



Études mécanistiques de réactions impliquant des complexes de palladium

Baptiste Haddou

► To cite this version:

Baptiste Haddou. Études mécanistiques de réactions impliquant des complexes de palladium. Chimie théorique et/ou physique. Université Paris sciences et lettres, 2018. Français. NNT : 2018PSLEE020 . tel-02081295

HAL Id: tel-02081295

<https://theses.hal.science/tel-02081295>

Submitted on 27 Mar 2019

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.

THÈSE DE DOCTORAT

de l'Université de recherche Paris Sciences et Lettres
PSL Research University

Préparée à l'École Normale Supérieure

Études mécanistiques de réactions impliquant des complexes de palladium

École doctorale n°388

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE ANALYTIQUE DE PARIS CENTRE

Spécialité CHIMIE THÉORIQUE, PHYSIQUE ET ANALYTIQUE

Soutenue par **Baptiste HADDOU**
le 11 juillet 2018

Dirigée par **Laurence GRIMAUD**



COMPOSITION DU JURY :

M. Giovanni POLI
Sorbonne Université, Paris
Président du jury

Mme Gwenha BOUHADIR
Université Paul Sabatier, Toulouse
Rapporteur

M. Sami LAKHDAR
Université Caen Normandie, Caen
Rapporteur

M. Laurent EL KAÏM
ENSTA ParisTech, Palaiseau
Examineur

Mme Laurence GRIMAUD
École Normale Supérieure, Paris
Directrice de thèse

ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE – PSL UNIVERSITÉ PARIS

Études mécanistiques de réactions impliquant des complexes de palladium

Thèse de doctorat

Présentée par Baptiste HADDOU

Sous la direction de Laurence GRIMAUD

Soutenue le 11 juillet 2018

Composition du jury :

M. Giovanni POLI, Professeur (Sorbonne Université, Paris)	Président du jury
Mme Ghenwa BOUHADIR, Maître de Conférences (Université Paul Sabatier, Toulouse)	Rapporteur
M. Sami LAKHDAR, Chargé de recherche (Université Caen Normandie)	Rapporteur
M. Laurent EL KAÏM, Professeur (ENSTA ParisTech, Palaiseau)	Examineur
Mme Laurence GRIMAUD, Directrice de recherche (ENS Paris)	Directrice de thèse

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu ma directrice de thèse, Laurence GRIMAUD. Je suis conscient de la chance que j'ai eue de profiter de son encadrement, de sa confiance et de sa bienveillance, ainsi que de son accompagnement au quotidien pour la construction de mes projets scientifique et personnel.

Cette thèse s'est déroulée au sein du département de chimie de l'ENS de Paris, dans le laboratoire PASTEUR. Je remercie Anne BOUTIN et Ludovic JULLIEN de m'y avoir accueilli.

Je remercie Gwenha BOUHADIR et Sami LAKHDAR d'avoir accepté d'être rapporteurs pour cette thèse, ainsi que Giovanni POLI et Laurent EL KAÏM de participer à son évaluation.

Comme j'ai pu l'apprendre et en bénéficier au cours de mes quatre années au laboratoire, la recherche est un travail qui s'enrichit du partage et de la discussion. Dans le travail présenté ici, des collaborations avec l'équipe d'Ilaria CIOFINI et Laurent EL KAÏM ont été réalisées. Qu'ils en soient remerciés.

J'ai pu profiter de collègues particulièrement curieux et prêts à discuter de science de façon passionnée. Je remercie en particulier Luca, ainsi que Hakim, Pierre-Adrien, Indira, Na, Justine et Aude. J'ai également une pensée pour tous les stagiaires, doctorants et post-doctorants avec qui j'ai eu l'occasion d'échanger dans l'équipe d'électrochimie et de façon plus large au département durant ces quatre années.

Je remercie également Bernard GOETZ, Céline FOSSE, Claudine FLEURANT, Vincent JACTEL, ainsi que tous les personnels administratifs du département de chimie pour leur disponibilité et leur efficacité.

Ces années à l'ENS ont également été pour moi une formidable opportunité d'enseignement. Je tiens à remercier tout particulièrement Nicolas LÉVY et Anne-Sophie BERNARD de m'avoir fait confiance. L'équipe d'enseignants chimistes et physiciens de Montrouge a constitué un lieu de partage scientifique et humain qui m'a beaucoup apporté. Je remercie ici tous mes collègues, ainsi que les étudiants auprès desquels j'ai beaucoup appris.

Cette fin de thèse signe également pour moi la fin de huit années à l'ENS, dans laquelle je me suis fait de nombreux amis. Je tiens à les remercier de leur soutien et leur joie de vivre. J'ai été poussé vers la chimie par l'investissement et le partage de nombreux bénévoles au sein des Olympiades de Chimie. Beaucoup d'entre eux sont devenus des amis et je suis heureux de participer avec eux à la perpétuation de cette aventure de transmission. J'ai pour eux une pensée particulière, leurs conseils et leur franchise m'ont été précieux.

Merci à ma famille, qui m'a accompagné durant toutes mes études et m'a été d'un grand soutien pendant ces longues années parisiennes.

Mes derniers remerciements vont à Julie, pour sa présence, son aide sans faille, sa bienveillance, et tout le reste.

Abréviations

Espèces chimiques

acac⁻	Acétylacétonate
CP	Carbonate de propylène
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	Dibenzylidèneacétone
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
dmim	1,2-Diméthylimidazole
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
Fc	Ferrocène
HMPT	Hexaméthylphosphorotriamide
mim	1-Méthylimidazole
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMA	<i>N</i> -Méthylacétamide
NMP	<i>N</i> -Méthylpyrrolidinone
Py	Pyridine
TBAI	Iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsulfone (sulfolane)

Autres abréviations

(HR)MS	Spectrométrie de masse (haute résolution)
AO	Addition oxydante
BV	Orbitale la plus basse vacante
C.E.	Contre-électrode
CCM	Chromatographie sur couche mince
Conv.	Conversion
d.o.	Degré d'oxydation
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
E.T.	Électrode de travail
ECS	Électrode au calomel saturée
ER	Élimination réductrice
ET	État de transition
GC	Chromatographie en phase gaz
HO	Orbitale la plus haute occupée

HPLC	Chromatographie liquide haute performance
IR	Intermédiaire réactionnel
MW	Micro-ondes
O.M.	Orbitale moléculaire
PCM	Polarizable continuum model (Modèle de solvant continu polarisable)
Rend.	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
S_N	Substitution nucléophile
UV	Ultra-violet
équiv.	Équivalent molaire

Table des matières

Remerciements	i
Abréviations	iii
Table des matières	v
Introduction générale	1
I Études mécanistiques en catalyse organométallique	3
1 Aspects fondamentaux et appliqués de la cinétique chimique	6
1.1 Mécanisme réactionnel	6
1.2 Lois cinétiques	10
1.3 Théorie de l'état de transition	16
2 Techniques expérimentales et numériques	21
2.1 Méthodes spectroscopiques	22
2.2 Méthodes chromatographiques	26
2.3 Méthodes électroanalytiques	29
2.4 Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	36
Références	39
II Étude de l'addition oxydante sur les iodoarènes de complexes de palladium(0) possédant des ligands azotés	41
1 État de l'art	44
1.1 Études mécanistiques expérimentales de l'addition oxydante	44
1.2 Apports de la DFT dans l'étude de l'addition oxydante	55
1.3 Utilisation des hétérocycles azotés dans la catalyse au palladium	61
2 Positionnement de l'étude	66
2.1 Objet de l'étude	66
2.2 Méthodologie	68
3 Étude expérimentale	73
3.1 Influence du dérivé iodé sur le mécanisme d'addition oxydante	73
3.2 Vérification des hypothèses d'étude	82
3.3 Effets des autres espèces présentes dans le milieu réactionnel	91
3.4 Conclusions de l'étude expérimentale	97
4 Étude théorique	99
4.1 Structure du complexe $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$	100

4.2	Interaction entre $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ et un halogénoarène	104
4.3	Chemins réactionnels de l'addition oxydante	110
4.4	Conclusions de l'étude théorique	118
5	Conclusions	120
	Références	121
III Étude mécanistique de la cyclisation pallado-catalysée d'adduits de PAS-		
	SERINI	125
1	Positionnement de l'étude	127
2	Réaction de TSUJI-TROST	128
2.1	Développement de la réaction de TSUJI-TROST	128
2.2	Aspects mécanistiques	132
3	Réactions de PASSERINI et post-condensations	139
3.1	Réactions de PASSERINI et de UGI	139
3.2	Réactions de post-condensation pallado-catalysées	144
4	Développement d'une voie de synthèse d'oxazolidine-2,4-diones	149
4.1	Origine du projet	149
4.2	Champ d'application	152
4.3	Limites de la réaction	153
5	Étude mécanistique de la réaction	155
5.1	Analyse des résultats de l'optimisation	157
5.2	Compétition des deux substrats	162
5.3	Effet des paramètres physiques	168
5.4	Effet de la phosphine	170
6	Mise en évidence d'intermédiaires réactionnels	172
6.1	Réactivité de l'adduit de PASSERINI	172
6.2	Étude de la cascade cyclisation/transfert d'allyle	178
6.3	Cycle catalytique	180
7	Conclusion et perspectives	182
	Références	185
Conclusion générale		189
Partie expérimentale		191

Introduction générale

Le développement de nouvelles voies de synthèse plus respectueuses de l'environnement a conduit à un essor important de la catalyse au cours des dernières décennies. Lors de l'élaboration de molécules complexes, l'utilisation des métaux de transition dans la catalyse organométallique s'est avérée particulièrement efficace pour obtenir des squelettes organiques fonctionnalisés avec un contrôle de la chimio, régio et stéréosélectivité.

Dans ce manuscrit, deux exemples de réactions impliquant des complexes de palladium sont présentés. L'utilisation du palladium dans la catalyse organométallique a été consacrée par le prix NOBEL de SUZUKI, HECK et NEGISHI en 2010, les réactions pallado-catalysées étant utilisées dans de nombreux procédés de synthèse de molécules d'intérêt pharmacologique.^a

Classiquement, l'optimisation d'une réaction est effectuée en testant un grand nombre de conditions opératoires. Dans le cas de la catalyse organométallique, le nombre de paramètres est particulièrement grand : plusieurs substrats, pré-catalyseur, ligands, additifs, solvants, ... Une approche rationnelle de l'optimisation est alors nécessaire pour déterminer les conditions permettant d'obtenir le(s) produit(s) désiré(s) avec le meilleur rendement et la meilleure sélectivité.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse, dont les deux projets les plus aboutis sont présentés dans ce manuscrit, s'inscrivent dans cette optique. L'utilisation de techniques variées – synthèse, électrochimie, conductimétrie, RMN, DFT – permet d'obtenir des informations sur le mécanisme de réactions impliquant des complexes de palladium et par conséquent d'éclairer les choix de développement de ces réactions.

La détermination du mécanisme réactionnel, c'est-à-dire la description de toutes les étapes élémentaires ayant lieu au cours de la réaction, conduit à obtenir des informations précieuses sur les espèces-clés intervenant dans la réaction (intermédiaires réactionnels et état de transition). La combinaison d'études expérimentales et d'études théoriques, telle qu'illustrée dans le deuxième chapitre, permet de plus d'obtenir des informations à l'échelle moléculaire sur la géométrie des états de transition et sur les barrières énergétiques des différentes étapes.

^aTORBORG, C.; BELLER, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, 351, 3027–3043, DOI : 10.1002/adsc.200900587.

Le premier chapitre de ce manuscrit consiste en une présentation générale de la cinétique des réactions chimiques et de quelques spécificités de la catalyse organométallique. Les concepts introduits dans ce chapitre seront réinvestis dans les deux études constituant les chapitres suivants. Une présentation succincte des techniques utilisées au cours de la thèse (spectroscopiques, électroanalytiques, théoriques) et de leur apport dans l'étude mécanistique est également réalisée.

Dans le deuxième chapitre, l'addition oxydante sur des iodoarènes, étape fondamentale de nombreuses réactions pallado-catalysées, est étudiée dans le cas de complexes de palladium liés à des ligands azotés. La mise en évidence expérimentale d'une cinétique d'ordre 2 en palladium, inédite, a conduit à une étude approfondie de la validité d'une telle loi cinétique *via* l'influence des différents paramètres (solvant, ligand, iodoarène). Un mécanisme pour cette addition oxydante est alors proposé, puis vérifié grâce à des calculs DFT réalisés en collaboration avec l'équipe d'Ilaria CIOFINI. L'objectif de l'étude théorique est de proposer un mécanisme cohérent avec les conclusions cinétiques expérimentales, qui permet de comprendre les différences de comportement entre les iodoarènes enrichis et appauvris.

Le troisième chapitre a pour objet l'étude mécanistique d'une réaction de post-condensation pallado-catalysée d'adduits de PASSERINI développée dans le groupe de Laurent EL KAÏM. Dans cette cascade de réactions à économie d'atomes, une oxazolidine-2,4-dione est formée à partir d'un adduit de PASSERINI issu d'un aldéhyde α,β -insaturé et d'allylméthylcarbonate. L'étude de la réactivité de ces deux espèces permet de comprendre les contraintes expérimentales lors de la réalisation de la transformation. La synthèse d'intermédiaires potentiels et l'étude de leurs réactivités permet d'obtenir des informations sur le mécanisme de la réaction et d'envisager des développements futurs pour cette dernière.

Chapitre I

Études mécanistiques en catalyse organométallique

Table des matières du chapitre I

1	Aspects fondamentaux et appliqués de la cinétique chimique	6
1.1	Mécanisme réactionnel	6
1.1.1	Acte élémentaire et état de transition	6
1.1.2	Intermédiaire réactionnel et mécanisme réactionnel	7
1.1.3	Applications à la chimie organométallique	8
1.2	Lois cinétiques	10
1.2.1	Facteurs cinétiques et loi de vitesse	10
1.2.2	Approximations usuelles	11
1.2.3	Méthodes expérimentales de simplification des lois de vitesse	14
1.2.4	Analyse numérique des données obtenues	15
1.3	Théorie de l'état de transition	16
1.3.1	Principe	17
1.3.2	Hypothèses fondamentales	18
1.3.3	Grandeurs d'activation	18
1.3.4	Diagramme énergétique	19
1.3.5	Comparaison avec la loi d'ARRHÉNIUS	20
1.3.6	Limites	20
2	Techniques expérimentales et numériques	21
2.1	Méthodes spectroscopiques	22
2.1.1	Résonance magnétique nucléaire (RMN)	22
2.1.2	Spectroscopie d'absorption UV-visible	24
2.2	Méthodes chromatographiques	26
2.2.1	Chromatographie en phase gaz (GC)	26
2.2.2	Chromatographie liquide haute performance (HPLC)	28
2.3	Méthodes électroanalytiques	29
2.3.1	Conductimétrie	29
2.3.2	Voltampérométries	30
2.4	Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	36
	Références	39

Cette thèse a comme objet l'étude de mécanismes réactionnels en chimie organométallique. Ce premier chapitre vise à décrire les concepts sous-jacents à la notion de mécanisme réactionnel et les techniques utilisées dans les études mécanistiques.

La première partie de ce chapitre est consacrée à la présentation des notions fondamentales de cinétique chimique. À partir de la description des actes élémentaires, l'établissement des lois de vitesse et leur simplification sont abordées. La théorie de l'état de transition est présentée comme un modèle cinétique permettant d'expliquer les lois obtenues.

La deuxième partie de ce chapitre est consacrée à la présentation des techniques expérimentales et de modélisation utilisées pendant cette thèse. Leurs apports à l'étude mécanistique en chimie organométallique seront détaillés.

1 Aspects fondamentaux et appliqués de la cinétique chimique

1.1 Mécanisme réactionnel

1.1.1 Acte élémentaire et état de transition

On appelle **acte élémentaire** une transformation ayant effectivement lieu à l'échelle moléculaire en une seule étape.

Étant donné la faible probabilité de rencontre de plus de deux espèces différentes à l'échelle moléculaire, les modifications structurales pouvant avoir lieu sont généralement minimales :

- création d'une nouvelle liaison (addition) ;
- rupture d'une liaison (dissociation) ;
- création et rupture concertées d'une liaison (substitution) ;
- plus rarement : création et rupture concertées de plusieurs liaisons (cas des réactions péricycliques).

Une façon classique de représenter un acte élémentaire par son aspect énergétique consiste à tracer l'évolution de l'énergie potentielle du système en fonction de la coordonnée réactionnelle.^a Un tel exemple est représenté FIGURE I.1.

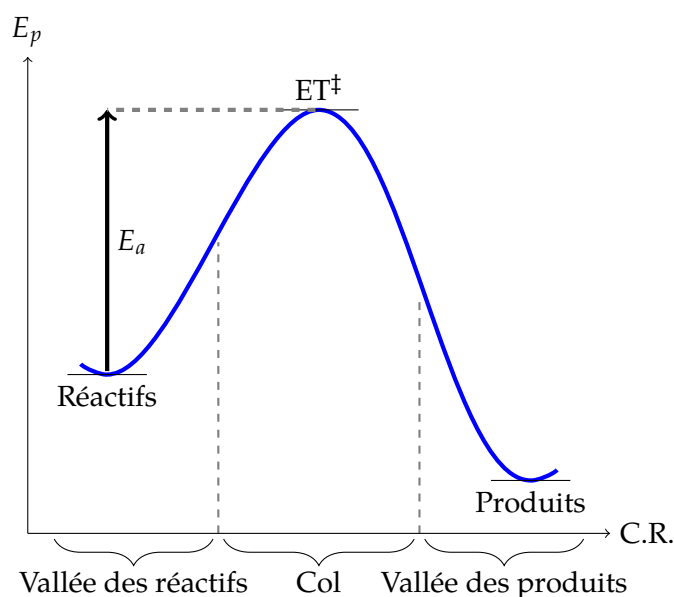


FIGURE I.1 – Diagramme d'énergie potentielle d'un acte élémentaire.

^aLa coordonnée réactionnelle est une combinaison de paramètres géométriques (longueurs de liaisons, angles, angles dièdres, ...) constituant l'abscisse curviligne sur le chemin réactionnel, qui relie la *vallée* des réactifs à celle des produits en passant par le chemin de moindre énergie.

Sur ce diagramme d'énergie potentielle apparaissent deux *vallées* correspondant aux espèces stables que sont le système des réactifs et le système des produits. Ces deux vallées sont séparées par un unique col, appelé **état de transition**.

Par nature, l'état de transition correspond à une structure instable, structure la plus haute en énergie potentielle sur le chemin réactionnel. La différence d'énergie potentielle entre le fond de la vallée des réactifs et l'état de transition est appelée **énergie d'activation**. Ce n'est qu'à la fin du XX^{ème} siècle que des informations sur la dynamique des états de transition ont pu être obtenues¹, grâce à des techniques de spectroscopie femtoseconde.^b

Cette énergie d'activation rend compte de l'énergie à fournir pour réaliser l'acte élémentaire en ce qui concerne l'énergie potentielle du système.

1.1.2 Intermédiaire réactionnel et mécanisme réactionnel

Dans la majorité des transformations étudiées, plusieurs actes élémentaires ont lieu de façon successive. Le profil d'énergie potentielle consiste alors en l'alternance de cols et de vallées, comme représenté FIGURE I.2.

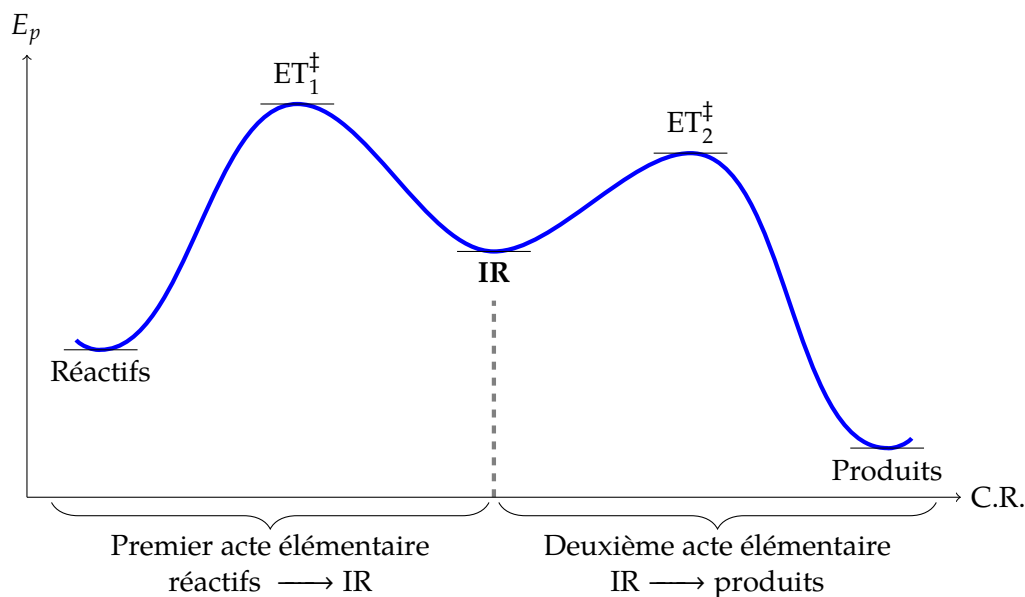


FIGURE I.2 – Diagramme d'énergie potentielle d'une transformation en deux actes élémentaires successifs.

Les vallées intermédiaires entre celles des réactifs et des produits correspondent à des espèces stables, appelées **intermédiaires réactionnels**. Comme ces intermédiaires réactionnels sont stables, il est *a priori* possible de les isoler et de les caractériser.

^bCes études ont valu le prix NOBEL à Ahmed ZEWAÏL (CalTech) en 1999.

Dans les études mécanistiques de réactions organiques ou organométalliques, l'objectif principal est l'identification des intermédiaires réactionnels. Le chapitre III de cette thèse est un exemple d'une telle étude. La connaissance exhaustive des différents intermédiaires réactionnels conduit à un mécanisme réactionnel.

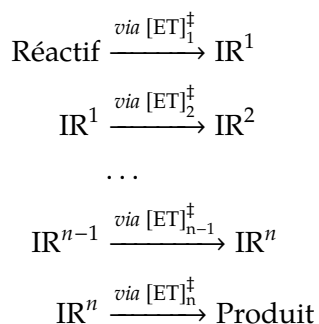


SCHÉMA I.1 – Mécanisme réactionnel par stades.

Un corollaire à la présence d'intermédiaires réactionnels successifs est l'existence de barrières d'énergie d'activation successives. Ces différentes énergies d'activation correspondant à des actes élémentaires plus ou moins « difficiles » à réaliser du point de vue microscopique (*i.e.* plus ou moins contraignants en terme d'approche des réactifs), certaines étapes pourront être plus difficilement réalisées que d'autres.

Parmi toutes les étapes du mécanisme, une étape possède la plus grande énergie d'activation. Cette étape est appelée **étape cinétiquement déterminante**.

Un deuxième objectif de l'étude mécanistique en chimie de synthèse consiste ainsi à identifier l'étape cinétiquement déterminante, qui fixe la vitesse globale de la réaction.

1.1.3 Applications à la chimie organométallique

En chimie organométallique et en particulier dans la catalyse organométallique, les actes élémentaires mettent généralement en jeu la formation ou la destruction de liaisons impliquant le centre métallique. Les actes élémentaires classiques sont décrits dans le TABLEAU I.1.

Ces actes élémentaires classiques des réactions organométalliques constituent la majorité des étapes que l'on cherche à identifier dans l'étude des mécanismes réactionnels. Parmi ces étapes, certaines font varier le nombre d'électrons à proximité du métal et certaines font varier le degré d'oxydation formel du métal. Cette propriété pourra être utilisée pour étudier la cinétique de ces étapes (voir section 2.3.2).

1. ASPECTS FONDAMENTAUX ET APPLIQUÉS DE LA CINÉTIQUE CHIMIQUE

TABLEAU I.1 – Actes élémentaires en chimie organométallique. M : métal; $\Delta(\text{d.o.})$: variation du degré d'oxydation du métal M; $\Delta(n(e^-))$: variation du nombre d'électrons dans la sphère de coordination de M.

Acte élémentaire	$\Delta(\text{d.o.})$	$\Delta(n(e^-))$
Addition d'un ligand : $M + L \longrightarrow M-L$	0	+ 2
Dissociation d'un ligand : $M-L \longrightarrow M + L$	0	- 2
Substitution d'un ligand : $M-L + L' \longrightarrow M-L' + L$	0	0
Addition oxydante : $M + R-R' \longrightarrow R-M-R'$	+ II	+ 2
Élimination réductrice : $R-M-R' \longrightarrow M + R-R'$	- II	- 2
Transmétallation : $M-R + M'-R' \longrightarrow M-R' + M'-R$	0	0
Insertion : $L-M-R \longrightarrow M-L-R$	0	- 2
Élimination : $M-L-R \longrightarrow L-M-R$	0	+ 2

Cas des transformations catalytiques

Pour une réaction catalytique, la transformation des réactifs en produits se réalise à l'aide d'un certain nombre d'étapes répétées un grand nombre de fois. Dans le bilan de la réaction n'apparaissent que les réactifs et les produits, le catalyseur n'étant pas consommé au cours de la réaction.

Cependant, le centre catalytique (un complexe de métal de transition pour la catalyse organométallique) est au centre de la réaction et intervient dans plusieurs (voire tous les) actes élémentaires de la réaction. Une façon classique de représenter un mécanisme réactionnel catalytique est présentée SCHÉMA I.2.

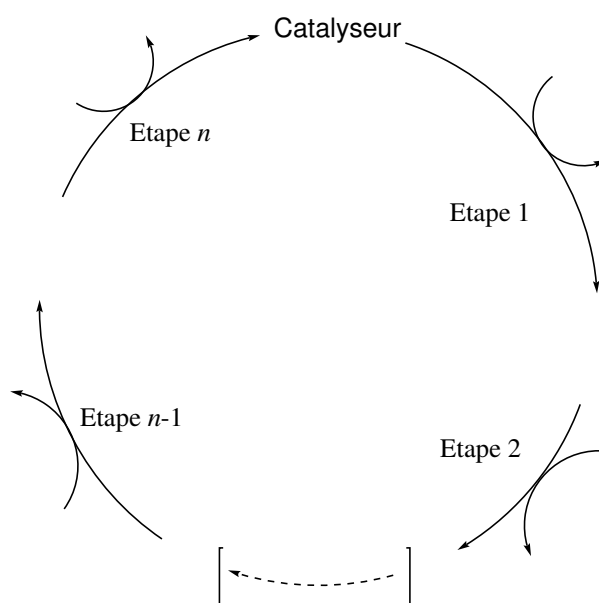


SCHÉMA I.2 – Représentation classique d'un cycle catalytique à n étapes.

Chaque étape (comprise entre 1 et n) du cycle correspond à l'un des actes élémentaires décrit TABLEAU I.1, dans lequel un réactif peut intervenir et un produit peut être formé. La représentation proposée met en avant le rôle du catalyseur et illustre bien le fait que toutes les étapes du cycle vont macroscopiquement à la même vitesse : chaque étape étant réalisée après la précédente, le cycle ne peut donc « tourner » qu'à la vitesse de l'étape cinétiquement déterminante.

L'étude mécanistique de la cinétique de ces réactions catalysées par des complexes de métaux de transition revêt alors un enjeu applicatif important : la connaissance de l'étape cinétiquement déterminante permet de réaliser une optimisation rationnelle des conditions réactionnelles afin d'obtenir la meilleure vitesse pour le cycle catalytique dans les contraintes imposées.

1.2 Lois cinétiques

1.2.1 Facteurs cinétiques et loi de vitesse

La cinétique d'une transformation chimique dépend d'un certain nombre de paramètres, appelés **facteurs cinétiques**, qui comprennent entre autres :

- la température ;
- la pression ;
- les concentrations des différentes espèces chimiques ;
- la nature du solvant ;
- l'éclairement.

L'influence des concentrations des différentes espèces sur la cinétique de la transformation chimique constitue un indice précieux dans l'établissement d'un mécanisme réactionnel.

En effet, la vitesse d'un acte élémentaire peut être reliée très simplement à la concentration des réactifs impliqués dans cet acte par la loi de VAN'T HOFF. La vitesse^c v de l'acte élémentaire $\nu_A A + \nu_B B \longrightarrow \text{Produits}$ est :

$$v = k[A]^{\nu_A}[B]^{\nu_B} \quad (\text{I.1})$$

où $[A]$ (resp. $[B]$) est la concentration molaire en A (resp. B) et k est la **constante de vitesse** de la réaction, dont l'unité peut être le $(\text{mol L}^{-1})^{1-\nu_A-\nu_B} \text{s}^{-1}$.

^cLa vitesse de réaction, notée v , doit être comprise comme la vitesse volumique de réaction, pouvant être exprimée en $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$.

Pour une réaction plus complexe faisant intervenir plusieurs actes élémentaires, l'expression de la vitesse v de la réaction en fonction des concentrations $[A_i]$ des différentes espèces est plus complexe. On dit que la réaction **admet un ordre** si la vitesse v peut s'exprimer sous la forme :

$$v = k \prod_i [A_i]^{\alpha_i} \quad (\text{I.2})$$

où α_i est l'**ordre partiel** par rapport au composé A_i .

Toutes les réactions n'admettent pas d'ordre, notamment lorsque plusieurs étapes sont compétitives. Cependant, pour les étapes assez « simples » étudiées en chimie organométallique, peu d'actes élémentaires interviennent. On se retrouve ainsi souvent (pas toujours) dans le cas de réactions admettant un ordre.

Pour ces réactions admettant un ordre, l'influence de la température T est bien modélisée expérimentalement par la loi d'ARRHÉNIUS, qui relie l'énergie d'activation E_a à la constante de vitesse k de la réaction :

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{E_a}{RT^2} \quad \text{ou sous forme intégrée :} \quad k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (\text{I.3})$$

De façon cohérente avec l'expérience, la constante de vitesse augmente avec la température. Un calcul rapide montre qu'aux alentours de la température ambiante ($\sim 300 \text{ K} = 25 \text{ }^\circ\text{C}$), la constante de vitesse est environ multipliée par 2 pour une augmentation de $10 \text{ }^\circ\text{C}$.^d

Le contrôle de la température est par conséquent crucial dans les expériences de cinétique, notamment lorsque des valeurs de constante de vitesse sont déterminées. Ce facteur cinétique est relativement facile à maîtriser en laboratoire de recherche sur des réacteurs n'excédant pas quelques centaines de millilitres, mais devient un paramètre plus complexe dans des dispositifs pilotes ou industriels.

1.2.2 Approximations usuelles

Dans le cas de réactions complexes dans lesquelles plusieurs étapes successives ont lieu, la loi de vitesse peut avoir une forme mathématique plus compliquée. Considérons par exemple le cas suivant d'une réaction en deux étapes conduisant de A à C, dont la vitesse v est définie comme la vitesse d'apparition du produit C.

$$\frac{d k(T + \Delta T)}{k(T)} = \frac{A \exp\left(-\frac{E_a}{R(T + \Delta T)}\right)}{A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)} = \exp\left(\frac{E_a}{R} \frac{\Delta T}{T(T + \Delta T)}\right)$$

Pour $T = 300 \text{ K}$, $\Delta T = 10 \text{ K}$ et $E_a = 50 \text{ kJ mol}^{-1}$ (valeur typique), on obtient $\frac{k(310 \text{ K})}{k(300 \text{ K})} = 1,9$.



La loi de vitesse de cette réaction est complexe car 4 actes élémentaires sont à considérer : $A \longrightarrow B$, $B \longrightarrow A$, $B \longrightarrow C$ et $C \longrightarrow B$. Pour la suite de cette discussion, on considèrera que l'acte élémentaire $C \longrightarrow B$ est très peu probable.

Deux cas principaux sont rencontrés :

- Les étapes $A \longrightarrow B$ et $B \longrightarrow A$ sont très rapides devant l'étape $B \longrightarrow C$. On parle alors de **pré-équilibre rapide**.

- L'étape $A \longrightarrow B$ est l'étape cinétiquement déterminante ; les étapes suivantes requièrent une énergie d'activation moindre. L'intermédiaire **B** formé difficilement est en revanche consommé facilement. On peut alors lui appliquer l'approximation des états quasi-stationnaires.

Pré-équilibre rapide

On se retrouve dans le cas du profil d'énergie potentielle suivant :

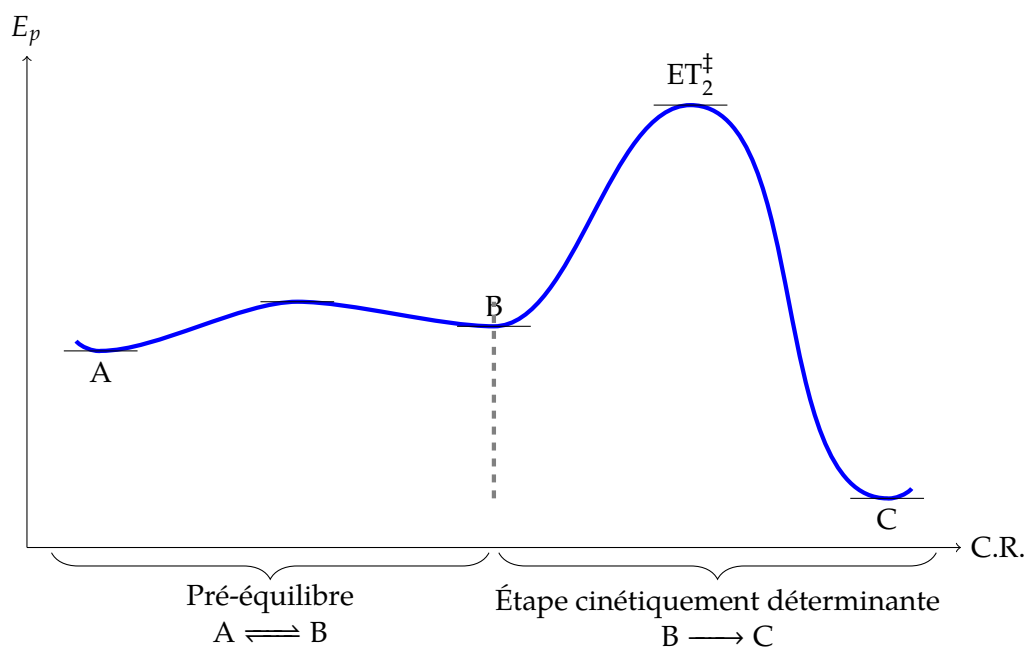


SCHÉMA I.3 – Profil réactionnel dans le cas d'un pré-équilibre rapide.

Dans ces conditions, les réactions $A \longrightarrow B$ et $B \longrightarrow A$ sont très rapides devant $B \longrightarrow C$ et on peut donc considérer que l'équilibre $A \rightleftharpoons B$ est établi à tout instant :

$$\forall t \quad k_1[A](t) \approx k_{-1}[B](t) \quad \Leftrightarrow \quad \frac{[B](t)}{[A](t)} = \frac{k_1}{k_{-1}} = K_1 \quad (\text{I.5})$$

K_1 désigne la constante de l'équilibre $A \rightleftharpoons B$, qui est reliée ainsi simplement aux constantes de vitesse k_1 et k_{-1} .

L'étape cinétiquement déterminante étant $B \longrightarrow C$, la vitesse globale v de formation du produit C est par application de la loi de VAN'T HOFF :

$$v = k_2[B](t) = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2[A](t) \quad (\text{I.6})$$

Approximation de l'état quasi-stationnaire

Dans le cas où $k_2, k_{-1} \gg k_1$, l'étape cinétiquement déterminante est la première étape. Un profil réactionnel typique est présenté SCHÉMA I.4.

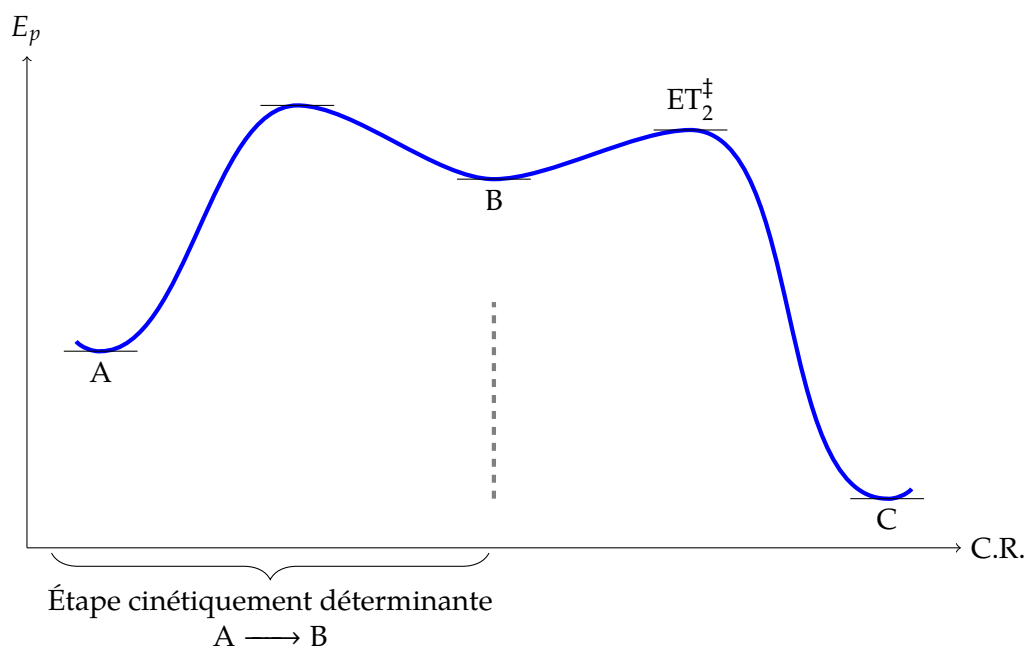


SCHÉMA I.4 – Profil réactionnel pour lequel l'approximation des états quasi-stationnaires peut être appliquée.

Comme les étapes $B \longrightarrow A$ et $B \longrightarrow C$ possèdent des énergies d'activation beaucoup plus faibles que l'étape $A \longrightarrow B$, l'intermédiaire B ne s'accumule pas dans le milieu et on atteint rapidement un état stationnaire pour B (*i.e.* la concentration en B ne varie plus avec le temps), ce qui revient à écrire :

$$\frac{d[B](t)}{dt} \approx 0 \quad \Leftrightarrow \quad k_1[A](t) - k_{-1}[B](t) - k_2[B](t) = 0 \quad (I.7)$$

$$\Leftrightarrow \quad k_1[A](t) = (k_{-1} + k_2)[B](t) \quad (I.8)$$

$$\Leftrightarrow \quad [B](t) = [A](t) \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} \quad (I.9)$$

En injectant cette expression dans la loi de vitesse de la deuxième étape, on obtient la vitesse v de formation de C :

$$v = k_2[B](t) = k_2 \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} [A](t) = \frac{k_1}{\frac{k_{-1}}{k_2} + 1} [A](t) \quad (I.10)$$

L'expression obtenue fait intervenir le rapport $\frac{k_{-1}}{k_2}$, qui permet d'estimer la facilité du processus $B \longrightarrow C$ par rapport à l'acte élémentaire retour $B \longrightarrow A$.

Dans les mécanismes réellement étudiés, les étapes successives peuvent conduire à la libération d'espèces (ligands, solvant, ...). Les lois cinétiques de chaque étape peuvent par conséquent être mathématiquement plus compliquées et faire intervenir les concentrations d'autres espèces.

L'analyse du mécanisme d'addition oxydante du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sur l'iodobenzène déterminé par FAUVARQUE² et coll. et présenté dans le chapitre II (section 1.1) est un exemple d'un mécanisme avec pré-équilibre rapide.

1.2.3 Méthodes expérimentales de simplification des lois de vitesse

On s'intéresse dans cette partie à une réaction d'équation-bilan générique :



L'étude se fait à T constant et on suppose que la réaction admet un ordre. Sa loi de vitesse peut donc s'écrire selon l'équation I.2.

On va ici présenter les deux techniques les plus classiques pour déterminer les ordres global et partiels de la réaction vis-à-vis des différentes espèces.

Utilisation des mélanges stœchiométriques : détermination d'un ordre global

Dans le cas, comme ici, où la réaction se fait uniquement dans le sens direct, on choisit de partir d'un mélange stœchiométrique de réactifs, avec une absence totale de produits.

L'expression de la loi de vitesse est alors très simplifiée et devient celle d'une réaction d'ordre $\alpha_1 + \alpha_2 + \dots = \alpha$ par rapport à l'un quelconque des réactifs.

$$v = k C [A_1]^\alpha \quad (\text{I.11})$$

où C est une constante prenant en compte les coefficients stœchiométriques des différents réactifs et les ordres partiels. Dans ces conditions, il est très facile de déterminer l'ordre global α et la constante de vitesse k de la réaction.

Dégénérescence de l'ordre : détermination d'un ordre partiel

Supposons que le mélange initial comporte un large excès des composés $A_2, A_3, A_4, \dots$ par rapport au composé A_1 .^e A_1 constitue alors le réactif limitant de la réaction.

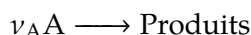
Dans ces conditions, il paraît légitime de considérer que les concentrations des espèces $A_2, A_3, A_4, \dots$ varient peu au cours du temps, et de les assimiler à leurs valeurs à l'instant initial.

L'expression de la vitesse de la réaction devient :

$$v \approx k[A_1]^{\alpha_1} ([A_2]_0^{\alpha_2} [A_3]_0^{\alpha_3} \dots) = k_{app}[A_1]^{\alpha_1}$$

On dit que l'on a effectué une **dégénérescence d'ordre** (ou dégénérescence d'OSTWALD) par rapport aux réactifs en excès. Il devient alors possible de déterminer l'ordre partiel par rapport à A_1 et la constante de vitesse apparente k_{app} .

En fait, en modifiant les conditions expérimentales, on essaie de se ramener au cas simple d'une réaction d'équation-bilan :



dont la loi de vitesse est de la forme $v = k[A]^\alpha$.

1.2.4 Analyse numérique des données obtenues

Méthode intégrale

La vitesse de la réaction $\nu_A A \longrightarrow \text{Produits}$ peut être exprimée de deux façons différentes si la réaction admet un ordre :

$$v = \frac{1}{\nu_A} \frac{d[A]}{dt} = k[A]^\alpha \quad (\text{I.12})$$

Dans la méthode intégrale, on procède de la façon suivante :

1. On fait une **hypothèse** sur la valeur de α .

^eEn pratique, on utilise un excès d'au moins 5 ou 10 équivalents.

2. L'intégration de l'équation différentielle I.12 donne accès à l'expression de $[A](t)$.
3. On confronte le modèle aux données expérimentales et on vérifie ainsi si la valeur de α proposée est correcte, par un ajustement numérique des données expérimentales.
4. Si elle l'est, on détermine k , sinon on essaie une autre valeur de α .

Cette méthode, qui peut paraître peu scientifique (on avance à tâtons), est néanmoins très pratique lorsque l'on a une bonne idée de l'ordre de la réaction. De plus, on a usuellement peu d'ordres à tester.

L'autre intérêt de cette méthode est que l'on utilise l'ensemble des données expérimentales sans avoir besoin de dériver la courbe $[A] = f(t)$, ce qui permet de garder la précision expérimentale.

Méthode différentielle

Une alternative à la méthode précédente, lorsque l'on n'a aucune idée de l'ordre de la réaction ou lorsque les tentatives ont été infructueuses, est la méthode différentielle.

Dans cette méthode, on utilise le fait que :

$$\ln v = \ln k + \alpha \ln[A]$$

Expérimentalement, on a accès à $[A](t)$, donc à v par dérivation. On peut ainsi tracer le graphe de $\ln v$ en fonction de $\ln [A]$. La pente fournit l'ordre α et l'ordonnée à l'origine la constante de vitesse k *via* un passage à l'exponentielle.

Cette méthode présente l'avantage d'être universelle pour les réactions qui admettent un ordre. L'inconvénient majeur est la nécessité de dériver la courbe $[A] = f(t)$, ce qui entraîne de plus grandes incertitudes que dans la méthode intégrale.

Ainsi, les résultats obtenus à l'aide de la méthode différentielle doivent toujours être interprétés avec retenue, en particulier la valeur de la constante de vitesse k .

1.3 Théorie de l'état de transition

En 1935, Henry EYRING, Meredith Gwynne EVANS et Michaël POLANYI proposent une théorie de la réaction chimique, fondée sur des résultats de thermodynamique statistique. Cette théorie est connue sous les noms de théorie de l'état de transition, théorie du complexe activé ou encore théorie d'EYRING.

1.3.1 Principe

On étudie le processus élémentaire : $A + B \xrightarrow{k} P$ en phase gaz, à partir duquel on imagine un scénario en deux étapes :



Un équilibre fictif s'établit entre les réactifs et une espèce appelée **complexe activé**, notée ici $(AB)^\ddagger$. Le complexe activé est une espèce fictive où les atomes possèdent le même arrangement que l'état de transition.

On peut écrire la constante de cet équilibre en phase gaz :

$$K^\ddagger = \frac{p_{(AB)^\ddagger} p^\circ}{p_A p_B} \quad (I.14)$$

En passant dans l'échelle des concentrations^f, plutôt que celle des pressions partielles :

$$K^\ddagger = \frac{p^\circ}{RT} \frac{[(AB)^\ddagger]}{[A][B]} \quad (I.15)$$

Le complexe activé donne les produits par réaction unimoléculaire :



La constante de vitesse de cette réaction unimoléculaire est $k^\ddagger = \kappa \nu$ (exprimée en s^{-1}), où ν est la fréquence de vibration imaginaire le long de la coordonnée réactionnelle^g et κ est le facteur de transmission.^h

La vitesse de la réaction correspond à la vitesse de décomposition du complexe activé pour mener au produit P :

$$v = \frac{d[P]}{dt} = \kappa \nu [(AB)^\ddagger] = \kappa \nu \cdot K^\ddagger [A][B] = k[A][B] \quad (I.17)$$

^fLa grandeur $\frac{p^\circ}{RT}$ est de la dimension d'une concentration, ce qui permet de garder une constante $K^\ddagger$ adimensionnée. Cette valeur $\frac{p^\circ}{RT}$ correspond à la concentration *standard* en phase gaz cohérente avec la pression standard p° . En phase condensée, la constante $K^\ddagger$ s'exprime plus simplement : $K^\ddagger = \frac{[(AB)^\ddagger]c^\circ}{[A][B]}$.

^gL'existence d'une unique fréquence de vibration imaginaire pour l'état de transition est un critère utilisé lors de la détermination d'états de transition par DFT (voir 2.4).

^hLe coefficient de transmission κ est un nombre sans dimension correspondant à la probabilité que le complexe activé, lors d'une vibration selon la coordonnée réactionnelle, bascule dans la vallée des produits plutôt que dans celle des réactifs.

1.3.2 Hypothèses fondamentales

La théorie de l'état de transition s'appuie sur 4 hypothèses :

- Un équilibre selon une statistique de **MAXWELL-BOLTZMANN** est établi à tout instant entre les réactifs et le complexe activé.
- Tout produit formé ne peut redonner un réactif : hypothèse de **non-recroisement** à la barrière.
- Le passage de la barrière s'effectue selon une **unique coordonnée**, qui possède une fréquence de vibration imaginaire ν .
- Le passage de la barrière se fait de manière classique : **pas d'effet tunnel**.

1.3.3 Grandeurs d'activation

La constante d'activation de la réaction globale s'écrit : $k = \kappa \nu K^\ddagger$.

À l'aide d'outils de la thermodynamique statistique, on peut exprimer $K^\ddagger$ à partir de l'enthalpie libre standard d'activation $\Delta^\ddagger G^\circ$ de la réaction associée.

Un calcul de thermodynamique statistique permet de montrer que :

$$K^\ddagger = \frac{k_B T}{h \nu} e^{-\frac{\Delta^\ddagger G^\circ}{RT}} \quad (\text{I.18})$$

En notant respectivement $\Delta^\ddagger S^\circ$ et $\Delta^\ddagger H^\circ$ l'entropie standard d'activation et l'enthalpie standard d'activation, on a :

$$\Delta^\ddagger G^\circ = \Delta^\ddagger H^\circ - T \Delta^\ddagger S^\circ \quad \Rightarrow \quad k = \frac{RT}{p^\circ} \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta^\ddagger H^\circ}{RT}} e^{\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}} \quad (\text{I.19})$$

La vitesse de réaction est alors ⁱ:

$$v = \kappa \frac{RT}{p^\circ} \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta^\ddagger H^\circ}{RT}} e^{\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}} [A][B] \quad (\text{I.20})$$

Dans cette théorie, la barrière à franchir est une **barrière d'enthalpie libre** $\Delta^\ddagger G^\circ$ (et non une barrière d'énergie potentielle). Il y a donc :

ⁱDans le cas d'une réaction en solution, on obtient : $v = \kappa \frac{1}{c^\circ} \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta^\ddagger H^\circ}{RT}} e^{\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}} [A][B]$.

- une contribution enthalpique ($\Delta^\ddagger H^\circ$), correspondant aux énergies de liaison ;
- une contribution entropique ($-T\Delta^\ddagger S^\circ$), correspondant à une organisation spatiale et statistique favorable.

1.3.4 Diagramme énergétique

Dans cette théorie, on adopte un point de vue thermodynamique, mettant en jeu des grandeurs thermodynamiques macroscopiques. Il n'est donc pas possible de tracer une évolution continue de l'énergie au niveau microscopique. On préfère plutôt utiliser des diagrammes d'enthalpie libre molaire G_m° .

Connaissant l'enthalpie libre molaire standard des réactifs, produits, du complexe activé et des éventuels intermédiaires réactionnels, on représente dans un diagramme gradué uniquement en ordonnée les différents niveaux énergétiques des espèces impliquées.

Généralement, on représente pour plus de clarté les espèces à des abscisses correspondant à leur position dans le mécanisme réactionnel. Cette position n'a en revanche pas de signification physique.

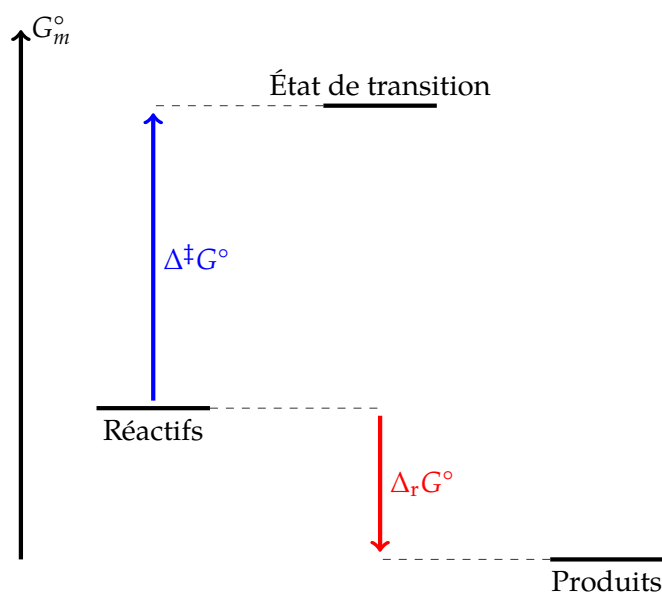


FIGURE I.3 – Diagramme en enthalpie libre molaire décrivant un acte élémentaire dans le cadre de la théorie de l'état de transition.

$\Delta_r G^\circ$ est l'enthalpie libre standard de réaction. Ici $\Delta_r G^\circ < 0$, ce qui signifie que la réaction est thermodynamiquement favorable. $\Delta^\ddagger G^\circ$ est l'enthalpie libre standard d'activation. Sa valeur permet de déterminer la cinétique de la réaction.

1.3.5 Comparaison avec la loi d'ARRHÉNIUS

Énergie d'activation

Au sens d'ARRHÉNIUS, l'énergie d'activation intervient dans :

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{E_a}{RT^2} \quad (I.21)$$

En utilisant l'expression de k trouvée dans la théorie de l'état de transition, on a :

$$E_a = \Delta^\ddagger H^\circ + 2RT \quad (I.22)$$

Comme à 298 K, $RT \approx 2,5 \text{ kJ mol}^{-1}$, on peut raisonnablement assimiler E_a à $\Delta^\ddagger H^\circ$ (de l'ordre de quelques dizaines à quelques centaines de kJ mol^{-1}).

Facteur préexponentiel

Avec la théorie de l'état de transition, on trouve :

$$A = \kappa \frac{k_B T}{h} e^{\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}} \quad (I.23)$$

On notera que A dépend de la température. Néanmoins, on le considèrera souvent constant sur un intervalle de température « faible ».

Le terme entropique $\Delta^\ddagger S^\circ$ est à l'origine de la contrainte géométrique lors de l'approche des réactifs et de la solvation. Plus l'état de transition est contraint stériquement, plus $\Delta^\ddagger S^\circ$ est négatif et par conséquent A faible.

1.3.6 Limites

La théorie de l'état de transition a apporté une approche nouvelle de la modélisation des réactions chimiques, qui prend pour la première fois en compte des effets statistiques de l'environnement des espèces réactives. Cette approche macroscopique de la dynamique réactionnelle a permis de quantifier les effets dus à l'organisation moléculaire (orientation des molécules, solvation, agitation moléculaire, ...).

Toutefois, la théorie de l'état de transition a été développée initialement pour des réactions en phase gaz et la transposition pour des réactions en solution rend difficile l'estimation du coefficient de transmission κ . La prise en compte des coefficients d'activité dans l'expression de la constante du pseudo-équilibre entre les réactifs et le complexe activé peut également être difficile.

Dans le chapitre II, traitant de l'addition oxydante du palladium(0) sur des iodoarènes, on utilisera les résultats de la théorie de l'état de transition en phase gaz.

[†]Dans le cas d'une réaction en phase condensée, on obtient : $E_a = \Delta^\ddagger H^\circ + RT$.

2 Techniques expérimentales et numériques

Les techniques utilisées dans cette thèse afin d'élucider les mécanismes réactionnels reposent sur des principes physiques variés.

Comme discuté précédemment, l'établissement de mécanismes réactionnels nécessite dans un premier temps la caractérisation des espèces formées. À cette fin, les techniques classiques de caractérisation (spectroscopies RMN et IR, spectrométrie de masse, voltammétrie cyclique, ...) sont utilisées.

Le deuxième aspect des études mécanistiques conduit à l'obtention de données cinétiques. Pour ce faire, des suivis cinétiques sont réalisés (acquisition de l'évolution de concentrations au cours du temps). Pour obtenir une information sur la concentration, il est nécessaire de connaître la loi de réponse de la technique utilisée.

Certaines des techniques présentées ici permettent d'analyser *in situ* le milieu réactionnel sans le détruire. Il s'agit principalement des techniques spectroscopiques et dans une moindre mesure de certaines techniques électrochimiques. Ces techniques peuvent par conséquent être résolues en temps et ainsi rendre relativement facile la réalisation d'un suivi cinétique.

D'autres techniques (comme les chromatographies) conduisent à une destruction de l'échantillon analysé. Ainsi, la réalisation d'un suivi cinétique grâce à ces techniques nécessite la préparation d'échantillons « manuellement » tout au long de la réaction puis leur analyse.

2.1 Méthodes spectroscopiques

2.1.1 Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Utilisation de la RMN pour l'étude de réactions organométalliques

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN), a été développée à partir de la fin des années 40 par les groupes d'Edward Mills PURCELL (université d'Harvard) et de Félix BLOCH (université de Standford)^k.

Technique devenue incontournable en chimie de synthèse pour la caractérisation des molécules organiques (RMN ^1H et ^{13}C), la RMN permet d'obtenir des informations sur l'environnement électronique de noyaux de spins non nuls. Le TABLEAU I.2 répertorie les caractéristiques de quelques noyaux fréquemment étudiés par RMN en chimie organométallique.

TABLEAU I.2 – Spin, rapport gyromagnétique et abondances naturelles de quelques noyaux étudiés par RMN.

Noyau	Spin	$\gamma / 10^7 \cdot \text{rad} \cdot \text{s}^{-1}$	Abondance naturelle
^1H	$\frac{1}{2}$	26,751	99,98 %
^2D	1	4,107	0,02 %
^{10}B	3	2.875	19,58 %
^{11}B	$\frac{3}{2}$	8.584	80,42 %
^{13}C	$\frac{1}{2}$	6,726	1,11 %
^{14}N	1	1,934	99,63 %
^{15}N	$\frac{1}{2}$	-2,712 ^l	0,37 %
^{19}F	$\frac{1}{2}$	25,166	100 %
^{31}P	$\frac{1}{2}$	10,829	100 %

Il est également possible d'effectuer de la spectroscopie de RMN avec les noyaux d'éléments métalliques (^{63}Cu , ^{103}Rh , ...). Ces expériences sont cependant assez exotiques et peu usitées pour des raisons diverses (gammes fréquentielles très larges, présence de couplages quadrupolaires, temps de relaxation très longs, sensibilité faible, ...). La présence de noyaux métalliques actifs en RMN peut toutefois être observée sur les spectres d'autres noyaux, dans des phénomènes de couplage.

^kPURCELL et BLOCH ont reçu le prix NOBEL en 1952 pour le développement des techniques liées à la résonance magnétique nucléaire.

^lLa valeur négative de γ pour le noyau de ^{15}N signifie que l'ordre des niveaux énergétiques est inversé pour ce noyau par rapport aux noyaux possédant $\gamma > 0$. Comme l'écart entre les niveaux est indépendant du signe de γ , les principes de la spectroscopie RMN s'appliquent de la même façon au noyau de ^{15}N .

Dans le chapitre III, l'influence de la phosphine sur la sélectivité de la transformation a été étudiée. Le phosphore 31 étant l'unique isotope du phosphore et possédant un spin $\frac{1}{2}$, son suivi par RMN est particulièrement facile.

Différentes informations sont obtenues :

- La stœchiométrie des complexes est obtenue par intégration des pics caractéristiques de la phosphine libre, d'un étalon interne éventuel et des pics correspondant au complexe.
- La présence de stéréoisomères peut éventuellement être mise en évidence, si ces derniers ne sont pas en équilibre rapide.^m
- Le changement dans la sphère de coordination du métal peut être repéré par un changement du déplacement chimique du phosphore.

Une autre application de la RMN hétéronucléaire consiste à utiliser un atome de fluor comme sonde. En effet, le fluor ^{19}F est un élément pour lequel la RMN est particulièrement sensible et qui est peu présent dans les structures organiques classiques. Le nombre de signaux présents dans un spectre de RMN ^{19}F est donc faible et généralement facilement interprétable.

La RMN hétéronucléaire, tout comme la RMN du proton (en solvant deutéré généralement), peut être utilisée pour réaliser des suivis cinétiques si l'échelle de temps est compatible :

- Si la réaction a lieu en quelques heures à température ambiante, on peut réaliser cette dernière dans le tube RMN et enregistrer des spectres à intervalles réguliers, en prenant garde de se placer dans des conditions où la RMN est quantitative (intervalle de temps entre les acquisitions supérieur à plusieurs T_1). L'intégration des spectres obtenus permet d'obtenir l'évolution des concentrations au cours du temps.
- Si la réaction est réalisée à haute température, on peut réaliser des prélèvements réguliers du milieu réactionnel et les analyser à température ambiante par RMN.

^mOn entend par « équilibre rapide » un équilibre ayant lieu sur une échelle de temps courte devant le temps d'acquisition du FID, typiquement de l'ordre de quelques secondes.

Limites

La RMN, par la grande diversité des noyaux observés et par l'analyse qualitative comme quantitative de l'échantillon, est un outil de premier choix dans l'étude des mécanismes réactionnels en chimie organométallique. Les quelques limites que l'on peut lui trouver sont les suivantes :

- La sensibilité de la RMN est relativement faible. L'espèce d'intérêt doit être en concentration suffisante (typiquement $> 5 \text{ mM}$) pour permettre une analyse quantitative raisonnable.
- Pour des réactions rapides (< 10 minutes à température ambiante), la résolution temporelle de la RMN n'est pas suffisante pour obtenir assez de données cinétiques.
- Enfin, si des espèces paramagnétiques sont présentes (ce qui peut être le cas avec des éléments métalliques, notamment de la première période), les spectres obtenus sont très difficilement interprétables.

2.1.2 Spectroscopie d'absorption UV-visible

Principe

La spectroscopie d'absorption UV-visible, aussi appelée spectrophotométrie, est fondée sur l'interaction entre des rayonnements électromagnétiques ayant une énergie de l'ordre de l'électronvolt et les électrons de valence des espèces chimiques présentes dans l'échantillon.

Pour ce faire, un faisceau monochromatique traverse l'analyte et l'intensité du signal transmis I_T est comparée à l'intensité incidente I_0 .

