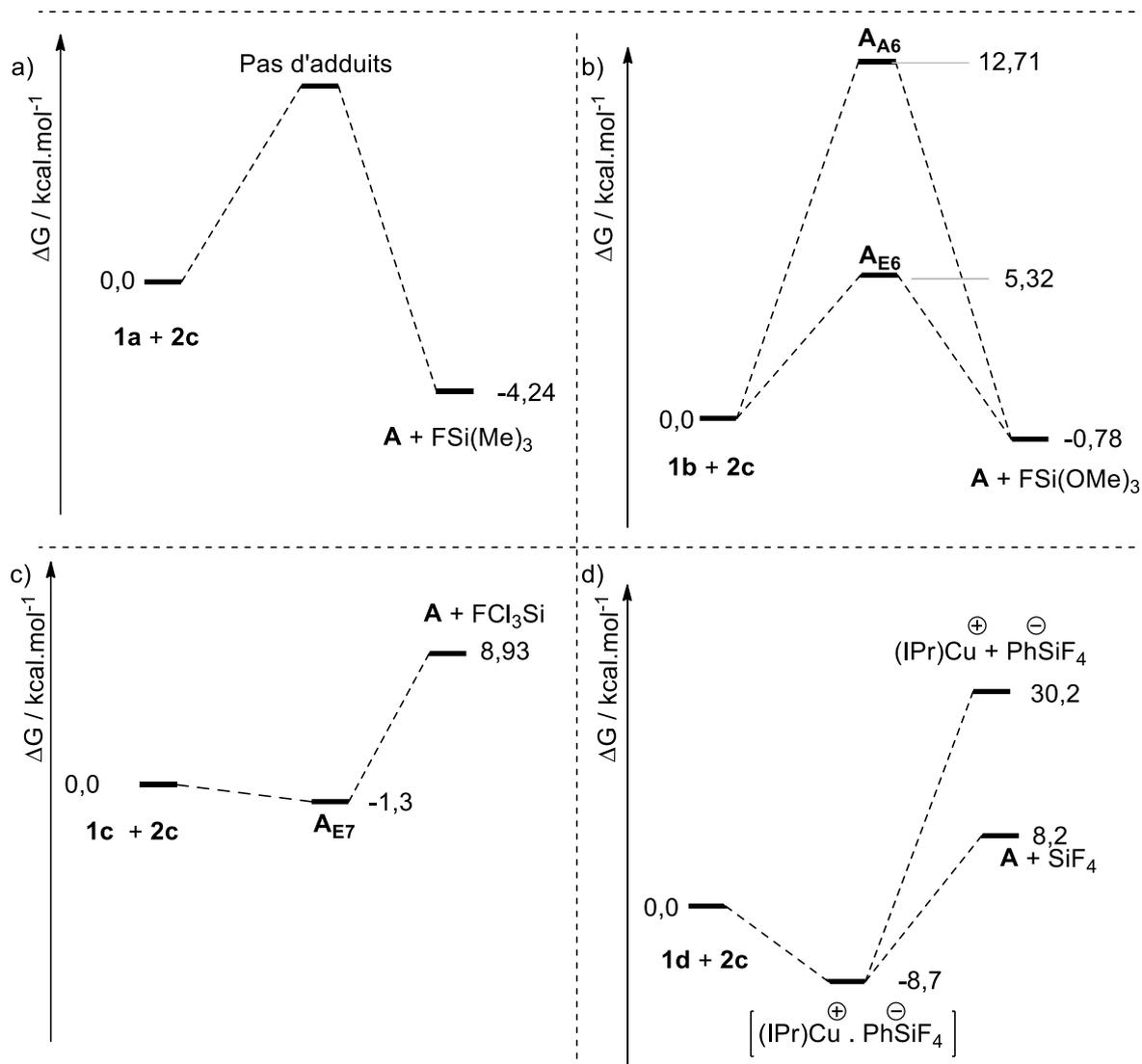


Figure I-8 : stabilisation de l'isomère équatorial. La stabilisation maximale est atteinte lorsque les substituants les plus électro-négatifs sont en position axiale.

Enfin, dans tous les cas, il semble que la formation d'un tel adduit intramoléculaire, qui peut être considéré comme comportant un silicium pentavalent, soit un prérequis à la transmétallation du groupement aryle du silicium au cuivre. En d'autres termes, cette étape de transmétallation entre les organosilanes étudiés ici et IPrCu^IX semble devoir se produire par voie intra- et non inter-moléculaire.

Dans le cas du complexe (IPr)CuF (**2c**), le bilan thermodynamique suggère que la transmétallation est favorable avec PhSiMe₃ (**1a**) et PhSi(OMe)₃ (**1b**) et défavorable avec PhSiCl₃ (**1c**) et PhSiF₃ (**1d**) (Tableau I-10). La modélisation des adduits intermédiaires montre que l'adduit équatorial formé entre **2c** et **1b** a une énergie accessible de 5,32 kcal.mol⁻¹ tandis qu'aucun adduit montrant une interaction entre **2c** et **1a** n'a pu être calculé (Schéma I-35-a/b). La densité électronique de l'atome de silicium de **1a** est amplifiée par la présence des trois groupements donneurs rendant une interaction entre le ligand fluorure nucléophile et le silicium faiblement électrophile peu favorable. L'appauvrissement du centre silylé par la présence des groupements méthoxys attracteurs permet la transmétallation entre **2c** et **1b**. Toutefois, sur le fondement de cette conclusion, la réactivité de **1d** devrait être similaire, puisque l'atome de silicium porte aussi trois groupements électroattracteurs dans sa sphère de coordination. Or, expérimentalement, la transmétallation entre **2c** et **1d** n'est pas efficace. Les calculs théoriques ont permis de résoudre cette ambiguïté. En effet, le calcul de l'interaction entre **2c** et **1d** montre que ce dernier est un bon acide de Lewis qui préférentiellement abstrait l'anion fluorure du complexe (IPr)CuF pour former un adduit dichargé stable (- 8,7 kcal.mol⁻¹) sans les séparer en deux ions distincts (Schéma I-35-d). Un centre silylé coordonné à trois groupements fluorures est bel et bien appauvrit, mais plus que ce qui serait nécessaire pour une transmétallation efficace.



PBE0-GD3, PCM=THF, 6-311+G(d) (C, H, N, O) ; 6-311++G(d,p) (Si, F)

Schéma I-35 : surface d'énergie potentielle de la transmétallation entre (IPr)CuF et a) 1a b) 1b c) 1c d) 1d

Il semble donc que le bilan thermodynamique soit toujours favorable lors de la création d'une liaison forte Si-F ou Si-O, mis à part lors de l'utilisation du (trifluoro)phénylsilane **1d**. Cependant pour une transmétallation favorable, il faudrait aussi un chemin réactionnel favorable. Pour cela, l'interaction entre l'arylsilane et (IPr)CuX doit former un adduit de stabilité intermédiaire. Tout d'abord, les trois substituants méthyles de l'organosilane (PhSiMe₃) rendent cette interaction défavorable. Les groupements attracteurs par effet inducteur F, Cl et OMe appauvrissent le silicium et augmentent la polarisation de la liaison C-Si, aidant ainsi à l'interaction entre l'arylsilane et (IPr)CuX (X= F, OR, OTMS, NTMS₂). Cependant seuls les groupements méthoxy conduisent à un adduit intermédiaire d'énergie convenable pour une réaction de transmétallation efficace.

Partie I - Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX

Finalement, dans les cas des groupements fluorures, le centre silylé de **1d** est électroniquement plus appauvri que nécessaire et son caractère acide de Lewis est très prononcé. PhSiF₃ par conséquent, ne va pas effectuer la transmétallation mais effectuer l'ablation du ligand fluorure du complexe (IPr)CuF et former le complexe dichargé [(IPr)Cu⁺.⁻SiPhF₄].

Pour un bilan énergétique et un chemin réactionnel favorable de la réaction de transmétallation entre un phénylsilane (PhSiY₃) et un complexe (IPr)CuX, X doit donc être un nucléophile dur (F, OMe, OTMS ou NTMS₂) et Y doit être un groupement électroattracteur de force moyenne tel un alcoolate.

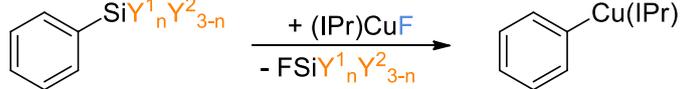
2.4.3. Nombre de substituants électronégatifs nécessaire pour une transmétallation efficace

Les résultats montrent donc que seul PhSi(OR)₃ (**1e**) possède une réactivité adéquate pour effectuer une transmétallation avec le complexe (IPr)CuF (**2c**). Notre intérêt s'est porté sur le nombre de groupements alcoolates sur le silicium nécessaire pour permettre la transmétallation permettant ainsi une réactivité intermédiaire entre PhSiMe₃ (**1a**) et **1e**. La substitution d'un des trois substituants alkyles par un nucléophile a déjà démontré une augmentation de l'efficacité du couplage d'un organosilane catalysé par un complexe de palladium. Le groupe d'Hiyama a substitué un groupement alkyle^[20] par un ligand fluorure et celui de Denmark un groupement alkyle par un ligand hydroxyle.^[21]

Afin de vérifier que cet effet reste observé sur l'étape de transmétallation entre un phénylsilane et le complexe **2c**, un puis deux substituants éthanolates de **1e** sont remplacés par un groupement méthyle. PhSiMe(OEt)₂ (**1f**) et PhSi(Me)₂(OEt) (**1g**), deux phénylsilanes commerciaux, sont testés dans la réaction de transmétallation avec **2c**. Comme attendu, le rendement de la transmétallation avec **2c** diminue à chaque échange d'un substituant éthanolate par un substituant méthyle mais reste efficace et génère 69 % du complexe **A** lors de l'utilisation de **1g**. Ainsi **1f** et **1g** sont des nucléophiles adéquats pour des réactions de couplages (Schéma I-12).

Au moins un groupement éthanolate sur le silicium est donc essentiel pour appauvrir le phénylsilane suffisamment et permettre une transmétallation efficace avec le complexe (IPr)CuF.

Tableau I-11 : résultat de transmétallation entre $\text{PhSiY}_n^1\text{Y}_{3-n}^2$ et **2c**

	A
1a, 1e-1h	A
$\text{PhSiY}_n^1\text{Y}_{3-n}^2$	Rendement (%)
PhSiMe_3 1a	0
$\text{PhSiMe}_2(\text{OEt})$ 1g	69
$\text{PhSiMe}(\text{OEt})_2$ 1f	76
$\text{PhSi}(\text{OEt})_3$ 1e	88
PhSiF_2Me 1h	99

Dans un tube J. Young : organosilane (0,03 mmol), **2c** (0,03 mmol) dans THF- d_8 (300 μL), 1 h à température ambiante. Rendement RMN ^1H avec le mésitylène comme étalon interne.

PhSiMe_3 (**1a**) semble être « trop » riche pour interagir avec le complexe **2c** tandis que PhSiF_3 semble être « trop » pauvre et abstrait l'ion fluorure lors de son interaction avec **2c**. L'utilisation d'un phénylsilane avec deux substituants fluorures et un substituant méthyle ou deux substituants méthyles et un substituant fluorure pourrait, éventuellement réguler la richesse du silicium et permettre une réaction de transmétallation efficace. Dans le but de vérifier cette hypothèse, PhSiF_2Me (**1h**) a été synthétisé et mis en réaction avec **2c** dans le THF et forme 99 % du complexe **A**, après une heure à température ambiante.

Ces exemples montrent donc qu'il est possible de moduler finement les propriétés de l'organosilane dépendamment de la réactivité recherchée. Trois substituants alcooxys sur le silicium forment un organosilane efficace pour une transmétallation avec un complexe de cuivre(I). Trois substituants fluorures sur le silicium forment un organosilane plus acide de Lewis que nucléophile. Trois substituants méthyles sur le silicium forment un organosilane inerte vis-à-vis d'un complexe de cuivre(I). Cependant la présence d'un seul substituant base de Lewis (fluorure ou éthoxy) et de deux substituants méthyles semble suffisante pour appauvrir le centre silylé et favoriser la réaction de transmétallation avec un complexe (IPr)CuX, avec X un nucléophile dur.

2.5. Etude expérimentale et théorique de la transmétallation entre un organosilicate pentavalent et (IPr)CuX

2.5.1.a. Résultats expérimentaux

En présence d'une base de Lewis, le silicium peut subir une extension de sa valence pour former une espèce pentavalente, elle-même, peut subir une extension supplémentaire pour former un silicate hexavalent dianionique (Schéma I-36).^[21] Les organosilicates pentavalents ont été largement étudiés et sont souvent supposés être l'intermédiaire réactif du silane tetracoordiné.^[1, 22]

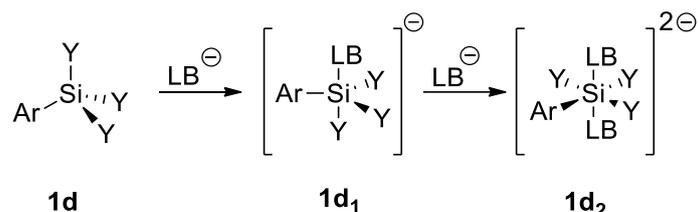


Schéma I-36 : extension de la sphère de coordination du silicium

La stabilité des organosilanes peut être au détriment de leur réactivité, cependant, leur utilisation est ainsi rendue possible par l'ajout d'une base de Lewis par la formation d'un organosilicate hypervalent plus réactif.^[23] A titre d'exemple, les charges de Mulliken du groupement aromatique de deux espèces tétravalentes et de leur dérivés pentavalents, obtenus suite à l'addition d'un anion fluorure, ont été calculées et comparées (Tableau I-12). Il semblerait que l'addition du fluorure sur **1a** et **1b** ait pour conséquence l'augmentation de la charge négative localisée sur le groupement aromatique ainsi que la polarisation de la liaison Cu–Ph.

Tableau I-12 : charge de Mulliken des groupements aromatiques

	Charge de Mulliken de Ph
PhSiMe ₃ (1a)	-0,22
PhSiMe ₃ F ⁻	-0,54
PhSi(OMe) ₃ (1b)	-0,6
PhSi(OMe) ₃ F ⁻	-0,8

PBE0-GD3, PCM = THF, 6-311+G(d) (C, H, N, O) ; 6-311++G(d,p) (Si, F).

Afin de préciser le rôle exact de l'agent d'activation, la transmétallation de phénylsilicates avec (IPr)CuX a été étudiée. Tout d'abord, le tétrabutylammonium difluorosilicate (TBAT (**4a**)), un silicate pentavalent commercial, a été testé et a montré une efficacité lors de la transmétallation avec (IPr)CuF (**2c**) mais pas avec (IPr)CuCl (**2a**) (Tableau I-13). De même, PhSiF₄⁻ (**4b**) permet

une transmétallation efficace générant 90 % du complexe **A** avec **2c** mais la transmétallation entre **4b** et **2a** n'est pas du tout efficace. Il est important de noter que la transmétallation entre PhSiF₃ et (IPr)CuF n'était pas efficace.

Ces résultats prouvent qu'un organosilicate peut avoir une réactivité adéquate pour effectuer la transmétallation avec un catalyseur actif uniquement, remettant en cause l'affirmation qu'une source stœchiométrique de base de Lewis suffit pour activer l'organosilane.^[1] Nous pensons que dans certains cas, la base pourrait servir plutôt à activer le catalyseur en générant *in situ* un complexe de type (IPr)Cu(LB), qui effectuera la transmétallation avec l'organosilane tétravalent.

Tableau I-13 : rendements (en %) de transmétallation entre un phénylsilicate et (IPr)CuX

$\text{Ph-Si}^{\ominus} \text{nNBu}_4^{\oplus} + (\text{IPr})\text{CuX}$ 4a-4b	$\xrightarrow[\text{- [nNBu][XSi]}]{\text{THF, 1 h, TA}}$	Ph-Cu(IPr) A
PhSi ⁻	(IPr)CuCl 2a	(IPr)CuF 2c
[PhSiPh ₂ F ₂] ⁻ 4a	0 traces ^a	85
[PhSiF ₄] ⁻ 4b	0	90

Dans un tube J. Young : organosilane (0,03 mmol), **2c** (0,03 mmol) dans THF-d₈ (300 μL), 1 h à température ambiante. Rendement RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne. ^{a)} Chauffage 5 h à 60 °C

2.5.1.b. Résultats théoriques

Pour approfondir la compréhension des détails et des spécificités d'une réaction de transmétallation entre un phénylsilicate et (IPr)CuX, une modélisation du mécanisme de la réaction est effectuée. La possibilité de la formation du silicate hexavalent indique qu'une réaction de transmétallation entre un silicate pentavalent et (IPr)CuX *via* un adduit où la valence du silicium est étendue jusqu'à six est envisageable. Ainsi, un adduit anionique à 4 centres avec un silicium hexavalent octaédrique est calculé (Schéma I-37).

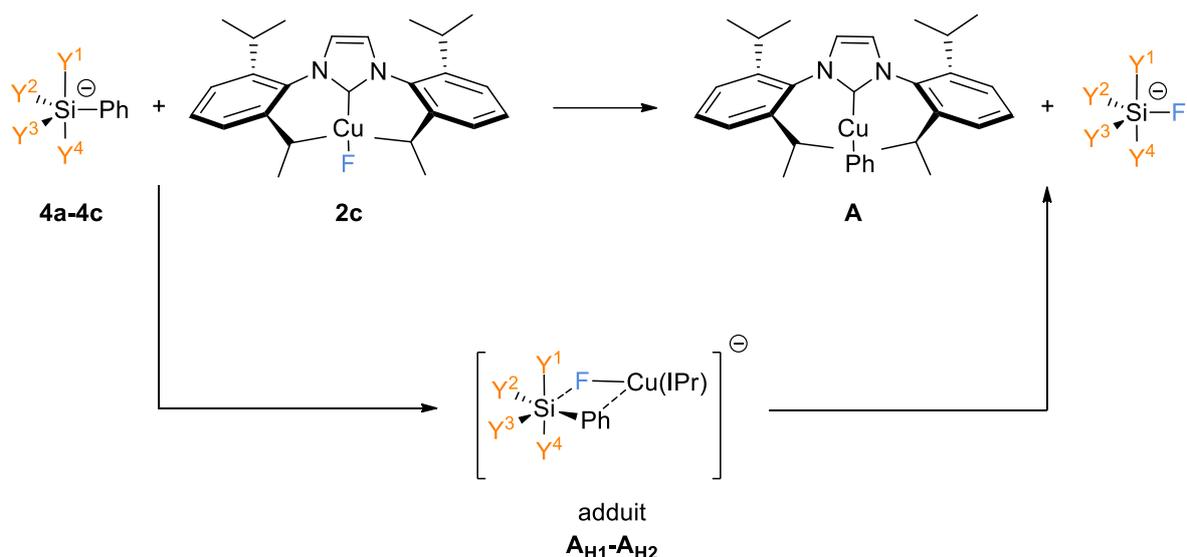


Schéma I-37 : adduit possible entre un phénylsilicate et (IPr)CuX

Tout d'abord, une modélisation de la réactivité de **4a₁** (PhSiMe₂F₂⁻), mimant celle de **4a** (Ph₃SiF₂⁻), avec (IPr)CuF (**2c**) montre que leur transmétallation est thermodynamiquement favorable ($\Delta G = -8,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$) (Schéma I-38). Cependant, la modélisation de la surface d'énergie potentielle dévoile étonnamment que l'interaction entre les deux réactifs par un pont fluorure mène le système à un état intermédiaire à 9,9 kcal.mol⁻¹ qui préférentiellement forme l'adduit équatorial à quatre centres (**A_{E9}**) par perte d'un anion fluorure. Cet état est 13,5 kcal.mol⁻¹ plus stable que l'adduit envisagé (**A_{HI}**) entre les deux réactifs. **A_{E9}** évolue ensuite vers la formation du complexe **A**, Me₂SiF₂ et un anion fluorure. Ces deux derniers réagissent ensuite pour former l'organosilane pentavalent Me₂SiF₃⁻ générant une stabilisation de 14,9 kcal.mol⁻¹.

La transmétallation entre **4a₁** et **2c** procède donc selon un mécanisme de substitution nucléophile en deux étapes. L'organosilicate n'est pas réellement la force motrice de cette étape, puisque l'adduit **A_{E9}** aurait pu se former entre **2c** et PhSiMe₂F (Partie I -2.4.3, P. 63). Il est certain que **4a₁** est plus acide de Lewis que PhSiMe₂F mais cela ne facilite pas la transmétallation avec **2c**. L'anion fluorure supplémentaire facilite donc la transmétallation mais pas par l'activation de l'organosilane *via* la formation d'un organosilicate mais simplement par stabilisation du sous-produit silylé. Nous postulons que cette stabilisation n'est pas obligatoire si cette étape était suivie par d'autres étapes lors d'un processus catalytique.

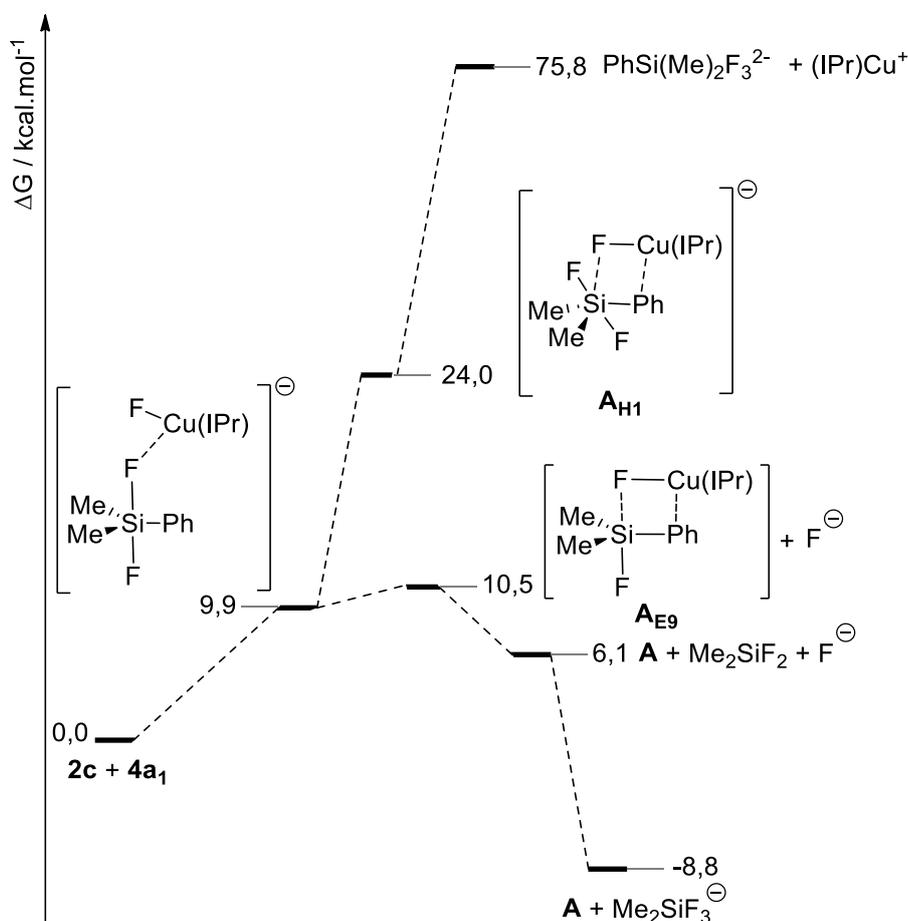
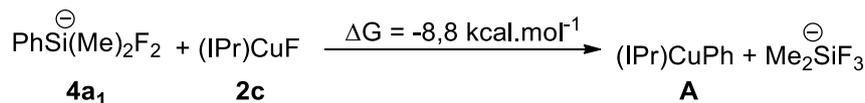


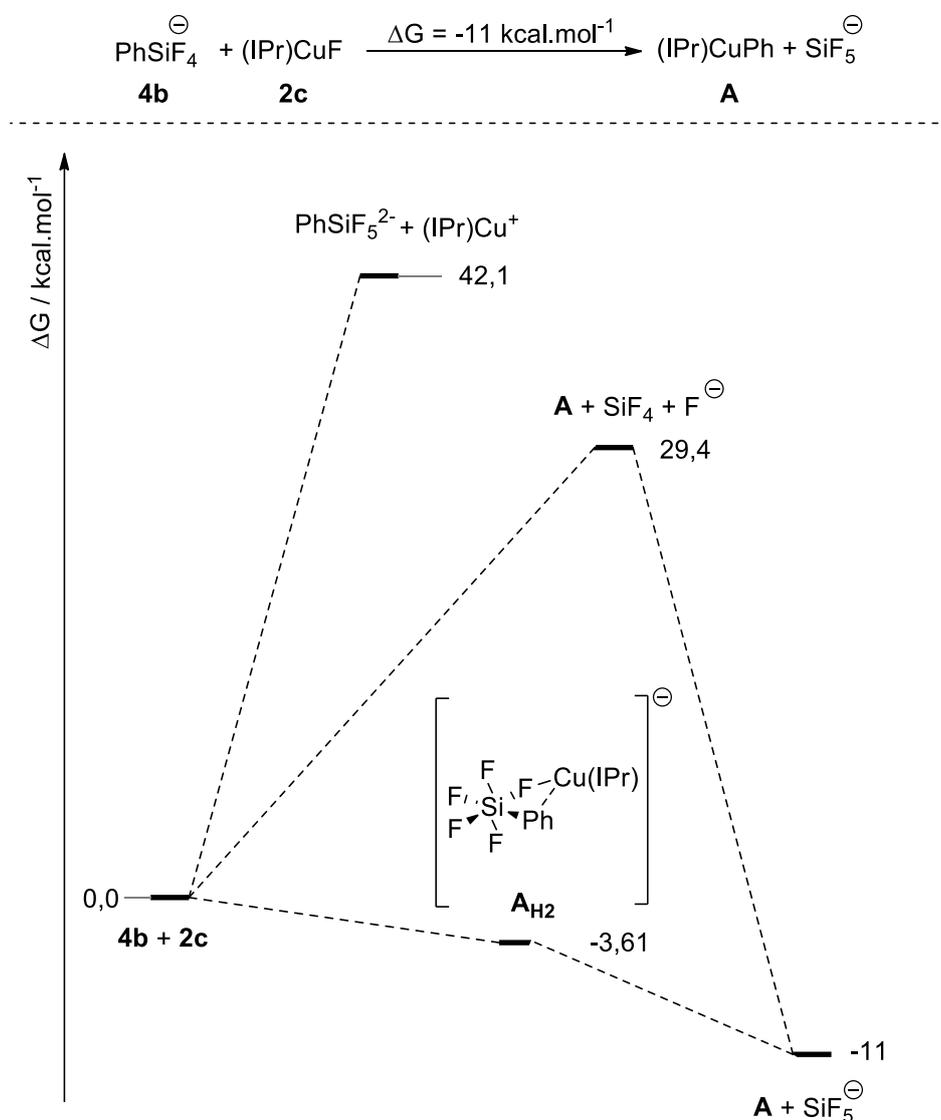
Schéma I-38 : surface d'énergie potentielle de la transmétallation entre **2c** et **4a₁**

Le calcul du mécanisme de transmétallation entre **2c** et **4a₁** pose cependant un problème de cohérence avec nos autres résultats. En effet, un mode d'action de tous les phénylsilicates similaire à celui de **4a₁** induit qu'une transmétallation entre PhSiF_4^- (**4b**) et **2c** procéderait par un adduit atteignable à partir de PhSiF_3 (**1d**) et **2c**. Or nos résultats expérimentaux ont montré que la transmétallation entre **2c** et **4b** est efficace, tandis que celle avec **1d** ne l'est pas. Il existe donc un autre mode d'action des phénylsilicates qui en l'occurrence s'applique à **4b**.

Une modélisation de la transmétallation entre **2c** et **4d** pourrait permettre de répondre à ces questionnements (Schéma I-39). Dans un premier temps, le même chemin réactionnel emprunté par **4a₁** est modélisé pour **4b**, soit la libération d'un anion fluorure suivi de la formation d'un adduit à quatre centres entre le complexe cationique $[(\text{IPr})\text{Cu}^+]$ et **4b** induisant à la formation du complexe de transmétallation **A**, de SiF_4 et d'un anion fluorure libre. Le bilan thermodynamique de cette transmétallation n'est toutefois pas favorable ($\Delta G = 29,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Partie I - Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX

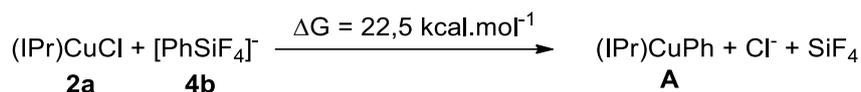
A contrario, la formation d'un adduit directement entre les réactifs, comportant un silicium hexavalent (A_{H2}) est favorable ($\Delta G = -3,61 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Cette adduit se casse spontanément pour former le complexe de la transmétallation (**A**) et le sous-produit silylé (SiF_5^-).



PBE0/G-D3/6-311+G(d) (C, H) ; 6-311++G(d,p) (Si, F). PCM=THF

Schéma I-39 : surface d'énergie potentielle de la transmétallation entre **2c** et **3b**

Il est important de noter que l'ajout d'un fluorure à PhSiF_3 (**1d**) pour former PhSiF_4^- (**4b**) permet de faciliter la transmétallation uniquement avec $(\text{IPr})\text{CuF}$ (**2c**). En effet, expérimentalement, aucune trace de **A** n'est observée après réaction de $(\text{IPr})\text{CuCl}$ (**2a**) et **4b** et les calculs DFT montrent que la réaction de transmétallation entre **4b** et **2a** reste endergonique (Schéma I-40).



PBE0/G-D3/6-311+G(d) (C, H) ; 6-311++G(d,p) (Si, F). PCM=THF

Schéma I-40 : transmétallation entre **2a** et **4b**

La réaction de transmétallation entre un organosilicate et un complexe de cuivre, dépend donc de l'organosilicate. Certains organosilicates ont une réactivité adéquate pour la transmétallation tandis que d'autres ne permettent la transmétallation que par la formation *in situ* de l'organosilane. Un point très important est le caractère toujours défavorable d'une transmétallation avec un (IPr)CuCl même lors de l'emploi d'un organosilicate très acide de Lewis (type **4b**). Par ailleurs, il est donc important de prendre en compte la richesse de l'organosilane qui, en présence d'une source d'anion fluorure, pourrait former un organosilicate non réactif dans le milieu.

2.6. Conclusion et perspectives

Des études préliminaires ont été réalisées dans le but de développer la réaction de couplage C-C du CO₂ avec un organosilane et un halogénure d'alcane. Cependant, cette réaction n'a été possible que lorsqu'une quantité stœchiométrique du complexe (IPr)CuF a été rajoutée, et la version catalytique n'a pas encore pu être efficace. Cette inefficacité puise ses origines dans une étape de transmétallation non favorable entre l'organosilane et les complexes formés *in situ* (Schéma I-41).

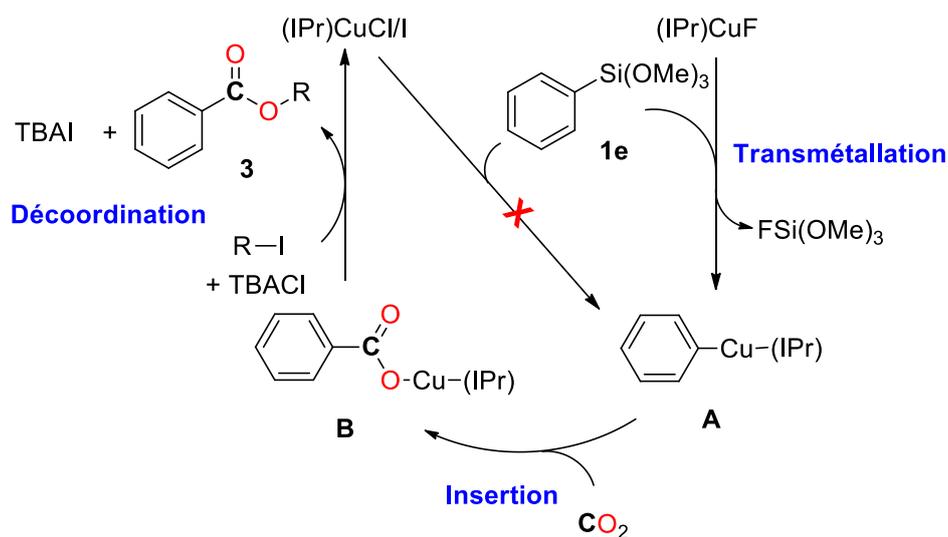


Schéma I-41 : mécanisme proposé de la réaction de couplage du (triméthoxy)phénylsilane avec le CO₂, catalysé par (IPr)CuF

Dans le but de rationaliser les résultats expérimentaux pour pouvoir surmonter cette difficulté et établir la réaction de couplage catalytique, une étude théorique et expérimentale de

l'étape limitante est menée. Cette étude a porté sur la transmétallation entre un organosilane ou un organosilicate et un complexe de type (IPr)CuX. Elle a permis, dans un premier temps, de conclure que cette étape n'est favorable que si le complexe métallique porte un ligand X nucléophile dur, tel qu'un anion fluorure, un anion alcoolate (sans délocalisation de la richesse électronique possible) ou un anion triméthylsiloxyle. Ensuite, la réactivité de l'organosilane vis-à-vis de la transmétallation dépend de la polarisation de la liaison C–Si et de la charge partielle du silicium. Des groupements électrodonneurs vont enrichir le centre silylé et ainsi défavoriser la polarisation de la liaison C–Si, qui se brise dans le processus. *A contrario*, des groupements électroattracteurs permettront d'appauvrir le centre silylé et de polariser la liaison C–Si, rendant ainsi la transmétallation favorable. Cependant, les organosilanes sont aussi des acides de Lewis et quand la force électroattractrice du groupement est très soulignée, l'organosilane casse préférentiellement la liaison (IPr)CuX pour former l'organosilicate PhSiY_3X^- . Le substituant Y doit donc être un groupement électroattracteur, de force moyenne. Le mélange de groupements électrodonneurs et électroattracteurs sur le silicium provoque aussi une réaction de transmétallation efficace. Par exemple, $\text{PhSiMe}(\text{OMe})_2$, $\text{PhSiMe}_2(\text{OMe})$ Ou PhSiMeF_2 ont une réactivité adéquate pour entreprendre une étape de transmétallation avec (IPr)CuF.

Les organosilicates, connus pour être plus réactif que les organosilanes, ont prouvé que cela n'était pas une règle générale. A titre d'exemple, $\text{PhSiMe}_2\text{F}_2^-$ entreprend la transmétallation, de la même manière que PhSiMe_2F . Le plus important est de souligner que contrairement à ce que prévoyaient certaines études, un organosilicate ne permet pas la transmétallation avec des complexes (IPr)CuX, si X n'est pas un nucléophile dur.

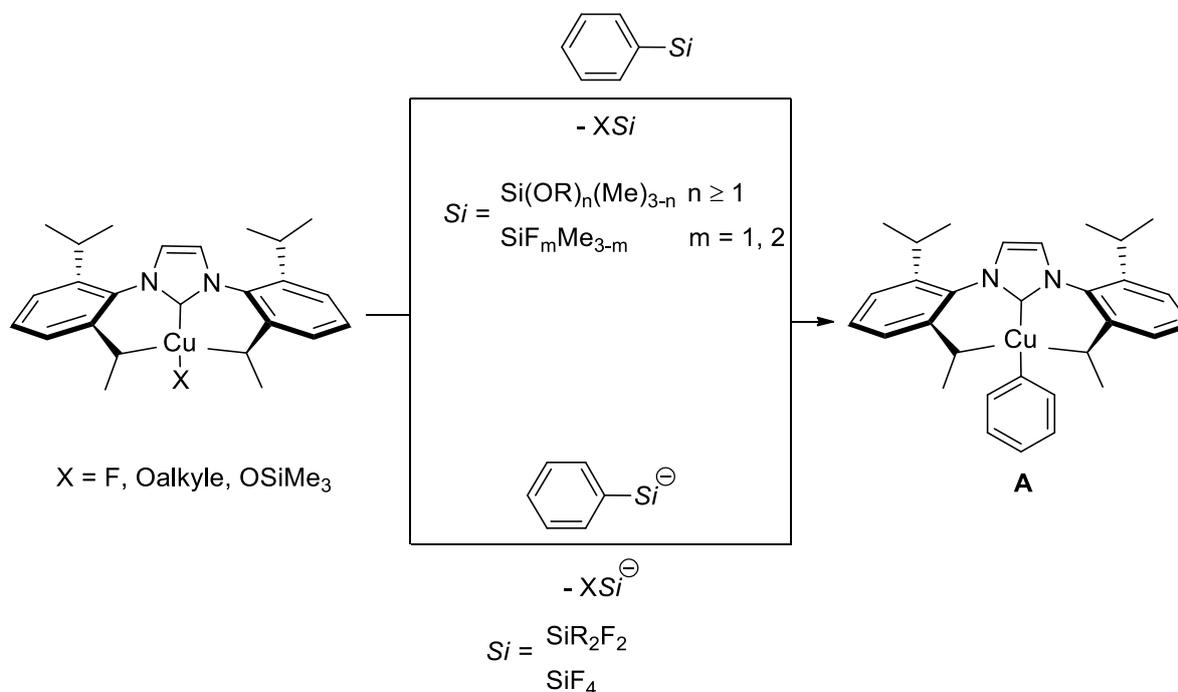


Schéma I-42 : résumé du chapitre 2

Partie I - Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX

Il serait encore intéressant de mener divers calculs pour approfondir la connaissance de cette étape de transmétallation, notamment des calculs cinétiques pour élucider la nature du mécanisme. Il serait aussi intéressant de tester d'autres organosilicates pour déterminer si la formation d'un organosilicate peut inhiber la réactivité d'un organosilane.

2.7. Références

- [1] Y. Nakao and T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893-4901.
- [2] a) C. Amatore, L. Grimaud, G. Le Duc and A. Jutand, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6982-6985; b) C. Amatore, G. Le Duc and A. Jutand, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 10082-10093; c) L. Grimaud and A. Jutand, *Synthesis* **2017**, *49*, 1182-1189.
- [3] a) S. K. Gurung, S. Thapa, A. S. Vangala and R. Giri, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5378-5381; b) J. delPozo, J. A. Casares and P. Espinet, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 4274-4284.
- [4] A. J. Arduengo, R. L. Harlow and M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
- [5] a) K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, P42-P43; b) H. W. Wanzlick and H. J. Schönherr, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 141-142.
- [6] a) G. C. Fortman and S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151-5169; b) H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile and L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 687-703.
- [7] a) H. Jacobsen, A. Correa, C. Costabile and L. Cavallo, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4350-4358; b) R. Tonner, G. Heydenrych and G. Frenking, *Chem. - Asian J.* **2007**, *2*, 1555-1567.
- [8] a) G. Evano, N. Blanchard and M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131; b) J. D. Egbert, C. S. J. Cazin and S. P. Nolan, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 912-926; c) F. Lazreg, F. Nahra and C. S. J. Cazin, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293-294*, 48-79; d) Y. Jiang and D. Ma in *Copper-Catalyzed Ligand Promoted Ullmann-Type Coupling Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2010**, pp. 213-233; e) M. G. Finn and V. V. Fokin in *Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC)*, Vol. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2010**, pp. 235-260; f) S. C. Schmid, R. Van Hoveln, J. W. Rigoli and J. M. Schomaker, *Organometallics* **2015**, *34*, 4164-4173.
- [9] a) O. Riant in *Copper(I) Hydride Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**; b) S. Díez-González, E. D. Stevens, N. M. Scott, J. L. Petersen and S. P. Nolan, *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 158-168; c) S. Díez-González, H. Kaur, F. K. Zinn, E. D. Stevens and S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4784-4796; d) S. Díez-González and S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 349-358.
- [10] T. Vergote, F. Nahra, D. Peeters, O. Riant and T. Leyssens, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *730*, 95-103.
- [11] T. Vergote, F. Nahra, A. Merschaert, O. Riant, D. Peeters and T. Leyssens, *Organometallics* **2014**, *33*, 1953-1963.
- [12] S. Dupuy, A. M. Z. Slawin and S. P. Nolan, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 14923-14928.
- [13] L. Falivene, D. J. Nelson, S. Dupuy, S. P. Nolan, A. Poater and L. Cavallo, *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 60-64.
- [14] a) J. Liu, J. Yan, D. Qin and Q. Cai, *Synthesis* **2014**, *46*, 1917-1923; b) X. Frogneux, N. von Wolff, P. Thuéry, G. Lefèvre and T. Cantat, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 2930-2934; c) J.-P. Pitteloud, Z.-T. Zhang, Y. Liang, L. Cabrera and S. F. Wnuk, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8199-8212; d) N. A. Strotman, S. Sommer and G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556-3558; e) D. A. Powell and G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788-7789; f) J. Yoshida, K. Tamao, H. Yamamoto, T. Kakui, T. Uchida and M. Kumada, *Organometallics* **1982**, *1*, 542-549; g) G. A. Molander and L. Iannazzo, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9182-9187.
- [15] L. Dang, Z. Lin and T. B. Marder, *Organometallics* **2010**, *29*, 917-927.
- [16] J. R. Herron and Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16486-16487.
- [17] a) R. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 246-252; b) T. L. Cottrell, *The Strengths of Chemical Bonds*, Academic Press, **1958**.

Partie I - Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX

[18] E.-C. Koch, *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2005**, *30*, 5-16.

[19] F. Weinhold and C. R. Landis, *Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*, Cambridge University Press, **2005**.

[20] Y. Hatanaka and T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268-270.

[21] S. Rendler and M. Oestreich, *Synthesis* **2005**, *2005*, 1727-1747.

[22] a) C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye and J. C. Young, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371-1448; b) S. E. Denmark and M. H. Ober, *ChemInform* **2004**, *35*, no-no; c) R. R. Holmes, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 927-950.

[23] S. E. Denmark and R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835-846.

Chapitre 3 : synthèse d'arylesters à partir d'aryl(trifluoro)silanes, du CO₂ et d'iodoalcanes, catalysée par (IPr)CuF

Table des matières

Chapitre 3 : synthèse d'arylesters à partir d'aryl(trifluoro)silanes, du CO ₂ et d'iodoalcanes, catalysée par (IPr)CuF	75
3.1. Introduction	76
3.2. Régénération de (IPr)CuF dans le mélange réactionnel.....	77
3.2.1. Couplage catalytique du (triéthoxy)phénylsilane avec le CO ₂ et un électrophile	77
3.2.2. Couplage du (trichloro)phénylsilane avec le CO ₂ et un électrophile.....	78
3.3. Synthèse et réactivités des (trifluoro)organosilanes	79
3.4. Synthèse d'esters à partir d'arylsilanes et du CO ₂	81
3.5. Mécanisme de la réaction de couplage d'un aryl(trifluoro)silane avec le CO ₂ et un électrophile, catalysée par (IPr)CuF en présence de fluorures	86
3.6. D'autres essais catalytiques.....	87
3.7. Conclusion et perspectives.....	88
3.8. Références.....	90

3.1. Introduction

La mise en place d'une réaction de couplage catalytique d'un organosilane avec un électrophile et le CO₂ est une voie de synthèse d'esters directement à partir de deux réactifs inertes, peu toxiques, abondants et peu chers. Le défi qui se présente ici est de réaliser cette réaction de manière catalytique avec un complexe de cuivre de type (IPr)CuX. Comme développé au cours des chapitres précédents, les complexes formés à la fin du premier cycle ((IPr)CuCl ou (IPr)CuI) ne permettent pas la transmétallation d'une nouvel organosilane. Afin de contourner cet obstacle deux stratégies ont été envisagées : d'une part, la voie 1 nécessiterait l'utilisation d'un organosilane suffisamment actif pour réagir avec ces complexes inertes pour former le complexe (IPr)CuPh (**A**), d'autre part, la voie 2 consisterait à régénérer une espèce catalytique active dans le milieu réactionnel (Schéma I-43).