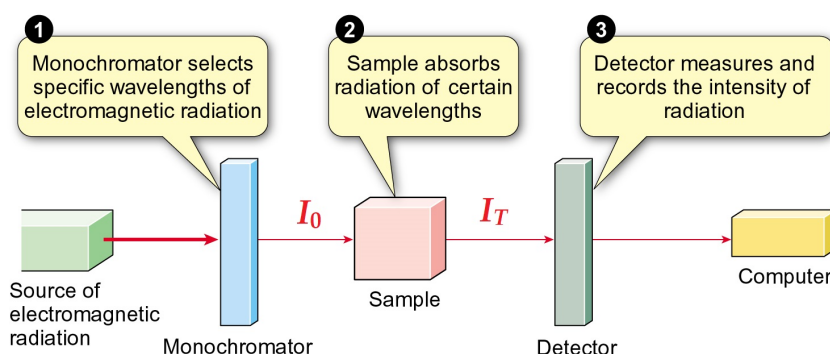


FIGURE I.4 – Principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV-visible monofaisceau. D'après BURROWS et coll.³

La grande force de la spectrophotométrie réside dans la relation simple entre l'absorbance $A(\lambda)$ et la concentration des espèces en solution :

$$A(\lambda) = \sum_i \varepsilon_i(\lambda) l c_i \quad \text{avec :} \quad A(\lambda) = -\log \frac{I_T(\lambda)}{I_0(\lambda)} \quad (\text{I.24})$$

où l est la longueur de solution traversée, c_i la concentration de l'espèce i et $\varepsilon_i(\lambda)$ le coefficient d'absorption molaire de l'espèce i à la longueur d'onde λ .

Cette relation, appelée loi de BEER-LAMBERT, permet d'obtenir facilement l'évolution des concentrations au cours du temps (*i.e.* la vitesse de réaction) à partir de la connaissance de l'absorbance au cours du temps.

Dans le cas de la chimie organométallique, il est fréquent que les complexes de métaux de transition soient colorés, ce qui se traduit par l'existence de bandes d'absorption dans le domaine du visible.

Le suivi de la concentration d'une espèce colorée se fait classiquement au maximum d'absorbance pour deux raisons :

- La plage dynamique de l'absorbance est plus importante car le coefficient d'absorption molaire est plus grand. L'imprécision sur l'absorbance sera donc moindre.
- La largeur spectrale due à la non idéalité des optiques ou à des décalages conduit à une variation plus faible d'absorbance.ⁿ

En pratique, même si une seule espèce semble être colorée (voir chapitre II, section 3.2.3), il est nécessaire de réaliser un « blanc » avec au moins le solvant et la cuve servant à réaliser les mesures ultérieures, afin de prendre en compte les phénomènes de diffusion dans le système.

Intérêts et limites

Un grand intérêt de la spectrophotométrie est sa très bonne résolution temporelle, permettant de réaliser des suivis cinétiques de réactions ayant lieu à une échelle sub-seconde jusqu'à plusieurs heures. En pratique, c'est le temps de mélange qui devient limitant dans les dispositifs utilisés pour cette thèse.

Les mesures cinétiques présentées dans le chapitre II ont été réalisées *in situ*, sous argon, à l'aide d'une fibre optique reliée au spectrophotomètre lui-même. Ainsi, les conditions de mesure sont très proches de celles de la réaction.

Enfin, la sensibilité de la technique permet de travailler sur des plages de concentrations en espèce colorée assez larges, dans la limite de validité de la loi de BEER-LAMBERT.^o

ⁿ $\frac{dA}{d\lambda} = 0$ au maximum d'absorbance. Une variation de λ conduit donc à une très faible variation de A .

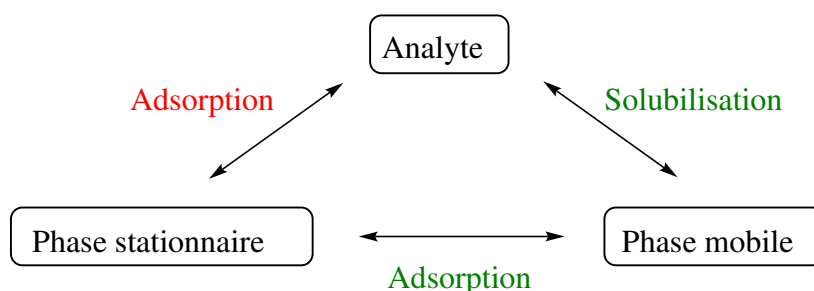
Si le milieu ne peut pas être dilué ou concentré, il est possible de jouer sur la longueur l de solution traversée.

Le défaut majeur de la spectrophotométrie est la faible sélectivité de la technique. En effet, deux espèces ayant des spectres d'absorption proches vont avoir des réponses similaires et il ne sera par conséquent pas facile de suivre la cinétique de la réaction par ce biais.

De plus, cette technique n'est utile que sur une gamme de composés relativement réduite, devant posséder un spectre d'absorption significativement différent de celui des autres espèces en solution.

2.2 Méthodes chromatographiques

Les méthodes chromatographiques constituent une classe de techniques d'analyse particulièrement utile en chimie de synthèse. Les principes sous-jacents à ces techniques mettent en jeu des interactions intermoléculaires entre une phase stationnaire, une phase mobile et les espèces analysées.



SCHEMA I.5 – Interactions dans les méthodes chromatographiques d'adsorption (chromatographie sur couche mince ou sur colonne de silice ou d'alumine). Les phénomènes en vert participent à l'entraînement de l'analyte, celui en rouge à sa rétention.

Les différentes techniques de chromatographies se distinguent par la nature physique des phases stationnaire et mobile, ainsi que la polarité relative des phases.

2.2.1 Chromatographie en phase gaz (GC)

Principe

La chromatographie en phase gaz implique une phase stationnaire qui est un pseudo-liquide greffé sur de la silice recouvrant l'intérieur d'une colonne capillaire.

En pratique, l'échantillon à analyser est dilué en solvant organique de façon à obtenir une solution ayant une concentration de l'ordre du mg mL^{-1} . Un volume de

^oLa loi de BEER-LAMBERT est valide pour des solutions suffisamment diluées, dans lesquelles il n'existe pas de phénomène coopératif (formation de dimères, de clusters, . . .) entre les espèces absorbantes. Pour des solutions de concentration importante ($c \gtrsim 10^{-2}$ M), la linéarité n'est plus garantie et il est nécessaire de réaliser une courbe d'étalonnage.

l'ordre du μL de cette solution est introduit dans l'injecteur de l'appareil, est vaporisé à haute température (typiquement 200-250 °C), puis un flux de gaz vecteur l'entraîne dans la colonne.

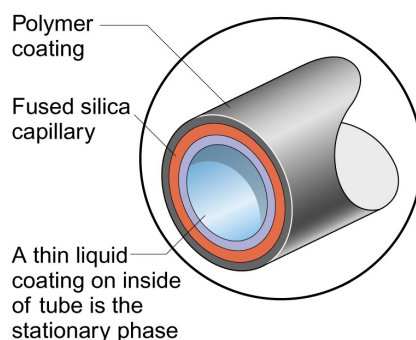


FIGURE I.5 – Coupe d'une colonne capillaire. D'après BURROWS et coll.³

Le principe de séparation est ici l'équilibre de partage de l'espèce analysée entre la phase gaz mobile et la phase stationnaire. Afin de séparer puis détecter les différentes espèces de l'échantillon, la température du four contenant la colonne peut être modifiée au cours de l'analyse.^P Les espèces arrivées en bout de colonne entrent ensuite dans le détecteur.

L'appareil utilisé pour les études de cette thèse possède un détecteur à ionisation de flamme, dont le principe est de brûler le mélange arrivé en sortie de colonne et de détecter la présence d'ions, dus à la combustion des espèces organiques. On obtient ainsi le chromatogramme, représentant la quantité d'ions détectés en fonction du temps.

Utilisation et limites

La très faible quantité d'analyte nécessaire à l'analyse par GC rend cette technique particulièrement séduisante pour le suivi de réaction à petite échelle. En effectuant la dilution du milieu réactionnel, on bloque également la réaction par forte dilution, ce qui laisse le temps à chaque analyse (d'une durée de quelques minutes) d'avoir lieu.

L'universalité de la méthode pour un grand nombre de composés organiques et l'absence de consommables (le gaz vecteur utilisé ici est du dihydrogène, généré par électrolyse de l'eau) rend cette technique assez verte.

Un dernier intérêt par rapport à la chromatographie sur couche mince est le caractère quantitatif de la GC. En effet, pour un analyte donné, l'aire obtenue sous

^PUne méthode classique d'analyse consiste à réaliser une rampe de température depuis 80 °C (température à laquelle vont éluer les solvants et molécules volatiles) jusqu'à 200-250 °C en une dizaine de minutes de façon à analyser les différentes espèces de l'échantillon.

le pic du chromatogramme correspondant est proportionnelle à la quantité de cet analyte introduit dans la colonne. En introduisant un étalon interne et en réalisant une courbe d'étalonnage, il est donc possible d'avoir accès à la concentration en espèce d'intérêt dans le milieu réactionnel analysé.

Les limites de la GC sont les suivantes :

- Étant donné que l'on doit réaliser manuellement un prélèvement dans le milieu réactionnel, la résolution temporelle d'un suivi par GC n'est pas inférieure à quelques dizaines de secondes. Cela pose un problème pour le suivi des premiers instants de la réaction.
- La gamme de température utilisée permet de séparer des produits n'ayant pas une masse molaire trop importante (inférieure à 300 g mol^{-1} en pratique). Cela limite l'utilisation de la GC au suivi des concentrations des réactifs et produits organiques. De plus, la vaporisation dans l'injecteur ne permet que difficilement de vaporiser des complexes organométalliques.
- La GC ne permet pas d'avoir d'information sur la structure du produit (à la différence de la RMN). Il est donc nécessaire de disposer d'un échantillon de référence ou d'une méthode de couplage de type GC-MS pour pouvoir attribuer les pics aux espèces.

2.2.2 Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide haute performance (HPLC) fonctionne sur un principe similaire à la GC. La différence est l'utilisation d'un éluant liquide à la place d'un gaz vecteur. Le gradient de température est remplacé par un gradient de composition de l'éluant.

La HPLC nécessite des quantités plus importantes que la GC (typiquement quelques dizaines de μL d'une solution de l'ordre du mg mL^{-1}). La méthode de détection est également différente, les espèces analysées étant en solution. On peut utiliser des détecteurs optiques (absorption UV-visible ou fluorescence) ou la spectrométrie de masse.

L'un des avantages de la HPLC par rapport à la GC est la grande variabilité que l'on peut apporter à la nature de la colonne de séparation. Dans le chapitre III, une colonne chirale a été utilisée afin de déterminer un excès énantiomérique.⁹

⁹Les colonnes chirales sont réalisées en greffant sur la surface interne de la colonne un polymère chirale, possédant des sucres ou des acides aminés issus du fonds commun chirale.

2.3 Méthodes électroanalytiques

2.3.1 Conductimétrie

Principe

La conductimétrie est une technique électroanalytique non spécifique et non destructive qui permet d'avoir accès à la conductivité d'une solution grâce à la mesure des propriétés électriques d'une petite tranche de solution comprise entre 2 (ou plus) électrodes d'une sonde, appelée cellule conductimétrique.

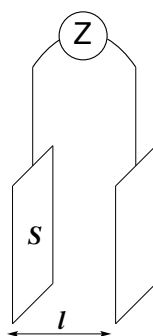


SCHÉMA I.6 – Schéma simplifié d'une cellule conductimétrique. Deux électrodes de surface S et distantes de l sont reliées à un impédancemètre.

De l'impédance de la solution mesurée à une fréquence de l'ordre du kHz est récupérée la partie due à la conductance de solution. Cette conductance de solution est le produit de deux contributions :

- la constante de cellule, qui prend en compte les paramètres géométriques propres au capteur conductimétrique, proportionnelle au rapport $\frac{S}{l}$ (voir SCHÉMA I.6) ;
- la conductivité de la solution, qui prend en compte la composition de la solution.

Un étalonnage à l'aide d'une solution de concentration connue^r permet d'obtenir la conductivité σ de la solution.

De façon analogue à la spectrophotométrie, la force de la conductimétrie réside dans l'existence d'une relation simple entre la concentration c_i des espèces ioniques i et la conductivité σ :

$$\sigma = \sum_i c_i \lambda_{m,i} \quad (\text{I.25})$$

où $\lambda_{m,i}$ est la conductivité molaire ionique associée à l'ion i en solution.^s

^rClassiquement une solution aqueuse molaire, décimolaire ou centimolaire de KCl.

^sEn toute rigueur, $\lambda_{m,i}$ dépend de la concentration de l'ion i et des autres espèces présentes. La dépendance en c_i peut être modélisée par la loi de KOHLRAUSCH : $\lambda_{m,i} = \lambda_{m,i}^0 - K\sqrt{c_i}$, avec $\lambda_{m,i}^0$ la

Utilisation et limites

La conductimétrie peut s'avérer utile pour réaliser le suivi cinétique de réactions dans lesquelles la concentration en ions évolue, ce qui est le cas de l'addition oxydante étudiée au chapitre II. La relation affine entre la conductivité et les concentrations en ions permet d'obtenir l'évolution des concentrations au cours du temps en fonction de la conductivité initiale, de la conductivité courante et de la conductivité aux temps infinis (qui peut être ajustée numériquement).^t

La conductimétrie est une technique relativement bien résolue en temps (de l'ordre de quelques millisecondes), aussi ce sont les outils d'acquisition et le temps de mélange qui deviennent limitants pour obtenir suffisamment de données aux temps courts.

Étant donné qu'une seule grandeur – la conductivité σ – est enregistrée, la conductimétrie n'est pas une technique de caractérisation. Elle ne permet donc pas d'obtenir d'informations (au-delà du caractère ionique) sur les espèces en solution.

De plus, la conductimétrie est particulièrement sensible aux variations de température, ce qui peut être problématique dans le cas de réactions fortement exo- ou endothermiques.

La nature du solvant peut également être une limite : les solvants peu dissociants conduisent à une conductivité très faible qui peut atteindre les limites de détection de l'appareil. Dans les expériences réalisées, une cellule conductimétrique ayant une faible distance l (voir SCHÉMA I.6) et une grande surface S a été utilisée, de façon à augmenter la constante de cellule et par conséquent la sensibilité.

2.3.2 Voltampérométries

La catalyse organométallique fait intervenir un grand nombre de complexes de métaux de transition. Ces derniers sont souvent impliqués dans des couples d'oxydoréduction, qui peuvent être mis en évidence par des expériences d'électrochimie.

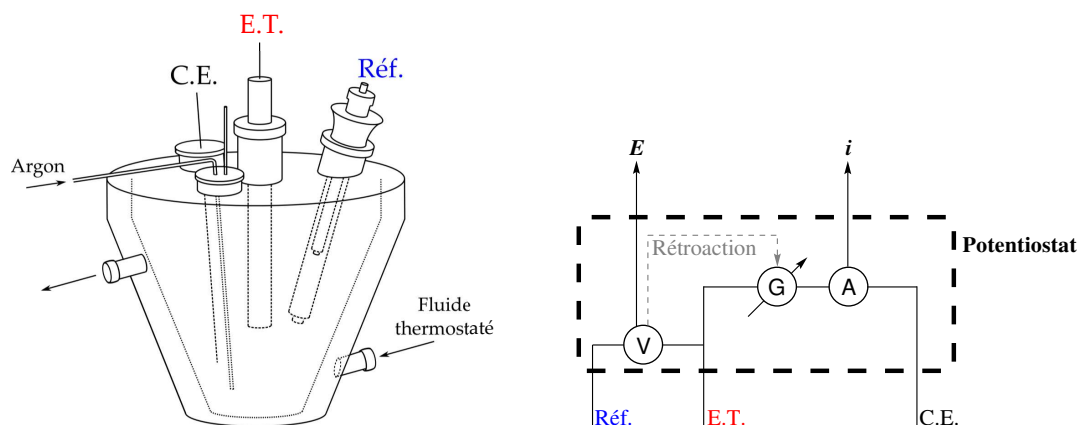
Principe

La voltampérométrie, ou voltammétrie, consiste à mesurer le courant circulant dans un système électrochimique en fonction du potentiel qui lui est appliqué.

Un montage classique utilisé pour de telles expériences est présenté SCHÉMA I.7.

conductivité molaire à dilution infinie. Par simplification, on considèrera que la conductivité molaire varie peu sur l'échelle de concentration utilisée et que σ dépend de façon affine en la concentration de chacune des espèces ioniques.

^tPour ce type d'expérience, l'étalonnage de la cellule conductimétrique n'est donc pas nécessaire.



SCHEMA I.7 – Montage classique de voltammétrie. À gauche : dispositif expérimental. À droite : fonctionnement simplifié du potentiostat.

L'électrode de travail est un disque d'un matériau conducteur (or, platine, carbone vitreux, ...) permettant le transfert d'électrons quel que soit le potentiel appliqué. L'état de surface de cette électrode est contrôlé par un polissage régulier sur des draps de polissage abrasifs de faible granulométrie (de l'ordre du μm).

L'électrode de référence, qui permet la mesure de la différence de potentiel avec l'électrode de travail, est classiquement une électrode de deuxième espèce comme l'électrode au calomel saturé (ECS, utilisée dans cette thèse) ou l'électrode Ag/AgCl . Afin d'éviter les interférences entre le milieu analysé et l'électrode de référence, cette dernière est placée dans une allonge remplie de la solution électrolytique et le contact électrique est assuré par un verre fritté.^u

Une contre-électrode est utilisée pour fermer le circuit électrique et s'assurer qu'aucun courant ne circule dans l'électrode de référence, ce qui la polariserait (modification du potentiel) et pourrait la détériorer. La contre-électrode est de grande surface par rapport à l'électrode de travail (ce qui permet d'éviter au potentiostat d'avoir à délivrer une tension trop grande) et est composée d'un conducteur inerte (or ou platine généralement).

Les expériences de voltammétrie sont réalisées en solution, dans un solvant permettant la solubilisation d'espèces ioniques (eau, DMF, acétonitrile, ...). Le solvant doit également être inerte d'un point de vue électrochimique sur une plage de potentiels suffisante pour permettre d'étudier les espèces d'intérêt. La conduction en solution est assurée par un électrolyte support, *i.e.* un sel dissocié présent en grande concentration. En solvant organique, on utilise classiquement des ammoniums quaternaires avec un anion peu coordonnant, comme le tétrafluoroborate de tétrabutylammonium. Le

^uCe type de dispositif permet d'éviter le passage d'ions chlorure présents en grande concentration dans l'électrode de référence vers le milieu analysé. Cependant, des différences de potentiels de jonction sont introduites, ce qui peut conduire à des décalages dans l'estimation des potentiels par rapport à d'autres dispositifs expérimentaux.

SCHÉMA I.8 répertorie les domaines d'électroactivités de couples solvant/électrolyte support.

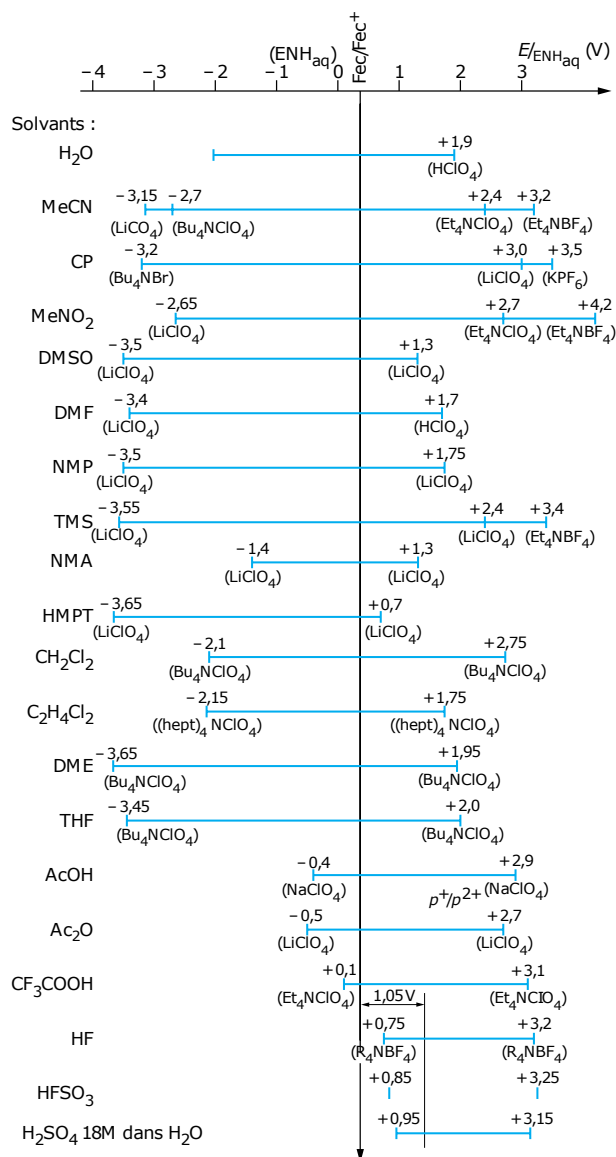


SCHÉMA I.8 – Domaine d'électroactivité à l'électrode de platine dans quelques couples solvant/électrolyte support.^v D'après TRÉMILLON et DURAND.⁴

Dans les expériences réalisées, l'espèce d'intérêt est introduite à une concentration de l'ordre de quelques mM. Le sel de fond est en revanche utilisé à une concentration bien supérieure (typiquement 0,3 M), ce qui permet de s'assurer d'une part que le milieu est suffisamment conducteur et d'autre part que c'est le sel de fond qui assure le passage du courant par migration (et non les espèces analysées).

^vTempérature : 25 °C. Le couple ferrocénium/ferrocène est pris comme référence à 0,40 V pour tous les solvants, sauf les trois derniers pour lesquels le couple du pérylène est utilisé. CP : Carbonate de Propylène; DMSO : Diméthylsulfoxyde; DMF : *N,N*-Diméthylformamide; NMP : *N*-Méthylpyrrolidone; TMS : Tétraméthylènesulfone (Sulfolane); NMA : *N*-Méthylacétamide; HMPT : Hexaméthylphosphorotriamide; DME : 1,2-Diméthoxyéthane; THF : Tétrahydrofurane.

L'utilisation d'un milieu fortement conducteur est nécessaire pour éviter la déformation des voltammogrammes (courbes $i - E$) due à la chute ohmique (facteur Ri dû à la résistance R de la solution). Il est également possible de réaliser une compensation de chute ohmique à l'aide d'un module à résistance positive.

On distingue deux grandes classes de voltammétries :

- Les voltammétries *stationnaires*, pour lesquelles l'épaisseur de la couche de diffusion est fixée tout au long de l'expérience. Elles peuvent être réalisées au moyen d'une électrode tournante (dont la convection forcée renouvelle la solution à proximité de l'électrode) ou d'ultramicroélectrodes (pour lesquelles le régime diffusif hémisphérique permet un flux constant d'espèces à l'électrode). Ces techniques stationnaires conduisent à des voltammogrammes de type sigmoïdal. Afin de s'assurer que le régime demeure bien stationnaire, on utilise des vitesses de balayage de l'ordre de 10 mV s^{-1} .
- Les voltammétries *non-stationnaires*, dont la voltammétrie cyclique est l'une des techniques les plus populaires, pour lesquelles l'épaisseur de la couche de diffusion varie dans le temps. Ces techniques permettent d'obtenir des informations sur les espèces générées à l'électrode au cours de l'expérience, car ces dernières restent en quantité importante à proximité de l'électrode.

Une expérience modèle de voltammétrie cyclique est présentée FIGURE I.6. Dans l'expérience présentée, une rampe cyclique de potentiel est appliquée au cours du temps, à une vitesse contrôlée v , appelée vitesse de balayage. L'intensité du courant circulant dans l'électrode de travail est alors mesurée au cours du temps. Comme le potentiel et le temps sont reliés de façon affine, on accède très simplement à la courbe $i = f(E)$, appelée voltammogramme.

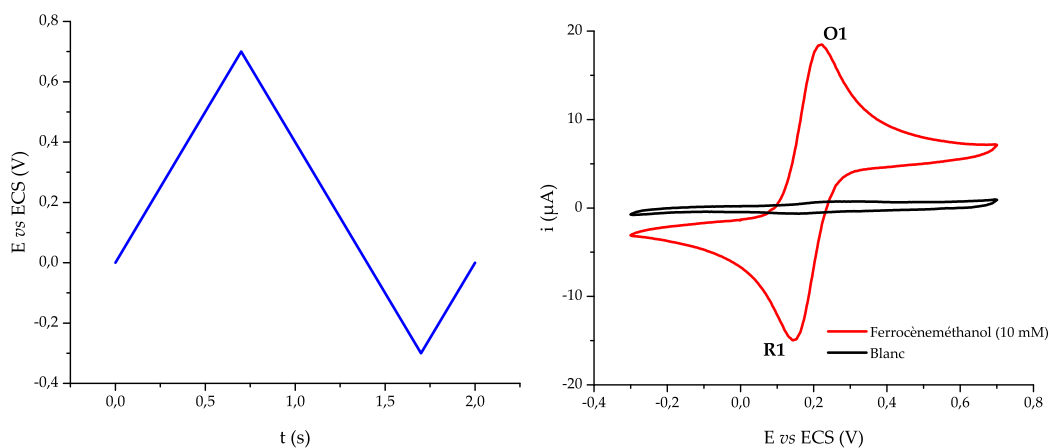


FIGURE I.6 – À gauche : rampe de potentiel utilisée, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. À droite : Voltammogramme d'une solution aqueuse de NaCl (0,3 M) en l'absence (—) ou en la présence (—) de 10 mM de ferrocène-méthanol.^w

Pour obtenir le voltammogramme de la FIGURE I.6, un « blanc » contenant uniquement la solution électrolytique (NaCl à 0,3 M dans l'eau) a été d'abord réalisé. La courbe en noir obtenue montre la présence d'un courant non nul. Ce courant, dû aux propriétés électriques de la solution (charge de la double couche à proximité de l'électrode), est appelé *courant capacitif*. D'une intensité proportionnelle à la vitesse de balayage v , ce courant capacitif limite l'utilisation de la voltammétrie cyclique à des vitesses de balayage inférieures à quelques milliers de Vs^{-1} dans les solvants classiques.

Le voltammogramme (en rouge) obtenu pour la solution contenant le ferrocène-méthanol fait apparaître la forme classique d'un voltammogramme réversible d'un couple rapide :

- Le voltammogramme est dit *réversible* car l'ion ferrocénium formé ne subit pas de transformation supplémentaire en solution (réaction chimique, deuxième oxydation, ...). Cela se traduit par la présence d'une vague retour (notée **R1**) d'une intensité similaire à la vague aller **O1**.
- Le couple est dit *rapide* car le transfert électronique de l'électrode à la molécule n'est pas le phénomène limitant la cinétique de la réaction électrochimique. Cela se traduit par l'écart faible entre les potentiels de pic aller et retour.^x

Utilisation et limites

Dans les réactions catalytiques mettant en jeu du palladium, certaines étapes (addition oxydante et élimination réductrice) font intervenir un changement de degré d'oxydation du palladium.

La voltammétrie cyclique est dans ce cas-là un outil performant pour étudier l'influence des différentes espèces sur le centre métallique, dont les modifications structurales se traduisent par une évolution du voltammogramme :

- L'oxydation de Pd^0 en Pd^{II} se manifeste par la disparition de la vague d'oxydation du Pd^0 au profit d'une vague de réduction du Pd^{II} .
- L'entrée de bons ligands dans la sphère de coordination se traduit par une meilleure définition des vagues d'oxydation ou de réduction. Si la vague d'oxydation du palladium(0) se déplace vers des potentiels plus négatifs, le palladium(0) est alors plus facilement oxydable donc plus réactif dans le cas d'une addition oxydante.

^wLe ferrocène-méthanol est préféré au ferrocène en raison de sa plus grande solubilité dans l'eau. E.T. : disque d'or $\varnothing = 0,5 \text{ mm}$; C.E. : fil de platine ; Réf : ECS ; $T = 25^\circ\text{C}$.

^xPour un couple rapide impliquant le transfert de n électrons, l'écart entre les pics attendus est $\frac{59,2 \text{ mV}}{n}$ à 25°C . L'écart obtenu expérimentalement est un peu plus grand, probablement à cause de l'absence de compensation de la chute ohmique et/ou de la non-idéalité de la surface de l'électrode.

• D'un point de vue quantitatif, les intensités mesurées peuvent permettre de déterminer le nombre de ligands dans la sphère de coordination et de calculer des constantes d'association. Pour un couple réversible rapide (tel que le ferrocène-méthanol présenté FIGURE I.6), le courant faradique maximum (au pic **O1**) s'exprime grâce à la relation de RANDLES-SEVČIK :

$$i_{pic} \approx 0,4463nFS\sqrt{\frac{nFvD}{RT}} \quad (I.26)$$

où n est le nombre d'électrons échangés, F la constante de FARADAY, S la surface de l'électrode, c la concentration de l'espèce électroactive et D son coefficient de diffusion. On notera en particulier la proportionnalité de ce courant faradique à la concentration de l'espèce analysée.

Muni d'informations sur le comportement électrochimique du système grâce à la voltammétrie cyclique, il est ensuite possible de réaliser des suivis cinétiques par électrochimie. Une technique classiquement utilisée est la chronoampérométrie (mesure du courant au cours du temps) réalisée à un potentiel caractéristique de l'espèce dont on cherche à faire le suivi (voir chapitre II, FIGURE II.1).

L'une des limitations de la chronoampérométrie utilisée dans ces conditions est que l'électrode reste polarisée pendant une grande durée, ce qui peut conduire à une dégradation de son état de surface.

Une alternative, cependant moins bien résolue temporellement, consiste à enregistrer des voltammogrammes cycliques à des instants réguliers et analyser l'évolution du courant de pic caractéristique de l'espèce d'intérêt au cours du temps.

L'inconvénient majeur de ces techniques électrochimiques est la nécessité de se placer dans des conditions assez différentes des conditions réactionnelles classiques. Il peut être nécessaire de modifier le solvant et une grande quantité d'électrolyte support est ajouté, ce qui peut moduler la réactivité des espèces. La gamme de concentrations pouvant être étudiée est également assez restreinte (0,5 à 20 mM), mais correspond plutôt bien aux concentrations des catalyseurs dans les réactions catalytiques.

2.4 Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

Afin d'apporter un éclairage à l'échelle moléculaire sur les hypothèses effectuées à partir de résultats expérimentaux, il a été choisi dans le chapitre II d'étudier les systèmes à l'aide d'une technique de calcul quantique : la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).

Principes

La DFT, méthode populaire en calcul quantique, est fondée sur les théorèmes de HOHENBERG et KOHN, qui apportent les conclusions suivantes :

1. Il existe une fonctionnelle^y, unique et universelle, de la densité électronique à l'état fondamental $\rho(\vec{r})$ permettant de calculer l'énergie totale E d'un système moléculaire : $E = E[\rho_0(\vec{r})]$;
2. L'énergie du système à l'état fondamental, pour un potentiel et un nombre d'électrons donnés, est la valeur minimale de cette fonctionnelle, la densité électronique étant alors égale à la densité électronique à l'état fondamental $\rho_0(\vec{r})$.

Combinés ensemble, ces théorèmes proposent une alternative aux méthodes *ab initio* (HARTREE-FOCK, post-HARTREE-FOCK, multi-références), en permettant de déterminer la structure la plus stable d'un système en estimant de façon plus simple l'énergie d'interaction entre les électrons.^z

Toute la difficulté (et la cruauté) de cette théorie est que l'expression de la fonctionnelle n'est pas connue. Il est donc nécessaire d'utiliser des fonctionnelles approchées pour calculer l'énergie à partir d'une structure donnée, ce qui conduit à des erreurs dans l'évaluation de l'énergie du système et par conséquent sur les structures obtenues.

Mise en œuvre pratique

Comme pour toutes les méthodes de calcul quantique, la durée de calcul est un paramètre que l'on souhaite minimiser. Les algorithmes de résolution des équations de la DFT sont particulièrement peu gourmands en ressources de calcul (en comparaison des méthodes post-HARTREE-FOCK), ce qui a participé à la popularisation de la DFT pour la modélisation de systèmes complexes comme ceux étudiés dans le chapitre II.

Le choix de la fonctionnelle est un compromis à réaliser entre la précision du calcul, les grandeurs recherchées et la durée d'optimisation. Certaines fonctionnelles développées sont *universelles* (pas de paramètre ajustable) et permettent de décrire tous

^yLe terme *fonctionnelle* indique que l'énergie est une fonction d'une grandeur (la densité électronique), elle-même fonction de la coordonnée d'espace $\vec{r}$.

^zEn effet, seule la connaissance de la densité électronique étant nécessaire à la détermination du potentiel d'interaction, il n'est pas nécessaire d'obtenir une expression exacte de la fonction d'onde décrivant le système.

les systèmes. Pour des applications spécifiques, on peut leur préférer des fonctionnelles paramétrisables (mais non-universelles) qui donnent de meilleurs résultats.

Enfin, les bases décrivant les orbitales des atomes, qui permettent de modéliser la densité électronique du système, peuvent être plus ou moins étendues.^{aa} Pour les atomes légers (trois premières périodes de la classification), les orbitales correspondant à tous les électrons sont décrites.^{ab} Dans les atomes plus lourds, seuls les électrons de valence sont décrits par des bases d'orbitales, les électrons de cœur étant modélisés par un pseudo-potentiel (cette technique permet d'économiser du temps de calcul en simplifiant la description des électrons internes peu affectés par la présence d'autres atomes).

Afin d'optimiser la durée nécessaire au calcul et surtout de trouver la bonne structure, la structure initiale à optimiser (dessinée « à la main ») est choisie la plus proche possible de celle recherchée (atomes positionnés avec des distances et des angles raisonnables).

Effet de solvant

Pour prendre en compte les effets de solvant, la méthode utilisée dans le chapitre II a consisté en l'application d'un modèle continu polarisable (PCM : Polarizable Continuum Model). Cette méthode revient à prendre en compte les interactions électrostatiques, de dispersion et de cavitation dues au solvant (modélisé par son moment dipolaire), autour d'un volume défini par les sphères de VAN DER WAALS des atomes de la structure optimisée.

Ce modèle, peu coûteux en temps de calcul, permet une première prise en compte des effets non-spécifiques du solvant. Pour une description plus fine (liaisons hydrogène, coordination du métal, . . .), il est nécessaire de décrire explicitement les atomes d'une ou plusieurs molécules de solvant, ce qui rend le calcul plus long. L'évaluation de l'entropie est faussée par l'absence de description de molécules de solvant.

^{aa}En toute rigueur, il faudrait une base infinie d'orbitales sur un atome pour rendre compte parfaitement de sa densité électronique. Comme cela n'est pas possible numériquement, un compromis est trouvé pour assurer un niveau de précision satisfaisant.

^{ab}Les fonctions mathématiques utilisées pour décrire les orbitales permettent de reproduire la densité électronique proche du noyau, celle à grande distance (fonctions diffuses) et la polarisabilité du nuage (fonctions de polarisation). Il est important d'utiliser des bases cohérentes pour les différents atomes (niveaux de description comparables).

Résultats obtenus

Dans l'étude présentée chapitre II, deux types de structures ont été optimisés :

- des intermédiaires réactionnels, correspondant à des minima locaux d'énergie;^{ac}
- des états de transition, correspondant aux structures d'énergie minimale reliant les intermédiaires réactionnels.^{ad}

Pour chacune de ces structures, l'enthalpie standard de formation (à partir des atomes séparés dans le vide) est calculée. L'enthalpie libre standard (ou potentiel standard) est ensuite déterminée grâce à une estimation de l'entropie des structures. Pour ce faire, des calculs de thermodynamique statistique moyennant des hypothèses assez classiques (rotateur rigide et oscillateur harmonique) ont été menés. Cette estimation de l'entropie est rendue particulièrement difficile, d'autant que le solvant entourant la structure calculée n'est pas décrit explicitement. Il faut donc interpréter avec beaucoup de prudence les enthalpies libres obtenues.

De façon générale, il est souvent plus pertinent de comparer des grandeurs de réaction ou d'activation associées à des étapes similaires. Les erreurs introduites sur un calcul peuvent ainsi être compensées car présentes de façon systématique sur l'ensemble des structures calculées.

Des orbitales moléculaires, appelées orbitales KOHN-SHAM, peuvent également être calculées. Leur forme est dépendante des fonctions de base utilisées dans la description des atomes.

^{ac}On vérifie que la structure trouvée est bien un minimum en s'assurant que la structure est un point stationnaire en énergie et en calculant les fréquences de vibration associées, qui doivent toutes être positives.

^{ad}Pour un état de transition, toutes les fréquences de vibration sauf une doivent être positives. La fréquence de vibration *négligée* correspond en fait à la fréquence ν introduite dans le cadre de la théorie de l'état de transition (voir section 1.3.2).

Références

- (1) POLANYI, J. C.; ZEWEIL, A. H. *Accounts of Chemical Research* **1995**, 28, 119–132, DOI : 10.1021/ar00051a005 (cf. p. 7).
- (2) FAUVARQUE, J.-F.; PFLÜGER, F.; TROUPEL, M. *Journal of Organometallic Chemistry* **1981**, 208, 419–427, DOI : 10.1016/S0022-328X(00)86726-1 (cf. p. 14).
- (3) BURROWS, A.; HOLMAN, J.; PARSONS, A.; PILLING, G.; PRICE, G., *Chemistry3 : Introducing Inorganic, Organic and Physical Chemistry*; Oxford University Press : 2017 (cf. p. 24, 27).
- (4) TRÉMILLON, B.; DURAND, G. *Techniques de l'ingénieur Électrochimie* **2001**, base documentaire : TIB322DUO. (Cf. p. 32).

Chapitre II

Étude de l'addition oxydante sur les iodoarènes de complexes de palladium(0) possédant des ligands azotés Mise en évidence d'un mécanisme impliquant deux centres métalliques

Ce travail a fait l'objet de la publication suivante :

PEREGO, L. A.; PAYARD, P.-A.; HADDOU, B.; CIOFINI, I.; GRIMAUD, L. *Chemistry - A European Journal* **2018**, 24, 2192–2199, DOI : 10.1002/chem.201704899

Table des matières du chapitre II

1	État de l'art	44
1.1	Études mécanistiques expérimentales de l'addition oxydante	44
1.2	Apports de la DFT dans l'étude de l'addition oxydante	55
1.3	Utilisation des hétérocycles azotés dans la catalyse au palladium	61
2	Positionnement de l'étude	66
2.1	Objet de l'étude	66
2.2	Méthodologie	68
2.2.1	Expérience générique	68
2.2.2	Modèles cinétiques	69
2.2.3	Utilisation de la conductimétrie et ajustement numérique	70
2.2.4	Pertinence de la conductimétrie comme technique de suivi	71
3	Étude expérimentale	73
3.1	Influence du dérivé iodé sur le mécanisme d'addition oxydante	73
3.1.1	Iodoarène enrichi : 4-iodoanisole	74
3.1.2	Iodoarènes appauvris	77
3.1.3	Corrélation de HAMMETT	80
3.1.4	Ordre partiel par rapport au dérivé iodé	81
3.2	Vérification des hypothèses d'étude	82
3.2.1	Comparaison à un dérivé bromé	82
3.2.2	Vérification de la dissociation quantitative de la dba	84
3.2.3	Suivi par spectrophotométrie UV-visible de la disparition du palladium(0)	86
3.2.4	Effet de la température	89
3.3	Effets des autres espèces présentes dans le milieu réactionnel	91
3.3.1	Concentration en ligand	92
3.3.2	Nature du ligand	92
3.3.3	Effet de solvant	94
3.3.4	Effet des ions iodure	95
3.3.5	Réaction compétitive avec un arène	96
3.4	Conclusions de l'étude expérimentale	97
4	Étude théorique	99
4.1	Structure du complexe $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$	100
4.2	Interaction entre $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ et un halogénoarène	104
4.2.1	Structure du complexe $(4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4\text{-I})\text{-Pd}(\text{mim})_2$	104
4.2.2	Effet de la nature de l'halogène et du substituant	108
4.3	Chemins réactionnels de l'addition oxydante	110
4.3.1	Étude des différents mécanismes d'addition oxydante sur le 4-iodoanisole	110

4.3.2	Comparaison avec les mécanismes d'addition oxydante sur le 1-iodo-4-nitrobenzène	114
4.4	Conclusions de l'étude théorique	118
5	Conclusions	120
	Références	121

1 État de l'art

1.1 Études mécanistiques expérimentales de l'addition oxydante

L'addition oxydante est une étape déterminante de nombreuses réactions catalysées par les métaux de transition.² Mettant en jeu un métal à un bas degré d'oxydation – jouant le rôle de nucléophile – et classiquement un composé organique possédant une liaison appauvrie en électrons, elle conduit à une augmentation formelle de +II du degré d'oxydation du métal (voir SCHÉMA II.1).

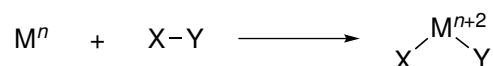


SCHÉMA II.1 – Addition oxydante d'un électrophile X-Y sur le métal Mⁿ.

Dans la chimie du palladium, qui sera l'objet de ce chapitre, de très nombreux couplages font intervenir une étape d'addition oxydante dans une liaison C-X, où X désigne un nucléofuge (halogénure, diazote, triflate, ...).³ Les trois récipiendaires du prix NOBEL 2010 (NEGISHI, HECK et SUZUKI) ont développé de tels couplages faisant intervenir une étape d'addition oxydante (SCHÉMA II.2).

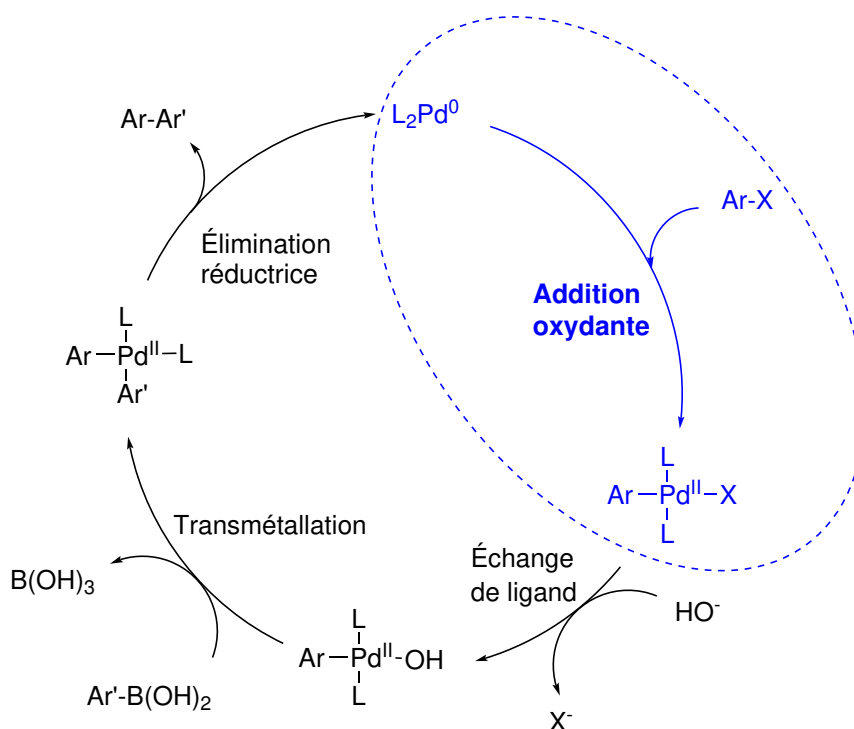


SCHÉMA II.2 – Cycle catalytique général de la réaction de SUZUKI.⁴

Dans ces couplages, l'étape d'addition oxydante conduit généralement à la formation du premier composé organométallique à partir du complexe de palladium(0). Grâce à ce positionnement dans le cycle, l'étape d'addition oxydante constitue un objet d'étude plus facile à explorer que les étapes ultérieures nécessitant la connaissance et la synthèse préalable de complexes organométalliques.

Les études mécanistiques de l'étape d'addition oxydante $\text{Pd}^0 \longrightarrow \text{Pd}^{\text{II}}$ ont débuté à la fin des années 60.^{2d,5} Dans ces premières études, FIRTON et coll. ont noté la plus grande réactivité des dérivés aromatiques iodés vis-à-vis de l'addition oxydante sur le tétrakis(triphénylphosphine)palladium $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, faisant écho aux conditions expérimentales moins dures utilisées pour les dérivés iodés dans les réactions de couplage catalysées au palladium.

FAUVARQUE⁶ fut le premier à introduire l'utilisation de techniques électroanalytiques (voltammétrie stationnaire, chronoampérométrie, voir FIGURE II.1) pour étudier l'addition oxydante sur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

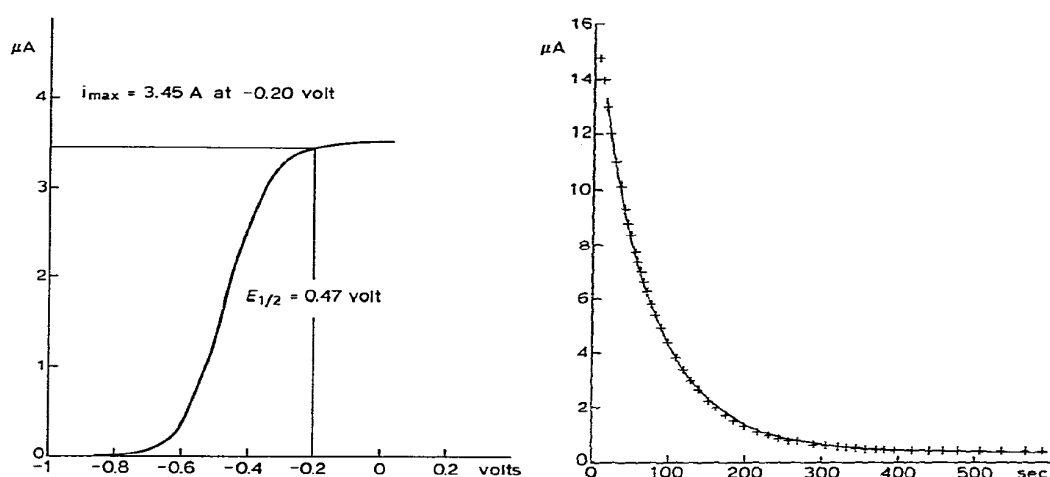


FIGURE II.1 – À gauche : Voltammogramme stationnaire ^a d'une solution de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ à ~ 1 mM dans le THF en présence d'un excès de triphénylphosphine ($\sim 10^{-2} - 1$ M). À droite : Cinétique de disparition du Pd^0 en présence d'un excès d'iodobenzène^b. D'après FAUVARQUE et coll.⁶

L'étude de la dépendance de la constante de vitesse de l'addition oxydante en fonction des concentrations des différentes espèces a permis de mettre en évidence un ordre + 1 pour Pd^0 , un ordre + 1 pour l'iodobenzène et un ordre - 1 pour PPh_3 . Le schéma mécanistique proposé pour ce système est décrit SCHÉMA II.3.

Le solide tétrakis(triphénylphosphine)palladium se dissocie spontanément en solution pour former le complexe tris(triphénylphosphine)palladium et libérer une molécule de triphénylphosphine. Ce complexe $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ est la forme majoritaire en

^aConditions : électrode tournante en platine ($\varnothing$ 1 mm), $[\text{n-Bu}_4\text{N}, \text{ClO}_4] = 0,1$ M, référence Ag/AgClO_4 0,1 M dans le THF, $T = 25$ °C. Le courant $i_{\text{max}} = 3,45$ A doit vraisemblablement être compris comme $i_{\text{max}} = 3,45$ μA .

^bLe courant du palier de diffusion est mesuré au cours du temps. $[\text{Pd}^0]_0 = 2$ mM, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{I}]_0 = 10$ mM, $[\text{PPh}_3]_0 = 0,1$ M. Autres conditions identiques à a.

solution. Lors de l'addition oxydante, on a dans un premier temps dissociation d'un ligand triphénylphosphine pour former $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, puis l'étape d'addition oxydante à proprement parler.

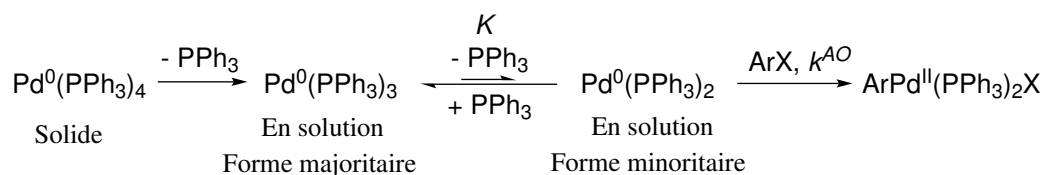


SCHÉMA II.3 – Schéma mécanistique déterminé par FAUVARQUE et coll. en accord avec les observations expérimentales.⁶

En notant v la vitesse de formation du complexe $\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{PPh}_3)_2\text{X}$, produit d'addition oxydante, on obtient la loi cinétique suivante :

$$v = k^{AO}[\text{ArX}][\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2] \quad (\text{II.1})$$

En considérant l'équilibre de constante K entre $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ et $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ rapide et fortement déplacé vers la formation de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ dans les conditions de l'expérience, on a :

$$v = k^{AO}[\text{ArX}] \frac{[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3]K}{[\text{PPh}_3]} \quad (\text{II.2})$$

On retrouve ainsi l'ordre + 1 pour l'halogénoarène et le complexe de palladium(0), ainsi que l'ordre - 1 pour PPh_3 . Un excès de ligand a donc un effet inhibiteur sur la réaction.

Cette étude a ainsi permis de montrer que l'espèce réellement active est un palladium(0) lié à deux ligands triphénylphosphine, soit un complexe à 14 électrons. L'addition oxydante conduit alors à la formation d'un complexe à 16 électrons plan-carré. Dans les cas du iodobenzène et du bromobenzène, le spectre RMN ^{31}P du produit d'addition oxydante ne présente qu'un seul singulet, ce qui conduit à proposer une stéréochimie *trans* pour le complexe **1** (voir SCHÉMA II.4).

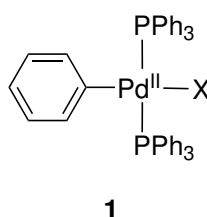


SCHÉMA II.4 – Complexe *trans*-arylbis(triphénylphosphine)halogénopalladium.

Dans le prolongement de ces premiers résultats, le complexe $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a servi de modèle pour l'étude des caractéristiques de l'addition oxydante. L'utilisation de différentes techniques électrochimiques dont la conductimétrie avec de nombreux dérivés halogénés ou pseudo-halogénés (voir SCHÉMA II.5 et FIGURE II.2) a conduit à un nombre important de contributions par le groupe de JUTAND et AMATORE.⁷

Ainsi, par exemple, l'addition oxydante de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans des vinyltriflates, substrats possédant un bon groupe partant utilisés régulièrement dans des réactions de MIZOROKI-HECK, a été étudiée. L'étude cinétique menée par JUTAND et AMATORE utilise de la conductimétrie, technique particulièrement adaptée étant donné la formation d'espèces ioniques : un complexe cationique de palladium(II) **3** et un anion triflate. Le solvant dans lequel sont réalisées les expériences est le DMF, solvant particulièrement dissociant permettant d'éviter la formation de paires d'ions ou de complexes neutres.

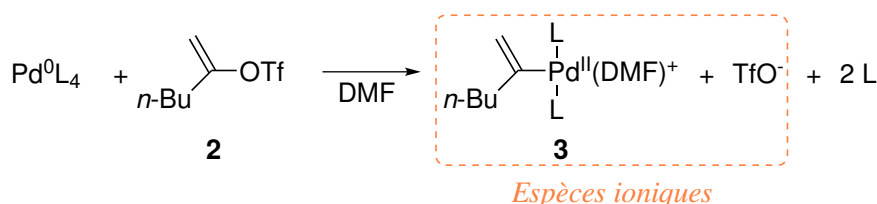


SCHÉMA II.5 – Addition oxydante du hex-1-én-2-yl triflate **2** sur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ($\text{L}=\text{PPh}_3$).

Les données obtenues par conductimétrie (voir FIGURE II.2) sont bien en accord avec le schéma mécanistique précédent, la conductivité atteignant une limite correspondant à la formation quantitative du complexe de palladium(II) cationique **3** et de l'anion triflate. Sur la partie droite de la FIGURE II.2 sont comparées les données obtenues par conductimétrie (agrandissement de la figure de gauche dans l'intervalle de temps 0 - 60 s) correspondant à la vitesse d'apparition du complexe **3** et les données obtenues par suivi ampérométrique de la disparition de la vague d'oxydation caractéristique du palladium(0). La complémentarité des deux courbes obtenues est une preuve expérimentale du caractère élémentaire de l'étape d'addition oxydante.

D'autres contributions, par le groupe de HARTWIG notamment, ont eu pour objet de rationaliser les spécificités des phosphines encombrées (comme $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, $\text{P}(o\text{-Tol})_3$, $\text{PR}(t\text{-Bu})_2$ où R désigne une chaîne aliphatique), pour lesquelles l'espèce réactive est généralement un palladium(0) lié à une seule phosphine (voie dissociative dans le SCHÉMA II.6).⁸

Des études systématiques, utilisant également la RMN ^{31}P , ont été réalisées sur les phosphines bidentées (notées L-L).⁹ La présence des deux atomes de phosphore augmente fortement la constante de complexation (effet chélate). La forme majoritaire des complexes $\text{Pd}^0 - (\text{L-L})$ est ainsi souvent $\text{Pd}^0(\text{L-L})_2$. Cette forme est en revanche peu réactive et l'addition oxydante nécessite la dissociation préalable d'une phosphine

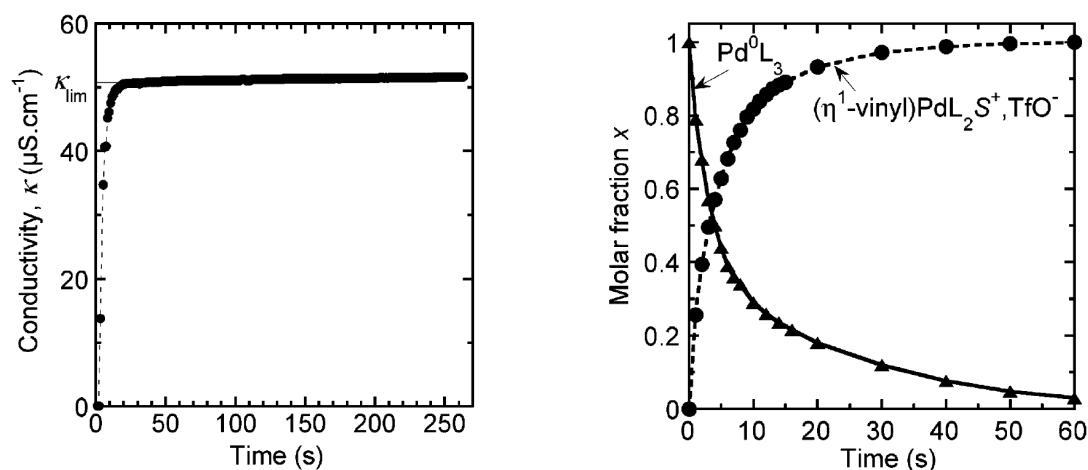


FIGURE II.2 – Cinétique de l'addition oxydante de **2** (2 mM) sur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 mM) dans le DMF à 10 °C. À gauche : suivi conductimétrique. À droite : évolution temporelle des fractions molaires en Pd^0L_3 (déterminée par ampérométrie) et en complexe d'addition oxydante **4** (déterminée par conductimétrie). D'après JUTAND et coll.^{7b}

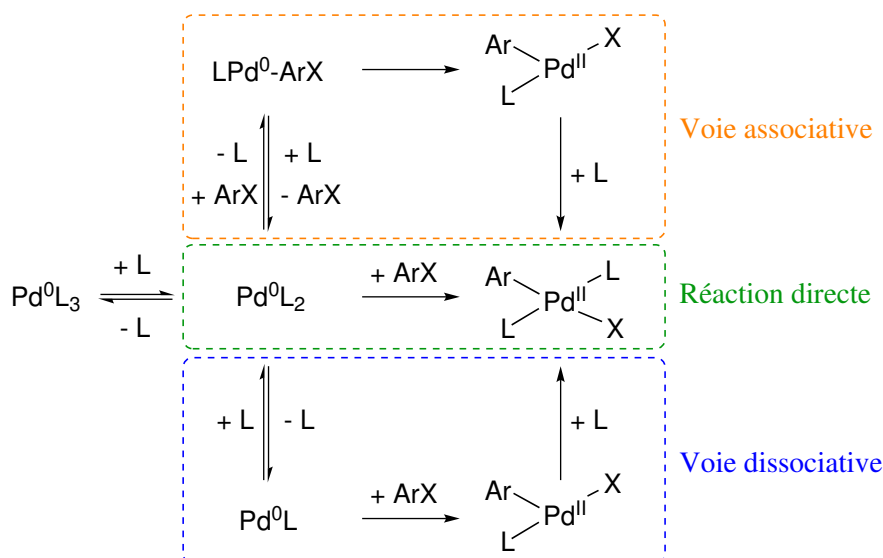


SCHÉMA II.6 – Schéma mécanistique général des différentes voies d'addition oxydante d'un halogénoarène ArX sur un complexe de palladium(0) en présence de la phosphine L . D'après HARTWIG et coll.^{8b}.

pour former le complexe $\text{Pd}^0(\text{L-L})$ à 14 électrons. Pour ces phosphines, il est rare d'observer la formation d'un complexe à 12 électrons, car la dé-coordination de l'un des deux atomes de phosphore n'apporte pas de gain entropique conséquent (en comparaison avec les phosphines monodentées).

AMATORE et coll. ont étudié l'influence de l'angle de cône des phosphines bidentées sur la réactivité vis-à-vis de l'addition oxydante.^{9d} Les complexes de palladium(0) utilisés sont générés à partir d'un mélange de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et de phosphine bidentée L-L (DIOP, dppf ou BINAP, voir SCHÉMA II.7). Parmi les phosphines étudiées, les phosphines DIOP et BINAP peuvent être utilisées sous forme énantiomériquement pure. Le complexe de palladium(II) formé après addition oxydante possède une

activité optique, conduisant alors potentiellement à une énantiosélectivité dans les étapes suivantes d'un couplage.

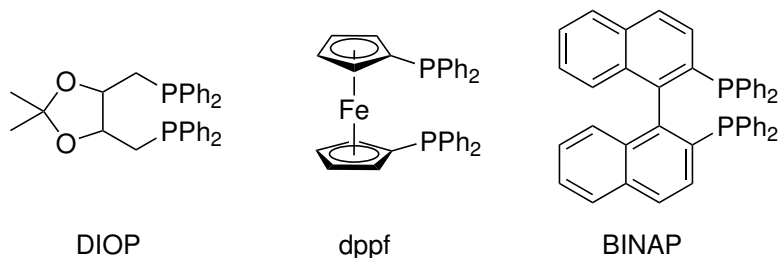


SCHÉMA II.7 – Phosphines bidentées utilisées par AMATORE et coll. dans [9d].

Dans les conditions de l'étude, la forme majoritaire du palladium(0) en solution est un complexe $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{L-L})$ (voir SCHÉMA II.8), la constante K étant très inférieure à 1 (au moins inférieure à 10^{-4} pour les phosphines étudiées). Des deux complexes de palladium(0), le complexe $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{L-L})$ est beaucoup moins réactif que $\text{Pd}^0(\text{L-L})$ ($\frac{k_2}{k_1} > 400$ pour les phosphines étudiées).

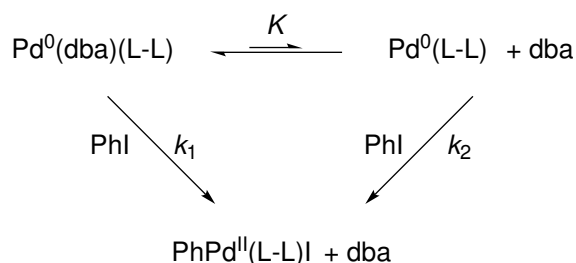


SCHÉMA II.8 – Schéma cinétique de l'oxydation oxydante de PhI sur un complexe $\text{Pd}^0(\text{L-L})$ en présence de dba. D'après AMATORE et coll.^{9d}

La comparaison entre les différentes phosphines étudiées est présentée TABLEAU II.1. Il ressort de cette étude que les phosphines bidentées les plus réactives sont celles d'angle de cône le plus grand. La rationalisation proposée pour ce résultat est la suivante : même si ces phosphines d'angle de cône important conduisent à des complexes $\text{Pd}(\text{L-L})$ moins réactifs (k_2 plus faible), la plus grande concentration du complexe $\text{Pd}(\text{L-L})$ en solution (K plus élevé) conduit à une réaction globalement plus rapide. L'influence principale de la structure de la phosphine réside dans la formation du complexe le plus réactif $\text{Pd}(\text{L-L})$.

TABLEAU II.1 – Réactivité comparée de complexes de palladium(0) avec phosphines bidentées vis-à-vis de l'addition oxydante. D'après AMATORE et coll.^{9d}

Phosphine	Angle de cône	Temps de demi-réaction ^c / s
DIOP	106,4°	34
dppf	99,07°	110
BINAP	92,69°	16300

Hormis la phosphine, les autres espèces présentes dans le milieu peuvent avoir une influence sur l'étape d'addition oxydante. Les réactions de couplage croisé ont lieu en présence d'une concentration importante en anions (nucléofuges, bases), qui sont de potentiels ligands pour le palladium. L'effet des anions classiques, comme les ions chlorure Cl^- ,¹⁰ acétate AcO^- ^{7d} ou trifluoroacétate CF_3COO^- ,¹¹ a été étudié de façon approfondie par le groupe de AMATORE et JUTAND.¹²

On notera par exemple la formation de complexes de palladium(0) anioniques plus réactifs (la densité électronique autour du palladium étant plus forte) lors de l'addition oxydante (voir SCHÉMA II.9).

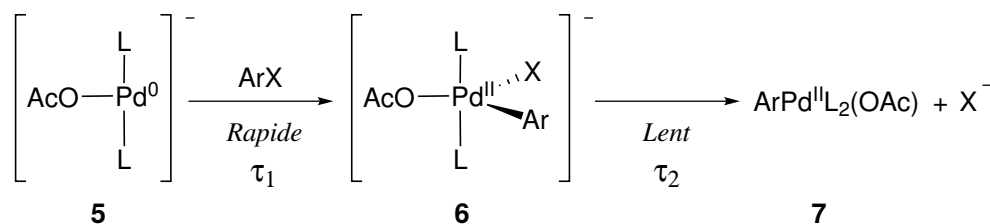


SCHÉMA II.9 – Complexes anioniques effectivement impliqués dans l'addition oxydante en milieu acétate proposés par AMATORE et coll.^{7d}

Une hypothèse forte formulée par AMATORE et JUTAND est la formation de l'espèce penta-coordinée **6**. Le schéma mécanistique proposé (SCHÉMA II.9) est principalement fondé sur des études électrochimiques dont un extrait est présenté FIGURE II.3.

^c[Pd(dba)₂] = [Phosphine] = 2 mM, [PhI] = 0,2 M dans le THF, T = 40 °C

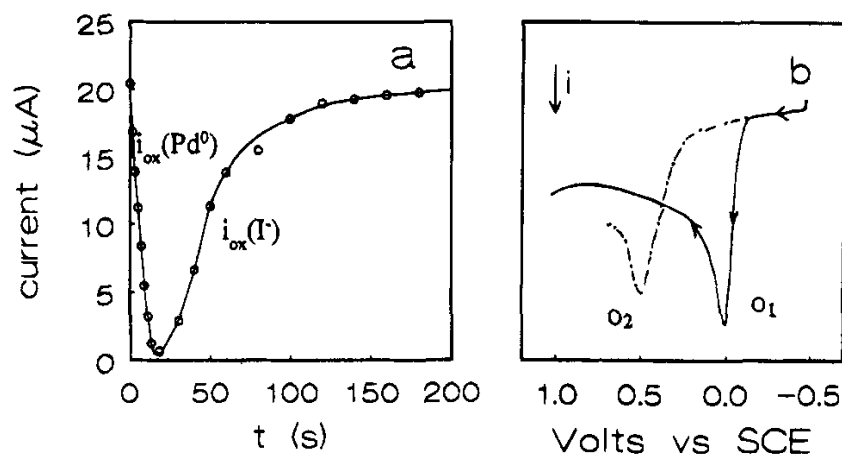
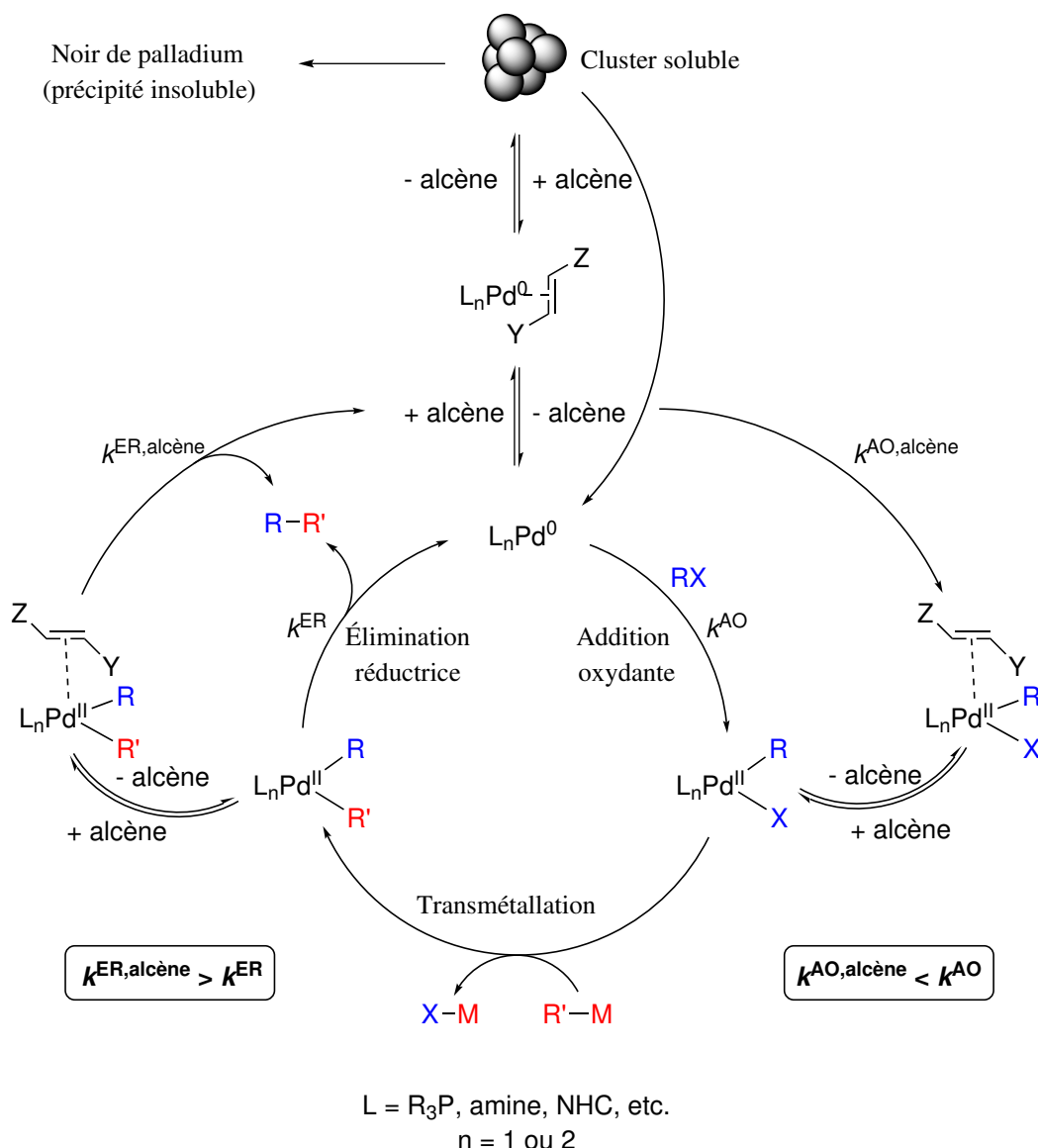


FIGURE II.3 – (a) Évolution du courant de palier d'oxydation ($E = 0,4$ V) après addition de 10 équiv. de PhI à une solution contenant $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mM) et PPh_3 (20 mM). (b) Voltammogrammes en oxydation de la solution avant addition ($t \leq 0$) et longtemps après addition ($t \geq 200$ s) de PhI.^d D'après AMATORE et coll.^{7d}

L'addition de l'iodobenzène à un mélange d'acétate de palladium et de triphénylphosphine en présence d'un excès d'acétate de tétrabutylammonium (source d'ions acétate) conduit à la disparition de la vague d'oxydation du palladium(0) (vague O1, FIGURE II.3) attribuée à l'espèce $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})^-$. L'espèce formée présente une vague de réduction (attendue) due à la réduction du palladium(II) qui se forme sur une première échelle de temps τ_1 (voir SCHÉMA II.9). De façon concomitante, une vague d'oxydation réapparaît (vague O2, FIGURE II.3). Cette vague est attribuée à la libération dans le milieu d'ions iodure issus de l'évolution du complexe 6 en 7 sur une échelle de temps τ_2 (voir SCHÉMA II.9).

Une autre grande classe de ligands potentiels pour le palladium est constituée par les oléfines. Les alcènes appauvris en électrons par exemple sont des substrats classiques des réactions de MIZOROKI-HECK dans lesquelles ils sont présents en grande quantité par rapport au catalyseur.¹³ C'est ainsi que la *trans,trans*-dibenzylidèneacétone (dba) (provenant généralement du précatalyseur $\text{Pd}(\text{dba})_2$), inhibe partiellement l'addition oxydante *via* la formation de complexes mixtes $\text{Pd}(\text{dba})\text{L}$ (où L désigne une phosphine) qui sont peu réactifs, comme résumé dans le SCHÉMA II.10.¹⁴ Ces constatations font écho aux observations dans l'étude de AMATORE et coll. sur les phosphines bidentées^{9d} (voir SCHÉMA II.8).

^dExpériences réalisées à 25 °C dans le DMF avec $[\text{n-Bu}_4\text{N}, \text{BF}_4] = 0,2$ M sur électrode d'or. Les potentiels sont exprimés par rapport à l'ECS.



SCHEMA II.10 – Effet d'un alcène sur un cycle catalytique d'un couplage croisé générique. D'après FAIRLAMB et coll.^{14a}

Comme le reflètent les études mécanistiques décrites précédemment, les phosphines constituent la classe de ligand classiquement utilisée dans les réactions de couplage croisé. En effet, leurs caractères σ -donneur et π -accepteur permettent de favoriser l'addition oxydante et l'élimination réductrice lors des couplages pallado-catalysés. De plus, la grande variété de phosphines disponibles permet de moduler la réactivité des complexes formés et la stéréosélectivité des réactions (mono ou diphosphines chirales).

Quelques études ont néanmoins été réalisées sur d'autres familles de ligands. On peut citer les ligands de type carbène N -hétérocyclique (NHC), développés à fin d'activation des dérivés aromatiques chlorés et bromés. Des études théoriques¹⁵ et expérimentales¹⁶ mettent en évidence la nécessaire dissociation d'un ligand NHC à

partir du complexe $\text{Pd}(\text{NHC})_2$ afin de former un complexe d'addition oxydante en T (voir SCHÉMA II.11).

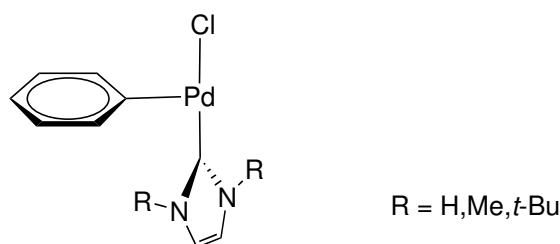


SCHÉMA II.11 – Structures des complexes d'addition oxydante formés par la réaction du chlorobenzène sur $\text{Pd}(\text{NHC})_2$ dans le benzène étudiés en DFT par GREEN et coll.¹⁵

Les complexes palladium-isonitrile ont également été étudiés.¹⁷ Ces systèmes sont en revanche plus difficiles à caractériser car une insertion de l'isonitrile dans la liaison carbone-palladium a lieu très rapidement en solution (voir SCHÉMA II.12). En présence d'un excès d'isonitrile, on peut même assister à une poly-insertion, même à des températures modérées (30 – 60 °C).^{17a}

Cependant, dans des conditions contrôlées, cette insertion peut être mise à profit d'un point de vue synthétique car l'isonitrile porte une chaîne latérale potentiellement fonctionnalisable. La réaction a fait l'objet d'une étude mécanistique par notre groupe.^{17b}

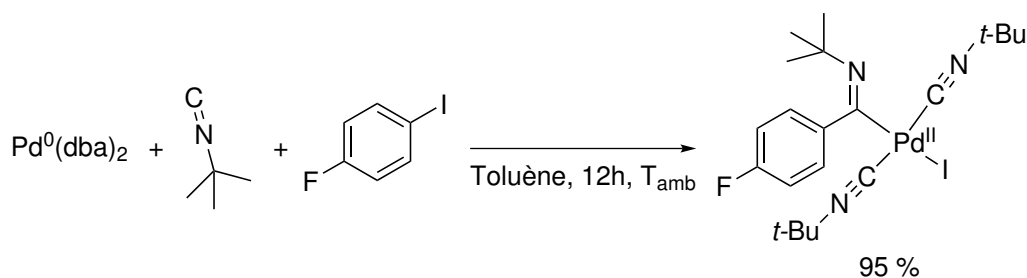


SCHÉMA II.12 – Addition oxydante avec insertion d'isonitrile. D'après PEREGO et coll.^{17b}

L'équipe de JUTAND a publié en 2007 une étude mécanistique de la réaction de SONOGASHIRA réalisée en l'absence de cuivre.¹⁸ Le système modèle étudié met en jeu la réaction entre l'iodobenzène et le 3-butyn-1-ol **8** en présence d'un excès d'amine (pipéridine ou morpholine) servant de base et de solvant, ainsi que d'une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et de ligand (PPh_3 ou AsPh_3), comme décrit SCHÉMA II.13.

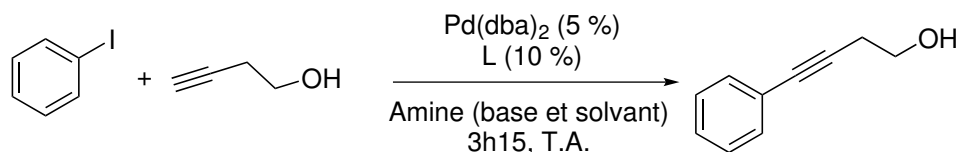


SCHÉMA II.13 – Système modèle étudié par JUTAND et coll.¹⁸ L = PPh₃ ou AsPh₃. Amine = pipéridine, morpholine.

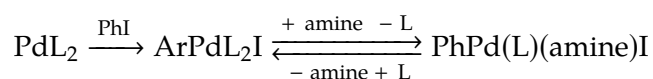
Les différents rôles que jouait l'amine ont été étudiés : solvant, base, ligand. En effet, étant donné la très grande concentration en amine dans le milieu en tant que solvant de la réaction, la formation des complexes palladium-amine est favorisée.

Un complexe d'addition oxydante PhPd(L)(amine)I a été isolé. Ce complexe peut être formé par addition oxydante selon deux mécanismes, décrits ci-dessous :

1. Addition oxydante sur un complexe Pd⁰(L)(amine) :



2. Addition oxydante sur PdL₂ puis échange d'un ligand L avec une amine :



L'étude plus détaillée de la cinétique de cette addition oxydante conduit à la conclusion que dans les conditions de l'étude, la première voie est grandement favorisée. En effet, la constante de vitesse apparente de la réaction dépend linéairement de la concentration en amine, indiquant donc qu'une molécule d'amine est nécessaire avant l'étape cinétiquement déterminante, ce qui élimine le deuxième mécanisme proposé.

Cette étude est à notre connaissance la seule publication sur l'addition oxydante mettant en évidence le rôle d'amines comme ligands du palladium(0).

1.2 Apports de la DFT dans l'étude de l'addition oxydante

Les années 90 voient également se développer aux côtés des études expérimentales l'utilisation de la DFT pour rationaliser les résultats expérimentaux.

Ce n'est qu'en 1995 que la première étude sur le mécanisme d'addition oxydante avec du palladium est publiée. BICKELHAUPT et coll. s'intéressent à un système modèle très simplifié : l'addition oxydante du chlorométhane sur un atome de palladium en phase gaz.¹⁹ Trois mécanismes sont envisagés (voir SCHÉMA II.14) :

- l'insertion oxydante pour laquelle le palladium approche la liaison C–Cl avec une géométrie *syn* ;
- une substitution nucléophile d'ordre 2 pour laquelle le palladium approche le carbone à l'opposé de la liaison C–Cl ;
- une rupture homolytique de la liaison C–Cl avec formation du radical méthyle $\text{CH}_3^\bullet$ et d'un atome de chlore capté par le palladium pour former le radical $\text{PdCl}^\bullet$.

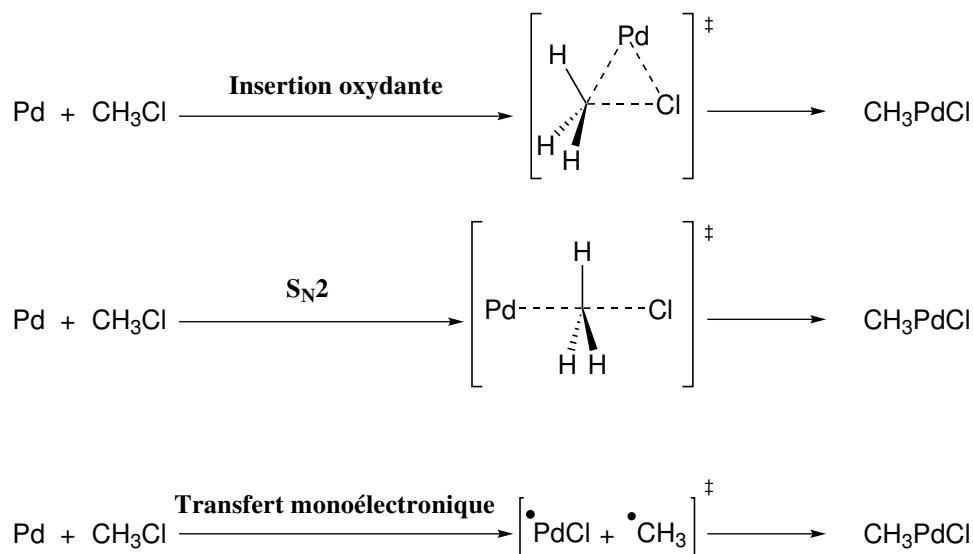


SCHÉMA II.14 – Mécanismes réactionnels envisagés par BICKELHAUPT et coll. pour l'addition oxydante de CH_3-Cl sur un atome de palladium en phase gaz.¹⁹

L'étude des différents chemins réactionnels conduit à la conclusion que l'addition oxydante est plus favorable par un mécanisme d'insertion oxydante avec une approche du palladium du côté de la liaison C–Cl. Cette approche peut être rationalisée par une analyse des recouvrements orbitaux mis en jeu (voir SCHÉMA II.15).

L'interaction à deux électrons responsable de la formation de l'état de transition conduisant au produit d'addition oxydante fait intervenir une orbitale pleine du palladium (d^{10}) et l'orbitale la plus basse vacante (BV) de CH_3Cl . La BV de CH_3Cl étant une orbitale de type $\sigma_{\text{C}-\text{Cl}}^*$, l'état de transition conduit ainsi à la rupture partielle de la liaison C–Cl.

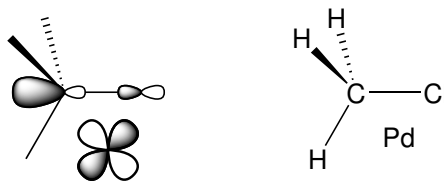


SCHÉMA II.15 – Recouvrement orbitalaire entre l'une des orbitales d pleine du palladium et la BV de $\text{CH}_3\text{-Cl}$.¹⁹

Il est important de noter que cette insertion oxydante n'est possible que parce que le palladium réagit *via* une orbitale d pleine de bonne géométrie. C'est pour cette raison que l'insertion oxydante est le mécanisme privilégié pour les métaux de transition riches en électrons.

BICKELHAUPT et coll. ont également testé l'influence du solvant à l'aide d'une approximation de milieu diélectrique et n'ont pas noté de changement significatif dans l'évolution des chemins réactionnels.

GOOSSEN et coll. proposent en 2005 une étude de l'addition oxydante sur l'iodobenzène afin de déterminer les différents complexes de palladium(0) pouvant être formés avant l'insertion oxydante à proprement parler.²⁰ Leur étude permet de mettre en évidence la formation possible de complexes de palladium(0) anioniques dans lesquels l'atome de palladium est lié à l'iode du dérivé aromatique, preuve de la formation de ce que l'on pourrait nommer une « liaison psuedo-halogène ».^e Pour des questions techniques (temps de calcul notamment), la phosphine choisie est la triméthylphosphine PMe_3 .

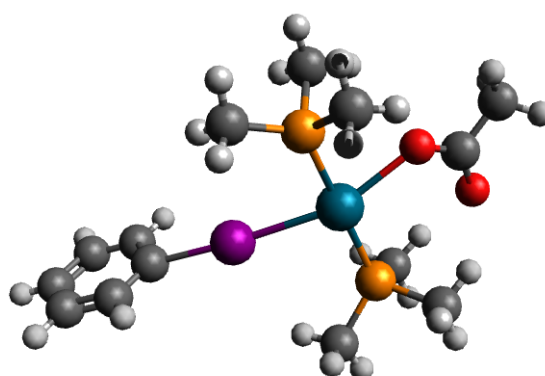


FIGURE II.4 – Complexe de palladium(0) anionique $\text{PhI-Pd(PMe}_3)_2(\text{AcO})^-$ calculé par GOOSSEN et coll. mettant en évidence une pseudo-liaison halogène Pd-I-C .²⁰

^eVoir la revue de CAVALLO et coll. à propos de la liaison halogène, décrite de la façon suivante « The halogen bond occurs when there is evidence of a net attractive interaction between an electrophilic region associated with a halogen atom in a molecular entity and a nucleophilic region in another, or the same, molecular entity ».²¹ La liaison halogène est alors généralement obtenue à l'aide d'un atome fortement électronégatif comme l'azote, d'où le nom de « pseudo-liaison halogène » dans le cas étudié ici.

L'étude de la suite de l'addition oxydante conduit GOOSSEN et coll. à rejeter l'hypothèse de la formation d'un complexe de palladium(II) pentacoordiné (voir SCHÉMA II.9) proposée par JUTAND et AMATORE. Le chemin réactionnel déterminé met en jeu des complexes de palladium liés à l'une des doubles liaisons du cycle, l'ion acétate entrant ou sortant de la sphère de coordination. L'étape-clé de rupture de la liaison C–I aurait lieu avec entrée de l'ion acétate dans la sphère de coordination pour former un complexe tétracoordiné conduisant à la formation du complexe d'addition oxydante *cis* (voir SCHÉMA II.16), qui s'isomérise ensuite pour former le complexe *trans*.

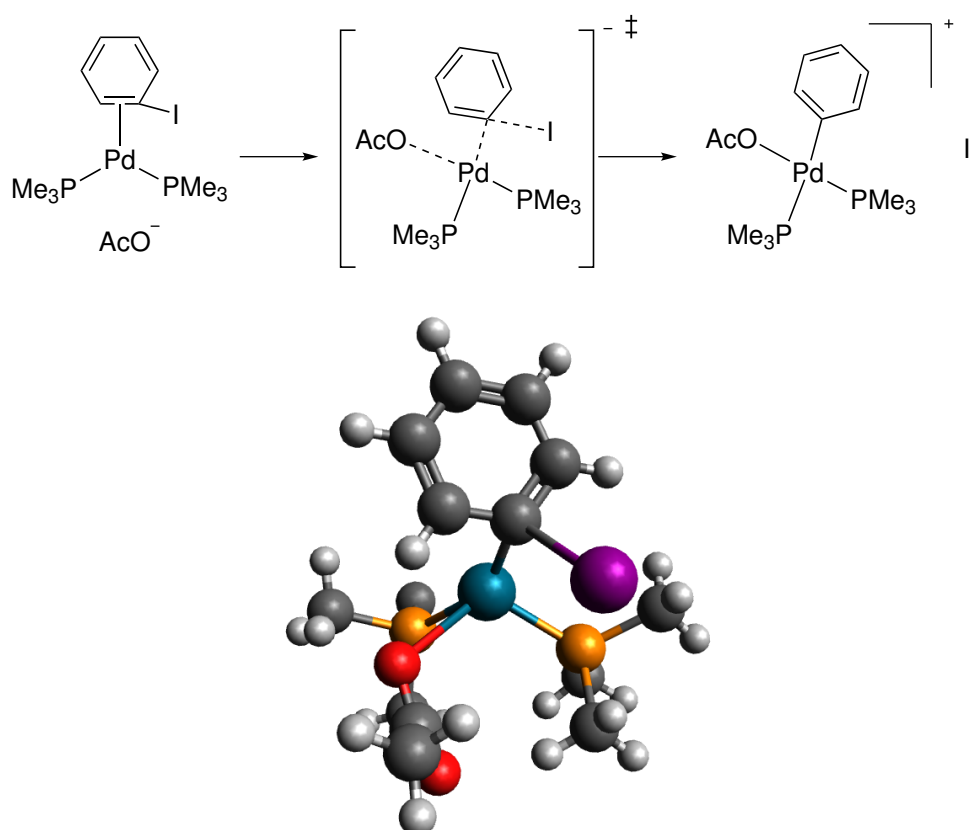


SCHÉMA II.16 – Rupture de la liaison carbone-iodure lors de l'addition oxydante de $\text{Pd}(\text{PMe}_3)_2(\text{OAc})^-$ sur PhI et représentation de l'état de transition calculé. D'après GOOSSEN et coll.²⁰

Une limitation que l'on peut trouver à l'étude de GOOSSEN et coll. est la modélisation des substituants de la phosphine par des groupes méthyle uniquement. En effet, les études expérimentales présentées dans la section 1.1 mettent bien en évidence le rôle significatif de la phosphine dans le complexe de palladium. Grâce aux développements des moyens de calcul, la taille des systèmes (en nombre d'atomes impliqués) a pu être augmentée en maintenant des durées de calcul raisonnables.

L'étude de McMULLIN et coll. de 2014 s'attache ainsi à expliquer le nombre de phosphines liées au centre métallique subissant l'addition oxydante en fonction de la nature des phosphines impliquées.²² Pour la triphénylphosphine PPh_3 et la

tricyclohexylphosphine PCy₃ peu encombrées, la voie privilégiée pour l'addition oxydante est un mécanisme d'insertion oxydante (sans précomplexation préalable) du complexe de palladium(0) lié à 2 phosphines sur le dérivé iodé (voir SCHÉMA II.17).

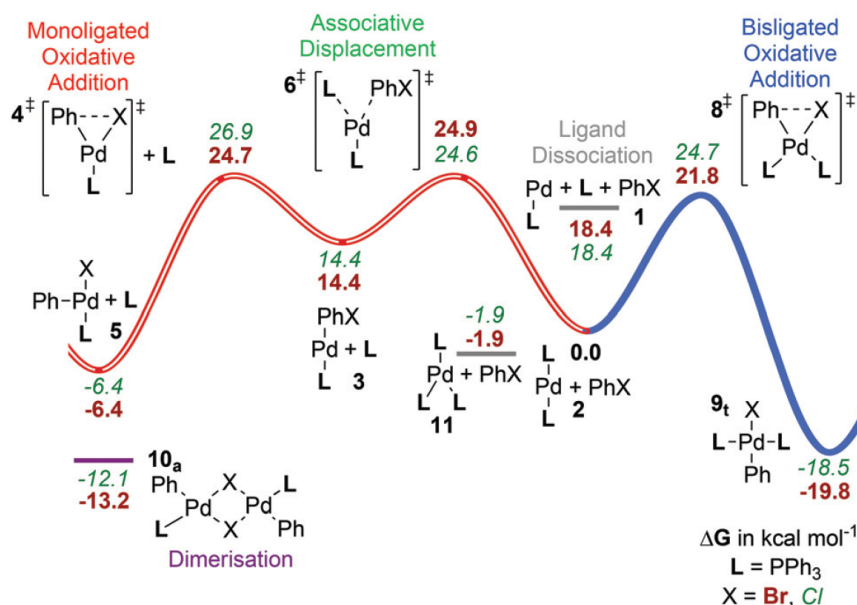


SCHÉMA II.17 – Mécanismes d'addition oxydante du palladium(0) lié à L = PPh₃ sur PhBr et PhCl étudiés par McMULLIN et coll.²²

En comparaison, les phosphines plus encombrées comme SPhos ou P(*t*-Bu)₃ suivent une voie dissociative (voir SCHÉMA II.6), l'insertion oxydante ayant lieu sur un complexe monoligandé PdL (voir SCHÉMA II.18).

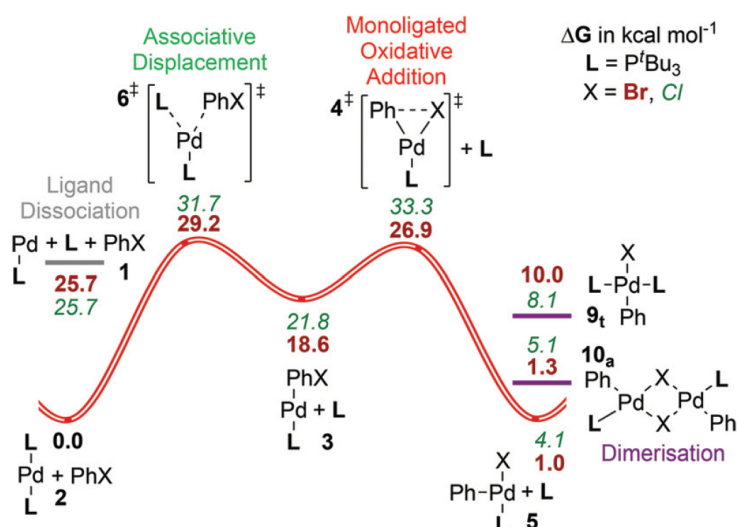


SCHÉMA II.18 – Mécanismes d'addition oxydante du palladium(0) lié à L = P(*t*-Bu)₃ sur PhBr et PhCl étudiés par McMULLIN et coll.²²

Au-delà de la validation des résultats expérimentaux, ces études par DFT permettent de comprendre de façon plus fine les effets électroniques mis en jeu dans l'addition oxydante. L'orientation des substituants et les géométries des complexes peuvent être déterminées, ce qui permet un choix rationalisé des ligands utilisés et des proportions ligand/métal.

Une deuxième limitation importante de la DFT est la prise en compte du solvant dans le mécanisme réactionnel. Dans les études citées précédemment, le solvant est modélisé par un milieu continu de permittivité diélectrique fixe. Cette approximation permet de prendre en compte les effets de stabilisation électrostatiques. Cependant, des interactions plus spécifiques, notamment l'entrée de molécules de solvant dans la sphère de coordination du palladium, ne peuvent être modélisées dans ces conditions. Comme il n'est pas techniquement possible (ou réaliste) de modéliser un grand nombre de molécules de solvants en description tout-atome, on peut dans un premier temps considérer l'interaction d'une ou quelques molécules de solvant avec le complexe.

Dans une série de publications,²³ l'équipe de SCHOENEBECK s'est intéressée à la compréhension des résultats suivants obtenus lors d'un couplage mettant en jeu le triflate de 4-chlorophényle **9** et l'acide *o*-tolylboronique **10** (voir SCHÉMA II.19). À partir de résultats précédemment décrits par le groupe de FU,²⁴ SCHOENEBECK a étudié le rôle du solvant dans le couplage et la possibilité d'inverser la chimiosélectivité pour le système catalytique $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{-Bu})_3$.

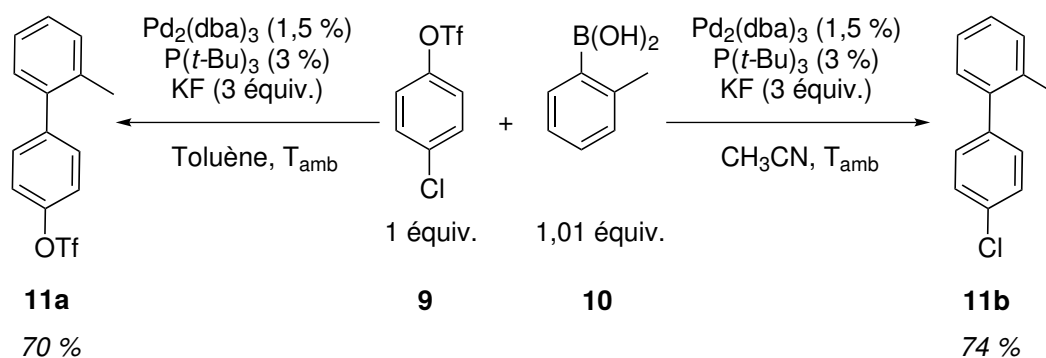


SCHÉMA II.19 – Réaction de couplage entre le triflate de 4-chlorophényle **9** et l'acide *o*-tolylboronique **10** étudiée par l'équipe de SCHOENEBECK.^{23a}

En combinant études expérimentales et théoriques, il a été montré que dans les solvants fortement polaires (acétonitrile, DMF) la sélectivité **11a** : **11b** est principalement contrôlée par la possibilité de solubiliser des complexes de palladium(0) ioniques de type $\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)\text{X}^-$, où X^- est dans le cas étudié un ion fluorure. Ces résultats font écho aux observations expérimentales et théoriques développées précédemment (voir SCHÉMA II.9 et FIGURE II.4), qui mettent en avant le rôle-clé des complexes de palladium(0) anioniques comme espèce effectivement réactive lors de l'addition oxydante.

Les études par DFT ont permis, par une modélisation à l'échelle moléculaire du système, une compréhension fine des interactions à l'œuvre entre les différents partenaires des réactions pallado-catalysées. Les systèmes étudiés en catalyse homogènes sont relativement complexes : centre métallique, ligands, substrats, solvant,... Par conséquent, c'est combinées aux études expérimentales que les études théoriques ont permis de rationaliser les mécanismes fondamentaux mis en jeu dans les étapes élémentaires des cycles catalytiques.

1.3 Utilisation des hétérocycles azotés dans la catalyse au palladium

De nombreuses réactions pallado-catalysées de couplage des hétérocycles de type imidazoles ou benzimidazoles ont été développées.²⁵

Les C-H activations d'hétérocycles ont été très largement étudiées, avec une grande variété de conditions opératoires permettant de contrôler la régiosélectivité de la formation de la nouvelle liaison. L'un des premiers exemples, publié par MIAURA en 1998, est présenté SCHÉMA II.20.

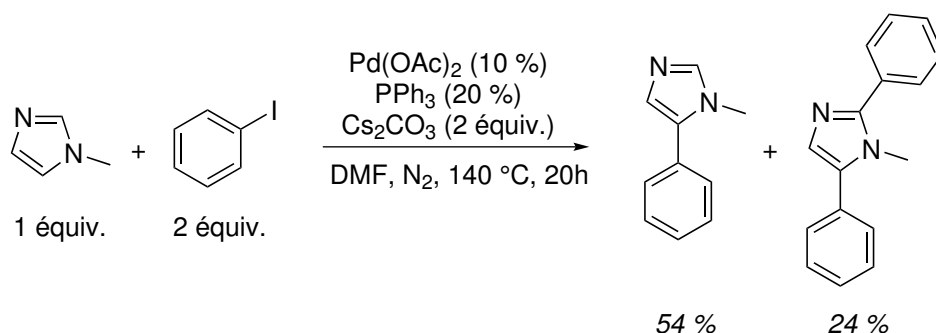


SCHÉMA II.20 – Arylation régiosélective (en position 5) d'imidazoles développée par le groupe de MIAURA.²⁶

Dans l'exemple de MIAURA, la triphénylphosphine est utilisée comme ligand pour le palladium. Toutefois, une limitation majeure de l'utilisation des phosphines est leur sensibilité à l'oxydation. Par ailleurs, la présence d'une concentration importante en hétérocycle azoté peut laisser supposer que ce dernier peut jouer le rôle de ligand.

Des conditions *phosphine-free* ont ainsi été développées pour réaliser l'arylation d'imidazoles, comme par exemple celles rapportées par l'équipe de DOUCET en 2009 (voir SCHÉMA II.21).²⁷

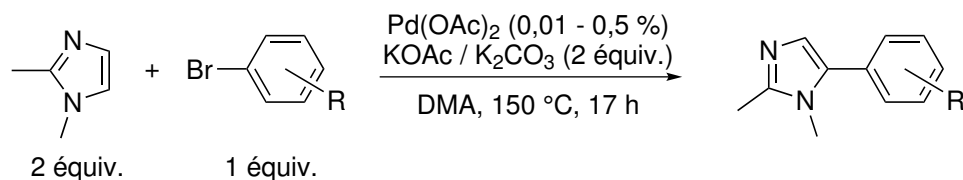


SCHÉMA II.21 – Couplage entre le 1,2-diméthylimidazole et des bromoarènes dans des conditions *phosphine-free* décrit par le groupe de DOUCET.²⁷

Dans ces conditions, l'imidazole est introduit en très grande concentration par rapport au palladium, ce qui renforce la probabilité qu'il joue le rôle de ligand au cours de la réaction.

Par ailleurs, un nombre assez important d'études a été consacré à l'utilisation d'hétérocycles azotés comme ligands dans les réactions de couplage croisé.²⁸ Parmi

ces hétérocycles, les imidazoles ont été particulièrement étudiés. Ces catalyseurs sont le plus souvent générés *in situ* à partir de chlorure de palladium et d'imidazole ou de benzimidazole en quantité catalytique. Les complexes de palladium isolés et rapportés dans la littérature sont tous au degré d'oxydation +II.

HANEDA et coll. ont par exemple isolé et caractérisé par diffraction le complexe $\text{PdCl}_2(\text{imidazole})_2$ (FIGURE II.5).^{28e} Ce complexe présente une stéréochimie *trans* pour les deux ligands imidazole et une géométrie de type *plan-carré*, attendue pour des complexes de palladium à 16 électrons.

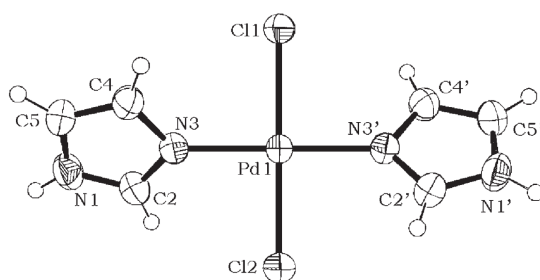


FIGURE II.5 – Complexe $\text{PdCl}_2(\text{imidazole})_2$ isolé par HANEDA et coll.^{28e}

XI et coll. ont isolé certains complexes palladium-benzimidazole et ont montré que leur utilisation directe conduit à une bien meilleure réactivité (voir SCHÉMA II.22). La plus grande solubilité du complexe palladium-imidazole dans les solvants organiques (grâce au squelette carboné) pourrait expliquer en partie la meilleure efficacité catalytique de tels complexes.

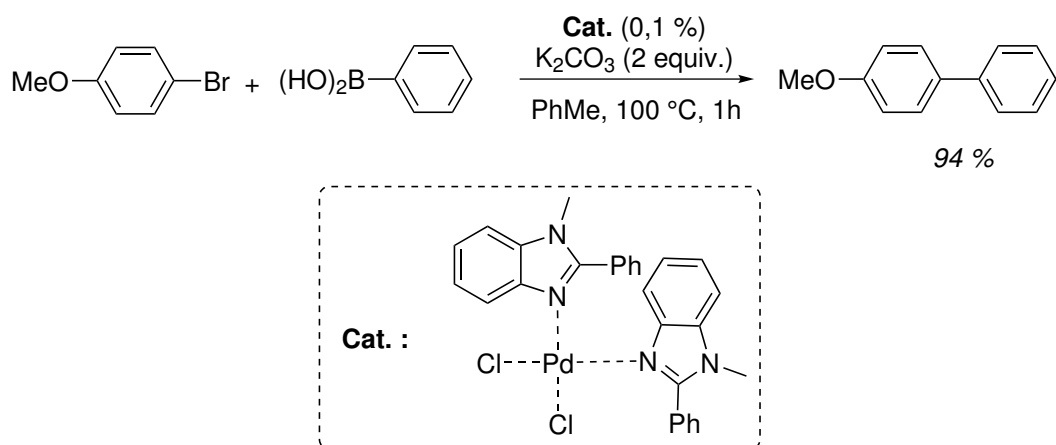


SCHÉMA II.22 – Design et réactivité d'un complexe palladium-benzimidazole. D'après XI et coll.^{28f}

C'est dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de BELLINA que notre groupe s'est intéressé aux aspects mécanistiques de l'arylation pallado-catalysée en position 5 des imidazoles,²⁹ dans des conditions proches de celles décrites par DOUCET.²⁷ L'exemple-modèle de réaction dans cette étude est présenté SCHÉMA II.23. L'imidazole utilisé est le 1,2-diméthylimidazole (noté dmim) et l'halogénoarène le 4-bromotoluène. Le produit d'arylation **12** est formé majoritairement; un pourcentage faible de produit d'homocouplage **13** est observé.

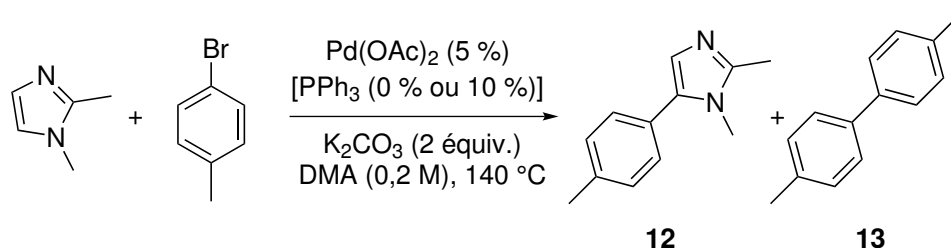


SCHÉMA II.23 – Réaction modèle étudiée par PEREGO et coll.²⁹

En analysant la cinétique de formation du produit **12**, la présence d'une période d'induction a été mise en évidence. En l'absence de phosphine, cette phase d'induction disparaît (voir FIGURE II.6). Cette constatation a conduit à étudier plus en détail la nature du système catalytique effectivement impliqué en l'absence de phosphine dans le milieu.

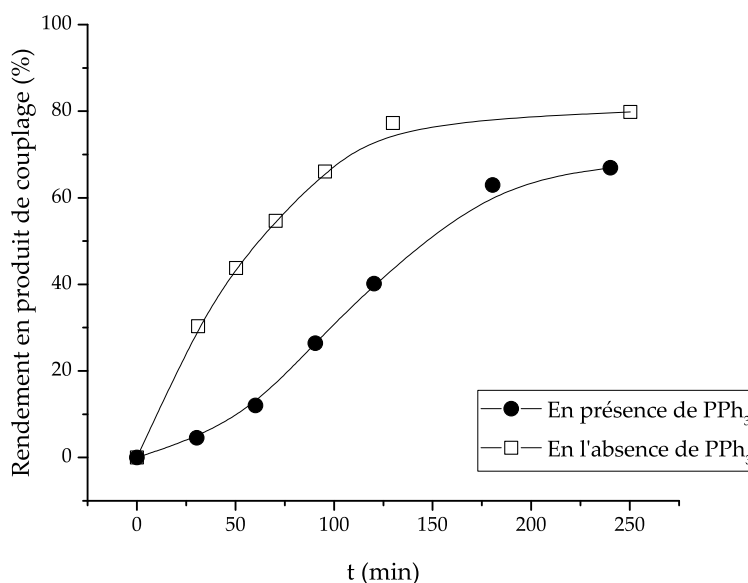


FIGURE II.6 – Cinétique de formation du produit de couplage **12** (conditions décrites dans le SCHÉMA II.23). D'après PEREGO et coll.²⁹

Le produit d'homocouplage **13** est observé à hauteur de 6 % dans le cas où la triphénylphosphine est utilisée. En l'absence de triphénylphosphine, ce produit d'homocouplage est présent en quantité au moins dix fois plus faible. Dans les conditions « phosphine », une analyse cinétique de la formation du produit d'homocouplage **13** montre que ce dernier apparaît principalement dans les 30 premières minutes de la réaction, *i.e.* dans la période d'induction.

Par ailleurs, un suivi par RMN ^{31}P du milieu réactionnel montre que la période d'induction correspond à la transformation de la triphénylphosphine PPh_3 en son oxyde OPPh_3 . Avec les observations précédentes, il semble donc que l'espèce catalytique efficace dans le milieu réactionnel contient d'autres ligands que la phosphine. C'est à partir de cette observation que s'est construite l'étude mécanistique détaillée de cette réaction catalytique. Un certain nombre de complexes palladium-imidazole ont ainsi été mis en évidence aux différentes étapes du cycle catalytique (voir SCHÉMA II.24).

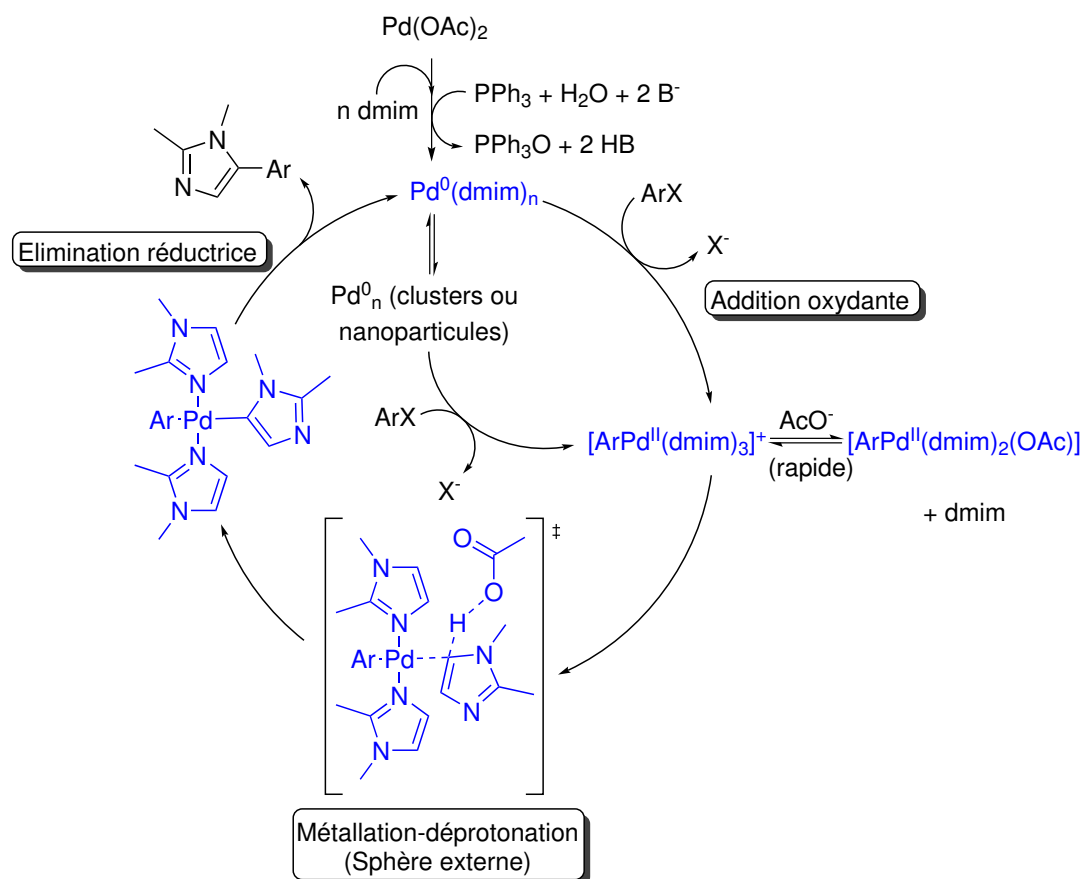


SCHÉMA II.24 – Cycle catalytique pour l'arylation pallado-catalysée en position 5 d'imidazoles. Les complexes bleus sont des complexes palladium-imidazole. D'après PEREGO et coll.²⁹

Ce cycle catalytique est relativement classique par les étapes mises en jeu : addition oxydante, protonation-démétallation concertée, élimination réductrice. On notera cependant le rôle double de l'imidazole, ligand et substrat de la réaction. Cette possibilité de l'imidazole d'être lié au centre métallique favorise cinétiquement l'étape

de protonation-démétallation (l'imidazole à activer est déjà présent à proximité du palladium).

Parmi les étapes du cycle catalytique, l'addition oxydante a été particulièrement étudiée. La méthodologie utilisée sera décrite dans les sections 2.1 et 2.2.

2 Positionnement de l'étude

2.1 Objet de l'étude

L'étude réalisée en collaboration avec l'équipe de BELLINA par notre groupe²⁹ a permis de mettre en évidence le rôle-clé joué par l'imidazole dans le cycle catalytique (voir SCHÉMA II.24). Présent en grande quantité car substrat de la réaction, l'imidazole déplace les autres potentiels ligands dans la sphère de coordination du palladium.

Comme dans la majorité des couplages pallado-catalysés, la première étape du cycle est l'addition oxydante de l'halogénoarène sur le complexe de palladium(0). Afin de mimer cette étape, un complexe Pd(0) (dmim)_n (dmim = 1,2-diméthylimidazole) a été généré *in situ* par réaction d'un excès de dmim sur une solution de Pd(dba)₂ (voir SCHÉMA II.25).

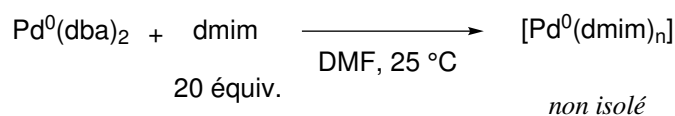


SCHÉMA II.25 – Formation du complexe Pd(dmim)_n *in situ*.

Afin de vérifier qu'un complexe de palladium(0) est bien formé, une étude électrochimique par voltammétrie cyclique de la solution a été réalisée. Les vagues anodiques et cathodiques sont présentées FIGURE II.7.

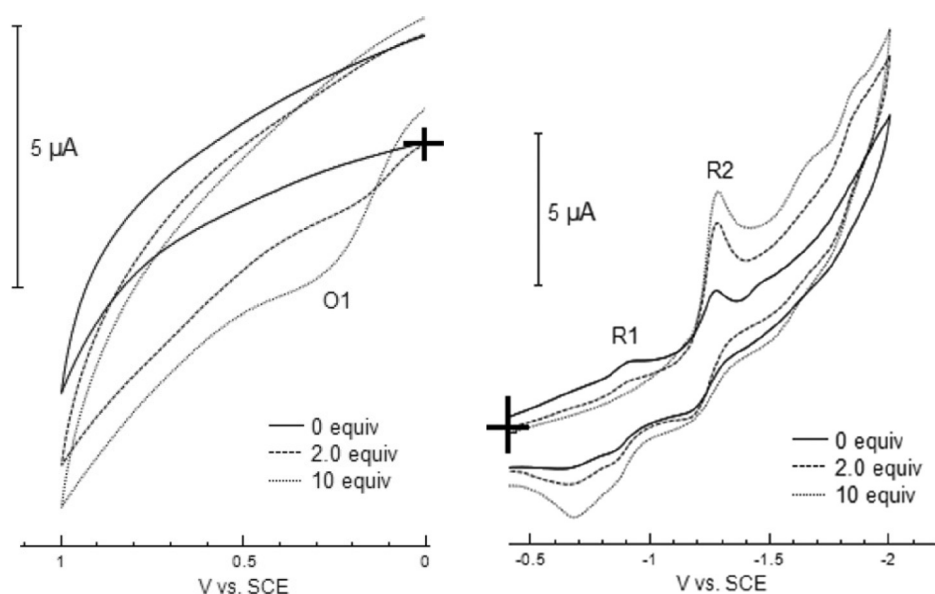


FIGURE II.7 – Vagues anodique (à gauche) et cathodique (à droite) d'une solution de Pd(dba)₂ à 2 mM dans le DMF en présence de concentrations variables (0, 2 ou 10 équivalents) en dmim. Conditions : [n-Bu₄N, BF₄] = 0,3 M, 25 °C, *v* = 0,1 V s⁻¹, électrode d'or Ø = 1 mm. D'après PEREGO et coll.²⁹

On note sur le voltammogramme anodique l'apparition d'une vague d'oxydation **O1** lors de l'ajout de 2 puis 10 équivalents de dmim. Cette vague, par son intensité et par son potentiel de l'ordre de 0,2-0,3 V par rapport à l'ECS, est attribuée à l'existence du complexe $\text{Pd}^0(\text{dmim})_n$.

Sur le voltammogramme cathodique, lors de l'ajout de dmim, la vague **R1** mal définie correspondant à la réduction de la dba liée au Pd^0 laisse sa place à la vague **R2** correspondant à la réduction de la dba libre en solution. La disparition totale de la vague **R1** associée à l'augmentation de courant de la vague **R2** lors du passage de 2 à 10 équivalents de dmim est bien cohérente avec l'échange quantitatif de la dba par dmim.

Le complexe $\text{Pd}(\text{dmim})_n$ ainsi formé est mis à réagir avec un excès de 4-bromobenzonitrile, afin de mimer la réaction d'addition oxydante. Le bilan est détaillé SCHÉMA II.26.

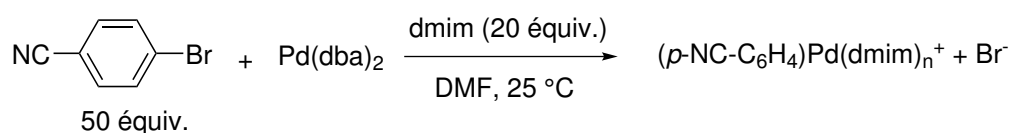


SCHÉMA II.26 – Système modèle de suivi de l'addition oxydante d'un bromoarène sur $\text{Pd}(0)\text{-dmim}_n$ généré *in situ*.²⁹

Le produit d'addition oxydante étant ionique, un suivi conductimétrique a été réalisé (voir FIGURE II.8).^f Ce suivi a permis de confirmer l'ordre 1 par rapport au palladium(0) de la loi de vitesse.

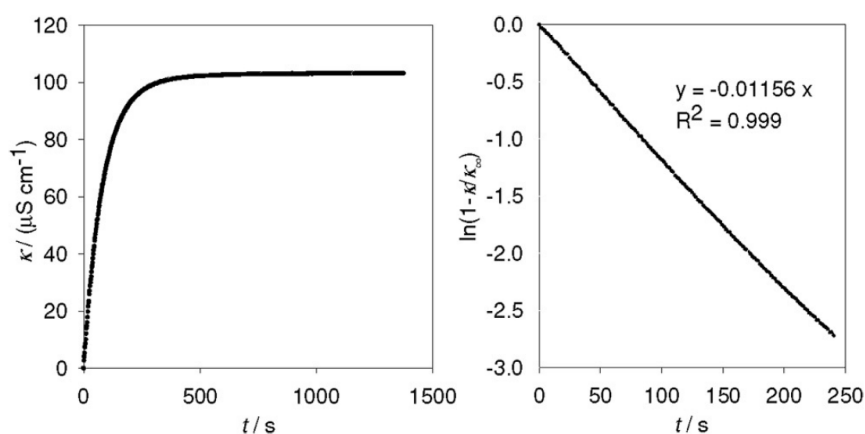


FIGURE II.8 – Suivi cinétique de l'addition oxydante de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2 mM dans le DMF) sur le 4-bromobenzonitrile (50 équiv.) en présence d'un excès (20 équiv.) de dmim. À gauche : suivi conductimétrique. À droite : linéarisation confirmant l'ordre 1 par rapport au palladium. D'après PEREGO et coll.²⁹

^fLa validité du suivi conductimétrique pour l'étude présentée est discutée section 2.2.4.

Les résultats présentés jusqu'ici s'inscrivaient dans l'élucidation du mécanisme réactionnel du couplage entre des imidazoles et des bromoarènes. Le travail présenté dans ce manuscrit a une visée plus fondamentale d'investigation de l'étape d'addition oxydante elle-même. En effet, il s'est avéré que la cinétique d'ordre 1 en palladium(0) (observée pour le 4-bromoanisole) ne semblait pas correspondre aux résultats expérimentaux pour le 4-iodoanisole (voir FIGURE II.10).

L'étude présentée dans ce chapitre s'intéresse donc au mécanisme de l'addition oxydante d'iodoarènes sur des complexes de palladium(0) lié à des ligands azotés. À partir de résultats expérimentaux, la loi cinétique de cette étape est déterminée. L'utilisation de plusieurs dérivés iodés ainsi que de différents ligands azotés vise à étudier la généralité des conclusions mécanistiques. Enfin, une approche par DFT réalisée en collaboration avec l'équipe d'Iaria CIOFINI^g a pour objectif d'obtenir des informations structurales à l'échelle moléculaire sur les facteurs expliquant la réactivité particulière des iodoarènes dans ce type de systèmes.

2.2 Méthodologie

2.2.1 Expérience générique

L'expérience classique réalisée dans cette étude est présentée SCHÉMA II.27 :

- le complexe de palladium(0) est fabriqué *in situ* par réaction d'un excès (typiquement 40 équivalents) de 1-méthylimidazole (mim) sur une solution à 2 mM de Pd(dba)₂^h dans l'acétone.
- l'iodoarène le plus fréquemment utilisé est l'iodoanisole, choisi car ayant une réactivité suffisamment faible pour permettre un suivi cinétique sur une échelle de temps de l'ordre de quelques minutes à $T = -5\text{ °C}$. L'utilisation de dérivés iodés moins enrichis conduit à des cinétiques plus rapides diminuant la qualité des données.

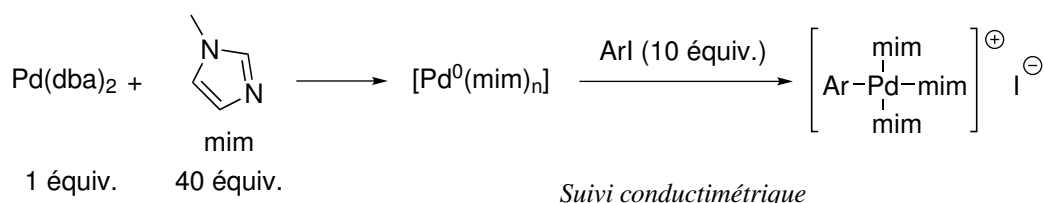


SCHÉMA II.27 – Expérience générique réalisée pour le suivi conductimétrique de l'addition oxydante de Pd⁰(mim)_n sur ArI.

^gPSL Research University, Institut de Recherche de Chimie Paris IRCP CNRS-Chimie ParisTech

^hLe complexe palladium(0)-dibenzylidèneacétone est ici noté Pd(dba)₂, qui doit être compris comme sa formule de constitution. En effet, la synthèse employée (voir partie expérimentale) conduit à la formation du complexe Pd₂(dba)₃ avec une molécule de dba supplémentaire dans le précipité. La stoechiométrie correspond alors à Pd(dba)₂.

2.2.2 Modèles cinétiques

Une première hypothèse effectuée est la suivante : le complexe de palladium(0) présent en solution est soit le complexe subissant l'addition oxydante, soit un complexe en équilibre rapide (par rapport à l'échelle de temps de l'expérience) avec le complexe effectivement actif. La dba est supposée complètement dissociée et donc un ligand spectateur dans la réaction. Ce point a fait l'objet d'une vérification présentée section 3.2.2.

On suppose également que la réaction d'addition oxydante admet un ordre, ce qui semble être raisonnable étant donné le faible nombre de liaisons formées et rompues dans cet acte quasi-élémentaire.

Dans ces conditions, en supposant que les seules espèces influant sur la loi de vitesse sont le complexe de palladium(0) $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$, le 1-méthylimidazole mim et le dérivé iodé ArI, on peut écrire la loi de vitesse sous la forme suivante :

$$v = k[\text{Pd}^0(\text{mim})_n]^\alpha [\text{mim}]^\beta [\text{ArI}]^\gamma \quad (\text{II.3})$$

k représente la constante de vitesse de la réaction. α , β et γ sont les ordres partiels respectifs de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$, mim et ArI.

Afin de simplifier cette loi de vitesse et de déterminer plus simplement les ordres partiels, on utilise le fait que les concentrations initiales introduites permettent de se placer en dégénérescence d'ordre par rapport à mim et ArI. En effet, les conditions utilisées sont les suivantes : le complexe de palladium(0) est le réactif limitant, mim et ArI sont introduits en large excès (typiquement 40 équivalents pour mim et 10 équivalents pour ArI). Dans ces conditions, on peut raisonnablement considérer que les concentrations en mim et en ArI sont à peu près constantes durant l'expérience et égales à leurs valeurs à l'instant initial.