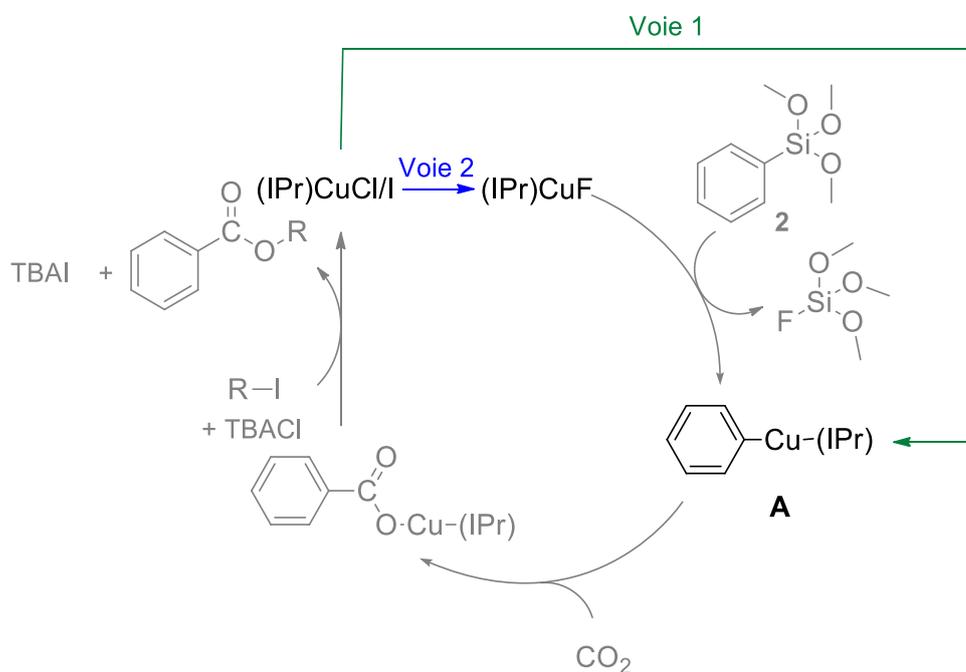


Schéma I-43 : cycle catalytique proposé pour la réaction de couplage d'un organosilane avec le CO₂ et un électrophile, catalysée par (IPr)CuF

L'étude de l'étape de transmétallation a montré que celle-ci était efficace entre PhSi(OEt)₃ et (IPr)CuO^tBu, (IPr)CuOTMS, (IPr)CuNTMS₂ et (IPr)CuF (Partie I -2.4.1, P.53). Cependant, l'utilisation de ces complexes en quantité catalytique nécessiterait l'ajout d'une source stœchiométrique d'anions ^tBuO⁻, TMSO⁻, TMS₂N⁻ et F⁻ dans le milieu réactionnel pour régénérer l'espèce active. En raison de la propension de ^tBuO⁻, TMSO⁻ et TMS₂N⁻ à former le carbonate ou le carbamate correspondants en présence du CO₂ (Schéma I-44), l'anion fluorure paraît être la seule espèce active en termes de compatibilité.

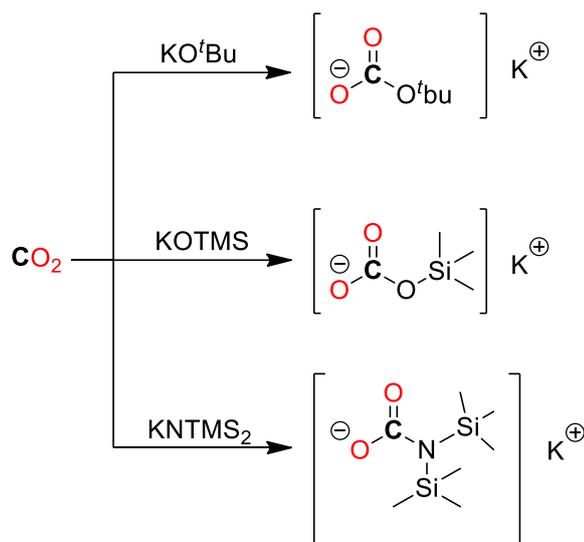


Schéma I-44 : réactions secondaires entre les anions ^tBuO⁻, TMSO⁻, TMS₂N⁻ et le CO₂

L'exploration de la voie **1**, menée au chapitre 1, a permis de mettre en évidence deux limitations majeures : une réaction peu économe en atomes et une variation difficile du motif aromatique du nucléophile. Afin d'y remédier, la reconstitution de l'espèce catalytique active dans le milieu réactionnel permettant ainsi la fermeture du cycle (Schéma I-43, voie **2**).

3.2. Régénération de (IPr)CuF dans le mélange réactionnel

3.2.1. Couplage catalytique du (triéthoxy)phénylsilane avec le CO₂ et un électrophile

Dans le but de reformer (IPr)CuF *in situ* et refermer ainsi le cycle catalytique, une source stœchiométrique d'anions fluorures est rajoutée dans le milieu réactionnel (Schéma I-43, voie **2**). Dans le but de garder une réaction économe en atome, la source utilisée est le fluorure de césium (CsF). Cependant, la faible solubilité du CsF limite le choix des solvants usuels à l'acétonitrile (CH₃CN) ou au diméthylformamide (DMF).^[1] L'utilisation du DMF conduit, à haute température, à une réaction secondaire entre le solvant et l'iodoalcane. Le seul solvant inerte dans lequel CsF est soluble est donc l'acétonitrile. Il est important de noter que l'utilisation du CsF induit une force ionique suffisante pour s'affranchir du TBACl, utilisé antérieurement pour faciliter la décoordination du benzoate (Partie I -1.5.2, P. 33).

Le premier essai catalytique de la réaction de couplage d'un équivalent de (triéthoxy)phénylsilane (**1e**) avec le CO₂ et un équivalent de 1-iodopropane, en présence d'un équivalent de CsF, forme 25 % du benzoate de propyle (**3a**) mais aussi 70 % d'éthylpropylcarbonate (**3a'**) après une nuit à 80 °C (Schéma I-45). Ce dernier est produit lors d'une réaction parasite entre le CO₂ et les anions éthoxys, libérés dans le milieu par un échange des groupements fluorures/éthoxys sur le silicium. La grande affinité du silicium au fluor induit cet échange et ne permet pas le contrôle de cette réaction secondaire même après la variation de tous les paramètres opératoires.^[2]

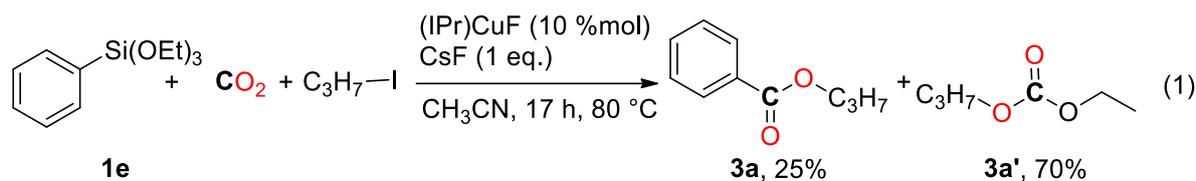


Schéma I-45 : réaction de **1e** avec le CO₂ et l'iodopropane catalysé par (IPr)CuF, en présence de CsF

La grande affinité du silicium pour le fluor semble engendrer la libération incontournable d'anions dans le milieu lors de l'utilisation d'une source stœchiométrique d'anions fluorures. Le substrat recherché doit donc être un organosilane dont les anions libérés sont compatibles avec les conditions opératoires, en particulier la présence du CO₂.

3.2.2. Couplage du (trichloro)phénylsilane avec le CO₂ et un électrophile

Afin de remplacer le (triéthoxy)phénylsilane (**1e**), le (trichloro)phénylsilane (**1c**) commercial a semblé être un bon candidat puisqu'à *priori* aucune réaction indésirable n'est possible entre les anions chlorures et le CO₂. **1c** est mis à réagir avec un équivalent de 1-iodopropane sous 1 bar de CO₂, en présence d'un équivalent de CsF et de 10 %mol du complexe (IPr)CuF, à 80 °C dans l'acétonitrile pendant 17 h. Dans ces conditions, 15 % de l'ester désiré est obtenu ainsi que 80 % de 1-chloropropane. La fluorination du centre silylé libère des anions chlorures, qui entreprennent une S_N2 sur l'iodopropane. Le chloroalcane alors formé n'est pas assez électrophile pour réagir avec le benzoate de cuivre. L'utilisation du 1-bromopropane à la place du 1-iodopropane pour défavoriser la S_N2 ne permet qu'une légère amélioration des rendements mais le produit majoritaire reste le 1-chloropropane.

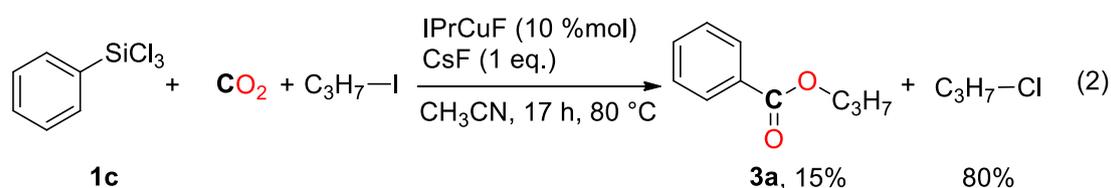


Schéma I-46 : réaction du (trichloro)phénylsilane avec le CO₂ et le 1-iodopropane, catalysée par (IPr)CuF

L'utilisation des deux organosilanes commerciaux dans la stratégie d'une réaction catalytique par reconstitution du catalyseur (IPr)CuF mène donc à la libération d'anions dans le milieu réactionnel qui sont à l'origine de réactions secondaires compétitives, indésirables et non catalytiques (Schéma I-47).

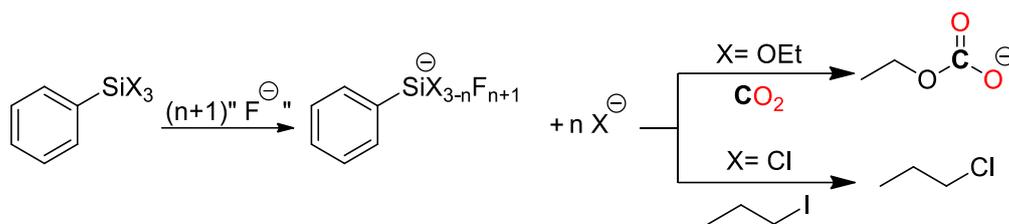


Schéma I-47 : réactions secondaires non-catalytiques et non désirées observées

Pour éviter les réactions secondaires causées par les anions libérés dans le milieu réactionnel, la stratégie adoptée est la synthèse préliminaire d'aryl(trifluoro)silanes. En effet, l'utilisation de ces substrats ne pourra libérer dans le milieu que des anions fluorures, déjà présents dans le milieu réactionnel.

3.3. Synthèse et réactivités des (trifluoro)organosilanes

Des aryl(trifluoro)silanes sont préalablement synthétisés et isolés pour éviter la libération d'anions indésirables dans le milieu et de rendre la réaction souhaitée compétitive. La stratégie de synthèse de ces composés consiste en la réaction d'un agent fluorant sur un aryl(trichloro)silane. Parmi les synthèses connues,^[3] celle employant l'hexafluorosilicate de sodium comme agent fluorant peu toxique et peu cher est choisie. Les aryl(trifluoro)silanes sont obtenus en 1 h à 200 °C à partir des aryl(trichloro)silanes (Schéma I-48).^[4]

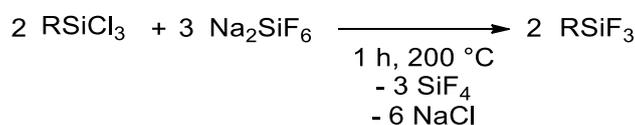


Schéma I-48 : synthèse d'aryl(trifluoro)silanes à partir d'aryl(trichloro)silanes

Le couplage des alkyl(trifluoro)silanes a été largement étudié pour la synthèse de nouvelles liaisons C-C^[3a-c] et ces nucléophiles ont montré depuis les années soixante une réactivité intéressante du fait de leurs liaisons Si-F et Si-C polarisées.^[5] Trois exemples de couplage de type Hiyama d'aryl(trifluoro)silanes résument l'importance et l'étendue de cette réaction.

Le premier exemple est le couplage d'aryl(trifluoro)silanes avec des bromoalcane catalysé par un complexe de nickel développé par l'équipe de Fu (Schéma I-49).^[6] Les auteurs y précisent la nécessité de 3,8 équivalents de CsF sans préciser le rôle exact des anions fluorures.

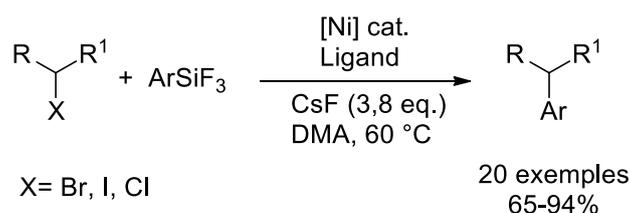


Schéma I-49 : couplage d'aryl(trifluoro)silanes catalysé par un complexe de nickel

Par la suite, en 2011 l'équipe de Molander a rapporté le couplage des aryl(trifluoro)silanes, catalysé par un complexe de palladium pour la formation de composés biaryles.^[7]

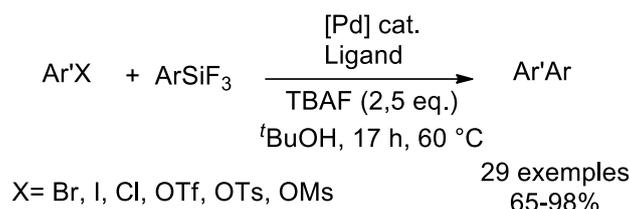


Schéma I-50 : couplage d'aryl(trifluoro)silanes catalysé par un complexe de palladium

En 2016, l'équipe de Sakai a varié l'électrophile pour coupler des aryl(trifluoro)silanes avec des halogénobenzoyles et ainsi synthétiser des cétones asymétriques (Schéma I-51).^[8]

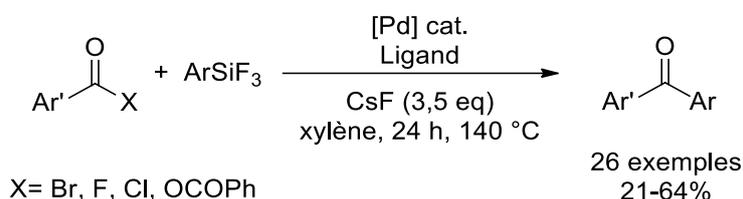


Schéma I-51 : couplage d'aryl(trifluoro)silanes catalysé par un complexe de palladium

Le (trifluoro)phénylsilane (**1d**), comme tout organosilane, peut subir une addition nucléophile d'un anion fluorure pour former le (tétrafluoro)phénylsilicate (**4a**), qui à son tour peut former le (pentafluoro)phénylsilicate (**5a**) par une deuxième attaque nucléophile d'un anion fluorure (Schéma I-52).

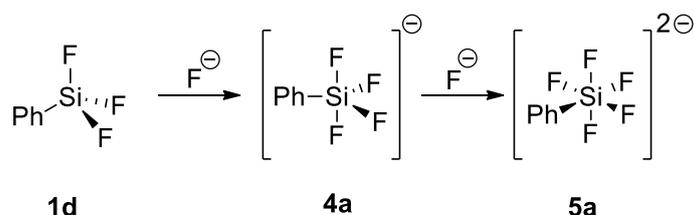


Schéma I-52 : extension de la sphère de coordination du silicium

Au cours des réactions de couplage des organo(trifluoro)silanes, il est souvent mentionné que la formation d'un organosilicate par extension de valence du silicium est nécessaire pour activer le réactif. Dans certaines de ces réactions l'organo(tétrafluoro)silicate semble être l'espèce active,^[9] tandis que certaines réactions ont été développées directement à partir d'organo(pentafluoro)silicates, qui peuvent être l'espèce active ou régénérer *in situ* l'organo(tétrafluoro)silicate.^[10]

3.4. Synthèse d'esters à partir d'arylsilanes et du CO₂

Une source stœchiométrique d'anions fluorures, essentielle pour régénérer le catalyseur, induit jusqu'à présent des réactions secondaires indésirables. Les aryl(trifluoro)silanes, ayant déjà été utilisés dans des réactions de couplages avec un électrophile, ne libèreront dans le milieu que des ions fluorures. Les aryl(trifluoro)silanes pourraient donc être des nucléophiles adéquats pour leur couplage avec le CO₂ et un électrophile.

Les conditions opératoires de la réaction de couplage de PhSiF₃ (**1d**) avec le CO₂ et le 1-iodopropane, en présence de CsF (source d'anions fluorures) et d'une quantité catalytique de (IPr)CuF dans l'acétonitrile sont étudiées. La réaction est suivie sur 24 h en faisant varier la charge catalytique, la température et le nombre d'équivalent d'anions fluorures. (Tableau I-14).

Premièrement, 120 °C semble être la température optimale pour cette réaction. En dessous de cette température, le rendement diminue à cause d'une perte d'efficacité de l'étape substitution nucléophile du benzoate du cuivre sur l'électrophile où seules des traces d'ester et de carboxylate de cuivre sont détectées en RMN ¹H. Au-dessus de 120 °C, le rendement décroît à cause de l'accélération de la dégradation des réactifs (Tableau I-14, entrées 1 à 3). A 120 °C, sans catalyseur, des traces de produits sont observées (Tableau I-14, entrée 4). Dès l'ajout de 5 %mol du catalyseur (IPr)CuF, 70 % de benzoate de propyle sont obtenus. Une charge catalytique supérieure à 5 %mol ne permet pas l'amélioration du rendement (Tableau I-14, entrées 2, 5 et 6). Finalement, les résultats expérimentaux montrent que deux équivalents d'anions fluorures sont nécessaires (Tableau I-14, entrées 2, 7 à 9). Le meilleur rendement de 70 % de benzoate de propyle (**3a**) est donc obtenu après 24 h de réaction d'un équivalent de **1d** avec un équivalent de 1-iodopropane, sous une pression d'1 bar de CO₂, en présence de 5 %mol de (IPr)CuF et de deux équivalents de CsF à 120 °C dans l'acétonitrile (Tableau I-14, entrée 2).

Tableau I-14 : variation des conditions opératoires de la réaction *éq. 4*

$$\text{PhSiF}_3 + \text{CO}_2 + \text{C}_3\text{H}_7\text{I} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, 24 h, Temp.}]{\text{CsF, (IPr)CuF cat.}} \text{Ph-C(=O)-OC}_3\text{H}_7 \quad (3)$$

1d **3a**

Entrée	(IPr)CuF (%mol)	Temp. (°C)	CsF (eq.)	Rendement (%)
1	10	80	2	6
2	10	120	2	70
3	10	140	2	32
4	0	120	2	6
5	5	120	2	70
6	15	120	2	70
7	10	120	0	0
8	10	120	1	16
9	10	120	3	traces

Dans un tube J. Young : PhSiF₃ (0,05 mmol), 1-iodopropane (0,05 mmol), CsF, CO₂ (1 bar), (IPr)CuF dans le CD₃CN (300 μL). Rendement RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

Dans le but d'augmenter ce rendement maximal de 70 %, d'autres complexes de cuivre(I) sont testés (Tableau I-15). Toutefois, aucun des ligands envisagés (NHCs, bipy ou dppBz) ne permet d'améliorer les rendements (Tableau I-15, entrées 1 à 14). Étonnamment, les sels de cuivre(I) non stabilisés, tels que le chlorure de cuivre (CuCl) ou l'iodure de cuivre (CuI), forment le benzoate de propyle dans de très bon rendements (Tableau I-15, entrées 15 et 16). Une différence de 10 % est observée entre CuI et CuCl puisque dans le cas de CuCl, 10 % de l'électrophile subit une substitution nucléophile et produit le 1-chloropropane, non efficace dans la réaction. Toutefois, des problèmes de reproductibilité sont observés lors de l'utilisation des simples sels de cuivre. À titre d'exemple, le rendement de **3a** fluctue entre 62 % et 98 % lors de l'utilisation du CuI en quantité stœchiométrique. Un suivi cinétique de la réaction a permis de révéler le dépôt d'un solide noirâtre au fond du tube (Cu_s) à différents temps de réaction. Il est cependant intéressant de noter que si la réaction est laissée pour plusieurs jours, un très bon rendement est toujours observé. Malgré nos efforts, ces problèmes de reproductibilités n'ont pas pu être évités, probablement à cause du caractère incontrôlé de la dégradation des sels de cuivre à haute température. Pour transposer cette réaction à la synthèse d'autres esters, (IPr)CuF est donc utilisé comme catalyseur.

Tableau I-15 : variation du catalyseur de la réaction éq. 4

$$\text{PhSiF}_3 + \text{CO}_2 + \text{C}_3\text{H}_7\text{I} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}, 24 \text{ h}, 120 \text{ }^\circ\text{C}]{\text{CsF (2 eq.)}, [\text{Cu}] 10 \text{ \%mol}} \text{Ph-C(=O)-O-C}_3\text{H}_7 \quad (4)$$

1d **3a**

Entrée	Catalyseur	Rendements (%)
1	-	6
2	CuBr	20
3	Cu _s	10
4	CuF ₂	40
5	(IPr)CuF	70
6	(IPr)CuCl	51
7	(IPr)CuI	40
9	(tBu)CuI	50
10	(SIPr)CuI	54
11	(SIMes)CuI	70
12	(IPr(NMe ₂))CuCl	46
13	(IPr(NMe ₂) ₂)CuCl	0
14	CuCl + TMEDA	20
15	CuCl + bipy	10
16	CuCl + dppBz	5
17 ^a	CuI	94
18 ^a	CuCl	82

Dans un tube J. Young : PhSiF₃ (0,05 mmol), 1-iodopropane (0,05 mmol), CsF (0,1 mmol), CO₂ (1 bar), [Cu] (0,005 mmol) dans le CD₃CN (300 μL). Rendement RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne. ^a Rendement moyen

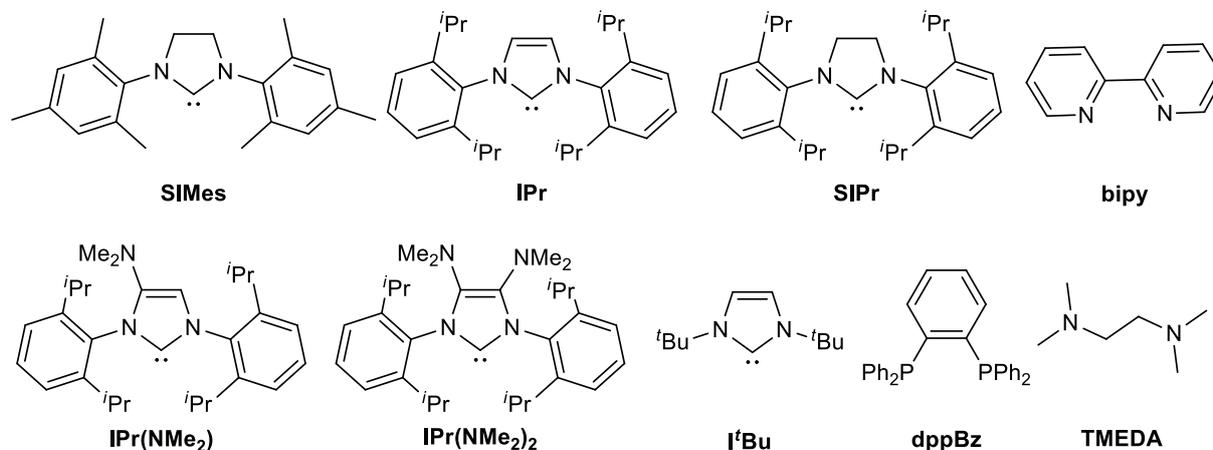


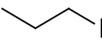
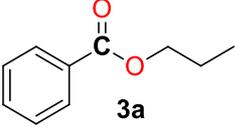
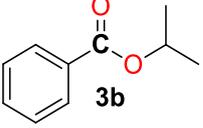
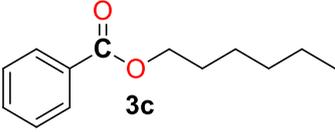
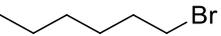
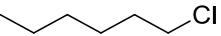
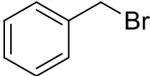
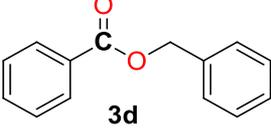
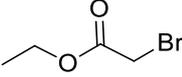
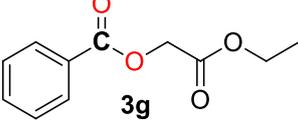
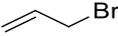
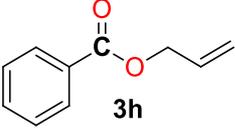
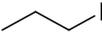
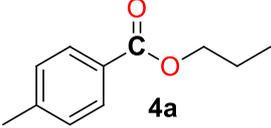
Figure I-9 : ligands utilisés pour l'optimisation de la réaction

Un criblage des électrophiles est réalisé avec les conditions optimisées de la réaction (Tableau I-16). On note que la réaction de couplage du (trifluoro)phénylsilane (**1d**) avec le CO₂ et un électrophile, en présence d'une quantité catalytique de (IPr)CuF et de deux équivalents de CsF, présente des rendements similaires compris entre 60 et 70 % avec des iodures d'alkyles primaires ou secondaires (Tableau I-16, entrées 1 à 3). L'utilisation d'un bromure d'alkyle à la place de l'iodure ne change pas cette tendance (Tableau I-16, entrée 4). Cependant, comme attendu, le rendement chute considérablement lors de l'utilisation d'un chlorure d'alkyle (Tableau I-16, entrée 5). Par ailleurs, avec le 1-bromoallyle, le produit majoritaire observé résulte du couplage direct sans insertion du CO₂ (Tableau I-16, entrées 8). Enfin, l'utilisation du tolyl(trifluoro)silane a permis la synthèse du *p*-tollyloate de propyle (**4a**) avec 75 % de rendement.

Tableau I-16: réaction de couplage C–C à partir d'aryl(trifluoro)silane, du CO₂ et d'un électrophile (ég. 5)

$$\text{ArSiF}_3 + \text{CO}_2 + \text{RX} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, 24 h, 120 }^\circ\text{C}]{\text{CsF (2 eq.) (IPr)CuF 10 \%mol}} \text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R} \quad (5)$$

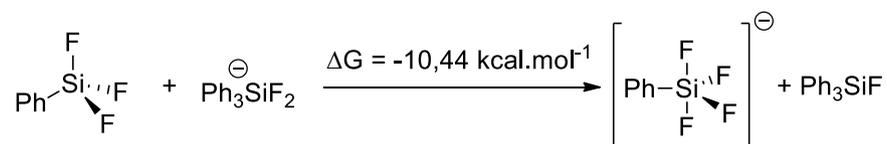
3

Entrée	Ar	RX	Produit	Rendement (%)
1	Ph		 3a	70
2	Ph		 3b	60
3	Ph		 3c	65
4	Ph		3c	60
5	Ph		3c	20
6	Ph		 3d	59
7	Ph		 3g	55
8	Ph		 3h	20
9	Tol		 4a	75

Dans un tube J. Young : ArSiF₃ (0,05 mmol), RX (0,05 mmol), CsF (0,1 mmol), CO₂ (1 bar), (IPr)CuF (0,005 mmol) dans le CD₃CN (300 μL). Rendement RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

3.5. Mécanisme de la réaction de couplage d'un aryl(trifluoro)silane avec le CO₂ et un électrophile, catalysée par (IPr)CuF en présence de fluorures

Les calculs théoriques et les observations expérimentales (suivie par RMN ¹H et ¹⁹F), permettent de proposer un mécanisme de la réaction du couplage d'un organosilane, du CO₂ et d'un halogénure d'alcane catalysé par (IPr)CuF en présence de deux équivalents de fluorures (Schéma I-54). Tout d'abord, comme prédit par les calculs théoriques, le spectre RMN ¹⁹F du mélange réactionnel avant ajout du CO₂ montre un signal à -231 ppm correspondant au complexe (IPr)CuF^[11] et un signal à -127 ppm correspondant au (tetrafluoro)phénylsilicate de césium formé rapidement dans le mélange réactionnel.^[12] D'après nos calculs, cette espèce, contrairement à PhSiF₃, est capable d'effectuer une transmétallation avec (IPr)CuF (Partie I -2.5, P.65). De plus, le bilan thermodynamique de l'addition d'un anion fluorure sur le (trifluoro)phénylsilane pour former le (tetrafluoro)phénylsilicate montre le caractère favorable, facile et rapide du processus (Schéma I-53).



PBE0/G-D3/6-311+G(d) (C, H) ; 6-311++G(d,p) (Si, F). PCM=THF

Schéma I-53 : calcul de la thermodynamique de la réaction entre Ph₃SiF₂⁻ et le (trifluoro)phénylsilane

PhSiF₄⁻ effectue ensuite une transmétallation avec (IPr)CuF pour former le complexe (IPr)CuPh (**A**) qui insère CO₂ rapidement, pour générer le complexe benzoate de cuivre ((IPr)CuO₂CPh). Ce dernier réagit avec l'électrophile dans le milieu et avec le deuxième équivalent de CsF, indispensable à la réaction (Tableau I-14, entrée 5), pour libérer l'ester et régénérer le catalyseur actif. Le spectre RMN ¹⁹F montre que le sous-produit silylé formé est le silicate [SiF₅⁻] (pouvant être en équilibre avec SiF₄).^[13]

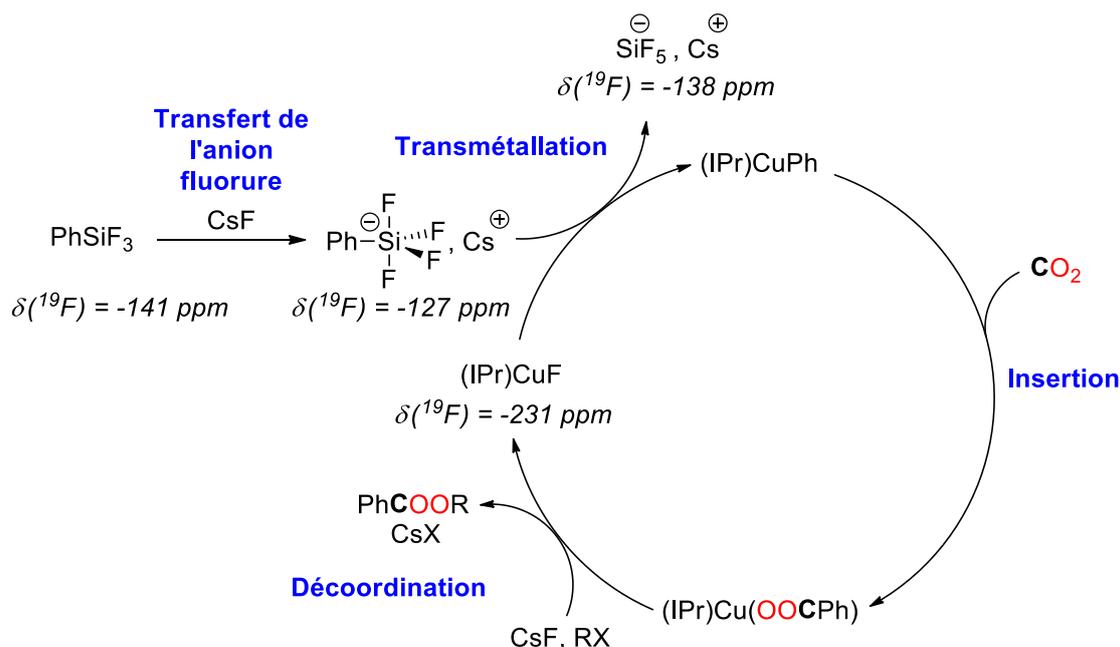


Schéma I-54 : proposition de mécanisme de couplage du (trifluoro)phénylsilane avec le CO₂ et un halogénure d'alcane, catalysé par (IPr)CuF, en présence de deux équivalents d'anions fluorures

3.6. D'autres essais catalytiques

Les études mécanistiques, développées au chapitre 2, et les essais catalytiques présentés dans ce chapitre ont été menés simultanément. Les essais catalytiques avec les aryl(trifluoro)silanes ont donc débuté avant d'observer que certains organosilanes, portant un mélange de groupements électroattracteurs et électrodonneurs, pourraient être des nucléophiles adéquats pour leurs couplages catalytiques avec le CO₂ et un électrophile (Partie I -2.4.3, P. 63). Une fois ce résultat obtenu, le (difluoro)méthylphénylsilane (**1h**) est testé dans les conditions opératoires optimisées pour le couplage du (trifluoro)phénylsilane (**1d**). L'intérêt majeur de l'utilisation de **1h** comparé à **1d** est l'augmentation de sa température d'ébullition. Cette spécificité est utile pour la transposition de la réaction aux organo(trifluoro)silanes portant un groupement allyle ou vinyle. En effet, l'utilisation du (trifluoro)vinylsilane et de l'allyl(trifluoro)silane est peu pratique parce que ces organosilanes sont gazeux à température ambiante. A titre d'exemple, l'allyl(trifluoro)silane a une température d'ébullition de 17 °C tandis que l'allyl(difluoro)méthylsilane bout à 57 °C.

1h s'est avérée tout d'abord plus sensible à la température et la réaction a été bien plus efficace à 80 °C. La réaction d'un équivalent de **1h**, sous une pression d'1 bar de CO₂, d'un équivalent de 1-iodopropane et de 10 %mol de (IPr)CuF, en présence de deux équivalents de CsF a permis la formation, après 24 h à 80 °C, de propylbenzoate et de l'acétate de propyle (Schéma I-55). Si la formation du premier ester est attendue, celle du deuxième est extrêmement étrange !

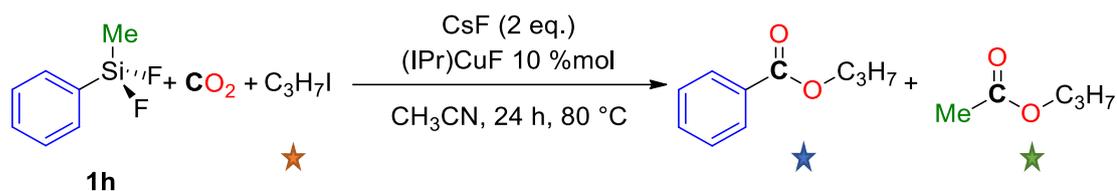
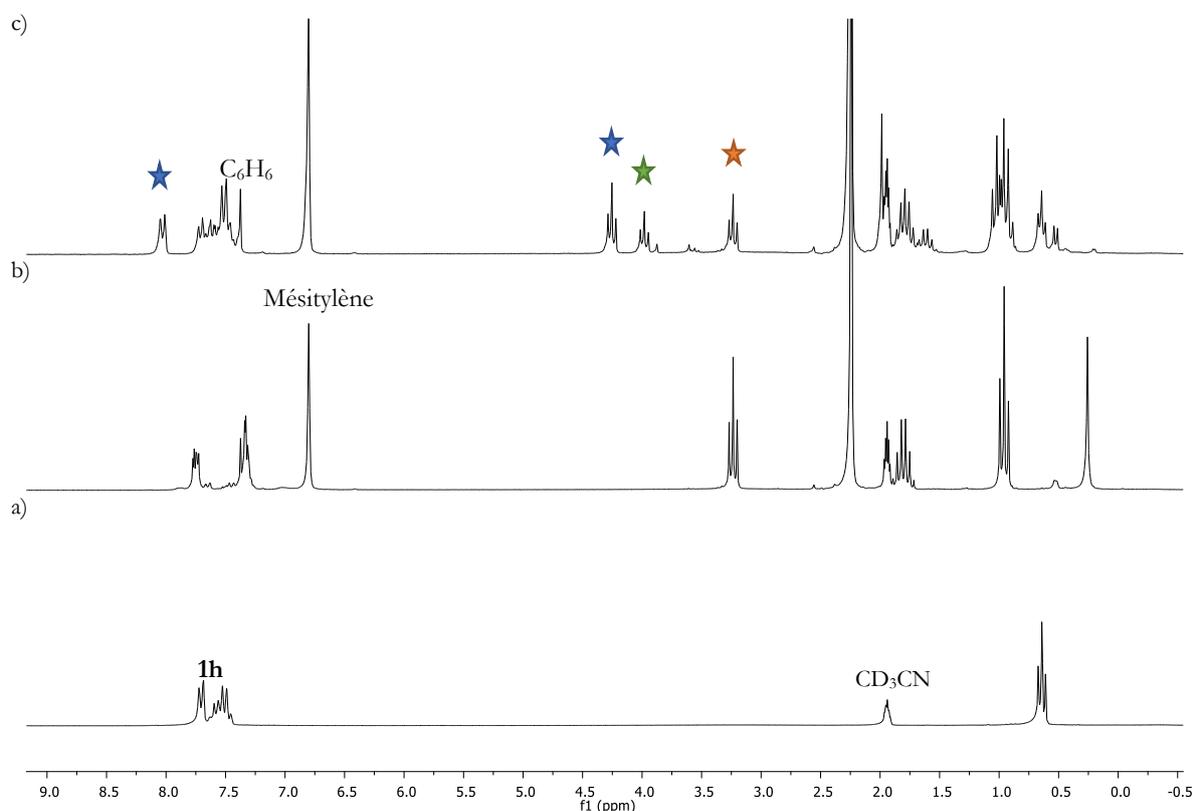


Schéma I-55 : couplage de **1h** avec le CO₂ et le 1-iodopropane

Le suivi RMN présenté à la Figure I-10 est celui de la réaction, catalysée par 10 %mol de CuI, pour faire abstraction de la présence du ligand IPr sur le spectre. Bien entendu, lors de l'utilisation du catalyseur (IPr)CuF, le résultat obtenu est similaire. La recherche d'une explication pour la formation de l'acétate de propyle est en cours au laboratoire.



3.7. Conclusion et perspectives

La longue investigation de la réaction de couplage C–C d'un organosilane avec le CO₂ a finalement permis la mise en place d'une version catalytique. Plusieurs esters ont été obtenus par la réaction d'aryl(trifluoro)silanes avec un halogénure d'alkyle sous une pression de 1 bar de CO₂, en présence d'une quantité catalytique de (IPr)CuF et de deux équivalents de CsF, en 24 h à 120 °C

Partie I - Chapitre 3 : synthèse d'arylesters à partir d'aryl(trifluoro)silanes, du CO₂ et d'iodoalcane, catalysée par (IPr)CuF

(Schéma I-56). L'utilisation des d'aryl(trifluoro)silanes permet d'éviter la libération d'anions indésirables dans le milieu réactionnel. De plus, les aryl(trifluoro)silanes se sont avérés être un bien meilleur acide de Lewis que nucléophile (Partie I -2.4.2, P.55) et subissent donc facilement l'addition nucléophile d'un anion fluorure pour former des aryl(tertrafluoro)silicates. Ces derniers mènent une transmétallation rapide avec (IPr)CuF.

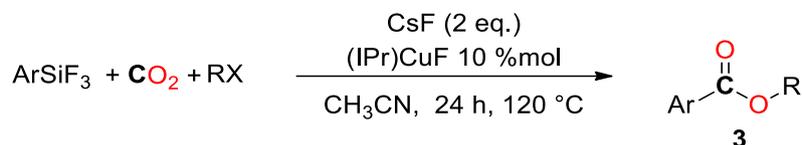


Schéma I-56 : réaction catalytique de couplage des aryl(trifluoro)silanes avec le CO₂

Cette réaction présente cependant des rendements avoisinant 70 %, tandis que lors de l'utilisation d'un simple sel de cuivre (CuCl, CuI), les rendements peuvent être quantitatifs mais ne sont pas reproductibles. Le rôle majeur du ligand IPr semble être de stabiliser le complexe et aucun des ligands testés ne semble être plus adapté. L'utilisation de catalyseurs hétérogènes permettrait, éventuellement, la stabilisation du cuivre(I) tout en gardant la réactivité des sels de cuivre.

3.8. Références

- [1] D. A. Wynn, M. M. Roth and B. D. Pollard, *Talanta* **1984**, *31*, 1036-1040.
- [2] a) R. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 246-252; b) T. L. Cottrell, *The Strengths of Chemical Bonds*, Academic Press, **1958**.
- [3] a) M. Hayao, A. Satoshi, H. Kazunori, H. Yasuo, M. Atsunori and H. Tamejiro, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1943-1952; b) K. Ikegashira, Y. Nishihara, K. Hirabayashi, A. Mori and T. Hiyama, *Chem. Commun.* **1997**, 1039-1040; c) N. Yasushi, I. Kazutaka, T. Fumihiko, M. Atsunori and H. Tamejiro, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 985-990; d) O. Farooq, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 661-666; e) H. W. Roesky and K. Keller, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *89*, 3-4.
- [4] R. Damrauer, R. A. Simon and B. Kanner, *Organometallics* **1988**, *7*, 1161-1164.
- [5] M. G. Voronkov, O. M. Trofimova, E. A. Grebneva, N. F. Chernov and K. A. Abzaeva, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 2391-2411.
- [6] a) D. A. Powell and G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788-7789; b) N. A. Strotman, S. Sommer and G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556-3558.
- [7] G. A. Molander and L. Iannazzo, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9182-9187.
- [8] Y. Ogiwara, Y. Maegawa, D. Sakino and N. Sakai, *Chem. Lett.* **2016**.
- [9] Y. Hatanaka and T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7793-7794.
- [10] a) J. Yoshida, K. Tamao, H. Yamamoto, T. Kakui, T. Uchida and M. Kumada, *Organometallics* **1982**, *1*, 542-549; b) J.-i. Yoshida, K. Tamao, T. Kakui and M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1141-1144; c) T. Hiyama and E. Shirakawa in *Organosilicon Compounds* (Ed. N. Miyaura), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2002**, pp. 61-85.
- [11] J. R. Herron and Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16486-16487.
- [12] K. Tamao, T. Hayashi, Y. Ito and M. Shiro, *Organometallics* **1992**, *11*, 2099-2114.
- [13] a) F. Klanberg and E. L. Muetterties, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 155-160; b) L. G. Huey and E. R. Lovejoy, *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes* **1996**, *155*, 133-140; c) M. Marchaj, S. Freza and P. Skurski, *J. Phys. Chem.* **2012**, *116*, 1966-1973.

Partie II - Accès direct
aux sulfones à partir du
 SO_2 et d'organosilanes

Chapitre 1 : synthèse des sulfones à partir du SO_2

Table des matières

Chapitre 1 : synthèse des sulfones à partir du SO_2	93
1.1. Caractéristiques et applications des composés sulfonyles	94
1.1.1. Les sulfones : synthons de la synthèse organique	94
1.1.2. Les sulfones dans l'industrie chimique	95
1.2. Stratégies de synthèse des sulfones	96
1.3. État de l'art de la synthèse des sulfones et des sulfonamides directement à partir du SO_2	97
1.3.1. Utilisation du SO_2 à l'échelle du laboratoire de recherche	97
1.3.2. Propriétés électroniques et réactivité du SO_2	98
1.3.3. Réactions de sulfonylation à partir du SO_2	99
1.3.3.a. Stratégie générale de synthèse de sulfones à partir du SO_2	99
1.3.3.b. Synthèse des sulfonamides	99
1.3.3.c. Synthèse des sulfones	101
1.3.4. Réactions de sulfonylation à partir du SO_2 , catalysées par un métal de transition	101
1.3.4.a. Stratégie générale de synthèse catalytique de sulfones à partir du SO_2	101
1.3.4.b. Synthèse des sulfonamides	102
1.3.4.c. Synthèse des sulfones	103
1.3.5. Réactions radicalaires de sulfonylation à partir du SO_2	105
1.4. Présentation du projet.....	107
1.5. Références.....	109

1.1. Caractéristiques et applications des composés sulfonyles

1.1.1. Les sulfones : synthons de la synthèse organique

Les sulfones (R-SOO-R') et leurs propriétés physico-chimiques uniques, connues depuis une centaine d'années, ont une place importante dans la chimie au sein des laboratoires de synthèse organique. Etant un groupement électroattracteur, la sulfone facilite une déprotonation en position α par stabilisation du carbanion et la sulfone α - β insaturée est un bon accepteur de Michael. De plus, la sulfone est un bon groupe partant grâce à la stabilité de l'anion sulfinate et du dioxyde de soufre (Schéma II-1).

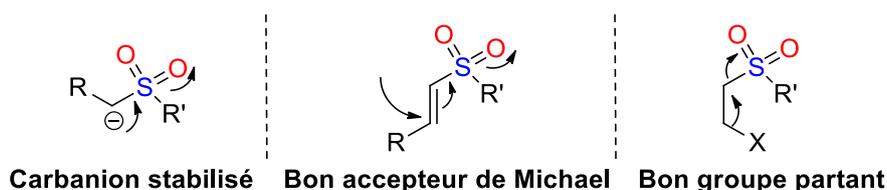


Schéma II-1 : propriétés des sulfones

Ces différentes propriétés ont valu aux sulfones la dénomination de « caméléons chimiques » par Barry Trost en 1984^[1] et en font des réactifs de choix pour de nombreuses réactions de la synthèse organique. Les plus connues de ces dernières sont la réaction de Ramberg-Bäcklund,^[2] la réduction d'aldéhydes en alcènes de Julia-Lythgoe^[3] ou encore l'oléfination modifiée de Julia^[4], ne nécessitant pas l'utilisation d'amalgames de sodium réducteurs (Schéma II-2).