La loi de vitesse II.3 se simplifie alors en :

$$v \approx k_{app}[\text{Pd}^0(\text{mim})_n]^\alpha \quad \text{avec : } k_{app} = [\text{mim}]^\beta [\text{ArI}]^\gamma \quad (\text{II.4})$$

Dans cette nouvelle équation, k_{app} a la dimension $\text{s}^{-1} \text{M}^{1-\alpha}$.

v peut être définie de façon indifférente comme la vitesse de disparition du palladium(0) ou d'apparition du complexe de palladium(II) moyennant l'hypothèse que les deux seules espèces de palladium présentes de façon significative dans le milieu une fois commencée l'addition de ArI sont $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ et $\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+$. Ce point a été vérifié par un suivi de la disparition de Pd^0 et de l'apparition de Pd^{II} (voir section 3.2.3). On a alors :

$$\begin{cases} v = -\frac{d[\text{Pd}^0(\text{mim})_n]}{dt} = \frac{d[\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+]}{dt} \\ v = k_{app}[\text{Pd}^0(\text{mim})_n]^\alpha \end{cases} \quad (\text{II.5})$$

Par souci de clarté, on notera dans la suite $[\text{Pd}^0]$ et $[\text{Pd}^{\text{II}}]$ les concentrations respectives en $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ et $\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+$.

Le système II.5 conduit donc à :

$$-\frac{d[\text{Pd}^0]}{dt} = k_{app}[\text{Pd}^0]^\alpha \quad (\text{II.6})$$

Pour un acte élémentaire impliquant un seul complexe de palladium 0 (cas classique de l'insertion oxydante tel qu'il a été étudié sur les complexes palladium-phosphine), on s'attend à un ordre partiel $\alpha = 1$ pour Pd^0 . La loi de vitesse s'intègre alors en :

$$[\text{Pd}^0](t) = [\text{Pd}^0]_0 e^{-k_{app,1}t} \quad \text{et} \quad [\text{Pd}^{\text{II}}](t) = [\text{Pd}^0]_0 (1 - e^{-k_{app,1}t}) \quad (\text{II.7})$$

Un mécanisme légèrement plus complexe pourrait conduire à un ordre partiel différent. Comme les mécanismes étudiés sont assez fondamentaux, on se limitera aux ordres partiels entiers. Un ordre partiel $\alpha = 2$ a ainsi également été testé, ce qui conduit aux lois intégrées suivantes :

$$[\text{Pd}^0](t) = \frac{[\text{Pd}^0]_0}{1 + k_{app,2}[\text{Pd}^0]_0 t} \quad \text{et} \quad [\text{Pd}^{\text{II}}](t) = [\text{Pd}^0]_0 \frac{k_{app,2}[\text{Pd}^0]_0 t}{1 + k_{app,2}[\text{Pd}^0]_0 t} \quad (\text{II.8})$$

2.2.3 Utilisation de la conductimétrie et ajustement numérique

La grandeur accessible expérimentalement n'est pas l'une des deux concentrations $[\text{Pd}^0](t)$ ou $[\text{Pd}^{\text{II}}](t)$ mais la conductivité de la solution $\sigma(t)$.

D'après la loi de KOHLRAUSCH, on a dans les conditions de l'expérience :

$$\sigma(t) = \sum_{\text{ions } i} c_i \lambda_i(t) = \sigma_r + \left(\lambda_{\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+} + \lambda_{\Gamma^-} \right) [\text{Pd}^{\text{II}}](t) \quad (\text{II.9})$$

σ_r correspond à la conductivité résiduelle de la solution avant l'ajout de ArI. Les facteurs contribuant à cette conductivité résiduelle peuvent être multiples : dissociation partielle du solvant, autoprotolyse des espèces présentes (notamment mim), ... Afin

de s'assurer de l'échange total des ligands lors de l'ajout de mim sur la solution de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ dans l'acétone, on attend que cette valeur de σ_r soit stabilisée avant d'ajouter ArI .

Les conductivités présentées dans la suite de ce chapitre sont corrigées de la conductivité résiduelle σ_r . On aura donc pour la suite :

$$\sigma(t) = \left(\lambda_{\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+} + \lambda_{\text{I}^-} \right) [\text{Pd}^{\text{II}}](t)$$

En injectant les lois de vitesses obtenues aux équations II.7 et II.8 et en notant $\sigma_\infty = \left(\lambda_{\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+} + \lambda_{\text{I}^-} \right) [\text{Pd}^0]_0$ la conductivité aux temps infiniment longs, on obtient les relations suivantes pour la conductivité en fonction du temps :

$$\text{Ordre 1 : } \sigma(t) = \left(\lambda_{\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+} + \lambda_{\text{I}^-} \right) [\text{Pd}^0]_0 \left(1 - e^{-k_{app,1}t} \right) \quad (\text{II.10})$$

$$\sigma(t) = \sigma_\infty \left(1 - e^{-k_{app,1}t} \right) \quad (\text{II.11})$$

$$\text{Ordre 2 : } \sigma(t) = \left(\lambda_{\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+} + \lambda_{\text{I}^-} \right) [\text{Pd}^0]_0 \frac{k_{app,2}[\text{Pd}^0]_0 t}{1 + k_{app,2}[\text{Pd}^0]_0 t} \quad (\text{II.12})$$

$$\sigma(t) = \sigma_\infty \frac{k_{app,2}[\text{Pd}^0]_0 t}{1 + k_{app,2}[\text{Pd}^0]_0 t} \quad (\text{II.13})$$

D'un point de vue numérique, les relations II.12 et II.13 ne sont exploitables que si l'on connaît l'instant initial $t = 0$ avec une infinie précision. Afin de pallier ce problème, les fonctions utilisées pour l'ajustement numérique font intervenir un temps initial t_0 ajustable. On utilise donc les relations suivantes :

$$\text{Ordre 1 : } \sigma(t) = \sigma_\infty \left(1 - e^{-k_{app,1}(t-t_0)} \right) \quad (\text{II.14})$$

$$\text{Ordre 2 : } \sigma(t) = \sigma_\infty \frac{k_{app,2}[\text{Pd}^0]_0(t-t_0)}{1 + k_{app,2}[\text{Pd}^0]_0(t-t_0)} \quad (\text{II.15})$$

Ce sont ces équations qui sont utilisées pour l'ajustement numérique des données expérimentales. Les paramètres ajustés sont σ_∞ , t_0 et $k_{app,1}$ (pour l'équation II.14) ou $k_{app,2}$ (pour l'équation II.15). Dans le cas de l'équation II.15, la concentration $[\text{Pd}^{\text{II}}]_0$ est considérée connue, car son ajustement en même temps que $k_{app,2}$ est impossible. L'algorithme utilisé est celui de Levenberg-Marquardt (algorithme classique d'optimisation de fonctions non linéaires fondé sur une méthode de moindres carrés).

2.2.4 Pertinence de la conductimétrie comme technique de suivi

La conductimétrie a été choisie dans cette étude car le produit formé par addition oxydante de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ sur l'iodoarène est un complexe cationique. Ce complexe

cationique se forme notamment car l'ion iodure libéré dans l'addition oxydante ne reste pas dans la sphère de coordination du Pd^{II} .

Afin de s'assurer que la conductivité a bien une réponse affine en la concentration de produit d'addition oxydante, l'expérience suivante a été réalisée. À une solution d'iodoarène à 40 mM et de mim à 80 mM dans l'acétone à $T = -5\text{ }^{\circ}\text{C}$ sont ajoutées des quantités en défaut de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (correspondant à des incréments d'environ 0,4 mM). La conductivité finale lue une fois la conductivité stabilisée est alors enregistrée pour chaque incrément de $\text{Pd}(\text{dba})_2$. Les données obtenues pour le 4-iodoanisole et le 4-iodobenzonitrile sont représentées FIGURE II.9.

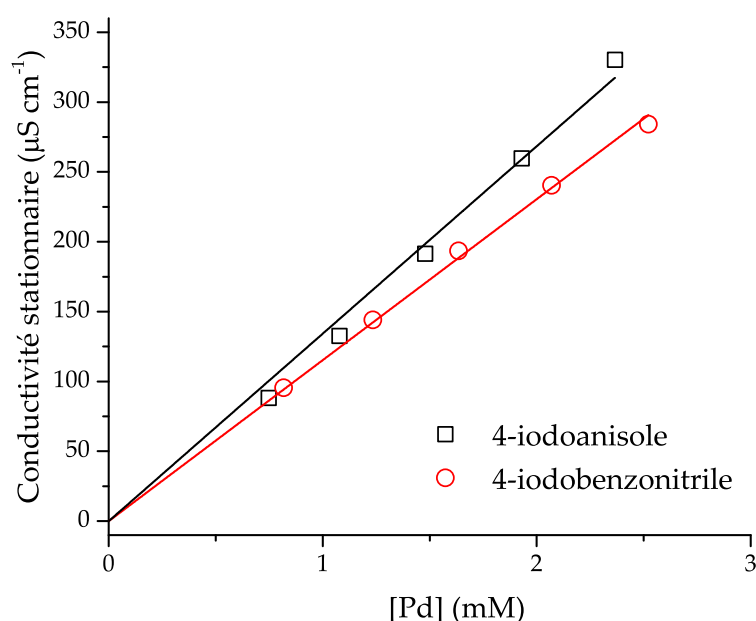


FIGURE II.9 – Vérification de la linéarité de la conductivité en fonction de la concentration en produit d'addition oxydante. $[\text{ArI}] = 40\text{ mM}$, $[\text{mim}] = 80\text{ mM}$ dans l'acétone. $T = -5\text{ }^{\circ}\text{C}$, sous léger flux d'argon.

Une régression linéaire a été réalisée sur les données afin de vérifier la proportionnalité de la conductivité stationnaire mesurée avec la concentration en palladium introduite. La bonne adéquation entre les données présentées et les régressions plaident en faveur de la pertinence de l'utilisation de la conductimétrie comme outil de suivi cinétique.

3 Étude expérimentale

3.1 Influence du dérivé iodé sur le mécanisme d'addition oxydante

Les premières expériences réalisées ont eu pour but de déterminer l'ordre partiel par rapport au palladium(0) en fonction de l'iodoarène subissant l'addition oxydante. Pour des raisons pratiques, les études ont commencé par les dérivés enrichis.

En effet, l'addition oxydante met en jeu un complexe de palladium riche en électrons jouant le rôle de nucléophile et le dérivé iodé qui joue le rôle d'électrophile. Avec un iodoarène enrichi en électrons, l'électrophilie du cycle est réduite, ce qui conduit à une réaction d'addition oxydante plus lente. Cette lenteur est dans le cas présent recherchée car à température ambiante, l'addition oxydante pour le 4-iodoanisole a lieu en quelques minutes. Afin d'obtenir suffisamment de données lors du suivi conductimétrique dont la résolution temporelle est de l'ordre de la seconde il a été choisi de réaliser les études cinétiques à froid ($T = -5\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans la majorité des cas).

L'objectif de ces premières études est de déterminer α dans la loi de vitesse simplifiée suivante :

$$v = k_{app}[\text{Pd}^0]^\alpha \quad (\text{II.16})$$

3.1.1 Iodoarène enrichi : 4-iodoanisole

Le 4-iodoanisole en excès a été introduit dans une solution de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ dans l'acétone à -5°C (voir SCHÉMA II.28).

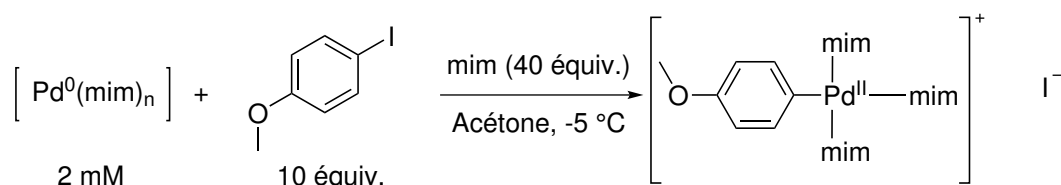


SCHÉMA II.28 – Étude cinétique de l'addition oxydante de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ sur le 4-iodoanisole.

Les données de conductimétrie obtenues pour le suivi cinétique de l'addition oxydante sur le 4-iodoanisole sont présentées FIGURE II.10.

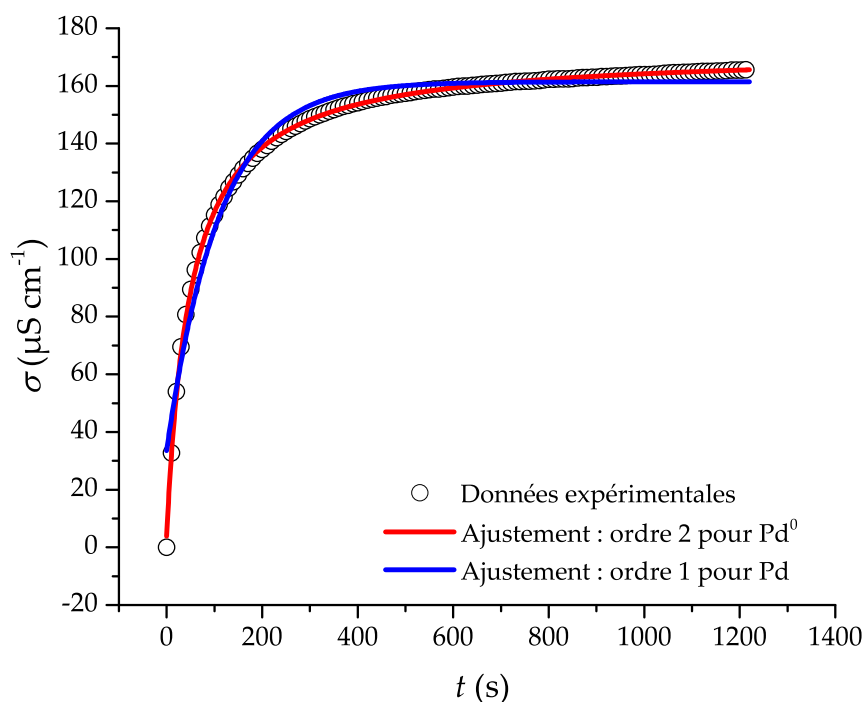


FIGURE II.10 – Suivi cinétique de l'addition oxydante sur le 4-iodoanisole (10 équiv.) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2 mM dans l'acétone) en présence d'un excès (40 équiv.) de mim. $T = -5^\circ\text{C}$, sous léger flux d'argon.

On retrouve bien l'allure générale attendue pour le schéma mécanistique proposé : la conductivité augmente jusqu'à atteindre une valeur limite σ_∞ correspondant à celle d'une solution à 2 mM en $[\text{ArPd}(\text{mim})_3^+, \text{I}^-]$.

Les courbes en rouge et en bleu sur la FIGURE II.10 représentent les ajustements obtenus à l'aide des équations II.14 (ordre 1 en Pd^0) et II.15 (ordre 2 en Pd^0). Même si

au premier abord il ne paraît pas évident d'estimer la validité des modèles, une analyse mathématique plus poussée permet d'obtenir des informations supplémentaires.

Le coefficient de corrélation obtenu pour la modélisation d'ordre 1 vaut $r^2 = 0,974$ alors que celui pour la modélisation d'ordre 2 vaut $r^2 = 0,9993$. Avec un jeu de données tel que celui présenté, le coefficient de corrélation de $r^2 = 0,974$ est bien insuffisant pour valider l'hypothèse d'ordre 1.

La FIGURE II.11 présente le graphe des résidus obtenus pour les ajustements du jeu de données présenté FIGURE II.10.

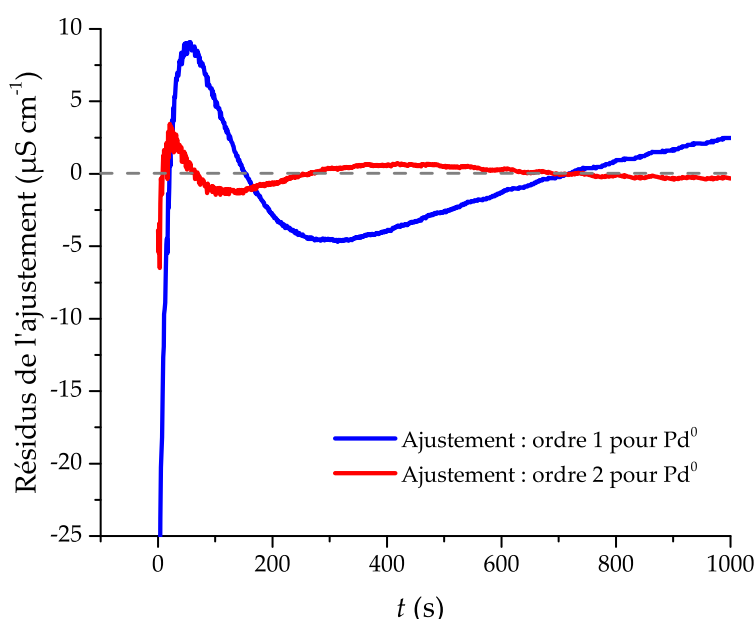


FIGURE II.11 – Résidus obtenus lors de l'ajustement présenté FIGURE II.10.

Les résidus pour l'ajustement d'ordre 1 en Pd^0 sont un ordre de grandeur plus grand que ceux de l'ajustement d'ordre 2 en Pd^0 . Par ailleurs, on voit également que l'ajustement d'ordre 1 obtenu ne converge avec les données ni aux temps courts, ni aux temps longs.

Un autre traitement cinétique classique est l'utilisation d'une méthode différentielle (voir 1.2.4). À l'aide d'une méthode de dérivation numériqueⁱ, on obtient la vitesse v . En prenant le logarithme de l'expression II.16, on obtient :

$$\ln(v) = \ln(k_{app}) + \alpha \ln([\text{Pd}^0])$$

ⁱLa dérivation numérique utilisée prend en compte la valeur de la conductivité jusqu'à deux pas de temps avant et après le point d'intérêt, afin de limiter les points aberrants dus à des limitations dans l'échantillonnage. Cela revient en quelque sorte à lisser la courbe de la dérivée de la concentration en fonction du temps.

La méthode différentielle présente l'inconvénient d'augmenter l'erreur sur les données mais son intérêt est qu'elle permet de trouver l'ordre α sans hypothèse préalable sur sa valeur. Le tracé de la courbe $\ln(v) = f(\ln([Pd^0]))$ est présenté FIGURE II.12.

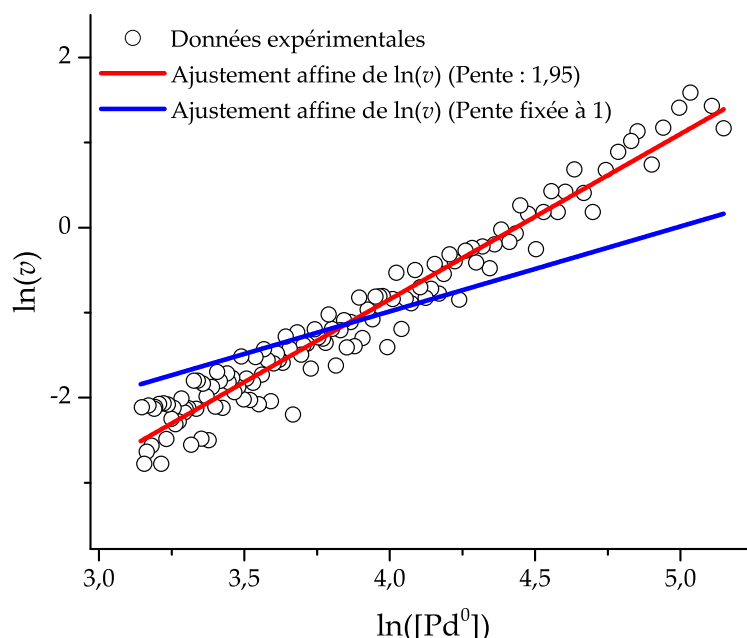


FIGURE II.12 – Analyse par la méthode différentielle des données présentées FIGURE II.10.

Lorsque l'ajustement affine est réalisé en laissant libre la pente et l'ordonnée à l'origine (courbe en bleu sur la FIGURE II.12), on obtient un ordre $\alpha = 1,95 \pm 0,03$ avec un coefficient de corrélation de 0,97. Cette valeur de coefficient de corrélation est tout à fait satisfaisante pour une méthode différentielle, étant donné la dispersion des valeurs autour de la droite de tendance. La valeur de 1,95 obtenue pour α confirme l'hypothèse d'ordre 2 formulée.

Si l'on essaie de forcer la pente à $\alpha = 1$, on obtient par ajustement la courbe en rouge sur la FIGURE II.12. Dans ces conditions, le coefficient de corrélation ne vaut plus que 0,72, ce qui invalide encore l'hypothèse d'un ordre 1.

À ce stade, les données obtenues semblent confirmer que l'addition oxydante du système $Pd^0(mim)_n$ sur le 4-iodoanisole suit la loi de vitesse suivante :

$$v = k_{app,2}[Pd^0]^2 \quad (II.17)$$

L'ajustement numérique réalisé permet d'obtenir une valeur pour la constante de vitesse apparente $k_{app,2}$. Dans l'exemple ci-dessus, la valeur obtenue est $10,3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Même si l'ajustement annonce une erreur de l'ordre de $0,03 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, l'erreur réelle

est en revanche beaucoup plus grande pour une raison expérimentale. Lorsque l'on regarde l'expression de la fonction ajustée numériquement (équation II.15), on remarque que la constante $k_{app,2}$ est toujours multipliée par la concentration initiale $[Pd^0]_0$. Lors de l'ajustement, cette concentration a été fixée à 2 mM (concentration introduite dans le réacteur). Cependant, le solide $Pd(dba)_2$ étant peu soluble dans l'acétone avant l'ajout de mim, il est possible que la concentration réelle soit plus faible. Ce problème d'estimation de la concentration initiale est inhérent aux réactions d'ordre différent de 1.

Afin d'estimer l'erreur réalisée sur cette constante de vitesse apparente $k_{app,2}$, l'expérience réalisée précédemment (voir SCHÉMA II.28) a été dupliquée 6 fois, donnant la dispersion suivante (en $M^{-1} s^{-1}$) : 10,3 ; 7,2 ; 7,0 ; 8,6 ; 9,8 ; 7,1. On retiendra donc la valeur moyenne $k_{app,2} = 8,3 M^{-1} s^{-1}$ avec un écart-type de $1,5 M^{-1} s^{-1}$, *i.e.* une erreur standard de 18 %. Cette erreur standard de 18 % due à des contraintes expérimentales indépendantes de l'iodoarène choisi a été transposée aux constantes de vitesse obtenues pour les autres iodoarènes.

À notre connaissance, l'existence d'une loi de vitesse d'ordre 2 pour le complexe de palladium(0) n'a jamais été décrite dans la littérature. Comme l'étude précédente réalisée sur les dérivés bromés²⁹ conduit à un ordre 1 pour le palladium(0), il a paru naturel de vérifier la validité de la loi de vitesse obtenue pour le 4-iodoanisole sur d'autres iodoarènes.

3.1.2 Iodoarènes appauvris

Après avoir étudié le 4-iodoanisole, dérivé aromatique riche en électrons, le choix s'est porté sur deux dérivés particulièrement appauvris en électrons : le 1-iodo-4-nitrobenzène et le 4-iodobenzonitrile.

Avec ces dérivés appauvris, le suivi cinétique est un peu plus difficile car l'addition oxydante est beaucoup plus rapide. Pour cette raison, la température de travail a été descendue à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pour le 1-iodo-4-nitrobenzène, l'excès de dérivé iodé est diminué à 5 équivalents par rapport au Pd^0 (dans le cas du 4-iodobenzonitrile, ce sont en revanche 10 équivalents de dérivé iodé qui sont introduits).

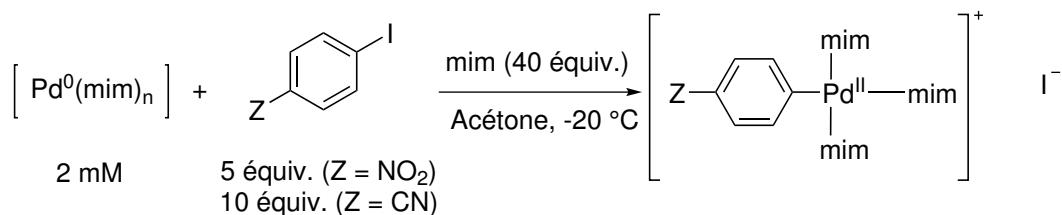


SCHÉMA II.29 – Étude cinétique de l'addition de $Pd^0(mim)_n$ sur les iodoarènes appauvris.

Les résultats obtenus pour le 1-iodo-4-nitrobenzène sont présentés FIGURE II.13.

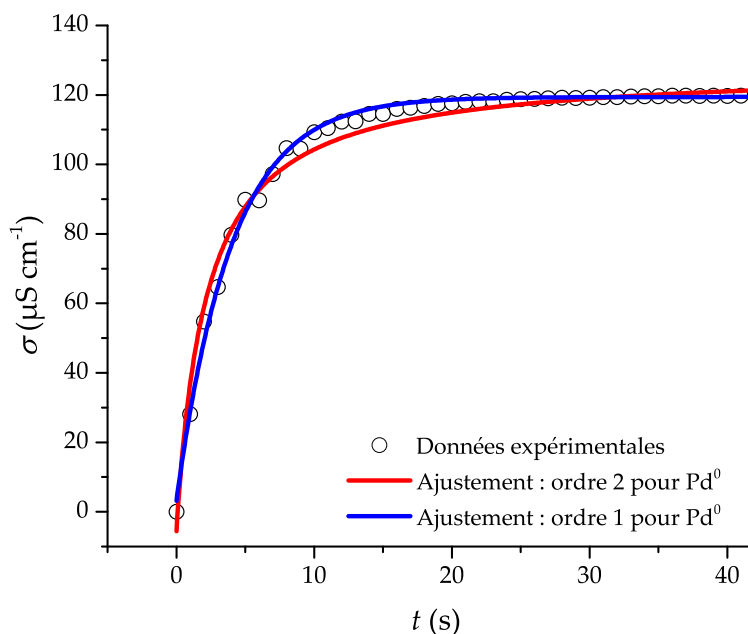


FIGURE II.13 – Suivi cinétique de l'addition oxydante sur le 1-iodo-4-nitrobenzène (5 équiv.) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2 mM dans l'acétone) en présence d'un excès (40 équiv.) de mim. $T = -20\text{ }^\circ\text{C}$, sous léger flux d'argon.

Même à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, l'addition oxydante est terminée en quelques dizaines de secondes. Cette rapidité entraîne une incertitude assez importante sur les premiers points, due à la durée nécessaire à l'homogénéisation du milieu réactionnel. Néanmoins, un ajustement selon les équations II.14 et II.15 a été réalisé. Encore une fois, la différence à l'oeil nu n'est pas flagrante, même s'il semble que l'ordre 1 soit plus proche des données expérimentales que l'ordre 2.

Le coefficient de corrélation obtenu pour l'ajustement d'ordre 1 donne $r^2 = 0,995$, alors qu'il vaut $r^2 = 0,983$ pour l'ajustement d'ordre 2. Les résidus présentés FIGURE II.14 confirment bien que l'ordre 1 semble plus proche des données expérimentales.

La rapidité de la réaction d'addition oxydante limite ici les conclusions que l'on peut donner sur le système. L'ordre obtenu semble plus proche de 1 que de 2. Il est également possible que plusieurs mécanismes soient à l'œuvre dans les conditions réactionnelles (mélange d'ordre 1 et d'ordre 2).

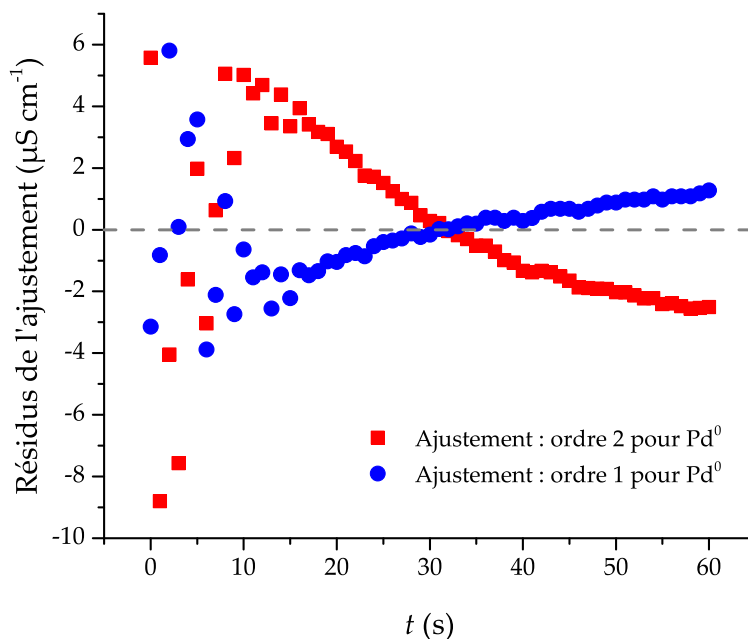
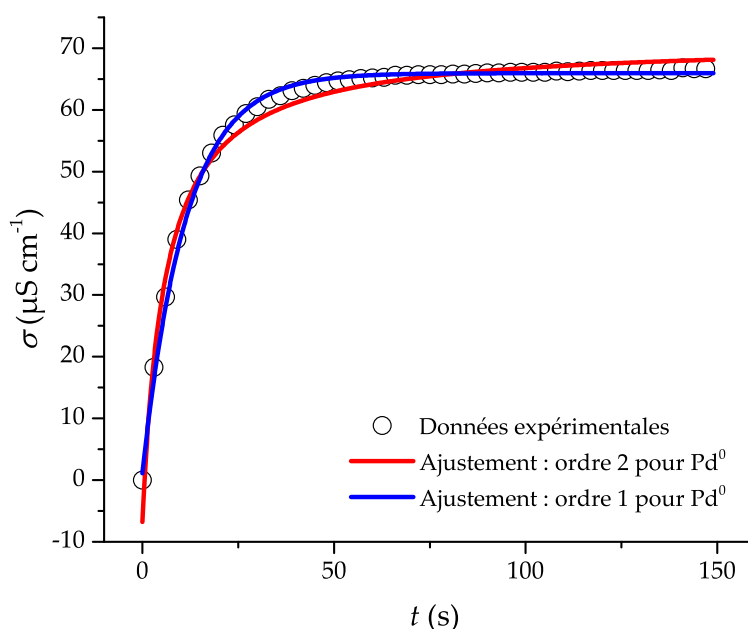


FIGURE II.14 – Résidus obtenus lors de l’ajustement présenté FIGURE II.13.

De la même façon, le 4-iodobenzonitrile semble avoir une cinétique plus proche de l’ordre 1 que de l’ordre 2. Les mêmes limitations s’appliquent à l’étude du 4-iodobenzonitrile, dont les résultats sont présentés FIGURE II.15.

FIGURE II.15 – Suivi cinétique de l’addition oxydante sur le 4-iodobenzonitrile (10 équiv.) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2 mM dans l’acétone) en présence d’un excès (40 équiv.) de mim. $T = -20\text{ }^\circ\text{C}$, sous léger flux d’argon.

Il semble donc que, pour ces iodoarènes très appauvris (1-iodo-4-nitrobenzène et 4-iodobenzonitrile), l’hypothèse d’ordre 2 ne soit plus valable. Un ordre mixte entre 1

et 2, correspondant peut-être à une superposition de deux mécanismes pourrait être à l'œuvre pour ces dérivés.

3.1.3 Corrélation de HAMMETT

En reproduisant l'expérience de suivi cinétique pour l'addition oxydante pour d'autres iodoarènes, il s'est avéré que seuls les iodoarènes très appauvris (1-iodo-4-nitrobenzène et 4-iodobenzonitrile) suivaient une cinétique d'ordre 1 en Pd^0 . Pour les iodoarènes enrichis et même légèrement appauvris (4-halogéno-1-iodobenzènes), l'ajustement d'ordre 2 en Pd^0 a été concluant.

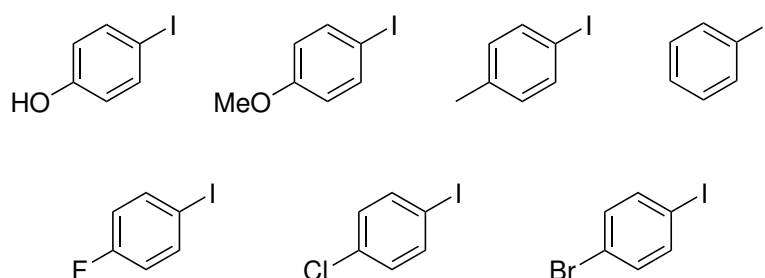


SCHÉMA II.30 – Iodoarènes utilisés conduisant à une cinétique d'addition oxydante d'ordre 2 en Pd^0 et utilisés dans la corrélation de HAMMETT.

Afin de rationaliser les résultats obtenus lors des cinétiques, les constantes de vitesse obtenues ont été reportées dans une représentation de HAMMETT (voir FIGURE II.16). Dans cette représentation, une valeur de paramètre σ_X est attribuée à chaque dérivé aromatique substitué par X (en *para* ici). Ces valeurs de σ_X prennent en compte l'effet électronique dû au groupement X sur une réaction de référence (dissociation de l'acide 4-X-benzoïque).

La représentation de HAMMETT réalisée (FIGURE II.16) fait apparaître une corrélation positive $\rho = 1,50 \pm 0,17$. On peut par conséquent déduire les informations suivantes :

- L'existence d'une corrélation est cohérente avec le fait que le même mécanisme est à l'œuvre pour les iodoarènes étudiés.
- La valeur positive de pente indique que l'arène gagne de la densité électronique lors de l'étape cinétiquement déterminante. Dans le cas de l'insertion oxydante du Pd^0 dans une liaison C–I, le complexe de Pd^0 joue le rôle de nucléophile et transfère sa densité électronique à l'électrophile qu'est l'iodoarène. La valeur positive de pente est donc bien en accord avec une étape cinétiquement déterminante correspondant à l'insertion oxydante du palladium dans la liaison C–I.

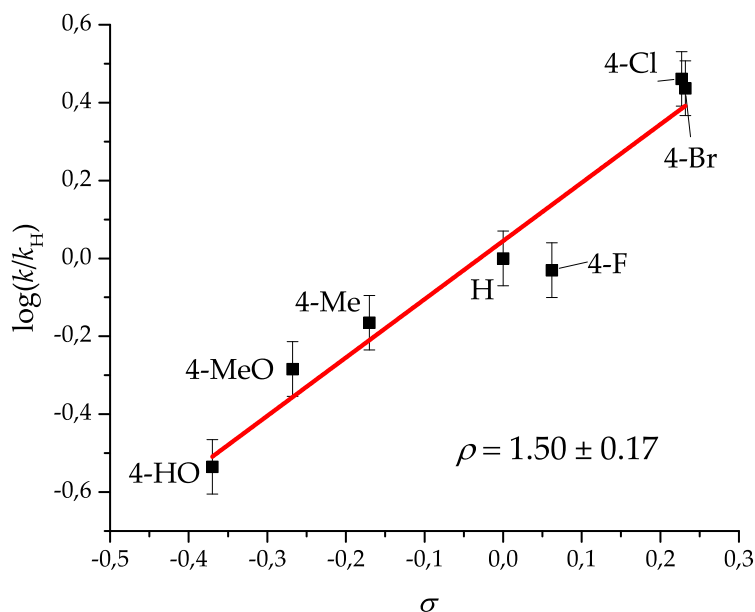


FIGURE II.16 – Corrélation de HAMMETT réalisée sur des iodobenzènes substitués en *para*. Les barres d'erreur sont estimées à partir de la dispersion des valeurs obtenues pour le 4-iodoanisole (voir 3.1.1).

- Enfin la valeur de 1,50 indique une augmentation significative de la densité électronique sur l'aromatique dans l'étape cinétiquement déterminante. En comparaison, la corrélation de HAMMETT réalisée pour l'addition oxydante à l'aide de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ conduit à une valeur de $\rho = 2,3 \pm 0,2$.^{7c} La valeur plus élevée dans le cas de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ indique que le changement de densité électronique sur l'iodoarène est plus faible dans le cas de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ que de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Ces constatations expérimentales seront comparées dans la section 4 aux résultats obtenus dans l'étude théorique.

3.1.4 Ordre partiel par rapport au dérivé iodé

En parallèle de la détermination de l'ordre partiel par rapport au Pd^0 , l'ordre partiel par rapport à l'iodoarène a également été étudié sur le cas du 4-iodoanisole.

Dans les conditions de l'étude, l'iodoarène est introduit en excès (typiquement 10 équivalents). Sa concentration ne varie donc pas de façon significative pendant la réaction. Dans la loi de vitesse d'ordre 2 en Pd^0 considérée, la concentration en ArI apparaît dans la constante de vitesse $k_{app,2}$ (voir équation II.4).

$$k_{app,2} = k[\text{mim}]^\beta[\text{ArI}]^\gamma \quad (\text{II.18})$$

Ainsi, en travaillant en concentration en mim fixée, l'ordre partiel γ par rapport à l'iodoarène peut être obtenu en prenant le logarithme de l'expression II.18.

$$\ln k_{app,2} = \ln k + \beta \ln[mim] + \gamma [ArI] = \text{Constante} + \gamma [ArI] \quad (\text{II.19})$$

Une étude a par conséquent été réalisée avec des excès variables de 4-iodoanisole par rapport à $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$. Pour chacune de ces cinétiques, un ajustement d'ordre 2 en Pd^0 a été réalisé et la constante de vitesse apparente $k_{app,2}$ a été déterminée. Les résultats sont présentés FIGURE II.17.

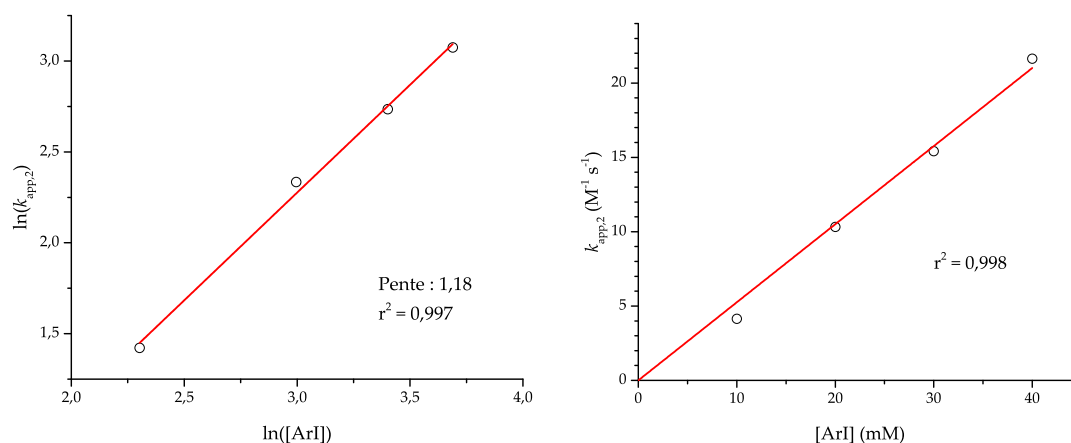


FIGURE II.17 – Dépendance de la constante de vitesse apparente $k_{app,2}$ en fonction de la concentration en ArI. À gauche : représentation logarithmique $\ln k_{app,2} = f(\ln[ArI])$. À droite : représentation directe $k_{app,2} = f([ArI])$.

En supposant l'ordre partiel γ par rapport à ArI entier, l'hypothèse la plus vraisemblable au vu des données obtenues est $\gamma = 1$. Un ordre partiel égal à 1 pour l'halogénoarène est le résultat classiquement obtenu dans les additions oxydantes en présence de phosphine. Dans le cas présent, le mécanisme semble impliquer deux complexes de palladium et une molécule d'iodoarène.

3.2 Vérification des hypothèses d'étude

3.2.1 Comparaison à un dérivé bromé

Afin de valider la méthodologie utilisée et de vérifier si un biais numérique n'était pas présent, une comparaison avec un dérivé bromé a été réalisée. Comme la loi de vitesse d'ordre 2 en Pd^0 a été observée de façon non ambiguë pour les iodoarènes enrichis, l'expérience avec les dérivés bromés a été réalisée sur le 4-bromoanisole.

Le 4-bromoanisole étant bien moins réactif que le 4-iodoanisole vis-à-vis de l'addition oxydante, les conditions ont été légèrement modifiées (voir SCHÉMA II.31). La réaction a ainsi été conduite en présence d'un plus large excès (100 équiv.) de 4-bromoanisole et à une température plus élevée (51 °C), afin de permettre un suivi

cinétique sur une durée raisonnable (~ 20 minutes). De plus, l'acétone a été remplacée par le DMF, étant donné la température de travail.[‡] Comme discuté dans la section 3.3.3, l'utilisation de DMF ne change pas les conclusions obtenues pour le 4-iodoanisole.

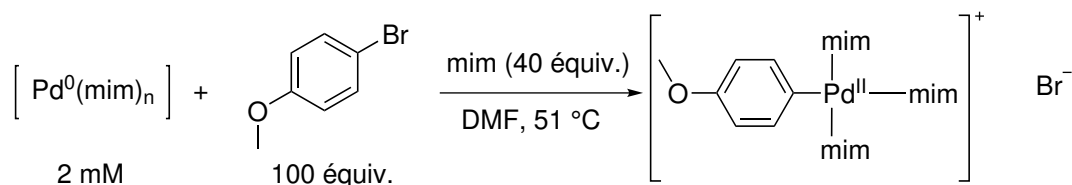


SCHÉMA II.31 – Étude de l'addition oxydante de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ sur le 4-bromoanisole.

Les résultats obtenus pour la cinétique d'addition oxydante sont présentés FIGURE II.18.

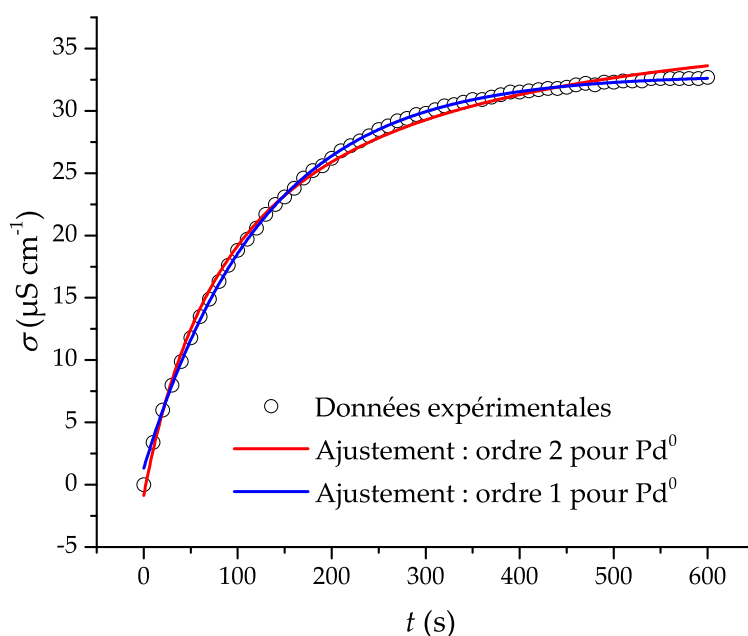


FIGURE II.18 – Suivi cinétique de l'addition oxydante du 4-bromoanisole (100 équiv.) sur $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2 mM dans le DMF) en présence d'un excès (40 équiv.) de mim. $T = 51\text{ } ^\circ\text{C}$, sous léger flux d'argon.

Les ajustements obtenus plaident en faveur d'un ordre 1 pour Pd^0 . Pour confirmer ces résultats, une analyse des résidus est présentée FIGURE II.19.

[‡]La température d'ébullition de l'acétone vaut $56\text{ } ^\circ\text{C}$ alors que celle du DMF vaut $153\text{ } ^\circ\text{C}$.

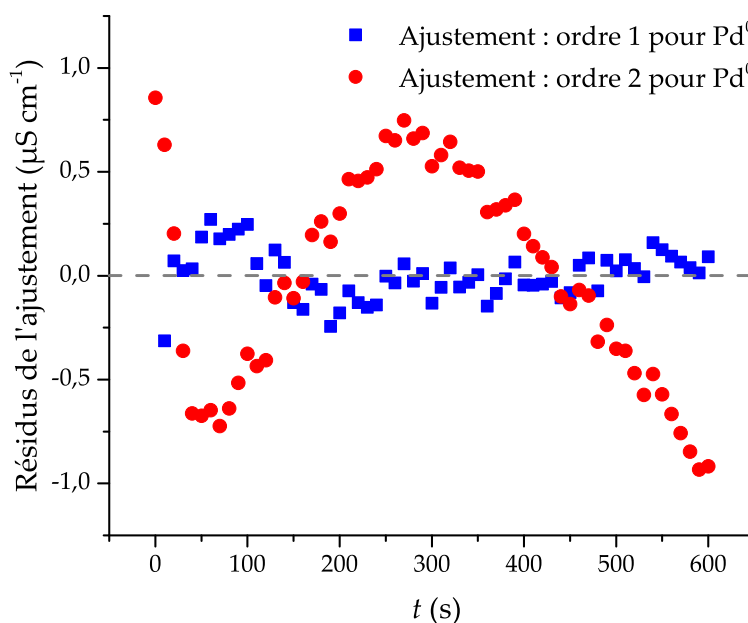


FIGURE II.19 – Résidus obtenus lors de l'ajustement présenté FIGURE II.18.

Étant beaucoup plus faibles en valeur absolue et oscillant autour de la valeur nulle, les résidus sont également cohérents avec l'hypothèse d'un ordre 1.

Dans le cas du 4-bromoanisole, l'ordre 1 en Pd^0 est ainsi obtenu :

$$v = k_{app,1}[\text{Pd}^0] \quad (\text{II.20})$$

3.2.2 Vérification de la dissociation quantitative de la dba

Lors de l'établissement de la loi de vitesse, il a été supposé que les molécules de dba étaient complètement dissociées du complexe de palladium(0) et par conséquent spectatrices de la réaction.

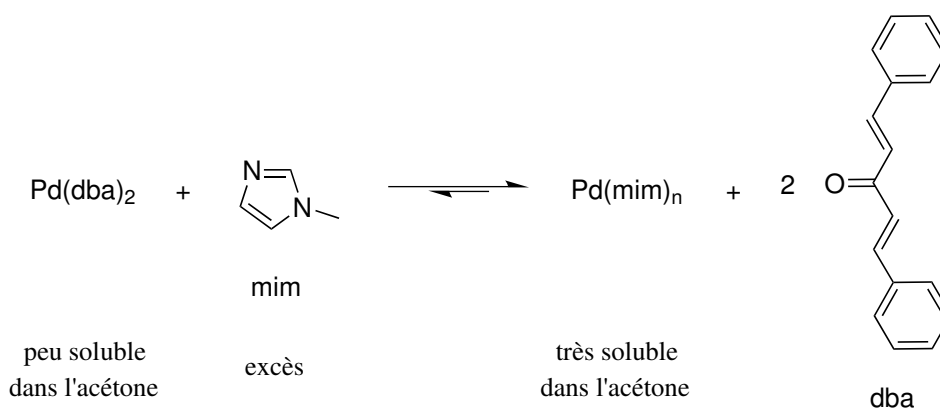


SCHÉMA II.32 – Déplacement de la dibenzylidèneacétone (dba) par le 1-méthylimidazole (mim).

La dibenzylidèneacétone est un ligand relativement fort du palladium(0), grâce à la présence des deux doubles liaisons appauvries en électrons. Le déplacement quantitatif des molécules de dba par le 1-méthylimidazole est ici principalement le fait de deux phénomènes :

- $\text{Pd}(\text{dba})_2$, dans les quantités utilisées, n'est que partiellement soluble dans l'acétone. Comme le complexe $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ formé est totalement soluble dans les conditions de l'expérience, la forme $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ est largement prédominante en solution sur $\text{Pd}(\text{dba})_2$.
- Le ligand mim est utilisé en quantité très importante par rapport au dba (facteur 20 classiquement), ce qui contribue également au déplacement de l'équilibre de dissolution.

D'un point de vue qualitatif, la solution (saturée) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ dans l'acétone est violette. Lors de l'ajout des 40 équivalents de mim, la solution devient jaune orangé et le solide est complètement dissout. C'est une observation similaire avec le 1,2-diméthylimidazole (dmim) qui a conduit à la réalisation d'un dosage par spectrophotométrie UV-visible dans l'étude précédente réalisée par notre groupe²⁹ (voir FIGURE II.20).

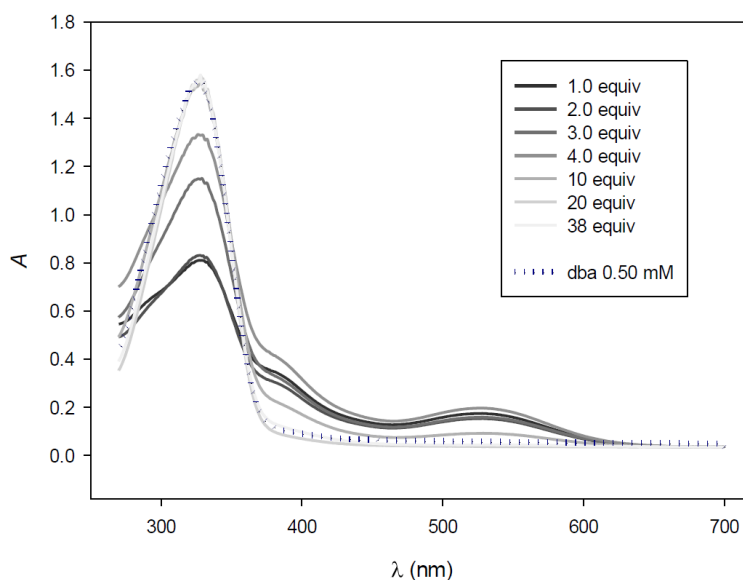


FIGURE II.20 – Dosage par spectrophotométrie UV-visible d'une solution de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0,25 mM dans le dichlorométhane) par dmim. Le spectre d'une solution de dba à 0,5 mM dans le dichlorométhane est inclus pour comparaison. D'après PEREGO et coll.²⁹

La couleur violette de la solution pour de faibles quantités de dmim ajoutées se traduit par la présence d'une bande d'absorption à 520 nm (vert). À partir de 20 équivalents de dmim ajoutés (par rapport au Pd^0), le spectre de la solution est

identique à celui d'une solution de dba à la même concentration. Une augmentation de la concentration en dmim (38 équivalents) ne conduit à aucun changement dans le spectre obtenu.

Cette expérience a été réalisée dans des conditions un peu différentes de celles de cinétique :

- Le solvant utilisé pour le titrage est le dichlorométhane et non l'acétone. Ce solvant permet une meilleure dissolution du $\text{Pd}(\text{dba})_2$, condition nécessaire à l'obtention de données exploitables en présence de faibles concentrations en dmim.
- La concentration de travail en spectroscopie UV-visible est plus faible que celle utilisée lors des expériences de cinétique. Cette contrainte expérimentale est liée à la fois à la nécessité d'avoir des espèces solubles et à la nécessité d'avoir une absorbance dans les limites de détection du spectrophotomètre utilisé.

Ces différences de conditions expérimentales ne sont en revanche pas une limitation dans la conclusion de l'étude. L'étude de l'impact du solvant (section 3.3.3) et de la structure du complexe $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ (4.1) confirment la possibilité de transposer ces résultats aux conditions expérimentales :

- Les conclusions mécanistiques (ordre 2 en Pd^0) restent valables dans le dichlorométhane.
- La modélisation du complexe $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ par DFT semble indiquer que la stoechiométrie la plus probable est $\text{Pd}(\text{mim})_2$. La réaction de substitution de ligand sur $\text{Pd}(\text{dba})_2$ a alors lieu à nombres d'entités chimiques égaux. Par conséquent, l'effet de dilution sur la position de l'équilibre devrait être négligeable.

Au vu de ces observations, il paraît donc raisonnable de considérer que la dba est totalement dissociée et qu'elle ne joue pas de rôle significatif dans la réaction.

3.2.3 Suivi par spectrophotométrie UV-visible de la disparition du palladium(0)

L'établissement de la loi de vitesse dans la section 2.2.2 a conduit à formuler l'hypothèse que la vitesse v de la réaction d'addition oxydante pouvait être définie de façon indifférente comme la vitesse de disparition de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ ou la vitesse d'apparition de $\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+$. Cette hypothèse revient à dire qu'aucune espèce intermédiaire n'est formée de façon quantitative dans le milieu.

L'utilisation de la conductimétrie comme méthode de suivi cinétique a conduit à s'intéresser uniquement à la vitesse de formation de $\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+$, cette technique étant sensible à la concentration des espèces ioniques dans le milieu.

Afin de vérifier l'hypothèse d'étude, un suivi cinétique de la disparition de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ a été réalisé en s'intéressant à l'évolution des propriétés optiques du milieu au cours de la réaction. En effet, la solution de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ est jaune orangé alors que la solution obtenue à la fin de l'addition oxydante est jaune pâle.

Les spectres d'absorption UV-visible d'une solution de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ à 2 mM dans l'acétone avant et longtemps après l'ajout de 10 équivalents d'iodoanisole sont présentés FIGURE II.21. Le spectre obtenu pour une solution de dba à 4 mM dans l'acétone est également représenté.

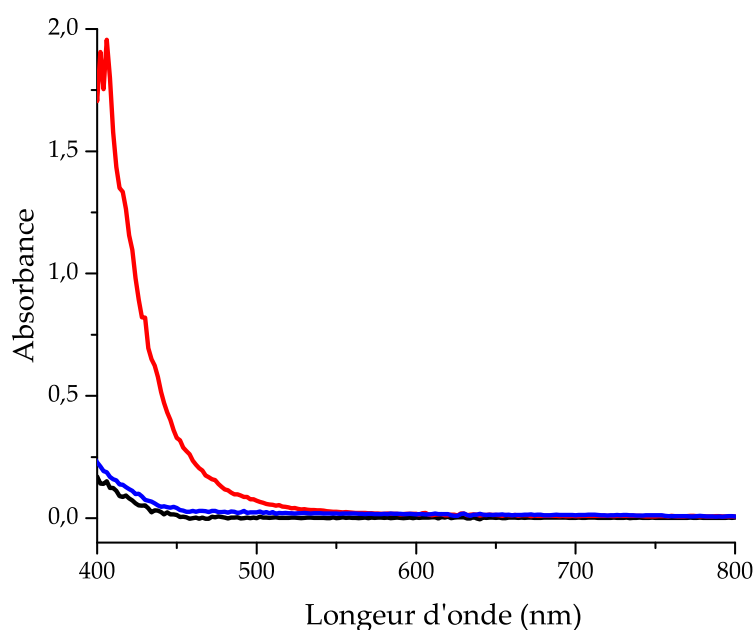


FIGURE II.21 – Spectres d'absorption UV-visible d'une solution de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ à 2 mM dans l'acétone — avant et — longtemps après l'ajout de 10 équivalents d'iodoanisole. — Spectre d'absorption d'une solution de dba à 4 mM dans l'acétone.

On observe sur ces spectres une diminution globale de l'absorbance lorsque la réaction a lieu. L'absorbance forte dans le domaine de longueur d'onde bleu-violet est cohérente avec la couleur jaune orangé de la solution. De plus, la solution obtenue après addition oxydante n'absorbe pas plus qu'une solution contenant la même concentration en dba.

Afin de suivre l'évolution de la disparition de l'espèce de Pd^0 , il a été choisi d'enregistrer l'absorbance à 425 nm. Cette longueur d'onde ne correspond pas à un maximum d'absorption pour la solution de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$, ce qui peut en théorie conduire à une précision plus faible des mesures, notamment pour des mesures de coefficient d'absorption molaire. Dans l'étude réalisée, la valeur réelle de l'absorbance à 425 nm n'est pas une grandeur recherchée. La seule contrainte réelle est que la longueur d'onde ne varie pas au cours de la mesure, afin que la loi de BEER-LAMBERT reste valable.

En supposant que la seule espèce colorée dont la concentration dans le milieu varie est $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$, on peut écrire :

$$A(t) = A_\infty + \varepsilon_{\text{Pd}^0} l [\text{Pd}^0](t) \quad (\text{II.21})$$

où A_∞ désigne l'absorbance aux temps infiniment longs, $\varepsilon_{\text{Pd}^0}$ le coefficient d'absorption molaire de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ à la longueur d'onde de travail et l la longueur de la cuve utilisée (ici $l = 1 \text{ cm}$).

En notant de plus $A_0 = A_\infty + \varepsilon_{\text{Pd}^0} l [\text{Pd}^0]_0$ l'absorbance à l'instant initial (*i.e.* avant l'ajout de l'iodoarène), on peut réexprimer $A(t)$ à l'aide de l'expression des concentrations dans les hypothèses d'ordre 1 et 2 (équations II.7 et II.8) :

$$\text{Ordre 1 : } A(t) = A_\infty + \varepsilon_{\text{Pd}^0} l [\text{Pd}^0]_0 e^{-k_{app,1} t} \quad (\text{II.22})$$

$$= A_\infty + (A_0 - A_\infty) e^{-k_{app,1} t} \quad (\text{II.23})$$

$$\text{Ordre 2 : } A(t) = A_\infty + \varepsilon_{\text{Pd}^0} l [\text{Pd}^0]_0 \frac{1}{1 + k_{app,2} [\text{Pd}^0]_0 t} \quad (\text{II.24})$$

$$= A_\infty + (A_0 - A_\infty) \frac{1}{1 + k_{app,2} [\text{Pd}^0]_0 t} \quad (\text{II.25})$$

Les absorbances A_0 et A_∞ , ainsi que la constante $k_{app,1}$ ou $k_{app,2}$ sont les paramètres ajustés numériquement.

Les résultats obtenus pour une expérience de cinétique similaire à celle réalisée en conductimétrie (voir SCHÉMA II.28) sont présentés FIGURE II.22.

Le coefficient de corrélation pour l'ajustement d'ordre 2 vaut 0,9998 alors que celui pour l'ajustement d'ordre 1 vaut 0,996. Encore une fois, l'analyse des résidus (voir FIGURE II.23) confirme la meilleure adéquation de l'ordre 2 en Pd^0 pour l'ajustement.

Dans cet ajustement, la constante de vitesse apparente trouvée vaut $k_{app,2} = 5,5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Cette valeur est légèrement plus faible que les valeurs obtenues pour le suivi conductimétrique. Il est possible que le dispositif utilisé pour la mesure d'absorbance conduise à une légère différence en température par rapport au dispositif utilisé pour la conductimétrie (conduisant par conséquent à une variation sur la constante de vitesse, voir 3.2.4). Néanmoins, l'ordre de grandeur obtenu rend cohérente l'hypothèse de concomitance de la disparition de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ et d'apparition de $\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+$.

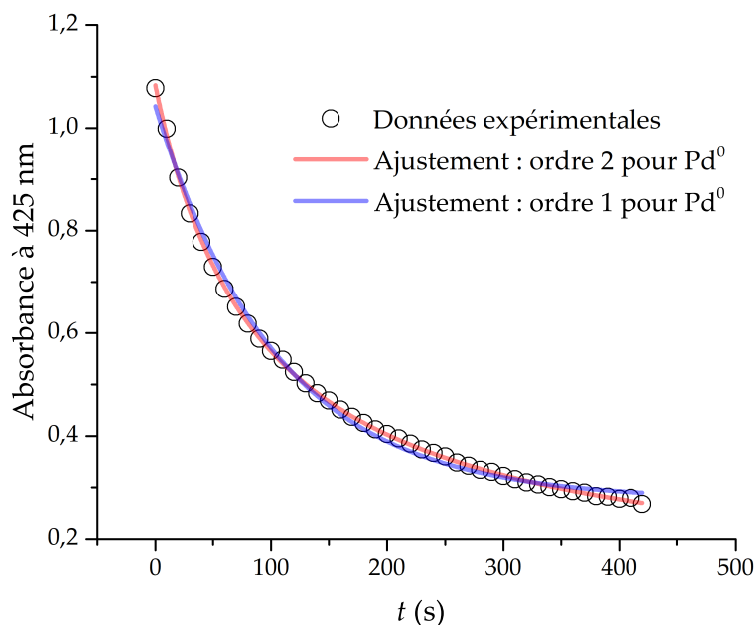


FIGURE II.22 – Suivi cinétique par spectrophotométrie de la disparition de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$, par ajout de 4-iodoanisole (10 équiv.) sur $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2 mM dans l'acétone) en présence d'un excès (40 équiv.) de mim. $T = -5^\circ\text{C}$, sous léger flux d'argon.

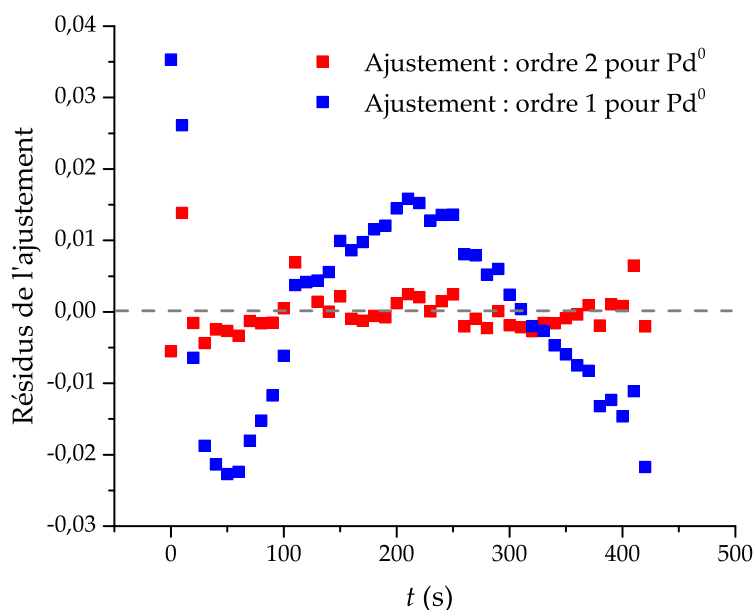


FIGURE II.23 – Résidus de l'ajustement présenté FIGURE II.22.

3.2.4 Effet de la température

Comme dans toute étude cinétique, le contrôle de la température du système est crucial. Afin de limiter les biais expérimentaux, chaque expérience a été réalisée dans un dispositif thermostaté par un flux de fluide réfrigérant (mélange eau / éthylène glycol) dont la température est régulée par un bain thermostaté. De plus, chaque série d'expériences (effet de la concentration en ArI, de la température, du ligand, du solvant, ...) est réalisée dans un laps de temps court (demi-journée) afin d'avoir des conditions les plus reproductibles possibles.

La dépendance en température de la cinétique de la réaction d'addition oxydante a été étudiée dans le cas du 4-iodoanisole, dans la gamme $[-12,5\text{ °C} ; 2,5\text{ °C}]$. Pour ce faire, l'expérience-modèle présentée SCHÉMA II.28 a été réalisée à différentes températures. La constante de vitesse apparente $k_{app,2}$ a été déterminée à chacune des températures de travail. Les résultats obtenus sont présentés FIGURE II.24 sous la forme d'une représentation d'ARRHÉNIUS.

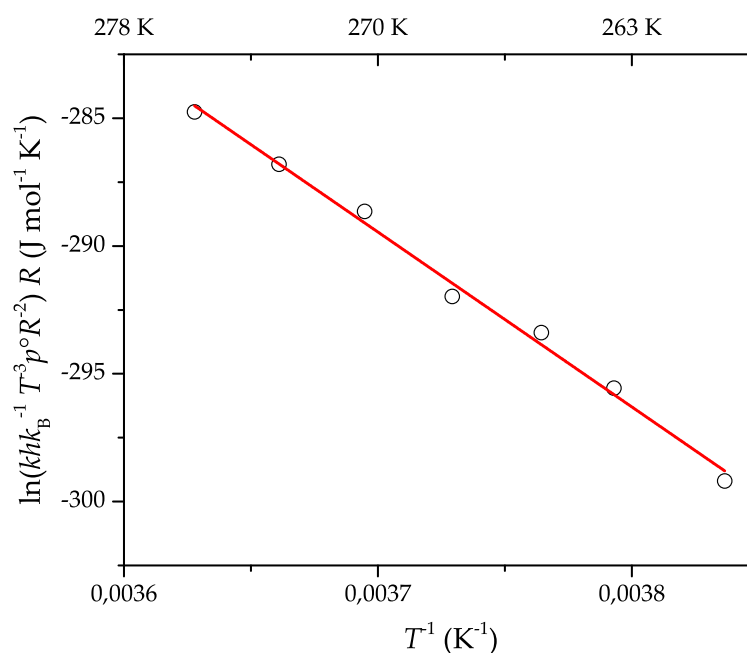


FIGURE II.24 – Représentation d'ARRHÉNIUS de la dépendance de la constante de vitesse $k_{app,2}$ en la température T et ajustement selon l'équation II.27.

L'équation d'EYRING (voir 1.3) appliquée dans le cas présent à la constante de vitesse k (avec $k = k_{app,2}[\text{ArI}]$), donne la relation suivante :

$$k = \kappa \frac{k_B T}{h} \left(\frac{RT}{p^0} \right)^2 \exp \left(-\frac{\Delta^\ddagger G^0}{RT} \right) \quad (\text{II.26})$$

Le terme $\left(\frac{RT}{p^0} \right)^2$ vient de ce que la constante k est en $\text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$, ce qui nécessite un changement de convention dans l'état standard utilisé. Pour le calcul, on prendra le coefficient de transmission κ égal à 1.

Le passage au logarithme dans l'expression II.26 conduit à l'expression suivante :

$$\ln \left(k \frac{h}{k_B T} \left(\frac{p^\circ}{RT} \right)^2 \right) = -\frac{\Delta^\ddagger G^\circ}{RT} = -\frac{\Delta^\ddagger H^\circ}{RT} + \frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R} \quad (\text{II.27})$$

C'est en utilisant cette représentation dans l'ajustement des données présentées FIGURE II.24 que l'on peut avoir accès aux grandeurs thermodynamiques d'activation de la réaction d'addition oxydante de Pd(dba)₂ sur le 4-iodoanisole en présence de 40 équivalents de mim dans l'acétone. Le coefficient de corrélation pour cet ajustement vaut $r^2 = 0,994$, ce qui est au vu des données en bon accord avec le fait que le même mécanisme est à l'œuvre dans la gamme de température étudiée. Les grandeurs d'activation obtenues dans l'ajustement sont :

$$\Delta^\ddagger H^\circ = 68,4 \pm 2,5 \text{ kJ mol}^{-1} \quad \text{et} \quad \Delta^\ddagger S^\circ = -36 \pm 9 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

L'erreur sur $\Delta^\ddagger S^\circ$ est particulièrement importante pour plusieurs raisons : son évaluation dans la régression proposée se fait dans l'ordonnée à l'origine, dans une plage de valeur ($T^{-1} = 0$) très éloignée des données expérimentales. De plus, l'utilisation de l'équation d'EYRING établie en phase gaz pour modéliser les réactions en solution peut conduire à des différences significatives lors de l'estimation de l'entropie d'activation.

La détermination de l'enthalpie d'activation est en revanche beaucoup plus robuste car réalisée *via* l'estimation de la pente de la droite de régression. De plus, $\Delta^\ddagger H^\circ$ est la seule grandeur dépendant en facteur de T^{-1} dans l'équation II.27.

L'enthalpie de réaction $\Delta^\ddagger H^\circ = 68,4 \pm 2,5 \text{ kJ mol}^{-1} = 16,4 \pm 0,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ sera comparée aux résultats obtenus dans l'étude théorique (voir section 4.3.1).

3.3 Effets des autres espèces présentes dans le milieu réactionnel

Cette dernière partie de l'étude expérimentale a pour objet l'étude des autres espèces présentes dans le milieu réactionnel sur la cinétique de la réaction d'addition oxydante. On s'intéressera ainsi :

- à l'influence de la concentration en ligand ;
- à l'influence de la nature du ligand ;
- à l'effet du solvant ;
- à l'effet des ions iodure formés au cours de la réaction ;
- à une interaction possible entre le dérivé aromatique et le complexe de palladium (indépendamment de la liaison C-I).

3.3.1 Concentration en ligand

L'étude de l'influence de la concentration en ligand a été réalisée. Pour ce faire, le protocole utilisé pour la détermination de l'ordre partiel en iodoarène (section 3.1.4) a été transposé à l'influence de mim.

Différentes concentrations en mim ont donc été utilisées et les courbes de suivi cinétiques ont été analysées par la même méthode que précédemment. L'ajustement pour une cinétique d'ordre 2 en Pd^0 a permis de déterminer les constantes de vitesse apparente pour chaque concentration en mim. Les résultats sont présentés FIGURE II.25.

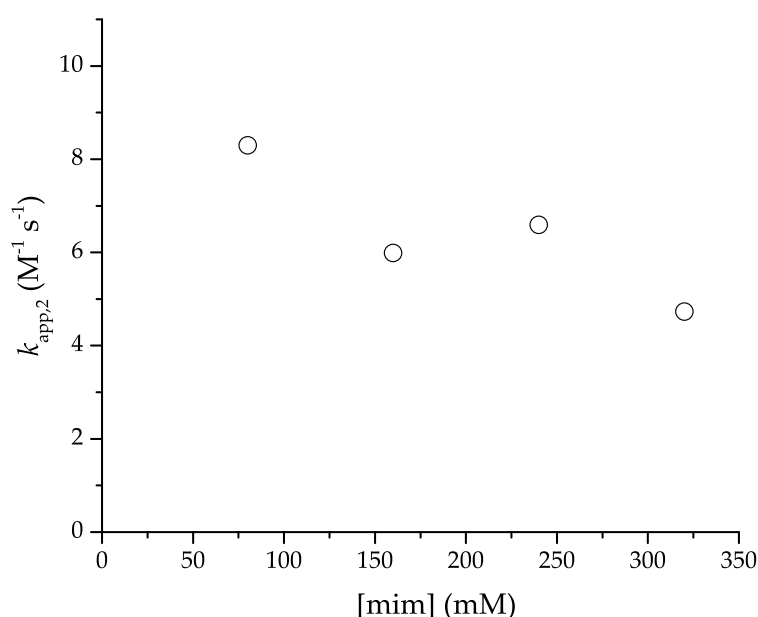


FIGURE II.25 – Influence de la concentration en mim sur la constante de vitesse apparente $k_{app,2}$. $[\text{Pd}(\text{dba})_2] = 2 \text{ mM}$, $[\text{ArI}] = 20 \text{ mM}$ (10 équiv.) dans l'acétone. $T = -5 \text{ }^\circ\text{C}$, sous léger flux d'argon.

Les résultats obtenus indiquent qu'une augmentation de la concentration en mim semble inhiber légèrement la réaction d'addition oxydante. Cela dit, aucun ordre entier ne peut être trouvé de façon satisfaisante pour modéliser les données.

Il est important de noter que les concentrations utilisées ici sont particulièrement importantes, ce qui peut conduire à un changement des propriétés globales du solvant (constante diélectrique, polarité, ...). La comparaison des différentes expériences doit par conséquent être réalisée avec prudence.

3.3.2 Nature du ligand

L'étude modèle a été réalisée avec le 1-méthylimidazole (mim) comme ligand. Afin d'estimer le champ d'application des conclusions obtenues sur cet hétérocycle azoté, il a été choisi de tester d'autres ligands azotés, aromatiques et aliphatiques.

Les conditions utilisées sont calquées sur l'expérience modèle. Le ligand azoté est modifié, de même que sa concentration dans certains cas, afin de s'assurer de la solubilité totale du complexe $\text{Pd}^0(\text{L})_n$ (où L désigne le ligand azoté).

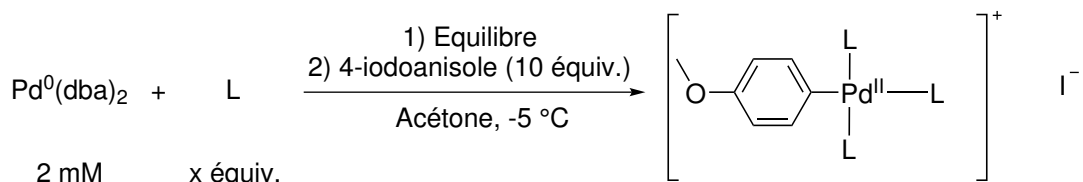


SCHÉMA II.33 – Expérience de suivi cinétique de l'addition oxydante en présence de différents ligands L.

Les ligands retenus pour cette étude sont représentés SCHÉMA II.34. Ces ligands ont été choisis de façon à représenter les différentes familles de composés azotés : hétérocycles aromatiques (imidazoles **14** et **15**, benzimidazole **16**, pyrazole **17**, pyridine **18**), amines aliphatiques (primaire **19**, secondaire **20** et tertiaire **21**), amine aromatique (aniline **22**).

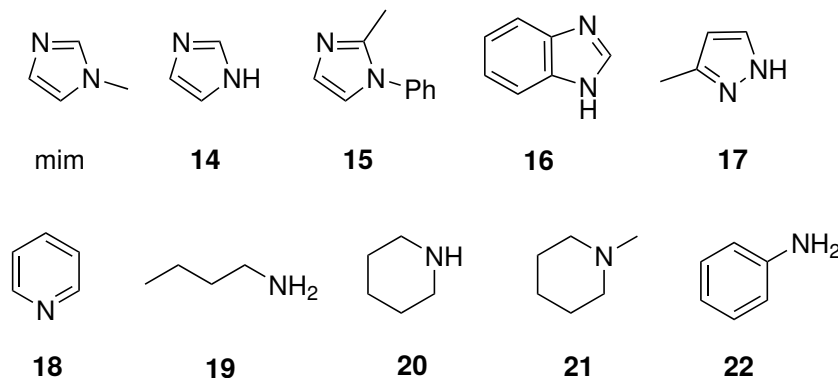


SCHÉMA II.34 – Ligands testés pour l'étude de la cinétique de l'addition oxydante.

Dans les cas de la N-méthylpipéridine **21** et de l'aniline **22**, les cinétiques n'ont pas pu être suivies car ces amines n'ont pas permis de dissoudre le $\text{Pd}(\text{dba})_2$ dans la solution. Sans trop de surprise, l'aniline n'est pas un très bon ligand, le doublet électronique de l'azote étant délocalisé sur le cycle aromatique. La N-méthylpipéridine est vraisemblablement trop encombrée pour permettre une complexation suffisante du palladium(0) dans les conditions de l'étude.

Pour les ligands **14**, **15**, **16**, **17**, **18**, **19** et **20**, un suivi cinétique par conductimétrie a pu être réalisé et analysé par les méthodes numériques utilisées précédemment.

Pour tous ces ligands, un ordre 2 par rapport au Pd^0 s'est avéré l'ajustement le plus cohérent.

Les conditions expérimentales (concentration en ligand) et les constantes de vitesse apparentes $k_{app,2}$ obtenues sont présentées TABLEAU II.2.

TABLEAU II.2 – Constantes de vitesse apparentes $k_{app,2}$ en fonction du ligand utilisé.

Ligand	Concentration (équiv.)	$k_{app,2}$ ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)
Méthylimidazole (mim)	80 mM (40)	$8,3 \pm 1,5$
Imidazole (14)	80 mM (40)	$7,9 \pm 1,4$
1-Phényl-2-méthylimidazole (15)	80 mM (40)	$2,3 \pm 0,4$
Benzimidazole (16)	80 mM (40)	$14,1 \pm 2,5$
3-Méthylpyrazole (17)	240 mM (120)	$10,7 \pm 1,9$
Pyridine (18)	240 mM (120)	$16,5 \pm 3,0$
<i>n</i> -Butylamine (19)	240 mM (120)	$3,8 \pm 0,7$
Pipéridine (20)	80 mM (40)	29 ± 5
<i>N</i> -Méthylpipéridine (21)	240 mM (120)	Pas de réaction
Aniline (22)	240 mM (120)	Pas de réaction

Il ressort de ces études que la cinétique d'ordre 2 en Pd^0 pour l'addition oxydante sur le 4-iodoanisole semble être générale aux ligands azotés, qu'ils soient hétéroaromatiques (imidazoles, benzimidazole, pyridine) ou aliphatiques (amines primaires et secondaires).

3.3.3 Effet de solvant

L'acétone a été choisie initialement pour des raisons d'accessibilité économique et de faible toxicité^k. Deux autres solvants – le *N,N*-diméthylformamide (DMF) et le dichlorométhane – ont été testés.

L'objectif de cette étude est de vérifier si la loi cinétique obtenue est spécifique de l'acétone ou si elle est plus générale.

L'expérience présentée SCHÉMA II.28 a donc été réalisée dans le DMF et le dichlorométhane. Pour ces deux solvants, l'ajustement numérique a encore une fois révélé que

^kIl a été envisagé, lors des premières études cinétiques, de réaliser ce protocole d'étude cinétique de l'addition oxydante en laboratoire d'enseignement. La suite de l'étude, notamment la sensibilité de la solution de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ à l'air et la nécessité d'utiliser des températures basses, a conduit à une ré-évaluation de la faisabilité de cette expérience en premier cycle de licence.

l'ordre 2 en palladium était le plus probable. Les résultats obtenus, ainsi que certaines caractéristiques des solvants, sont présentés TABLEAU II.3.

TABLEAU II.3 – Dépendance de la constante de vitesse apparente $k_{app,2}$ en fonction de la nature du solvant.

Solvant	Moment dipolaire	ϵ_r (à $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$)	$k_{app,2}$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)
Acétone	2,88 D	24,2	$9,4 \pm 1,7$
DMF	3,82 D	43,2	$6,0 \pm 1,1$
Dichlorométhane	1,60 D	10,1	$4,5 \pm 0,8$

Il ressort de cette étude que les propriétés intrinsèques du solvant ne semblent pas avoir d'effet significatif direct sur la cinétique de la réaction. En effet, le dichlorométhane moins polaire et moins dissociant conduit à une constante de vitesse apparente $k_{app,2}$ d'un ordre de grandeur très proche du DMF, solvant très dissociant et possédant un moment dipolaire significativement plus grand.

Cette constatation permet de valider la généralité du mécanisme étudié.

3.3.4 Effet des ions iode

Lors de la réaction d'addition oxydante, la formation du complexe cationique $\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+$ se fait avec libération d'une quantité stœchiométrique d'ions iode I^- .

Afin de vérifier que ces ions iode libérés dans le milieu n'interviennent pas dans le mécanisme, une expérience de contrôle en présence d'un ou deux équivalent(s) molaire(s) d'iodure de tétra-*n*-butylammonium (TBAI) a été réalisée. Les résultats obtenus lors de cette série d'expériences ont fait l'objet d'un ajustement numérique et les constantes de vitesse apparentes obtenues sont présentées TABLEAU II.4.

TABLEAU II.4 – Effet des ions iode sur la cinétique d'addition oxydante

Équivalent de TBAI	$k_{app,2}$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)
0	10,3
1	13,8
2	11,2

Étant donné l'incertitude inhérente à la détermination de la constante de vitesse (voir 3.1.1), les résultats obtenus pour ces différentes concentrations en ions iode ne semblent pas indiquer un effet de leur concentration sur la cinétique de la réaction.

Ce résultat implique donc que les ions iodure sont libérés après l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme. Cette conclusion sera mise en perspective avec les résultats de l'étude théorique (section 4).

3.3.5 Réaction compétitive avec un arène

Il a été montré dans la section 3.1.3 que la nature du substituant en *para* de la liaison C–I de l'iodoarène avait une influence significative sur la cinétique de la réaction. L'existence d'une corrélation affine (corrélation de HAMMETT) entre la constante de vitesse et le paramètre décrivant les effets électroniques du substituant indique que la densité électronique de l'iodoarène joue un rôle-clé dans l'étape cinétiquement déterminante de la réaction.

De prime abord, cette étape cinétiquement déterminante a été supposée être l'insertion dans la liaison carbone-iode. Il est également possible d'imaginer qu'une étape cinétiquement déterminante puisse être la complexation de l'iodoarène sur le complexe de palladium(0), avant l'étape d'insertion oxydante elle-même.

Afin de vérifier cette hypothèse, l'étude cinétique présentée SCHÉMA II.28 a été réalisée en présence de 40 équivalents d'anisole (*i.e.* quatre fois plus d'anisole que de 4-iodoanisole).

L'ajustement d'ordre 2 a été réalisé et a conduit à une constante de vitesse apparente $k_{app,2} = 8,2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, à comparer à la valeur moyenne $k_{app,2} = 8,3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ obtenue en l'absence d'anisole.

Il semble donc qu'un arène ayant une densité électronique proche de celle de l'iodoarène subissant l'addition oxydante n'ait pas d'effet sur la vitesse de l'étape cinétiquement déterminante. L'absence d'influence de la concentration en anisole sur la constante de vitesse de l'addition oxydante implique qu'aucun complexe de palladium(0) mettant en jeu l'anisole n'est formé de façon significative avant l'étape cinétiquement déterminante.

3.4 Conclusions de l'étude expérimentale

L'ensemble des résultats expérimentaux présentés dans cette section permet d'obtenir des informations précieuses sur le mécanisme de l'addition oxydante de palladium complexé par des ligands azotés sur des iodoarènes (voir SCHÉMA II.35).

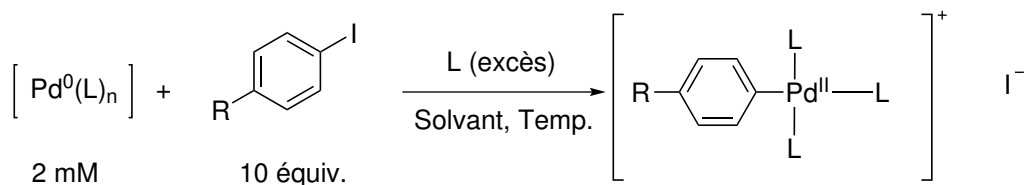


SCHÉMA II.35 – Bilan générique de l'addition oxydante de palladium complexé par des ligands azotés sur des iodoarènes.

- L'addition oxydante sur des iodoarènes enrichis ou faiblement appauvris en électrons ($\text{R} = \text{OMe}, \text{OH}, \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$) conduit à une loi de vitesse d'ordre 2 en Pd^0 . À notre connaissance, il s'agit de la première mise en évidence expérimentale d'un tel phénomène. Pour les iodoarènes fortement appauvris ($\text{R} = \text{CN}, \text{NO}_2$), une loi de vitesse plus classique d'ordre 1 en Pd^0 est obtenue. Une loi de vitesse d'ordre 1 en Pd^0 est également obtenue pour les bromoarènes.

- L'ordre partiel par rapport à l'iodoarène vaut 1. Il en découle que l'étape cinétiquement déterminante met en jeu 2 complexes de palladium(0) et une molécule d'iodoarène.

- L'ordre partiel par rapport au ligand mim , s'il existe, ne semble pas être entier et l'influence de la concentration en mim sur la constante de vitesse est relativement faible. Il ne semble donc pas que le ligand lui-même soit impliqué dans l'étape cinétiquement déterminante.

- La loi de vitesse d'ordre 2 en palladium est obtenue pour une gamme large de ligands azotés : imidazoles, benzimidazole, pyrrole, pyridine, amines primaires et secondaires. Pour les amines tertiaires et les anilines, la complexation du palladium(0) n'a pas été suffisante pour permettre de réaliser l'étude cinétique.

- Les conclusions cinétiques sont valables dans trois solvants de polarités et constantes diélectriques variées : le dichlorométhane, l'acétone et le DMF. Le solvant ne semble pas avoir d'influence forte sur l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme.

- L'existence d'une corrélation de HAMMETT avec une pente $\rho = 1,50 \pm 0,17$ pour cette loi de vitesse indique que l'iodoarène récupère des électrons dans l'étape cinétiquement déterminante.

• Ni les ions iodure, ni la présence d'un autre arène (non iodé) n'ont d'influence significative sur la constante de vitesse de la réaction. L'étape cinétiquement déterminante semble donc mettre en jeu la rupture de la liaison C-I de l'iodoarène.

Forts de ces résultats, le mécanisme suivant (voir SCHÉMA II.36) a été proposé :

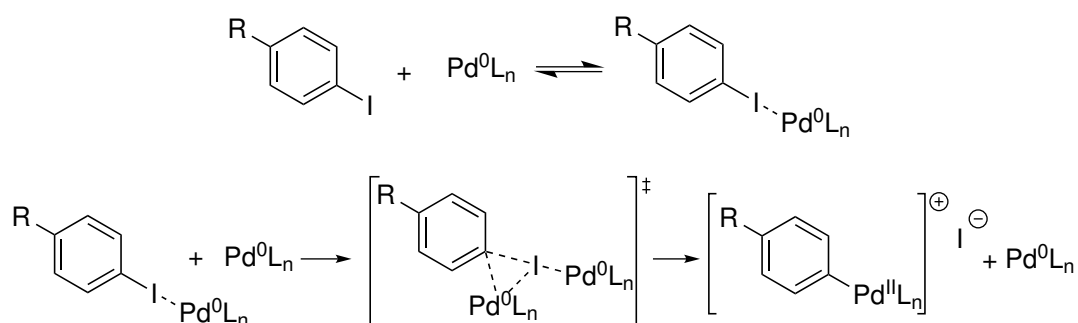


SCHÉMA II.36 – Mécanisme proposé pour l'addition oxydante de palladium complexé par des ligands azotés (notés L) sur des iodoarènes enrichis ou faiblement appauvris en électrons.

Suite à ces conclusions expérimentales, une étude par DFT, présentée dans la section suivante, a été réalisée afin d'apporter un éclairage à l'échelle moléculaire des phénomènes mis en évidence expérimentalement, à savoir :

- la formation de complexes $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$;
- l'interaction entre un complexe $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ et une molécule d'iodoarène ;
- le schéma mécanistique de l'addition oxydante.

4 Étude théorique

Les études mécanistiques expérimentales présentées dans la section 3 de cette partie ont conduit à proposer un mécanisme coopératif pour l'addition oxydante de complexes $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ sur des iodoarènes enrichis ou faiblement appauvris. Cette hypothèse est fondée sur une étude cinétique de la réaction d'addition oxydante.

Afin de valider un tel mécanisme, une étude théorique de cette étape a été réalisée en collaboration avec Ilaria CIOFINI. L'objet de cette étude par DFT est la validation de certaines étapes de raisonnement pour lesquelles d'autres preuves expérimentales n'ont pas pu être obtenues.

Dans cette section, trois points spécifiques seront étudiés :

- la structure du(des) complexe(s) $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ (section 4.1) ;
- l'interaction entre $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ et un iodoarène (section 4.2) ;
- l'étude du chemin réactionnel de l'addition oxydante (section 4.3).

Lors de cette progression, les hypothèses et observations réalisées dans l'étude expérimentale seront mises en perspective avec les apports de l'étude théorique.

4.1 Structure du complexe $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$

Dans la publication précédente réalisée par notre groupe²⁹, le complexe $\text{Pd}(\text{dmim})_n$ avait été étudié par RMN ^1H afin de déterminer le nombre de molécules de dmim liées au palladium. L'analyse du spectre obtenu (voir FIGURE II.26) avait conduit à formuler l'hypothèse d'une stoechiométrie $\text{Pd}(\text{dmim})_3$.

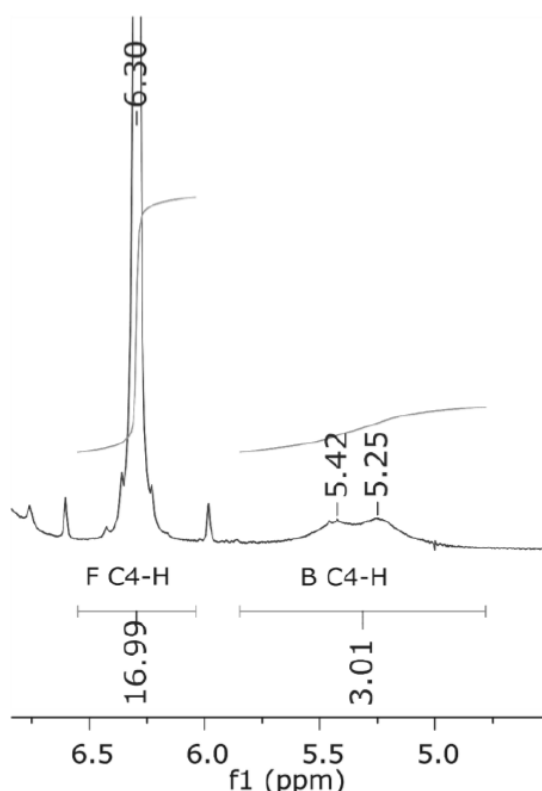


FIGURE II.26 – Extrait du spectre de RMN ^1H d'une solution de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (20 mM) dans le benzène- d_6 en présence de 20 équivalents de dmim ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$). D'après PEREGO et coll.²⁹

L'utilisation d'un grand excès de dmim et la proximité des pics rend assez difficile l'estimation de la ligne de base du spectre. De plus, les solutions utilisées pour la RMN sont dix fois plus concentrées que celles utilisées pour l'étude cinétique (afin de se placer dans des gammes de concentrations compatibles avec l'acquisition par RMN ^1H) et le solvant est différent de celui utilisé pour l'étude cinétique.¹

Afin de pallier ces difficultés techniques à obtenir une estimation expérimentale du nombre de coordination de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$, il a donc été choisi de se tourner vers une étude par DFT. Cette étude théorique a également pour but de comprendre le mode de coordination des ligands imidazole sur le palladium (voir SCHÉMA II.37).

¹Le benzène avait été choisi pour son absence de caractère coordinant et pour sa capacité à dissoudre le $\text{Pd}(\text{dba})_2$ à de telles concentrations.

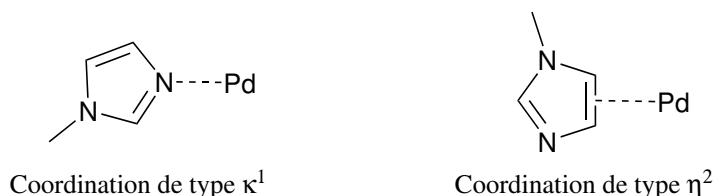


SCHÉMA II.37 – Modes de coordination du ligand mim sur le palladium.

Les deux modes de coordination représentés ci-dessus présentent des caractéristiques différentes :

- La coordination de type κ^1 se fait *via* le doublet non-liant de l'azote 3. Ce type de coordination présente un caractère π -accepteur relativement faible, faisant ainsi du ligand mim un ligand relativement bon donneur d'électron. Ce type de coordination sera donc privilégié pour les complexes de palladium(II), le centre métallique étant moins riche en électrons que pour le palladium(0).
- La coordination de type η^2 se fait *via* la liaison $C_4 - C_5$. Le ligand mim se comporte alors comme un ligand ayant un fort caractère π -accepteur, ce qui permet de stabiliser les centres métalliques riches en électrons. Ce type de coordination se retrouvera ainsi dans les complexes de palladium(0).

Au-delà du mode de coordination, qui joue un rôle important, le nombre de molécules de mim présentes dans la sphère de coordination du palladium a aussi été étudié.

Dans le TABLEAU II.5 sont répertoriés les enthalpies molaires et enthalpies libres molaires des différents complexes $Pd(\kappa^1\text{-mim})_x(\eta^2\text{-mim})_y$ étudiés. Ces valeurs sont relatives à la structure $[Pd(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})]$, structure la plus stable obtenue.^m

D'un point de vue énergétique ($\Delta_r H$), on peut noter que la complexation par une troisième molécule de mim est favorisée dans tous les cas. La stabilisation est d'autant plus importante que y est élevé, *i.e.* que le nombre de molécules de mim coordonnant le palladium(0) *via* un mode η^2 est élevé. Ce résultat n'est pas surprenant, le palladium(0) étant particulièrement riche en électrons (d^{10}).

En ce qui concerne la contribution entropique, la coordination de type η^2 est un peu plus contraignante que la coordination de type κ^1 , ce qui est cohérent avec la

^mPour chacun des complexes ayant 2 molécules de mim impliquées, une troisième molécule de mim est ajoutée sans interaction avec le complexe, de façon à pouvoir comparer les valeurs obtenues avec les complexes ayant 3 molécules de mim dans la sphère de coordination du palladium.

ⁿPour la structure $Pd(\kappa^1\text{-mim})_3$, les tentatives d'optimisation d'une géométrie stable se sont révélées infructueuses, une molécule de mim étant dans tous les cas éjectée de la sphère de coordination pour donner un complexe $Pd(\kappa^1\text{-mim})_2$.

TABLEAU II.5 – Enthalpies molaires relatives $\Delta_r H$ et enthalpies libres molaires relatives $\Delta_r G$ des complexes $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_x(\eta^2\text{-mim})_y$ par rapport au complexe $\{[\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})] - \text{mim}\}$.

x	y	$\Delta_r H / \text{kJ mol}^{-1}$	$T\Delta_r S$	$\Delta_r G / \text{kJ mol}^{-1}$
3	0	Pas de structure stable ⁿ		
2	1	- 13,3	- 46,6	+ 32,9
1	2	- 21,6	- 52,5	+ 30,8
0	3	- 25,0	- 50,6	+ 25,6
2	0	+ 7,5	+ 3,1	+ 4,4
1	1	0	0	0
0	2	+ 7,4	- 1,8	+ 9,2

géométrie de la coordination (deux atomes de mim impliqués pour η^2 contre un seul atome pour κ^1).

Le bilan des deux contributions (entropique et enthalpique) conduit à la structure $\text{Pd}(\eta^2 - \text{mim})_3$ comme structure la plus stable de $\text{Pd}(\text{mim})_3$.

Pour les complexes $\text{Pd}(\text{mim})_2$, la coordination la plus favorable du point de vue énergétique met en jeu une molécule coordinant en mode κ^1 et une molécule coordinant en mode η^2 . La structure avec deux molécules de mim coordonnées en mode η^2 n'est dans ce cas pas la configuration la plus stable énergétiquement. On peut supposer que le plus faible nombre de ligands dans la sphère de coordination nécessite que ces derniers apportent une densité électronique suffisante, la présence de seulement deux ligands π -accepteurs ne le permettant pas.

Les conclusions sur les facteurs entropiques pour les complexes $\text{Pd}(\text{mim})_2$ sont similaires à celles des complexes $\text{Pd}(\text{mim})_3$: la coordination en mode κ^1 est favorisée entropiquement, un seul atome de mim étant impliqué dans la liaison au palladium.

Le bilan de ces deux contributions conduit ainsi à retenir $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$ comme complexe le plus stable. Le complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ est quelques kJ mol^{-1} moins stable que ce dernier. Cependant, étant donné la température de travail ($\sim 270 \text{ K}$), ces deux structures sont probablement en équilibre.^o

La stabilisation particulière due à la présence d'un ligand coordinant selon un mode η^2 se traduit également par la présence d'un fort moment dipolaire dans le complexe résultant. FIGURE II.27 sont représentés les structures des complexes $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ et $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$ ainsi que les moments dipolaires et les charges partielles développées sur le palladium et chacun des ligands.

^o À $T = 270 \text{ K}$, l'énergie d'agitation thermique vaut $RT = 2,2 \text{ kJ mol}^{-1}$. En appliquant une statistique de MAXWELL-BOLTZMANN, le ratio $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim}) : \text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ vaudrait alors 7,4 : 1.

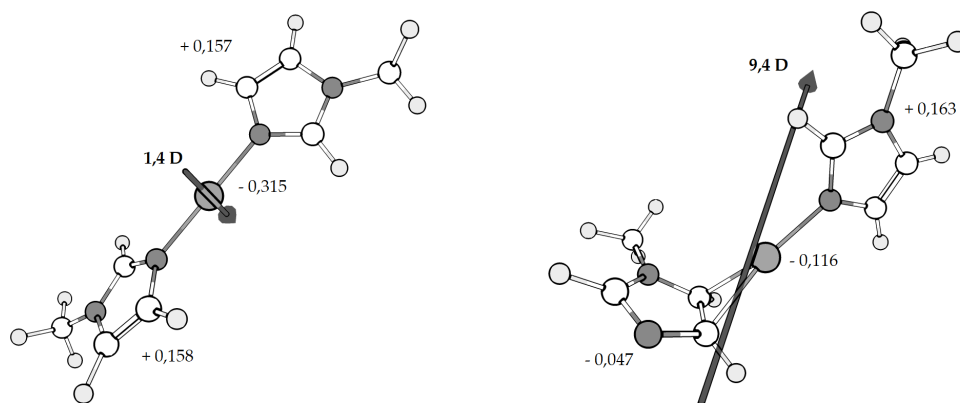


FIGURE II.27 – Structure des complexes $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ et $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$. Les charges partielles (en unité de charge élémentaire e , méthode NPA^P) sur le palladium et chaque ligand mim, ainsi que le moment dipolaire sont représentés.

Le caractère π -accepteur exacerbé dans le mode de coordination η^2 se traduit par la charge partielle négative ($-0,047e$) développée sur le ligand alors qu'une charge partielle positive sur le ligand est obtenue pour le mode de coordination κ^1 ($+0,0158e$). Le corollaire est donc l'apparition d'un moment dipolaire important (9,4 D) pour le complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$ dans la direction mim-Pd-mim , alors que le moment dipolaire du complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ est beaucoup plus modeste (1,4 D) et pointe dans une direction orthogonale à l'axe mim-Pd-mim .

La comparaison des complexes $\text{Pd}(\text{mim})_2$ et $\text{Pd}(\text{mim})_3$, dont les stabilités relatives sont présentées dans le TABLEAU II.5, conduit à considérer la présence majoritaire de complexes $\text{Pd}(\text{mim})_2$, de mode de coordination préférentiel $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$. En effet, la coordination d'un troisième ligand est certes exothermique ($\Delta_r H < 0$), mais endergonique ($\Delta_r G > 0$), ce qui conduit à une réaction défavorable thermodynamiquement. Il faut cependant rester prudent sur la contribution entropique, étant donné la difficulté calculatoire à estimer cette grandeur.

Pour la suite des discussions, le complexe $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ sera considéré comme un complexe $\text{Pd}(\text{mim})_2$ avec un mode de coordination $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$ ou $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$.

Le deuxième mode de coordination (κ^1, κ^1) continue d'être envisagé car il est présent en quantité non négligeable et que les complexes d'addition oxydante obtenus correspondent à ce type de coordination (voir SCHÉMA II.38).

Le palladium(II) étant moins riche en électrons que le palladium(0), il est cohérent que le mode de coordination κ^1 qui est plus donneur que le mode η^2 soit privilégié. On notera que l'enthalpie libre d'isomérisation entre les deux structures ($+31,8 \text{ kJ mol}^{-1}$)

^PNPA : Natural Population Analysis, méthode développée par REED et coll.³⁰

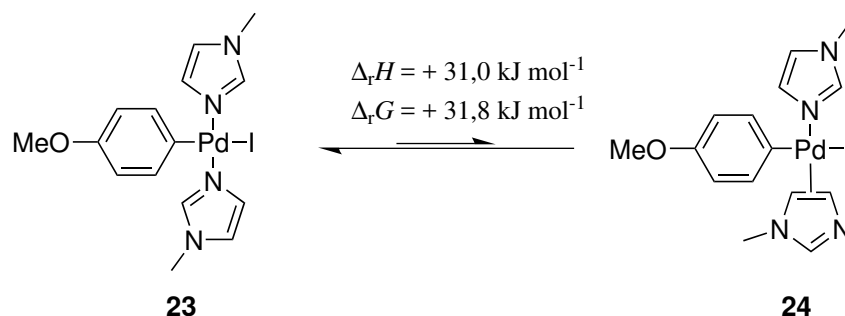


SCHÉMA II.38 – Isomérisation endothermique et endergonique du complexe *trans*-[(4-MeO-C₆H₄)Pd(κ¹-mim)₂I] **23** en *trans*-[(4-MeO-C₆H₄)Pd(κ¹-mim)(η²-mim)I] **24**.

est quasiment égale à l'enthalpie d'isomérisation (+ 31,0 kJ mol⁻¹), ce qui indique que l'entropie ne joue pas de rôle déterminant dans le mode de coordination du complexe de palladium(II).

4.2 Interaction entre Pd⁰(mim)_n et un halogénoarène

Dans le mécanisme impliquant deux complexes de palladium postulé suite aux études expérimentales (SCHÉMA II.36), la première étape consiste en la création d'une liaison de coordination entre le palladium(0) et l'iodoarène.

Pour valider cette hypothèse, une étude théorique de l'interaction entre le complexe Pd⁰(mim)₂ et différents halogénoarènes a été réalisée.

4.2.1 Structure du complexe (4-OMe-C₆H₄-I)-Pd(mim)₂

Quel que soit le mode de coordination des ligands mim (κ¹, κ¹ ou κ¹, η²), une structure stable pour le complexe (4-OMe-C₆H₄-I)-Pd(mim)₂ a pu être trouvée. Ces structures sont représentées FIGURE II.28.

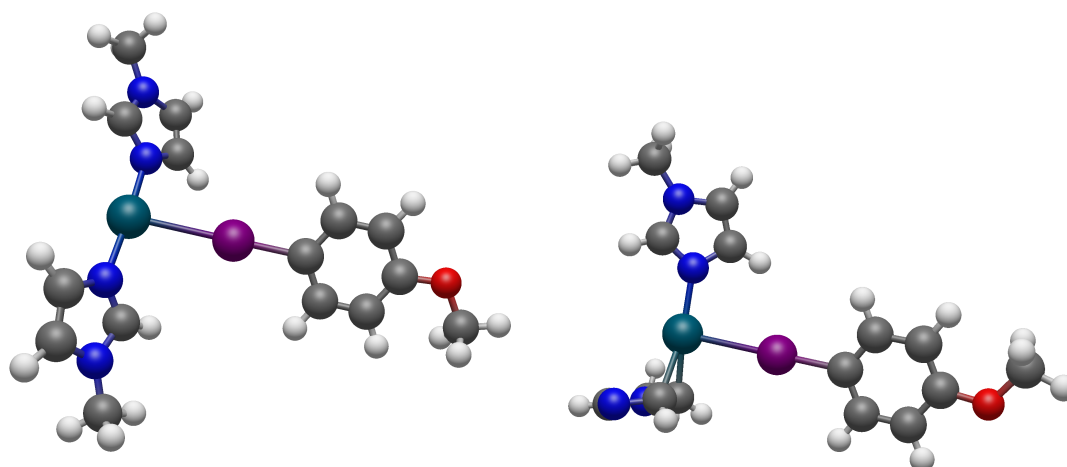


FIGURE II.28 – Structures des complexes (4-OMe-C₆H₄-I)-Pd(κ¹-mim)₂ et (4-OMe-C₆H₄-I)-Pd(κ¹-mim)(η²-mim).

Dans ces structures, le palladium(0) trivalent adopte une géométrie en « T », que l'on peut expliquer par une interaction assez faible entre le nouveau ligand Ar-I et le palladium(0). La déformation de l'enchainement mim-Pd-mim par rapport au complexe linéaire Pd⁰(mim)₂ est faible, d'où la géométrie en « T ».

On notera également la géométrie linéaire de l'enchainement C-I-Pd, traduisant la complexation *via* l'atome d'iode du 4-iodoanisole.

Quelques longueurs et angles de la structure (4-OMe-C₆H₄-I)-Pd(κ^1 -mim)₂ sont indiqués FIGURE II.29.

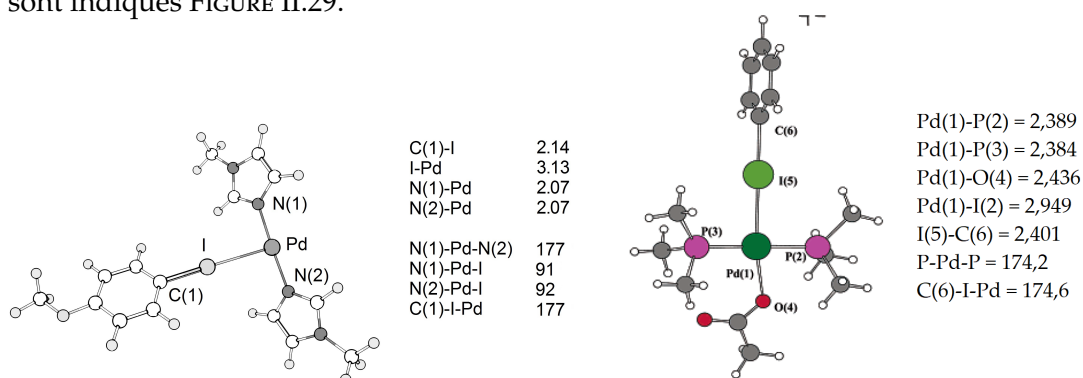


FIGURE II.29 – Distances et angles dans la structure (4-OMe-C₆H₄-I)-Pd(κ^1 -mim)₂ (à gauche) et la structure PhI-Pd(PMe₃)₂(AcO)⁻ (à droite, d'après GOOSSEN et coll.²⁰).

Ces résultats peuvent être comparés avec les complexes calculés par GOOSSEN et coll.²⁰. Le complexe PhI-Pd(PMe₃)₂(AcO)⁻, représenté FIGURE II.29, présente également un agencement C-I-Pd quasi-linéaire (angle supérieur à 170°). Dans le complexe de GOOSSEN, la distance I-Pd est en revanche plus faible que dans le complexe (4-OMe-C₆H₄-I)-Pd(κ^1 -mim)₂ (2,95 Å contre 3,13 Å), ce qui va de pair avec une distance C-I plus grande (2,40 Å contre 2,14 Å). Le complexe décrit par GOOSSEN et coll. semble donc avoir une interaction plus forte entre l'iodoarène et le palladium(0).

Afin d'analyser plus en détail la nature de la liaison C-I-Pd dans le complexe (4-OMe-C₆H₄-I)-Pd(κ^1 -mim)₂, une analyse des orbitales moléculaires du complexe a été réalisée.

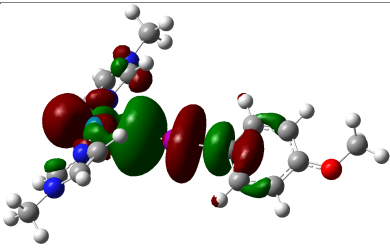
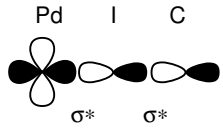
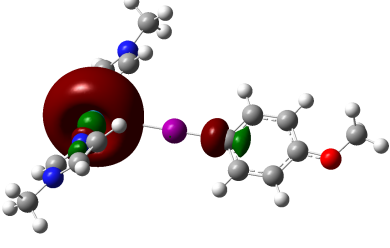
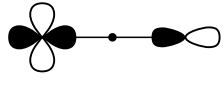
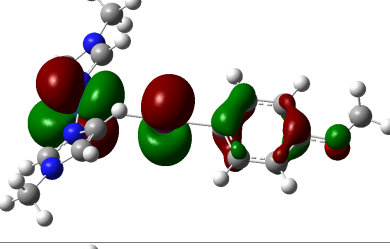
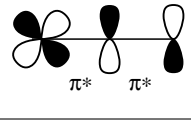
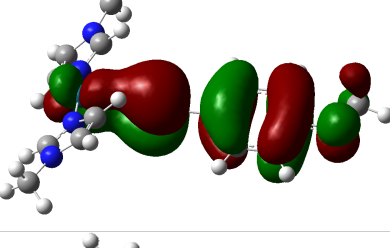
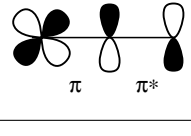
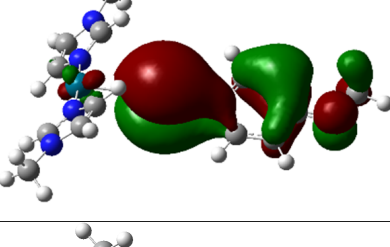
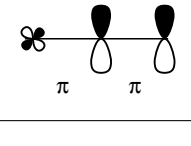
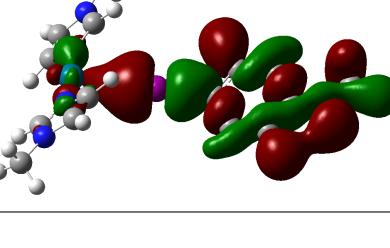
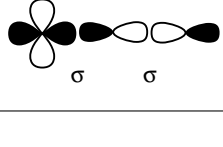
Dans le TABLEAU II.6 sont représentées les six O.M. du complexe responsables de la liaison C-I-Pd. On peut distinguer parmi ces orbitales deux groupes :

- Les orbitales HO - 13, HO et HO + 5 sont responsables de l'interaction σ entre le 4-iodoanisole et le complexe Pd⁰(mim)₂. L'orbitale HO - 13 est une interaction liante, résultant schématiquement de la délocalisation d'une partie de la densité électronique de l'O.M. liante σ_{I-C} sur l'atome de palladium. Cette interaction renforce ainsi la liaison Pd-I (interaction liante entre l'orbitale développée sur le palladium et celle développée sur l'iode) et affaiblit la liaison I-C (les électrons ne sont plus seulement localisés dans la liaison I-C). L'orbitale HO est une orbitale quasi non-liante : les

orbitales de l'iode n'interviennent quasiment pas dans l'expression de la HO. Par conséquent, la HO ne contribue que très peu à la liaison Pd–I–C. Enfin, la HO + 5 (orbitale vacante) constitue l'orbitale antiliante de cette interaction σ .

- Les orbitales HO - 10, HO - 5 et HO - 2 sont quant à elles responsables de l'interaction π . Comme ces trois orbitales sont pleines, elles n'apportent pas de contribution à l'indice de liaison. Cependant, l'allure de ces orbitales donne une indication sur la délocalisation du système π entre l'iodoarène et le palladium. L'orbitale HO - 10 correspond à l'interaction en phase entre une orbitale π pleine du cycle aromatique et une orbitale d du palladium. Cette interaction ne fait pas intervenir de façon importante l'orbitale développée sur le palladium. La HO - 5 traduit une interaction en phase entre une orbitale π^* de l'iodoarène et une orbitale d du palladium. Cette interaction conduit à un renforcement de la liaison Pd–I, *via* une interaction π . Cet effet est en revanche supprimé par l'interaction antiliante décrite par l'orbitale HO - 2, pleine également.

TABLEAU II.6 – Orbitales moléculaires KOHN-SHAM décrivant la liaison Pd–I–C. Les surfaces d'isodensité $0,03 \text{ e}^{1/2} \text{ Bohr}^{-3/2}$ (pour les O.M. HO - 13, HO - 10, HO - 5 et HO - 2) ou $0,02 \text{ e}^{1/2} \text{ Bohr}^{-3/2}$ (pour les O.M. HO et HO + 5) des orbitales KOHN-SHAM sont représentées. Une représentation schématique à l'aide des orbitales atomiques de Pd, C et I est proposée dans la dernière colonne.

Orbitale (énergie)	O.M. KOHN-SHAM	O.M. simplifiée
HO + 5 (- 0,030 eV)		
HO (- 0,356 eV)		
HO - 2 (- 0,410 eV)		
HO - 5 (- 0,452 eV)		
HO - 10 (- 0,454 eV)		
HO - 13 (- 0,640 eV)		

4.2.2 Effet de la nature de l'halogène et du substituant

Lors des études cinétiques, il a été montré que l'ordre 2 pour le palladium(0) n'avait été observé que pour les iodoarènes enrichis ou faiblement appauvris. L'étude de l'interaction entre $\text{Pd}^0(\text{mim})_2$ et l'halogénoarène a par conséquent été étendue à d'autres substrats (voir SCHÉMA II.39). Il a été choisi de considérer des halogénoarènes enrichis (4-chloro, 4-bromo et 4-iodoanisoles) et appauvris (dérivés du nitrobenzène) pour l'étude théorique.

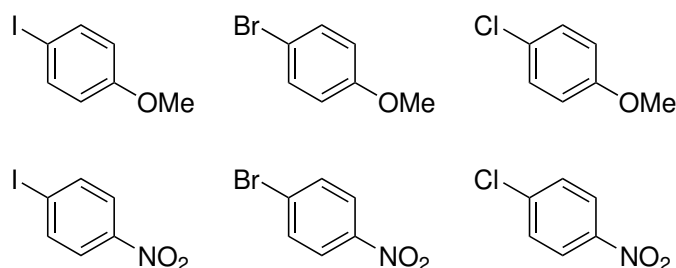


SCHÉMA II.39 – Halogénoarènes considérés dans l'étude par DFT de l'interaction $\text{Pd}^0(\text{mim})_2 - \text{ArX}$.

Ce choix d'halogénoarènes a pour objectif de vérifier si une tendance apparaît en fonction de la nature de l'halogène, qui permettrait d'expliquer pourquoi le 4-bromoanisole ne suit pas une loi cinétique d'ordre 2 en Pd^0 à l'inverse du 4-iodoanisole.

Pour chacun des halogénoarènes ArX , une structure stable pour le complexe $\text{ArX}-\text{Pd}^0(\kappa^1\text{-mim})_2$ a pu être déterminée.⁹ Pour ces complexes ont été calculées les grandeurs suivantes, résumées dans le TABLEAU II.7 :

- L'enthalpie de formation $\Delta_f H$ du complexe à partir de $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ et de ArX . Cette grandeur permet de quantifier l'énergie gagnée par l'interaction entre le palladium et l'halogénoarène.
- La distance $d_{\text{Pd-X}}$ entre l'atome de palladium et l'halogène.
- L'évolution $\Delta d_{\text{X-C}}$ de la longueur de la liaison entre l'halogène et le carbone en *ipso* du cycle aromatique ($\Delta d_{\text{X-C}} > 0$ signifie que la liaison C-X est plus longue dans le complexe que dans l'halogénoarène isolé).
- La charge partielle Δq_{ArX} portée par l'halogénoarène complexé. Cette grandeur permet d'évaluer le transfert électronique du complexe vers l'halogénoarène ($\Delta q_{\text{ArX}} < 0$ signifie que le complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ a transféré des électrons à ArX).

⁹De façon analogue, la structure des complexes $\text{ArX}-\text{Pd}^0(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$ a pu être déterminée. Les résultats et conclusions sont analogues à ceux obtenus pour les complexes $\text{ArX}-\text{Pd}^0(\kappa^1\text{-mim})_2$.

TABLEAU II.7 – Caractéristiques énergétique et géométriques de la formation des complexes $\text{ArX}-\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$.

ArX	$\Delta_r H / \text{kJ mol}^{-1}$	$d_{\text{Pd-X}} / \text{\AA}$	$\Delta d_{\text{X-C}} / \text{\AA}$	Δq_{ArX}
4-MeO-C ₆ H ₄ -I	- 34,9	3,13	0,04	-0,068
4-MeO-C ₆ H ₄ -Br	- 19,1	3,19	0,02	- 0,027
4-MeO-C ₆ H ₄ -Cl	- 11,5	3,31	0,01	- 0,001
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -I	- 45,7	3,04	0,05	- 0,121
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -Br	- 23,9	3,10	0,03	- 0,052
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	-13,2	3,24	0,01	- 0,011

Pour chacune des deux séries (anisoles et nitrobenzènes), la tendance est la même :

- la complexation est d'autant plus exothermique que l'halogène est lourd : $\Delta_r H(\text{ArI}) < \Delta_r H(\text{ArBr}) < \Delta_r H(\text{ArCl})$.

- La longueur de liaison $d_{\text{Pd-X}}$ est d'autant plus courte que l'halogène est lourd. Alors que l'on pourrait s'attendre à une longueur de liaison qui augmente avec la taille de l'halogène (augmentation des rayons atomiques et de VAN DER WAALS), cette évolution pour $d_{\text{Pd-X}}$ est un signe fort de l'interaction plus importante de l'iode (par rapport au brome et au chlore).

- $\Delta d_{\text{X-C}} > 0$ pour tous les halogénoarènes, ce qui signifie qu'une partie de la densité électronique du palladium s'est transférée à l'orbitale $\sigma^{*,\text{C-X}}$. Encore une fois, cet effet est d'autant plus fort que l'halogène est lourd.

- Pour tous les complexes étudiés, la charge partielle sur ArX (calculée en additionnant les charges partielles portées par chacun des atomes de ArX) est négative, ce qui signifie qu'il y a bien transfert d'électrons depuis le complexe $\text{Pd}^0(\kappa^1\text{-mim})_2$ vers l'halogénoarène. Cet effet augmente là aussi avec la taille de l'halogène.

On peut ainsi supposer que l'interaction plus forte du 4-iodoanisole avec $\text{Pd}^0(\text{mim})_2$ pourrait contribuer à un mécanisme plus complexe que l'insertion oxydante directe suivie par le 4-bromoanisole. Les calculs réalisés ici conduisent à une quantification des caractéristiques de la « pseudo-liaison halogène » qui pourrait s'établir dans les conditions de l'expérience.

Pour un même halogène, l'interaction est plus importante pour le nitrobenzène que l'anisole associé. Ce résultat n'est pas surprenant, étant donné le caractère électrodéficient du cycle lié au substituant nitro. En comparaison, le 4-iodoanisole plus riche en électrons sur le cycle conduit à une interaction plus faible. Ce n'est

donc pas cette interaction qui peut expliquer que l'addition oxydante sur le 1-iodo-4-nitrobenzène suit une cinétique d'ordre 1 en Pd^0 alors que le 4-iodoanisole suit une cinétique d'ordre 2.

Afin de proposer une explication à cette différence de réactivité, il est nécessaire de s'intéresser à l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme et par conséquent à la structure de l'état de transition associé. Des chemins réactionnels ont ainsi été calculés pour le 4-iodoanisole et le 1-iodo-4-nitrobenzène, et sont présentés dans la section suivante.

4.3 Chemins réactionnels de l'addition oxydante

Des chemins réactionnels complets ont été calculés pour l'addition oxydante sur les deux iodoarènes modèles : le 4-iodoanisole (repéré par l'indice OMe dans cette section) et le 1-iodo-4-nitrobenzène (repéré par l'indice NO_2).

- Un premier chemin réactionnel impliquant l'addition oxydante d'un complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ dans la liaison C–I de l'iodoarène. Ce mécanisme sera dénommé **Mécanisme A** dans la suite.
- Un deuxième chemin réactionnel impliquant l'addition oxydante d'un complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})$ (ayant perdu un ligand mim par rapport au chemin précédent) dans la liaison C–I de l'iodoarène. Ce mécanisme sera dénommé **Mécanisme B** dans la suite.
- Un dernier chemin réactionnel impliquant l'addition oxydante d'un complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})$ dans la liaison C–I de l'iodoarène avec une complexation préalable de l'iodoarène par un complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$. Ce mécanisme sera dénommé **Mécanisme C** dans la suite.

On détaillera dans un premier temps les différents mécanismes dans le cas du 4-iodoanisole. Une analyse comparative avec les données obtenues pour le 1-iodo-4-nitrobenzène sera ensuite réalisée, afin de proposer une explication à la différence de mécanisme observée expérimentalement.

4.3.1 Étude des différents mécanismes d'addition oxydante sur le 4-iodoanisole

Les chemins réactionnels des mécanismes **A**, **B** et **C** sont présentés SCHÉMA II.40. Sur ces chemins réactionnels figurent l'évolution de l'enthalpie molaire du système (pointillé rouge), ainsi que l'enthalpie libre (trait plein bleu). Il est important de noter que la contribution entropique au système (*i.e.* la variation entre l'enthalpie et l'enthalpie libre) est calculée à l'aide des approximations classiques utilisées en DFT (voir 2.4). Les valeurs obtenues sont donc à analyser avec précaution.