La réaction de Ramberg-Bäcklund

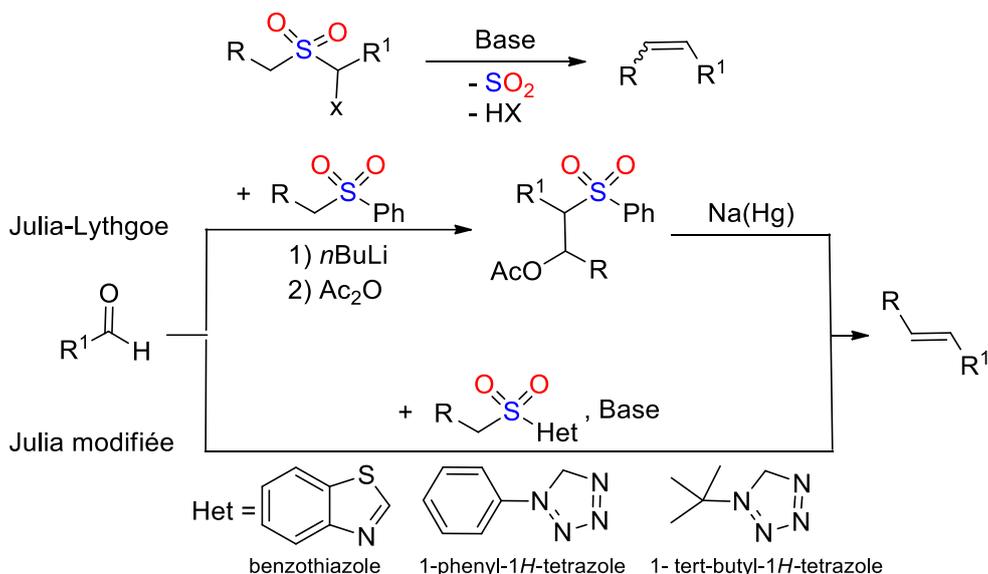
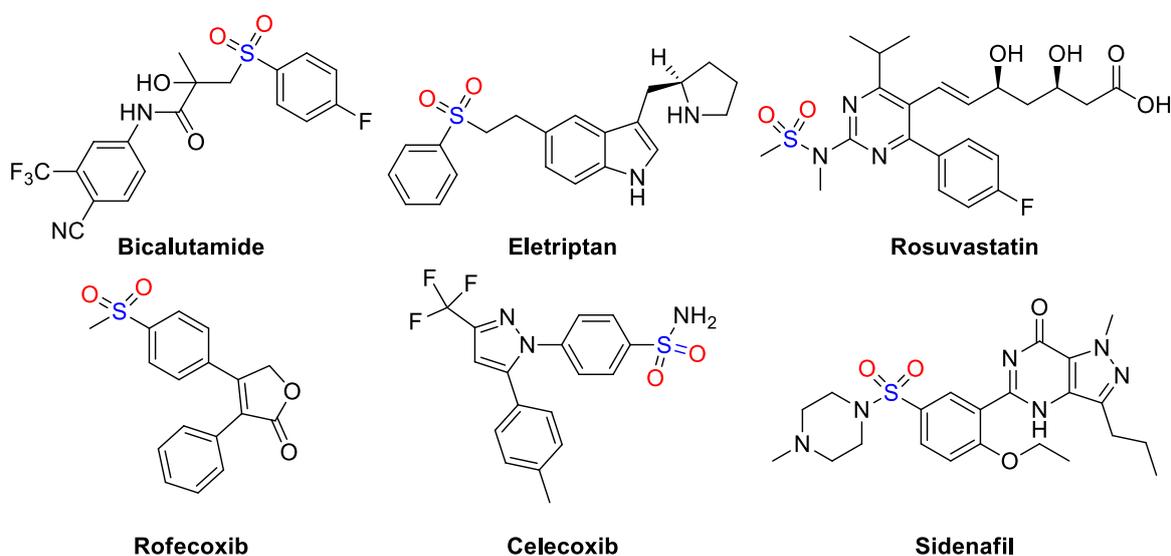


Schéma II-2 : exemples de réactions nécessitant les sulfones

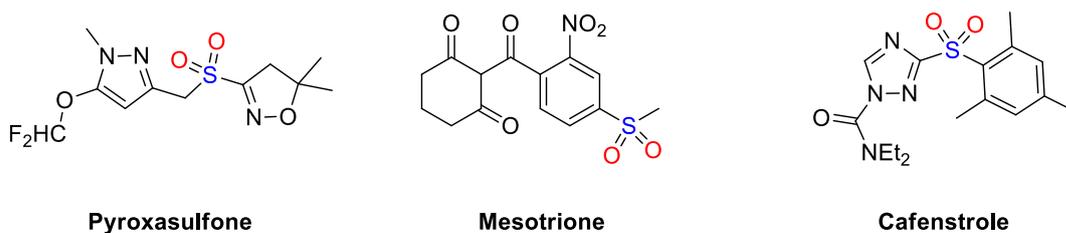
1.1.2. Les sulfones dans l'industrie chimique

Au niveau industriel, les sulfones sont aussi très présentes. On les retrouve dans trois grands secteurs de l'industrie chimique contemporaine.^[5] Premièrement, leur spécificité électronique et structurale, leur activité biologique et leur capacité à établir des réseaux de liaisons hydrogène font de certaines sulfones, des molécules actives.^[6] En effet, un grand nombre de molécules actives pharmaceutiques sont des sulfones, comme par exemple la bicalutamide^[7] (traitement du cancer de la prostate), l'eletriptan^[8] (traitement de la migraine) ou encore le rofecoxib^[9] (un anti-inflammatoire non stéroïdien) (Figure II-1). Il va de même pour l'industrie agrochimique avec, par exemple, les trois herbicides : la mesotrione,^[10] la pyroxasulfone^[11] et la cafenstrole.^[12]

Industrie pharmaceutique



Industrie agrochimique



Industrie des polymères

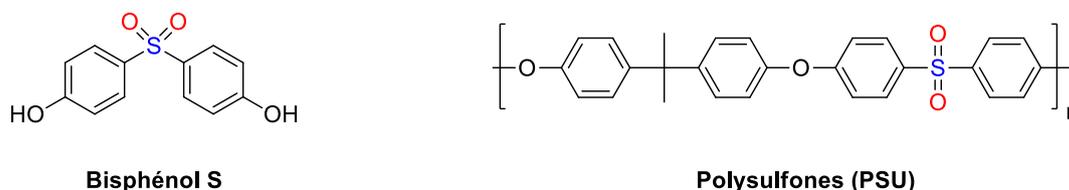


Figure II-1 : exemples de sulfones dans l'industrie chimique

Finalement, les sulfones sont aussi présentes dans l'industrie des polymères, avec le bisphénol S (utilisé comme alternative au bisphénol A) ou différents types de polysulfones

thermoplastiques. Ces dernières sont souvent utilisées comme copolymère dans des applications médicales nécessitant des matériaux stériles grâce à leur lipophilie et à leur grande stabilité et résistance aux hautes températures et aux hautes pressions.^[6, 13]

1.2. Stratégies de synthèse des sulfones

Les sulfones sont principalement synthétisées à partir de quatre réactifs : les thioéthers, les sulfinates, les sulfonyles ou les sulfoxides (Schéma II-3).^[13-14]

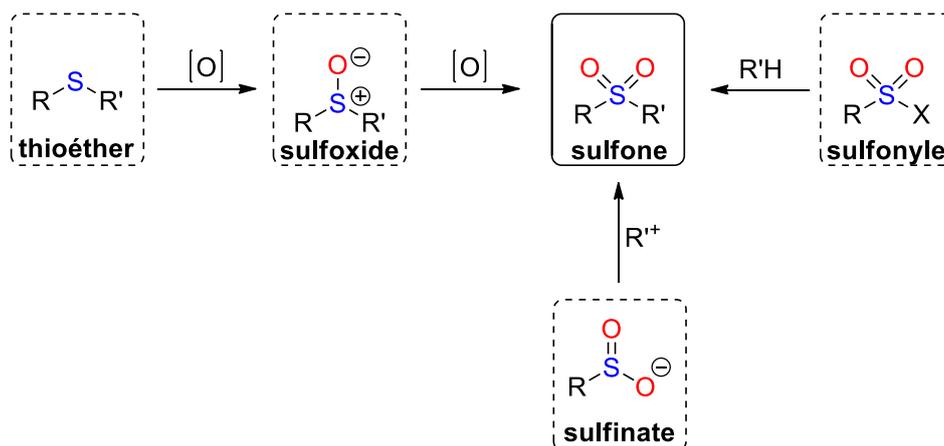


Schéma II-3 : réactifs usuels pour la synthèse des sulfones

Premièrement, la stratégie la plus répandue de synthèse des sulfones est l'oxydation des sulfoxides ou directement des thioéthers. Cette méthode est efficace et permet l'obtention de sulfones aromatiques, allyliques ou alkyliques avec des rendements acceptables. Toutefois, elle nécessite des excès d'oxydants forts (peracide ou peroxyde d'hydrogène en combinaison avec l'acide acétique, hypochlorite de sodium en combinaison avec l'acide cyanique...), de hautes températures et des temps de réaction longs. Elle connaît cependant un perpétuel renouvellement afin d'adoucir ses conditions expérimentales. Deuxièmement, une méthode souvent employée est la synthèse de sulfones à partir des sulfonyles (chloro, iodo, bromo, *N*-aminosulfonamide...). Cette substitution électrophile de type Friedel-Crafts est efficace mais peu sélective et souffre aussi de la nécessité de conditions assez dures et de l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis ou de Brønsted (AlCl₃, FeCl₃...) ainsi que de réactifs dangereux (comme le chlorure de sulfuryle, un produit toxique, corrosif, lacrymogène et susceptible de former des mélanges explosifs). Cette méthode est aussi un sujet de recherche en pleine expansion afin de trouver un catalyseur adéquat ou de développer sa version radicalaire. Finalement, la dernière voie classique de synthèse des sulfones est l'addition nucléophile d'un sulfinat sur un électrophile. La nucléophilie adéquate des sulfinates permet la réaction avec différents types d'électrophile (halogénures d'alkyles ou d'aryles, époxydes, accepteurs de Michael...). Cependant, cette méthode souffre surtout de l'indisponibilité des sels de sulfinates et de leur synthèse, souvent laborieuse, nécessitant le chlorure de thionyle (réactif toxique et explosif).

Afin d'exploiter la nucléophilie des sulfonates en évitant leur synthèse, l'utilisation de réactifs soufrés peu disponibles, les sous-produits et les déchets toxiques et dans le but d'adoucir les conditions expérimentales, l'idée qui suscite intérêt actuellement est la synthèse des sulfones directement à partir du dioxyde de soufre (SO₂) *via* un intermédiaire sulfinate.^[15]

1.3. État de l'art de la synthèse des sulfones et des sulfonamides directement à partir du SO₂

1.3.1. Utilisation du SO₂ à l'échelle du laboratoire de recherche

Le SO₂ est un gaz corrosif et toxique à une concentration de quelques parties par million et contrairement à CO₂, il n'est pas transporté et stocké dans des bouteilles sous pression, mais la quantité désirée est formée préalablement à chaque manipulation. A l'échelle du laboratoire, les expérimentateurs utilisent des systèmes de double chambre pour produire *ex situ* le SO₂, souvent par dégradation thermique du métabisulfite de potassium (K₂S₂O₅) ou par réaction du sulfite de sodium (Na₂SO₃) avec l'acide sulfurique, et l'engagent directement dans la réaction (Schéma II-4 - a et b). Afin de contourner totalement la manipulation du gaz, plusieurs adduits ont été mis au point.^[16] Le plus utilisé est le DABSO (l'adduit 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane bisdioxyde de soufre) (DABCO(SO₂)₂), un complexe de transfert de charge stable et connu depuis 1988^[17] dont l'utilisation comme source solide de SO₂ stable et facilement manipulable a été introduite et largement explorée par l'équipe de Willis (Schéma II-4-b).^[18]

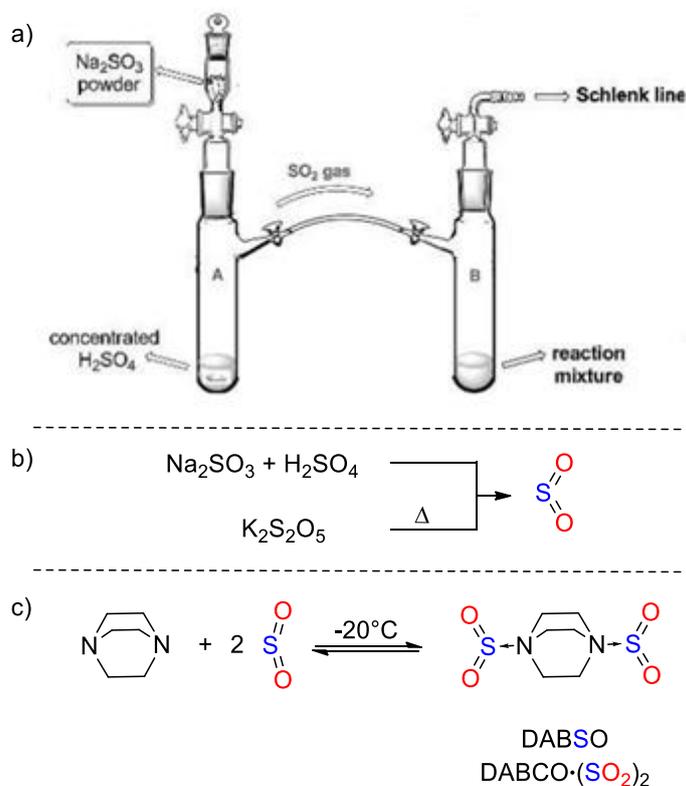


Schéma II-4 : a) exemple de système à double chambre b) synthèse *ex situ* du SO₂ c) synthèse du DABSO

1.3.2. Propriétés électroniques et réactivité du SO₂

La présence de la fonction sulfone dans des molécules biologiquement actives appelle à la mise en place d'une stratégie de synthèse dans des conditions douces et produisant peu de produits secondaires et de sous-produits. Dans ce but, la mise en place de nouvelles méthodes de synthèse des sulfones et des sulfonamides directement à partir du SO₂ a suscité beaucoup d'intérêt.^[19] Les propriétés électroniques du SO₂ permettent plusieurs types de réactivité. Premièrement, du fait de sa nucléophilie causée par le doublet libre du soufre, SO₂ peut s'additionner à un électrophile ou s'insérer dans une liaison Métal–Carbone. Ensuite, du fait de sa son électrophilie causée par une lacune électronique résultante d'orbitales π_{SO}^* accessibles, SO₂ peut subir une addition nucléophile pour produire le sulfinate correspondant (Figure II-2).

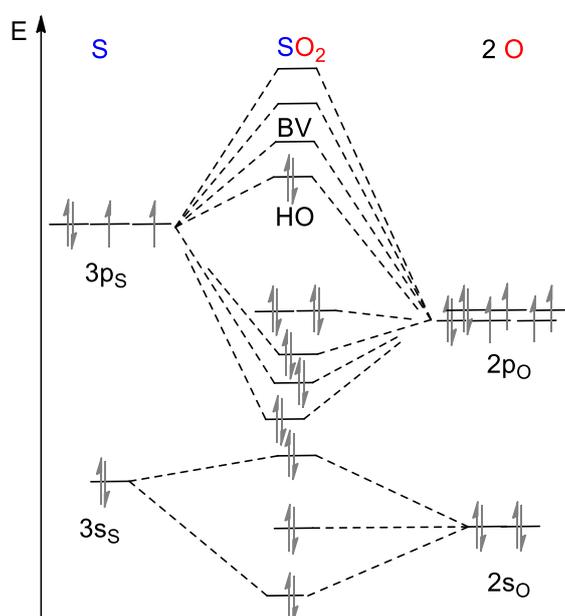


Figure II-2 : diagramme orbitalaire du SO₂

Les énergies des orbitales de valences des géométries optimisées du SO₂ et du CO₂ montrent que le SO₂ est une molécule plus électrophile que le CO₂, de par une BV (l'orbitale la plus basse vacante) plus basse en énergie, mais aussi plus nucléophile de par une HO (l'orbitale la plus haute occupée) plus haute en énergie. De plus, les deux orbitales frontières du SO₂ étant développées sur le soufre, ce dernier représente donc le centre électrophile et nucléophile de la molécule (Figure II-3).

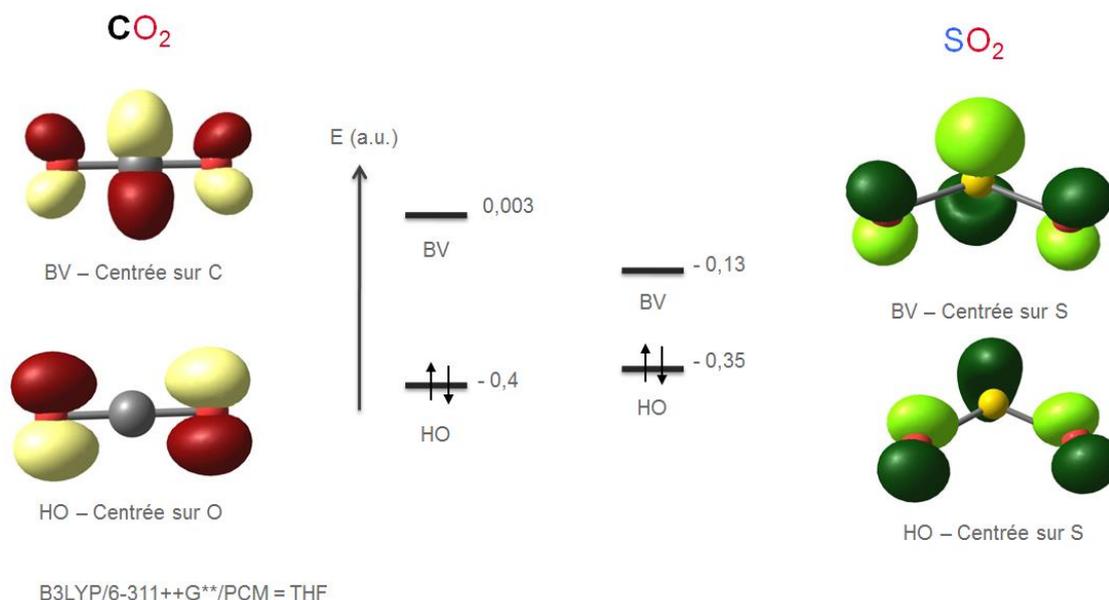


Figure II-3 : comparaison théorique des orbitales frontières du CO₂ et du SO₂

1.3.3. Réactions de sulfonylation à partir du SO₂

1.3.3.a. Stratégie générale de synthèse de sulfones à partir du SO₂

La synthèse des sulfones par insertion du SO₂ entre un nucléophile et un électrophile, sans métal de transition, consiste en une attaque du nucléophile sur le centre électrophile de SO₂ formant ainsi le sulfinate *in situ*. Ce dernier peut dès lors réagir avec l'électrophile lors d'une *S*-Alkylation ou d'une *O*-Alkylation. Une sélectivité expérimentale envers la *S*-Alkylation, pouvant s'expliquer par l'orbitale HO du SO₂ développée sur le soufre, est notée et génère une sulfone (E = R) et respectivement une sulfonamide (E = NR₂) (Schéma II-5, éq. 1). Cette stratégie vise à coupler des nucléophiles organométalliques aromatiques ou vinyliques avec des carbones sp³ ou des azotes sp³ électrophiles (par exemple les chloroamines) pouvant donner accès à un large panel de sulfones et de sulfonamides.

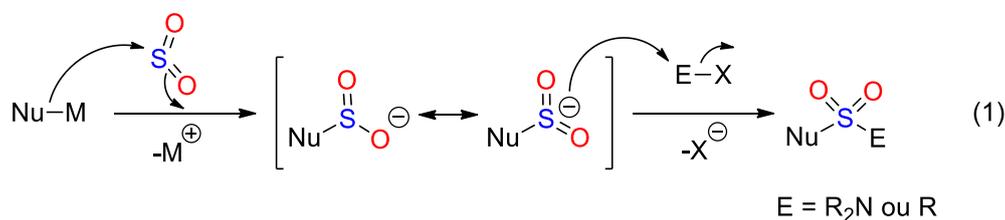


Schéma II-5 : stratégie générale employée pour le couplage entre un nucléophile, un électrophile et le SO₂

1.3.3.b. Synthèse des sulfonamides

En 2003, Barrett et son équipe ont été les premiers à appliquer cette stratégie lors de la mise en place du couplage du SO₂ avec un arylmagnésien et un électrophile en présence du chlorure de

sulfuryle (SO₂Cl₂) comme agent chlorant pour synthétiser des sulfonamides aromatiques et hétéroaromatiques *via* un intermédiaire chlorosulfonyle (Schéma II-6).^[20]

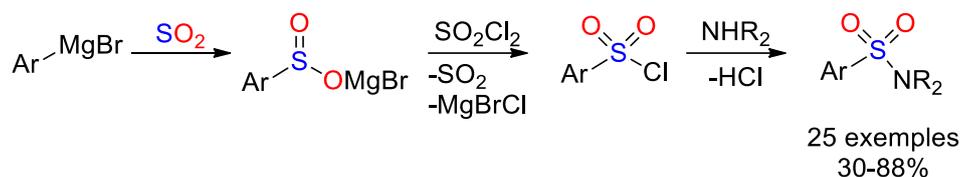
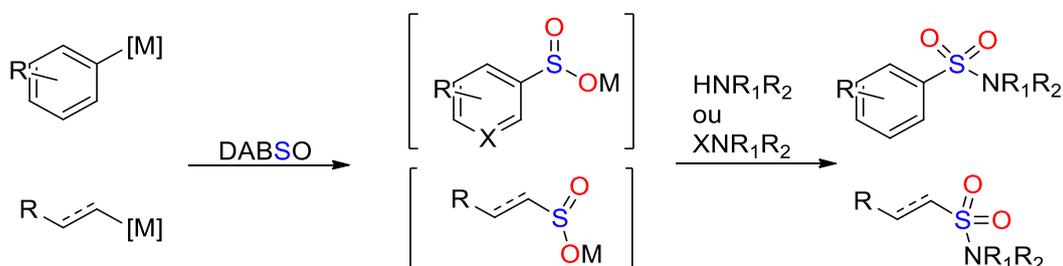


Schéma II-6 : premier exemple de couplage d'un organomagnésien avec le SO₂

Le groupe de Willis a ensuite transposé cette même réaction à l'utilisation du SO₂ sous sa forme d'adduit (DABSO) pour éviter l'utilisation du gaz toxique et à la synthèse de sulfones alkyliques et vinyliques.^[18] La même équipe a également développé les synthèses de sulfonamides à partir d'organolithiens et d'organozinciques (Schéma II-7).^[21]



M = Li, MgX, ZnX; X = I, Br

Schéma II-7 : synthèse des sulfonamides à partir de réactifs organométalliques

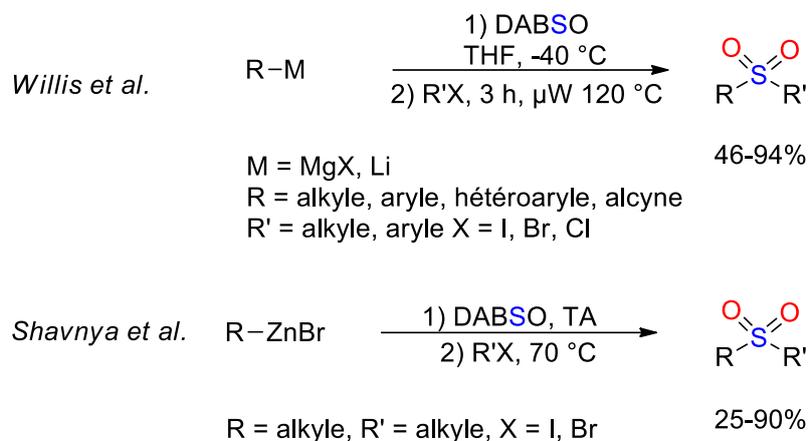
Afin d'éviter l'utilisation stœchiométrique de métal, l'équipe de Tsai a développé une synthèse de sulfonamides à partir de *N*-Tosylhydrazones, du SO₂ et d'une amine.^[22] L'avantage principal de cette réaction en une étape est sa tolérance vis-à-vis de plusieurs groupements fonctionnels (alcool, ester, nitrile, éther, halogénure). Cependant, elle nécessite le « sacrifice » d'un groupement sulfonyle pour la synthèse d'une sulfone (Schéma II-8). La réaction a montré une efficacité similaire selon que le SO₂ provienne du DABSO ou de K₂S₂O₅. La possibilité d'un mécanisme radicalaire a été testée et écartée.



Schéma II-8 : synthèse de sulfonamides à partir de *N*-Tosylhydrazones

1.3.3.c. Synthèse des sulfones

L'équipe de Willis a ensuite étendu sa stratégie à la synthèse de sulfones par couplage d'organomagnésiens et d'organolithiens avec le SO₂ et des électrophiles carbonés (Schéma II-9).^[23] Elle a montré que l'étape de transformation du sulfinatate métallique en chlorosulfonyle peut être remplacée par la réaction directe du sulfinatate métallique avec l'électrophile en chauffant à 120 °C sous un rayonnement microonde. L'équipe de Shavnya a ensuite développé la réaction de synthèse de sulfones à partir de SO₂ par couplage des organozinciques avec le SO₂ et des halogénures d'alcane (Schéma II-9).^[24] Ainsi, un large panel de sulfones a pu être obtenu grâce à ces synthèses. Cependant ces réactions nécessitent deux étapes distinctes puisque la nucléophilie des organozinciques ne permet pas la présence d'un électrophile dans le milieu.

Schéma II-9 : synthèse de sulfones à partir du SO₂

La stratégie générale de synthèse de sulfones et de sulfonamides à partir du SO₂ et d'un nucléophile métallique connaît toutefois deux limitations. En effet, non seulement certains sulfinatates métalliques restent inertes vis-à-vis d'électrophiles, mais surtout cette réaction ne tolère pas la présence de groupements fonctionnels et est sensible à l'encombrement stérique. Quant à la synthèse de sulfonamides à partir de *N*-tosylhydrazones, elle tolère les groupements fonctionnels, mais est peu économe en atome et ne permet pas la synthèse de sulfones.

1.3.4. Réactions de sulfonylation à partir du SO₂, catalysées par un métal de transition1.3.4.a. Stratégie générale de synthèse catalytique de sulfones à partir du SO₂

Pour surmonter les limitations des réactions de couplage non catalytiques, des espèces organométalliques ont été utilisées pour catalyser deux voies de synthèse des sulfones. Dans un premier temps, la réaction de certains électrophiles carbonés avec un sulfinatate aromatique, comme vu précédemment, est limitée et peut être accélérée par un catalyseur métallique (Schéma II-10, voie a). Ensuite, la formation du sulfinatate peut elle-même nécessiter des catalyseurs de cuivre ou de palladium, qui faciliteront l'accès aux sulfinatates métalliques par insertion du SO₂ dans une liaison M-Ar (Schéma II-10, voie b).

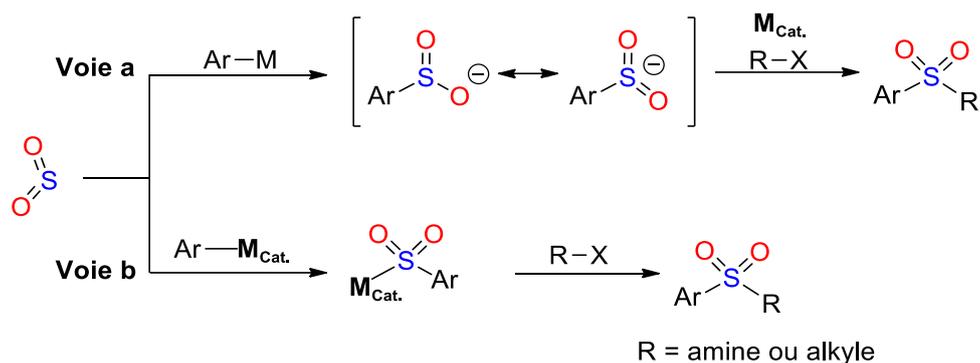
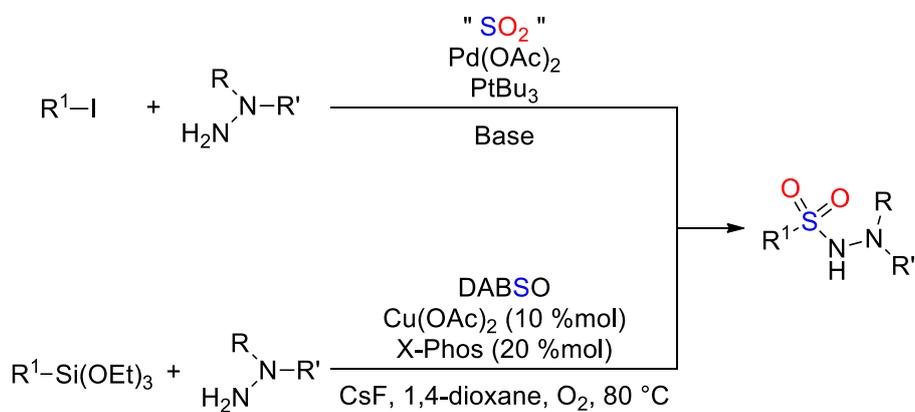


Schéma II-10 : stratégie générale employée pour la synthèse catalytique des sulfones et des sulfonamides à partir du SO₂

1.3.4.b. Synthèse des sulfonamides

Inspirée par les réactions de carbonylation au palladium, l'équipe de Willis met en place, en 2010, la première réaction d'aminosulfonylation d'halogénures d'alkyles catalysée par un complexe de palladium(II).^[25] Cette réaction à trois composantes (un halogénure d'alcane, une hydrazine et le DABSO) a permis la synthèse de *N*-aminosulfonamides aromatiques à partir du SO₂. En 2014, les équipes de Wu et de Beller ont montré que l'adduit commercial peut aussi être remplacé par Na₂SO₃, une source alternative moins chère de SO₂ (Schéma II-11).^[16, 26] La même année, l'équipe de Wang développa une réaction similaire de synthèse de sulfonamides à partir d'un arylsilane, d'une hydrazine et du DABSO, catalysée par un complexe de cuivre (Schéma II-11).^[27] Ces synthèses se limitent cependant, à la formation de *N*-aminosulfonamides.



Cat. = Pd Willis et al. SO₂ = DABSO; Base = DABCO; R¹ = aryle, vinyle
Wu, Beller et al. SO₂ = Na₂SO₃ + H₂SO₄; R¹ = aryle

Cat. = Cu Wang et al. R¹ = aryle, alkyle

Schéma II-11 : insertion du SO₂ dans une liaison Pd-C ou une Cu-C pour la synthèse de *N*-aminosulfonamides

Les travaux des équipes de Willis et de Chen sur la réaction de couplage sulfonylante de Suzuki-Miyaura catalysée par un complexe de cuivre^[28] représentent le seul exemple de synthèse

catalytique, en une étape, de simples sulfonamides à partir du SO₂ (Schéma II-12). L'électrophile n'est donc pas une hydrazine mais une simple amine. Il s'agit d'une réaction entre le sulfinate obtenu *in situ* à partir d'acides boroniques avec des chloramines, obtenues aussi *in situ*, pendant 3 h à température ambiante.

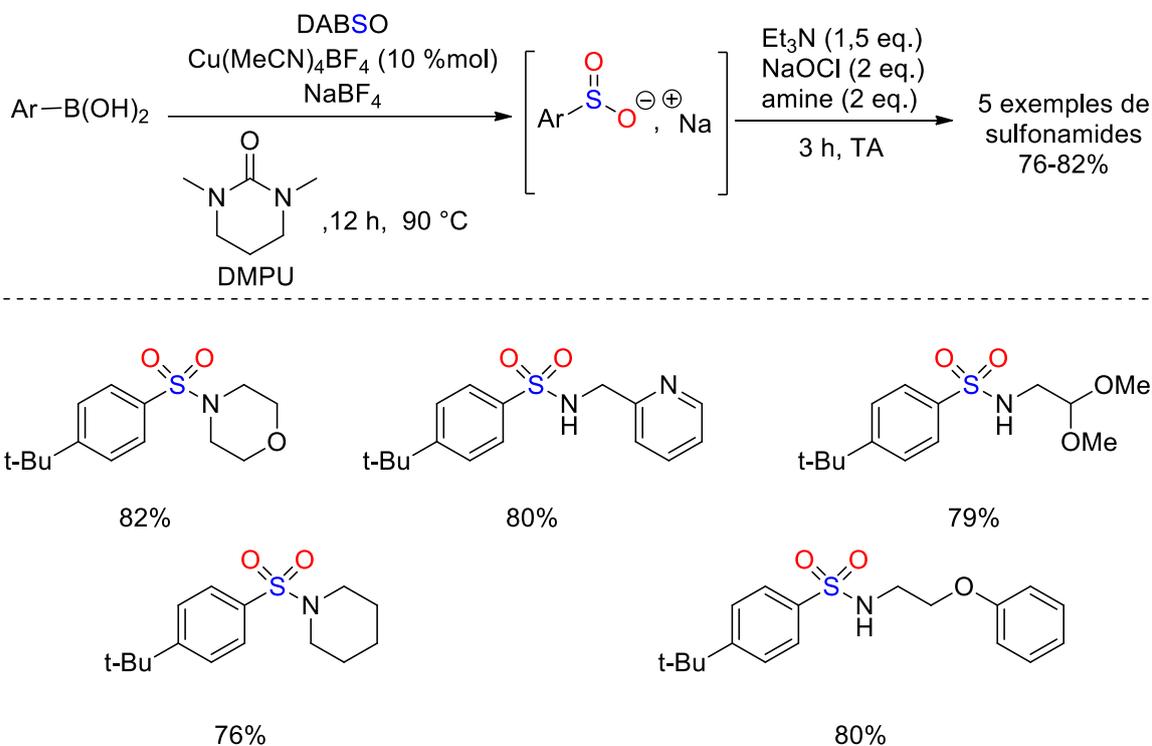


Schéma II-12 : synthèse des sulfonamides à partir d'acides boroniques, catalysée par un sel de cuivre

1.3.4.c. Synthèse des sulfones

Afin de pouvoir étendre leur réaction à la synthèse des sulfones, Willis et ses collaborateurs ont montré que des alkylsulfones peuvent être obtenues par une étape supplémentaire de rupture de la liaison S-N des dialkyl-*N*-aminosulfonamides en chauffant en présence d'un électrophile carboné et d'une base (Schéma II-13, éq. 3).^[29] La réaction a été étendue à la formation *in situ* du dialkyl-*N*-aminosulfonamide suivie d'une deuxième étape de substitution électrophile.

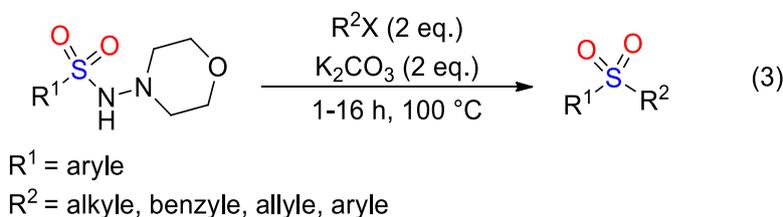


Schéma II-13 : les *N*-aminosulfonamides, des sulfonates masqués

La même équipe a aussi développé la synthèse de sulfones à partir d'électrophiles carbonés et de sulfonates de lithium, formés par insertion du SO₂ dans une liaison C-Li, du palladium en

quantité catalytique est cependant nécessaire pour la substitution électrophile de l'halogénure d'alcane sur le sulfinate de lithium (Schéma II-14, éq.4).^[30]

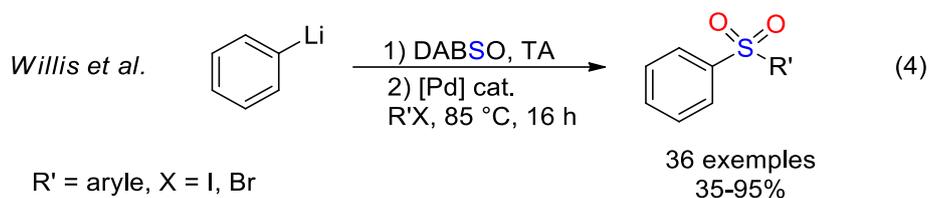
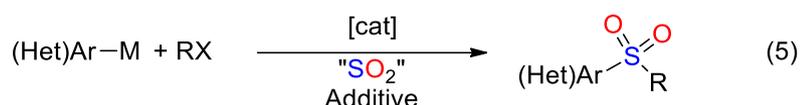


Schéma II-14 : synthèse de sulfones à partir d'organolithiens

Afin de permettre une réaction en une seule étape et d'augmenter la tolérance aux groupements fonctionnels, la stratégie a été développée avec des nucléophiles plus doux tels que les organoboranes par les équipes de Shavnya,^[31] de Toste^[32] et de Willis^[28] et plus récemment avec des organosilanes par l'équipe de Wu^[33] (Schéma II-15, eq. 5). Ces réactions nécessitent l'utilisation de catalyseurs métalliques pour l'étape de formation du sulfinate. Le sulfinate métallique résultant réagit par la suite avec un électrophile dans le milieu.



Shavnya *et al.* M = B(OH)₂; [cat] = Pd(II)/L; X = I, Br, OTs; Additive = TBAB

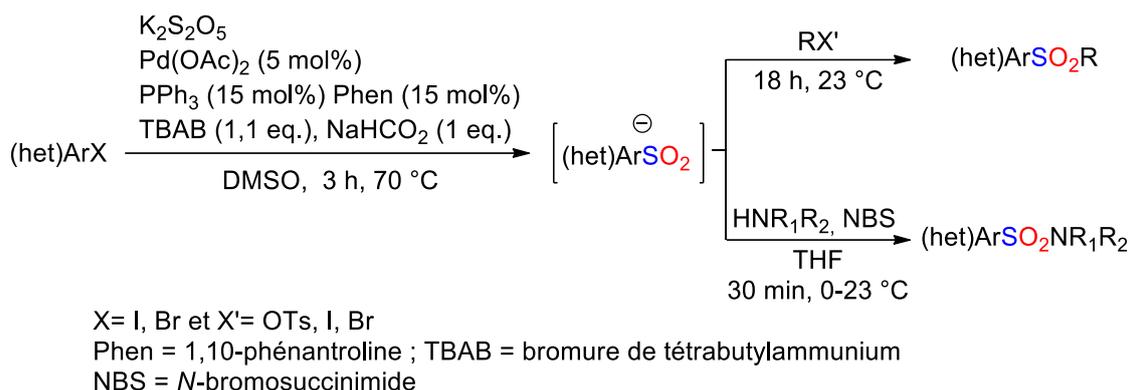
Toste *et al.* M = B(OH)₂; [cat] = Au(I)/L; X = Br; Additive = DIPEA

Willis *et al.* M = B(OH)₂; [cat] = Cu(I); X = I

Wu *et al.* M = Si(OEt)₃; [cat] = Cu(I); X = I, Br; Additive = CsF

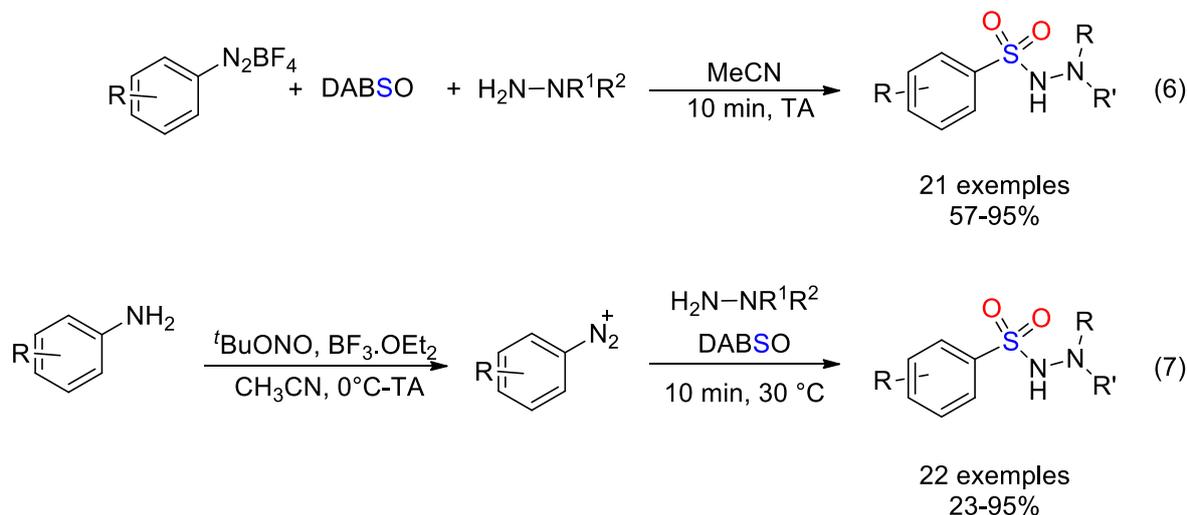
Schéma II-15 : réactions de couplage entre un nucléophile, le SO₂ et un électrophile

En s'appuyant sur des travaux préliminaires relatifs à la coordination du SO₂ aux centres métalliques ainsi qu'à son insertion dans la liaison Pd-C, l'équipe de Shavnya a mis au point la synthèse de sulfones et de sulfonamides catalysée par un complexe de palladium. Celle-ci s'effectue grâce à la génération catalytique d'un sulfinate à partir d'un halogénure d'hétéroaryl et de K₂S₂O₅ comme source de SO₂ sous un rayonnement microonde. Après la formation du sulfinate, la régénération du catalyseur actif est assurée par l'action réductrice de NaHCO₂. Les sulfones, respectivement les sulfonamides, sont obtenues dans un second temps par le piégeage électrophile *in situ* du sulfinate par un halogénure d'alcane, respectivement par une amine bromée (Schéma II-16).^[15b]

Schéma II-16 : réaction d'insertion du SO₂ entre deux électrophiles

1.3.5. Réactions radicalaires de sulfonylation à partir du SO₂

Le recours à un processus radicalaire permet également l'insertion du SO₂ pour la formation de deux nouvelles liaisons C-S. La synthèse de sulfones par rupture homolytique des liaisons covalentes peut se faire seule ou nécessiter un métal de transition. Dans un premier temps, l'équipe de Wu a décrit en 2014 le couplage d'aryldiazonium tétrafluoroborates avec le DABSO et des hydrazines pour la synthèse d'aminosulfonamides en dix minutes à température ambiante (Schéma II-17, éq. 6).^[34] Ainsi, la tolérance aux groupements fonctionnels (groupements amino, hydroxy, nitro ou ester) et à l'encombrement stérique est améliorée par rapport aux méthodes décrites auparavant. L'amine, source du sel de diazonium, peut même être utilisée directement dans une réaction en deux étapes dans un pot pour synthétiser des N-aminosulfonamides *via* la formation du sel de diazonium (Schéma II-17, éq. 7).^[35]

Schéma II-17 : réaction radicalaire de synthèse des sulfonamides à partir de SO₂

Ainsi, un mécanisme de la réaction a été proposé à partir des résultats expérimentaux et des calculs théoriques, (Schéma II-18). Les auteurs suggèrent que le DABSO réagit dans un premier temps avec l'hydrazine pour former un complexe de transfert de charge par la formation d'une

liaison N–S. La molécule dichargée se coordine alors au sel de diazonium pour libérer un radical diazonium, le SO₂ et un radical hydrazine cationique. Ce dernier forme un radical hydrazine par déprotonation tandis que le radical diazonium libère un radical aromatique et un diazote. Le radical aromatique réagit alors avec le SO₂ pour générer un radical sulfonyl. Finalement, ce dernier se lie au radical diazonium pour former la sulfonamide correspondante. Les calculs DFT ont montré une barrière énergétique maximale raisonnable de 19,4 kcal.mol⁻¹ (à 298 K).

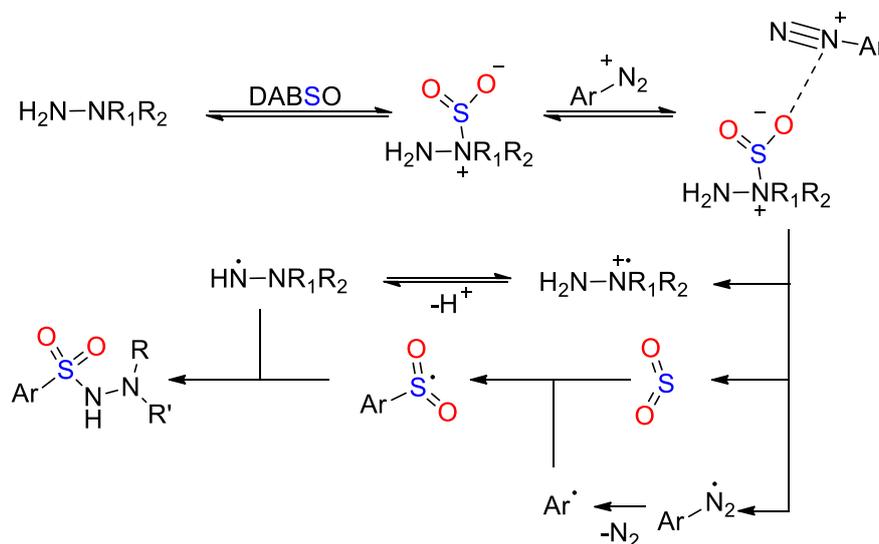


Schéma II-18 : mécanisme de la synthèse radicalaire des sulfonamides à partir du SO₂

Les sels de diazonium peuvent aussi être remplacés par des triazènes, bien plus stables, comme l'ont montré les équipes de Beller et de Wu dans deux réactions.^[36] La première est organocatalysée par le diéthyléthérate de trifluorure de bore (BF₃.OEt₂) et donne accès à 13 exemples d'aminosulfonamides. La deuxième est catalysée par le chlorure de cuivre(II) donnant accès à 17 exemples de sulfonamides (Schéma II-19).

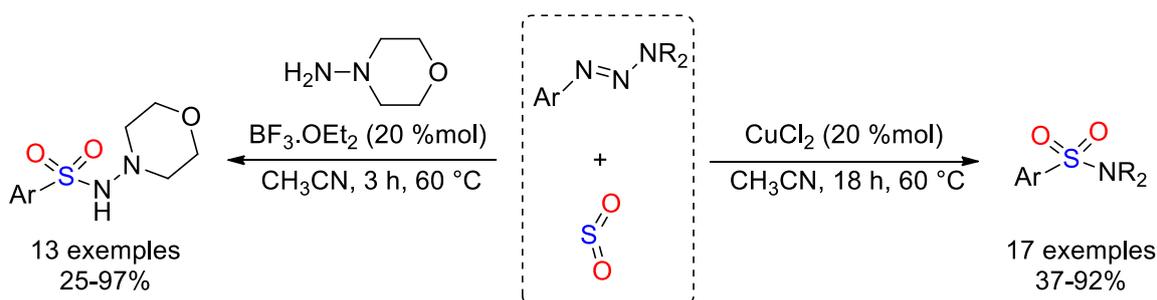


Schéma II-19 : réactions de synthèse des sulfonamides à partir des triazènes

Il n'existe pas d'exemple de synthèse de sulfones par voie radicalaire. En effet, le mécanisme montre bien que le radical azoté est un facteur clé de la réaction. Cependant, il existe un exemple de cyclisation par addition nucléophile d'un sulfinate de sodium sur une triple liaison, catalysée par un sel de cuivre, donnant accès à plusieurs exemples de 1,1-dioxyde-1-benzothiophène

(Schéma II-20).^[37] Le sulfinate de sodium est issu de la réaction de l'acétate de sodium (NaOAc) avec une *N*-aminosulfonamide synthétisée par voie radicalaire.

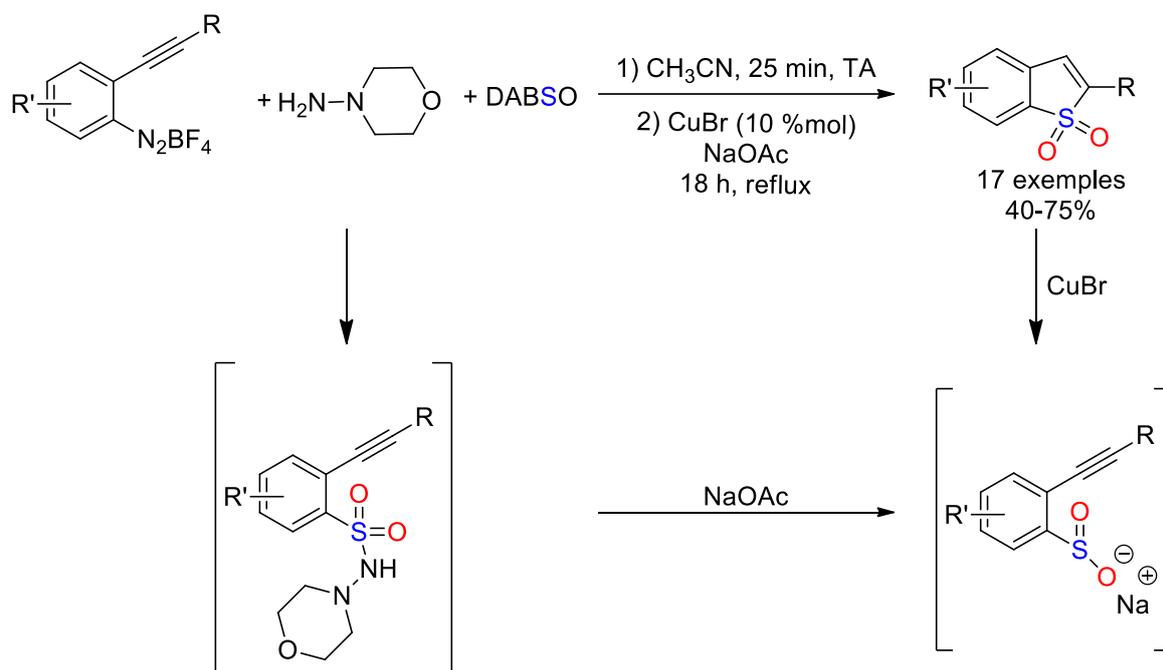


Schéma II-20 : réaction de synthèse de 1,1-dioxyde-1-Benzothiophene

1.4. Présentation du projet

L'expertise du laboratoire dans la manipulation du CO₂^[38] nous a conduit à nous intéresser au dioxyde de soufre (SO₂). En effet, la réactivité de SO₂ est proche de celle de CO bien qu'elle garde une certaine similitude avec CO₂ (Introduction générale, P.10). Cette double réactivité du SO₂ nous a permis de développer deux réactions distinctes d'accès aux sulfones en une étape à partir du SO₂. Les connaissances acquises lors de la mise en place du couplage du CO₂ avec les organosilanes et l'intérêt du développement de nouveaux moyens d'accès aux sulfones à partir du SO₂, nous ont menés à tenter une transposition des réactions développées avec le CO₂ au SO₂. Dans ce but, nous nous sommes intéressés au développement de l'insertion du SO₂ entre un nucléophile (un organosilane) et un électrophile (un halogénure d'alkyle) afin de mettre en place un nouveau moyen d'accès direct, à partir du SO₂, aux sulfones et aux sulfonamides (Schéma II-21, éq. 8).^[39] Les sulfones étant surtout présentes dans l'industrie pharmaceutique, nous voulions développer une réaction en une étape de couplage, sans métal, d'un nucléophile doux avec le SO₂ et un électrophile.



Schéma II-21 : réaction d'accès aux sulfones à partir du SO₂, d'un organosilane et d'un iodoalcane

L'étude expérimentale de la réaction de synthèse des sulfones à partir du SO₂, d'un nucléophile et d'un électrophile en présence d'additifs a été accompagnée par une étude théorique permettant de rationaliser les résultats expérimentaux et de proposer un mécanisme plausible.

Nous avons ensuite, exploité la similitude des modes d'interaction avec un centre métallique du SO₂ et du CO, résultant d'une similitude électronique pour développer la réaction de couplage d'Hiyama sulfonylant, c'est-à-dire la réaction de synthèse d'arylsulfone par couplage du SO₂ avec un allylsilane et un iodoaryle, catalysée par un complexe de Pd⁰ (Schéma II-22, éq. 9).



Schéma II-22 : couplage d'Hiyama sulfonylant

1.5. Références

- [1] B. M. Trost and M. R. Chadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7260-7261.
- [2] R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 217-227.
- [3] a) M. Julia and J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836; b) P. J. Kocienski, B. Lythgoe and S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829-834.
- [4] P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
- [5] a) N. Furukawa and H. Fujihara in *Hydrogen Bonding and Complexing Properties of R₂SO₂ and R₂SO*, John Wiley & Sons, Ltd, **2006**, pp. 541-581; b) J. Shorter in *Electronic Effects of the Sulfinyl and Sulfonyl Groups*, John Wiley & Sons, Ltd, **2006**, pp. 483-540.
- [6] F. Weber and G. Sedelmeier, *Nachr. Chem.* **2013**, *61*, 528-529.
- [7] P. F. Schellhammer, *Expert Opin. Pharmacother.* **2002**, *3*, 1313-1328.
- [8] P. Tfelt-Hansen, P. Vries and P. R. Saxena, *Drugs* **2012**, *60*, 1259-1287.
- [9] T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang and P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365.
- [10] R. A. Brain, J. Perine, C. Cooke, C. B. Ellis, P. Harrington, A. Lane, C. O'Sullivan and M. Ledson, *Environ. Toxicol. Chem.* **2017**, *9999*, 1-11.
- [11] M. Ito, M. Nakatani, M. Fujinami and R. Hanai in *3-Sulfonylisoxazoline Derivatives as Novel Herbicides, Vol. 1204* American Chemical Society, **2015**, pp. 261-276.
- [12] A. M. Abd El-Aty, G.-W. Lee, M. I. R. Mamun, J.-H. Choi, S.-K. Cho, H.-C. Shin and J.-H. Shim, *Biomed. Chromatogr.* **2008**, *22*, 306-315.
- [13] a) P. D. Magnus, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2019-2045; b) N.-W. Liu, S. Liang and G. Manolikakes, *Synthesis* **2016**, *48*, 1939-1973.
- [14] a) Y. Ju, D. Kumar and R. S. Varma, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6697-6700; b) S. Shaaban, S. Liang, N.-W. Liu and G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1947-1955; c) M. Ashfaq, S. S. A. Shah, T. Najjam, S. Shaheen and G. Rivera, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*, 160-170.
- [15] a) P. Bisseret and N. Blanchard, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5393-5398; b) A. Shavnya, S. B. Coffey, A. C. Smith and V. Mascitti, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6226-6229.
- [16] E. J. Emmett and M. C. Willis, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 602-611.
- [17] P. S. Santos and M. T. S. Mello, *J. Mol. Struct.* **1988**, *178*, 121-133.
- [18] H. Woolven, C. González-Rodríguez, I. Marco, A. L. Thompson and M. C. Willis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4876-4878.
- [19] G. Liu, C. Fan and J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1592-1599.
- [20] R. Pandya, T. Murashima, L. Tedeschi and A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8274-8276.
- [21] A. S. Deeming, C. J. Russell and M. C. Willis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1168-1171.
- [22] A. S. Tsai, J. M. Curto, B. N. Rocke, A.-M. R. Dechert-Schmitt, G. K. Ingle and V. Mascitti, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 508-511.
- [23] A. S. Deeming, C. J. Russell, A. J. Hennessy and M. C. Willis, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 150-153.

- [24] B. N. Rocke, K. B. Bahnck, M. Herr, S. Lavergne, V. Mascitti, C. Perreault, J. Polivkova and A. Shavnya, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 154-157.
- [25] a) B. Nguyen, E. J. Emmett and M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372-16373; b) E. J. Emmett, C. S. Richards-Taylor, B. Nguyen, A. Garcia-Rubia, B. R. Hayter and M. C. Willis, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4007-4014.
- [26] W. Li, H. Li, P. Langer, M. Beller and X.-F. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3101-3103.
- [27] X. Wang, L. Xue and Z. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4056-4058.
- [28] Y. Chen and M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3249-3253.
- [29] C. S. Richards-Taylor, D. C. Blakemore and M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 222-228.
- [30] E. J. Emmett, B. R. Hayter and M. C. Willis, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12911-12915.
- [31] A. Shavnya, K. D. Hesp, V. Mascitti and A. C. Smith, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13571-13575.
- [32] M. W. Johnson, S. W. Bagley, N. P. Mankad, R. G. Bergman, V. Mascitti and F. D. Toste, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4404-4407.
- [33] D. Zheng, R. Mao, Z. Li and J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 359-363.
- [34] a) D. Zheng, Y. An, Z. Li and J. Wu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2451-2454; b) Y. An, D. Zheng and J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11746-11748.
- [35] D. Zheng, Y. Li, Y. An and J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8886-8888.
- [36] W. Li, M. Beller and X.-F. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9513-9516.
- [37] Y. Luo, X. Pan, C. Chen, L. Yao and J. Wu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 180-182.
- [38] C. Das Neves Gomes, O. Jacquet, C. Villiers, P. Thuéry, M. Ephritikhine and T. Cantat, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 187-190.
- [39] N. von Wolff, J. Char, X. Frogneux and T. Cantat, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 5708-5711.

Chapitre 2 : accès direct aux sulfones à partir d'un nucléophile silylé, du SO₂ et d'un électrophile halogéné

Table des matières

Chapitre 2 : accès direct aux sulfones à partir d'un nucléophile silylé, du SO ₂ et d'un électrophile halogéné.....	111
2.1. Introduction de la stratégie générale.....	112
2.2. Synthèse d'arylsulfones à partir d'arylsilanes et du SO ₂	112
2.2.1. Transposition CO ₂ /SO ₂ et preuve de concept.....	112
2.2.2. Synthèse de pyridylsulfones par insertion du SO ₂ entre un pyridylsilane et un halogénoalcane	116
2.3. Rationalisation théorique des résultats expérimentaux	119
2.3.1. Calcul du bilan thermodynamique de la réaction entre un arylsilane, le SO ₂ et un halogénoalcane en présence d'une source de fluorure.....	119
2.3.2. Mécanisme proposé avec un triple rôle du SO ₂	123
2.4. Synthèse de phénylsulfones par insertion du SO ₂ entre un phénylsilane et un halogénoalcane	127
2.5. Synthèse des sulfonamides à partir du SO ₂	130
2.5.1. Synthèse des sulfonamides par réaction du SO ₂ avec des amines	130
2.5.2. Synthèse des sulfonamides par insertion du SO ₂ dans une liaison N-Si.....	131
2.6. Conclusion et perspectives.....	134
2.7. Références.....	135

2.1. Introduction de la stratégie générale

Une nouvelle méthode permettant l'obtention de sulfones directement à partir du SO₂, d'un électrophile et d'un nucléophile en une seule étape dans des conditions douces et sans l'emploi de catalyseurs métalliques nous a semblé être un défi directement suggéré par la littérature actuelle. En raison des avantages des organosilanes (Introduction générale, P.7), notre intérêt s'est porté sur les nucléophiles silylés, pour la mise en place de la réaction de double couplage C–S entre le SO₂, un organosilane et un halogénoalcane (Schéma II-23). La réaction procéderait de la façon suivante : tout d'abord, l'organosilane s'additionnerait sur le SO₂ pour former le sulfinatate *in situ*, qui à son tour réagirait avec un électrophile pour former la sulfone correspondante. Une activation externe de la liaison C–Si par un fluorure est alors nécessaire étant donnée la faible nucléophilie de l'organosilane.^[1]

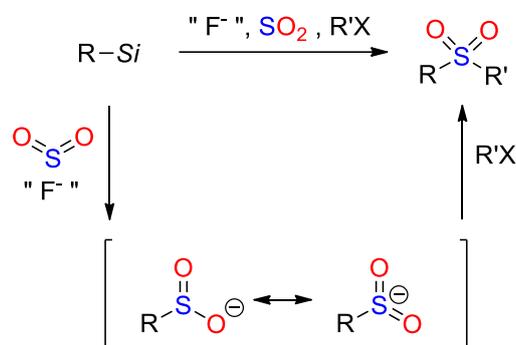


Schéma II-23 : réaction proposée de couplage entre un organosilane, un électrophile et le SO₂ en présence de fluorures ($Si = Si(Me)_3, Si(OEt)_3$)

2.2. Synthèse d'arylsulfones à partir d'arylsilanes et du SO₂

2.2.1. Transposition CO₂/SO₂ et preuve de concept

Au laboratoire, la réaction de synthèse des picolinates par couplage carboxylant entre des 2-pyridylsilanes et le CO₂ a été développée (Schéma II-24, éq. 1).^[2] Le mécanisme proposé suite aux résultats théoriques et expérimentaux suggère un rôle catalytique du CO₂. Tout d'abord, l'activation de la liaison C–Si par attaque d'un anion fluorure forme le silicate pentavalent **A**. Ce dernier est ensuite déstabilisé par la coordination du CO₂, acide de Lewis, à l'azote formant l'adduit **B**. Ce dernier conduit ensuite à l'intermédiaire anionique **C** par clivage de la liaison C–Si libérant FSiMe₃. Une autre molécule de CO₂ subit alors l'addition nucléophile de **C** et génère le carboxylate **D** qui, après décooordination du catalyseur CO₂, subit une O-alkylation par l'électrophile, présent dans le milieu, et forme l'ester correspondant (Schéma II-24).

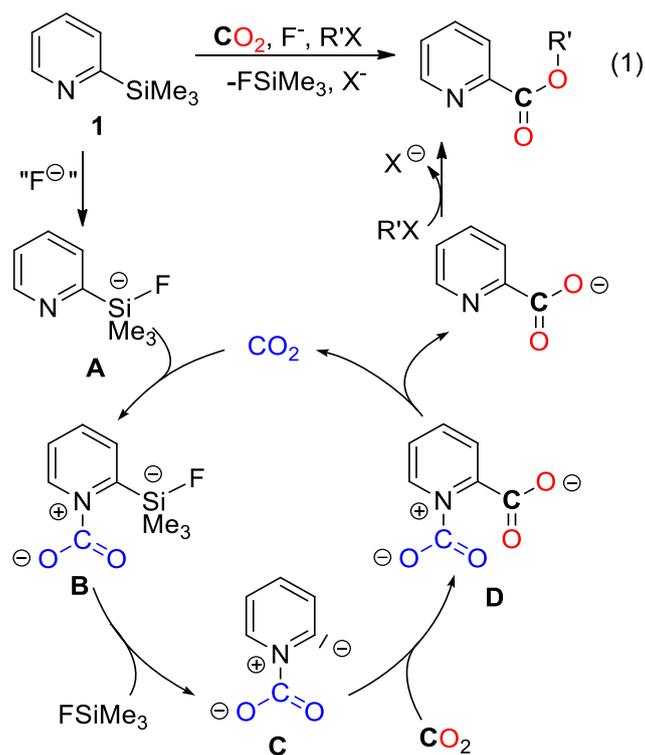


Schéma II-24 : mécanisme de synthèse des picolines à partir du CO₂ et de 2-(triméthylsilyl)pyridine, d'un halogénoalcane et d'une source de fluorures

La démonstration du rôle catalytique du CO₂ laisse penser que le SO₂, devant être plus acide de Lewis à cause de sa BV plus basse en énergie, serait un meilleur catalyseur. Des calculs DFT montrent qu'en effet, suite à la coordination du SO₂, le silane pentavalent **A** subit une stabilisation de 8,5 kcal.mol⁻¹ (Figure II-4).

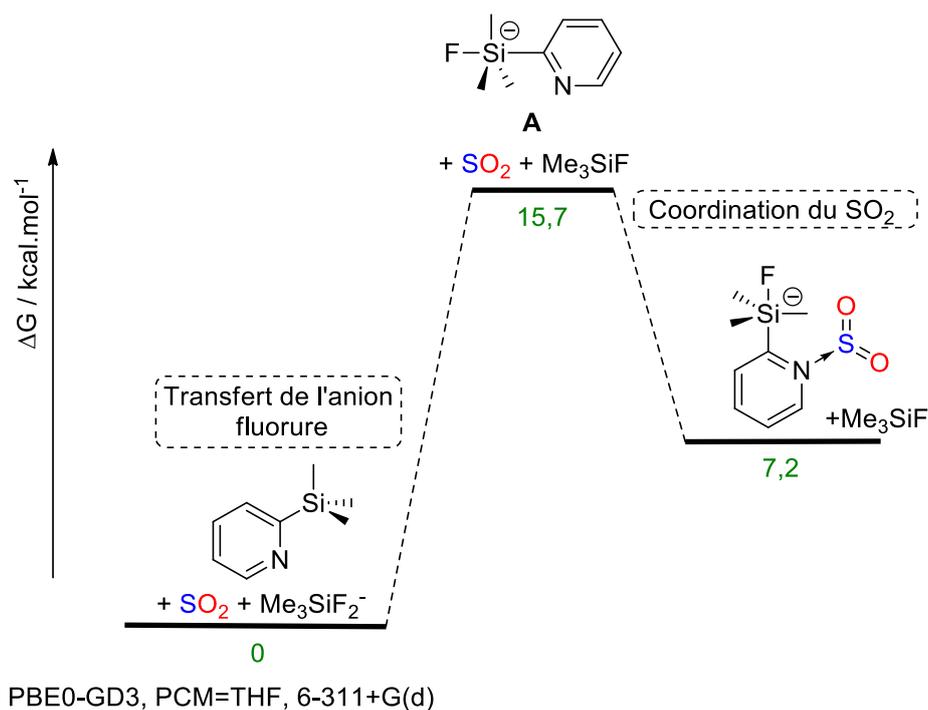
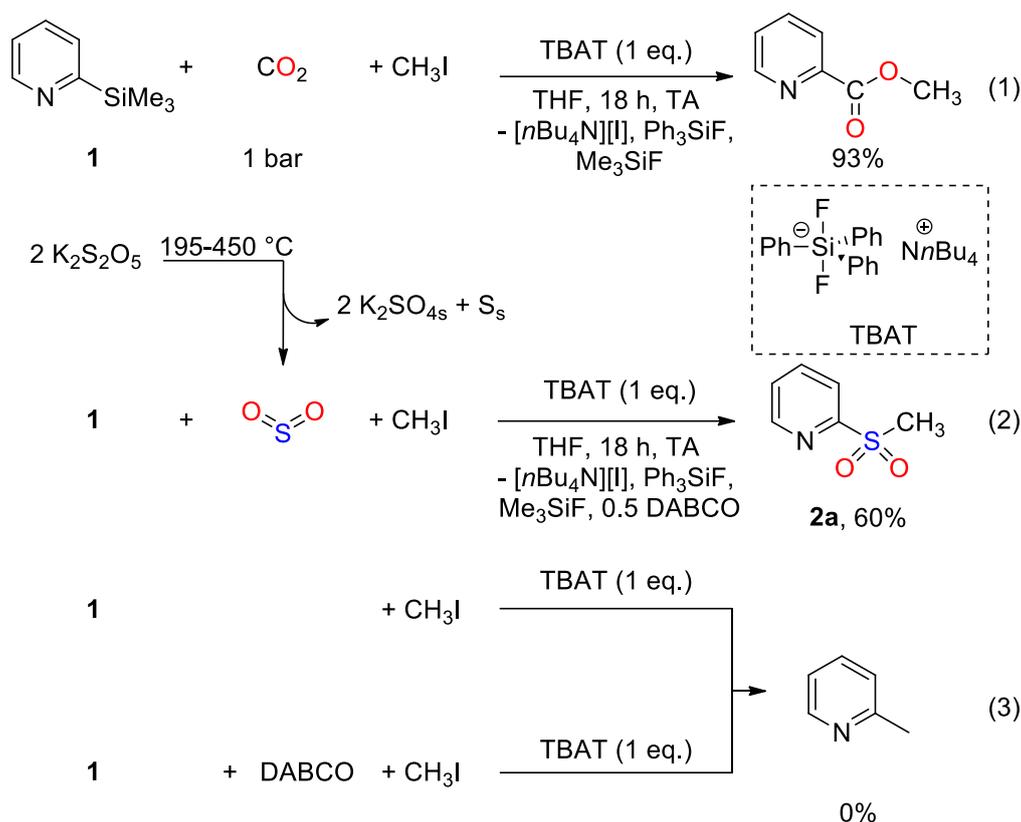


Figure II-4 : calculs DFT des énergies d'enthalpie libre en comparaison aux réactifs (0,0 kcal.mol⁻¹) de la formation de l'adduit **A**-SO₂

La réaction d'un équivalent de 2-(triméthylsilyl)pyridine (**1**), d'un équivalent de iodométhane, d'un équivalent de TBAT (source de fluorures) et d'une atmosphère de CO₂ forme le picolinate de méthyle avec un rendement de 93 % après 18 h de réaction dans le THF à température ambiante (Schéma II-25, Eq. 1). Le même mélange dans les mêmes conditions avec un équivalent de SO₂ gazeux, obtenu *ex situ* par décomposition thermique du métabisulfite de potassium (K₂S₂O₅), à la place du CO₂, présente le rendement encourageant de 60 % de la 2-(méthylsulfonyl)pyridine (**2a**) (Schéma II-25, éq. 2). Cependant, dans une atmosphère inerte, en absence de SO₂ (ou de CO₂), avec ou sans DABCO, aucun couplage direct entre **1** et l'iodométhane n'est observé (Schéma II-25, éq. 3), suggérant ainsi un rôle indispensable de SO₂ dans l'activation de la liaison C-Si.


 Schéma II-25 : couplage de **1** avec le CO₂, le SO₂ et en absence de gaz

Une variation des conditions opératoires (Tableau II-1) a permis l'obtention de la 2-(méthylsulfonyl)pyridine (**2a**) avec un rendement isolé de 91 % à partir d'un équivalent de 2-(triméthylsilyl)pyridine (**1**), d'un équivalent de iodométhane, d'un équivalent de TBAT et d'un demi équivalent de DABSO comme source d'un équivalent de SO₂ après une nuit à température ambiante dans le dichlorométhane (Tableau II-1, Schéma II-26). Il est important de noter l'absence d'efficacité du couplage direct en présence de DABCO mais sans SO₂ (Schéma II-25, éq. 3) et de la réactivité similaire observée lors de l'utilisation du SO₂ gaz ou de son adduit DABSO (Tableau II-1). Ceci exclut donc un quelconque rôle de DABCO dans la réaction de couplage de **1** avec l'iodométhane et le DABSO en présence du TBAT.

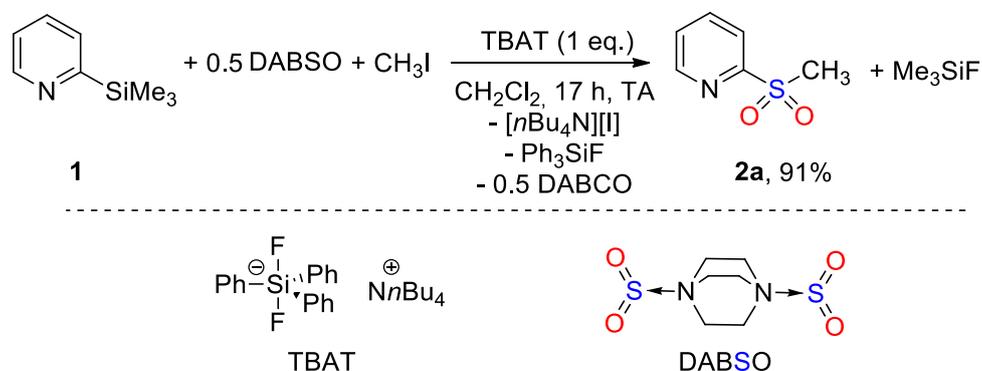


Schéma II-26 : réaction optimisée du couplage sulfonyle

Tableau II-1 : optimisation des conditions opératoires de la réaction du couplage de **1**, du SO₂ et de l'iodométhyle en présence de TBAT.

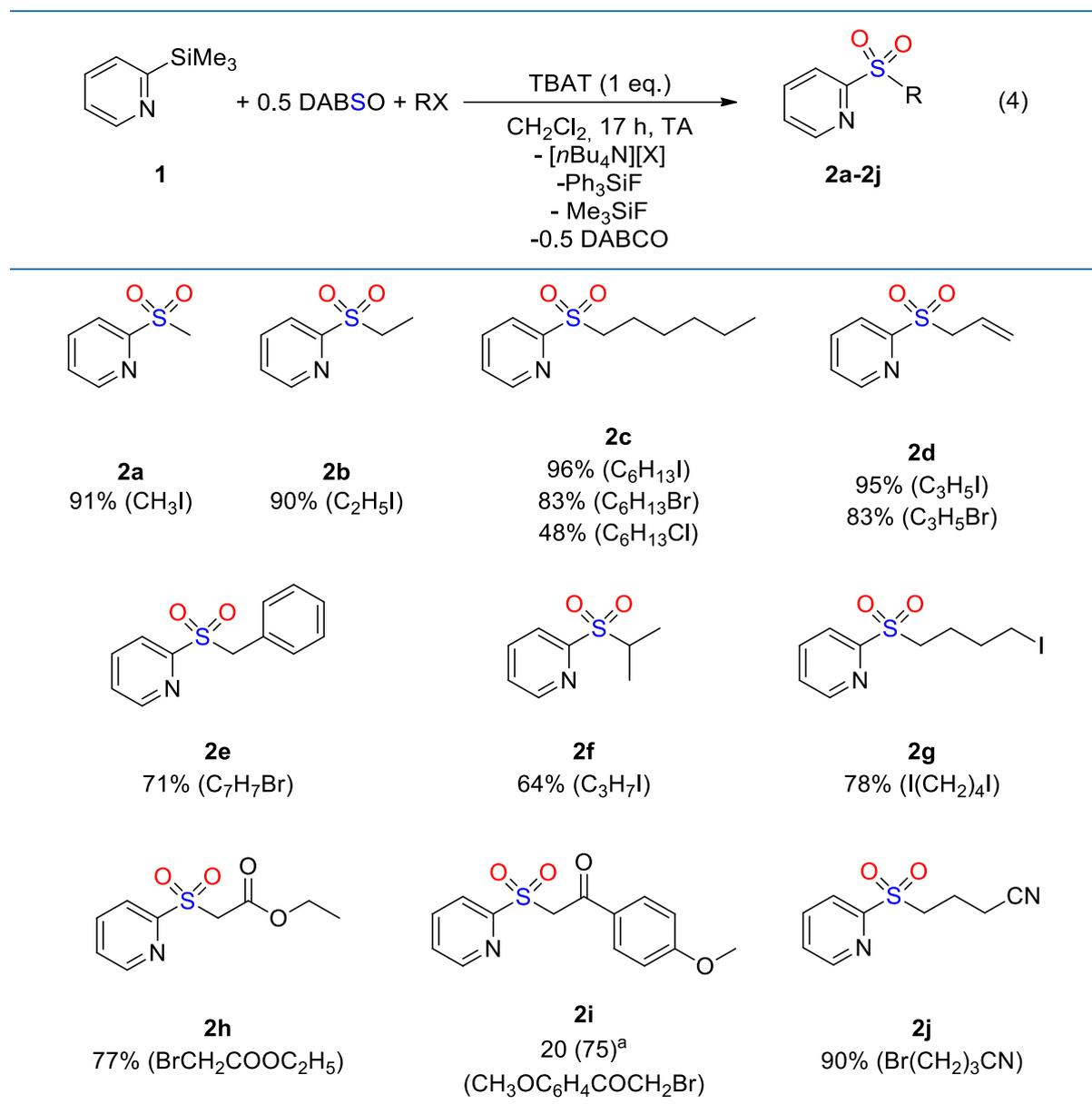
Entrée	Source de SO ₂	Solvant	Rendement (%)
1	SO ₂ gaz	THF	60
2	SO ₂ gaz	CH ₂ Cl ₂	71
3	DABSO	THF	67
4	DABSO	CH ₂ Cl ₂	91

Dans un tube J. Young : **1** (0,05 mmol), SO₂ (0,05 mmol), CH₃I (0,05 mmol), TBAT (0,05 mmol), solvant (300 µL).

2.2.2. Synthèse de pyridylsulfones par insertion du SO₂ entre un pyridylsilane et un halogénoalcane

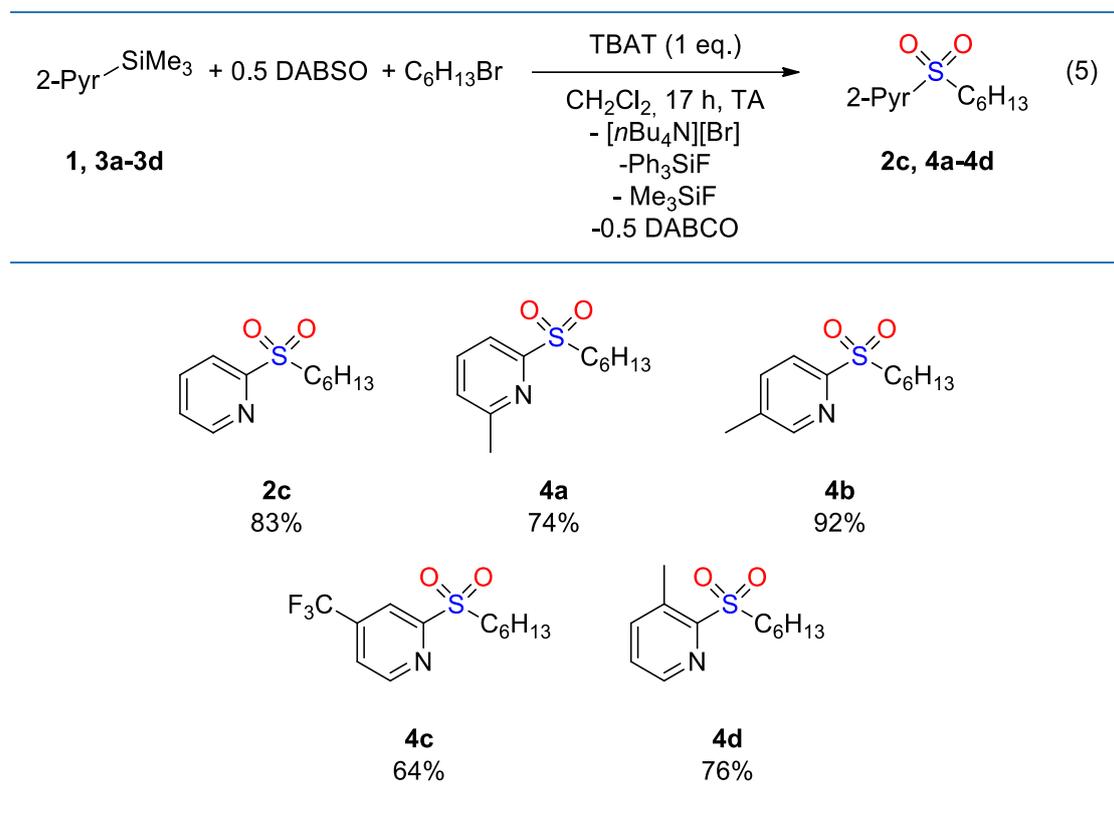
Une fois les conditions opératoires de la réaction de couplage de **1** avec l'iodométhane et le SO₂ optimisées, nous avons voulu évaluer la portée de la réaction en variant dans un premier temps l'électrophile (Tableau II-2, éq. 4) puis le nucléophile (Tableau II-3, éq. 5). La variation de l'électrophile a permis de synthétiser dix sulfones avec de bons à excellents rendements isolés (48-96 %). Afin de tester quels halogénures restent efficaces dans la réaction, le 1-iodohexane, le 1-bromohexane et le 1-chlorohexane ont été utilisés. Comme attendu, le dérivé iodo est le plus efficace et permet la synthèse de la 2-(hexylsulfonyl)pyridine (**2c**) avec un excellent rendement isolé de 98 % tandis qu'avec le dérivé bromo, **2c** est obtenu avec un rendement de 78 % et avec le dérivé chloro, 48 % de **2c** est isolé. Tous les iodoalkyles testés ont donné des rendements quantitatifs quand la chaîne carbonée (saturée ou pas) n'est pas encombrée. L'encombrement stérique de l'électrophile ou sa stabilisation par des groupements donneurs se sont révélés réducteurs du rendement. Les deux valeurs ajoutées de cette réaction par rapport aux couplages de nucléophiles plus forts tels que des organomagnésiens, des organolithiens ou des organoboranes sont sa tolérance à la présence de l'électrophile dans le milieu mais surtout à celle de groupements fonctionnels. La réaction a en effet montré une régiosélectivité et une compatibilité avec la présence d'un alcène (**2d**), d'un halogène (**2g**), d'un ester (**2h**), d'un éther, d'une cétone (**2i**) et d'un groupement nitrile (**2j**). L'isolation par chromatographie sur silice de toutes les sulfones a été efficace, à l'exception du cas de la sulfone **2i**. En effet, **2i** est obtenue avec un rendement isolé de 20 % alors qu'un rendement de 75 % est observé par RMN ¹H du brut réactionnel. La cétone énolisable en β de la sulfone stabilisante d'une charge négative en α, n'a pas été compatible avec l'acidité de la silice.

Tableau II-2 : synthèse de sulfones à partir du SO₂, de la 2-(triméthylsilyl)pyridine (**1**) et de différents électrophiles en présence du TBAT (éq. 4).



Dans un ballon : **2a** (0,5 mmol), TBAT (0,5 mmol), RX (0,5 mmol), DABSO (0,25 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), 17 h à température ambiante. ^{a)} rendement RMN.

Les cinq positions de la pyridine ont ensuite été substituées une à une afin de vérifier la compatibilité de la réaction vis-à-vis de variations électroniques et stériques du cycle aromatique. Les rendements des réactions des 2-(triméthylsilyl)pyridines substituées (**3a-3d**) avec le bromohexane et le DABSO en présence du TBAT, dans les conditions optimisées, sont reportés ci-dessous (Tableau II-3, éq. 5). Le bromohexane est choisi comme électrophile parce qu'il avait montré une bonne activité avec **1** (83 %) mais avec une petite marge d'amélioration pour pouvoir quantifier l'effet de la substitution.

Tableau II-3 : réaction du bromohexane et du SO₂ avec différentes 2-(triméthylsilyl)pyridines en présence du TBAT (éq. 5)

Dans un ballon : 2-Pyr-Si(Me)₃ (0,5 mmol), TBAT (0,5 mmol), C₆H₁₃Br (0,5 mmol), DABSO (0,25 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), 17 h à température ambiante.

La substitution du groupement pyridyle par un groupement électroattracteur en position 4 (**3c**) induit la diminution du rendement jusqu'à 64 %, probablement du fait d'une plus faible nucléophilie. De façon surprenante, la substitution du groupement pyridyle par un groupement méthyle électrodonneur en position 3 (**3a**) ou 6 (**3d**) ne semble pas influencer le rendement de la réaction. Toutefois, la présence d'un groupement méthyle en position 4, améliore le rendement jusqu'à l'obtention de 92 % de la sulfone correspondante (**4b**). L'augmentation du rendement de **4b** peut s'expliquer par l'augmentation de la nucléophilie de l'organosilane due à la présence d'un substituant électrodonneur. Le facteur stérique peut être à l'origine du rendement non influencé de **4d**. **3a** ne semble pas présenter d'encombrement stérique et aurait dû présenter une réactivité similaire à **3b**. Étonnamment, le rendement obtenu lors de l'utilisation de **3a** ne diffère pas de l'utilisation de **3d**.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'extension de la réaction aux simples alkylphénylsilanes afin d'avoir accès à une plus grande variété de sulfones aromatiques. Les mêmes conditions expérimentales ont été testées en remplaçant la 2-(triméthylsilyl)pyridine (**1**) par le phényl(triméthyl)silane (**5**). Cependant, aucune réactivité n'est observée et les réactifs sont récupérés intacts (Schéma II-27).

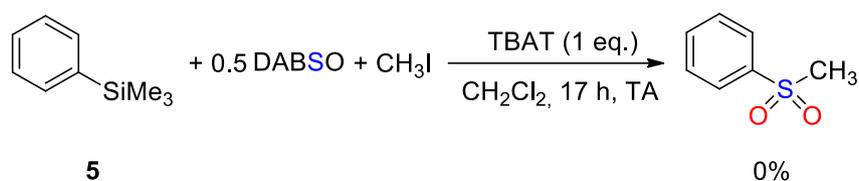


Schéma II-27 : réaction de **5** dans les conditions optimisées pour **1**

Dans le but de rationaliser le rôle exact de SO₂, d'expliquer l'inefficacité du couplage direct en absence de SO₂ et de trouver la source de la différence flagrante de réactivité entre **1** et **5** pour espérer pouvoir la surpasser, une étude théorique complète a été menée.

2.3. Rationalisation théorique des résultats expérimentaux

Les études mécanistiques par calculs DFT de ce chapitre ont été réalisées en utilisant la suite de logiciels Gaussian09 rév. D.01 et plus précisément, la fonctionnelle hybride PBE0.^[3] Les énergies ont été corrigées pour les effets de dispersion en utilisant le terme de Grimme (GD3)^[4] et pour l'effet du solvant grâce à la méthode PCM. Les atomes ont été modélisés par le jeu de bases pour l'ensemble des atomes PBE0-GD3, 6-311+G* et pour l'atome d'iode 6-311G* PCM=THF.^[5]

2.3.1. Calcul du bilan thermodynamique de la réaction entre un arylsilane, le SO₂ et un halogénoalcane en présence d'une source de fluorure

Tout d'abord, les calculs DFT montrent un caractère exergonique de la thermodynamique générale de la réaction ($\Delta G \leq 0$). D'un point de vue thermodynamique, la réaction montre une sélectivité théorique pour la sulfone par rapport à l'ester sulfonique correspondant. Cette même sélectivité est observée expérimentalement.

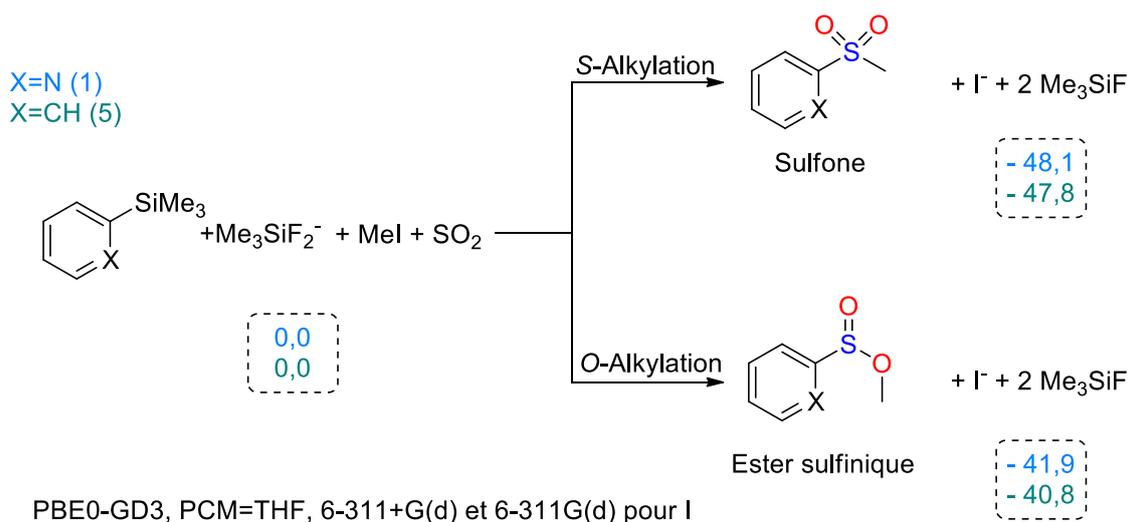


Figure II-5 : calcul de la thermodynamique de la réaction entre le SO₂, l'iodométhane et un organosilane en présence d'une source d'anions fluorures

Afin de proposer un mécanisme plausible de la réaction incluant les états intermédiaires les plus bas en énergie, plusieurs chemins réactionnels ont été testés. Tout d'abord, l'addition de l'anion fluorure sur l'organosilane **1** ou **5** suivie de la libération de l'anion aromatique (Figure II-6) est une réaction endergonique thermodynamiquement non favorable. Elle présente une barrière énergétique difficile d'accès à température ambiante ($\Delta G^\ddagger \geq 35,6$ kcal.mol⁻¹) excluant donc la possibilité de la formation de l'anion aromatique au cours de la réaction (Figure II-6). En effet, ces résultats théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux qui montrent une tolérance à des groupements fonctionnels non compatibles avec la formation d'un anion vrai au cours de cette réaction (par exemple l'ester **2h**).