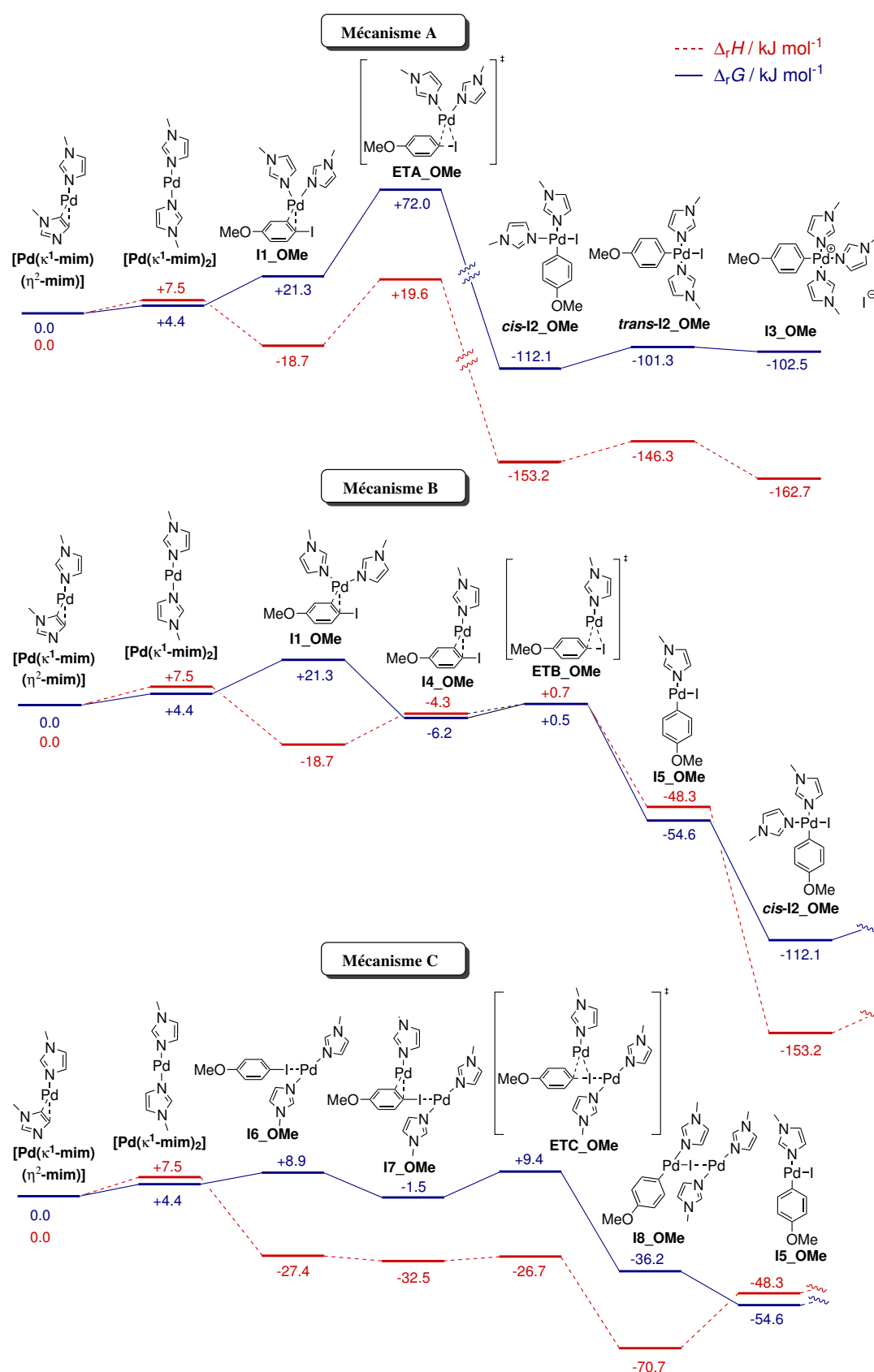


SCHÉMA II.40 – Chemins réactionnels calculés pour les mécanismes A, B et C d'addition oxydante sur le 4-iodoanisole. Le complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$ est pris comme référence pour l'enthalpie et l'enthalpie libre. $T = 298 \text{ K}$ pour les calculs.

Mécanisme A

La première étape du mécanisme **A** consiste en l'isomérisation du complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$ en $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$. Comme discuté dans la section 4.1, cette isomérisation est légèrement endothermique ($\Delta_r H = + 7,5 \text{ kJ mol}^{-1}$) et très légèrement endergonique ($\Delta_r G = + 4,4 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Le mécanisme se poursuit par la formation du complexe tricoordiné **I1_OMe** entre $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ et le 4-iodoanisole par la liaison $\text{C}_{\text{ipso}}\text{-C}_{\text{ortho}}$. La formation de ce complexe est endothermique, vraisemblablement grâce au caractère π -accepteur du cycle aromatique (situation similaire au complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2(\eta^2\text{-mim})$). La diminution de l'entropie du système due à une diminution de la molécularité, entraîne une complexation globalement endergonique ($\Delta_r G = + 21,3 \text{ kJ mol}^{-1}$).

L'insertion oxydante dans la liaison C-I, étape centrale du mécanisme, passe par l'état de transition **ETA_OMe**. L'enthalpie d'activation ($\Delta^\ddagger H = + 38,3 \text{ kJ mol}^{-1}$) et l'enthalpie libre d'activation ($\Delta^\ddagger G = + 50,7 \text{ kJ mol}^{-1}$) sont relativement élevées. La formation de *cis*-**I2_OMe** à partir de **I1_OMe** est fortement exothermique ($\Delta_r H = - 134,5 \text{ kJ mol}^{-1}$) et exergonique ($\Delta_r G = - 133,4 \text{ kJ mol}^{-1}$). L'insertion oxydante est par conséquent non renversible dans les conditions de l'expérience.

La fin du mécanisme consiste en des équilibres avec d'autres espèces de palladium(II). L'isomérisation en *trans*-**I2_OMe** est défavorable enthalpiquement comme entropiquement. Enfin, la formation de la paire d'ions **I3_OMe** détectée expérimentalement est la plus favorable enthalpiquement. Il faut noter que seules les propriétés de dispersion du solvant sont ici prises en compte, ce qui peut avoir un impact assez important sur le positionnement énergétique de l'espèce ionique **I3_OMe**.

Mécanisme B

Le mécanisme B commence comme le mécanisme A jusqu'à la formation du complexe **I1_OMe**.

L'étape suivante consiste en le départ de l'un des ligands mim du complexe **I1_OMe** pour former le complexe **I2_OMe** ne possédant qu'un ligand mim. Cette étape est endothermique (perte d'une interaction stabilisante par un ligand) mais exergonique (gain entropique par départ d'un ligand). Le début de mécanisme conduit ainsi à un complexe **I4_OMe** légèrement plus stable (pour l'enthalpie comme l'enthalpie libre) que le complexe initial $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$.

Le complexe **I4_OMe** est dans la géométrie idéale pour permettre l'insertion oxydante du palladium, qui a lieu *via* l'état de transition **ETB_OMe**. L'enthalpie d'activation pour cette étape vaut $5,0 \text{ kJ mol}^{-1}$, qui est beaucoup plus faible que la barrière calculée pour le mécanisme **A**. L'entropie d'activation est légèrement négative (l'état de transition est contraint géométriquement), ce qui augmente légèrement l'enthalpie libre d'activation ($6,7 \text{ kJ mol}^{-1}$) par rapport à l'enthalpie d'activation. Le complexe **I5_OMe** formé à l'issue de cette insertion oxydante est beaucoup plus stable

que le complexe initial, conduisant ainsi à un gain enthalpique sur cette insertion oxydante de 44,0 kJ mol⁻¹. Le gain en enthalpie libre est légèrement plus important (48,6 kJ mol⁻¹).

La suite du mécanisme consiste en la complexation d'un deuxième ligand mim au palladium pour former dans un premier temps le complexe *cis*-**I2_OMe**, avec un gain enthalpique très fort (104,9 kJ mol⁻¹), le gain en enthalpie libre étant limité par la coordination d'une nouvelle espèce (57,5 kJ mol⁻¹).

La formation des complexes *trans*-**I2_OMe** et **I3_OMe** a ensuite lieu de façon similaire au mécanisme **A**.

Mécanisme C

Dans le mécanisme **C**, la première étape est, comme pour les mécanismes **A** et **B**, l'isomérisation du complexe Pd(κ^1 -mim)(η^2 -mim) en Pd(κ^1 -mim)₂.

Le mécanisme se poursuit par la formation du complexe en T **I6_OMe**, étape fortement exothermique (voir TABLEAU II.7) et légèrement endergonique (diminution d'entropie due à la molécularité plus faible).

L'arrivée d'un complexe Pd(κ^1 -mim) pour former le complexe dinucléaire **I7_OMe** est légèrement exothermique ($\Delta_r H = -5,1$ kJ mol⁻¹) et de façon surprenante exergonique ($\Delta_r G = -10,4$ kJ mol⁻¹). On peut également envisager la formation de **I7_OMe** par l'association de **I2_OMe** et de Pd(κ^1 -mim)₂. Une telle réaction est alors légèrement endergonique (+ 4,7 kJ mol⁻¹).

Le complexe **I7_OMe** est dans la géométrie idéale pour l'insertion oxydante du palladium dans la liaison C-I, conduisant au complexe **I8_OMe** *via* l'état de transition **ETC_OMe**. L'enthalpie d'activation de cette étape vaut 5,8 kJ mol⁻¹, l'enthalpie libre d'activation 10,9 kJ mol⁻¹. Les valeurs obtenues sont légèrement supérieures à celles obtenues pour le mécanisme non-coopératif. Le produit **I8_OMe** est relativement stable ($\Delta_r H = -38,2$ kJ mol⁻¹ et $\Delta_r G = -34,7$ kJ mol⁻¹ depuis **I7_OMe**), l'insertion oxydante n'étant ainsi pas renversable dans les conditions de l'expérience ($T = -5$ °C, $RT = 2,2$ kJ mol⁻¹).

Le complexe binucléaire **I8_OMe** subit alors une dissociation spontanée du complexe Pd(κ^1 -mim)₂, conduisant au complexe **I5_OMe**. Cette étape est endothermique ($\Delta_r H = +22,4$ kJ mol⁻¹) mais fortement favorisée entropiquement ($\Delta_r G = -18,4$ kJ mol⁻¹). La suite du mécanisme est identique à la fin du mécanisme **B**.

Bilan

Une comparaison directe des enthalpies d'activation $\Delta^\ddagger H$ et des enthalpies libres d'activation $\Delta^\ddagger G$ pour les mécanismes présentés conduit à la conclusion que le mécanisme **B** est le plus favorable, suivi de peu par le mécanisme **C**. Le mécanisme **A**

qui met en jeu l'insertion oxydante du complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ présente une barrière d'activation beaucoup plus grande et semble par conséquent moins probable.

Les valeurs obtenues étant proches, il n'est en réalité pas possible de conclure avec certitude à partir des calculs DFT sur la nature du mécanisme le plus probable dans les conditions réelles de l'expérience. On notera ainsi que l'enthalpie d'activation obtenue expérimentalement ($\Delta^\ddagger H_{\text{exp}} = 68,4 \pm 2,5 \text{ kJ mol}^{-1}$, voir 3.2.4) est très différente des valeurs obtenues par les calculs DFT. Cette différence peut s'expliquer par la difficulté d'estimer quel est l'état fondamental à partir duquel l'enthalpie d'activation doit être calculée, en particulier car de nombreuses espèces sont en équilibre avant l'étape d'insertion oxydante (échange de ligand, solvant, ...).

On peut toutefois conclure de cette étude que le mécanisme coopératif mettant en jeu des complexes binucléaires de palladium(0) est une voie raisonnable pour l'addition oxydante sur le 4-iodoanisole. En cela, il pourrait expliquer la cinétique d'ordre 2 en Pd^0 obtenue dans l'étude expérimentale.

4.3.2 Comparaison avec les mécanismes d'addition oxydante sur le 1-iodo-4-nitrobenzène

L'étude des mécanismes d'addition oxydante sur le 4-iodoanisole a permis de rendre plausible la possibilité d'un mécanisme coopératif impliquant deux complexes de palladium(0), compatible avec les conclusions expérimentales.

L'étude expérimentale ayant également conduit à la conclusion que l'addition oxydante sur le 1-iodo-4-nitrobenzène suivait une cinétique d'ordre 1 en Pd^0 , il convient donc de vérifier si l'étude par DFT permet de rationaliser cette observation.

Chemins réactionnels

Les chemins réactionnels obtenus pour les mécanismes **A**, **B** et **C** dans le cas du 1-iodo-4-nitrobenzène sont présentés SCHÉMA II.41.

Les profils obtenus sont très similaires à ceux obtenus pour le 4-iodoanisole. On notera les gains enthalpiques plus importants lors de la complexation du 1-iodo-4-nitrobenzène sur le palladium, en raison de la plus grande électrophilie de cet iodoarène appauvri vis-à-vis du palladium(0) riche en électrons.

De façon similaire au 4-iodoanisole, les enthalpie et enthalpie libre d'activation pour le mécanisme **B** ($\Delta^\ddagger H = + 4,2 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta^\ddagger G = + 4,3 \text{ kJ mol}^{-1}$, formation de **ET1_NO2** à partir de **I2_NO2**) sont légèrement inférieures à celles du mécanisme **C** ($\Delta^\ddagger H = + 9,8 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta^\ddagger G = + 8,0 \text{ kJ mol}^{-1}$, formation de **ET1_NO2** à partir de **I2_NO2**). Ici aussi, les deux mécanismes semblent plausibles pour le 1-iodo-4-nitrobenzène.

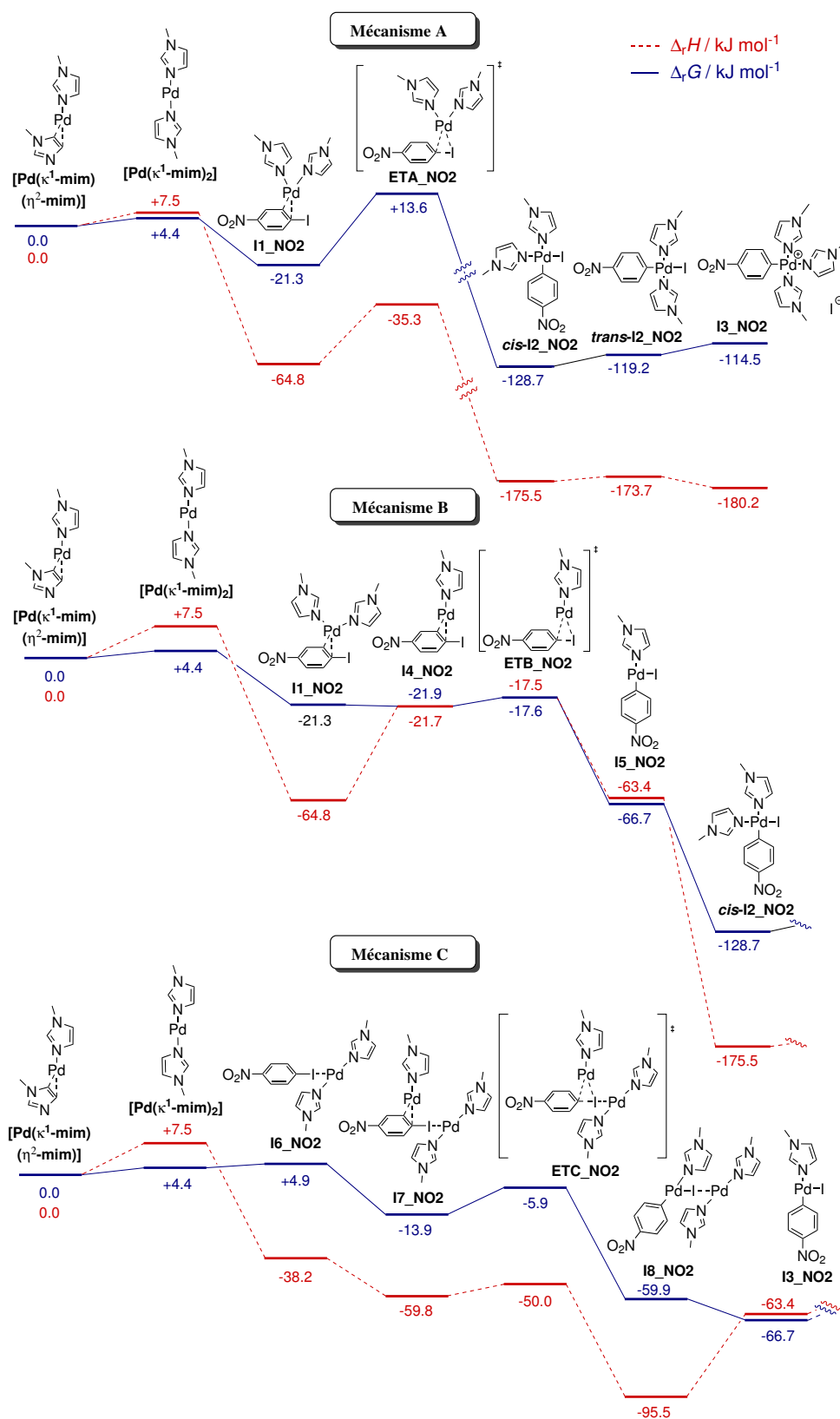


SCHÉMA II.41 – Chemins réactionnels calculés pour les mécanismes A, B et C d'addition oxydante sur le 1-iodo-4-nitrobenzène. Le complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})(\eta^2\text{-mim})$ est pris comme référence pour l'enthalpie et l'enthalpie libre. $T = 298 \text{ K}$ pour les calculs.

Comparaison des états de transition

La préférence pour un mécanisme ou l'autre se jouant sur l'étape d'insertion oxydante, une analyse plus en détail des états de transition de cette étape est proposée. Les états de transition **ET1_OMe**, **ET2_OMe**, **ET1_NO2** et **ET2_NO2** sont représentés FIGURE II.30.

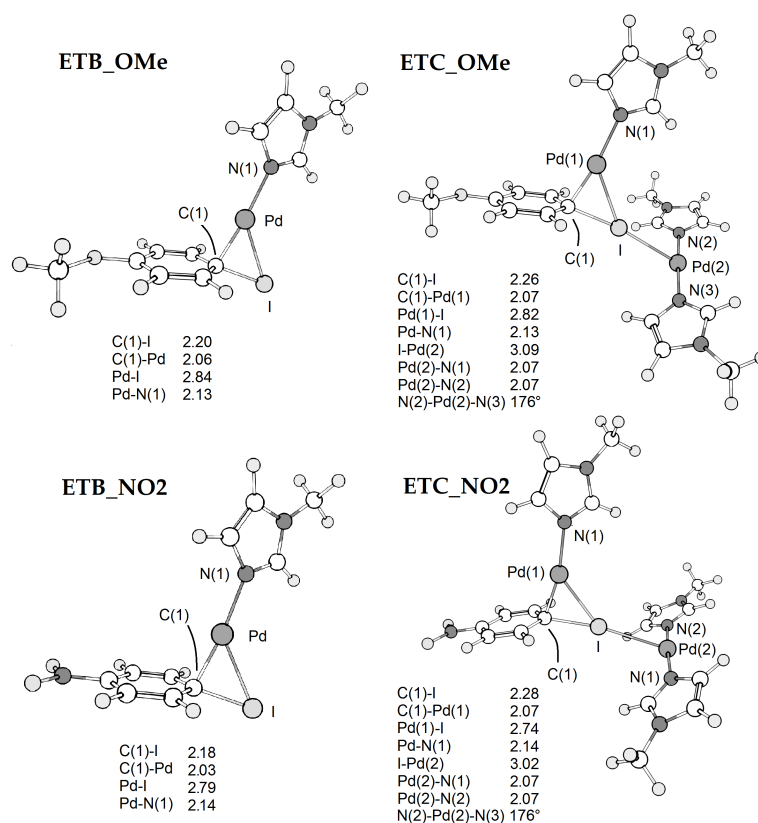


FIGURE II.30 – Structures des états de transition calculés pour les mécanismes non-coopératif et coopératif sur le 4-iodoanisole et le 1-iodo-4-nitrobenzène. Les distances sont en Å.

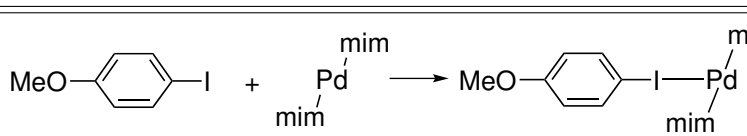
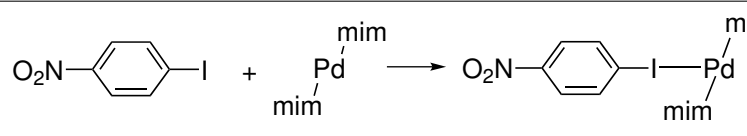
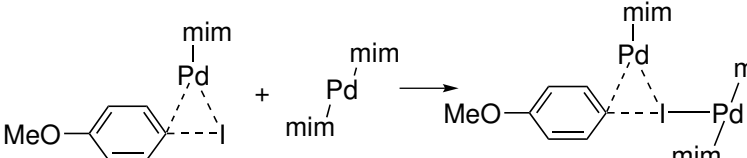
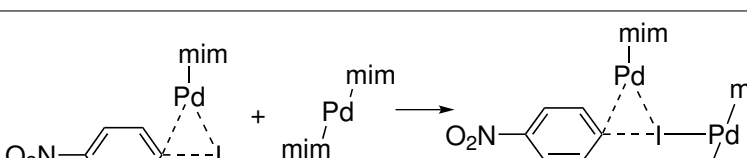
Afin de comparer ces états de transition, on peut s'intéresser à l'évolution de deux longueurs de liaison qui varient significativement durant l'insertion oxydante : celle de la liaison carbone-iodée (qui se rompt dans cette étape) et celle de la liaison carbone-palladium (qui se renforce dans cette étape).

Pour les états de transition **ET1_OMe** et **ET2_OMe**, la longueur de la liaison C-Pd est quasi-identique (moins de 1 pm d'écart), alors que la liaison C-I est 6 pm plus longue dans **ET2_OMe**. Par conséquent, **ET2_OMe** est moins précoce que **ET1_OMe** sur le chemin réactionnel. En comparaison, la formation du complexe (4-OMe-C₆H₄-I)-Pd(κ^1 -mim)₂ à partir du 4-iodoanisole ne conduit qu'à un allongement de 4 pm (voir TABLEAU II.7). La complexation de l'iode par Pd(κ^1 -mim)₂ a donc un impact plus important sur l'état de transition que sur le réactif, ce qui pourrait expliquer que cette voie coopérative est favorisée.

En ce qui concerne **ET1_NO2** et **ET2_NO2**, les conclusions sont différentes. La liaison C–I est 10 pm plus longue pour **ET2_NO2** que pour **ET1_NO2**. La complexation par le 1-iodo-4-nitrobenzène de $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ (voir TABLEAU II.7) ne conduit qu'à un allongement de 5 pm de cette liaison. En cela, **ET2_NO2** semble être moins précoce que **ET1_NO2**. En revanche, la liaison C–Pd est plus longue de 4 pm dans **ET2_NO2** que dans **ET1_NO2**, ce qui pourrait conduire à la conclusion opposée. Le bilan de la complexation de $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ pour le 1-iodo-4-nitrobenzène est donc plus difficile à rationaliser d'un point de vue géométrique.

D'un point de vue énergétique, une approche permettant de s'affranchir au maximum des incertitudes liées à l'évaluation de l'entropie consiste à comparer les enthalpies des réactions de complexation de $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ d'une part avec ArI ou **ET1_R** d'autre part (R = OMe, NO₂). Ces données sont rapportées dans le TABLEAU II.8.

TABLEAU II.8 – Enthalpies des réactions de complexations de $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ avec ArI ou **ET1_R** (R = OMe, NO₂).^r

Réaction	$\Delta_r H / \text{kJ mol}^{-1}$
	- 34,9
	- 45,7
	- 34,9
	- 40,0

On observe ainsi que pour le 4-iodoanisole, la complexation de $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ est aussi favorable dans l'état des réactifs (4-iodoanisole) qu'à l'état de transition (**ET1_OMe**). Pour le 1-iodo-4-nitrobenzène, la complexation est en revanche moins favorable de 5,7 kJ mol⁻¹ pour l'état de transition que pour l'état des réactifs. Cette constatation pourrait expliquer le fait que pour cet iodoarène appauvri en électrons, le mécanisme non-coopératif est privilégié.

^rTous les ligands mim sont liés au palladium par le mode de coordination κ^1 .

4.4 Conclusions de l'étude théorique

En complément de l'étude expérimentale réalisée (voir section 3.4), l'étude théorique par DFT du système palladium-mim réalisant l'addition oxydante sur un iodoarène a permis de valider la plausibilité d'un mécanisme réactionnel coopératif, passant par l'état de transition représenté FIGURE II.31.

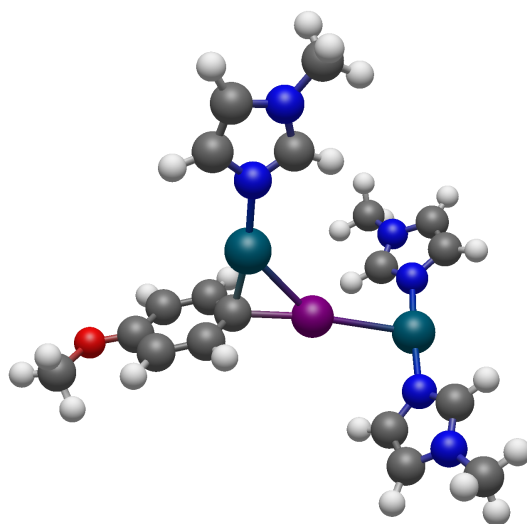


FIGURE II.31 – Structure de l'état de transition à deux centres métalliques du mécanisme coopératif d'addition oxydante de $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ sur le 4-iodoanisole.

- Les complexes $\text{Pd}^0(\text{mim})_n$ ont été étudiés dans leurs deux stœchiométries principales : $\text{Pd}(\text{mim})_2$ et $\text{Pd}(\text{mim})_3$ avec les deux modes de coordination $\kappa^1\text{-mim}$ et $\eta^2\text{-mim}$. La stœchiométrie $\text{Pd}(\text{mim})_2$ semble être plus stable, avec un mode de coordination κ^1, η^2 favorisé. Le mode de coordination κ^1, κ^1 n'est que très légèrement moins stable.

- Des structures $\text{Ar-X-Pd}(\text{mim})_2$ peuvent être obtenues par calcul. La complexation entre ArX et $\text{Pd}(\text{mim})_2$ est favorisée dans le sens $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$. De plus, les dérivés du nitrobenzène conduisent à une meilleure complexation que les dérivés de l'anisole.

- La liaison C-I-Pd dans le complexe $(4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4\text{-I})\text{-Pd}(\text{mim})_2$ est quasi linéaire et met en jeu l'interaction entre des orbitales d pleines du palladium(0) et les orbitales $\sigma_{\text{C-I}}$ et $\sigma_{\text{C-I}}^*$. Cette interaction affaiblit ainsi la liaison C-I par rapport au 4-iodoanisole isolé.

- Trois chemins réactionnels complets ont été calculés pour l'addition oxydante de $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ sur le 4-iodoanisole et le 1-iodo-4-nitrobenzène. Il ressort que deux chemins sont particulièrement probables : l'un mettant en jeu l'insertion oxydante de $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ sur l'iodoarène et l'autre celle de $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})_2$ sur un précomplexe de $(\text{Ar-I})\text{-Pd}(\text{mim})_2$. Ces deux chemins ont des barrières d'activation faibles et peuvent

donc être considérés comme des mécanismes raisonnables dans les conditions de l'expérience.

- La différence dans l'ordre partiel observé pour le 1-iodo-4-nitrobenzène par rapport au 4-iodoanisole peut être expliquée par la plus faible interaction entre le complexe $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})$ et l'état de transition de l'insertion oxydante en comparaison de l'interaction entre $\text{Pd}(\kappa^1\text{-mim})$ et le 1-iodo-4-nitrobenzène. Le mécanisme coopératif impliquant deux centres métalliques serait ainsi moins favorable pour le 1-iodo-4-nitrobenzène que pour le 4-iodoanisole.

5 Conclusions

L'addition oxydante de palladium(0) lié à des ligands azotés sur les iodoarènes a été étudiée de façon expérimentale et théorique. Les travaux réalisés ont conduit à l'obtention d'une loi cinétique d'ordre 2 en palladium(0) sur de nombreux exemples, faisant de ce travail la première mise en évidence expérimentale, à notre connaissance, d'une telle observation.

La loi cinétique obtenue est valable pour une large gamme d'iodoarènes enrichis ou faiblement appauvris en électrons, avec de nombreux ligands azotés (amines aliphatiques primaires et secondaires, hétérocycles aromatiques) et ne semble pas être dépendante du solvant utilisé.

Une étude théorique par DFT a été réalisée afin de tester la plausibilité d'un mécanisme coopératif dans les conditions de l'expérience. Il a ainsi été montré qu'un chemin réactionnel mettant en jeu l'insertion oxydante de palladium(0) lié à une molécule de mim dans un précomplexe (Ar-I)-Pd(mim)₂ était raisonnablement envisageable. Un tel mécanisme semble plus favorable pour le 4-iodoanisole que pour un iodoarène appauvri comme le 1-iodo-4-nitrobenzène, ce qui est cohérent avec les observations expérimentales.

Le grand domaine de validité de ces observations expérimentales de cinétique pourrait apporter une compréhension différente des lois cinétiques à l'œuvre dans des conditions de couplage pallado-catalysés utilisant des concentrations en amine, pyridine ou azole importantes. La mise au point de conditions expérimentales pourrait ainsi être rationalisée et améliorée à la lumière de ces conclusions.

Références

- (1) PEREGO, L. A.; PAYARD, P.-A.; HADDOU, B.; CIOFINI, I.; GRIMAUD, L. *Chemistry - A European Journal* **2018**, 24, 2192–2199, DOI : 10.1002/chem.201704899 (cf. p. 41).
- (2) (a) LABINGER, J. A. *Organometallics* **2015**, 34, 4784–4795, DOI : 10.1021/acs.organomet.5b00565; (b) CRABTREE, R. H., *The organometallic chemistry of the transition metals*, 4th ed; John Wiley : Hoboken, N.J, 2005; 546 p.; (c) HARTWIG, J. F., *Organotransition Metal Chemistry : From Bonding to Catalysis*; University Science Books : Sausalito, California, 2010; (d) KOCHI, J., *Organometallic Mechanisms and Catalysis. The Role of Reactive Intermediates in Organic Processes*, 1st; Academic Press : New York, 1978, cf. p. 44, 45.
- (3) NEGISHI, E.-i., *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc. : 2002 (cf. p. 44).
- (4) AMATORE, C.; LE DUC, G.; JUTAND, A. *Chemistry - A European Journal* **2013**, 19, 10082–10093, DOI : 10.1002/chem.201300177 (cf. p. 44).
- (5) (a) FITTON, P.; JOHNSON, M. P.; MCKEON, J. E. *Chemical Communications (London)* **1968**, 6–7, DOI : 10.1039/C19680000006; (b) FITTON, P.; RICK, E. A. *Journal of Organometallic Chemistry* **1971**, 28, 287–291, DOI : 10.1016/S0022-328X(00)84578-7, cf. p. 45.
- (6) FAUVARQUE, J.-F.; PFLÜGER, F.; TROUPEL, M. *Journal of Organometallic Chemistry* **1981**, 208, 419–427, DOI : 10.1016/S0022-328X(00)86726-1 (cf. p. 45, 46).
- (7) (a) JUTAND, A. *Chemical Reviews* **2008**, 108, 2300–2347, DOI : 10.1021/cr068072h; (b) JUTAND, A.; NÉGRI, S. *Organometallics* **2003**, 22, 4229–4237, DOI : 10.1021/om030298c; (c) AMATORE, C.; PFLÜGER, F. *Organometallics* **1990**, 9, 2276–2282, DOI : 10.1021/om00158a026; (d) AMATORE, C.; CARRE, E.; JUTAND, A.; M'BARKI, M. A.; MEYER, G. *Organometallics* **1995**, 14, 5605–5614, DOI : 10.1021/om00012a029, cf. p. 47, 48, 50, 51, 81.
- (8) (a) BARRIOS-LANDEROS, F.; HARTWIG, J. F. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 6944–6945, DOI : 10.1021/ja042959i; (b) BARRIOS-LANDEROS, F.; CARROW, B. P.; HARTWIG, J. F. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131, 8141–8154, DOI : 10.1021/ja900798s; (c) HARTWIG, J. F.; PAUL, F. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117, 5373–5374, DOI : 10.1021/ja00124a026; (d) KURBANGALIEVA, A.; CARMICHAEL, D.; HIL, K. K. M.; JUTAND, A.; BROWN, J. M. *Chemistry - A European Journal* **2014**, 20, 1116–1125, DOI : 10.1002/chem.201301937, cf. p. 47, 48.
- (9) (a) PORTNOY, M.; MILSTEIN, D. *Organometallics* **1993**, 12, 1665–1673, DOI : 10.1021/om00029a026; (b) ALCAZAR-ROMAN, L. M.; HARTWIG, J. F.; RHEINGOLD, A. L.; LIABLE-SANDS, L. M.; GUZEI, I. A. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 4618–4630, DOI : 10.1021/ja9944599; (c) ALCAZAR-ROMAN, L. M.; HARTWIG, J. F. *Organometallics* **2002**, 21, 491–502, DOI : 10.1021/om0108088; (d) AMATORE, C.; BROEKER, G.; JUTAND, A.; KHALIL, F. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, 5176–5185, DOI : 10.1021/ja9637098, cf. p. 47–51.
- (10) (a) AMATORE, C.; AZZABI, M.; JUTAND, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **1989**, 363, C41–C45, DOI : 10.1016/0022-328X(89)87132-3; (b) AMATORE, C.; JUTAND, A.; SUAREZ, A. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 9531–9541, DOI : 10.1021/ja00074a018, cf. p. 50.
- (11) AMATORE, C.; JUTAND, A.; LEMAÎTRE, F.; LUC RICARD, J.; KOZUCH, S.; SHAIK, S. *Journal of Organometallic Chemistry* **2004**, 689, 3728–3734, DOI : 10.1016/j.jorganchem.2004.05.012 (cf. p. 50).

- (12) (a) AMATORE, C.; JUTAND, A. *Journal of organometallic chemistry* **1999**, 576, 254–278, DOI : 10.1016/S0022-328X(98)01063-8; (b) AMATORE, C.; JUTAND, A. *Accounts of Chemical Research* **2000**, 33, 314–321, DOI : 10.1021/ar980063a, cf. p. 50.
- (13) (a) JUTAND, A.; HIL, K. K. (; THORNTON-PETT, M.; BROWN, J. M. *Organometallics* **1999**, 18, 5367–5374, DOI : 10.1021/om9906417; (b) AMATORE, C.; CARRÉ, E.; JUTAND, A.; MEDJOUR, Y. *Organometallics* **2002**, 21, 4540–4545, DOI : 10.1021/om020439v; (c) JOHNSON, J. B.; ROVIS, T. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47, 840–871, DOI : 10.1002/anie.200700278, cf. p. 51.
- (14) (a) FAIRLAMB, I. J. S. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2008**, 6, 3645–3656, DOI : 10.1039/B811772A; (b) AMATORE, C.; JUTAND, A. *Coordination Chemistry Reviews* **1998**, 178–180, Part 1, 511–528, DOI : 10.1016/S0010-8545(98)00073-3; (c) AMATORE, C.; FUXA, A.; JUTAND, A. *Chemistry – A European Journal* **2000**, 6, 1474–1482, DOI : 10.1002/(SICI)1521-3765(20000417)6:8<1474::AID-CHEM1474>3.0.CO;2-O; (d) AMATORE, C.; JUTAND, A.; KHALIL, F.; M'BARKI, M. A.; MOTTIER, L. *Organometallics* **1993**, 12, 3168–3178, DOI : 10.1021/om00032a045; (e) AMATORE, C.; BUCAILLE, A.; FUXA, A.; JUTAND, A.; MEYER, G.; NDEDI NTEPE, A. *Chemistry – A European Journal* **2001**, 7, 2134–2142, DOI : 10.1002/1521-3765(20010518)7:10<2134::AID-CHEM2134>3.0.CO;2-9; (f) AMATORE, C.; JUTAND, A.; KHALIL, F. *Arkivoc* **2006**, 4, 38–48, cf. p. 51, 52.
- (15) GREEN, J. C.; HERBERT, B. J.; LONSDALE, R. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, 690, 6054–6067, DOI : 10.1016/j.jorgchem.2005.07.117 (cf. p. 52, 53).
- (16) JUTAND, A.; PYTKOWICZ, J.; ROLAND, S.; MANGENEY, P. *Pure and Applied Chemistry* **2010**, 82, DOI : 10.1351/PAC-CON-09-09-22 (cf. p. 52).
- (17) (a) OTSUKA, S.; NAKAMURA, A.; YOSHIDA, T. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, 91, 7196–7198, DOI : 10.1021/ja01053a055; (b) PEREGO, L. A.; FLEURAT-LESSARD, P.; EL KAÏM, L.; CIOFINI, I.; GRIMAUD, L. *Chemistry – A European Journal* **2016**, 22, 15491–15500, DOI : 10.1002/chem.201602913, cf. p. 53.
- (18) TOUGERTI, A.; NEGRI, S.; JUTAND, A. *Chemistry – A European Journal* **2007**, 13, 666–676, DOI : 10.1002/chem.200600574 (cf. p. 53, 54).
- (19) BICKELHAUPT, F. M.; ZIEGLER, T. *Organometallics* **1995**, 14, 2288–2296 (cf. p. 55, 56).
- (20) GOOSSEN, L. J.; KOLEY, D.; HERMANN, H. L.; THIEL, W. *Organometallics* **2005**, 24, 2398–2410, DOI : 10.1021/om0500220 (cf. p. 56, 57, 105).
- (21) CAVALLO, G.; METRANGOLO, P.; MILANI, R.; PILATI, T.; PRIIMAGI, A.; RESNATI, G.; TERRANEO, G. *Chemical Reviews* **2016**, 116, 2478–2601, DOI : 10.1021/acs.chemrev.5b00484 (cf. p. 56).
- (22) McMULLIN, C. L.; FEY, N.; HARVEY, J. N. *Dalton Transactions* **2014**, 43, 13545, DOI : 10.1039/C4DT01758G (cf. p. 57, 58).
- (23) (a) PROUTIERE, F.; SCHOENEBECK, F. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, 50, 8192–8195, DOI : 10.1002/anie.201101746; (b) LYNGBI, E.; SCHOENEBECK, F. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5715–5718, DOI : 10.1016/j.tet.2013.03.095; (c) BONNEY, K. J.; SCHOENEBECK, F. *Chemical Society Reviews* **2014**, 43, 6609, DOI : 10.1039/C4CS00061G, cf. p. 59.
- (24) LITKE, A. F.; DAI, C.; FU, G. C. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 4020–4028, DOI : 10.1021/ja0002058 (cf. p. 59).

- (25) (a) ACKERMANN, L.; VICENTE, R.; KAPDI, A. R. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 9792–9826, DOI : 10.1002/anie.200902996; (b) BELLINA, F.; ROSSI, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10269–10310, DOI : 10.1016/j.tet.2009.10.015; (c) LIVENDAHL, M.; ECHAVARREN, A. M. *Israel Journal of Chemistry* **2010**, 50, 630–651, DOI : 10.1002/ijch.201000040; (d) VERRIER, C.; LASSALAS, P.; THÉVEAU, L.; QUÉGUINER, G.; TRÉCOURT, F.; MARSAIS, F.; HOARAU, C. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2011**, 7, 1584–1601, DOI : 10.3762/bjoc.7.187; (e) SHIBAHARA, F.; MURAI, T. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2013**, 2, 624–636, DOI : 10.1002/ajoc.201300018; (f) *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization I*; DIXNEUF, P. H., DOUCET, H., éd.s.; Topics in Organometallic Chemistry, t. 55; Springer International Publishing : Cham, 2016, DOI : 10.1007/978-3-319-24630-7, cf. p. 61.
- (26) PIVSA-ART, S.; SATOH, T.; KAWAMURA, Y.; MIURA, M.; NOMURA, M. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1998**, 71, 467–473, DOI : 10.1246/bcsj.71.467 (cf. p. 61).
- (27) ROGER, J.; DOUCET, H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9772–9781, DOI : 10.1016/j.tet.2009.09.084 (cf. p. 61, 63).
- (28) (a) DONE, M. C.; RÜTHER, T.; CAVELL, K. J.; KILNER, M.; PEACOCK, E. J.; BRAUSSAUD, N.; SKELTON, B. W.; WHITE, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, 607, 78–92, DOI : 10.1016/S0022-328X(00)00227-8; (b) MATHEWS, C. J.; SMITH, P. J.; WELTON, T. *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical* **2003**, 206, 77–82, DOI : 10.1016/S1381-1169(03)00447-3; (c) MATHEWS, C. *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical* **2004**, 214, 27–32, DOI : 10.1016/j.molcata.2003.11.030; (d) ÖZDEMİR, İ.; ŞAHİN, N.; GÖK, Y.; DEMİR, S.; ÇETINKAYA, B. *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical* **2005**, 234, 181–185, DOI : 10.1016/j.molcata.2005.02.031; (e) HANEDA, S.; UEBA, C.; EDA, K.; HAYASHI, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, 349, 833–835, DOI : 10.1002/adsc.200600364; (f) XI, C.; WU, Y.; YAN, X. *Journal of Organometallic Chemistry* **2008**, 693, 3842–3846, DOI : 10.1016/j.jorganchem.2008.09.042; (g) SZULMANOWICZ, M.; ZAWARTKA, W.; GNIEWEK, A.; TRZECIAK, A. *Inorganica Chimica Acta* **2010**, 363, 4346–4354, DOI : 10.1016/j.ica.2010.08.037; (h) XU, C.; LI, Z.; DUAN, L.-M.; WANG, Z.-Q.; FU, W.-J.; HAO, X.-Q.; SONG, M.-P. *Transition Metal Chemistry* **2012**, 37, 373–378, DOI : 10.1007/s11243-012-9598-z; (i) TRIVEDI, M.; SINGH, G.; NAGARAJAN, R.; RATH, N. P. *Inorganica Chimica Acta* **2013**, 394, 107–116, DOI : 10.1016/j.ica.2012.08.003; (j) LIU, C.; LIU, G.; ZHAO, H. *Chinese Journal of Chemistry* **2016**, 34, 1048–1052, DOI : 10.1002/cjoc.201600272; (k) ZAWARTKA, W.; GNIEWEK, A.; TRZECIAK, A. M. *Inorganica Chimica Acta* **2017**, 455, 595–599, DOI : 10.1016/j.ica.2016.05.021; (l) KUMBHAR, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 848, 22–88, DOI : 10.1016/j.jorganchem.2017.07.009, cf. p. 61, 62.
- (29) PEREGO, L. A.; GRIMAUD, L.; BELLINA, F. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2016**, 358, 597–609, DOI : 10.1002/adsc.201500888 (cf. p. 63, 64, 66, 67, 77, 85, 100).
- (30) REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, 83, 735–746, DOI : 10.1063/1.449486 (cf. p. 103).

Chapitre III

Étude mécanistique de la cyclisation pallado-catalysée d'adduits de PASSERINI

Table des matières du chapitre III

1	Positionnement de l'étude	127
2	Réaction de TSUJI-TROST	128
2.1	Développement de la réaction de TSUJI-TROST	128
2.2	Aspects mécanistiques	132
2.2.1	Régiosélectivité	132
2.2.2	Stéréosélectivité	133
2.2.3	Études cinétiques	134
3	Réactions de PASSERINI et post-condensations	139
3.1	Réactions de PASSERINI et de UGI	139
3.1.1	Présentation générale	139
3.1.2	Mécanisme	140
3.1.3	Variantes	142
3.2	Réactions de post-condensation pallado-catalysées	144
4	Développement d'une voie de synthèse d'oxazolidine-2,4-diones	149
4.1	Origine du projet	149
4.2	Champ d'application	152
4.3	Limites de la réaction	153
5	Étude mécanistique de la réaction	155
5.1	Analyse des résultats de l'optimisation	157
5.1.1	Optimisation du solvant et de la température	157
5.1.2	Optimisation du système catalytique	159
5.1.3	Optimisation de la stoechiométrie	161
5.2	Compétition des deux substrats	162
5.2.1	Étude par électrochimie	162
5.2.2	Étude par conductimétrie	167
5.3	Effet des paramètres physiques	168
5.4	Effet de la phosphine	170
6	Mise en évidence d'intermédiaires réactionnels	172
6.1	Réactivité de l'adduit de PASSERINI	172
6.1.1	Adduit saponifié	173
6.1.2	Adduit carbonaté	173
6.1.3	Mécanisme de formation du carbonate	175
6.2	Étude de la cascade cyclisation/transfert d'allyle	178
6.3	Cycle catalytique	180
7	Conclusion et perspectives	182
	Références	185

1 Positionnement de l'étude

Ce chapitre présente une étude mécanistique sur une réaction pallado-catalysée de formation d'oxazolidine-2,4-diones à partir d'allylméthylcarbonate et d'adduits de PASSERINI dérivés d'aldéhydes α,β -insaturés, développée par l'équipe de Laurent EL KAÏM.^a

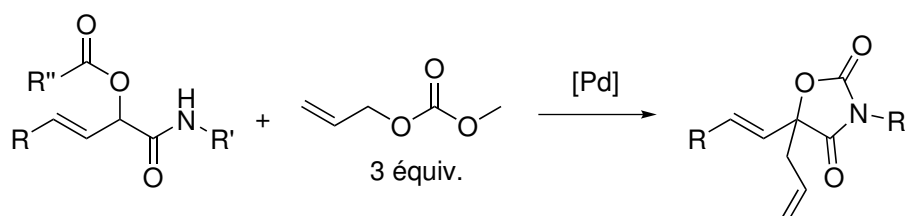


SCHÉMA III.1 – Transformation étudiée.

Cette transformation (voir SCHÉMA III.1), étudiée du point de vue synthétique par Elhachemia ELMAMOUNI dans sa thèse de doctorat,¹ fait intervenir la formation de plusieurs nouvelles liaisons. L'étude proposée ici vise à déterminer le mécanisme réactionnel de cette transformation, afin de rationaliser la formation de l'oxazolidine-2,4-dione et d'évaluer les développements possibles de cette réaction.

L'étude mécanistique présentée dans ce chapitre se positionne à plusieurs niveaux :

- l'analyse des conditions opératoires et des sous-produits formés ;
- l'étude de la réactivité comparée du motif allyle des deux réactifs ;
- la mise en évidence des intermédiaires de la réaction.

^aUnité Chimie et Procédés, ENSTA ParisTech, Palaiseau.

2 Réaction de TSUJI-TROST

2.1 Développement de la réaction de TSUJI-TROST^b

La formation de liaisons carbone-carbone en position allylique à l'aide de complexes de palladium a été mise en évidence pour la première fois par TSUJI en 1965.³ Le dimère de chlorure d'allylpalladium $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$, formé à partir de chlorure d'allyle et de chlorure de palladium en milieu réducteur, est mis à réagir en présence de diéthylmalonate ou d'acétoacétate d'éthyle préalablement déprotoné (voir SCHÉMA III.2).

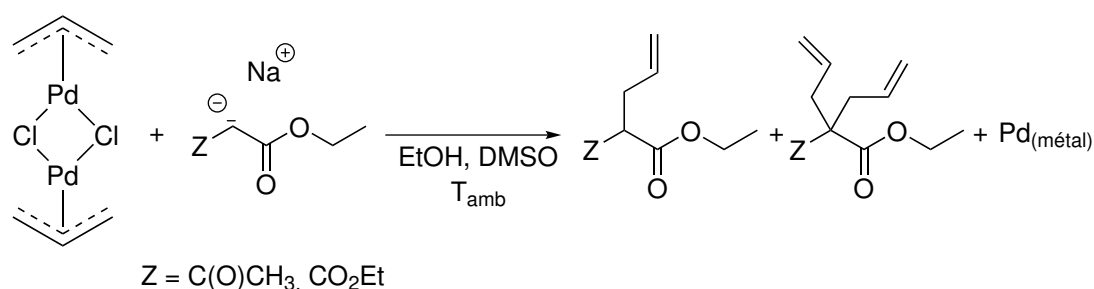


SCHÉMA III.2 – Substitution nucléophile sur le dimère $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ rapportée par TSUJI et coll.³

Dans les conditions décrites par TSUJI, une quantité stœchiométrique de complexe de palladium(II)-allyl est utilisée. Il se forme du noir de palladium, traduisant le couplage entre l'allyle lié au palladium(II) et le carbanion nucléophile.

Quelques années plus tard, la tentative de TROST d'alkylation de complexes Pd^{II} -sesquiterpényle dans les conditions décrites par TSUJI s'est révélée infructueuse.⁴ Cependant, l'ajout de deux équivalents de triphénylphosphine par palladium a conduit à une réaction rapide à température ambiante (voir SCHÉMA III.3).

Cette étude met en lumière plusieurs points clés dans cette réaction de substitution allylique :

- Plusieurs isomères du complexe η^3 -allyl peuvent être formés.
- La triphénylphosphine (ou d'autres phosphines) permet d'accélérer la réaction. Un complexe cationique de type $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{PPh}_3)_2]^+$ a été proposé par TROST pour expliquer cette observation.

En parallèle de ces travaux sur la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone sur les dérivés allyliques, des fonctionnalisations de la position allylique ont été

^bPour des revues sur la réaction de TSUJI-TROST, voir les contributions de TROST et ZHANG.²

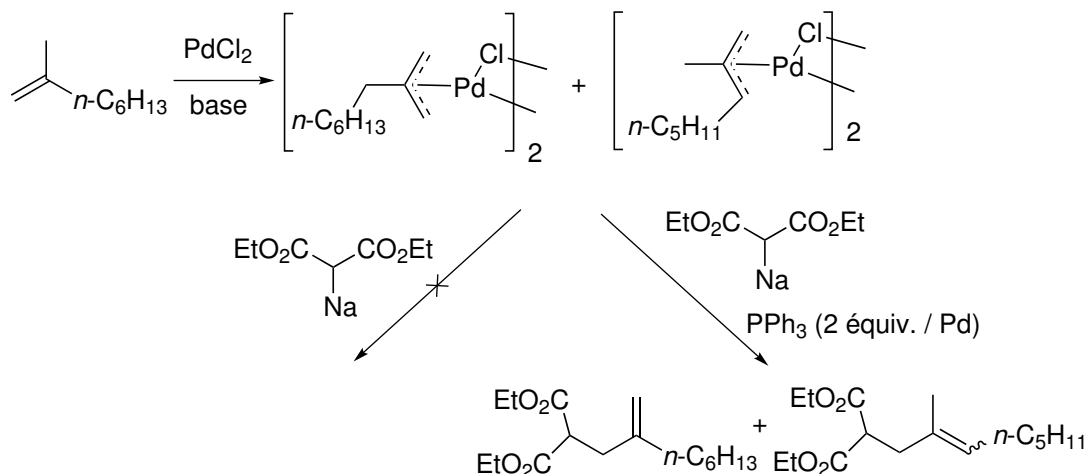


SCHÉMA III.3 – Substitution nucléophile sur des sesquiterpènes décrite par Trost.⁴ Mise en évidence du rôle de PPh_3 .

développées avec une quantité catalytique de palladium. Dès 1964, Tsuji décrit la formation d'esters éthyliques par insertion de monoxyde de carbone sur des complexes palladium(II)-allyl dans l'éthanol (voir SCHÉMA III.4).⁵

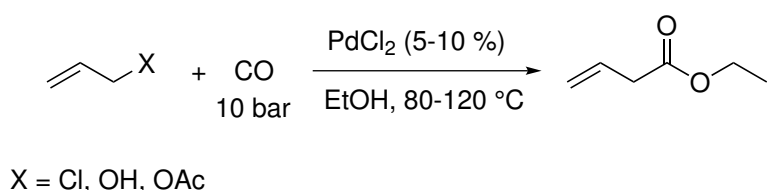


SCHÉMA III.4 – Carbonylation catalytique de dérivés allyliques catalysée par PdCl_2 , décrite par Tsuji et coll.⁵

Dans l'expérience décrite par Tsuji, la réaction fonctionne mieux (quantité de catalyseur plus faible, température moins haute, durée de réaction plus faible) selon l'ordre suivant $\text{X} = \text{OAc} > \text{Cl} > \text{OH}$. On peut comprendre ce résultat en comparant les pouvoirs nucléofuges et nucléophiles de ces différents groupes. Les esters allyliques sont ainsi de bons substrats de ces substitutions allyliques pallado-catalysées, car l'ion acétate est un bon groupe partant et un nucléophile très modéré. En comparaison, les alcools allyliques sont plus difficiles à activer et l'ion hydroxyde formé est un bon nucléophile.

La triphénylphosphine est employée pour la première fois dans ce type de réaction par l'équipe de Walker en 1970.⁶ Dans ce couplage d'une amine avec des acétates et des alcools allyliques, les charges catalytiques employées sont particulièrement faibles ($< 1\%$).

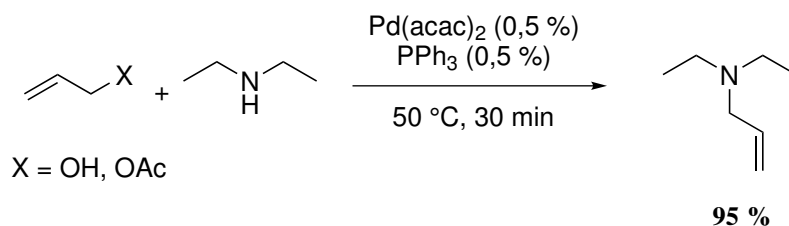


SCHÉMA III.5 – Formation d'allylamine en présence d'un système catalytique Pd/PPh₃, décrite par WALKER et coll.⁶

À partir de 1982, TSUJI étend le champ d'application de cette réaction de substitution allylique aux carbonates d'allyle.⁷ Le titre même de la première de ces publications – *Facile Palladium Catalyzed Decarboxylative Allylation of Active Methylene Compounds under Neutral Conditions using Allylic Carbonates* – résume à lui seul les différents avantages de l'utilisation de carbonates allyliques comme source d'allyle.

- Les carbonates d'allyle sont des substrats très réactifs vis-à-vis du palladium(0). La réaction compétitive entre l'acétate d'allyle **25a** et le carbonate d'allyle **25b** conduit à la formation majoritaire du produit **26b** issu de **25b** (84 %) par rapport au produit **26a** issu de **25a** (16 %), présentée SCHÉMA III.6. Les conditions sont particulièrement douces (température ambiante, durée de réaction de l'ordre de quelques dizaines de minutes).

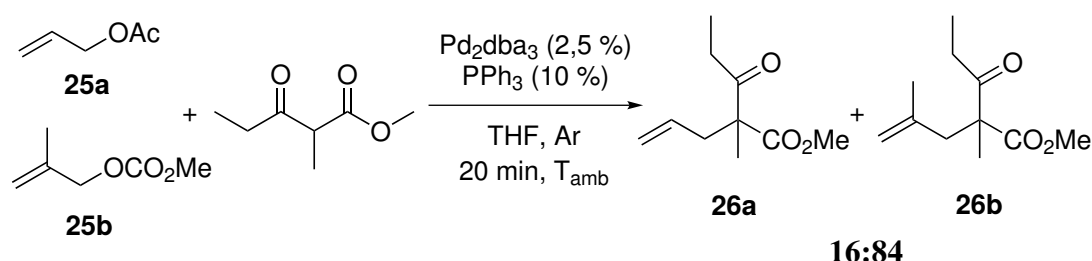


SCHÉMA III.6 – Réaction compétitive entre l'acétate d'allyle **25a** et le carbonate d'allyle **25b** réalisée par TSUJI et coll.^{7a}

- L'ajout d'une base externe n'est pas nécessaire. Le mécanisme présenté SCHÉMA III.7 a été proposé par TSUJI et coll. pour rationaliser ce fait expérimental.

La décarboxylation facile de l'ion carbonate formé permet de générer dans le milieu un ion alcoolate, base relativement forte, qui peut activer un potentiel nucléophile (composé à méthylène activé par exemple). En comparaison, l'ion acétate formé lors de l'utilisation d'un acétate d'allyle est une base beaucoup plus faible. De plus, il n'y a pas d'accumulation de base dans le milieu : l'ion alcoolate généré est complètement consommé par la déprotonation du β-cétoester, ce qui permet de travailler dans un

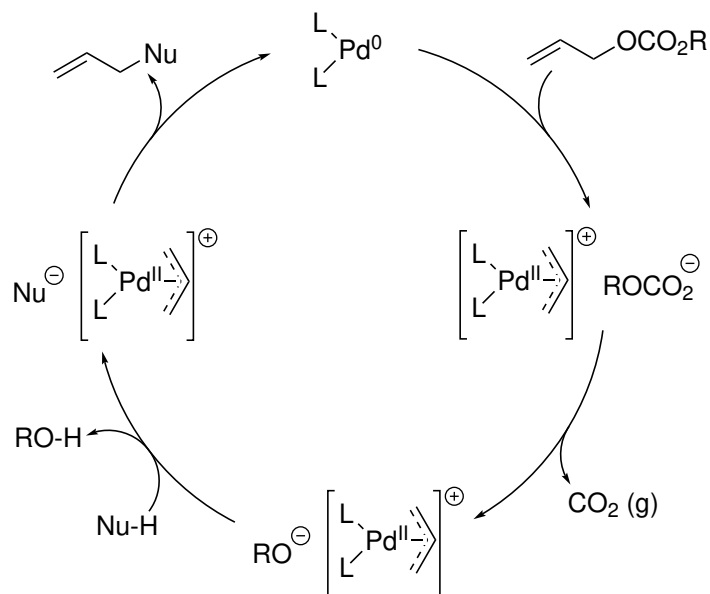


SCHÉMA III.7 – Mécanisme de réaction des carbonates allyliques sur un nucléophile Nu-H, en présence de palladium, proposé par TSUJI et coll.⁷

milieu globalement neutre (du point de vue du pH) et par conséquent de tolérer une plus grande variété de groupes fonctionnels.

Une réaction parallèle est la formation d'éthers allyliques, obtenus par attaque nucléophile de l'alcoolate formé après décarboxylation. Cette réaction a ainsi été observée par GUIBE et SAINT M'LEUX⁸ lors du développement d'une méthode de protection/déprotection par le groupe allylméthylcarbonate (voir SCHÉMA III.8).

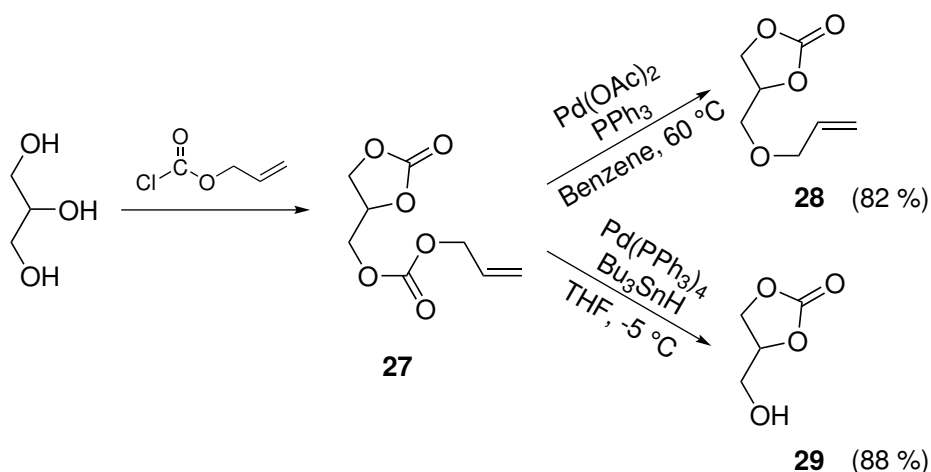


SCHÉMA III.8 – Séquence protection/déprotection à l'aide de carbonates d'allyle, étudiée par GUIBE et SAINT M'LEUX.⁸

Dans les conditions de la réaction de TSUJI-TROST, le carbonate d'allyle **27** est transformé en éther allylique avec un très bon rendement (82 %). On notera l'utilisation d'une température assez élevée (60 °C), qui facilite la décarboxylation. Afin de réaliser

la déprotection sélective de l'alcool, la réaction est réalisée à faible température (- 5 °C) en présence d'un très bon donneur d'hydrogène (Bu_3SnH), qui piège le complexe $\text{Pd}(\eta^3-\text{C}_3\text{H}_5)^+$ avant que la décarboxylation n'ait lieu.

2.2 Aspects mécanistiques

L'addition du nucléophile sur le complexe η^3 -allyl peut avoir lieu selon deux mécanismes présentés SCHÉMA III.9.

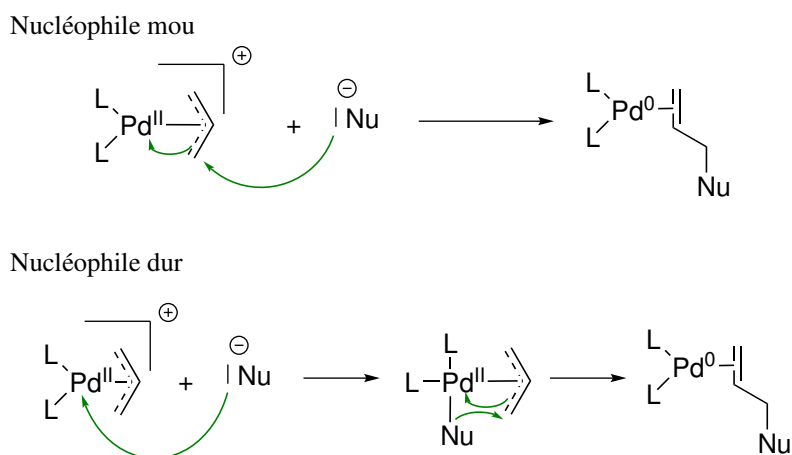


SCHÉMA III.9 – Modes d'addition nucléophile en fonction de la nature du nucléophile Nu^- .