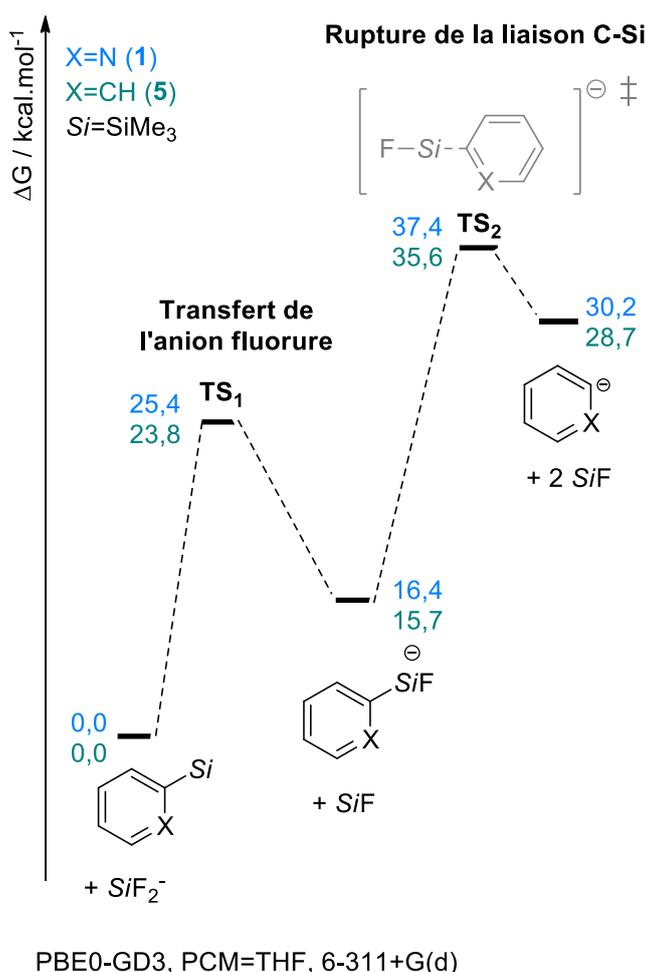
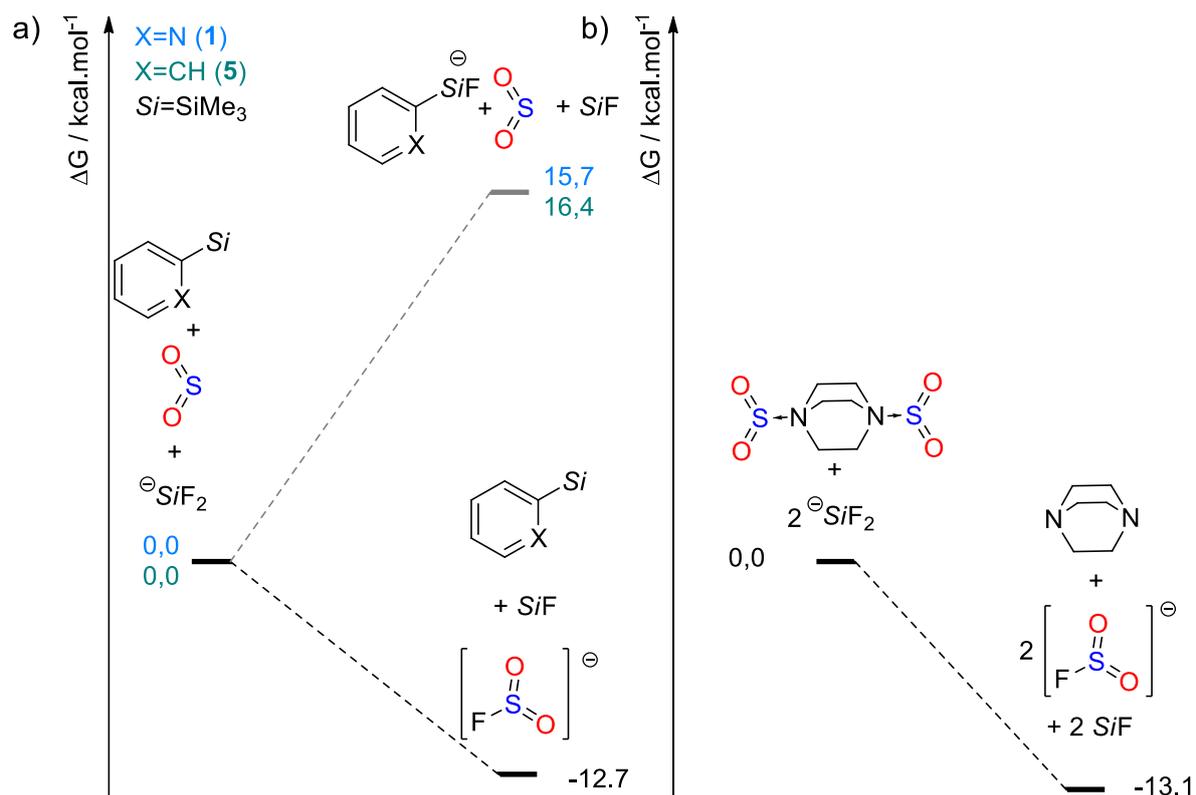


Figure II-6 : surface d'énergie potentielle de la libération de l'anion aromatique à partir de l'organosilane

Par la suite, la modélisation de l'addition de l'anion fluorure sur les réactifs montre que contrairement à nos attentes, elle aura lieu préférentiellement sur le SO₂ pour former l'anion FSO₂⁻ ($\Delta G = 12,7$ kcal.mol⁻¹) plutôt que sur l'organosilane **1** ou **5** pour former le silicate pentavalent ($\Delta G = 23,8$ kcal.mol⁻¹) (Figure II-7-a). Les calculs montrant une réactivité similaire du SO₂, qu'il soit sous sa forme libre ou sous sa forme d'adduit (Figure II-7-b), confirment nos hypothèses sur la non-réactivité du DABCO dans la réaction. La forme libre du SO₂ est donc considérée pour toute l'étude théorique afin de diminuer des temps de calculs.



PBE0-GD3, PCM=THF, 6-311+G(d)

Figure II-7 : calcul de la formation de FSO₂⁻ entre TMSF₂⁻ et a) SO₂ libre b) DABSO

Pour confirmer les résultats théoriques, la formation de FSO₂⁻ dans la première étape du mécanisme a été suivie par RMN ¹H. Une première expérience montre que la 2-(triméthylsilyl)pyridine (**1**) reste intacte après ajout du TBAT et même suite à 24 h d'agitation à température ambiante dans le dichlorométhane (Figure II-8).

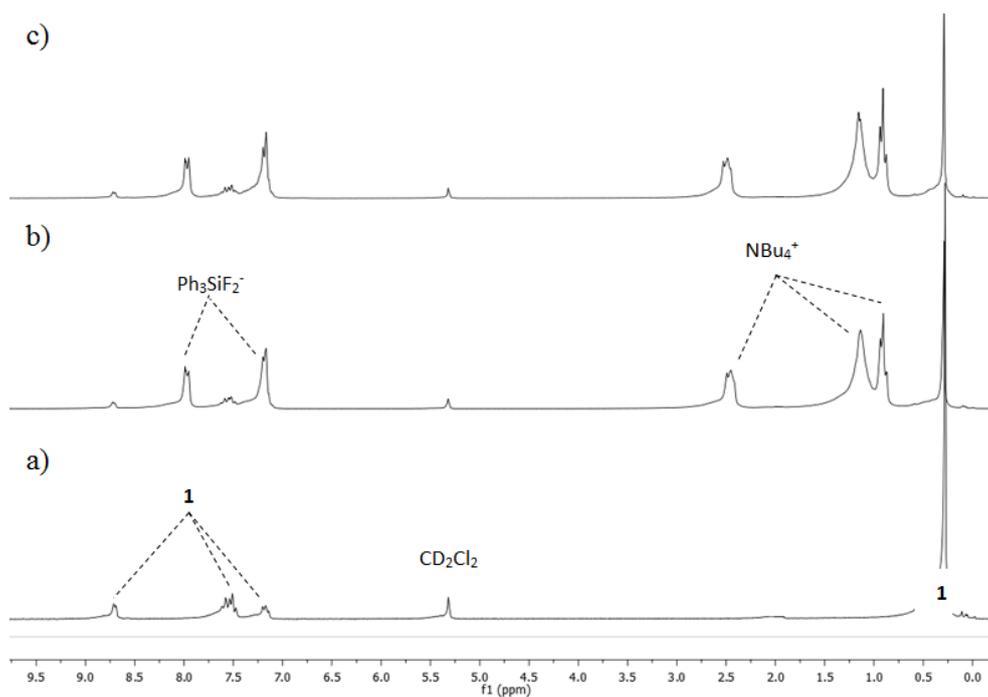


Figure II-8 : a) spectre RMN ¹H du 2-(triméthylsilyl)pyridine (**1**) dans le CD₂Cl₂. b) spectre RMN ¹H après ajout d'un équivalent de TBAT. c) spectre RMN ¹H du mélange après 24 h d'agitation à température ambiante

Par ailleurs, le TBAT réagit instantanément après l'ajout du DABSO par la formation des espèces neutres FSiPh₃ et DABCO, suggérant ainsi, et appuyant l'hypothèse énoncée précédemment, la formation de FSO₂⁻ (Figure II-9).

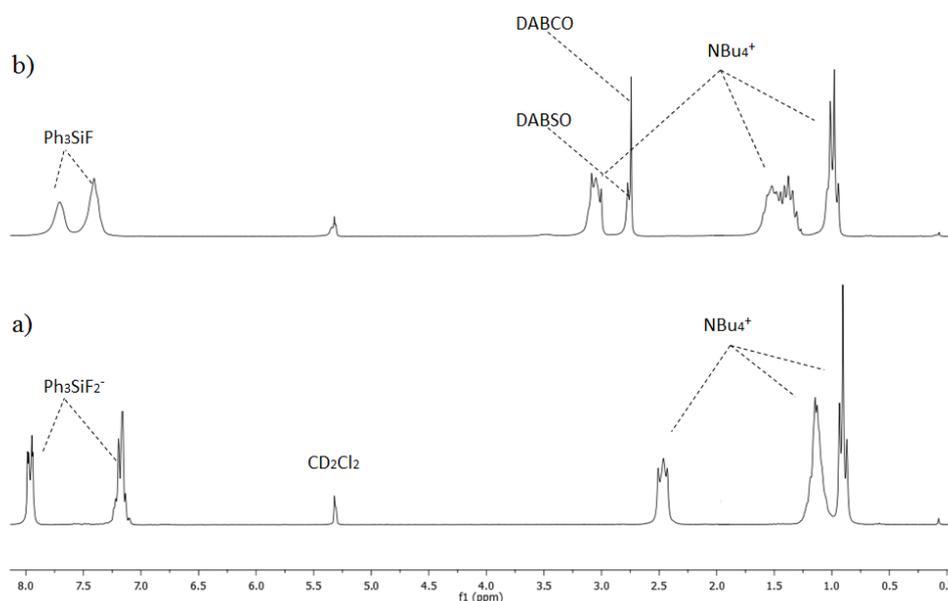


Figure II-9 : a) spectre RMN ¹H du TBAT dans le CD₂Cl₂ b) spectre RMN ¹H après ajout de 1.1 équivalents de DABSO et agitation 30 min à TA

2.3.2. Mécanisme proposé avec un triple rôle du SO₂

La thermodynamique assure la faisabilité de la réaction uniquement en présence du SO₂ ainsi que la sélectivité envers la sulfone, mais ne permet pas de rationaliser la grande différence de réactivité entre la 2-(triméthylsilyl)pyridine (**1**) et le phényl(triméthyl)silane (**5**), ainsi que le rôle exact joué par le SO₂ dans cette transformation. Afin d'expliquer ces résultats expérimentaux, une modélisation de toute la surface d'énergie potentielle de la réaction est réalisée (Figure II-10).

Tout d'abord, tout comme les suivis par RMN ¹H, les calculs théoriques ont montré que la première étape de la réaction est l'addition nucléophile de l'anion fluorure et la formation du FSO₂⁻. En effet, l'addition nucléophile de l'anion fluorure sur le silicium exige le passage par un état de transition à 23,8 kcal.mol⁻¹ pour **1** et 25,4 kcal.mol⁻¹ pour **5** (**TS**₁), tandis que l'état de transition de son addition sur le SO₂ est bien plus accessible (**TS**₃ = 6,3 kcal.mol⁻¹). Une fois formé, le FSO₂⁻ joue le rôle de donneur de fluorure tandis qu'une autre molécule de SO₂ s'insère dans la liaison C–Si en passant par un état de transition **TS**₄ à 20 kcal.mol⁻¹ pour le phényl(triméthyl)silane (**5**). La première différence notable entre **1** et **5** apparaît dans un état à -0,5 kcal.mol⁻¹ (**6**) où le SO₂ joue le rôle d'acide de Lewis par coordination à l'atome d'azote du groupement pyridyle. L'étape d'insertion du SO₂ dans la liaison C–Si de **1** passe par un état de transition 4 kcal.mol⁻¹ plus bas que dans le cas de **5** mais dont la barrière à franchir est 15.5 kcal.mol⁻¹ plus petite. Cet état de transition comporte trois molécules de SO₂ : une molécule sous la forme de FSO₂⁻ en tant que donneur de fluorure, une molécule de SO₂ en tant qu'acide de Lewis qui stabilise le système par coordination à l'azote en alpha du groupement silylé, et finalement, une molécule de SO₂ en tant que réactif qui s'insère dans la liaison C–Si. La coordination du SO₂ à l'aromatique stabilise aussi l'ion sulfinate qui résulte de l'insertion de SO₂ et de la libération du groupement silylé sous la forme du Me₃SiF. La coordination et la décoordination du SO₂ à l'atome d'azote du groupement pyridyle est une réaction sans barrière énergétique. L'anion **7** subit ensuite une *S*-alkylation pour former la sulfone correspondante *via* un état de transition à -11,5 kcal.mol⁻¹ pour **1** (respectivement -11,8 kcal.mol⁻¹ pour **5**) (**TS**₆).

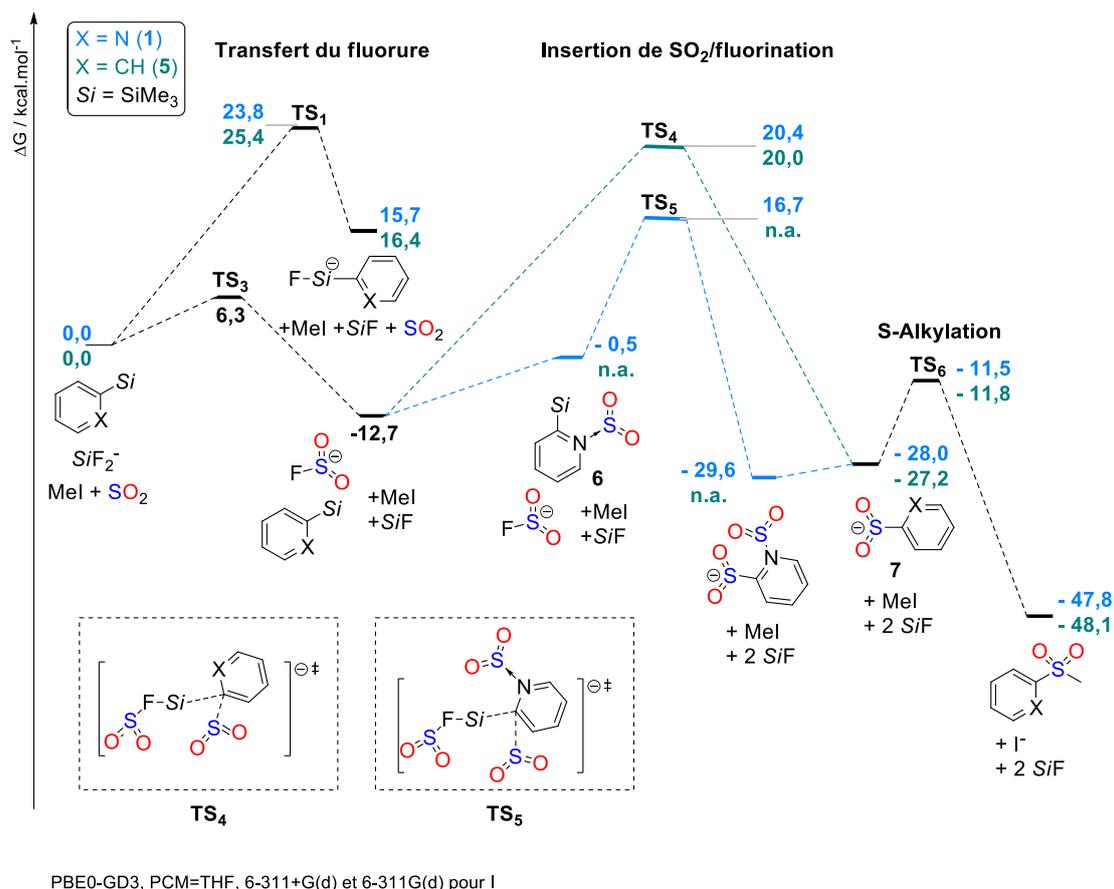


Figure II-10 : surface d'énergie potentielle de la réaction entre **1** ou **5** avec l'iodométhane et le SO₂ en présence d'une source de fluorures ; les enthalpies libres sont données en kcal.mol⁻¹ par rapport au mélange des réactifs (0,0)

Les états de transition **TS₄** et **TS₅** sont énergétiquement accessibles (respectivement 20 et 16,7 kcal.mol⁻¹) par rapport au **TS₂** (≥ 35,6 kcal.mol⁻¹) (Figure II-6) de la réaction de couplage sans le SO₂. Ceci est probablement dû à l'électrophilie du SO₂ capable de stabiliser la charge négative naissante à l'état de transition. En effet, la représentation orbitale de la HO des états de transitions **TS₄** et **TS₅** montre une forte délocalisation des électrons sur le fragment SO₂ qui s'insère dans la liaison C-Si, sans déformation de sa géométrie (Figure II-11).

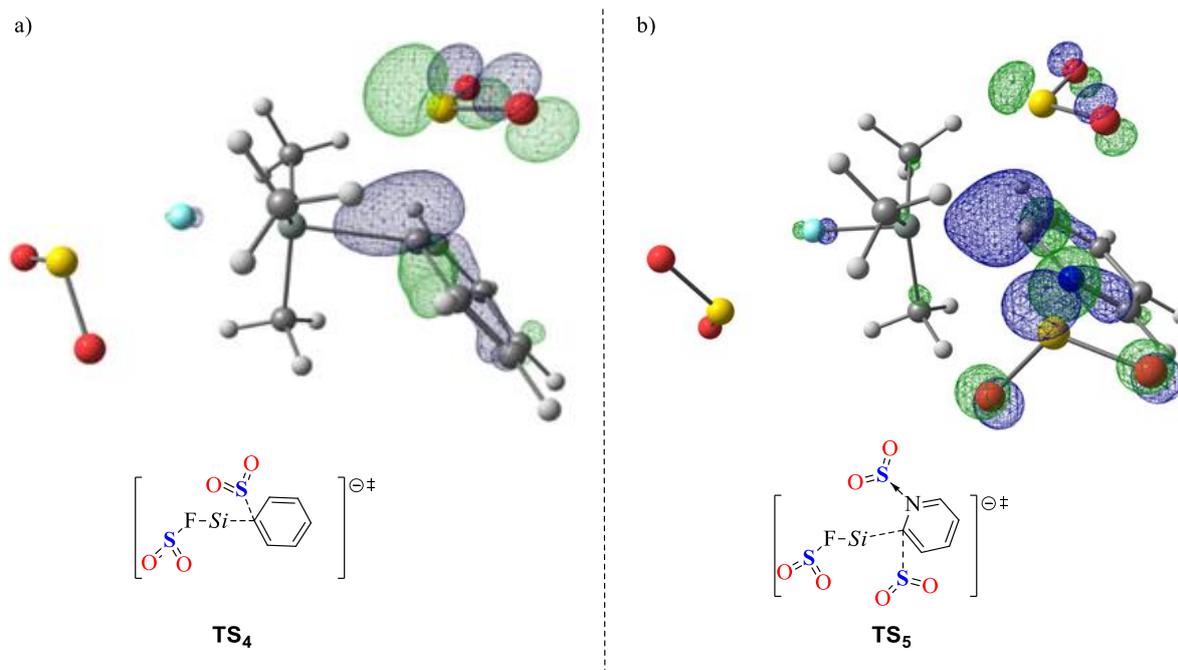


Figure II-11 : représentation de la HO de a) **TS₄** b) **TS₅**. Si=SiMe₃

Ces résultats expérimentaux et théoriques permettent de proposer un mécanisme incluant un triple rôle du SO₂ pour la synthèse des sulfones par couplage de **1** avec le SO₂ et un électrophile en présence du TBAT (Figure II-12). Tout d'abord, une première molécule de SO₂ joue le rôle d'agent de transfert du fluorure pour activer la liaison C–Si, tandis qu'une autre favorise la désilylation par son pouvoir complexant acide de Lewis et, finalement, une troisième s'insère dans la liaison C–Si en tant que réactif.

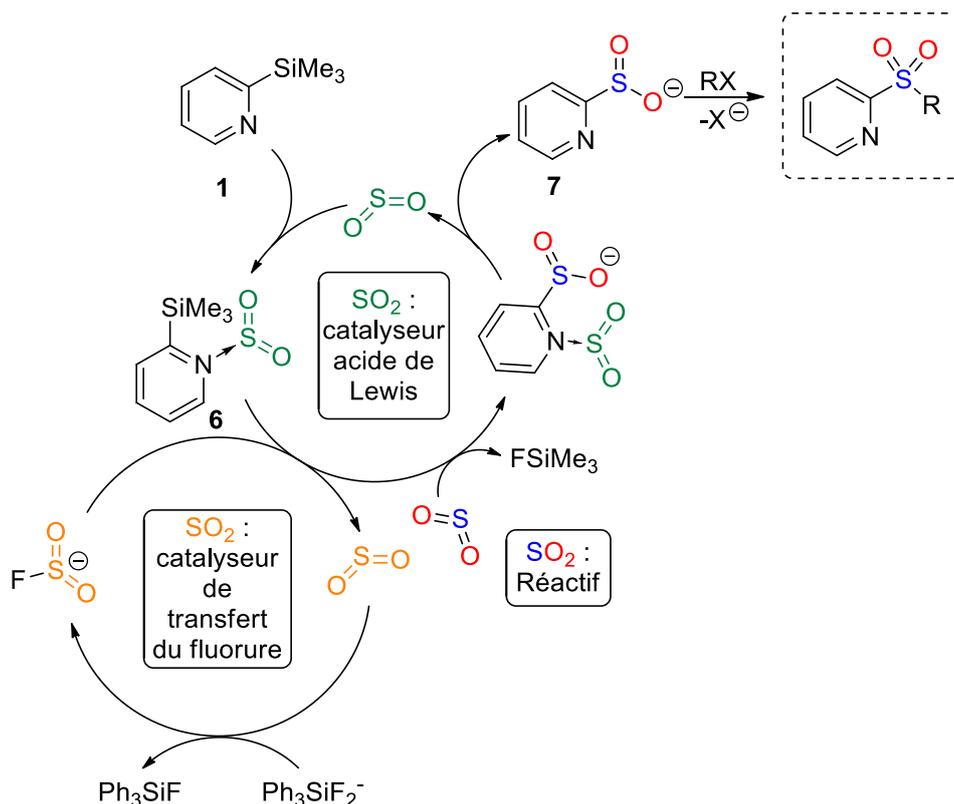


Figure II-12 : mécanisme proposé pour la réaction de **1** avec le SO₂ et un électrophile, en présence du TBAT

Ces calculs ont permis d'expliquer et de répondre à plusieurs questions survenues suite aux observations expérimentales. Premièrement, ils permettent d'identifier le rôle possible de SO₂ et la raison de l'inefficacité du couplage direct (sans SO₂). Ensuite, ils permettent de rationaliser que la substitution du cercle aromatique par un groupement méthyle en position 3 (**3d**) ou 6 (**3a**) ne fait pas varier le rendement probablement en raison d'un encombrement stérique pour l'étape d'insertion du SO₂ et/ou l'étape de sa coordination à l'azote. *A contrario*, un groupement méthyle en position 4 (**3b**) permet d'obtenir un meilleur rendement en augmentant la nucléophilie sans gêner la coordination du SO₂. Finalement, on peut déduire que la réaction entre le phényl(triméthyl)silane (**5**), le SO₂ et un électrophile en présence de fluorure est faisable mais est limitée par la cinétique. En effet, le SO₂ est piégé sous sa forme de FSO₂⁻ et sa réactivation représente une barrière énergétique de 32,7 kcal.mol⁻¹ pour **5** contre 16,2 kcal.mol⁻¹ pour **1**.

La comparaison du pK_a de la pyridine avec celui de l'adduit pyridine-CO₂, montre que le CO₂, du fait de son rôle d'acide de Lewis abaisse le pK_a. De même l'adduit pyridine-SO₂ abaisse encore d'avantage la valeur du pK_a, preuve d'une plus grande activité catalytique du SO₂ par rapport au CO₂ (Figure II-13).

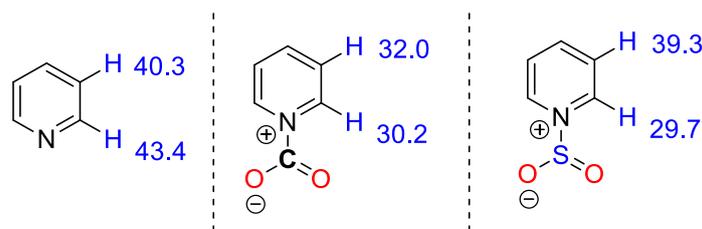


Figure II-13 : valeurs des pK_a de la pyridine dans le THF (B3LYP/6-311++G(2df,2p)/PCM, Radii=Bondi)

2.4. Synthèse de phénylesulfones par insertion du SO₂ entre un phénylesilane et un halogénoalcane

Etendre la réaction à la synthèse de simples arylsulfones augmenterait l'impact de la réaction développée. Les calculs théoriques ont démontré une thermodynamique favorable de la réaction, un état de transition accessible mais une barrière de 32,7 kcal.mol⁻¹ à franchir. Bien que difficile, la synthèse de simples alkylphénylesulfones par couplage du phényl(triméthyl)silane (**5**) avec le SO₂ et un halogénoalcane est faisable. Comme attendu, le mélange de **5**, du SO₂, de l'iodoéthane et du TBAT dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 17 h ne donne aucune trace de la éthylphénylesulfone (**8a**) (Tableau II-4, entrée 1). Comme tout couplage d'organosilane, sans métal de transition, la formation de l'organosilicate pentavalent, bien plus réactif que l'organosilane tetracoordiné, est nécessaire pour l'insertion du SO₂. Cependant, lors d'un suivi RMN ¹H de la réaction l'organosilicate n'est pas observé. Le premier problème réside donc dans l'addition nucléophile de l'anion fluorure sur le silicium. Etant donné que l'ajout de groupements éthoxy sur le silicium va du fait de leurs forces inductives attractrices appauvrir électroniquement le silicium, augmentant ainsi son électrophilie et facilitant l'addition nucléophile de l'anion fluorure, le phényl(triméthyl)silane (**5**) est remplacé par le phényl(triéthoxy)silane (**8**). Malheureusement, la réaction de **8** avec le SO₂, l'iodoéthane et le TBAT dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 17 h ne donne toujours aucune trace de la éthylphénylesulfone (**8a**). Dans le but de surpasser la barrière cinétique, les réactifs sont chauffés à 80 °C. Dans ces conditions, 5 % de la sulfone **8a** est observée.

La synthèse de simples alkylarylsulfones est donc possible mais nécessite une étude plus approfondie des conditions expérimentales, que nous avons menée par suivi RMN ¹H. Dans ce but le fluorure de césium (CsF) a remplacé le TBAT comme source de fluorure aprotique et pour des raisons de solubilité, le dichlorométhane a été remplacé par l'acétonitrile.^[6] De la même façon, 5 % d'éthylphénylesulfone (**8a**) est obtenue suite à 17 h de réaction entre la phényl(triéthoxy)silane (**8**), le SO₂, l'iodoéthane et le CsF dans l'acétonitrile à 80 °C.

Etant donné que la formation de FSO₂⁻ semble être un puits de potentiel difficilement surmontable consommant les deux réactifs, le SO₂ et l'anion fluorure, nous avons pensé qu'afin d'obtenir des rendements satisfaisants, il serait nécessaire de tirer la réaction pour l'obliger à sortir de ce puits. Pour ce faire, nous avons envisagé d'augmenter les équivalents de réactifs pour saturer

la réaction et l'obliger à dépasser le puits de potentiel en amont de l'état de transition d'insertion du SO₂ dans la liaison C–Si. En effet, notre hypothèse a été vérifiée par un rendement de 37 % d'éthylphénylsulfone (**8a**) obtenu en augmentant la quantité du SO₂ et du fluorure, c'est-à-dire par la réaction d'un équivalent de phényl(triéthoxy)silane (**8**), trois équivalents de DABSO, quatre équivalents de iodoéthane (une partie alkyl le DABCO) et six équivalents de CsF dans le CH₃CN à 80 °C. Afin de vérifier que la barrière cinétique est totalement dépassée, les réactifs sont chauffés à 120 °C et un rendement satisfaisant de 51 % est obtenu. Cette réaction atteint cependant son rendement maximal après 3 h à 120 °C (Tableau II-4).

Tableau II-4 : Variation des conditions opératoires du couplage d'un phénylsilane avec le SO₂ et l'iodoéthane en présence de fluorure

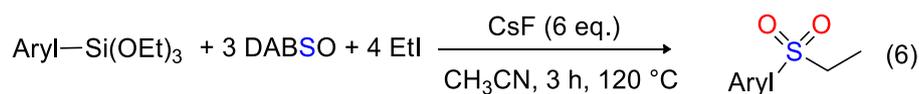
5: R = Me
8: R = OEt

8a

Entrée	Substrat	DABSO (eq.)	EtI (eq.)	Fluorure (eq.)	Solvant	Temps et température	Rendement RMN (%)
1	5	1/2	1	TBAT (1)	CH ₂ Cl ₂	17 h à TA	0
2	8	1/2	1	TBAT (1)	CH ₂ Cl ₂	17 h à TA	0
3	8	1/2	1	TBAT (1)	CH ₂ Cl ₂	17 h à 80 °C	5
4	8	1/2	1	CsF (2)	CH ₃ CN	17 h à 80 °C	5
5	8	3	4	CsF (6)	CH ₃ CN	17 h à 80 °C	37
6	8	3	4	CsF (6)	CH ₃ CN	17 h à 120 °C	51
7	8	3	4	CsF (6)	CH ₃ CN	3 h à 120 °C	51

Dans un tube J. Young : organosilane (0,05 mmol), DABSO, C₂H₅I, F⁻, solvant (0.3 mL).

Afin de quantifier la gamme de simples alkylarylsulfones synthétisables par la réaction mise en place, l'influence de la substitution de l'aromatique par un groupement électrodonneur ou électroattracteur sur le rendement de la réaction, dans les conditions optimisées, a été étudiée (Schéma II-28).



8-12

8a-12a



R = H **8a**: 51%
 Me **9a**: 33%
 Cl **10a**: 57%
 OMe **11a**: 72%

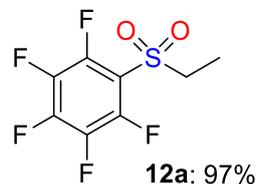


Schéma II-28 : couplage sulfonylant des aryl(triéthoxy)silanes avec l'iodoéthane et le SO₂ (éq.6)

L'expérience montre que le rendement diminue quand le phényle est substitué par un groupement électrodonneur et augmente quand le groupement est électroattracteur. La pauvreté électronique du cycle aromatique facilite donc la réaction, probablement par stabilisation de la charge négative naissante sur l'aromatique, jusqu'à l'obtention d'un rendement quantitatif en utilisant C₆F₅Si(OEt)₃ (**12**) comme nucléophile. Il est intéressant de noter que la tendance est contraire à celle observée pour les 2-pyridylsilanes où la substitution d'un groupement électrodonneur sur l'aromatique augmente le rendement. Une explication dictée par les résultats théoriques serait que des substituants électrodonneurs sur le groupement pyridyle augmentent la charge naissante, stabilisée par la coordination du SO₂ à l'atome d'azote. Ceci cause l'augmentation de la nucléophilie de l'aromatique et par conséquent de sa réactivité.

Expérimentalement, la réaction de couplage du phényl(triéthoxy)silane avec le SO₂ et un électrophile en présence d'une source de fluorure a donc été réalisée. Le mécanisme proposé est proche de celui suggéré pour **1** mais dans ce cas SO₂ ne joue que deux rôles : celui du catalyseur pour le transfert du fluorure pour l'activation de la liaison C-Si et celui de réactif qui s'insère dans la liaison pour former le sulfinate **7** (Figure II-14).

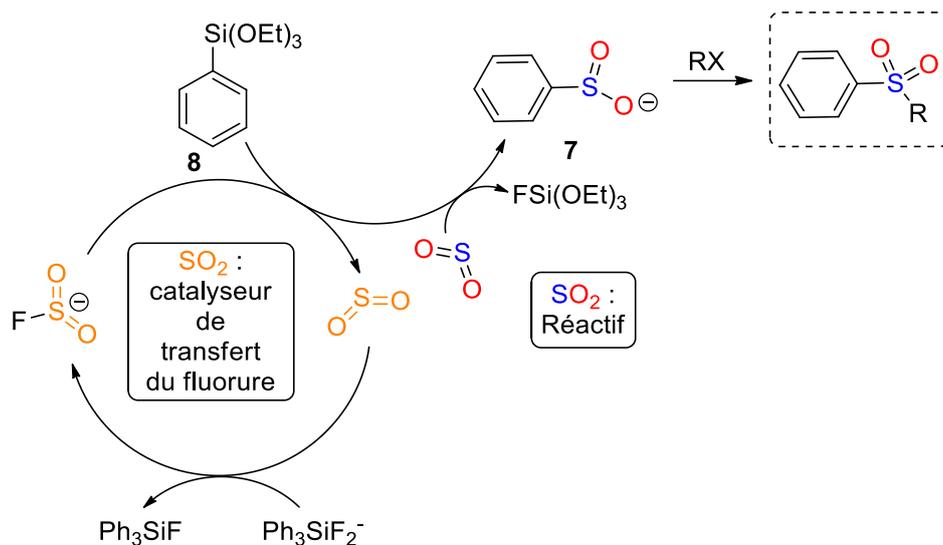


Figure II-14 : mécanisme de la synthèse des alkylphénylsulfones

2.5. Synthèse des sulfonamides à partir du SO₂

2.5.1. Synthèse des sulfonamides par réaction du SO₂ avec des amines

Les sulfonamides sont aussi des fonctions présentes dans des molécules biologiquement actives et dans divers principes actifs de médicaments commerciaux (voir chapitre 1). Les trois exemples les plus connus sont présentés dans la Figure II-15. Tout d'abord, le crestor,^[7] commercialisé sous le nom de Rosuvastatin est un médicament prescrit pour la régulation du cholestérol et des triglycérides, ensuite le sildenafil,^[8] commercialisé sous le nom de Viagra, est un médicament indiqué pour les troubles de l'érection et de l'hypertension artérielle ; et finalement le Celecoxib^[9], un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des coxib (inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2) utilisé essentiellement dans le traitement symptomatique d'infections rhumatismales.

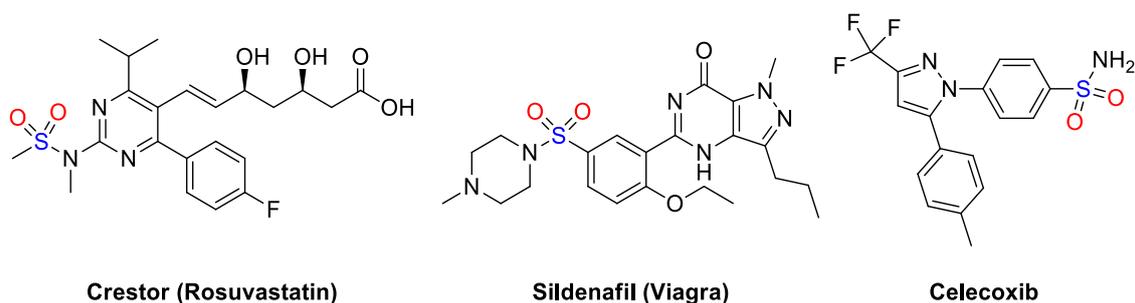


Figure II-15 : exemples de sulfonamides dans l'industrie pharmaceutique

Une voie de synthèse directe des sulfonamides à partir du SO₂ présente donc le même intérêt que celle des sulfones. Comme indiqué au chapitre 1, les synthèses des sulfonamides directement à partir du SO₂ sont souvent limitées à des synthèses utilisant les hydrazines, donnant donc accès à des N-aminosulfonamides. La synthèse directe de simples sulfonamides à partir

d'amines nucléophiles pourrait augmenter l'étendu des sulfonamides qu'il est possible d'obtenir par la stratégie développée dans ce chapitre. Un premier essai de couplage entre la morpholine, l'iodométhane et le SO₂, dans le but d'obtenir la 4-(méthylsulfonyl)-morpholine (**13a**) a été réalisé mais n'a pas abouti à la formation de la sulfonamide attendue (Figure II-16, éq. 7). Nous postulons que, dans les conditions expérimentales, le sulfinate réagit bien plus rapidement avec des traces acides du proton de la morpholine, qu'avec l'iodométhane donnant ainsi accès à l'acide sulfinamide (**13a1**), qui suit le même modèle de dismutation que l'acide sulfinique (Figure II-16).^[10] En RMN ¹H, on observe que deux produits sont formés dès les premières minutes à température ambiante, que nous pensons être **13a1** et **13a2**, qui convergent après 24 h vers un seul produit, que nous pensons être **13a3**.

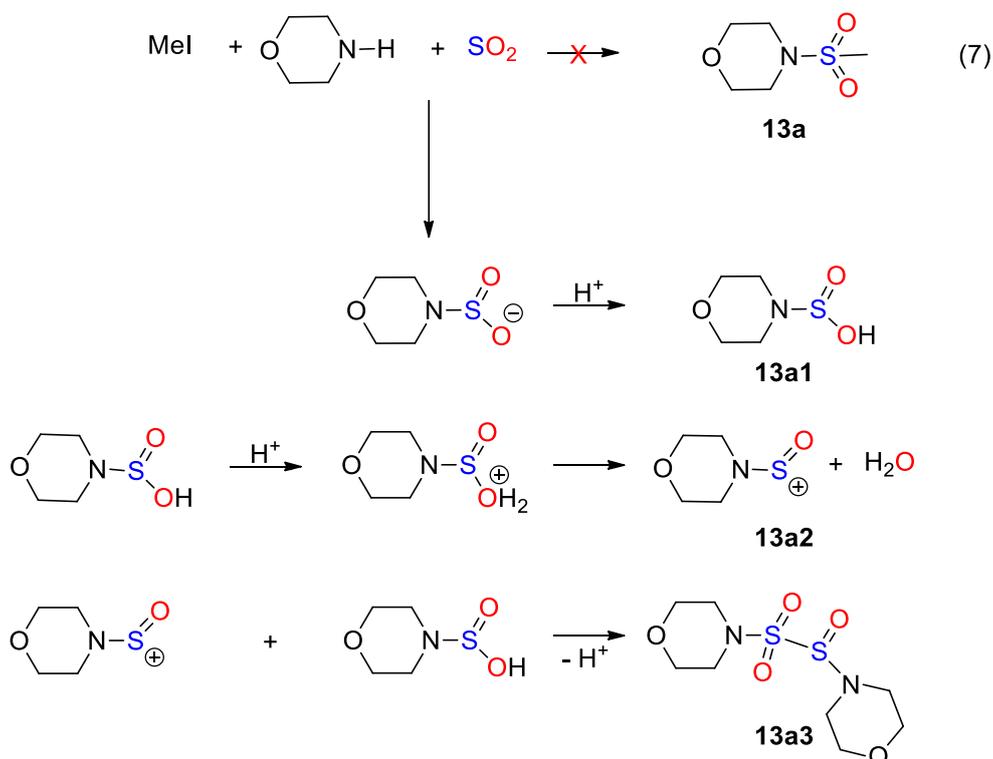


Figure II-16 : mécanisme de dégradation de l'acide sulfinique en présence de traces d'acide

2.5.2. Synthèse des sulfonamides par insertion du SO₂ dans une liaison N–Si

Afin de se soustraire aux traces d'acide, une amine silylée est utilisée comme substitut de l'amine secondaire. Tout d'abord, la 4-(triméthylsilyl)morpholine (**13**) a été mise en présence du SO₂ gaz et du DABSO. Il a été constaté que SO₂ s'insère directement dans la liaison N–Si (Figure II-17). L'insertion du SO₂ est donc rapide mais limitée par un équilibre qui pourrait être déplacé en présence d'un électrophile pour permettre l'obtention de la sulfonamide.

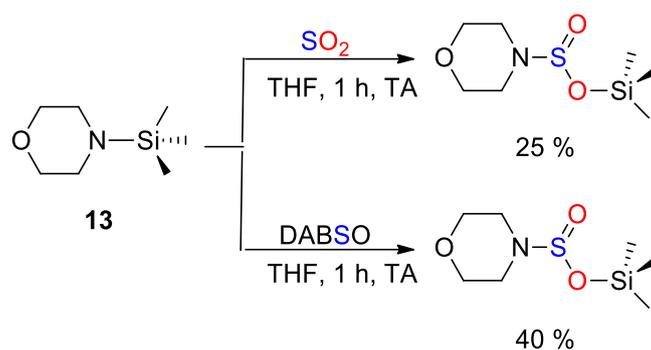


Figure II-17 : insertion du SO₂ dans la liaison N-Si de **13**

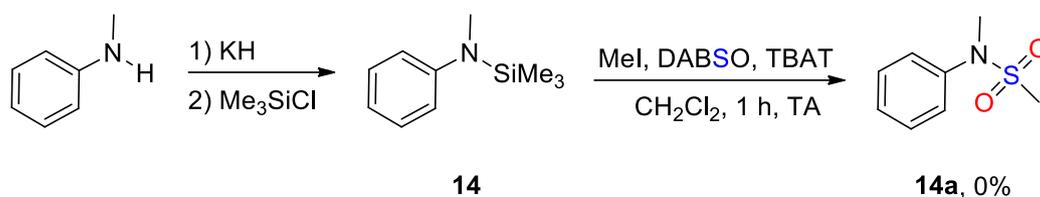
L'ajout d'un électrophile et d'une source d'anions fluorures afin de libérer le groupement silylé, devrait permettre la synthèse des sulfonamides correspondants. En effet, la 4-(méthylsulfonyl)-morpholine (**13a**) est obtenu après une heure à température ambiante dans le dichlorométhane (Tableau II-5, entrée 1). Quelques électrophiles ont été testés dans la réaction et les iodures d'alkyles semblent présenter une réactivité adéquate (Tableau II-5, entrées 1 et 2). En revanche, dans le cas de l'iodure d'allyle, la compétition de la réaction de couplage direct vient limiter l'insertion du SO₂ et 30 % de sulfonamide **13d** est finalement obtenu (Tableau II-5, entrée 3). Le bromure de benzyle ne s'est pas révélé être un bon nucléophile pour cette réaction mais on note une dégradation de **13** en un mélange de produits que nous n'avons pas réussi à identifier (Tableau II-5, entrée 4).

Tableau II-5 : réaction de **13** avec le SO₂, et un électrophile en présence d'une source de fluorures

$\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{N-SiMe}_3 + \text{RX} + \text{DABSO} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 1 \text{ h, TA}]{\text{TBAT}} \text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{N-S} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{=} \\ \text{O} \\ \text{R} \end{array}$				
13 13a-13d				
Entrée	RX	Produit	Nom	Rendement (%)
1	CH ₃ I		13a	93
2	C ₃ H ₇ I		13c	78
3	C ₃ H ₅ I		13d	30
4	C ₇ H ₇ Br		13b	0

Dans un tube J. Young : **13** (0,1 mmol), TBAT (0,1 mmol), RX (0,1 mmol), DABSO (0,5 mmol), CH₂Cl₂ (300 μL).

Pour étendre la réaction à d'autres nucléophiles la *N*-méthyl(triméthylsilyl)aniline (**14**) est synthétisée à partir de la *N*-méthylaniline et de TMSCl, avant d'être lancée dans la réaction dans les mêmes conditions opératoires que pour 4-(triméthylsilyl)morpholine (**13**). Cependant, la réactivité très spécifique de **13**, du fait de la disponibilité du doublet non liant de l'azote, rend la transposition des mêmes conditions opératoires impossible sur d'autres amines silylées. En effet, **14** est récupéré intact suite à sa réaction avec l'iodométhane et le DABSO, en présence du TBAT pendant une heure à température ambiante dans le dichlorométhane et le réactif ; aucune trace de **14a** n'est obtenue (Schéma II-29).

Schéma II-29 : synthèse de **14** et sa réaction avec le SO₂

Une étude des conditions expérimentales pour le développement de la synthèse des sulfonamides à partir du SO₂, d'une amine silylée (autre que **13**) et d'un électrophile en présence d'une source de fluorure est actuellement en cours au laboratoire. Une preuve de concept encourageante résulte de l'observation de près de 30 % de la sulfone **14a** à partir de **14**, de l'iodométhane, du DABSO et du TBAT après quelques heures à 70 °C. Un catalyseur peut être envisagé pour abaisser la barrière énergétique.

2.6. Conclusion et perspectives

La première réaction de couplage du SO₂ avec des aryles et (hétéro)arylessilanes et un électrophile halogéné en présence d'une source d'anions fluorures a donc été réalisée. Une étude théorique a permis de proposer un mécanisme mettant en avant un triple rôle du SO₂. Cette réaction vient compléter les réactions de la littérature de synthèse de sulfones en une étape à partir du SO₂, sans l'utilisation d'un catalyseur métallique et présente l'avantage de l'utilisation de nucléophiles doux, stables, accessibles, disponibles et tolérants des groupements fonctionnels. Cette réaction peut aussi être étendue à la synthèse des sulfonamides mais nécessite encore une étude détaillée de la réactivité des amines silylées.

La réaction est très efficace dans des conditions très douces pour la synthèse des pyridylsulfones, mais nécessite des conditions plus dures (températures et équivalents de réactifs) pour la synthèse des alkylphénylsulfones. Pour surmonter cette limite, nous nous sommes orientés vers les aromatiques électrophiles pour trouver un moyen d'accès aux simples alkylphénylsulfones à partir du SO₂ dans des conditions plus douces.

2.7. Références

- [1] a) F. Corral-Bautista, L. Klier, P. Knochel and H. Mayr, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12497-12500; b) A. Hosomi, A. Shirahata and H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3043-3046.
- [2] X. Frogneux, N. von Wolff, P. Thuéry, G. Lefèvre and T. Cantat, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 2930-2934.
- [3] C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158-6170.
- [4] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich and H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [5] a) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654; b) A. D. McLean and G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639-5648; c) T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel and P. V. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294-301; d) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople and M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *197*, 499-505.
- [6] D. A. Wynn, M. M. Roth and B. D. Pollard, *Talanta* **1984**, *31*, 1036-1040.
- [7] D. O'Hagan, *Journal of Fluorine Chemistry* **2010**, *131*, 1071-1081.
- [8] a) J. Cornolo, P. Mollard, J. V. Brugniaux, P. Robach and J.-P. Richalet, *Journal of Applied Physiology* **2004**, *97*, 935-940; b) N. Galiè , H. A. Ghofrani , A. Torbicki , R. J. Barst , L. J. Rubin , D. Badesch , T. Fleming , T. Parpia , G. Burgess , A. Branzi , F. Grimminger , M. Kurzyna and G. Simonneau *New England Journal of Medicine* **2005**, *353*, 2148-2157.
- [9] T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang and P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365.
- [10] S. Braverman in *Rearrangements involving sulfenic acids and their derivatives*, John Wiley & Sons, Ltd., **2010**, pp. 311-359.

Chapitre 3 : couplage de Hiyama sulfonylant

Table des matières

Chapitre 3 : couplage de Hiyama sulfonylant	137
3.1. Chronologie de la mise en place du couplage d'Hiyama et ses variantes	138
3.1.1. Réactions de couplages entre un nucléophile organométallique et un électrophile catalysées par un métal de transition	138
3.1.2. Couplage d'Hiyama.....	139
3.1.3. Couplage d'Hiyama carbonylant.....	140
3.1.4. Couplage d'Hiyama sulfonylant	141
3.2. Conditions optimisées pour le couplage d'Hiyama sulfonylant.....	143
3.3. Propositions d'éléments de mécanisme.....	146
3.4. Conclusion et perspectives.....	153
3.5. Références.....	155

3.1. Chronologie de la mise en place du couplage d'Hiyama et ses variantes

3.1.1. Réactions de couplages entre un nucléophile organométallique et un électrophile catalysées par un métal de transition

Les réactions de couplage entre un nucléophile et un électrophile hybridé sp^2 , catalysées par un métal de transition sont très étudiées depuis le milieu du siècle dernier. Ce domaine de recherche a réellement été lancé en 1965 par les travaux de Tsuji lors de la première formation d'une liaison C-C entre le cyclooctadiène et un alkylmalonate conduite par $PdCl_2$ en présence d'une base (Schéma II-30).^[1] La base ajoutée a permis l'extraction d'un hydrogène acide formant ainsi un anion. Ce dernier est à l'origine de la création d'une liaison C-C par attaque nucléophile sur un centre électrophile et la libération du Pd^0 .

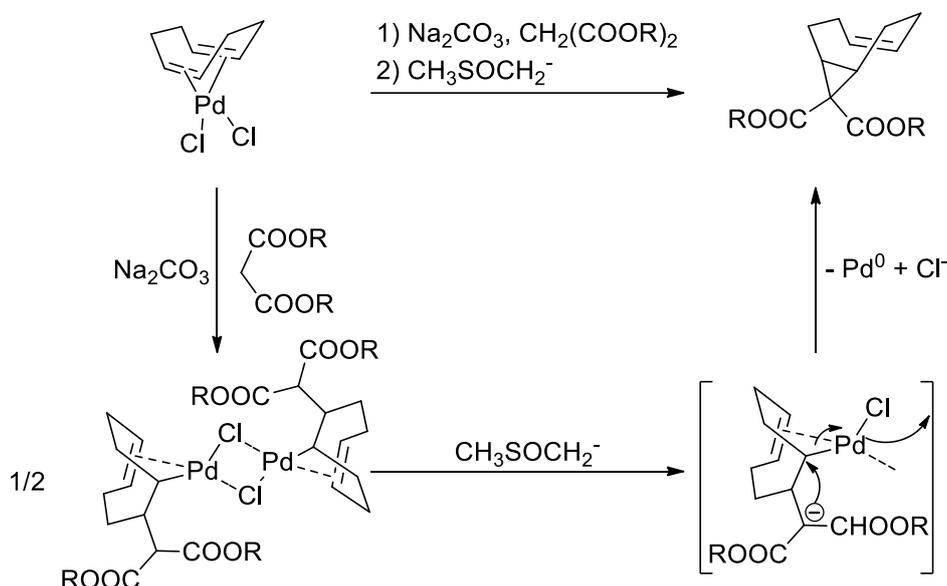


Schéma II-30 : première réaction de couplage C-C à l'aide du palladium

Dès lors, cette réaction a fait et continue à faire l'objet de multiples études et développements, notamment par l'équipe de Trost.^[2] En 1972, à Montpellier, une nouvelle variante de cette réaction est décrite permettant la formation de liaisons C-C à partir de deux groupements carbonés disjoints où le nucléophile n'est pas un anion formel, contrairement aux cas précédents où une base déprotonait le réactif. Le couplage croisé entre un nucléophile organométallique et un électrophile catalysé par un métal de transition permet d'augmenter la sélectivité de la réaction. En effet, l'équipe de Corriu décrit le premier couplage croisé entre un réactif de Grignard et un halogénure d'aryle ou d'allyle catalysé par $[Ni(acac)_2]$.^[3] A partir de ce premier exemple, les études se sont succédées et plusieurs nouvelles réactions ont émergé en améliorant les conditions opératoires, l'étendu, la sélectivité et la tolérance aux groupements fonctionnels.^[4] Bien que différents métaux de transitions puissent être utilisés pour catalyser cette réaction, le palladium a été le plus étudié et a valu, en 2010, le prix Nobel aux professeurs Heck, Negishi et Suzuki. Un récapitulatif des réactions de couplages croisés entre un nucléophile organométallique et un

électrophile, catalysées par le palladium, montre le développement remarquable de cette réaction qui a donné six réactions dérivées en à peine 15 ans (Schéma II-31). Bien qu'aujourd'hui encore, les chimistes cherchent à développer et à étendre ces réactions, elles ne sont cependant plus au stade de recherche académique et ont trouvé de larges applications dans l'industrie (agriculture, pharmaceutique, polymères).^[5]

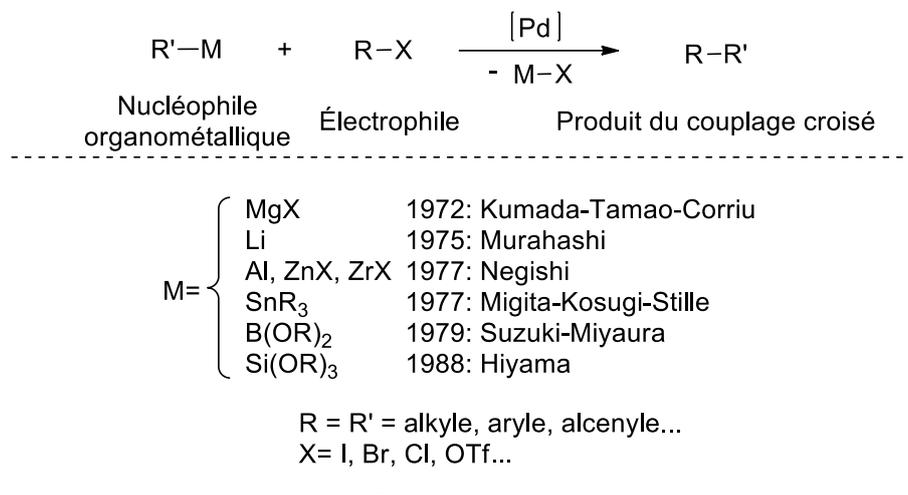
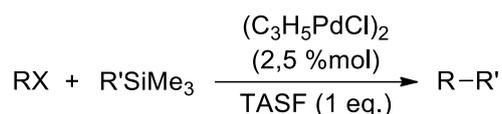


Schéma II-31 : couplage croisé entre un nucléophile organométallique et un électrophile, catalysé par le palladium

Les réactions de Kumada-Tamao-Corriu et de Murahashi bénéficient de l'abondance et de la grande réactivité des organomagnésiens et des organolithiens mais présentent de sérieux problèmes de sélectivité. Afin de remédier à ces limitations, des nucléophiles plus doux ont été utilisés donnant lieu à la mise en place des couplages de Negishi, de Migita-Kosugi-Stille et de Suzuki-Miyaura. L'utilisation des organozinciques, des organoboranes et des organostannanes a permis l'amélioration de la sélectivité et de la tolérance aux groupements fonctionnels. Cependant, ces réactifs présentent des problèmes de synthèse et de toxicité. Afin de développer une réaction avec une bonne sélectivité, une bonne tolérance aux groupements fonctionnels et employant des nucléophiles peu toxiques et abondants, Hiyama s'est intéressé à l'utilisation des nucléophiles silylés. Profitant ainsi de la faible nucléophilie, la toxicité réduite, l'abondance, (le silicium est l'élément le plus abondant dans la croûte terrestre après l'oxygène), la stabilité, le coût réduit et la tolérance aux groupements fonctionnels des organosilanes.

3.1.2. Couplage d'Hiyama

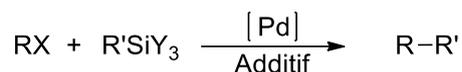
En 1988, Tamejiro Hiyama présente la réaction de couplage croisé qui portera son nom.^[6] Il y décrit le couplage d'aryle, de vinyle et d'alcyne silanes avec des halogénures d'aryle, de vinyle ou d'allyle, catalysé par le dimère de chlorure d'allylpalladium(II) en présence du TASF (tris(diéthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate) comme agent activateur de l'organosilane (Schéma II-32). Cette réaction vient compléter les autres réactions de couplage croisé avec l'avantage d'utiliser un nucléophile relativement peu toxique, facilement accessible et manipulable et présentant moins de problèmes de sélectivité.



R = aryle, vinyle, allyle
R' = allyle, vinyle, alcenyle

Schéma II-32 : le premier exemple de couplage d'Hiyama

Depuis les années 1990, ce couplage a connu de nombreuses améliorations et optimisations et représente aujourd'hui une réaction bien maîtrisée, en dépit du fait que des doutes persistent sur son mécanisme.^[7] La recherche effectuée sur le couplage d'Hiyama a permis de trouver les bonnes conditions opératoires pour utiliser un halogénure, un sulfonate ou un carbonate comme électrophile et de manier plus finement la réactivité de l'organosilane par variation des substituants du silicium (Schéma II-33). Il a aussi été démontré que le catalyseur actif est le palladium(0) mais, pour des questions pratiques expérimentales, le palladium(II) peut être employé mais est réduit *in situ*.



R = aryle, vinyle, allyle
R' = allyle, vinyle, alcynyle, alkyle, silyle
X = Cl, Br, O, OSO₂CF₃, OCO₂Et
additif: F⁻, RO⁻
Y = alkyle, alkoxy, F, Cl

Schéma II-33 : réaction d'Hiyama actuelle

3.1.3. Couplage d'Hiyama carbonylant

Depuis des dizaines d'années, le développement des réactions de couplages, bien maîtrisées, pour l'insertion de petites molécules a suscité beaucoup d'intérêt au sein de la communauté chimique. Le couplage carbonylant donnant accès aux cétones, aux aldéhydes et aux dérivés d'acides carboxyliques directement à partir d'un nucléophile organométallique, d'un électrophile et du monoxyde de carbone (CO) est l'exemple le plus développé.^[8]

La forme mésomérique prédominante du CO ($\text{C}\equiv\text{O}^+$) présente un moment dipolaire inversé par rapport à ce que l'électronégativité du carbone et de l'oxygène prédit. La caractéristique première de ce ligand particulier est son caractère carbénique, du fait d'un petit gap entre la HO et la BV, toutes les deux développées sur le carbone. Ceci confère à la molécule un double rôle de nucléophile et d'électrophile développé sur le carbone et une grande capacité de complexation aux centres métalliques. Un nombre considérable d'études portant sur la réactivité du CO vis-à-vis d'un complexe métallique, notamment vis-à-vis du palladium, et d'un développement des réactions de couplages carbonylants a été entretenu.^[9] Dès la découverte et la maîtrise de l'addition oxydante d'halogénure d'aryle sur un palladium(0) dans les années 1970,^[10] l'équipe de Heck s'est intéressée

au comportement du complexe résultant en présence de CO.^[11] Ils ont découvert que le CO s'insérait dans la liaison Ph–Pd puis l'addition d'un alcool nucléophile externe permettait d'obtenir des esters (Schéma II-34).

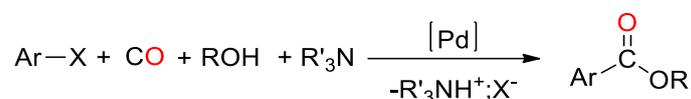


Schéma II-34 : première réaction de carbonylation catalysée au palladium

Les réactions de carbonylation catalytique au palladium ont beaucoup évolué depuis et aujourd'hui la connaissance de la réactivité de CO a permis de développer la version carbonylante de plusieurs réactions de couplages croisés. Suite aux développements des couplages de Stille^[12], de Suzuki^[13] et de Negishi^[14] carbonylant, l'équipe d'Hiyama publie en 1989 la première version du couplage Hiyama carbonylant.^[15] Elle y décrit la synthèse rapide et facile en un pot de cétones asymétriques à partir d'halogénure d'aryles et d'organosilanes sous une pression d'une atmosphère de CO, catalysée par le dimère de chlorure d'allylpalladium(II) (Schéma II-35).

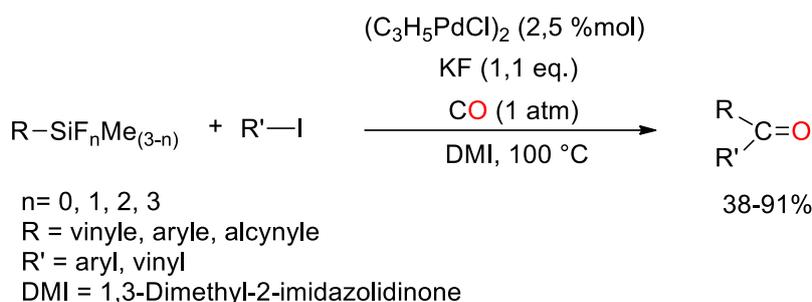


Schéma II-35 : réaction de couplage de Hiyama carbonylant

La réaction de couplage d'Hiyama carbonylant a permis l'obtention d'une large gamme de cétones asymétriques dans des rendements variant de 38 à 91 %, avec une bonne tolérance aux groupements électrodonneurs et électroattracteurs sur les groupements organiques.

3.1.4. Couplage d'Hiyama sulfonylant

La mise en place des réactions de couplages a suivi un ordre précis, tout d'abord les nucléophiles organométalliques les plus réactifs ont été utilisés, ensuite la réaction a été transposée à des nucléophiles plus stables, plus tolérants des groupements fonctionnels avec la mise en place du couplage d'Hiyama. Suite à la maîtrise de l'insertion du CO dans des liaisons M–C, la version carbonylante des couplages utilisant des nucléophiles forts a précédé celle du couplage carbonylant des organosilanes. Se basant sur la similitude de mode de coordination et de la réactivité entre le CO et le SO₂,^[16] l'équipe de Willis a décrit la première réaction de couplage de Suzuki-Miyaura sulfonylant, catalysée par un complexe de cuivre (Schéma II-36).^[17] Au-delà de l'intérêt de développer de nouvelles réactions, les auteurs soulignent l'intérêt synthétique de cette réaction d'accès direct aux sulfones à partir du SO₂.

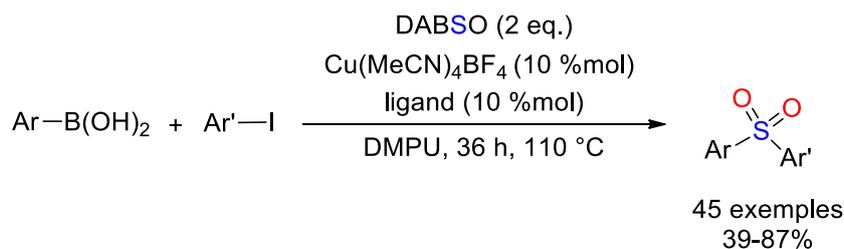
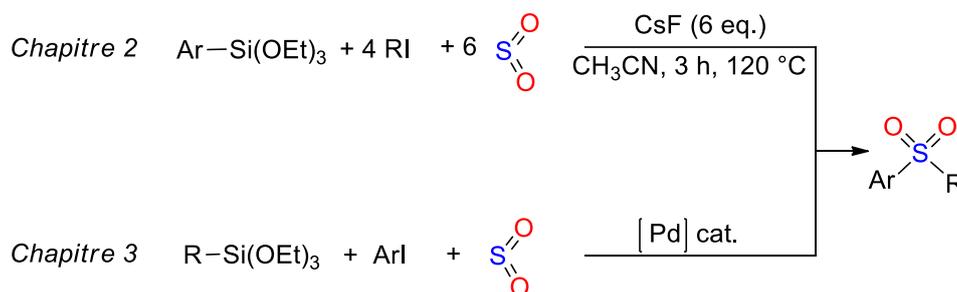


Schéma II-36 : couplage de Suzuki-Miyaura sulfonylant

De plus, le couplage des simples phénylsilanes, du SO_2 et d'un électrophile en présence d'une source de fluorure (Partie II -2.4, P.127) pour la synthèse d'arylsulfones a montré une thermodynamique favorable mais des barrières énergétiques difficiles à surmonter exigeant des conditions opératoires assez dures (plusieurs équivalents de réactifs et un chauffage à 120°C). Donc dans le but de contourner ces limitations, de développer, dans des conditions douces, une synthèse d'arylsulfones à partir du SO_2 , tout en utilisant les organosilanes comme nucléophiles, et de compléter la littérature sur la synthèse de sulfone à partir du SO_2 , nous avons voulu développer la réaction de couplage d'Hiyama sulfonylant (Schéma II-37). En effet, SO_2 a une réactivité adéquate pour développer la version sulfonylante du couplage d'Hiyama, tout comme CO a permis le développement de la version carbonylante du couplage Hiyama.

Schéma II-37 : proposition d'amélioration des conditions opératoires de la synthèse des arylsulfones à partir du SO_2 , d'un organosilane et d'un électrophile

Pour la nouvelle réaction que nous proposons de développer, les arylsulfones seront obtenues à partir d'aryles électrophiles contrairement à la réaction développée dans le chapitre 2, qui employait des aryles nucléophiles. Le couplage d'Hiyama sulfonylant permettrait l'utilisation d'aromatiques électrophiles, tout en utilisant les nucléophiles qui nous intéressent : des organosilanes pour accéder aux arylsulfones à partir du SO_2 catalysé par un complexe de palladium.

3.2. Conditions optimisées pour le couplage d'Hiyama sulfonylant

Afin de mettre en place la première réaction du couplage d'Hiyama sulfonylant, une optimisation des conditions opératoires est nécessaire. La réaction met en scène un nucléophile silylé, un électrophile aromatique, une source de SO₂, une source de palladium, un ligand et une source de fluorure. Le nucléophile est un réactif classique de la réaction d'Hiyama : l'allyltriméthoxysilane (**1**). En raison de la réactivité des aromatiques iodés et de la présence d'une sonde RMN ¹H, l'électrophile choisi pour l'optimisation est le 4-iodotoluène (**2**). Finalement, le SO₂ est utilisé sous sa forme gazeuse (formé par décomposition thermique de K₂S₂O₅) pour contrôler la pression et la quantité de SO₂ en évitant la présence du DABCO. En effet, ce dernier a déjà été utilisé comme ligand au palladium dans une réaction du couplage d'Hiyama.^[18] Finalement, suite aux travaux du groupe de Duan montrant que le couplage désulfonylant des sulfonates de sodium, catalysé par un système catalytique de Pd(OAc)₂/XPhos, dans des conditions opératoires très similaires à celles que nous employons pour développer la réaction de sulfonylation, est efficace à partir de 100 °C (Schéma II-38).^[19] Nous avons donc été contraints à fixer la température à maximum 80 °C pour éviter des baisses de rendements dues à la réversibilité de la réaction.^[20]

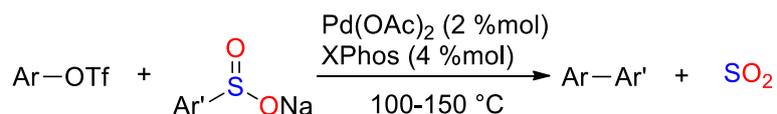


Schéma II-38 : arylation désulfonylante catalysée par le palladium

Afin de trouver la meilleure source de palladium, le meilleur ligand et la meilleure source de fluorure, l'allyltriméthoxysilane (**1**), l'iodotoluène (**2**) et le SO₂ ont été chauffés à 80 °C pendant 4 h avec différents catalyseurs et différentes sources de fluorure; les rendements obtenus de l'allyl-4-méthylphénylsulfone (**3a**) sont reportés dans le Tableau II-6.

Tableau II-6 : optimisation des conditions opératoires de la Hiyama sulfonylante

$$\text{2} + \text{1} + \text{SO}_2 \xrightarrow[\text{THF, 4 h, 80 }^\circ\text{C}]{[\text{Pd}] (5 \text{ \%mol}), \text{L} (10 \text{ \%mol}), \text{F}^-} \text{3a}$$

Entrée	SO ₂ gaz (eq.)	Cat.	Ligand	Source de Fluorures (eq.)	Rendement ^a (%)
1	1	-	-	TBAT (1)	0
2	1	Pd(acac) ₂	-	-	0
3	1	Pd(acac) ₂	-	TBAT (1)	17
4	1	Pd(acac) ₂	-	TBAF.3H ₂ O (1)	12
5	1	Pd(acac) ₂	-	CsF (1)	0
6	1	Pd(acac) ₂	-	TBAT (2)	8
7	1	Pd(acac) ₂	-	TBAT (0.9)	13
8	2	Pd(acac) ₂	-	TBAT (1)	26
9	4	Pd(acac) ₂	-	TBAT (1)	traces
10	2	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	-	TBAT (1)	15
11	2	Pd(CF ₃ COO) ₂	-	TBAT (1)	traces
12	2	Pd(OAc) ₂	-	TBAT (1)	12
13	2	Pd(dba) ₂	-	TBAT (1)	5
14	2	Pd(acac) ₂	XPhos	TBAT (1)	78
15	2	Pd(acac) ₂	Xantphos	TBAT (1)	71
16	2	Pd(acac) ₂	dppb	TBAT (1)	8
17	2	Pd(acac) ₂	dabp	TBAT (1)	33
18	2	Pd(acac) ₂	P(Ph) ₃	TBAT (1)	33
19	2	Pd(acac) ₂	P(Cy) ₃	TBAT (1)	30
20	2	Pd(acac) ₂	XPhos	-	0
21	2	--	XPhos	TBAT (1)	<1 %
22	2	Pd(Cl) ₂ (CH ₃ CN) ₂	XPhos	TBAT (1)	32
23	2	Pd(CF ₃ CO ₂) ₂	XPhos	TBAT (1)	13
24	2	Pd(OAc) ₂	XPhos	TBAT (1)	10

Dans un tube J. Young : **1** (0,1 mmol), **2** (0,1 mmol), [Pd] (0,005 mmol), L (0,1 mmol), THF-d₈ (0,3 mL).^a
Rendement par RMN ¹H.

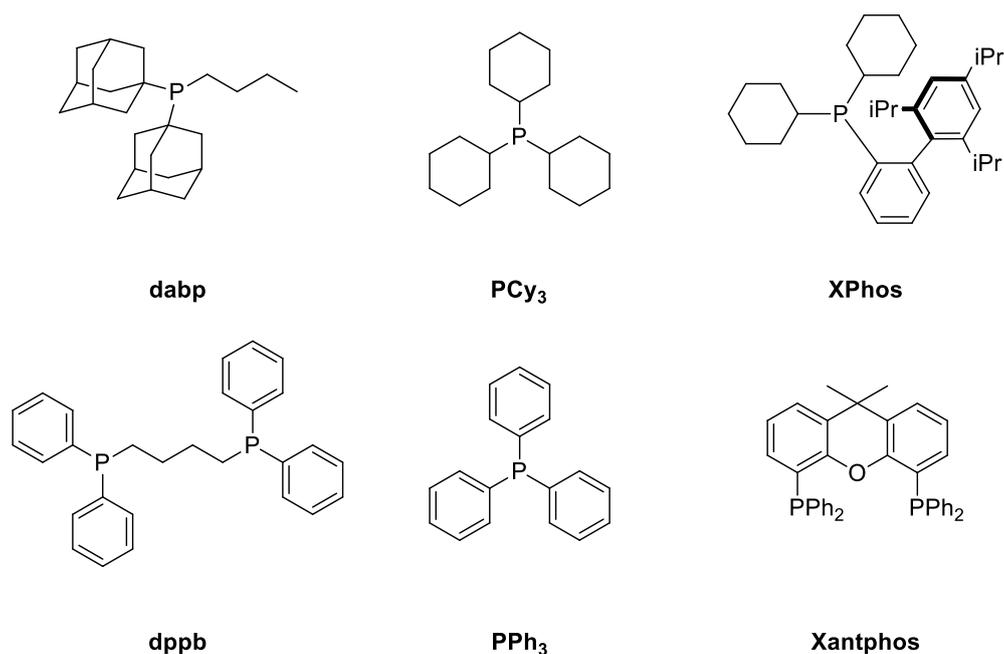


Figure II-18 : ligands utilisés pour l'optimisation de la réaction d'Hiyama sulfonylante

Tout d'abord, comme attendu, en l'absence de palladium ou de fluorure, aucune trace de **3a** n'est observée (Tableau II-6, entrée 1 et 2). Le TBAT a donné les meilleurs résultats étant donné qu'il est la seule source de fluorure anhydre testée. Le nombre d'équivalents de fluorure dans les réactions de couplage d'Hiyama est d'une importance cruciale. Expérimentalement, on note qu'un équivalent de fluorure est nécessaire et donne les meilleurs rendements, tandis que deux équivalents baissent la réactivité (Tableau II-6, entrées 3, 6 et 7). Ces observations sont en accord avec les travaux des équipes de Jutand et de Grimaud qui décrivent un rôle inhibiteur du fluorure dans les réactions de couplages d'Hiyama par la formation d'un silane pentavalent non réactif.^[7a-c] Une fois le SO₂ formé dans un système de double chambre, le tube contenant le milieu réactionnel est alors ouvert et le SO₂ y est condensé, mais il n'est scellé qu'une fois le milieu réactionnel est revenu à une température ambiante pour éviter les surpressions. Par conséquent, un équivalent formé *ex situ*, n'assure pas un équivalent dans le mélange réactionnel, ce qui explique que deux équivalents de SO₂ gaz ont permis l'obtention d'un meilleur rendement (Tableau II-6, entrées 3 et 8). En revanche, un plus grand excès de SO₂ nuit à la réaction, probablement par manque de disponibilité du centre métallique complexé par le SO₂ (Tableau II-6, entrée 9). Différents couples de Pd/ligand ont été testés et en tube RMN, le meilleur rendement, de 78 %, a été obtenu en utilisant Pd(acac)₂ (5 %mol) avec le XPhos (10 %mol) (Tableau II-6, Entrée 14). Il est important de signaler que le produit d'homocouplage entre **1** et l'électrophile est rarement observé et dans les rares cas où il l'est, il représente un produit secondaire minoritaire par rapport à la sulfone. Le couplage d'Hiyama sulfonylant rencontre donc les mêmes défis qu'un couplage d'Hiyama classique et l'insertion du SO₂ ne semble pas être l'étape limitante.

Les meilleures conditions ont ensuite été testées sur une plus grande échelle avec une meilleure agitation dans un système à double chambre. La réaction d'un équivalent de **1**, d'un

équivalent de **2**, de deux équivalents de SO_2 , en présence de 5 %mol de $\text{Pd}(\text{acac})_2$ et de 10 %mol du ligand XPhos permet d'obtenir un rendement isolé de 98 % après 4 h à 80 °C dans le THF. Il est important de noter que cette réaction, dans ces conditions opératoires, n'est plus efficace du tout quand l'allylsilane est remplacé par le phénylsilane ou le vinylsilane.

3.3. Propositions d'éléments de mécanisme

Le mécanisme du couplage d'Hiyama sulfonylant que nous proposons est basé, tout d'abord, sur le mécanisme du couplage d'Hiyama classique. Ce mécanisme inclut donc la réduction du pré-catalyseur de palladium(II) en palladium(0), une étape d'addition oxydante, une transmétallation et une étape d'élimination réductrice permettant la formation d'une liaison entre le groupement allylique de l'allylsilane et le groupement aromatique de l'iodoaryle (Schéma II-39).

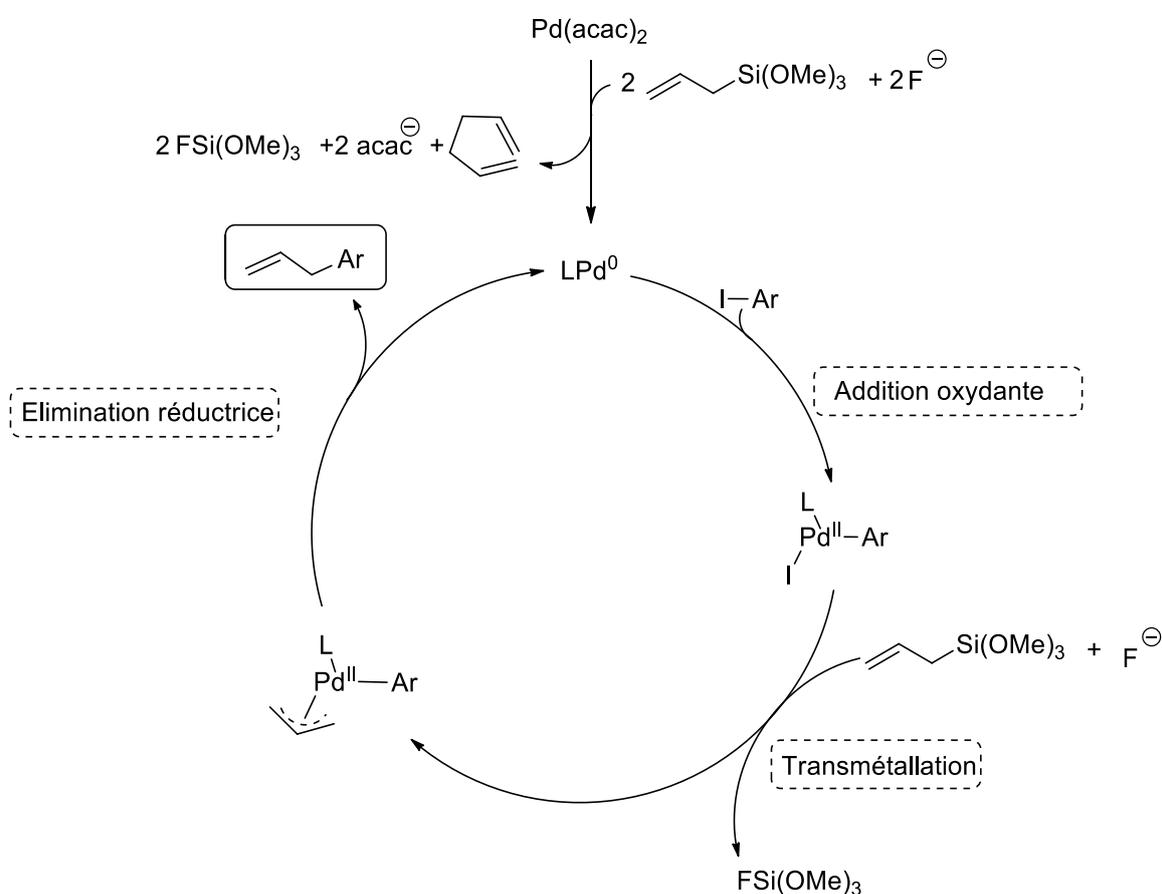


Schéma II-39 : mécanisme du couplage de Hiyama

L'influence du SO_2 sur le mécanisme n'est pas négligeable, rendant le mécanisme de la réaction du couplage de Hiyama sulfonylant peu trivial. Ce dernier, tout comme celui du couplage d'Hiyama, commence par une addition oxydante de l'iodoaryle sur le catalyseur, soit le Pd^0 , obtenu par réduction du Pd^{II} , pour générer le complexe **A**. Selon notre étude théorique, FSO_2^- se forme en parallèle dès l'ajout du SO_2 au mélange réactionnel (Partie II -2.3, P.119) (Schéma II-40).

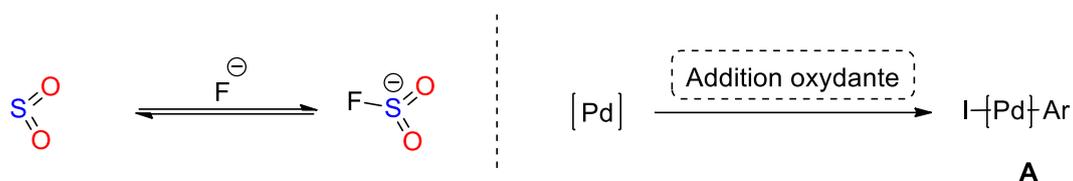
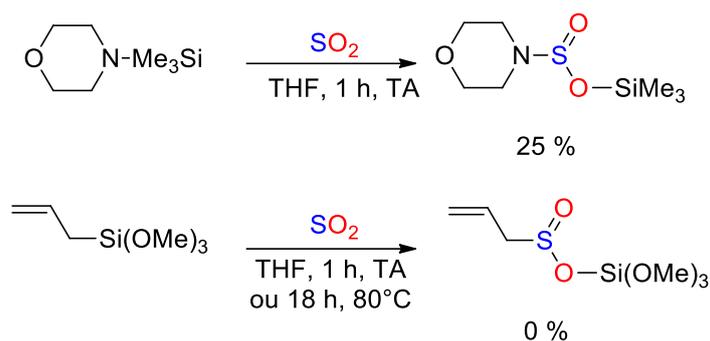


Schéma II-40 : premières étapes du mécanisme

Contrairement aux liaisons N–Si, le SO₂ ne s'insère pas directement dans la liaison C–Si de l'allyl(triméthoxy)silane (**1**). Cette possibilité est donc écartée du mécanisme.

Schéma II-41 : insertion du SO₂ dans les liaisons N–Si et C–Si

Une première question se pose alors : bien que, tout comme la formation de la liaison C–C dans un mécanisme Hiyama classique, les deux nouvelles liaisons C–S se feront sur le centre métallique mais à quel moment a lieu l'insertion du SO₂ ? Le SO₂ peut s'insérer dans la liaison C–Pd du complexe **A**, pour former le sulfinate métallique **B** (Voie 1, Schéma II-41) ou dans le cas où l'étape de transmétallation de l'allyl(triméthoxy)silane **1** est plus rapide que l'insertion du SO₂, le complexe **A** réagira avec le silane pour former le complexe **C** qui insérera SO₂ pour générer le complexe **D** ou **E** (Voie 2, Schéma II-41).

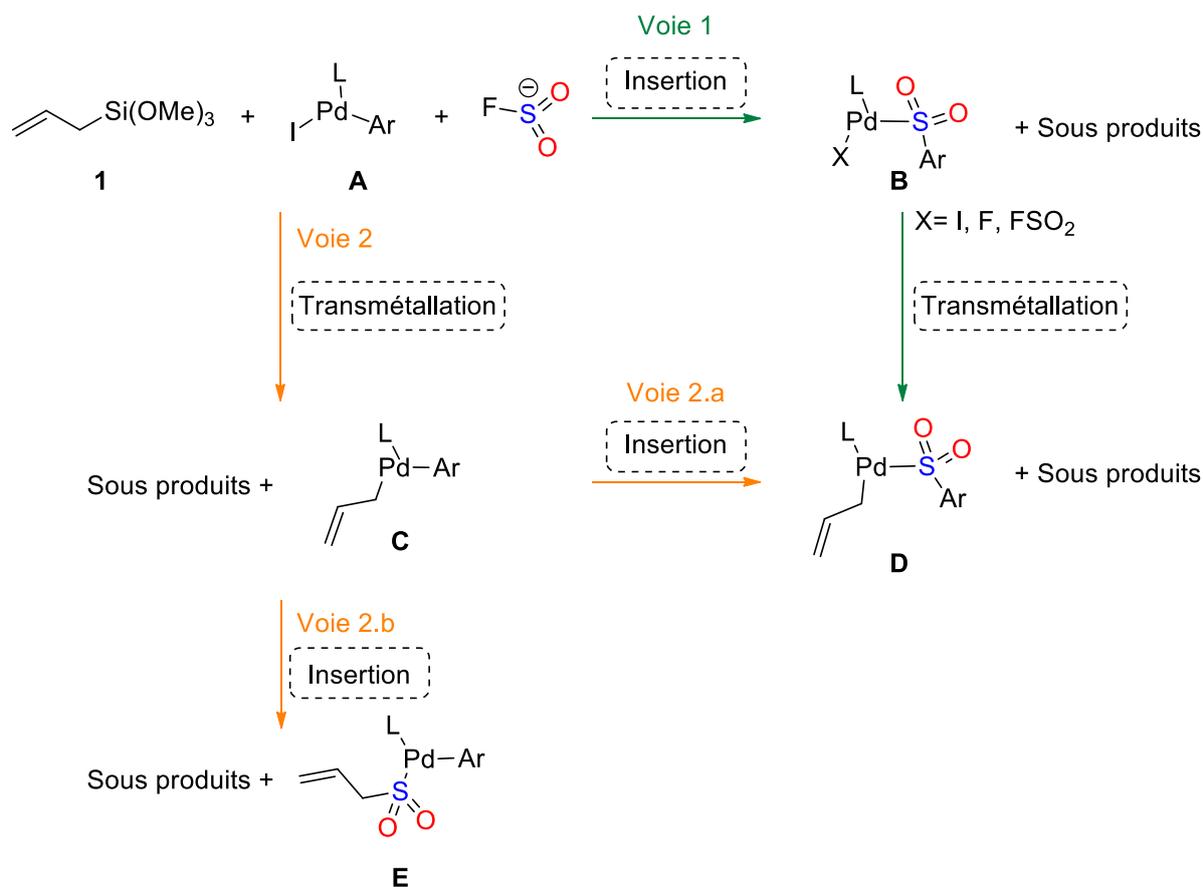
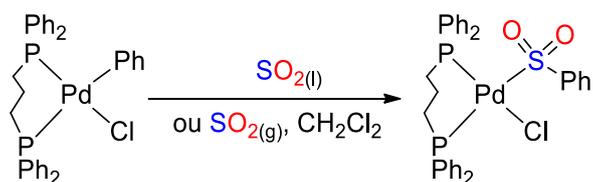


Schéma II-42 : succession des étapes de transmétallation et d'insertion

La littérature permet dans un premier temps d'envisager les deux voies. La voie 1 est plausible puisque premièrement, l'insertion du SO₂ dans des liaisons M–C est connue depuis les années 1970.^[16b] Plus spécifiquement, l'insertion du SO₂, dans une liaison Pd–C est connue depuis 1998, lors de la description de la synthèse du complexe [Pd(SO₂Ph)Cl(dppp)] à partir du complexe [Pd(Ph)Cl(dppp)] et du SO₂ gaz ou du SO₂ liquide (Schéma II-43).^[21]

Schéma II-43 : premier exemple d'insertion du SO₂ dans une liaison Pd–C

Ensuite, l'équipe de Wu a publié, en 2016, une étude théorique montrant que l'insertion du SO₂ dans une liaison Cu–Ph est thermodynamiquement favorable.^[22] Finalement, en absence de silane, la voie 1 est décrite lors de la synthèse de sulfonates à partir d'iodoaryles catalysée par le palladium.^[23] Toutefois, la voie 2 est aussi plausible puisque en l'absence du SO₂, elle est décrite lors d'un couplage Hiyama entre un iodoaryle et un allylsilane.

Cependant, Toste et ses collaborateurs ont réussi à cristalliser le complexe d'insertion du SO_2 dans une liaison Au–Ph, obtenue quantitativement dès l'ajout d'un bar de SO_2 au complexe IPr-Au-Ph (Schéma II-44).^[24] Cette insertion, n'étant pas favorable pour les liaisons Au–Et ou Au–alcyne, laisse penser que dans le cas où la voie **2** est empruntée, la formation du complexe **D** est préférentielle à celle de **E**.

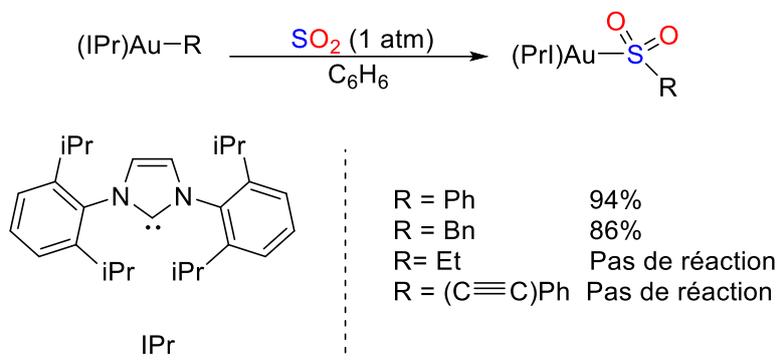


Schéma II-44 : insertion du SO_2 dans des complexes d'or

Malgré le fait que la littérature ne permet pas la comparaison directe des voies **1** et **2**, des indications s'y trouvent. En effet, pour les deux petites molécules les plus proches : CO ^[8, 25] et CO_2 ,^[26] la littérature se positionne sur une insertion électrophile dans la liaison Pd–Ph, favorable dans le cas de CO_2 et bien plus rapide que la transmétallation qui reste, de façon générale, l'étape cinétiquement déterminante du couplage de Hiyama classique, dans le cas de CO . Il est donc raisonnable de penser que la voie **1** est plus probable que la voie **2**.

Une fois formé, le complexe **B** peut à son tour suivre deux voies de mécanisme pour aboutir à l'allylarylsulfone. Premièrement, la force ionique présente dans le milieu peut libérer l'anion sulfinate qui, réagit avec le complexe cationique allyl-Palladium et génère l'allylarylsulfone complexé, par sa liaison π , au palladium(0). Dès lors, une simple décooordination libère la sulfone (Voie **3**, Schéma II-45). L'anion **B** peut aussi subir une transmétallation de l'allyl(triméthoxy)silane et former le complexe **D**. Dans ce cas, la création de la deuxième liaison C–S se fera directement dans la sphère de coordination du palladium et la sulfone sera libérée par élimination réductrice (Voie **4**, Schéma II-45).