- Les nucléophiles mous (typiquement les carbanions stabilisés) réalisent une substitution nucléophile directe sur l'un des atomes de carbone terminaux de l'allyle lié au palladium.
- Les nucléophiles durs (nucléophiles oxygénés par exemple) se lient d'abord au palladium, puis une élimination réductrice a lieu, conduisant à un complexe $(\eta^2\text{-alcène})\text{-Pd}^0$. Cela implique que le complexe de palladium puisse accepter un nouveau ligand dans sa sphère de coordination, ce qui peut devenir problématique pour les nucléophiles stériquement encombrés.

2.2.1 Régiosélectivité

Une première conséquence de cette différence mécanistique est la régiosélectivité de la réaction. Dans le cas d'un nucléophile mou, l'attaque directe se fait généralement du côté le moins encombré. Pour les nucléophiles durs, c'est en revanche la position la plus encombrée qui est souvent privilégiée, afin de limiter la gêne entre la phosphine (plus volumineuse que le nucléophile) et le substituant encombré de l'allyle.

Les propriétés électroniques du ligand peuvent également jouer un rôle important dans la régiosélectivité de la réaction. La substitution nucléophile étant facilitée par le caractère π -accepteur du ligand, la réactivité d'une position encombrée peut être exacerbée par un tel ligand.^c

L'équipe de MORENO-MAÑAS s'est intéressée de façon plus approfondie aux effets électroniques sur des dérivés allyliques encombrés de façon similaire à chaque extrémité.⁹ La réaction des 1,3-diaryllallyles **30a** et **30b** avec l'anion de la 4-hydroxy-6-méthylpyrone **31** conduit à la formation de deux régioisomères **32a** et **32b** dans les proportions respectives 97 :3 (voir SCHÉMA III.10).

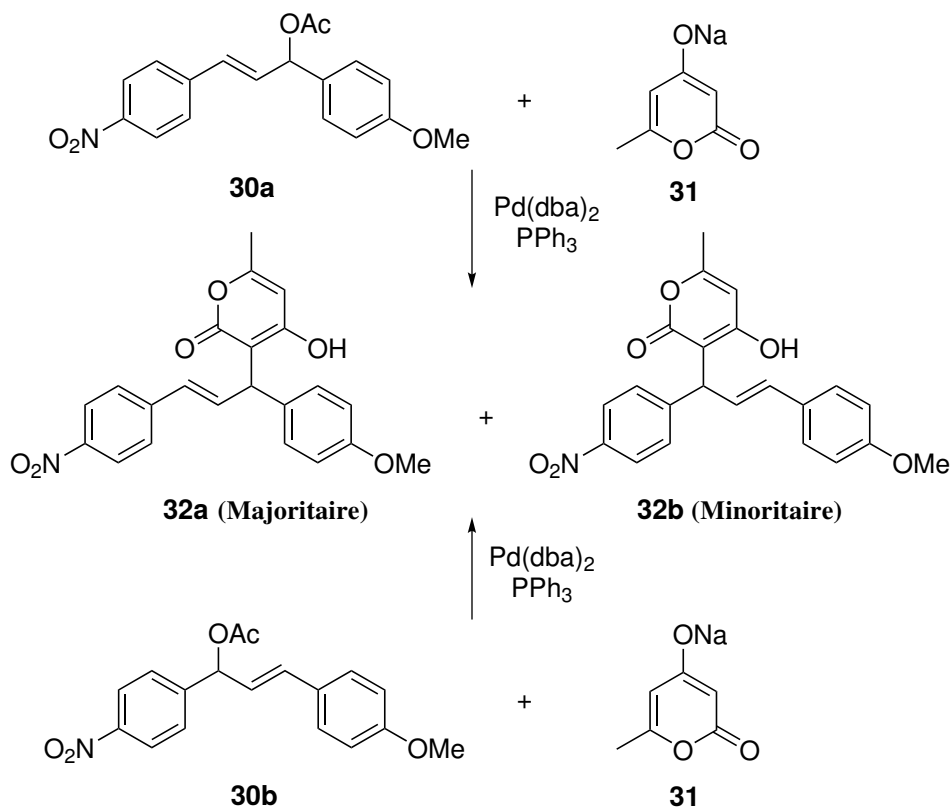


SCHÉMA III.10 – Étude de l'effet électronique sur la régiosélectivité de la réaction de Tsuji-Trost, réalisée par MORENO-MAÑAS et coll.⁹

Le choix du régioisomère **30a** ou **30b** n'a pas d'influence sur la régiosélectivité de la réaction, conduisant à la formation très majoritaire (97 %) du composé **32a**. Ce produit est issu de la substitution sur la position la plus éloignée de l'aryle électroattracteur, ce qui peut être rationalisé par la formation d'un complexe (η^2 -alcène)- Pd^0 plus stable par rétrodonation que pour l'autre régioisomère.

2.2.2 Stéréosélectivité

Le contrôle de la stéréosélectivité sur des composés allyliques possédant des centres stéréogènes a été abondamment étudiée, d'abord sur des dérivés du camphre¹¹, puis sur d'autres composés énantiomériquement purs,¹² comme illustré SCHÉMA III.11.

^cVoir par exemple la contribution de POLI et SCOLASTICO.¹⁰

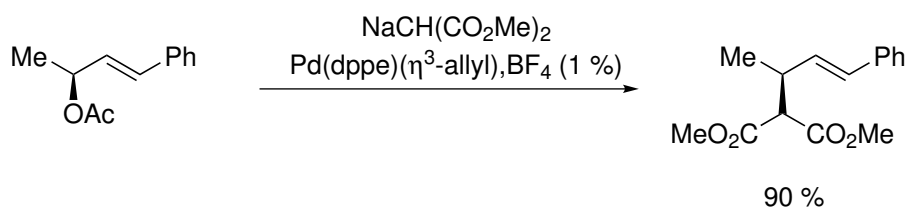


SCHÉMA III.11 – Réaction de TSUJI-TROST étudiée du point de vue de la régiosélectivité par HAYASHI et coll.^{12e}

La formation du complexe η^3 -allyle, avec le départ du groupe partant porté par le substrat allylique, procède avec une inversion de configuration (selon un mécanisme de type S_N2).

De façon cohérente avec les mécanismes présentés SCHÉMA III.9, les nucléophiles mous réalisent une substitution nucléophile directe sur le complexe η^3 -allyle. Cette substitution se fait avec une inversion de configuration, le nucléophile arrivant sur la face opposée au palladium. Le bilan de l'ensemble de la réaction de TSUJI-TROST est donc une rétention de configuration.

Pour les nucléophiles durs, qui se complexent au palladium, l'élimination réductrice conduisant au complexe $(\eta^2\text{-alcène})\text{-Pd}^0$ se fait avec rétention de configuration. On obtient pour l'ensemble de la réaction de TSUJI-TROST une inversion de configuration.

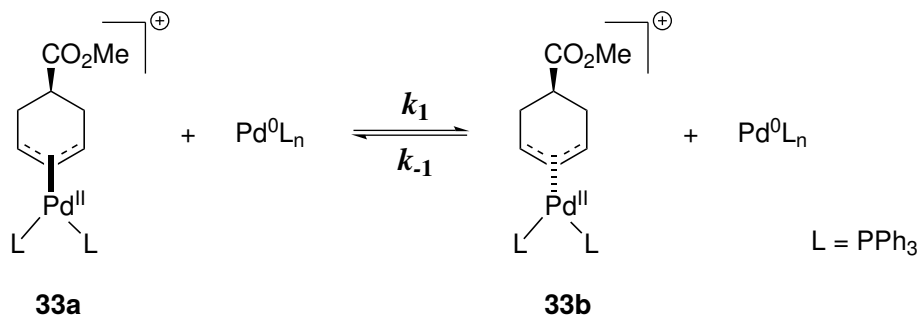
Ces règles générales de contrôle de la stéréosélectivité sont un atout assez important de la réaction de TSUJI-TROST en stratégie de synthèse, pour des structures possédant des motifs allyliques de stéréochimie définie.

2.2.3 Études cinétiques

Afin de comprendre plus fondamentalement les processus à l'œuvre, les groupes de BÄCKVALL¹³ puis ceux de MORENO-MAÑAS¹⁴ et de JUTAND et AMATORE,¹⁵ ont étudié en détail la cinétique de formation et d'isomérisation de complexes $(\eta^3\text{-allyl})\text{-Pd}^{\text{II}}$.

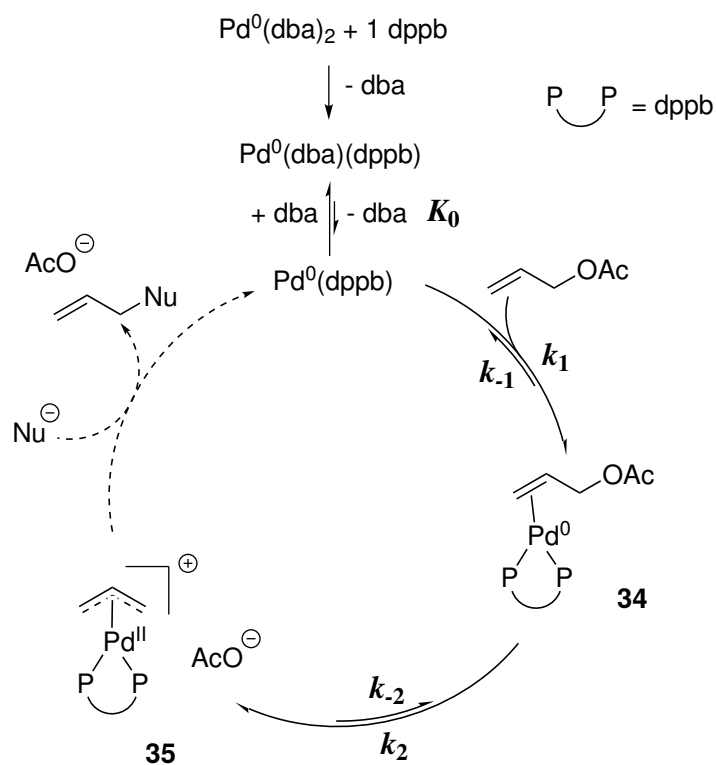
En 1992, le groupe de BÄCKVALL¹³ étudie l'isomérisation du composé **33a**, dans des conditions stœchiométriques. Dans ce type de système, la réversibilité de la formation du complexe $(\eta^3\text{-allyl})\text{-Pd}^{\text{II}}$ est directement suivie par la perte de stéréochimie sur le carbone allylique.

Le mécanisme proposé fait intervenir l'isomérisation du complexe $(\eta^3\text{-allyl})\text{-Pd}^{\text{II}}$ par l'intervention d'un deuxième complexe de palladium(0), qui perd au préalable une triphénylphosphine PPh_3 . L'étude cinétique réalisée montre que l'ajout de phosphine dans le milieu réactionnel ralentit la vitesse de cette isomérisation. La présence d'un

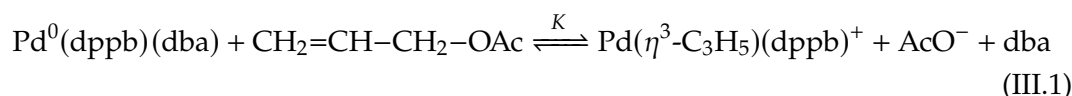
SCHÉMA III.12 – Isomérisation étudiée par GRANBERG et BÄCKVALL.¹³

trop grand excès de phosphine limite donc la possibilité d'interaction des deux centres métalliques (sphères de coordination pleines).

Le groupe de JUTAND et AMATORE a déterminé les constantes d'équilibre associées aux différentes étapes ayant lieu lors de la formation du complexe $(\eta^3\text{-allyl})\text{-Pd}^{\text{II}}$ formé par réaction de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ en présence de PPh_3 et de phosphines bidentées comme le 1,4-bis-(diphénylphosphino)-butane (dppb, voir SCHÉMA III.13).

SCHÉMA III.13 – Mécanisme réactionnel proposé par AMATORE et coll.^{15d} pour la substitution allylique en présence de $\text{Pd}^0(\text{dppb})$ généré à partir de $\text{Pd}(\text{dba})_2$.

La thermodynamique globale de l'équilibre III.1 a d'abord été étudiée. La constante K est égale au produit $K_0 K_1 K_2 = K_0 \frac{k_1}{k_{-1}} \frac{k_2}{k_{-2}}$.



Pour de tels systèmes, le déplacement de la dba par la phosphine n'est pas favorisé thermodynamiquement ($K_0 < 1$), mais le complexe $\text{Pd}^0(\text{dppb})$ formé est bien plus réactif que le complexe $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)$ (voir discussion chapitre II, SCHÉMA II.8).

L'équilibre global a été étudié par conductimétrie, en comparant la conductivité d'une solution de $\text{Pd}^0(\text{dppb})(\text{dba})$ mis en présence de n équivalents d'acétate d'allyle et de n' équivalents de dba. Les résultats sont présentés FIGURE III.1.

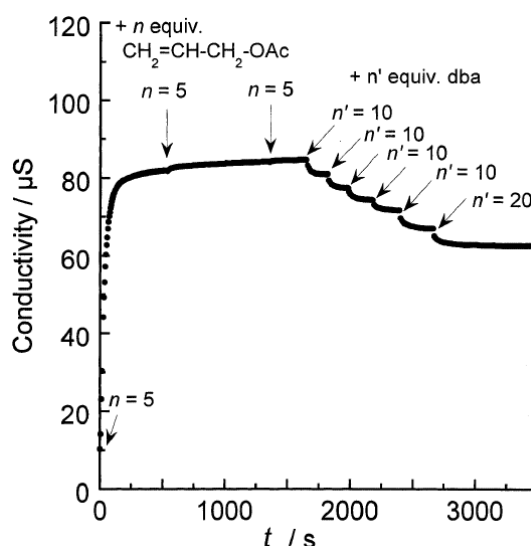


FIGURE III.1 – Étude de la dépendance de la conductivité du système $\text{Pd}^0(\text{dppb})(\text{dba})\text{-AlloAc-dba}^d$ en la concentration relative des espèces. D'après AMATORE et coll.^{15d}

Le fait que la conductivité diminue lors des ajouts de dba est un signe de la réversibilité de la réaction. En effet, les études RMN indiquent que les seules espèces présentes sont les complexes $\text{Pd}^0(\text{dppb})(\text{dba})$ et $\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$. L'ajout de dba déplace donc tous les équilibres vers la formation de $\text{Pd}^0(\text{dppb})(\text{dba})$. La constante d'équilibre obtenue est $K = 1,8 \cdot 10^{-2} \text{ M}$, que l'on peut comparer au $K = 3,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ dans le cas de la triphénylphosphine. On notera donc que l'usage d'une phosphine bidentée favorise largement la formation du complexe η^3 -allyl.

Les constantes de vitesse k_1 et k_2 ont été déterminées par différentes techniques, permettant d'avoir accès à la vitesse de disparition de $\text{Pd}^0(\text{dppb})(\text{dba})$ (en équilibre rapide avec $\text{Pd}^0(\text{dppb})$) et à la vitesse d'apparition de **35**. Les résultats sont présentés FIGURE III.2.

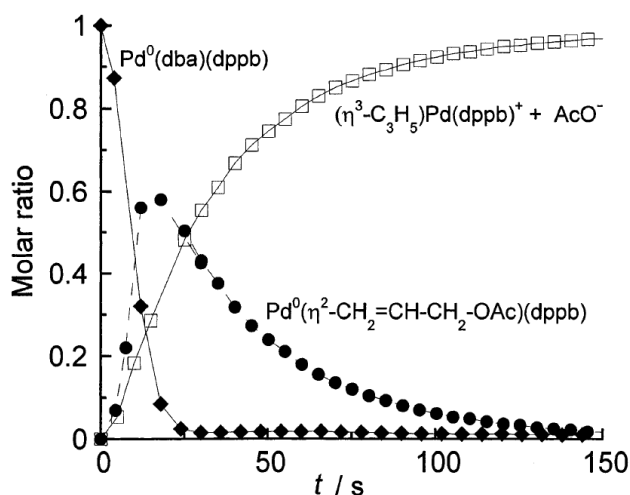


FIGURE III.2 – Suivi cinétique^e de ◆ la disparition de $\text{Pd}^0(\text{dppb})(\text{dba})$ (spectrophotométrie UV-visible), ◻ la formation de **35** (conductimétrie) • la formation intermédiaire de **34** (par différence entre les deux courbes précédentes). D'après AMATORE et coll.^{15d}

L'étude par conductimétrie permet d'avoir accès à la constante k_2 , étant donné que c'est seulement dans cette deuxième étape que des ions sont formés. L'utilisation du DMF permet d'obtenir des ions bien dissociés.^f La constante de vitesse k_1 est déterminée par une étude en spectrophotométrie UV-visible, le complexe $\text{Pd}^0(\text{dppb})(\text{dba})$ absorbant significativement plus que les autres espèces à la longueur d'onde de travail (425 nm).

La différence entre la vitesse de disparition de $\text{Pd}^0(\text{dppb})(\text{dba})$ et la vitesse d'apparition de **35** est la preuve de la formation d'au moins un intermédiaire réactionnel. Étant donné la faible durée de vie de l'espèce dans les conditions de l'étude (concentration significative pendant 1 à 2 minutes), la caractérisation de **34** est difficile. Sa concentration est ici déterminée par différence entre la concentration totale en espèces de palladium et celles des complexes $\text{Pd}^0(\text{dppb})(\text{dba})$ et **35**.

Des études similaires^{14,15b} ont été réalisées sur les carbonates allyliques en collaboration avec l'équipe de MORENO-MAÑAS. Le système modèle étudié est présenté SCHÉMA III.14.

L'observation d'une isomérisation dans le cas des carbonates allyliques est assez inattendue, étant donné la propension de l'ion carbonate EtOCO_2^- formé à décarboxyler (voir SCHÉMA III.7). On peut donc déduire que la décarboxylation est plus lente que

^dConditions : Ajouts successifs de n équivalents d'acétate d'allyle, puis de n' équivalents de dba, à une solution à 2 mM en $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et à 2 mM en dppb dans le DMF, à 25 °C.

^eConditions : Ajout de 5 équivalents d'acétate d'allyle à une solution à 2 mM en $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et à 2 mM en dppb dans le DMF, à 25 °C.

^fUne étude similaire dans le THF conduit à une paire d'ions intimes non dissociés, rendant la détermination de la constante de vitesse k_2 impossible par cette technique.

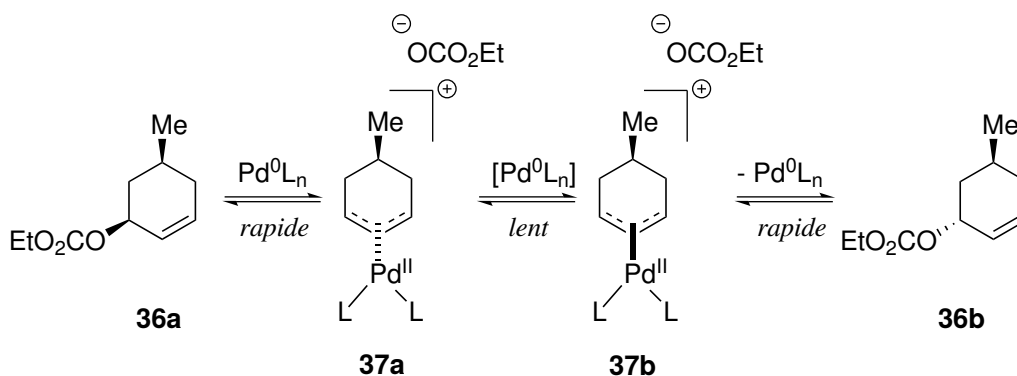


SCHÉMA III.14 – Isomérisation d'un carbonate allylique étudiée par MORENO-MAÑAS, AMATORE et JUTAND.^{14,15b}

l'isomérisation dans les conditions de l'étude. L'analyse par RMN du milieu indique que la concentration de l'ion carbonate EtOCO_2^- ne varie pas pendant au moins 1 h après l'établissement de l'équilibre entre **36a** et **37a**.

Le maintien de l'ion carbonate en solution, crucial pour cette réaction, sera étudié dans la section 5.2.2.

L'ensemble de ces études cinétiques permet de comprendre plusieurs caractéristiques de la réaction de TSUJI-TROST sur les carbonates allyliques :

- La formation du complexe $(\eta^3\text{-allyl})\text{-Pd}^{\text{II}}$ se fait *via* la complexation préalable du dérivé allylique sous forme d'un complexe $(\eta^2\text{-alcène})\text{-Pd}^0$.
- Ces deux étapes sont réversibles.
- La décarboxylation de l'ion carbonate libéré lors de la formation du complexe $(\eta^3\text{-allyl})\text{-Pd}^{\text{II}}$ n'est pas si rapide. Dans les exemples étudiés, elle a lieu sur une échelle de temps plus importante que l'établissement des équilibres précédents.

Il faut noter que ces études cinétiques ont été réalisées avec des quantités de palladium stœchiométriques, les conclusions mécanistiques ne sont pas nécessairement transposables en l'état aux expériences catalytiques. Néanmoins, ces études permettent de rationaliser la racémisation observée dans certaines réactions de TSUJI-TROST.

3 Réactions de PASSERINI et post-condensations

3.1 Réactions de PASSERINI et de UGI

3.1.1 Présentation générale

La réaction multi-composants décrite et développée par Mario PASSERINI en 1920¹⁶ conduit à la formation d' α -acyloxy-carboxamides à partir d'un dérivé carbonylé, d'un isonitrile et d'un acide carboxylique.⁸

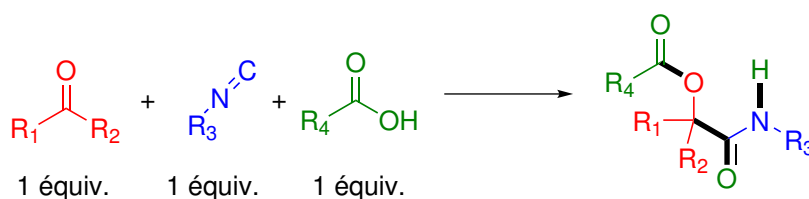


SCHÉMA III.15 – Bilan général de la réaction de PASSERINI. Les liaisons en gras sont les nouvelles liaisons formées.

La réaction de PASSERINI est restée assez confidentielle dans la communauté des chimistes de synthèse pendant plusieurs décennies, principalement à cause de la difficulté d'accès aux isonitriles. Dans les années 60, UGI et COREY mettent au point de nouveaux procédés de synthèse¹⁸ (voir SCHÉMA III.16) permettant l'obtention plus aisée des isonitriles par déshydratation de formamides.^h En 1972, la méthode carbylamine historique (réaction du dichlorocarbène sur une amine), développée par HOFMANN¹⁹ et étudiée par NEF²⁰, est améliorée par l'utilisation d'un milieu biphasique.

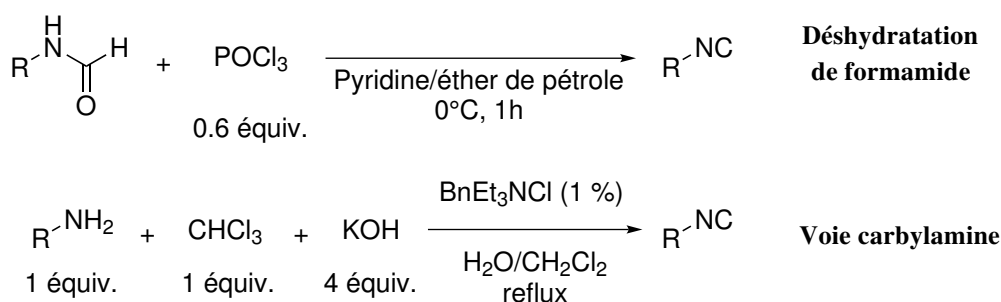


SCHÉMA III.16 – Voies de synthèse d'isonitriles par déshydratation de formamide^{18c} ou par la voie carbylamine en milieu biphasique.²¹

Au début des années 1960, UGI développe une variante de la réaction de PASSERINI en introduisant une amine dans le milieu réactionnel (voir SCHÉMA III.17).²² Cette réaction, dite de UGI,²³⁻²⁵ est donc une réaction multi-composants faisant intervenir

⁸Voir la revue de BANFI et RIVA¹⁷ pour un panorama de la réaction de PASSERINI.

^hLa méthode de synthèse d'isonitrile par déshydratation de formamides a fait l'objet de nombreuses améliorations, tant sur l'agent déshydratant (oxychlorure de phosphore POCl₃, chlorure de thionyle SOCl₂, phosgène COCl₂, diphosgène, ...) que sur la base utilisée (pyridine, diisopropyléthylamine, ...).

4 substrats. La grande tolérance de cette réaction vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels, associée à la facilité de sa mise en œuvre expérimentale (températures modérées, mélange stœchiométrique, bonne sélectivité) ont permis la synthèse de nombreux dérivés de type α -amidocarboxamides.

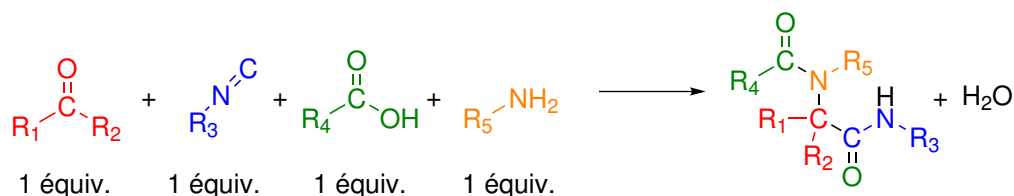


SCHÉMA III.17 – Bilan général de la réaction de UGI.

3.1.2 Mécanisme

Deux mécanismes envisageables pour la réaction de PASSERINI sont présentés SCHÉMA III.18.

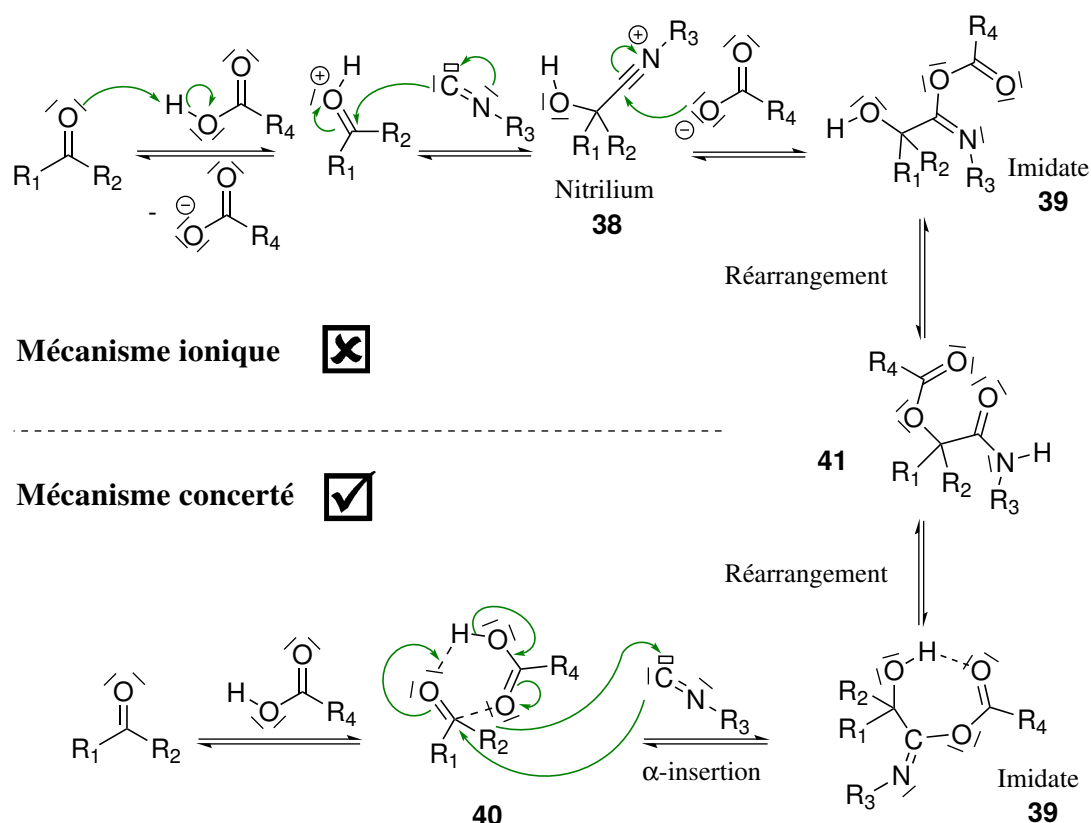


SCHÉMA III.18 – Mécanismes envisageables pour la réaction de PASSERINI.

Le mécanisme ionique commence par l'activation électrophile du carbonyle à l'aide d'un proton libéré par l'acide carboxylique. L'isonitrile effectue alors une addition nucléophile sur le carbone activé, pour donner le nitrilium **38**. L'ion carboxylate formé dans la première étape d'activation s'additionne ensuite sur le nitrilium **38**, conduisant à la formation de l'intermédiaire **39**, mis en évidence sur des structures cycliques par UGI.²⁶ Le mécanisme se termine par un réarrangement impliquant le transfert intramoléculaire de l'acyle R_4CO présent dans l'imidate **39**, pour donner l'adduit de PASSERINI **41**.

Dans le mécanisme concerté, la première étape consiste en la formation d'un adduit **40** entre l'acide carboxylique et le dérivé carbonylé. L'étape suivante est une α -insertion de l'isonitrile, mettant en exergue la réactivité duale de ce composé carbénique. L'imidate **39** est ainsi formé et la fin du mécanisme est similaire au mécanisme ionique.

Expérimentalement, il est constaté que la réaction de PASSERINI est plus rapide dans les solvants apolaires. Comme le mécanisme ionique fait intervenir des intermédiaires réactionnels chargés, on s'attend à ce que ce type de mécanisme soit favorisé par l'augmentation de polarité du solvant. Le mécanisme concerté est par conséquent le mécanisme classiquement retenu pour la réaction de PASSERINI.

Une étude par DFT réalisée par MAEDA et coll.²⁷ les a conduits à proposer l'intervention d'une deuxième molécule d'acide carboxylique pour le transfert d'acyle. Cette étape serait alors l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme, quand bien même l' α -insertion est une étape irréversible. Il faut noter que l'étude de MAEDA a été réalisée sur des structures peu encombrées (formaldéhyde, acide formique et méthylisonitrile). La réalité du mécanisme pour des structures plus complexes peut être éventuellement différente.

La réaction de UGI, favorisée dans les solvants polaires et protiques, procède selon un mécanisme ionique similaire à celui présenté SCHÉMA III.18, la seule différence étant la formation préalable d'un iminium par réaction entre l'amine et le dérivé carbonylé.²⁸ Cet iminium étant plus électrophile que le carbonyle initial, la réaction de UGI peut être réalisée dans des conditions moins acides que la réaction de PASSERINI.

3.1.3 Variantes

D'autres acides que les acides carboxyliques peuvent être utilisés pour ces réactions multi-composants. EL KAÏM et GRIMAUD ont ainsi décrit des variantes des réactions de UGI²⁹ et de PASSERINI³⁰ utilisant des phénols appauvris en électrons (nitrophénols).

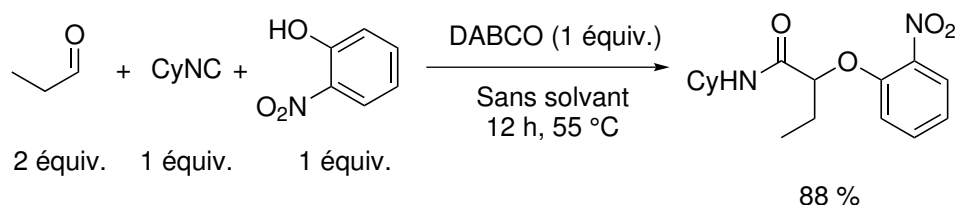


SCHÉMA III.19 – Réaction de PASSERINI-SMILES développée par EL KAÏM et GRIMAUD.³⁰

Dans cette variante de la réaction de PASSERINI, le réarrangement final est un réarrangement de SMILES,ⁱ d'où l'appellation de réaction de PASSERINI-SMILES pour cette transformation. La réaction analogue sur les adduits de UGI (réaction de UGI-SMILES est encore particulièrement efficace).^{29,31}

Il est également possible d'utiliser des acides de LEWIS minéraux comme le tétrachlorure de titane TiCl_4 (voir SCHÉMA III.20), qui permet la formation préalable d'un chlorure d'imidoyle.³²

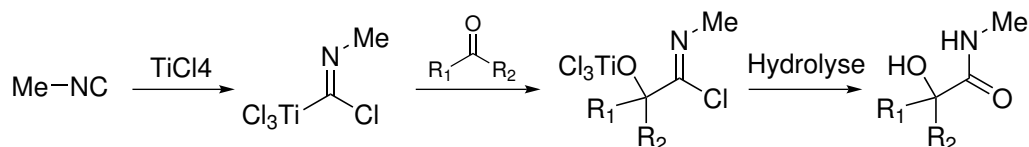


SCHÉMA III.20 – Utilisation de TiCl_4 comme acide dans la réaction de PASSERINI.

Cette variante de la réaction de PASSERINI donne accès à un chlorure d'imidoyle, qui forme un α -hydroxyamide par hydrolyse. L'utilisation d'un acide de LEWIS limite cependant la tolérance de la réaction vis-à-vis des groupes fonctionnels présents sur l'isonitrile et le dérivé carbonyle.

Avec les substrats classiques de la réaction de PASSERINI (acide carboxylique, isonitrile, dérivé carbonyle), l'utilisation d'un acide de LEWIS en quantité catalytique peut favoriser la réaction d'un point de vue cinétique. De plus, l'utilisation de ligands chiraux pour cet acide de LEWIS permet de réaliser des synthèses énantiosélectives, comme décrit par exemple par ZHU.³³

ⁱLe réarrangement de SMILES consiste en une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire. Ce réarrangement passe par un intermédiaire de MESENHEIMER (anion aryle), stabilisé par la présence de groupes électroattracteurs sur le noyau aromatique.

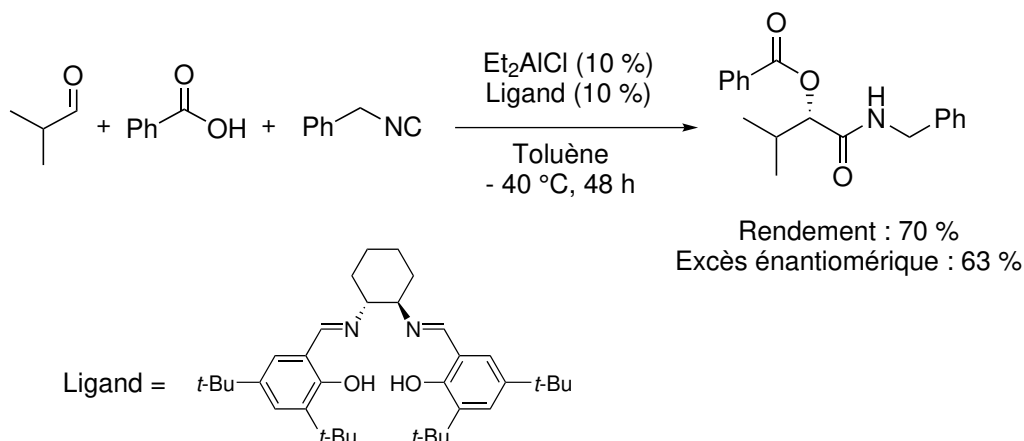


SCHÉMA III.21 – Réaction de PASSERINI énantiosélective en présence de sels d'aluminium chiraux. D'après ZHU *et coll.*³³

Les réactions multi-composants mettant en jeu des isonitriles (réactions de PASSERINI et de UGI) ont connu une dynamique nouvelle à partir des années 1990. En effet, ces réactions respectent de nombreux principes de la chimie verte : pas ou peu de sous-produits, très bons rendements, réaction à température ambiante ou avec des temps de réaction courts, possibilité de travailler dans de nombreux solvants (voire sans solvant), pas ou peu de purification, ...

De plus, l'accès rapide à des squelettes très fonctionnalisés pouvant être cyclisés a permis la synthèse de composés (hétéro)cycliques d'intérêt pharmacologique en peu d'étapes. De façon assez naturelle, les réactions de post-condensation, c'est-à-dire les fonctionnalisations ultérieures des adduits de PASSERINI ou de UGI, ont été particulièrement étudiées durant les deux dernières décennies. On s'intéressera dans la partie suivante aux réactions de post-condensation pallado-catalysées sur les adduits de PASSERINI, parmi lesquelles s'inscrit la transformation étudiée dans ce chapitre.

3.2 Réactions de post-condensation pallado-catalysées

La catalyse organométallique au palladium ayant été étudiée de façon extensive durant la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, on peut s'étonner du faible nombre d'études méthodologiques sur des réactions de post-condensation pallado-catalysées impliquant des adduits de PASSERINI. Les rares exemples décrits dans la littérature sont assez récents.

En 2004, GANEM et coll. étudient la synthèse convergente de mimes de β -peptides à partir d'adduits de PASSERINI réalisés avec des α -cétonitriles **42**.³⁴ La réduction de l'adduit de PASSERINI **43** par H₂ en présence de palladium sur charbon dans le méthanol conduit à la formation d'un diamide d'acide β -aminé **44** (voir SCHÉMA III.22).

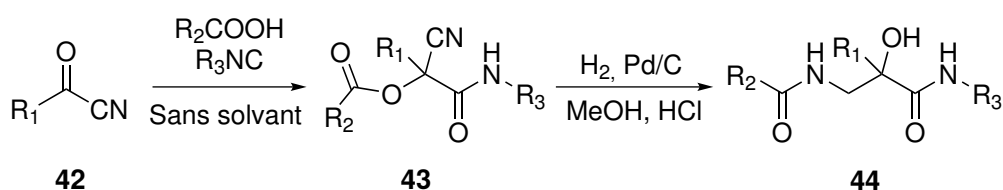


SCHÉMA III.22 – Formation du diamide d'acide β -aminé **44** par cascade PASSERINI/Hydrogénation catalytique pallado-catalysée, étudiée par GANEM et coll.³⁴

Dans cet exemple, c'est l'hydrogénation de la fonction nitrile qui est catalysée par le palladium sur charbon. L'imine formée est réduite une seconde fois pour former une amine, qui réalise alors un transfert d'acyle intramoléculaire, permettant d'obtenir le diamide **44**.

En 2014, l'équipe de GRIMAUD et EL KAÏM étend l'étude des cascades UGI-SMILES aux adduits de PASSERINI.³⁵ La synthèse de benzoxazinones est ainsi réalisée grâce à une hydrogénation catalytique d'adduits de PASSERINI-SMILES à l'aide de palladium sur charbon, suivie par une cyclisation en milieu acide (voir SCHÉMA III.23).

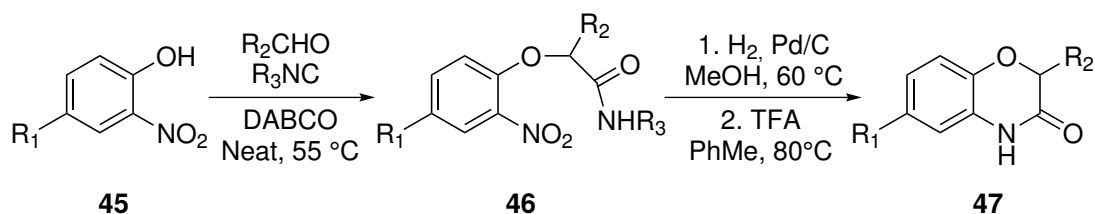


SCHÉMA III.23 – Formation de benzoxazinones par cascade PASSERINI-SMILES/Hydrogénation catalytique/Cyclisation, rapportée par MARTINAND-LURIN et coll.³⁵

L'adduit **46** issu de la réaction de PASSERINI-SMILES est ici réduit par H₂ en présence de palladium sur charbon, pour conduire à l'aniline correspondante qui n'est pas isolée. Une cyclisation en milieu acide (CF₃COOH) permet d'obtenir la benzoxazinone **47**.

Dans les deux exemples précédents, la catalyse au palladium permet la conversion de groupes fonctionnels présents sur des partenaires de la réaction de PASSERINI ou PASSERINI-SMILES. En réduisant un nitrile ou un nitro en amine, on ajoute une fonction nucléophile qui peut réaliser des additions-éliminations intramoléculaires. On peut ainsi voir cette catalyse comme un moyen d'activation de fonction.

La catalyse organométallique homogène a également été peu étudiée. La cascade PASSERINI/TsUJI-TROST n'est apparue que très récemment dans la littérature.

En 2014, DOS SANTOS et EL KAÏM³⁶ publient la première réaction de TsUJI-TROST réductive sur des adduits de PASSERINI, permettant la formation d'amides β,γ -insaturés (voir SCHÉMA III.24).

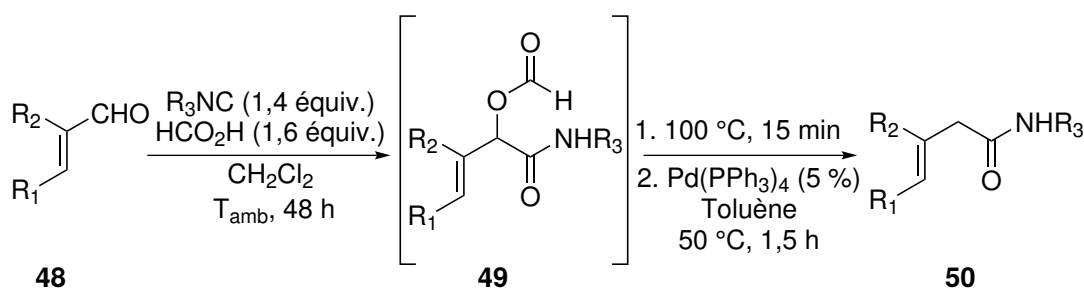


SCHÉMA III.24 – Formation d'amide β,γ -insaturés par cascade PASSERINI/TsUJI-TROST, décrite par DOS SANTOS et EL KAÏM.³⁶ La réaction est réalisée en *one pot*.

Dans cette étude, le motif allyle est introduit à l'aide d'aldéhydes α,β -insaturés **48** tels que des dérivés du cinnamaldéhyde ou des terpénoïdes (cital, (-)-myrténal). La réaction de TsUJI-TROST réductive est réalisée sur l'adduit **49** à l'aide de $Pd(PPh_3)_4$, l'ion formate étant libéré dans un premier temps. La décarboxylation de l'ion formate sur le palladium permet de libérer un équivalent d'hydruure sur le palladium, ce qui conduit après élimination réductrice à l'amide **50**. La régiosélectivité obtenue est excellente, en faveur de l'insaturation en β,γ .

Dans une étude de 2016, le groupe de BANFI et RIVA³⁷ rapporte une cascade PASSERINI/TsUJI-TROST/Métathèse cyclisante permettant d'obtenir en 3 étapes des squelettes d'alcaloïdes très fonctionnalisés.

La stratégie adoptée par le groupe de BANFI et RIVA est différente de celle de l'exemple présenté SCHÉMA III.24. En effet, le motif allylique complet (incluant le groupe partant $MeOCO_2^-$) est introduit sur l'aldéhyde **51** avant la réaction de PASSERINI. On pourra noter la bonne tolérance de la réaction de PASSERINI vis-à-vis de ce groupe fonctionnel. La réaction de TsUJI-TROST est ensuite menée à partir de l'adduit **53**, possédant en interne une fonction amide pouvant réaliser la substitution allylique. La régiosélectivité est ici fixée par la taille du cycle formé, ce qui privilégie la formation

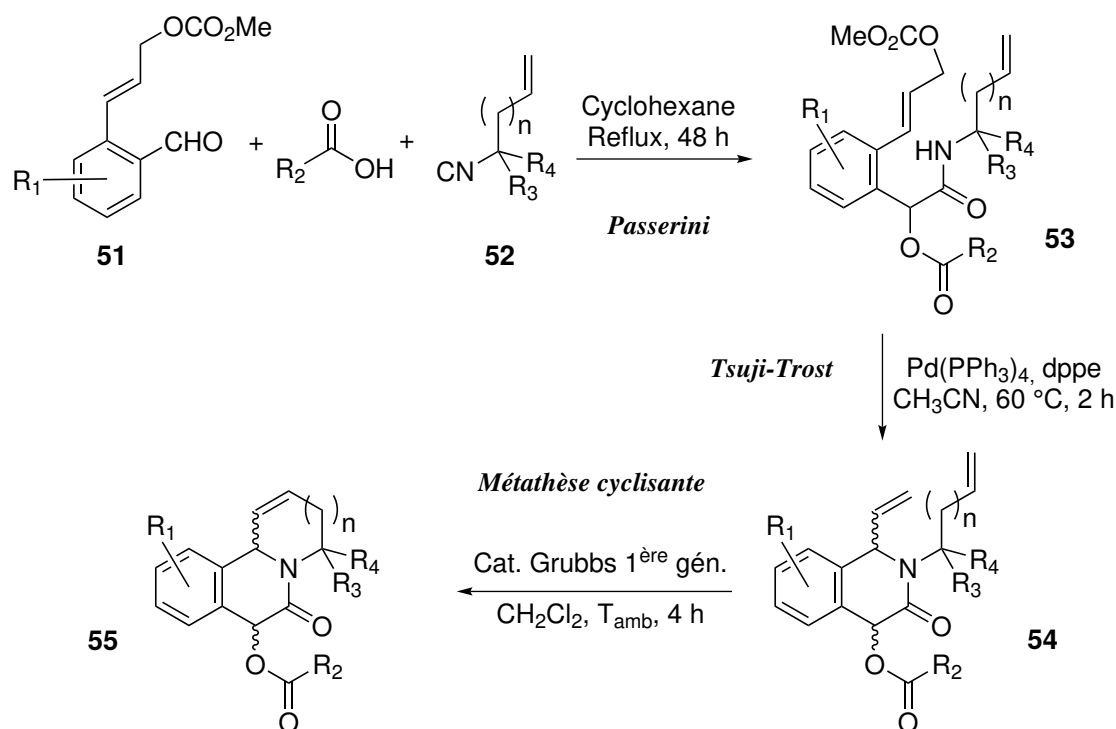


SCHÉMA III.25 – Formation d'alcoïdes par cascade PASSERINI/TSUJI-TROST/Métathèse cyclisante, décrite par le groupe de BANFI et RIVA³⁷

de la liaison C–N en position benzylique. Le composé bicyclique **54** formé possède alors un alcène terminal provenant de la réaction de TSUJI-TROST et un deuxième alcène terminal introduit initialement *via* l'isonitrile **52**. La réaction de métathèse cyclisante est réalisée avec dégagement d'éthylène, sous-produit léger. Pour l'ensemble de la réaction, les trois seuls sous-produits sont 1 équivalent de CO_2 , 1 équivalent de méthanol et 1 équivalent d'éthylène. L'utilisation de la catalyse organométallique associée à la réaction multi-composants de PASSERINI permet la construction d'un squelette complexe en peu d'étapes.

L'utilisation de la réaction de TSUJI-TROST pour la formation de cycles et d'hétéro-cycles a également été étudiée par le groupe de EL KAÏM.^{38–40}

La formation de cyclopentanes (voir SCHÉMA III.26) a été réalisée grâce à une cascade impliquant une réaction de TSUJI-TROST sur un adduit de PASSERINI présentant un motif « acétate allylique », suivie d'une addition de MICHAEL réalisée en milieu basique.

Dans cette réaction, la régiosélectivité de l'addition est en faveur de la substitution en position benzylique. Après la réaction de TSUJI-TROST, le composé **57** obtenu est un accepteur de MICHAEL, sur lequel la deuxième fonction malonate réagit. On obtient ainsi le cyclopentane **58**.

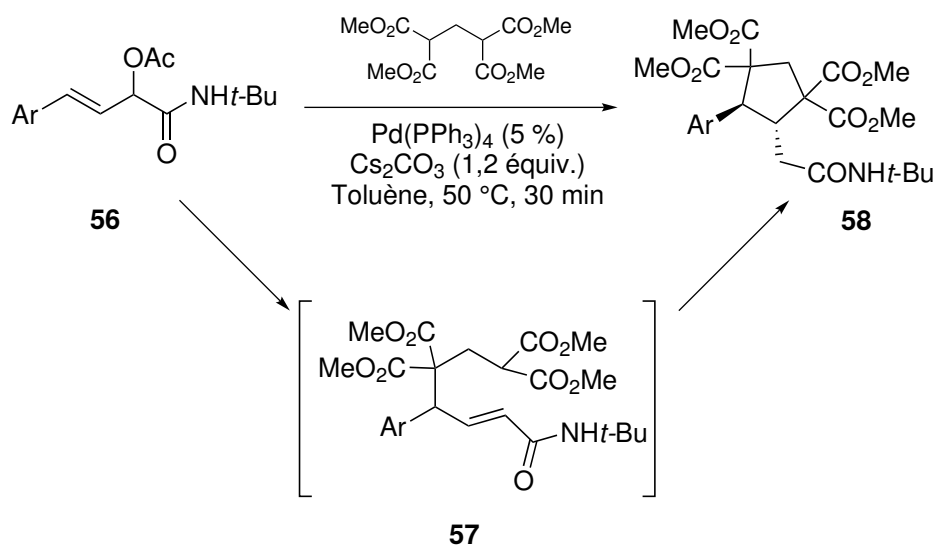


SCHÉMA III.26 – Formation de cyclopentanes par cascade PASSERINI/TsUJI-TROST/Addition de MICHAEL, décrite par EL KAÏM et coll.³⁸

Une voie de synthèse de pyrazolines a été développée sur un procédé similaire (voir SCHÉMA III.27).³⁹

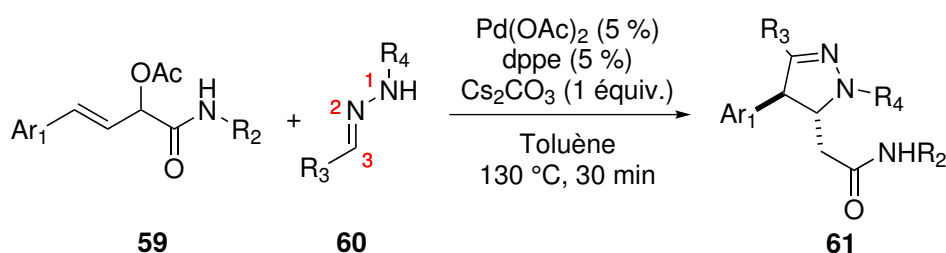


SCHÉMA III.27 – Synthèse de pyrazolines par cascade PASSERINI/TsUJI-TROST/Addition de MICHAEL, développée par ELMAMOUNI et coll.³⁹

L'utilisation de l'adduit de PASSERINI **59** comme partenaire dans la réaction de TsUJI-TROST a permis l'activation des positions 1 et 3 de l'hydrazone **60**. La pyrazoline **61** est formée ici aussi par addition de MICHAEL de l'azote terminal 1 de l'hydrazone sur l'adduit de TsUJI-TROST.

Le dernier exemple développé par le groupe de EL KAÏM concerne la formation de pyrroles.⁴⁰ Pour ce faire, une approche similaire à la formation des pyrazolines est utilisée, avec une énamine comme partenaire de couplage lors de la réaction de TsUJI-TROST (voir SCHÉMA III.28).

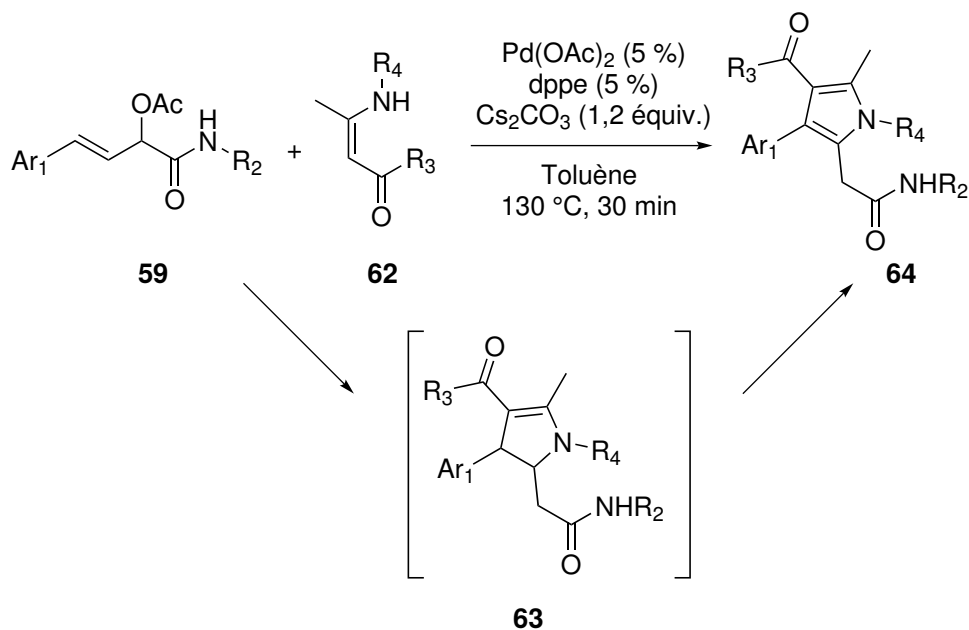


SCHÉMA III.28 – Formation de pyrroles par cascade PASSERINI/TsUJI-TROST/ Addition de MICHAEL/Oxydation, développée par NARBONI et coll.⁴⁰

La début de la réaction est similaire à la formation des pyrazolines : l'intermédiaire supposé **63** est formé par addition de l'énamine **62** sur le complexe $(\eta^3\text{-allyl})\text{-Pd}^{\text{II}}$, suivie d'une addition de MICHAEL *via* l'atome d'azote de **62**. L'oxydation du dihydropyrrole **63** en pyrrole **64** se fait facilement à l'air en présence d'un catalyseur métallique (ici le palladium).

4 Développement d'une voie de synthèse d'oxazolidine-2,4-diones

4.1 Origine du projet

Les cascades PASSERINI/TSUJI-TROST/Addition de MICHAEL présentées précédemment mettent en avant la réactivité duale des adduits de PASSERINI formés à partir d'aldéhydes aromatiques α,β -insaturés.

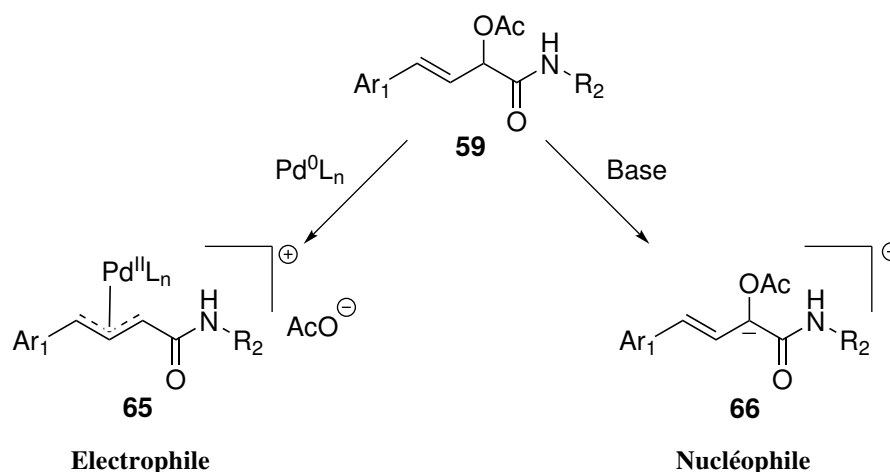


SCHÉMA III.29 – Réactivité des adduits de PASSERINI formés à partir d'aldéhydes aromatiques α,β -insaturés.

En présence d'un complexe de palladium(0), on peut *a priori* former le complexe $(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}^{\text{II}}$ **65**, qui exacerbe l'électrophilie du motif allyle. La substitution allylique permet ainsi de coupler l'adduit à un nucléophile, avec perte de l'ion acétate, comme cela a été présenté dans les exemples développés à la section 3.2.

En parallèle, l'utilisation d'une base pourrait à l'opposé permettre de former le carbanion **66**, particulièrement stable, car stabilisé par l'amide et le système conjugué du côté de l'aromatique.

L'acidité de la position en α de l'amide des adduits de PASSERINI tels que **59** a été étudiée par le groupe de EL KAÏM afin de former des pyruvamides, tels que **67**.⁴¹

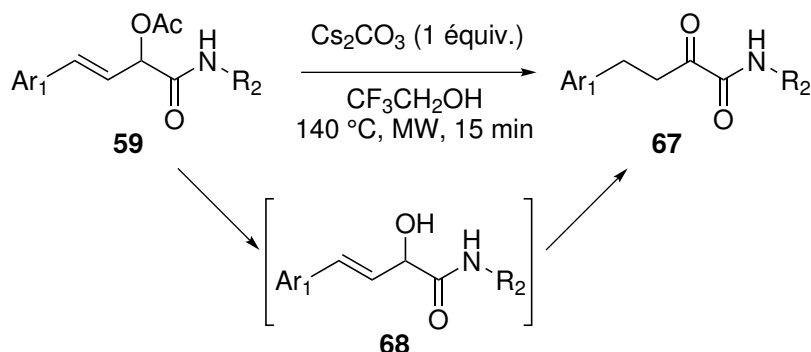


SCHÉMA III.30 – Formation de pyruvamides à partir d'adduits de PASSERINI de type **59**.⁴¹

Lors de l'étude de cette réaction, le groupe de EL KAÏM a mis en évidence la formation intermédiaire de l'alcool allylique **68**. Cet alcool est formé par transestérification entre l'acétate présent sur l'adduit de PASSERINI **59** et le trifluoroéthanol (solvant) en milieu basique (carbonate de césium). Dans des conditions douces (température ambiante pendant plusieurs jours), l'alcool allylique **68** peut être obtenu quantitativement.⁴²

Une fois l'alcool allylique **68** formé, la transformation en pyruvamide a vraisemblablement lieu *via* une isomérisation de la double liaison C=C, suivie d'un équilibre de tautomérie céto-énolique (voir SCHÉMA III.31).

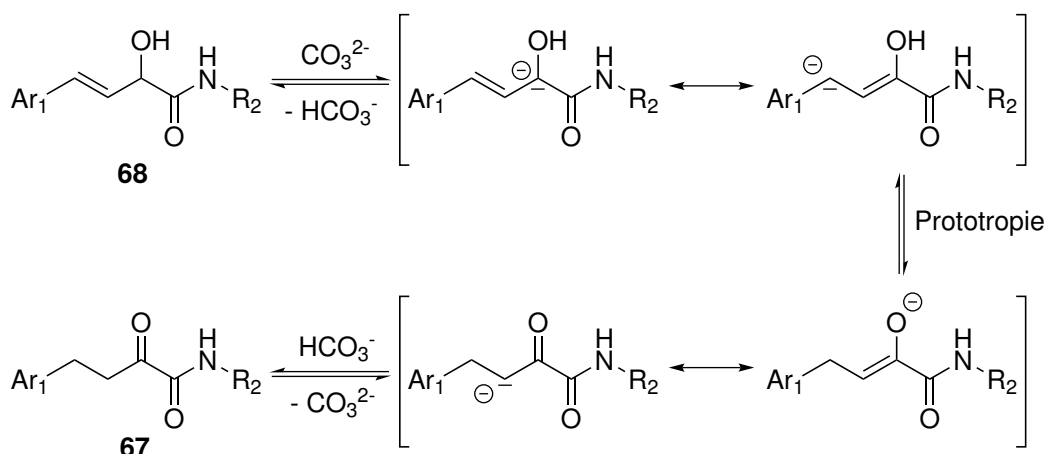


SCHÉMA III.31 – Mécanisme probable de la formation du pyruvamide **67** à partir de l'alcool allylique **68**.

La première étape de cette isomérisation est la déprotonation de la position en α de l'amide sur **68**. L'anion formé est particulièrement stable car délocalisé sur le système conjugué. La formation de l'énol, puis l'équilibre tautomérique conduit au pyruvamide **67**.

⁴²Cette transformation sera d'ailleurs utilisée section 6.1 pour synthétiser un intermédiaire potentiel.

4. DÉVELOPPEMENT D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE D'OXAZOLIDINE-2,4-DIONES

L'idée initiale du projet était alors d'exploiter cette double réactivité pour former des « dimères » de l'adduit de PASSERINI **69** dans les conditions décrites SCHÉMA III.32.