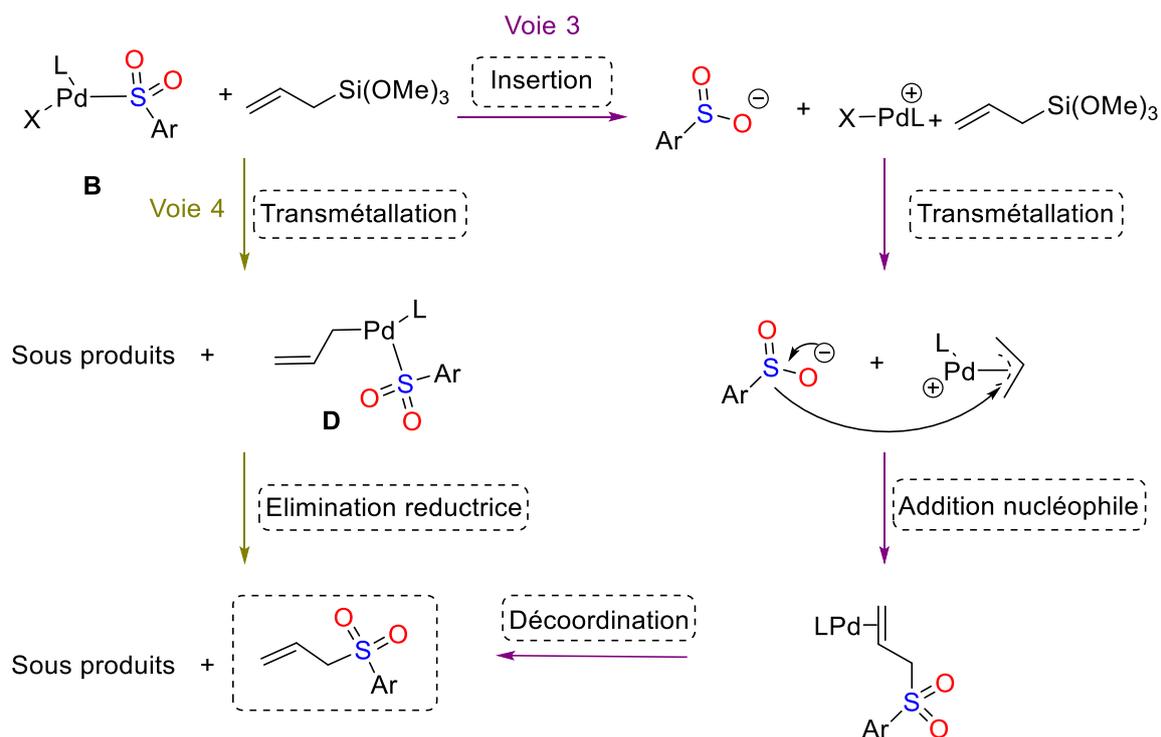
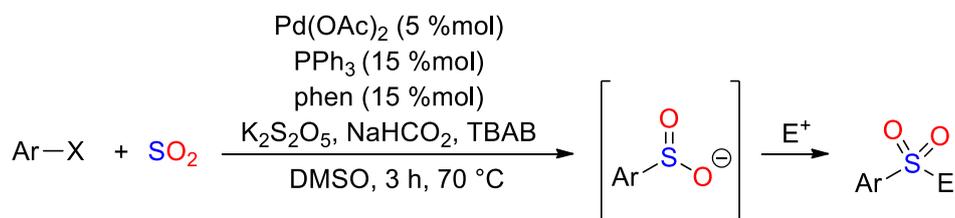


Schéma II-45 : les voies 3 et 4 du mécanisme plausible

Les travaux de l'équipe de Shavnya portant sur la synthèse de sulfinate d'aryles en 3 h à 70 °C à partir d'iodoaryles, du SO₂ et d'une quantité catalytique de palladium, dans un milieu réducteur légitiment la possibilité de la libération du sulfinate du centre métallique et donc l'emprunt de la voie **3** (Schéma II-46).^[23]



phen= 1,10-phénantroline
TBAB= bromure de tétrabutylammunium

Schéma II-46 : synthèse de sulfinate à partir d'iodoaryles, catalysée par le palladium

Etant donné que l'addition nucléophile du sulfinate est obligatoire pour régénérer le palladium(0), capable de se réoxyder par l'iodoaryle, les étapes de transmétallation et d'addition nucléophile de la voie **3** sont indissociables et un excès de sulfinate ne peut être observé même si cette voie est la plus favorable. D'après ces différentes observations, les deux voies (**3** et **4**) demeurent envisageables sans qu'aucune ne se démarque préférentiellement.

Comme la réaction n'est efficace qu'avec l'allylsilane, nous pensons que l'étape clé de cette réaction est la formation du complexe allyl-Palladium (**F**) stable. Le dernier élément du mécanisme

important à discuter est le rôle exact du fluorure. En effet, ce dernier est indispensable à la réaction et peut agir de différentes façons (Schéma II-47). L'anion fluorure peut faciliter l'étape de transmétallation par la formation de la liaison Pd–F stable (voie 5) ou par la formation du silicate pentavalent (voie 6) ou encore par la stabilisation de son état de transition par l'attaque nucléophile postérieure à la complexation du silane au centre métallique (voie 7).

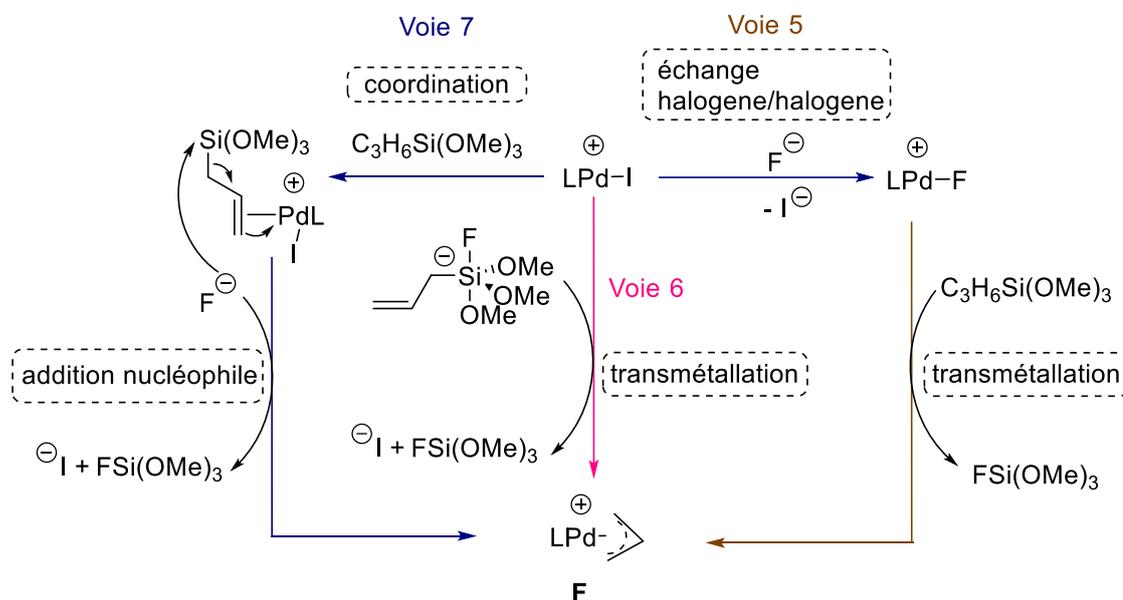


Schéma II-47 : différents rôles plausibles de l'anion fluorure

Le rôle du fluorure reste controversé dans le mécanisme du couplage d'Hiyama classique. En effet, les équipes de Jutand et de Grimaud ont décrit le triple rôle de l'anion fluorure dans les réactions de couplages, notamment dans les réactions d'Hiyama et ont démontré que le phénylsilane pentavalent n'effectue pas de transmétallation avec le centre métallique. Toutefois, l'anion fluorure aide la transmétallation avec le silane neutre du fait de sa présence sur le centre métallique en libérant $\text{FSi}(\text{OMe})_3$.^[7a-c] Une étude théorique de la transmétallation des vinylsilanes et d'un complexe de palladium montre que, pour le cas du vinyl(triméthyl)silane, les voies préférentielles seraient la 5 et la 7.^[7d] Cependant, la réaction proposée n'est pas efficace quand l'allylsilane est remplacé par le phénylsilane ou le vinylsilane. Pour obtenir un élément de réponse, nous avons calculé la thermodynamique de l'addition nucléophile de l'anion fluorure sur le phényl(triméthoxy)silane, l'allyl(triméthoxy)silane (**1**) et le vinyl(triméthoxysilane) afin de comparer **1** avec les organosilanes qui ont fait l'objet d'études poussées (Tableau II-7). Les bilans thermodynamiques de la réaction de la formation de l'organosilicate pentavalent par réaction de ces trois organosilanes avec un anion fluorure montrent que la différence de réactivité ne réside pas dans l'étape de formation du silicate pentavalent (Tableau II-7). Nous pensons donc que, tout comme le cas du phénylsilane et du vinylsilane, l'addition du fluorure sur l'allylsilane pour former l'espèce pentavalente est à écarter (Schéma II-47, voie 6).

Tableau II-7 : bilan thermodynamique de la réaction de différents organosilanes avec un anion fluorure

Réactifs	Produits	ΔG (kcal.mol ⁻¹)
PhSi(OMe) ₃ + Ph ₃ SiF ₂ ⁻	PhSi(OMe) ₃ F ⁻ + Ph ₃ SiF	9.3
VinylSi(OMe) ₃ + Ph ₃ SiF ₂ ⁻	VinylSi(OMe) ₃ F ⁻ + Ph ₃ SiF	7.0
AllylSi(OMe) ₃ + Ph ₃ SiF ₂ ⁻	AllylSi(OMe) ₃ F ⁻ + Ph ₃ SiF	7.8

Enthalpies libres des produits (kcal.mol⁻¹) par rapport au mélange des réactifs (0,0). PBE0-GD3, PCM=THF, 6-311+G(d) (C, H, O) ; 6-311++G(d,p) (Si, F)

Ensuite, le changement de mécanisme que peut induire SO₂ ne doit pas être négligé. En effet, la formation de FSO₂⁻ peut influencer le rôle du fluorure par rapport au fluorure libre du couplage d'Hiyama.

Tout en restant prudent, lors de la transposition des résultats de la littérature à la réaction développée, nous proposons un mécanisme plausible (Schéma II-48). Ce dernier est essentiellement calqué sur le mécanisme du couplage Hiyama classique débutant par une addition oxydante de l'iodoaryle sur le complexe de palladium(0), suivi de l'insertion du SO₂ dans la liaison Pd–Ar pour générer un sulfonate. Ce dernier est soit libéré du centre métallique, soit reste complexé au palladium. Indépendamment de si l'addition nucléophile du sulfinatate sur le complexe allylpalladium procède sur la sphère interne de coordination du métal, ou pas, elle permet la formation de la sulfone. Le processus de formation du complexe allylpalladium, indispensable à la réaction, n'est pas certain. La complexité du rôle exact de l'anion fluorure dans le mécanisme d'Hiyama classique est amplifiée par la présence du SO₂ et la formation de FSO₂⁻.

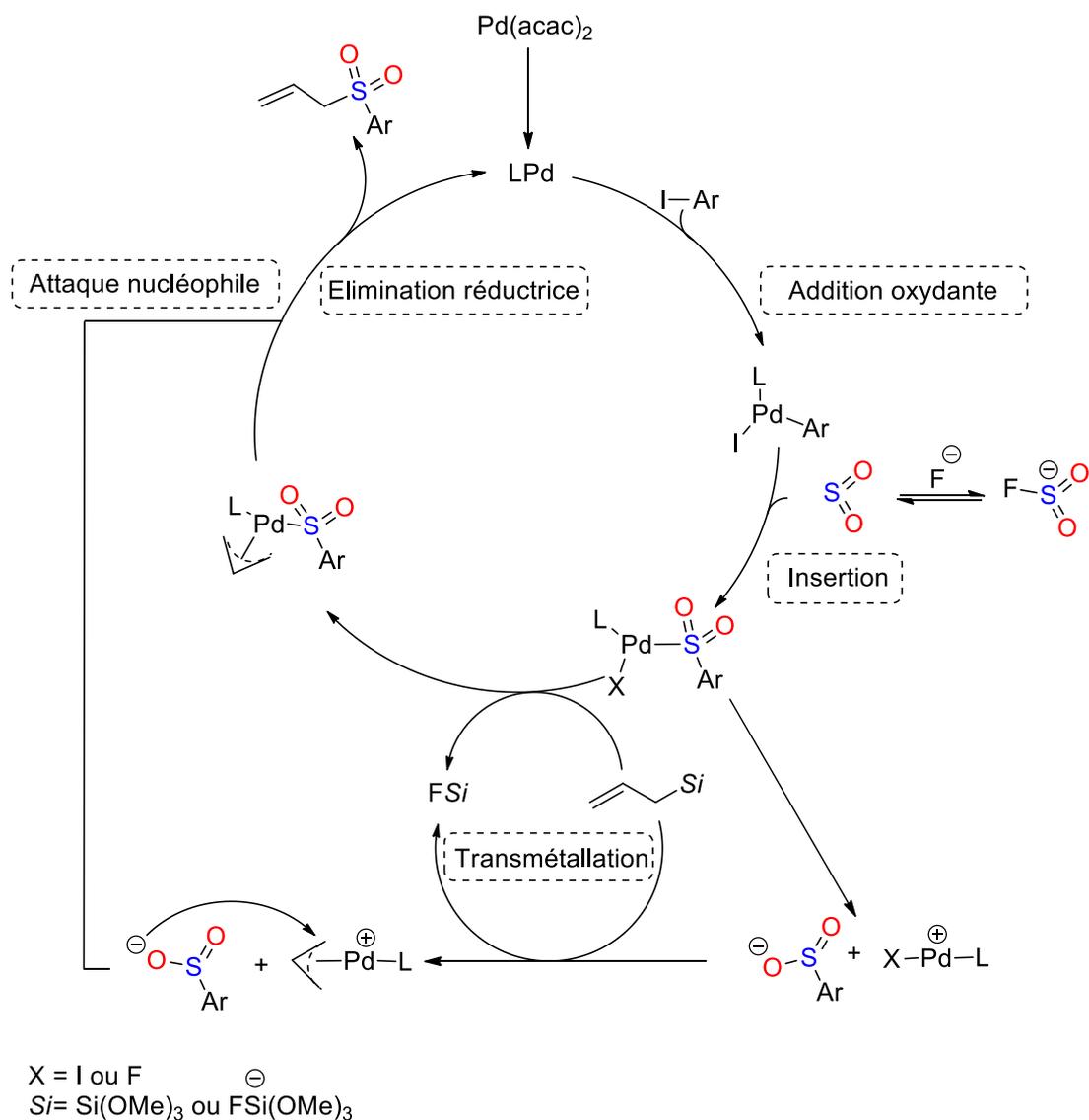


Schéma II-48 : mécanisme proposé pour le couplage Hiyama sulfonylant

3.4. Conclusion et perspectives

Afin de remédier à la limitation observée dans nos précédents travaux (Partie II -2.4, P.127) sur la mise en place de synthèse d'accès direct aux arylsulfones à partir du SO_2 , d'un organosilane et d'un électrophile, dans des conditions douces, nous avons développé la réaction de couplage de Hiyama qui représente l'accès en 4 h à 80 °C aux arylsulfones à partir du SO_2 , d'un organosilane, d'un iodoaryle, catalysée par un complexe de palladium. Suite à une optimisation des conditions opératoires, nous avons réussi à obtenir un rendement isolé quantitatif de 98 % de **3a** à partir du SO_2 gaz, **2** et **1**, en présence du $\text{Pd}(\text{acac})_2$, du ligand XPhos et du TBAT.

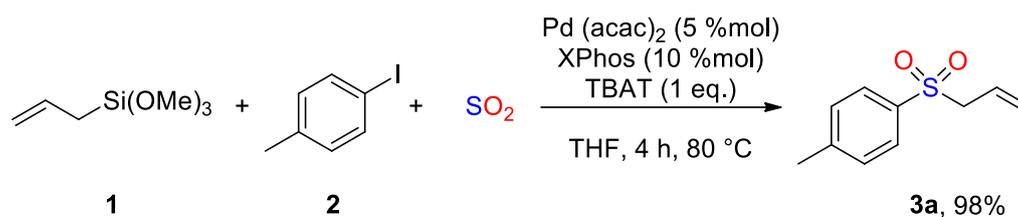


Schéma II-49 : réaction de couplage Hiyama sulfonylant

Afin de mesurer l'étendue de la réaction, nous nous sommes aperçus que cette réaction ne tolère pas la substitution de **1** par le phényl(triméthoxy)silane ou l'allyl(triméthoxy)silane, mais l'électrophile **2** peut porter différents substituants et leurs réactions sont actuellement explorées au laboratoire.

Suite au développement de la réaction de Hiyama sulfonylante, il serait intéressant d'étendre cette stratégie à d'autres couplages sulfonylants. Celui qui nous semble le plus pertinent est le couplage de Buchwald-Hartwig sulfonylant (Schéma II-50). Ce dernier permettrait l'accès direct aux sulfonamides à partir du SO_2 et d'un aromatique électrophile.

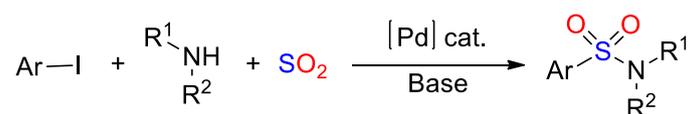


Schéma II-50 : réaction de couplage de Buchwald-Hartwig sulfonylant

3.5. Références

- [1] a) J. Tsuji and H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3275-3276; b) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144-152.
- [2] B. M. Trost and D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
- [3] R. J. P. Corriu and J. P. Masse, *Chem. Soc. Rev. Chem. Commun.* **1972**, 144-144.
- [4] a) Y. Nishihara : A Historic Overview of the Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, (Ed. Y. Nishihara), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2013**; b) T. Komiyama, Y. Minami and T. Hiyama, *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 631-651.
- [5] A. Dumrath, C. Lübbe and M. Beller in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions – Industrial Applications, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**, pp. 445-489.
- [6] Y. Hatanaka and T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.
- [7] a) C. Amatore, L. Grimaud, G. Le Duc and A. Jutand, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6982-6985; b) C. Amatore, G. Le Duc and A. Jutand, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 10082-10093; c) L. Grimaud and A. Jutand, *Synthesis* **2017**, *49*, 1182-1189; d) A. Sugiyama, Y.-y. Ohnishi, M. Nakaoka, Y. Nakao, H. Sato, S. Sakaki, Y. Nakao and T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12975-12985; e) T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58-61; f) Y. Nakao and T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893-4901.
- [8] A. Brennfürer, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133.
- [9] X.-F. Wu, H. Neumann and M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986-5009.
- [10] R. F. Heck and J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- [11] A. Schoenberg, I. Bartoletti and R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326.
- [12] W. F. Goure, M. E. Wright, P. D. Davis, S. S. Labadie and J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6417-6422.
- [13] Y. Wakita, T. Yasunaga, M. Akita and M. Kojima, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C17-C20.
- [14] Y. Wakita, T. Yasunaga and M. Kojima, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *288*, 261-268.
- [15] a) H. Yasuo and H. Tamejiro, *Chemistry Letters* **1989**, *18*, 2049-2052; b) Y. Hatanaka, S. Fukushima and T. Hiyama, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2113-2126.
- [16] a) G. J. Kubas, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 183-190; b) A. Wojcicki, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 344-352; c) W. A. Schenk, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, *26*, 98-109.
- [17] Y. Chen and M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3249-3253.
- [18] J.-H. Li, C.-L. Deng, W.-J. Liu and Y.-X. Xie, *Synthesis* **2005**, *2005*, 3039-3044.
- [19] C. Zhou, Q. Liu, Y. Li, R. Zhang, X. Fu and C. Duan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10468-10472.
- [20] D. H. Orgies, A. Hassanpour, F. Chen, S. Woo and P. Forgione, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 408-425.
- [21] G. Pelzer, J. Herwig, W. Keim and R. Goddard, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 904-912.
- [22] D. Zheng, R. Mao, Z. Li and J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 359-363.
- [23] A. Shavnya, S. B. Coffey, A. C. Smith and V. Mascitti, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6226-6229.
- [24] M. W. Johnson, S. W. Bagley, N. P. Mankad, R. G. Bergman, V. Mascitti and F. D. Toste, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4404-4407.

[25] S. Chang, Y. Jin, X. R. Zhang and Y. B. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2017-2020.

[26] J. Song, X. Feng, Y. Yamamoto, A. I. Almansour, N. Arumugam, R. Suresh Kumar and M. Bao, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 177-183.

Conclusions et perspectives

Conclusion et perspectives

Table des matières

1. Conclusion et perspectives de la partie I.....	160
1.1. Réactions développées.....	160
1.2. Perspectives.....	161
2. Conclusions et perspectives de la partie II.....	162
2.1. Réactions développées.....	162
2.2. Perspectives.....	163

1. Conclusion et perspectives de la partie I

1.1. Réactions développées

Durant ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de simples benzoates d'alkyles par insertion du dioxyde de carbone (CO_2) entre un organosilane et un électrophile. Souvent utilisé comme brique élémentaire et source de carbone, le CO_2 a été utilisé, ici, comme le plus simple synthon d'une fonction ester.

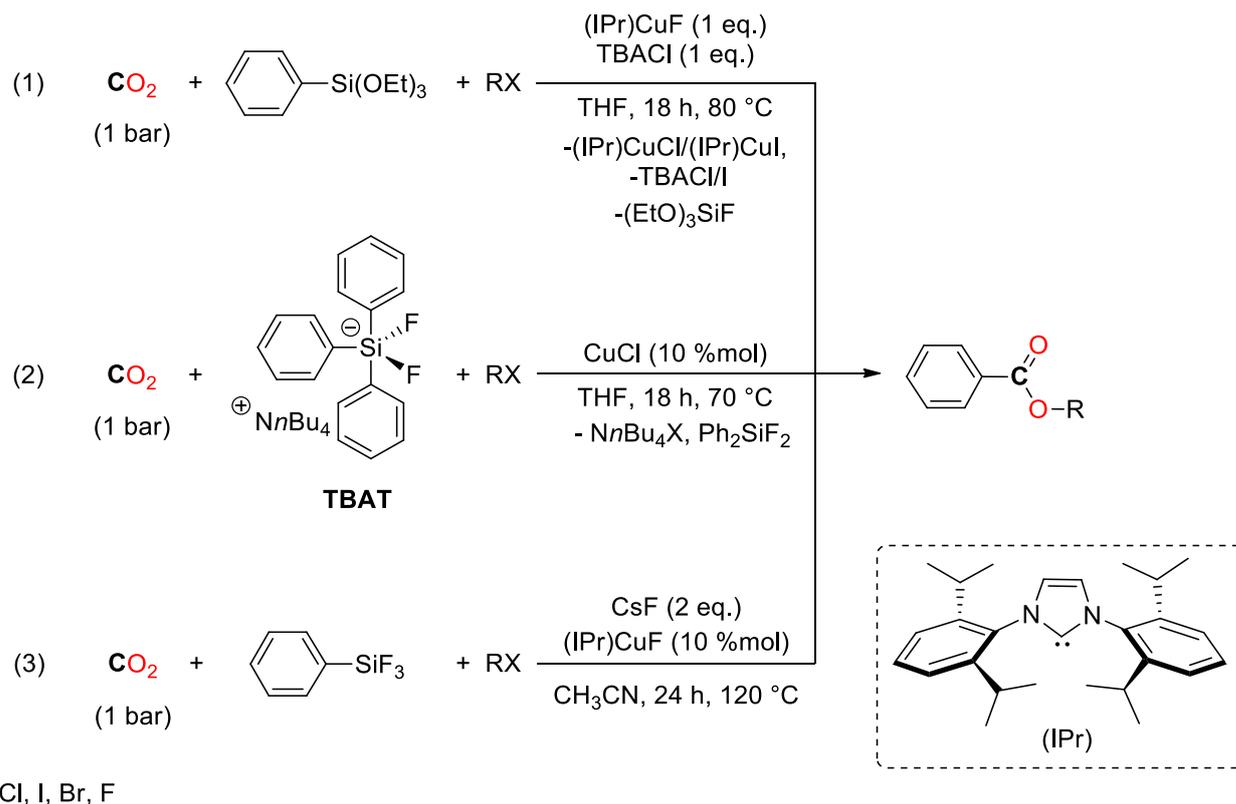


Figure Conc-1 : bilan des réactions développées

Tout d'abord, le couplage stœchiométrique des (triméthoxy)phénylsilanes avec (IPr)CuF a permis une preuve de concept (Figure Conc-1, éq. 1). La transposition catalytique de cette réaction n'a pas été efficace du fait d'une étape de transmétallation peu efficace entre l'organosilane et le complexe de cuivre. Afin d'y remédier, le couplage du TBAT, un silane hypervalent capable de transférer un de ses groupements phényles, avec le CO_2 et un électrophile a été exploré et a permis la réaction d'accès direct aux benzoates d'alkyles (Figure Conc-1, éq. 2). Cependant, cette réaction est peu économe en atome et la mise en place de nos réactions est effectuée dans une optique de chimie verte visant à réduire les sous-produits. Ainsi, une étude théorique et expérimentale de l'étape de la transmétallation entre les phénylsilanes et les complexes de type (IPr)CuX a été menée pour déterminer le phénylsilane et le catalyseur dont la réactivité est la plus adéquate. Finalement, les (trifluoro)phénylsilanes ont montré une bonne réactivité et leur couplage avec le CO_2 et un

électrophile, catalysé par (IPr)CuF, est la solution que nous proposons (Figure Conc-1, éq. 3). Cette réaction présente toutefois quelques points à améliorer tels que des substrats non commerciaux, des températures élevées et des rendements limités à 70 %.

1.2. Perspectives

En s'inspirant du développement du couplage des (trifluo)phénylsilanes, la réaction de copolymérisation du CO₂ avec le 1,4-di(trifloro)phénylsilane, peut être envisagée. Cette réaction permettrait l'obtention, directement à partir du CO₂, de divers polymères dont le polyéthylène téréphtalate, l'un des plastiques les plus utilisés dans l'industrie des emballages (Schéma Conc-1).

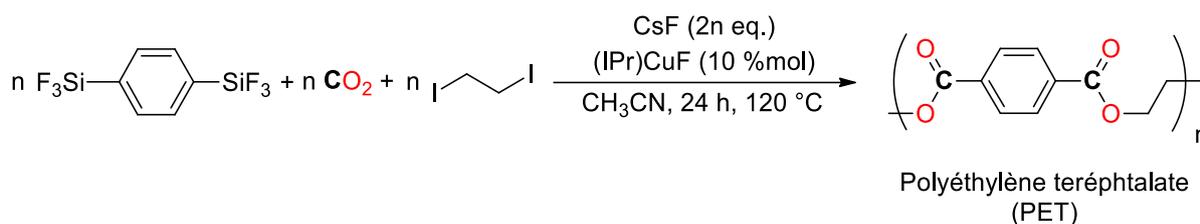


Schéma Conc-1 : copolymérisation du CO₂ avec un organosilane

Il serait intéressant d'étendre la réaction de couplage des (trifluoro)phénylsilanes avec le CO₂ et un électrophile aux arylsilanes. Cependant le (trifluoro)allylsilane est un gaz à température ambiante, ainsi son utilisation est peu évidente. Afin d'augmenter la température d'ébullition, des espèces de type fluoro(diméthyl)allylsilane (température d'ébullition $\geq 45^\circ\text{C}$) pourraient être utilisées (Schéma Conc-2).

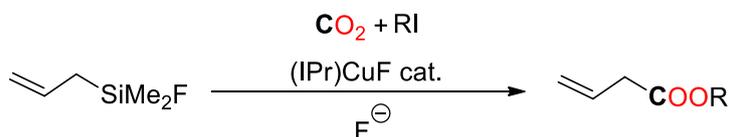


Schéma Conc-2 : synthèse du 3-butenoate d'alkyle

De plus, il est bien entendu non obligatoire que la transmétallation entre (IPr)CuF et les arylsilanes soit similaire à celle avec les phénylsilanes, mais les calculs ayant montré que le fluoro(diméthyl)phénylsilane a une réactivité adéquate pour sa transmétallation avec (IPr)CuF, laissent espérer que le fluoro(diméthyl)allylsilane sera également adéquat.

Durant ces travaux de thèse, nous nous sommes focalisés sur l'utilisation du complexe (IPr)CuF du fait de la réactivité qu'il a démontré vis-à-vis du CO₂ et des arylsilanes. Toutefois, l'étape de transmétallation entre l'arylsilane et le complexe est l'étape limitante alors que cette étape est connue lors des couplages de Miyaura entre l'arylsilane et un complexe de palladium. Envisager la réaction développée catalysée par un complexe de palladium à la place d'un complexe de cuivre pourrait faciliter la réaction et augmenter les rendements.

L'acrylate de méthyle est un ester, synthétisé à l'échelle de 200 000 tonnes par an et utilisé en tant que monomère ou synthon pour diverses synthèses pharmaceutiques. Sa synthèse directement à partir du CO₂ serait une alternative fortement attrayante. Une synthèse de l'acrylate de méthyle à partir du CO₂ existe mais présente diverses complications du fait de la formation, au cours de la réaction, d'un nickelactone stable. Sur la base des résultats obtenus durant cette thèse, il est difficile d'envisager, actuellement, un couplage direct entre un vinylsilane et le CO₂. Cependant, l'utilisation des vinylstannanes, des nucléophiles plus forts que les vinylsilanes, pourrait permettre cette réaction (Schéma Conc-3). Il s'agirait donc de développer une réaction de Stille carboxylante, dont la version carbonylante, déjà développée, peut servir de preuve de concept. Un autre point rendant cette réaction intéressante est que le 2-(Tributylstannyl)propène est un réactif commercial.

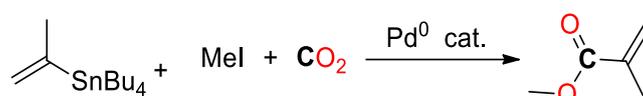


Schéma Conc-3 : réaction de Stille carboxylante

2. Conclusions et perspectives de la partie II

2.1. Réactions développées

Les travaux présentés dans cette deuxième partie sont directement inspirés des travaux de la première partie. Ils gardent la même thématique générale du désir de mettre en place de nouvelles réactions de valorisation de petites molécules par l'utilisation des organosilanes, nucléophiles abondants, peu toxiques, peu chers, facilement maniables et relativement stables mais dont l'activation reste un défi.

La synthèse classique des sulfones nécessite plusieurs étapes et des conditions opératoires très dures (oxydant forts, quantités stœchiométriques d'acides, long temps de réaction...). Elle produit également des sous-produits et des déchets toxiques. Afin de développer une alternative plus écologique, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles stratégies de synthèses de sulfones et des sulfonamides directement à partir du dioxyde de soufre (SO₂) et d'un organosilane. En effet, le SO₂ représente le plus simple synthon d'une fonction sulfone.

Premièrement, le couplage des pyridyl(triméthyl)silanes avec le SO₂ (sous sa forme d'adduit DABSO) et un halogénure d'alcane a permis la synthèse de divers sulfones dans des conditions extrêmement douces (Schéma Conc-4).

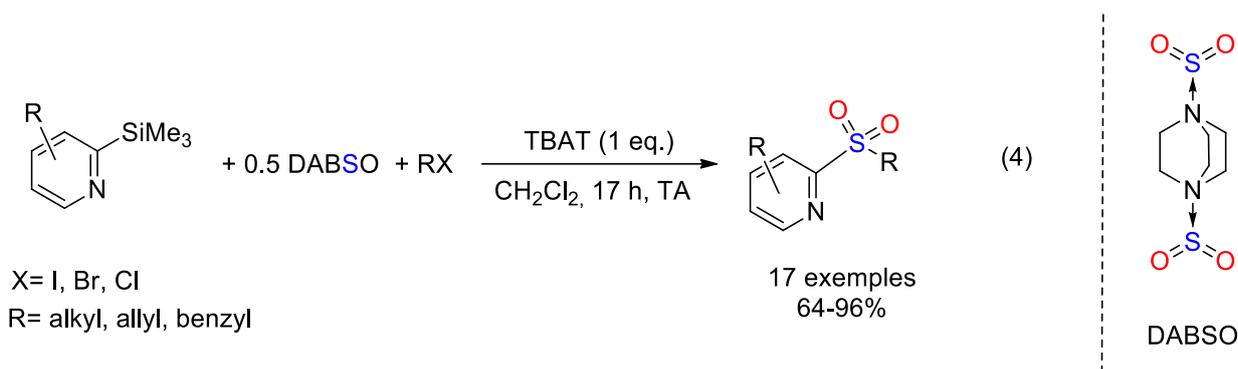


Schéma Conc-4 : synthèse de pyridylsulfones à partir du SO₂

L'extension de notre stratégie à la synthèse de phénylsulfones a aussi été réalisée et cinq phénylsulfones ont été obtenues avec des rendements variant de 33 à 97 % (Schéma Conc-5, éq. 5). Cette réaction nécessite cependant une température de réaction élevée et plusieurs équivalents sacrificiels de réactifs.

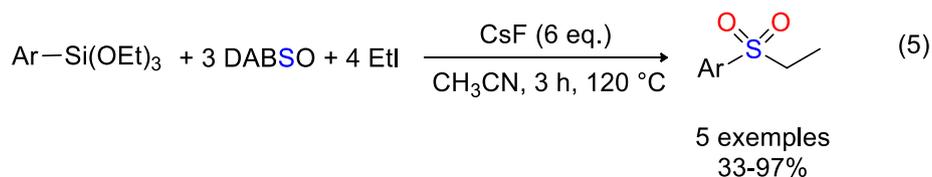


Schéma Conc-5 : synthèse des arylsulfones à partir du SO₂

Dans le but d'adoucir les conditions opératoires de cette synthèse des phénylsulfones nous avons développé le couplage de Hiyama sulfonylant (Schéma Conc-6, éq.6). Cette dernière diffère de la précédente par l'emploi d'aromatiques électrophiles et d'un catalyseur de palladium.

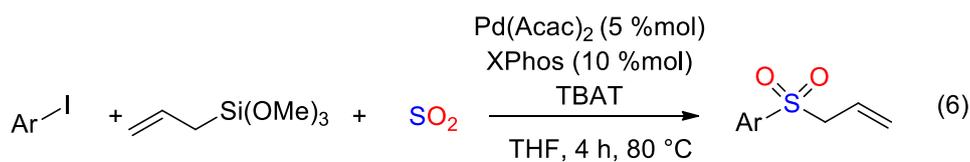


Schéma Conc-6 : réaction de couplage d'Hiyama sulfonylant

2.2. Perspectives

D'un côté, les amines silylées peuvent être obtenues par réaction de l'amine avec un hydrosilane (Schéma Conc-7, éq.7). D'un autre côté, une preuve de concept de la synthèse des sulfonamides par couplage des amines silylées avec le SO₂ et un halogénure d'alcane a été obtenue lors de ces travaux, et son développement est en cours au laboratoire (Schéma Conc-7, éq.8).

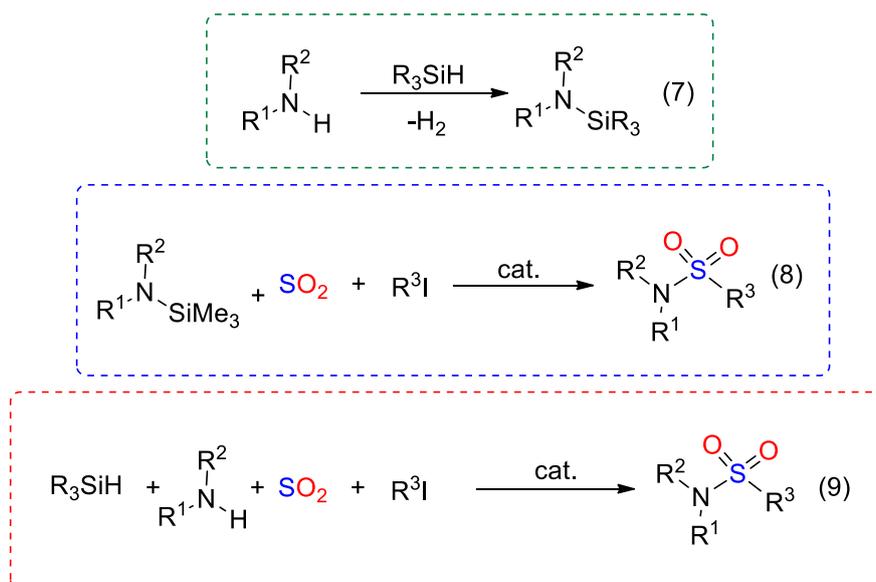


Schéma Conc-7 : synthèse des sulfonamides directement à partir des amines

Coupler les deux réactions permettrait de limiter les étapes. Ainsi la synthèse de sulfonamides à partir d'une amine, du SO₂ et d'un halogénure d'alcane en présence d'un hydrosilane, rend le couplage direct des amines avec le SO₂ possible (Schéma Conc-7, éq.9). Certaines réactions secondaires néanmoins peuvent se produire telle que la réaction directe entre l'hydrosilane et l'électrophile. De plus, l'hydrosilane pourra être remplacé par le polyméthylhydrosilane, un déchet de l'industrie des silicones, augmentant ainsi les bienfaits écologiques de cette réaction.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Table des matières

1. Considérations générales	169
1.1. Conditions de synthèse	169
1.2. Spectroscopie RMN	169
1.3. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	169
1.4. Analyse élémentaire	169
1.5. Analyse HRMS	170
2. Partie expérimentale de la partie I : valorisation du CO ₂ par couplage C–C avec des organosilanes	170
2.1. Chapitre 1 : couplage C–C entre un organosilane et le CO ₂ : études préliminaires et preuve de concept	170
2.1.1. Réactions stœchiométriques avec (IPr)CuF	170
2.1.1.a. Procédure générale	170
2.1.1.b. Caractérisation RMN des intermédiaires et des produits	171
2.1.2. Couplage du TBAT avec le CO ₂ et un électrophile	171
2.1.2.a. Procédure générale	171
2.1.2.b. Caractérisation RMN des produits	172
2.2. Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX	173
2.2.1. Synthèse des organosilanes et des organosilicates	173
2.2.2. Synthèse des complexes de cuivre	173
2.2.3. Procédure générale de la transmétallation	174
2.3. Chapitre 3 : synthèse d'arylesters à partir d'aryl(trifluoro)silanes, du CO ₂ et d'iodoalcane, catalysée par (IPr)CuF	175
2.3.1. Procédures générales des réactions du chapitre 3	175
2.3.2. Caractérisations RMN	176
3. Partie expérimentale de la partie II : accès direct aux sulfones à partir du SO ₂ et d'un organosilane	176

3.1. Chapitre 2 : accès direct aux sulfones à partir d'un nucléophile silylé, du SO ₂ et d'un électrophile halogéné.....	176
3.1.1. Synthèse et caractérisation des pyridylsulfones	176
3.1.2. Synthèse et caractérisations des phénylsulfones	182
3.1.3. Surface énergétique intégrale.....	185
3.2. Chapitre 3 : couplage de Hiyama sulfonylant.....	185
4. Références.....	187

1. Considérations générales

1.1. Conditions de synthèse

Les réactions ont été effectuées, sauf mention particulière, dans une boîte à gants mBraun LabMaster DP ou sous rampe de Schlenk sous atmosphère inerte (Argon). La verrerie utilisée est séchée pendant une nuit à 65 °C avant utilisation. Sauf indication contraire, les solvants utilisés sont distillés et dégazés sous atmosphère inerte avant utilisation. Le THF, THF-d₈, n-pentane, toluène, Et₂O et benzène-d₆ sont séchés sur sodium(0)/benzophénone. L'acétonitrile, acétonitrile-d₃, dichlorométhane, dichlorométhane-d₂ sont séchés sur CaH₂. Sauf indication contraire, les réactifs chimiques sont achetés chez les fournisseurs usuels (Aldrich, Strem, Alfa-Aesar, Acros) et sont si nécessaire séchés et dégazés préalablement à leur utilisation. Le CO₂ provient d'une bouteille de gaz comprimé de pureté 5,5 fournie par Messer. Le SO₂ est produit *ex situ* par décomposition thermique (600 °C) de K₂S₂O₅.

1.2. Spectroscopie RMN

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker DPX opérant à 200 MHz pour le ¹H et 50 MHz pour le ¹³C à 20 °C. Les déplacements chimiques pour les spectres ¹H et ¹³C{¹H} sont référencés par rapport au pic de solvant non-deutéié résiduel. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage en Hertw (Hz) en utilisant les abréviations suivantes pour décrire les pics des spectres : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet) b (signal large) ...

1.3. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Les données chromatographiques et les spectres de masse ont été obtenus sur le chromatographe/spectromètre de masse Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra gas chromatograph mass spectrometer équipé d'une colonne capillaire en gel de silice Supelco SLBTM-ms (30 m x 0.25 mm x 0.25 μm) avec de l'hélium de pureté 6.0 provenant de chez Messer comme gaz vecteur. La quantification des produits finaux s'effectue à l'aide d'une courbe de calibration réalisée à partir d'échantillons de concentration connue en produit final contenant une quantité connue d'étalon interne. Cet étalon est introduit dans le mélange réactionnel afin d'obtenir le rendement en produits finaux dans la réaction décrite.

1.4. Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de microanalyse de CNRS à l'ICSN à Gif-sur-Yvette.

1.5. Analyse HRMS

Les analyses de spectrométrie de masse à haute résolution ont été réalisées par le service de microanalyse du CNRS à l'institut de Chimie Organique et Analytique à l'université d'Orléans.

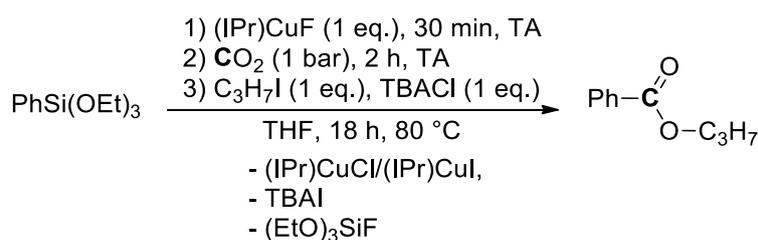
2. Partie expérimentale de la partie I : valorisation du CO₂ par couplage C–C avec des organosilanes

2.1. Chapitre 1 : couplage C–C entre un organosilane et le CO₂ : études préliminaires et preuve de concept

2.1.1. Réactions stœchiométriques avec (IPr)CuF

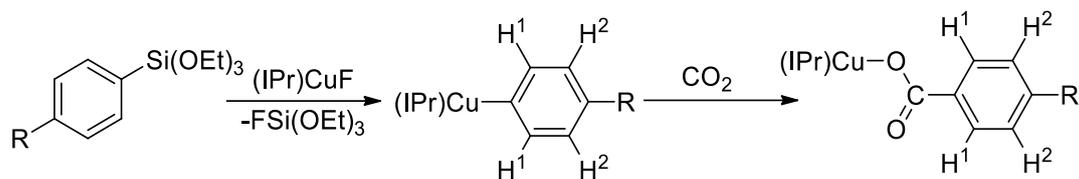
2.1.1.a. Procédure générale

La procédure générale est détaillée pour la synthèse du benzoate de propyle (**3a**) par réaction du PhSi(OMe)₃ (**1a**) avec le CO₂, 1-iodopropane et (IPr)CuF :



En boîte à gants, dans un tube RMN équipé d'une valve J. Young, PhSi(OMe)₃ (**1a**) (3,7 μL, 0,02 mmol) est ajouté à une solution de (IPr)CuF (9,4 mg, 0,02 mmol) dissous dans 300 μL de THF-d₈. La formation du complexe (IPr)CuPh s'effectue en quelques minutes en agitant à température ambiante. Le tube est alors gelé dans l'azote liquide, dégazé, et mis sous atmosphère de CO₂ et fermé hermétiquement. La formation du complexe (IPr)CuO₂CPh est également très rapide. Le tube est laissé sous agitation 3 h à température ambiante. En boîte à gant, le 1-iodopropane (1,9 μL, 0,02 mmol) et le TBACl (6,0 mg, 0,02 mmol) sont ajoutés au milieu. Le tube est alors fermé et placé dans un bain d'huile à 80 °C pendant 18 h. Le benzoate de n-propyle (**3a**) est identifié et quantifié par RMN ¹H et GC/MS en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

2.1.1.b. Caractérisation RMN des intermédiaires et des produits



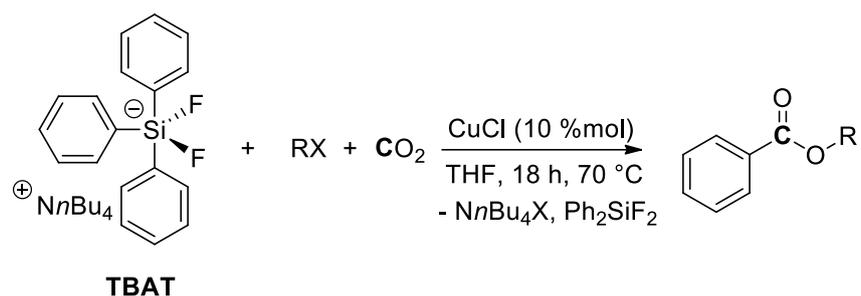
R	IPrCuPhR		IPrCuO ₂ CPhR	
	$\delta(H^1)$	$\delta(H^2)$	$\delta(H^1)$	$\delta(H^2)$
H	6,95 (bs, 2H)	6,60 (bs, 3H)	7,73 (d, J = 8 Hz, 2H)	–
Me	6,83 (d, J = 8 Hz, 2H)	6,47 (d, J = 8 Hz, 2H)	7,63 (d, J = 8 Hz, 2H)	6,90 (d, J = 8 Hz, 2H)
MeO	6,83 (d, J = 8 Hz, 2H)	6,27 (d, J = 8 Hz, 2H)	7,68 (d, J = 8 Hz, 2H)	6,62 (d, J = 8 Hz, 2H)
Cl	6,90 (d, J = 8 Hz, 2H)	6,65 (d, J = 8 Hz, 2H)	7,72 (d, J = 8 Hz, 2H)	7,46 (d, J = 8 Hz, 2H)
CF ₃	7,10 (d, J = 8 Hz, 2H)	6,91 (d, J = 8 Hz, 2H)	7,91 (d, J = 8 Hz, 2H)	7,47 (d, J = 8 Hz, 2H)

Les spectres RMN ¹H et ¹³C de **3a** ont été comparés au benzoate de propyle commandé chez Aldrich. Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature **4a**^[1], **5a**^[2], **6a**^[3] et **7a**^[4].

2.1.2. Couplage du TBAT avec le CO₂ et un électrophile

2.1.2.a. Procédure générale

La procédure générale est détaillée pour la réaction du TBAT avec le CO₂ et n-PrI, catalysée par le chlorure de cuivre pour l'obtention du benzoate de propyle (**3a**) :



En boîte à gants, dans un tube RMN équipé d'une valve J. Young, le TBAT (53,7 mg, 0,10 mmol), CuCl (1,00 mg, 0,01 mmol) et 1-iodopropane (10,0 μ L, 0,10 mmol) sont pesés puis dissous dans 300 μ L de THF- d_8 . Le tube est alors gelé dans l'azote liquide, dégazé, mis sous atmosphère de CO₂ (1 bar), fermé hermétiquement et placé dans un bain d'huile à 80 °C pendant 18 h. Le benzoate de propyle est identifié et quantifié par RMN ¹H et GC/MS en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

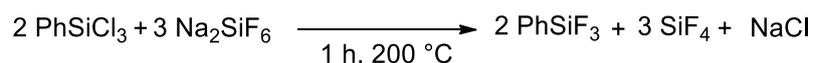
2.1.2.b. Caractérisation RMN des produits

Les spectres RMN ¹H et ¹³C de **3a** ont été comparés au benzoate de propyle commandé chez Aldrich. Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature **3b**^[5], **3c**^[6], **3d**^[7], **3e**^[8], **3f**^[8].

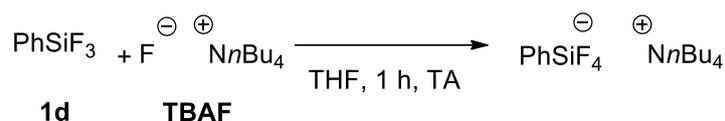
2.2. Chapitre 2 : étude expérimentale et théorique de la réaction de transmétallation entre un arylsilane ou un arylsilicate et un complexe de type (IPr)CuX

2.2.1. Synthèse des organosilanes et des organosilicates

PhSiMe₃ (**1a**), PhSi(OMe)₃ (**1b**), PhSiCl₃ (**1c**), PhSi(OEt)₃ (**1e**), PhSiMe(OEt)₂ (**1f**), PhSiMe₂OEt (**1g**) et le TBAT (**4a**) sont des produits commerciaux et sont commandés chez Aldrich. PhSiF₃ (**1d**) et PhSiMeF₂ (**1h**) ont été synthétisés selon le protocole, développé ici pour **1d**.



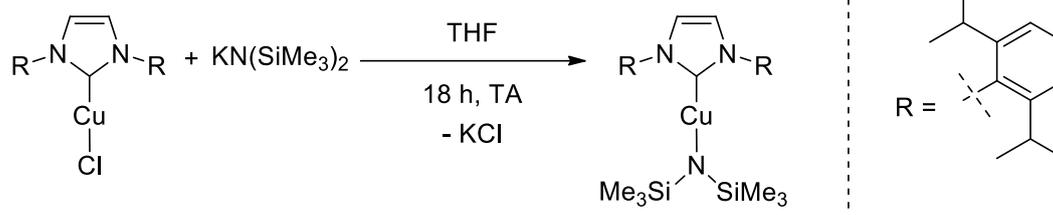
Sous atmosphère inerte, une fiole équipée d'une valve J. Young, est chargée avec (trichloro)phénylsilane (1,60 mL, 10,0 mmol) et l'hexafluorosilicate de sodium (Na₂SiF₆) (1,88 g, 20,0 mmol). Le mélange est porté à reflux à 200°C pendant 1 h. Une fois le mélange réactionnel revenu à température ambiante, le produit (trifluoro)phénylsilane (**1d**) est récolté par distillation. Les caractérisations RMN sont identiques aux données de la littérature.^[9]



En boîte à gants, dans un tube RMN équipé d'une valve J. Young, TBAF (7,8 mg, 0,03 mmol) et **1d** (5 mg, 0,03 mmol) sont dissous dans 300 µL de THF-d₈. Le tube est alors fermé hermétiquement et laissé agiter une heure à température ambiante. L'organosilicate est utilisé tel quel dans l'étape suivante. Les caractérisations RMN sont identiques aux données de la littérature.^[10]

2.2.2. Synthèse des complexes de cuivre

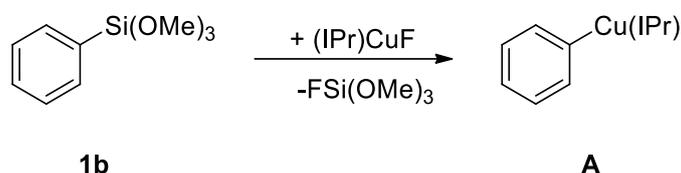
Les complexes suivants ont été préparés selon les modes opératoires de la littérature : (IPr)CuCl^[11], (IPr)CuO^tBu^[12], (IPr)CuF^[13], (IPr)CuOAc^[14], (IPr)CuOTf^[15], (IPr)CuOPh^[17], (IPr)CuOSiMe₃^[18], (IPr)CuI^[16].



En boîte à gants, dans un ballon, (IPr)CuCl (150 mg, 0,30 mmol) et KN(SiMe₃)₂ (60 mg, 0,31 mmol) sont dissous dans 4 mL de THF, le milieu est mis sous agitation à température ambiante pendant 18 h. Après évaporation des volatils, le solide obtenu est lavé avec Et₂O et filtré sur fritté de porosité 4. 143 mg de (IPr)CuN(SiMe₃)₂ sont récupérés (78 %). **RMN ¹H** (THF-d₈) : δ 7,42-7,34 (m, 8H), 2,72 (sept, 4H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 12H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 12H), -0,51 (s, 18 Hz).

2.2.3. Procédure générale de la transmétallation

La procédure générale est détaillée pour la transmétallation entre (triméthoxy)phénylsilane (**1b**) et (IPr)CuF :

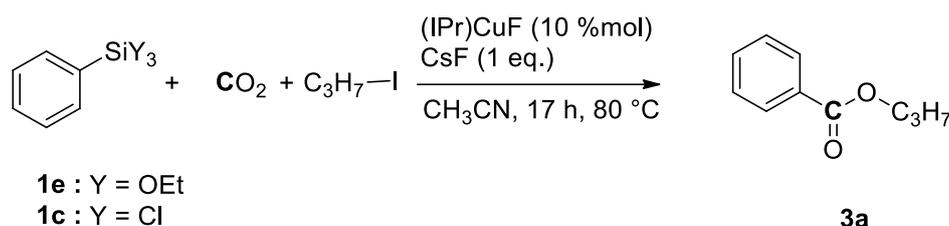


En boîte à gants, dans un tube RMN équipé d'une valve J. Young, (triméthoxy)phénylsilane (5,6 μL, 0,03 mmol) et (IPr)CuF (14,1 mg, 0,03 mmol) sont dissous dans 300 μL de THF-d₈. Le tube est fermé hermétiquement et est laissé agiter à température ambiante pendant 1 h. Le complexe de transmétallation **A** est identifié et quantifié par RMN ¹H en utilisant le mésitylène comme étalon interne. Les caractérisations RMN sont identiques aux données de la littérature.^[19] **¹H NMR** (200 MHz, THF) δ 7,50 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 6,95 (b, 4H), 6,60 (s, 2H), 2,72 (m, 4H), 1,36 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 1,23 (d, J = 6.8 Hz, 12H).

2.3. Chapitre 3 : synthèse d'arylesters à partir d'aryl(trifluoro)silanes, du CO₂ et d'iodoalcane, catalysée par (IPr)CuF

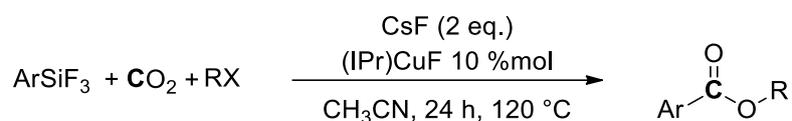
2.3.1. Procédures générales des réactions du chapitre 3

La procédure générale pour la réaction de PhSiCl₃ ou PhSi(OEt)₃ avec le CO₂ et le 1-iodopropane, catalysée par (IPr)CuF pour l'obtention du benzoate de propyle (**3a**), est détaillée pour PhSiCl₃ :



En boîte à gants, dans un tube RMN équipé d'une valve J. Young, PhSiCl₃ (8 μL, 0,05 mmol), (IPr)CuF (2,30 mg, 0,005 mmol), 1-iodopropane (5,0 μL, 0,05 mmol) et fluorure de césium (15,2 mg, 0,10 mmol) sont dissous dans 300 μL de CD₃CN. Le tube est alors gelé dans l'azote liquide, dégazé, mis sous atmosphère de CO₂ (1 bar), fermé hermétiquement et placé dans un bain d'huile à 80 °C pendant 17 h. Le benzoate de propyle **3a** est identifié et quantifié par RMN ¹H et GC/MS en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

La procédure générale de la réaction de couplage des (trifluoro)organosilanes avec le CO₂ et un halogénure d'alcane, catalysée par (IPr)CuF en présence de fluorure de césium est détaillée pour le cas de PhSiF₃ et le 1-iodopropane pour l'obtention du benzoate de propyle (**3a**):



En boîte à gants, dans un tube RMN équipé d'une valve J. Young, PhSiF₃ (8,1 mg, 0,05 mmol), (IPr)CuF (2,30 mg, 0,005 mmol), 1-iodopropane (5,0 μL, 0,05 mmol) et du fluorure de césium (15,2 mg, 0,10 mmol) sont dissous dans 300 μL de CD₃CN. Le tube est alors gelé dans l'azote liquide, dégazé, mis sous atmosphère de CO₂ (1 bar), fermé hermétiquement et placé dans un bain d'huile à 120 °C pendant 17 h. Le benzoate de propyle **3a** est identifié et quantifié par RMN ¹H et GC/MS en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

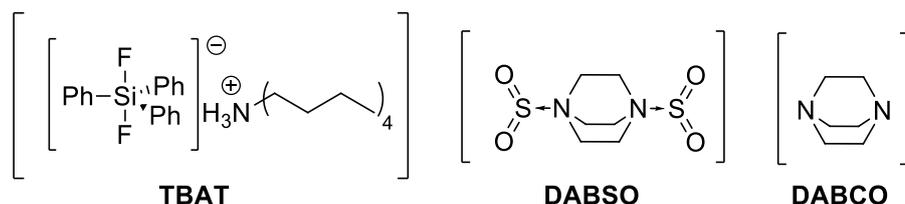
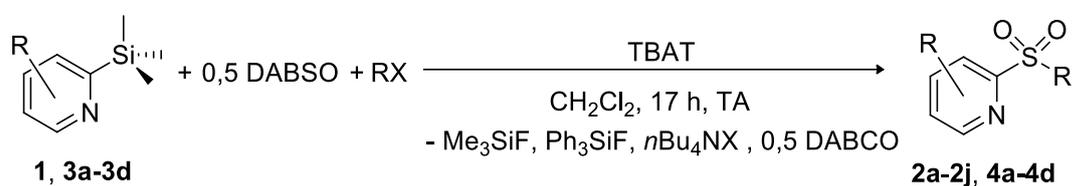
2.3.2. Caractérisations RMN

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C de **3a** ont été comparés au benzoate de propyle, acheté chez Sigma-Aldrich. Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature **3b**^[5], **3c**^[6], **3d**^[7], **3g**^[20], **3h**^[7] et **4a**^[1].

3. Partie expérimentale de la partie II : accès direct aux sulfones à partir du SO_2 et d'un organosilane

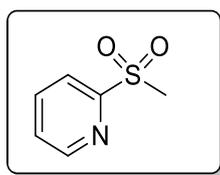
3.1. Chapitre 2 : accès direct aux sulfones à partir d'un nucléophile silylé, du SO_2 et d'un électrophile halogéné

3.1.1. Synthèse et caractérisation des pyridylsulfones



En boîte à gants, sont mélangés dans un ballon la 2-(silyl)pyridine (**1, 3a-3e**) (1 eq., 0,5 mmol), le DABSO (0,5 eq., 0,25 mmol), le TBAT (1 eq., 0,5 mmol) et l'électrophile (1 eq., 0,5 mmol) dans 1 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 17 h à température ambiante. 20 mL d'eau sont ensuite ajoutés pour neutraliser la réaction. La phase aqueuse est extraite avec le diéthyler (3 x 15 mL) et toutes les phases organiques sont regroupées et séchées sous vide. Le résidu est alors purifié sur colonne de silice (éluant: n-pentane puis n-pentane/éthyle acétate: 8/2) et la sulfone désirée est récoltée pure (**2a-2j, 4a-4c**).

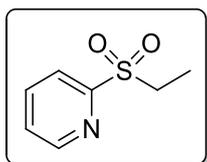
- 2-(méthylsulfonyl)pyridine (**2a**)



Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[21]

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,57 (m, 1H), 3,24 (s, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3): δ 150,24 ; 138,43 ; 127,60 ; 121,26 ; 40,15. **GC/MS: IE (m/z)**: 158 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 2); 95 (30); 93 (36); 52 (47); 78 (100). **Anal. Elem.:** calc. (%) pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ (157,19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C: 45,85 ; H: 4,49 ; N: 8,91 ; O: 20,36 ; S: 20,40; exp: C: 45,47 ; H: 4,32 ; N: 9,13 ; O: 20,55 ; S: 20,52.

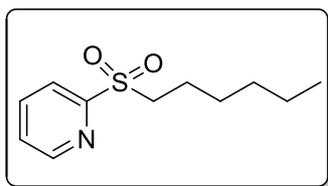
- o 2-(éthylsulfonyl)pyridine (**2b**)



Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[22]

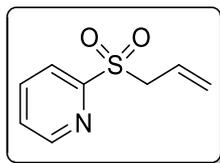
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,85$ Hz, 1H), 7,97 (td, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 3,42 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3): δ 156,79 ; 150,42 ; 138,28 ; 127,50 ; 122,55 ; 46,50 ; 7,00. **GC/MS: IE (m/z)**: 172 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 2); 52 (12); 51 (25); 78 (55); 79 (100). **Anal. Elem.:** calc. (%) pour $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ (171,22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C: 49,10 ; H: 5,30 ; N: 8,18 ; O: 18,69 ; S: 18,73; exp: C: 49,34 ; H: 5,36 ; N: 8,02 ; O: 18,39 ; S: 18,57.

- o 2-(hexylsulfonyl)pyridine (**2c**)



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 8,74 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,97 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,25 – 1,38 (m, 6H), 0,85 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3) δ 157,16 ; 150,30 ; 138,25 ; 127,44 ; 122,22 ; 51,94 ; 31,10 ; 27,98 ; 22,26 ; 22,03 ; 13,93. **GC/MS (EI)**: 228,32 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, <2,); 170 (3); 143 (8); 126 (6); 106 (20); 93 (5); 79 (100); 43 (16). **HRMS m/z (ESI)**: calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 228,105276; exp: 228,105255, calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 250,087220; exp: 250,087192. **Anal. Elem.:** calc (%) pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (227,32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C: 58,12 ; H: 7,54 ; N: 6,16 ; O: 14,08 ; S: 14,11; exp: C: 58,35 ; H: 7,32 ; N: 6,21 ; O: 14,32 ; S: 14,11.

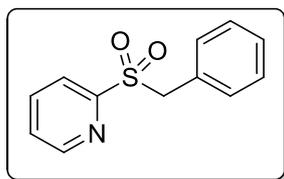
○ 2-(allylsulfonyl)pyridine (**2d**)



Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[23]

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,06 – 7,74 (m, 2H), 7,54 (dd, $J = 6,7, 5,5$ Hz, 1H), 5,78 (td, $J = 16,8, 7,5$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 17,6, 13,6$ Hz, 2H), 4,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3) δ 156,46 ; 150,29 ; 138,13 ; 127,55 ; 125,30 ; 124,05 ; 122,92 ; 56,52. **GC/MS: IE (m/z):** 184 ($[\text{M}+1]^+$, 1); 127 (6); 41 (20); 51 (27); 78 (62); 118 (100). **Anal. Elem. :** calc (%) pour $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ (183,23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C: 52,44 ; H: 4,95 ; N: 7,64 ; O: 17,46 ; S: 17,50; exp: C: 52,21 ; H: 4,76 ; N: 7,33 ; O: 17,29 ; S: 17,65.

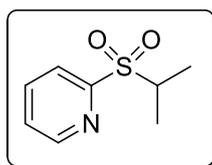
○ 2-(benzylsulfonyl)pyridine (**2e**)



Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[24]

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 8,87 (d, $J = 4$ Hz, 1H); 7,93-7,86 (m, 2H); 7,59 (m, 1H); 7,31-7,12 (m, 5H); 4,64 (s, 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3) δ : 150,29 ; 138,01 ; 131,09 ; 127,52 ; 127,53 ; 123,28 ; 58,45. **GC/MS: IE (m/z):** 234 ($[\text{M}+1]^+$, 100); 219 (32); 92 (28); 77 (25).

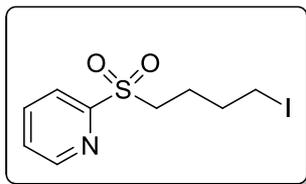
○ 2-(isopropylsulfonyl)pyridine (**2f**)



Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[25]

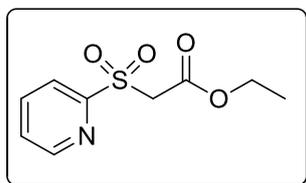
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,97 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3): δ 156,25 ; 150,52 ; 138,10 ; 127,40 ; 123,49 ; 51,89 ; 15,11. **GC/MS: IE (m/z):** 186 ($[\text{M}+1]^+$, 2); 52 (13); 51 (18); 78 (28); 79 (100). **Anal. Elem. :** calc (%) pour $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (185,24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C: 51,87 ; H: 5,99 ; N: 7,56 ; O: 17,27 ; S: 17,31; exp: C: 51,33 ; H: 5,93 ; N: 7,42 ; O: 17,15 ; S: 17,09.

- o 2-((4-iodobutyl)sulfonyl)pyridine (**2g**)



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 3,42 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,92 (m, 4H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3) δ 157,08 ; 150,43 ; 138,40 ; 127,63 ; 122,29 ; 50,64 ; 31,77 ; 23,33 ; 4,89. **GC/MS: IE (m/z):** 326 ($[\text{M}+1]^+$, 1); 79 (100); 118 (92); 119 (82); 78 (75), 51 (60), 39 (34), 52 (28), 80 (20). **HRMS m/z (ESI):** calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 234,035004; exp: 234,035187, calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNNaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 256,016948; exp: 256,016955. (L'iode est substitué par un chlore lors de l'expérience).

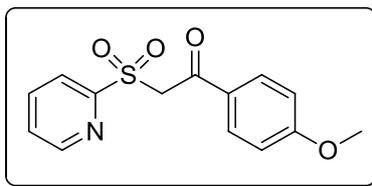
- o Ethyl 2-(pyridine-2-ylsulfonyl)acétate (**2h**)



Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[26]

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3) δ 162,58 ; 156,72 ; 150,33 ; 138,29 ; 127,78 ; 122,54 ; 62,45 ; 56,16 ; 13,93. **GC/MS: IE (m/z):** 230,10 ($[\text{M}+1]^+$, 1); 78 (100); 136 (91); 51 (33); 79 (24); 184 (23), 108 (19).

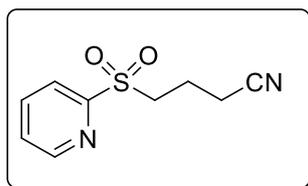
- 1-(4-méthoxyphényl)-2-[(2-pyridinyl)sulfonyl]éthanone (**2i**)



2i se dégrade après un passage sur une colonne de chromatographie de silice.

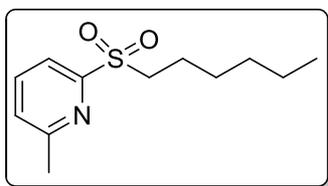
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,57 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (50 MHz, CDCl₃) δ 186,53 ; 164,72 ; 156,97 ; 150,31 ; 138,34 ; 131,65 ; 130,78 ; 127,72 ; 122,64 ; 114,26 ; 58,65 ; 55,77. **HRMS m/z (ESI):** calc. pour C₁₄H₁₄NO₄S [M+H]⁺: 292,063805; exp: 292,063900, calc. pour C₁₄H₁₃NNaO₄S [M+Na]⁺: 314,045750; exp: 314,045699.

- 2-(cyanopropylsulfonyl)pyridine (**2j**)



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,71 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 3,50 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (50 MHz, CDCl₃) δ 156,53 ; 150,35 ; 138,51 ; 127,85 ; 122,08 ; 118,30 ; 50,11 ; 18,79 ; 16,12. **HRMS m/z (ESI):** calc. pour C₉H₁₁N₂O₂S [M+H]⁺: 211,053575; exp: 211,053746, calc. pour C₉H₁₀N₂NaO₂S [M+Na]⁺: 233,035519; exp: 233,035577. **Anal. Elem.:** calc (%) pour C₉H₁₀N₂O₂S (210,25 g.mol⁻¹): C: 51,41 ; H: 4,79 ; N: 13,32 ; O: 15,22 ; S: 15,25; exp: C: 50,99 ; H: 4,76 ; N: 13,17 ; O: 15,05 ; S: 15,08.

- 6-méthyl-2-(hexylsulfonyl)pyridine (**4a**)

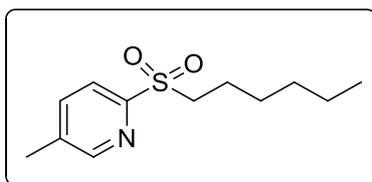


3a-3d ont été synthétisés selon la littérature.^[27]

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 0,85 (t, J = 6,5 Hz, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (50 MHz, CDCl₃) δ 160,23 ; 156,57 ; 138,14 ; 127,33 ; 119,35 ; 51,77 ; 31,21 ; 28,08 ; 24,49 ; 22,37 ; 22,05 ; 14,04.

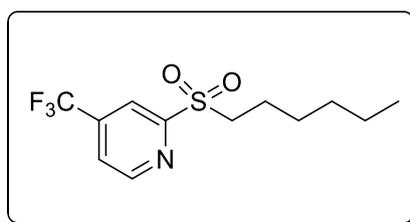
GC/MS: IE (m/z): 242 ($[M+1]^+$, 1); 107 (4); 66 (5); 157 (5); 39 (7); 41 (9); 94 (10); 43 (12); 92 (14); 65 (14); 120 (16); 93 (100). **HRMS m/z (ESI):** calc. pour $C_{12}H_{20}NO_2S$ $[M+H]^+$: 242,120926; exp: 242,120858, calc. pour $C_{12}H_{19}NNaO_2S$ $[M+Na]^+$: 264,102871; exp: 264,102947. **Anal. Elem.:** calc. (%) pour $C_{12}H_{19}NO_2S$ ($241,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C: 59,72 ; H: 7,93 ; N: 5,80 ; O: 13,26 ; S: 13,29; exp: C: 59,41 ; H: 7,82 ; N: 5,70 ; O: 13,54 ; S: 13,16.

- 5-méthyl-2-(hexylsulfonyl)pyridine (**4b**)



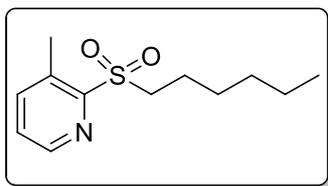
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,55 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,28 (m, 6H), 0,83 (s, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 154,50 ; 150,84 ; 138,30 ; 138,15 ; 122,08 ; 52,24 ; 31,21 ; 28,07 ; 22,35 ; 22,18 ; 18,72 ; 14,01. **GC/MS (EI):** 240 ($[M-1]^+$, 5); 107 (5); 157 (6); 39 (7); 41 (9); 43 (10); 94 (11); 92 (10); 65 (12); 120 (20); 93 (100). **HRMS m/z (ESI):** calc. pour $C_{12}H_{20}NO_2S$ $[M+H]^+$: 242,120926; exp.: 242,121122, calc. pour $C_{12}H_{19}NNaO_2S$ $[M+Na]^+$: 264,102871; exp.: 264,103042. **Anal. Elem. :** calc. (%) pour $C_{12}H_{19}NO_2S$ ($241,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C: 59,72 ; H: 7,93 ; N: 5,80 ; O: 13,26 ; S: 13,29; exp.: C: 59,63 ; H: 7,76 ; N: 5,53; O: 13,30; S: 13,07.

- 4-trifluorométhyl-2-(hexylsulfonyl)pyridine (**4c**)



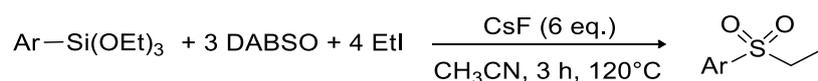
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,97 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,30 (m, 6H), 0,87 (s, 3H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 159,10 ; 151,51 ; 135,12 ; 130,29 ; 128,08 ; 120,82 (d, $J = 242,4$ Hz) ; 51,97 ; 31,21 ; 28,13 ; 22,40 ; 22,08 ; 14,05. **GC/MS (EI):** 296,2 ($[M+1]^+$, 1); 126 (7); 146 (10); 55 (11); 148 (13); 41 (20); 174 (33); 43 (37); 147 (100).

- 3-méthyl-2-(hexylsulfonyl)pyridine (**4d**)



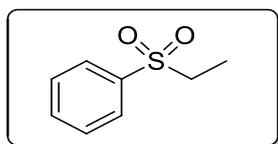
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,38 (m, 6H), 0,88 (t, J= 6,5 Hz, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (50 MHz, CDCl₃) δ 156,02 ; 146,03 ; 141,49 ; 133,25, 126,76 ; 51,93 ; 31,33 ; 28,30 ; 22,46 ; 22,16 ; 18,24 ; 14,10. **GC/MS: IE (m/z)**: 39 (9); 41 (9); 94 (10); 120 (13); 92 (13); 65 (14); 93 (100). **HRMS m/z (ESI)**: calc. pour C₁₂H₂₀NO₂S [M+H]⁺: 242,120926; exp: 242,120877, calc. pour C₁₂H₁₉NNaO₂S [M+Na]⁺: 264,102871; exp: 264,102904. **Anal. Elem.:** calc. (%) pour C₁₂H₁₉NO₂S (241,35 g.mol⁻¹): C: 59,72 ; H: 7,93 ; N: 5,80 ; O: 13,26 ; S: 13,29; exp: C: 59,41 ; H: 7,78 ; N: 5,62; O: 13,32; S: 13,09.

3.1.2. Synthèse et caractérisations des phénylsulfones



En boîte à gants, sont mélangés dans un ballon CsF (6 eq., 0,6 mmol), C₂H₅I (4 eq., 0,4 mmol), la triéthoxyarylsilane (**8-12**) (1 eq., 0,1 mmol), le DABSO (3 eq., 0,3 mmol) dans 1 mL d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est agité 3 h à 120 °C. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite. La sulfone (**8a-12a**) est extraite avec du diéthyler (3x 5 mL).

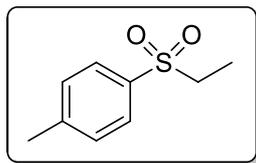
- (éthylsulfonyl)benzene (**8a**)



Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[28]

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 7,62 (m, 3H), 3,14 (t, 2H), 1,29 (q, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (50 MHz, CDCl₃) δ 133,80 ; 129,38 ; 128,33 ; 50,69 ; 7,57. **GC/MS: IE (m/z)**: 170 (M⁺, 28); 51 (39); 94 (57); 78 (70); 77 (100). **Anal. Elem.:** calc. (%) pour C₈H₁₀O₂S (170,23 g.mol⁻¹): C: 56,44 ; H: 5,92 ; O: 18,80 ; S: 18,84; exp.: C: 56,21 ; H: 5,78 ; O: 18,52 ; S: 18,69.

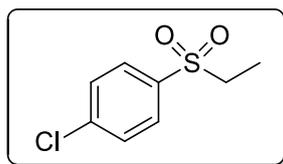
- p-tolyléthylsulfone (**9a**)



Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[29]

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,09 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3) δ 144,80 ; 135,57 ; 130,01 ; 128,33 ; 50,78 ; 21,76 ; 7,64. **GC/MS: IE (m/z):** 184,05 ($\text{M}^{+\bullet}$, 34) ; 65 (25) ; 107 (28) ; 92 (31) ; 155 (36) ; 91 (100).

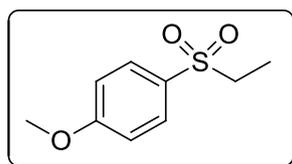
- 4-chlorophényléthylsulfone (**10a**)



Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[30]

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,28 (q, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3): δ 137,86 ; 129,86 ; 129,75 ; 129,43 ; 50,80 ; 7,59. **GC/MS: IE (m/z):** 204 ($\text{M}^{+\bullet}$, 53); 128 (61); 75 (63); 111(96); 112.05 (100). **Anal. Elem.:** calc. (%) pour $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$ (204,00 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C: 46,95 ; H: 4,43 ; O: 15,63 ; S: 15,67; exp. : C: 46,71 ; H: 4,18 ; O: 15,52 ; S: 15,79.

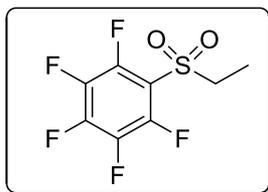
- 4-méthoxyphényléthylsulfone (**11a**)



Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[31]

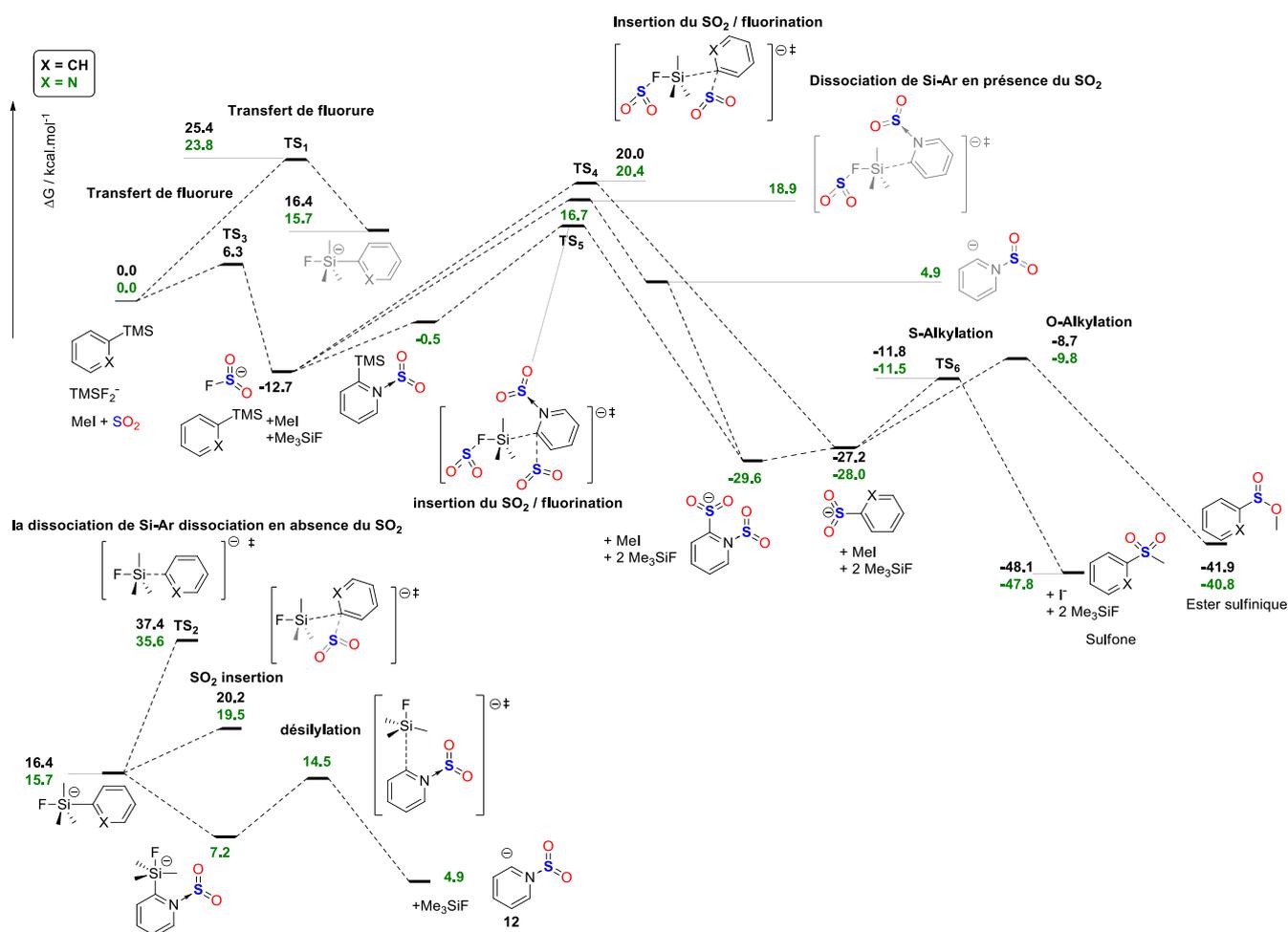
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3) δ 163,7 ; 130,4 ; 130,0 ; 114,4 ; 55,7 ; 50,8 ; 7,6. **GC/MS: IE (m/z):** 200,05 (M^+ , 73); 92 (29); 77 (49); 123 (59); 107 (68); 171 (100).

- pentafluorobenzeneethylsulfone (**12a**)



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 3,44 (m, 2H), 1,45 (m, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3) δ 52,25 ; 7,02 ; les groupements C-F ne sont pas observés. **GC/MS: IE (m/z):** 260 (M^+ , 58); 93 (22); 167 (27); 65 (29); 232 (37); 184 (48); 117 (50); 168 (100).

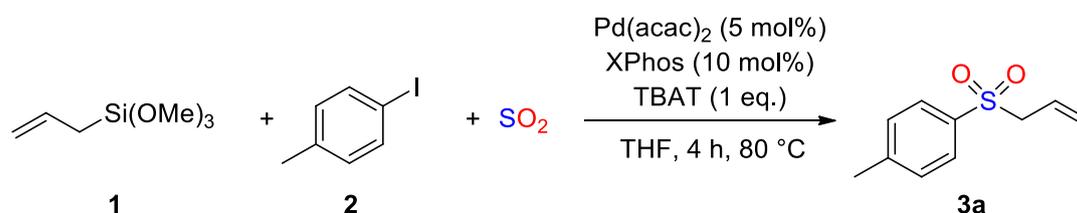
3.1.3. Surface énergétique intégrale



Surface énergétique avec les différents chemins réactionnels envisagés pour la sulfonation de **1** et de **5**. Les valeurs d'enthalpie libre sont en comparaison aux réactifs (0,0 kcal.mol⁻¹)

3.2. Chapitre 3 : couplage de Hiyama sulfonylant

Le mode opératoire de la Hiyama sulfonylante est développé pour l'expérience à grande échelle.



En boîte à gants, dans la première fiole (A) d'un système à double chambre, sont mélangés le Pd(acac)₂ (1,52 mg, 0,005 mmol), le XPhos (4,8 mg, 0,01 mmol), l'allyl(triméthoxy)silane (**1**) (16,9

μL , 0,1 mmol), le TBAT (54 mg, 0,1 mmol) et le 4-iodotoluène (21,8 mg, 0,1 mmol) dans 1 mL de THF. La fiole **A** est alors fermée et le système à double chambre est sorti de la boîte à gant. La fiole **A** est mise sous vide et le métabisulfite de potassium ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$) (89,0 mg, 0,4 mmol), est ajouté dans la fiole **B** avant que cette dernière ne soit purgée à l'argon 3 fois. Une fois le système à double chambre rempli d'atmosphère inerte et fermé, le SO_2 est formé par chauffage de la fiole **B** à 600 °C pendant quelques instants. La fiole **A** est alors ouverte et le SO_2 y est condensé. La fiole **A** est ensuite fermée et chauffée 4 h à 80 °C. 20 mL d'eau sont ensuite ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec du diéthylother (3 x 15 mL). Toutes les phases organiques sont regroupées et séchées sous vide. Le résidu est alors purifié sur colonne de silice (éluant: n-pentane puis n-pentane/ acétate d'éthyle: 8/2) et l'allyl-4-méthylphénylsulfone (**3a**) est récoltée pure à 98 %.

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits suivants sont identiques aux données de la littérature.^[32]

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,76 (m, 1H), 5,21 (dd, $J = 35,1 ; 13,5$ Hz, 2H), 3,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (50 MHz, CDCl_3) δ 144,82 ; 135,34 ; 129,74 ; 128,53 ; 124,82 ; 124,68 ; 60,98 ; 21,71. **GC/MS: IE (m/z):** 197 (M^+ , <1); 92 (10); 39 (17); 65 (23); 132 (34); 41 (26); 155 (41); 91 (100).

4. Références

- [1] M. A. Mercadante and N. E. Leadbeater, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 6575-6578.
- [2] J. Cheng, M. Zhu, C. Wang, J. Li, X. Jiang, Y. Wei, W. Tang, D. Xue and J. Xiao, *Chemical Science* **2016**, *7*, 4428-4434.
- [3] Y. Yamamoto, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, *352*, 478-492.
- [4] J. Xia, A. Shao, S. Tang, X. Gao, M. Gao and A. Lei, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 6154-6157.
- [5] L. J. Goossen, F. Manjolinho, B. A. Khan and N. Rodríguez, *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 2620-2623.
- [6] T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama and K. Mashima, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 2944-2945.
- [7] C. A. Falter and M. M. Joullié, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 7229-7231.
- [8] I. Dhimitruka and J. SantaLucia, *Organic Letters* **2006**, *8*, 47-50.
- [9] D. A. Powell and G. C. Fu, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 7788-7789.
- [10] F. Klanberg and E. L. Muetterties, *Inorganic Chemistry* **1968**, *7*, 155-160.
- [11] H. Kaur, F. K. Zinn, E. D. Stevens and S. P. Nolan, *Organometallics* **2004**, *23*, 1157-1160.
- [12] T. Ohishi, M. Nishiura and Z. Hou, *Angew Chem Int Ed Engl* **2008**, *47*, 5792-5795.
- [13] J. R. Herron and Z. T. Ball, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 16486.
- [14] N. P. Mankad, T. G. Gray, D. S. Laitar and J. P. Sadighi, *Organometallics* **2004**, *23*, 1191.
- [15] L. A. Goj, E. D. Blue, S. A. Delp, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari and J. L. Petersen, *Organometallics* **2006**, *25*, 4097.
- [16] J. Liu, R. Zhang, S. Wang, W. Sun and C. Xia, *Organic Letters* **2009**, *11*, 1321-1324.
- [17] F. Lazreg, S. Guidone, A. Gomez-Herrera, F. Nahra and C. S. J. Cazin, *Dalton Transactions* **2017**, *46*, 2439-2444.
- [18] C. M. Wyss, B. K. Tate, J. Bacsa, T. G. Gray and J. P. Sadighi, *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 12920-12923.
- [19] J. R. Herron and Z. T. Ball, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 16486-16487.
- [20] L. Dumitrescu, K. Azzouzi-Zriba, D. Bonnet-Delpon and B. Crousse, *Organic Letters* **2011**, *13*, 692-695.
- [21] N. Fukuda and T. Ikemoto, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 4629-4631.
- [22] E. Hayashi and N. Shimada, *YAKUGAKU ZASSHI* **1978**, *98*, 95-99.
- [23] a) L. Jiang, Q. Lei, X. Huang, H.-L. Cui, X. Zhou and Y.-C. Chen, *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17*, 9489-9493; b) J. B. BAUDIN, G. HAREAU, S. A. JULIA, R. LORNE and O. RUEL, *Stereochemistry of direct olefin formation from carbonyl compounds and lithiated heterocyclic sulfones*, Elsevier, Paris, FRANCE, **1993**, p.
- [24] F. Jiang, Y. Zhao and J. Hu, *Organic Chemistry Frontiers* **2014**, *1*, 625-629.
- [25] H. Lumbroso, J. Curé, T. Konakahara and K. Sato, *Journal of Molecular Structure* **1983**, *98*, 277-295.

- [26] S. Habib and D. Gueyrard, *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015, 871-875.
- [27] X. Frogneux, N. v. Wolff, P. Thuéry, G. Lefèvre and T. Cantat, *Chemistry - A European Journal* **2016**, 22, 2930-2934.
- [28] C. R. Johnson, K. Mori and A. Nakanishi, *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, 44, 2065-2067.
- [29] J. K. Crandall and C. Pradat, *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50, 1327-1329.
- [30] Z. Ates-Alagoz, N. Coleman, M. Martin, A. Wan and A. Adejare, *Chemical Biology & Drug Design* **2012**, 80, 853-861.
- [31] M. Murár, G. Addová and A. Boháč, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, 9, 173-179.
- [32] N. Taniguchi, *Synlett* **2011**, 2011, 1308-1312.

Titre : Nouvelles réactions de couplages des organosilanes pour la synthèse d'esters à partir du CO₂ et de sulfones à partir du SO₂

Mots clés : Couplage croisé, organosilane, SO₂, CO₂, catalyse homogène, catalyse organométallique, calculs théoriques.

Résumé : Les couplages croisés sont des réactions très étudiées et ont même fait l'objet d'un prix Nobel. Ces réactions consistent à coupler une espèce organométallique nucléophile avec une espèce électrophile et sont la meilleure façon de former une nouvelle liaison peu ou pas polarisée telle qu'une liaison C-C ou C-S. Cependant, leur mise en place emploie souvent des nucléophiles forts limitant ainsi leur sélectivité et leur tolérance. D'abord, les organosilanes sont des nucléophiles attrayants grâce à leur abondance, leur sélectivité, leur stabilité, leur tolérance aux groupements fonctionnels, leur faible toxicité, leur manipulation facile et leur faible coût. Toutefois, leur faible nucléophilie peut représenter un défi à surmonter lors de leur utilisation. Ensuite, pour une économie d'atome maximale, le dioxyde de

carbone (CO₂) représente la meilleure source de carbone et de fonction ester ; et le dioxyde de soufre (SO₂), la meilleure source de soufre et de fonction sulfone. Dans ce manuscrit sont relatées plusieurs nouvelles réactions de couplage des organosilanes pour la synthèse directe d'esters à partir du CO₂ et de sulfones à partir du SO₂. Une étude théorique et expérimentale a été réalisée pour permettre la mise en place de la réaction de couplage du CO₂ avec un arylsilane et un halogénure d'alcane, catalysée par un complexe de cuivre(I). Les caractères plus nucléophile et plus électrophile du SO₂ ont été exploités pour son couplage, sans catalyseur, avec des arylsilanes et des halogénures d'alcane et pour son couplage, pallado-catalysé, avec des allylsilanes et des halogénures d'aryles, communément appelé le couplage de Hiyama sulfonylant.

Title : New coupling reactions of organosilanes for the synthesis of esters from CO₂ and sulfones from SO₂

Keywords : Cross coupling reactions, organosilane, SO₂, CO₂, homogenous catalysis, organometallic catalysis, theoretical calculations.

Abstract : Cross coupling reactions are well studied reactions and their development was awarded a Nobel price. These reactions aim at coupling organometallic nucleophiles and electrophiles compounds and are the best way to form a little to none polarized bond such as C-C and C-S bond. They however make use of strong nucleophiles, decreasing their selectivity and tolerance. On one hand, among all available nucleophiles, organosilanes are very attractive because of their abundance, selectivity, stability and tolerance towards functional groups, they are also less toxic, easy to handle, and cheap. Their use though is a challenge because of their lower reactivity. On the other hand, for the sake of increasing the atom economy of a reaction, carbon

dioxide (CO₂) is the best source of carbon and ester functional group; and sulfur dioxide (SO₂) is the best source of sulfur and sulfone functional group. In this manuscript, we herein report several coupling reactions between organosilanes giving a direct access to esters from CO₂ and to sulfones from SO₂. Experimental and theoretical studies have been carried out to develop a coupling reaction between arylsilanes, CO₂ and alkyl halides catalyzed by a copper(I) complex. SO₂ being more electrophilic and more nucleophilic, is used in a catalyzed less coupling reaction with arylsilanes and alkyl halides and in a coupling reaction with allylsilanes and aryl halides catalyzed by a palladium(II) complex, known as sulfonylating Hiyama coupling.