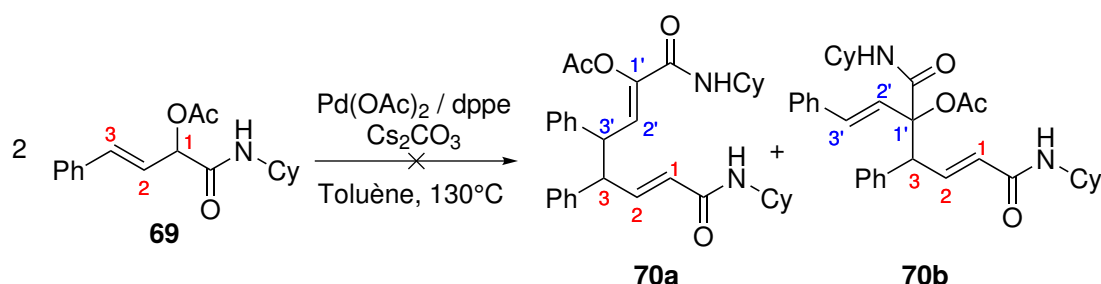


SCHÉMA III.32 – Objectif initial exploitant la double réactivité de l'adduit de PASSERINI **59**.

Au vu des études présentées à la section 3.2, les dimères **70a** et **70b** résultant de la substitution sur l'atome 3 de l'adduit de PASSERINI sont attendus. Comme le carbanion **66** est délocalisé, notamment sur les atomes de carbone 1' et 3', on s'attend aux deux régioisomères **70a** et **70b**.

Dans les faits, les tentatives réalisées n'ont conduit à aucune conversion de **69** dans les conditions décrites SCHÉMA III.32. Cette absence de réaction pourrait être attribuée à la structure assez contrainte du point de vue stérique des adduits **70**.

Afin de vérifier si l'adduit de PASSERINI **69** peut jouer le rôle de nucléophile dans une réaction de TSUJI-TROST, d'autres partenaires allyliques ont été testés, sans succès. Notamment, la réaction de **69** avec l'acétate d'allyle dans des conditions similaires n'a conduit à aucune conversion.

Dans les conditions présentées SCHÉMA III.33, correspondant à une réaction de TSUJI-TROST en présence de l'allylméthylcarbonate comme électrophile, on assiste à la formation d'une structure plus complexe : l'oxazolidine-2,4-dione **71**.

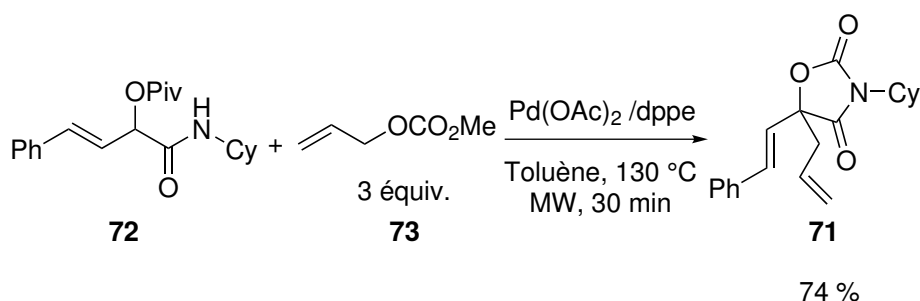


SCHÉMA III.33 – Réaction de l'adduit de PASSERINI **72** avec l'allylméthylcarbonate **73** en présence de Pd(OAc)₂ / dppe.

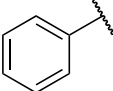
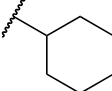
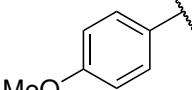
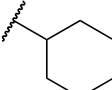
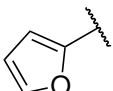
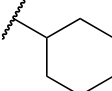
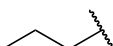
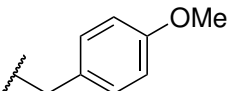
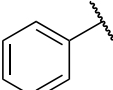
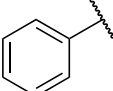
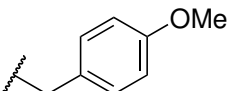
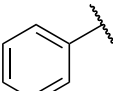
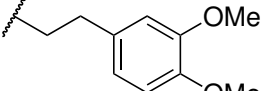
La formation inattendue de cette oxazolidine-2,4-dione a alors fait l'objet d'une étude plus approfondie, au niveau des conditions opératoires et du champ d'application.

4.2 Champ d'application

L'étude du champ d'application de cette réaction par Elhachemia ELMAMOUNI dans sa thèse de doctorat¹ a conduit aux résultats présentés TABLEAU III.1.

Les conditions utilisées pour cette étude du champ d'application ont été légèrement optimisées, notamment *via* l'utilisation d'une autre phosphine bidentée : la Xantphos. L'influence de la phosphine sur la sélectivité de la réaction est importante et sera discutée section 5.4.

TABLEAU III.1 – Champ d'application de la réaction développée.

$ \begin{array}{c} \text{R}_1\text{-CH=CH-C(=O)NH-R}_2 \\ \text{OAc} \\ \text{O} \end{array} + \text{CH}_2=\text{CH-OCO}_2\text{Me} $ 3 équiv.		$ \begin{array}{c} \text{Pd(OAc)}_2 \text{ (5 \%)} \\ \text{Xantphos (12 \%)} \\ \text{Toluène, 130 }^\circ\text{C} \\ \text{MW, 30 min} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \quad \text{N-R}_2 \\ \text{O} \end{array} $
R ₁	R ₂	Rendement	
		80 %	
		76 %	
		65 %	
		0 %	
		40 %	
		65 %	
		85 %	

On peut retenir de l'étude du champ d'application les conclusions suivantes :

- La transformation a lieu avec un substituant R_1 pouvant être un aromatique ou un hétéroaromatique, les rendements étant bons pour les exemples étudiés. L'utilisation d'un dérivé de type aldéhyde aliphatique ($R_1 = n\text{-Pr}$) ne conduit pas au produit cyclisé.
- La transformation semble être sensible à l'encombrement stérique sur l'isonitrile. Pour $R_2 = t\text{-Bu}$, le rendement est significativement plus faible.

Il est important de noter que dans ces conditions, l'utilisation de $R_2 = t\text{-Bu}$ conduit à la formation majoritaire (50 %) du produit *O*-allylé **74b**.

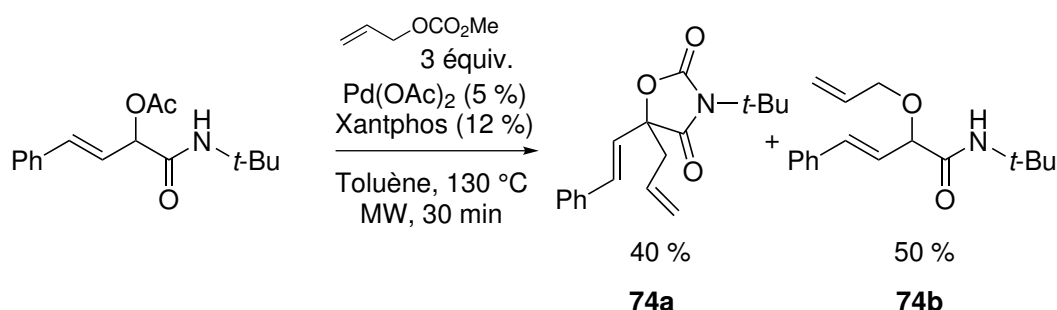


SCHÉMA III.34 – Réactivité de l'adduit de PASSERINI obtenu avec $R_2 = t\text{-Bu}$.

4.3 Limites de la réaction

L'étude de la variabilité de la réaction en ce qui concerne le carbonate allylique a conduit à la conclusion que seul l'allylméthylcarbonate permettait de réaliser la transformation.

En effet, les carbonates présentés SCHÉMA III.35 ont été testés dans les conditions décrites pour l'allylméthylcarbonate mais ont abouti à une conversion nulle de l'adduit de PASSERINI.

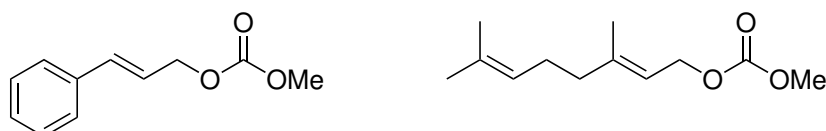


SCHÉMA III.35 – Autres carbonates allyliques testés.

De la même façon, différentes tentatives ont été réalisées avec des isocyanates (analogues azotés des carbonates), sans plus de succès. La spécificité de l'allylméthylcarbonate pour cette réaction sera discutée dans la section 5.3.

L'utilisation d'adduits de PASSERINI formés à partir de dérivés du benzaldéhyde (voir SCHÉMA III.36) n'a conduit à aucune conversion. Cette absence de réaction peut être expliquée par le fait que les acétates benzyliques sont plus difficiles à activer que les acétates allyliques dans les réactions de TSUJI-TROST.

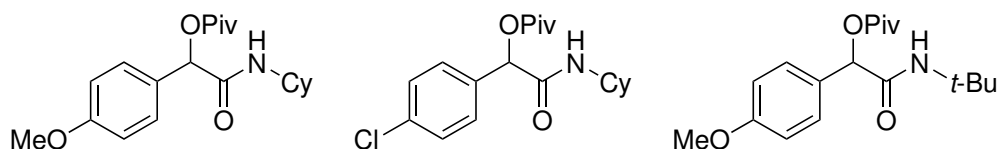


SCHÉMA III.36 – Adduits de PASSERINI issus de dérivés du benzaldéhyde, testés dans les conditions de cyclisation/allylation.

Les tentatives infructueuses de développement de la réaction, associées à une rationalisation difficile des rôles de la phosphine et de l'adduit de PASSERINI dans le déroulé de la transformation, nous ont naturellement conduits à une étude mécanistique plus approfondie de la réaction.

5 Étude mécanistique de la réaction

L'étude mécanistique proposée pour cette réaction s'attache à expliquer plusieurs observations expérimentales :

- La réaction ne fonctionne qu'avec l'allylméthylcarbonate.
- Le choix de la phosphine a un impact fort sur le rendement et la sélectivité de la réaction.
- L'ordre de formation des nouvelles liaisons (en rouge sur le SCHÉMA III.37), de même que la provenance de l'oxygène O₁, n'est pas connu.

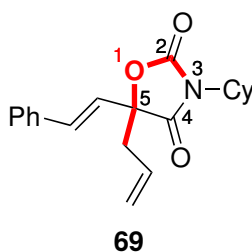


SCHÉMA III.37 – Nouveau squelette formé lors de la réaction de cyclisation/allylation.

Pour cette étude, le substrat-modèle utilisé est l'adduit de PASSERINI **69** issu de la condensation du cinnamaldéhyde, de l'acide acétique et du cyclohexylisonitrile (voir SCHÉMA III.38).

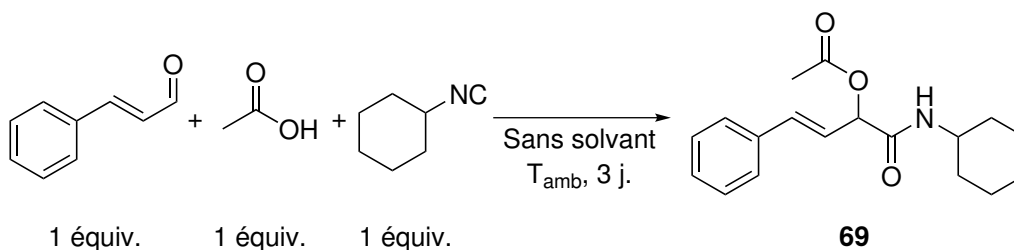


SCHÉMA III.38 – Synthèse de l'adduit de PASSERINI **69**.

5.1 Analyse des résultats de l'optimisation

Une optimisation de la réaction a été réalisée à l'aide de **69** en faisant varier :

- le solvant ;
- la température ;
- la phosphine ;
- le pré-catalyseur.

5.1.1 Optimisation du solvant et de la température

Les résultats obtenus pour l'optimisation du solvant sont présentés TABLEAU III.2. Le système catalytique utilisé pour cette optimisation ($\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 %) et Xantphos (6 %)) fait partie des meilleures conditions déterminées dans la première optimisation réalisée dans la thèse d'Elhachemia ELMAMOUNI.¹

TABLEAU III.2 – Optimisation des conditions réactionnelles - Effet du solvant.^k

69 + 3 équiv. $\xrightarrow[\text{Solvant, } 80^\circ\text{C, 45 min}]{\text{Pd(dba)}_2 \text{ (5 \%)}, \text{Xantphos (6 \%)}}$ **71**

Solvant	Phosphine	Précatalyseur	Conv. / Rend. ^l
Toluène	Xantphos (6 %)	$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 %)	92 % / 40 %
DMF	Xantphos (6 %)	$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 %)	24 % / 12 %
Acétonitrile	Xantphos (6 %)	$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 %)	32 % / 17 %
Éthanol	Xantphos (6 %)	$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 %)	44 % / 0 %
1,2-DCE	Xantphos (6 %)	$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 %)	32 % / 31 %
1,4-dioxane	Xantphos (6 %)	$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 %)	89 % / 61 %

Influence du solvant

Sans trop de surprise, l'éthanol (polaire et protique) ne permet pas de réaliser la

^kConditions : Adduit de Passerini **69** : 0,2 mmol, 1 équiv. ; Allylméthylcarbonate : 0,6 mmol, 3 équiv. ; Solvant : 1 mL (solution à 0,2 M), en tube scellé de 10 mL. Chauffage thermique à 80 °C pendant 5 minutes dans un bain d'huile.

^lConv. : Conversion ; Rend. : Rendement en oxazolidine-2,4-dione **71**. Ces valeurs sont déterminées par analyse GC, en référence à un étalon interne (*n*-octadécane $\text{C}_{18}\text{H}_{38}$).

transformation souhaitée. Il semble en effet peu probable qu'une réaction de Tsuji-Trost mettant en jeu des nucléophiles encombrés puisse avoir lieu en présence de ce solvant nucléophile.

D'une façon similaire, le DMF et l'acétonitrile ont conduit à des résultats assez médiocres (taux de conversion faibles et rendements faibles). Une analyse plus détaillée montre que pour ces deux solvants, de même que pour l'éthanol, le produit de *O*-allylation est formé dans des proportions comparables au produit cyclisé.

Les solvants moins polaires que sont le 1,2-dichloroéthane (DCE), le toluène et le 1,4-dioxane donnent des sélectivités bien meilleures en faveur du produit cyclisé (le produit de *O*-allylation n'a pas été détecté dans le toluène et le dioxane). Le DCE qui permet une bonne sélectivité ne permet en revanche qu'une conversion moyenne. Le toluène et le dioxane permettent eux une très bonne conversion. Les rendements plus faibles que ceux obtenus lors de la réaction complète peuvent être attribués au faible temps de réaction utilisé pour cette optimisation (5 minutes). Selon le temps d'initiation de la réaction, on obtient un bon rendement (dioxane) ou un rendement moyen (toluène). Les températures utilisées sont également plus faibles (80 °C) que celles utilisées pour l'étude du champ d'application (voir section 4.2).

Influence de la température

Pour les études ultérieures, le dioxane et le toluène seront utilisés préférentiellement. Une augmentation de 20 °C de la température (100 °C) n'a pas conduit à une augmentation significative du rendement ni à un changement de la sélectivité, alors qu'une diminution de 20 °C (réaction réalisée à 60 °C) conduit à une baisse significative de la conversion et du rendement, même sur des durées prolongées (45 minutes de réaction). Pour les études ultérieures, la réaction sera réalisée à 80 °C.

5.1.2 Optimisation du système catalytique

Le système catalytique (précatalyseur et phosphine) a également été étudié. Les résultats sont présentés TABLEAU III.3.

TABLEAU III.3 – Optimisation des conditions réactionnelles - Effet du système catalytique.^m

Ph-CH=CH-C(=O)NHCy-OAc (69) + 3 equiv. CH2=CH-CH2-OC(=O)Me $\xrightarrow[1,4\text{-dioxane, } 80^\circ\text{C, 45 min}]{[\text{Pd}], \text{Phosphine}}$ 71 + 75

Solvant	Phosphine	Précatalyseur	Conv. / Rend. ⁿ
1,4-dioxane	Xantphos (6 %)	Pd(dba) ₂ (5 %)	96 % / 72 %
1,4-dioxane	PPh ₃ (12 %)	Pd(dba) ₂ (5 %)	100 % / 84 %
1,4-dioxane	Johnphos (12 %)	Pd(dba) ₂ (5 %)	8 % / 0 %
1,4-dioxane	PCy ₃ (12 %)	Pd(dba) ₂ (5 %)	0 % / 0 %
1,4-dioxane	/	Pd(PPh ₃) ₄ (5 %)	100 % / 91 %
1,4-dioxane	PPh ₃ (17 %)	Pd(OAc) ₂ (5 %)	100 % / 93 %
1,4-dioxane	PPh ₃ (7 %)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 %)	0 % / 0 %
1,4-dioxane	PPh ₃ (2,4 %)	Pd(dba) ₂ (1 %)	20 % / 20 %
1,4-dioxane	PPh ₃ (3,4 %)	Pd(OAc) ₂ (1 %)	6 % / 5 %

Effet de la phosphine

Deux comportements antagonistes ont été obtenus. La triphénylphosphine et la Xantphos (voir SCHÉMA III.39) permettent une conversion quantitative et un très bon rendement (analyse GC).

À l'opposé, la tricyclohexylphosphine (PCy₃) et la Johnphos (phosphine particulièrement encombrée) ne permettent pas du tout la formation du produit de cyclisation. Avec PCy₃, aucune conversion n'est observée, alors qu'avec la Johnphos, le peu de conversion observée correspond à la formation du produit O-allylé.

^mConditions : Adduit de Passerini **69** : 0,2 mmol, 1 équiv. ; Allylméthylcarbonate : 0,6 mmol, 3 équiv. ; Solvant : 1 mL (solution à 0,2 M), en tube scellé de 10 mL. Chauffage thermique à 80 °C pendant 45 minutes dans un bain d'huile.

ⁿConv. : Conversion ; Rend. : Rendement en oxazolidine-2,4-dione **71**.

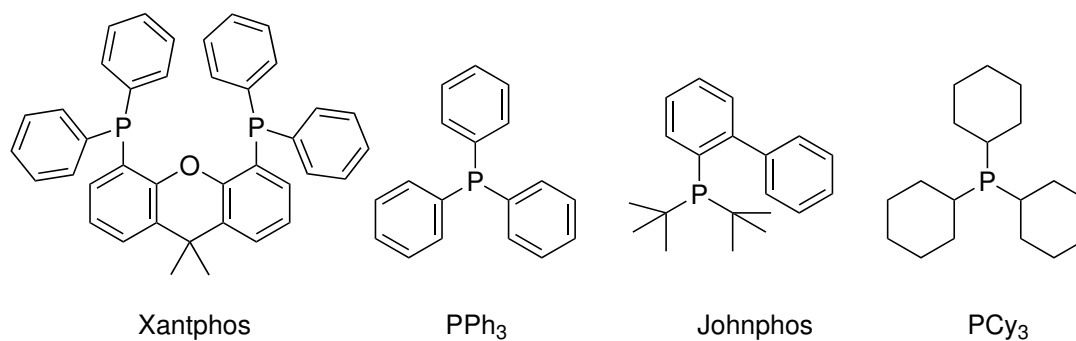


SCHÉMA III.39 – Phosphines testées

Il semble donc que les phosphines aromatiques soient plus réactives que les phosphines aliphatiques. Le plus faible encombrement stérique des phosphines aromatiques pourrait expliquer cette constatation expérimentale.

Une analyse par RMN de l'interaction entre la phosphine et le complexe (η^3 -allyl)-Pd^{II} sera détaillée section 5.4.

Effet du précatalyseur

La source de palladium semble avoir peu d'effet sur le déroulé de la réaction. L'utilisation de palladium(0) (Pd(PPh₃)₄ ou Pd(dba)₂) ou de palladium(II) (Pd(OAc)₂, avec un équivalent supplémentaire de phosphine pour permettre sa réduction) permet de réaliser la transformation.

En revanche, l'utilisation de PdCl₂(PPh₃)₂ en l'absence d'eau conduit à une conversion nulle. Ce résultat n'est pas étonnant, étant donné que les réactions de TSUJI-TROST débutent par la formation d'un complexe (η^2 -alcène)-Pd⁰ qui subit ensuite une addition oxydante (voir SCHÉMA III.7), et que la formation de Pd⁰ à partir de PdCl₂(PPh₃)₂ nécessite un équivalent d'eau.⁴²

On peut ainsi retenir que la source de palladium n'est pas déterminante, tant que du palladium(0) peut être généré *in situ*.

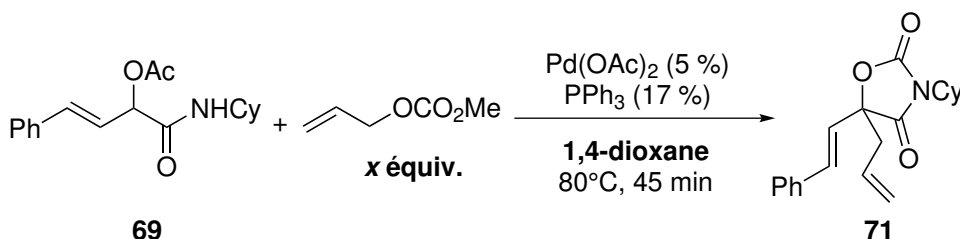
Effet de la concentration en catalyseur

Une tentative de diminution de la charge catalytique a été réalisée : 1 % au lieu de 5 %. Cette diminution de concentration s'est accompagnée d'un effondrement de la conversion et du rendement. Il faut cependant noter qu'au vu des quantités utilisées (2 μ mol, correspondant à 0,5 mg de Pd(OAc)₂), les incertitudes de mesure ainsi que les réactions de dégradation dues aux impuretés du solvant (eau, ...) peuvent devenir importantes sur ces expériences.

5.1.3 Optimisation de la stœchiométrie

Les proportions relatives d'allylméthylcarbonate et d'adduit de PASSERINI ont également été étudiées. Les résultats sont présentés TABLEAU III.4.

TABLEAU III.4 – Optimisation des conditions réactionnelles - Proportions relatives des réactifs.^o

	
69	71
Allylméthylcarbonate	Conv. / Rend. ^P
1 équiv.	72 % / 14 %
1,5 équiv.	88 % / 35 %
2 équiv.	96 % / 61 %
3 équiv.	100 % / 93 %

L'utilisation d'un excès (3 équivalents) d'allylméthylcarbonate semble donc être nécessaire pour permettre la formation quantitative du produit de cyclisation. Même si la conversion est bonne avec une quantité plus faible d'allylméthylcarbonate, le produit de cyclisation n'est pas formé avec un rendement satisfaisant. Le produit de O-allylation n'est pas présent non plus en quantité importante dans ces conditions. L'adduit de PASSERINI subit une dégradation conduisant à des sous-produits de masse plus légère et non identifiés par GC avec la technique utilisée.^q

L'utilisation d'un excès conséquent d'allylméthylcarbonate n'est pas évidente et sera discutée dans la section suivante (5.2).

^oConditions : 1 équivalent correspond à 0,2 mmol ; [Pd(OAc)₂] : 5 % ; PPh₃ : 17 % ; Solvant : 1,4-dioxane (1 mL) (solution à 0,2 M), en tube scellé de 10 mL. Chauffage thermique à 80 °C pendant 45 minutes dans un bain d'huile.

^PConv. : Conversion ; Rend. : Rendement en oxazolidine-2,4-dione **71**.

^qLes analyses GC ont été réalisées ici à l'aide d'une isotherme à 230 °C sur colonne apolaire, afin d'obtenir des temps de rétention de l'ordre de 5 minutes pour le réactif **69** et les produits cyclisés **71** et O-allylé **75**. La détection de produits plus légers est plus difficile car ils sont entraînés avec le solvant (1,4-dioxane ou toluène) dans ces conditions d'analyse.

5.2 Compétition des deux substrats

Étant donné la présence dans le milieu de palladium(0), il est naturel d'envisager une réaction de TSUJI-TROST de l'une des deux fonctions allyles présentes sur les réactifs. L'étude de cette réactivité comparée permettra éventuellement de déterminer les scénarios réactionnels les plus probables.

Dans la continuité des études mécanistiques réalisées au laboratoire (voir section 2.2.3), la réactivité de l'allylméthylcarbonate et de l'adduit de PASSERINI **69** a été étudiée à l'aide de techniques électroanalytiques : la voltammétrie cyclique et la conductimétrie.

5.2.1 Étude par électrochimie

Système Pd(dba)₂/Xantphos

Afin d'étudier le système catalytique, le catalyseur Pd(Xantphos) a été généré *in situ* par addition d'un équivalent de Xantphos à une solution de Pd(dba)₂ à 2 mM dans le DMF. Les voltammogrammes obtenus sont présentés FIGURE III.3.

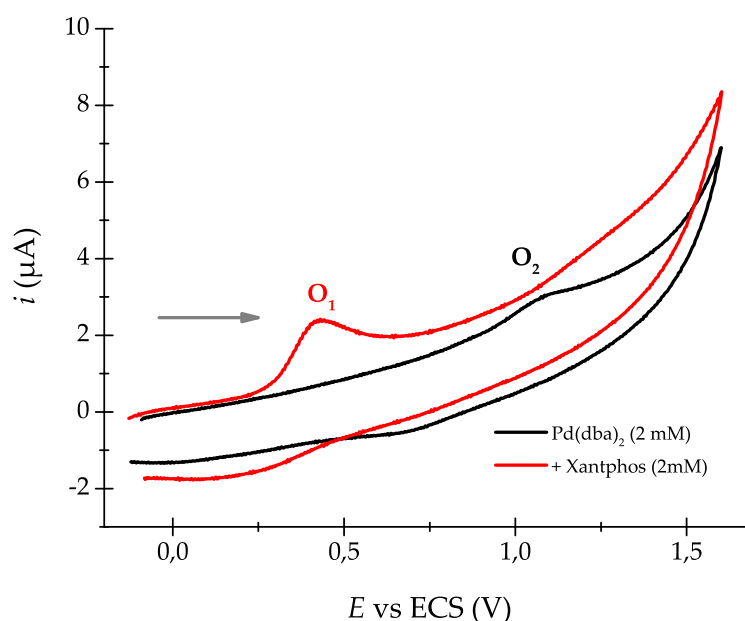


FIGURE III.3 – Voltammogrammes en oxydation obtenus pour une solution de Pd(dba)₂ à 2 mM en l'absence (—) ou en la présence (—) de 1 équivalent de Xantphos.[†]

La solution de Pd(dba)₂ présente une vague d'oxydation **O**₂ mal définie à 1,08 V. Cette vague correspond à l'oxydation Pd⁰ → Pd^{II}. En présence d'un équivalent de Xantphos, on obtient la vague d'oxydation **O**₁, mieux définie à un potentiel 0,43 V, significativement plus faible. La Xantphos permet une meilleure solubilisation du Pd⁰ (l'intensité de la vague est plus grande) et stabilise davantage le Pd^{II} (le potentiel d'oxydoréduction associé au couple Pd^{II}/Pd⁰ est abaissé).

[†]Conditions : E.T. Or (Ø 1 mm); C.E. Pt; Réf. ECS; $v = 0,5 \text{ V s}^{-1}$; $[\textit{n}\text{-Bu}_4\text{NBF}_4] = 0,3 \text{ M}$; Solvant : DMF; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. La flèche grise indique le sens dans lequel le voltammogramme a été enregistré.

La FIGURE III.4 présente les voltammogrammes obtenus pour les mêmes systèmes sur la plage [- 1,5 V ; + 1,0 V] en oxydation.

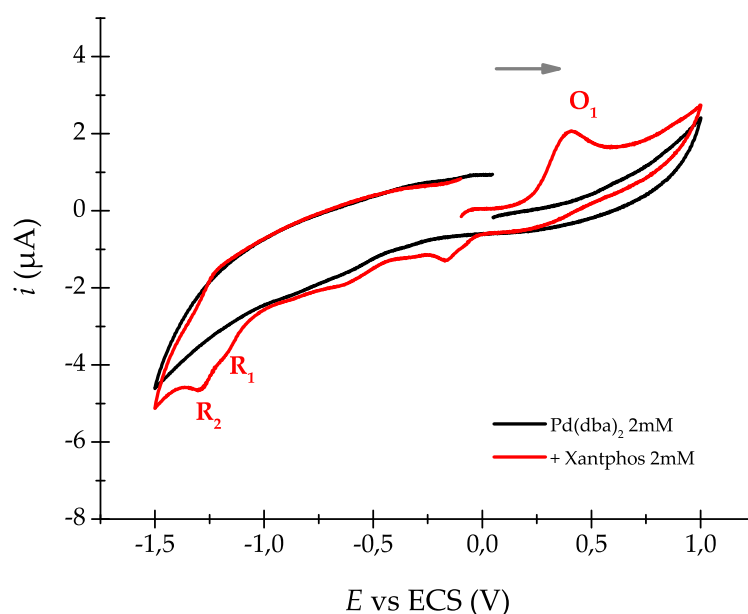


FIGURE III.4 – Voltammogrammes complets obtenus pour une solution de Pd(dba)_2 à 2 mM en l'absence (—) ou en la présence (—) de 1 équivalent de Xantphos.^s

Dans cette fenêtre électrochimique, l'oxydation de la solution de Pd(dba)_2 (en l'absence de Xantphos) n'est pas visible. Le voltammogramme de la solution équimolaire Pd(dba)_2 /Xantphos fait apparaître deux vagues de réduction successives R_1 et R_2 pouvant être attribuées aux réductions successives de la dba et du complexe de palladium(II) généré à l'électrode.

Par ailleurs, la présence d'une molécule de dba toujours liée au complexe, classique dans le cas des diphosphines (voir SCHÉMA II.8), est repérable par RMN ^{31}P grâce à la présence de deux doublets pour la Xantphos, traduisant la présence de deux atomes de phosphore non équivalents.^t Le complexe formé aurait alors la structure représentée SCHÉMA III.40.

^sConditions identiques à la FIGURE III.3.

^tLe spectre de RMN ^{31}P du complexe Pd(Xantphos)(dba) est présenté dans la partie expérimentale.

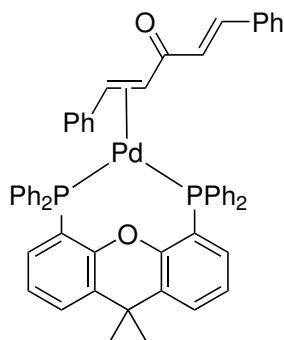


SCHÉMA III.40 – Structure du complexe $\text{Pd}^0(\text{Xantphos})(\text{dba})$.

Interaction avec l'allylméthylcarbonate

L'interaction du complexe $\text{Pd}^0(\text{Xantphos})(\text{dba})$ formé *in situ* avec l'allylméthylcarbonate a ensuite été étudiée par voltammétrie cyclique. Les voltammogrammes obtenus sont présentés FIGURE III.5.

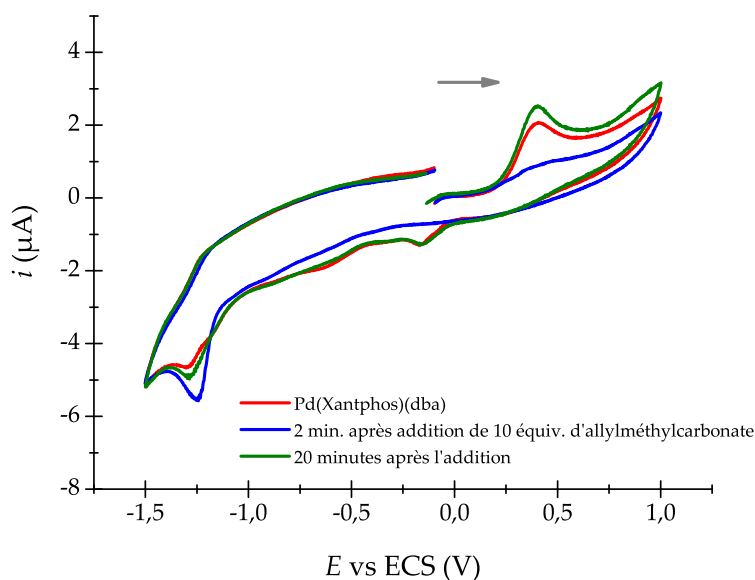


FIGURE III.5 – Voltammogrammes obtenus pour une solution de $\text{Pd}^0(\text{Xantphos})(\text{dba})$ à 2 mM en l'absence (—), juste après l'addition de 10 équivalents (20 mM) d'allylméthylcarbonate (—), 20 minutes après l'ajout (—).^u

Rapidement après l'ajout de l'excès d'allylméthylcarbonate (environ 2 minutes), la vague d'oxydation du Pd^0 disparaît totalement (voltammogramme en bleu sur la FIGURE III.5). On peut attribuer cette disparition à la formation du complexe $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Xantphos})^+$, qui a lieu de façon quantitative.

La FIGURE III.6 présente les voltammogrammes en réduction obtenus dans les mêmes conditions. On voit sur ces voltammogrammes que l'ajout d'allylméthylcarbonate en excès a pour effet d'augmenter l'intensité de la vague R_2 caractéristique de la réduction du Pd^{II} .

^uConditions identiques à la FIGURE III.3.

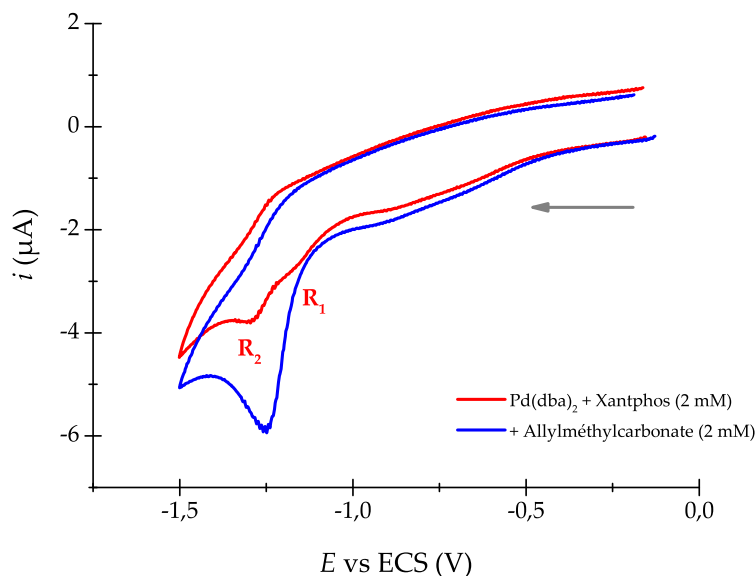


FIGURE III.6 – Voltammogrammes en réduction obtenus pour une solution de $\text{Pd}^0(\text{Xantphos})(\text{dba})$ à 2 mM en l'absence (—), juste après l'addition de 10 équivalents (20 mM) d'allylméthylcarbonate (—).^v

La formation du complexe $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Xantphos})^+$ conduit à la libération de l'ion méthylcarbonate MeOCO_2^- dans le milieu. Cet ion subit alors une décarboxylation irréversible, pour donner l'ion méthanolate MeO^- .^w

L'ion méthanolate étant un très bon nucléophile, il « termine » la réaction de TSUJI-TROST en réagissant avec le complexe $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Xantphos})^+$, pour former l'allylméthyléther et régénérer un complexe de Pd^0 . Expérimentalement, cela se traduit par la quasi-superposition des voltammogrammes rouge et vert présentés FIGURE III.5. Les différentes étapes ayant lieu lors de l'ajout de l'allylméthylcarbonate sont résumées dans le SCHÉMA III.41.

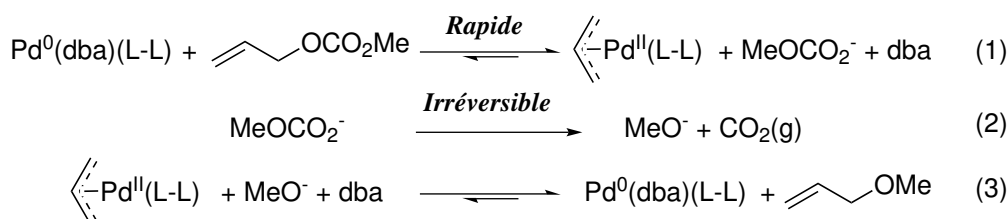


SCHÉMA III.41 – Réaction de l'allylméthylcarbonate avec le système $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{Xantphos}$. L-L = Xantphos.

À ce stade, il n'est pas possible de déterminer laquelle des étapes (2) ou (3) est l'étape cinétiquement déterminante. En effet, un excès d'ions méthanolate dans le milieu n'est pas détectable par électrochimie. L'étude par conductimétrie (voir section 5.2.2) permettra d'éclaircir ce point.

^wCette décarboxylation est favorisée par l'utilisation d'un léger flux d'argon dans la cellule d'électrochimie. Le CO_2 libéré est évacué du milieu réactionnel, rendant impossible l'établissement d'un équilibre entre les ions MeO^- et MeOCO_2^- .

Interaction avec l'adduit de PASSERINI

Une expérience similaire a été réalisée avec l'adduit de PASSERINI **69**. Les voltammogrammes obtenus sont présentés FIGURE III.7.

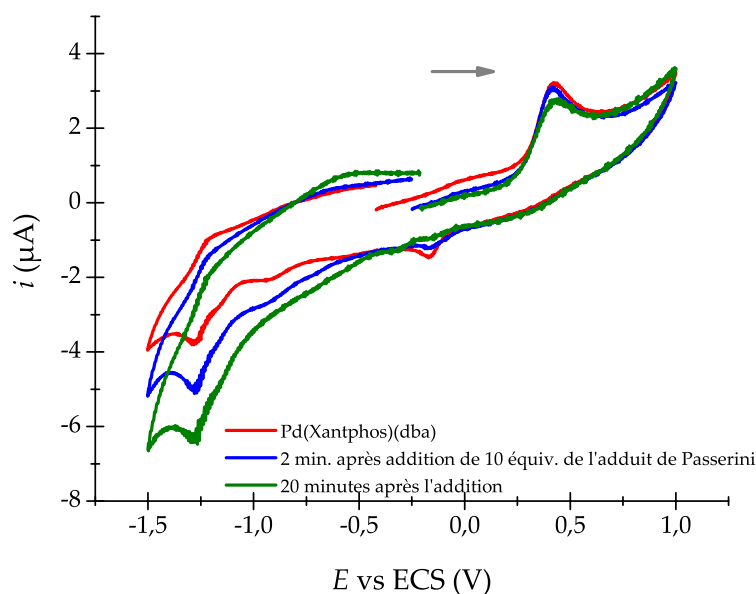


FIGURE III.7 – Voltammogrammes obtenus pour une solution de Pd⁰(Xantphos)(dba) à 2 mM en l'absence (—), juste après l'addition de 10 équivalents (20 mM) de **69** (—), 20 minutes après l'ajout (—).^x

Dans les conditions de l'étude électrochimique ([Pd] = 2 mM et $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), la vague d'oxydation du Pd⁰ n'évolue pas. On peut en déduire que l'adduit de PASSERINI, qui possède pourtant un motif « acétate allylique », ne conduit pas à la formation du complexe (η^3 -allyl)-Pd^{II}.

Il ressort de cette étude électrochimique que l'allylméthylacétate est bien plus réactif que l'adduit de PASSERINI vis-à-vis de l'addition oxydante d'un complexe Pd⁰(Xantphos).

Dans les conditions réactionnelles réelles, la plus haute température (80 °C par rapport à 25 °C) ainsi que les concentrations plus importantes (facteur 10 pour l'adduit de PASSERINI) peuvent conduire à une activation de l'adduit de PASSERINI pour une réaction de TSUJI-TROST. Les exemples développés par le groupe de EL KAÏM³⁸⁻⁴⁰ sont autant de preuves que cette réaction est possible.

^xConditions identiques à FIGURE III.5.

5.2.2 Étude par conductimétrie

Afin de discriminer laquelle des étapes (2) ou (3) (voir SCHÉMA III.41) est cinétiquement déterminante, un suivi conductimétrique de l'addition de l'allylméthylcarbonate sur une solution de $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{Xantphos}$ a été réalisé, dans des conditions similaires à l'étude électrochimique.^y

Comme l'espèce $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Xantphos})^+$ formée à l'issue de l'étape (1) est ionique, la conductimétrie permet d'avoir accès à sa concentration dans le milieu. Les résultats obtenus sont présentés FIGURE III.8.

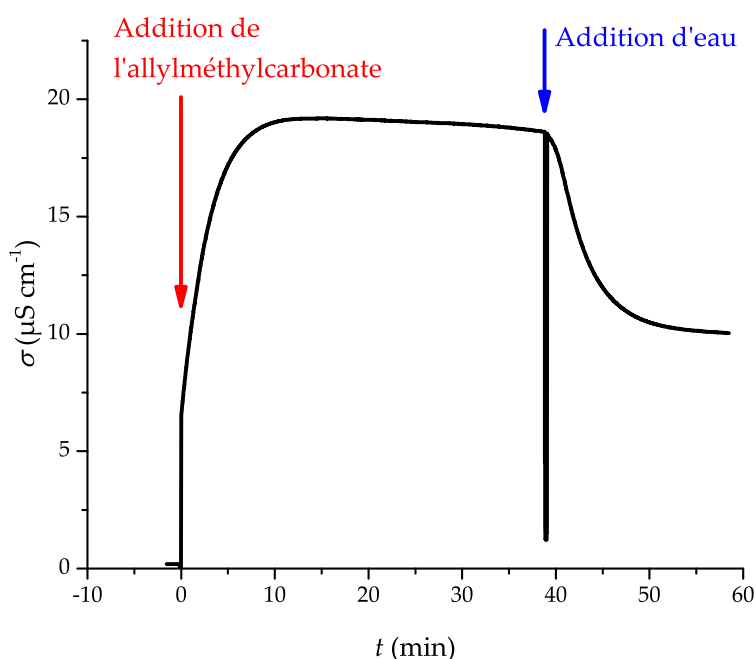


FIGURE III.8 – Évolution de la conductivité d'une solution de $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{Xantphos}$ à 2 mM dans le DMF anhydre. $t = 0$ correspond à l'ajout de 10 équivalents d'allylméthylcarbonate. $t = 39$ min correspond à l'ajout de 5 équivalents d'eau. La mesure est réalisée sous argon *statique*.^z

La conductivité résiduelle de la solution de $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{Xantphos}$ est négligeable ($t < 0$). Dès l'ajout des 10 équivalents d'allylméthylcarbonate, la conductivité augmente fortement pour atteindre un quasi-plateau au bout de 10 minutes. On peut supposer que le milieu réactionnel est alors d'une composition proche de celle caractérisée par le voltammogramme bleu de la FIGURE III.5.

La différence entre cette expérience et celle de voltammétrie cyclique est la stabilité de cette solution dans le temps. Pendant les 30 minutes qui suivent l'établissement de ce plateau, la conductivité ne diminue que très légèrement (3 % sur 30 minutes)

^yLa différence majeure dans la composition de la solution par rapport à l'étude électrochimique est l'absence de l'électrolyte support $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$. Comme on cherche à quantifier l'évolution de la concentration d'espèces ioniques de l'ordre de 2 mM, il est inenvisageable de travailler avec un électrolyte à une concentration de 0,3 M dans le milieu.

^zAfin d'éviter la décarboxylation, la mesure de conductimétrie est réalisée dans un tube de SCHLENK fermé.

alors que l'expérience d'électrochimie montrait la régénération du Pd^0 sur une même échelle de temps (voltammogramme vert sur la FIGURE III.5).

On peut corrélérer cette différence de comportement à l'utilisation d'une atmosphère d'argon *statique* pour l'expérience de conductimétrie, alors qu'un léger flux d'argon était utilisée pour les expériences d'électrochimie.

Comme la phase gaz n'est pas renouvelée dans le tube de SCHLENK servant à faire les mesures, la décarboxylation devient moins favorable : l'étape (2) est un équilibre déplacé vers la formation du carbonate dans ces conditions.

Afin de vérifier que l'espèce formée est bien réactive vis-à-vis d'un nucléophile, 5 équivalents d'eau ont été ajoutés au milieu réactionnel à $t = 39$ min. Une diminution significative de la conductivité est observée, pouvant être expliquée par la formation d'alcool allylique. Cet alcool allylique serait formé par addition nucléophile de l'eau sur le complexe $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Xantphos})^+$, suivi par une élimination réductrice.

Les produits organiques volatils formés dans cette expérience ont été piégés puis analysés par GC. L'analyse montre la présence principale de méthanol et d'alcool allylique, en plus de l'allylméthyléther.^{aa} L'allylméthylcarbonate n'est pas détecté.

5.3 Effet des paramètres physiques

Le contrôle de la composition de l'atmosphère semble crucial dans cette expérience. L'utilisation d'un réacteur scellé (tel qu'un tube de micro-onde) est indispensable pour obtenir un bon rendement.

Pour une expérience typique, 0,6 mmol d'allylméthylcarbonate sont introduits dans un réacteur de 10 mL. La décarboxylation totale de ce réactif (suivant une réaction de TSUJI-TROST conduisant à la formation d'allylméthyléther) libèrerait donc 0,6 mmol de CO_2 dans le milieu réactionnel.

L'application de la loi des gaz parfaits à $T = 80$ °C conduit alors à une surpression $\Delta p = 1,8$ bar.^{ab} En étudiant l'influence des proportions relatives en allylméthylcarbonate et en adduit de PASSERINI (voir TABLEAU III.4), on note que le premier voire le deuxième équivalent d'allylméthylcarbonate ne permettent pas de former quantitativement de l'oxazolidine-2,4-dione. Parmi les 3 équivalents d'allylméthylcarbonate utilisés dans les conditions optimisées, 2 servent probablement à induire cette surpression en CO_2 dans le réacteur.

On peut s'interroger sur la concentration réelle de l'allylméthylcarbonate en solution à de telles températures. En effet, sa température d'ébullition est voisine de

^{aa}Le méthanol est formé par hydrolyse de l'ion méthylcarbonate qui peut avoir lieu lors de l'ajout d'eau ou de la mise en place du dispositif de distillation. Le protocole suivi est détaillé dans la partie expérimentale.

^{ab}En pratique, la surpression dans le milieu réactionnel est bien repérable lors de l'ouverture du réacteur après refroidissement à température ambiante.

60 °C. Une fraction non négligeable de ce réactif peut donc être en phase gaz lors de la réaction, ce qui limite sa concentration en solution et permet sa libération progressive.

À des températures plus élevées (130 °C utilisés pour l'étude du champ d'application), il est également possible de se trouver avec du solvant dans la phase gaz, ce qui augmente significativement la pression. L'impact de l'augmentation de la pression globale dans la phase gaz sur la réaction n'est en revanche pas évident car il conduit à deux influences contraires dans l'expression du potentiel chimique du $\text{CO}_2(\text{g})$:

$$\mu_{\text{CO}_2(\text{g})}(p, T, x_{\text{CO}_2(\text{g})}) \approx \mu_{\text{CO}_2(\text{g})}^\circ(T) + V_{m, \text{CO}_2}(p - p^\circ) + RT \ln x_{\text{CO}_2(\text{g})} \quad (\text{III.2})$$

Lors d'une augmentation de la pression totale p due à l'évaporation du solvant :

- Le premier terme $\mu_{\text{CO}_2(\text{g})}^\circ(T)$ n'est pas affecté.
- Le deuxième terme ($V_{m, \text{CO}_2}(p - p^\circ)$) augmente, ce qui fait augmenter $\mu_{\text{CO}_2(\text{g})}$ et a tendance à favoriser la dissolution du CO_2 .
- Le troisième terme ($RT \ln x_{\text{CO}_2(\text{g})}$) diminue car la fraction molaire $x_{\text{CO}_2(\text{g})}$ diminue. $\mu_{\text{CO}_2(\text{g})}$ diminue alors, ce qui a tendance à favoriser le passage du CO_2 en phase gaz pour limiter ce phénomène de dilution.

Le plus gros impact de l'augmentation de la température concerne la cinétique de la réaction. En effet, à une température de l'ordre de 80 °C, l'activation de l'acétate allylique présent sur l'adduit de PASSERINI peut avoir lieu.

5.4 Effet de la phosphine

Afin d'obtenir des informations structurales sur l'interaction entre les phosphines testées et les complexes $(\eta^3\text{-allyl})\text{-Pd}^{\text{II}}$, une étude par RMN ^{31}P a été menée. Le complexe $\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{L}_n$ a été formé *in situ* par réaction entre le dimère $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)_2\text{Cl}]_2$ et la phosphine L (Xantphos ou Johnphos). Les spectres obtenus sont présentés FIGURE III.9.

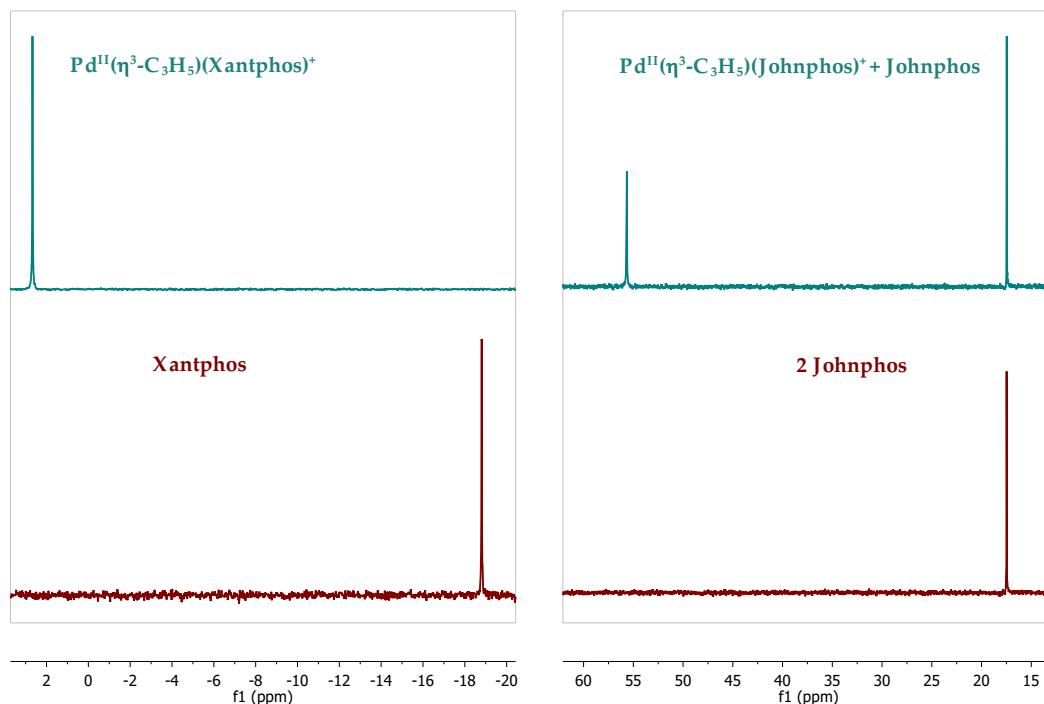


FIGURE III.9 – À gauche : Spectre de RMN ^{31}P d'une solution contenant 1 équiv. de Xantphos (en rouge, en bas) ou 1 équiv. de Xantphos + 0,5 équiv. de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)_2\text{Cl}]_2$ (en bleu, en haut). À droite : Spectre de RMN ^{31}P d'une solution contenant 2 équiv. de Johnphos (en rouge, en bas) ou 2 équiv. de Johnphos + 0,5 équiv. de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)_2\text{Cl}]_2$ (en bleu, en haut).^{ac}

Pour chacune des deux expériences, le même ratio phosphore : palladium = 2 : 1 a été utilisé. On observe que pour la Xantphos, un seul signal est obtenu dans le mélange contenant une Xantphos par motif $\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)$. On en déduit que toute la Xantphos présente est impliquée dans un nouveau complexe. La forme du signal (singulet) indique que les deux atomes de phosphore sont équivalents, ce qui est compatible avec la structure **76**.

^{ac}Conditions : 1 équivalent correspond à une concentration de 20 mM dans le DMF. $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

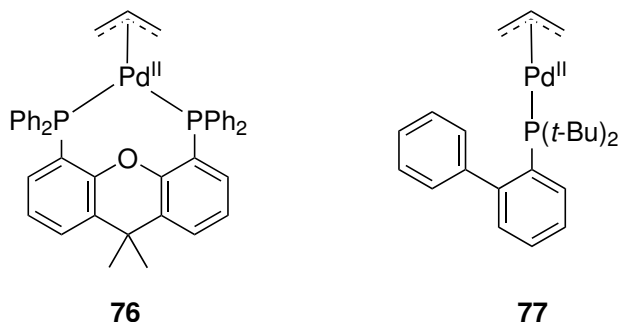


SCHÉMA III.42 – Structure des complexes $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Xantphos})]^+$ et $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Johnphos})]^+$.

Dans le cas de la Johnphos, deux équivalents de phosphine par palladium ont été introduits. Le spectre obtenu montre la présence d'environ 1 équivalent de phosphine libre ($\delta = 17,5$ ppm) pour 1 équivalent de phosphine liée ($\delta = 65,6$ ppm).^{ad} Le complexe $\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Johnphos})^+$ est ainsi un complexe à 14 électrons, ce qui est faible pour un complexe de palladium(II). On peut imaginer que la coordination d'un ion alcoolate (nucléophile dur) est assez favorable.

Pour la Xantphos, la présence des deux atomes de phosphore dans la sphère de coordination du palladium conduit à la formation d'un complexe $\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{Xantphos})^+$ à 16 électrons. L'arrivée d'un nouveau ligand dans la sphère de coordination est alors moins probable, ce qui pourrait favoriser la substitution allylique par des nucléophiles mous (attaquant par sphère externe) plutôt que par des nucléophiles durs (se liant d'abord au palladium). Dans le cas de la réaction étudiée, cet effet serait bénéfique, car il limiterait ainsi la voie de dégradation de l'allylméthylcarbonate, au profit de la substitution par un carbanion (voir section 6.2).

^{ad}Le rapport 1,25 : 1 obtenu expérimentalement diffère du rapport 1 : 1 théorique, probablement car les quantités introduites (de l'ordre du mg) ne sont pas exactement stœchiométriques.

6 Mise en évidence d'intermédiaires réactionnels

Les résultats présentés dans la section précédente ont mis en évidence la plus grande réactivité de l'allylméthylcarbonate dans le milieu réactionnel. L'utilisation d'une haute température et d'un réacteur scellé permettent de garantir que l'allylméthylcarbonate n'est pas consommé trop rapidement *via* une réaction parasite de dégradation qui forme de l'allylméthyléther.

L'objet de cette section est de caractériser des intermédiaires réactionnels de la réaction, permettant de comprendre le déroulé de la réaction au niveau microscopique.

6.1 Réactivité de l'adduit de PASSERINI

Les structures **78** et **79** sont deux intermédiaires potentiels pouvant être formés assez tôt au cours de la réaction. L'alcool allylique **78** pourrait être formé par transestérification sur la fonction acétate (par le méthanolate par exemple) ; le carbonate allylique serait formé par réaction de TSUJI-TROST sur l'adduit de PASSERINI.

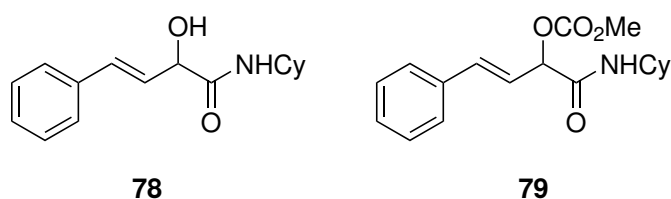


SCHÉMA III.43 – Intermédiaires réactionnels pouvant être formés par saponification (**78**) ou réaction de TSUJI-TROST (**79**).

Afin de vérifier si ces intermédiaires pouvaient effectivement intervenir dans le mécanisme, ils ont été synthétisés de façon conventionnelle. L'alcool allylique **78** a été obtenu par saponification douce selon une procédure développée par le groupe de EL KAÏM⁴¹. Une carbonatation à l'aide de chloroformiate de méthyle permet ensuite d'obtenir **79** (voir SCHÉMA III.44).

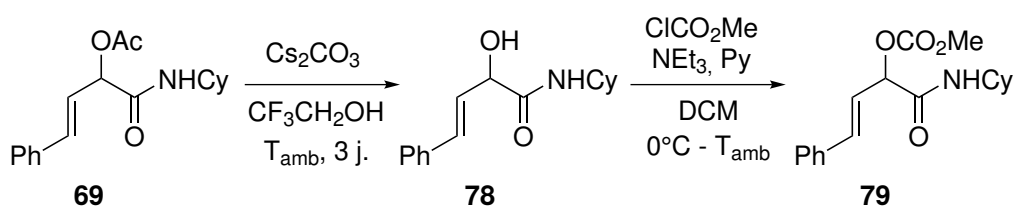


SCHÉMA III.44 – Synthèse de **78** et **79**.

6.1.1 Adduit saponifié

L'adduit de PASSERINI saponifié **78** a été mis dans les conditions réactionnelles (voir SCHÉMA III.45).

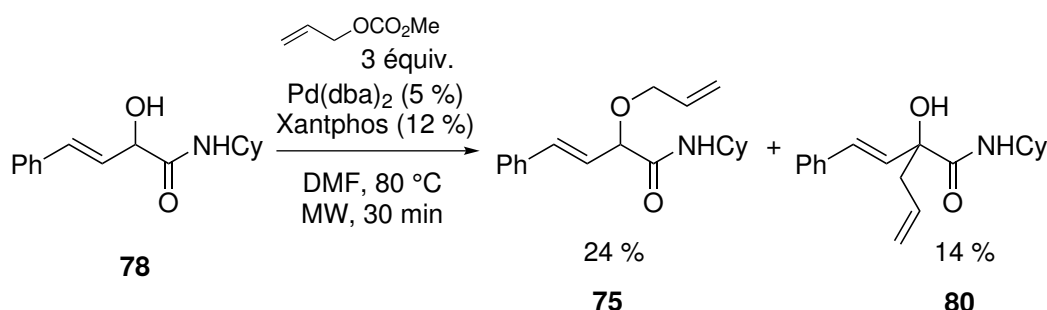


SCHÉMA III.45 – Réactivité de l'adduit de PASSERINI saponifié **78**.

Le produit de cyclisation n'est pas observé dans ces conditions. On obtient en revanche le produit de O-allylation **75** avec un rendement isolé de 24 %. Ce produit est obtenu par substitution nucléophile de **78** sur le complexe $\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Xantphos}^+$ formé à partir d'allylméthylcarbonate.

De façon plus surprenante, le produit de C-allylation **80** est également formé (14 %). Il peut être obtenu par déprotonation de **78** en α de l'amide, puis substitution nucléophile.

Cette expérience semble indiquer que l'adduit saponifié **78** n'est pas un intermédiaire réactionnel. On constate également que la position en α de l'amide est particulièrement acide, sa déprotonation étant compétitive avec celle de l'alcool allylique.

6.1.2 Adduit carbonaté

Selon la même méthodologie, l'adduit de PASSERINI carbonaté **79** a été placé dans les conditions de la réaction.

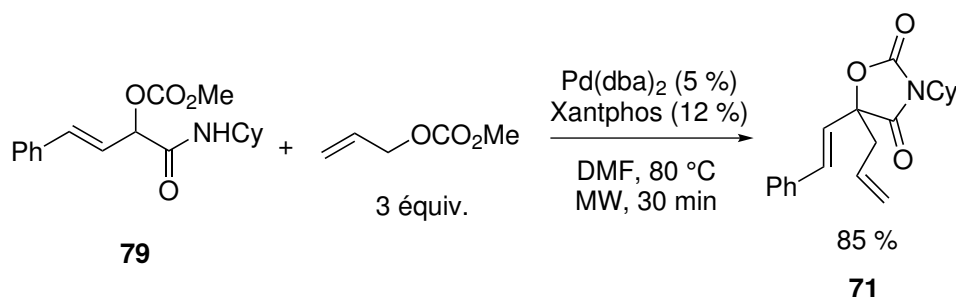


SCHÉMA III.46 – Réactivité de l'adduit de PASSERINI carbonaté **79**.

Dans ces conditions, l'adduit carbonaté **79** conduit au produit de cyclisation **71** avec un très bon rendement isolé (85 %). L'atome de carbone au degré d'oxydation +IV présent dans l'oxazolidine-2,4-dione **71** pourrait être celui présent dans le carbonate **79**, ou bien provenir d'une molécule de CO₂ présente en grande quantité dans le réacteur. Afin de répondre à cette question, l'expérience présentée SCHÉMA III.47 a été réalisée.

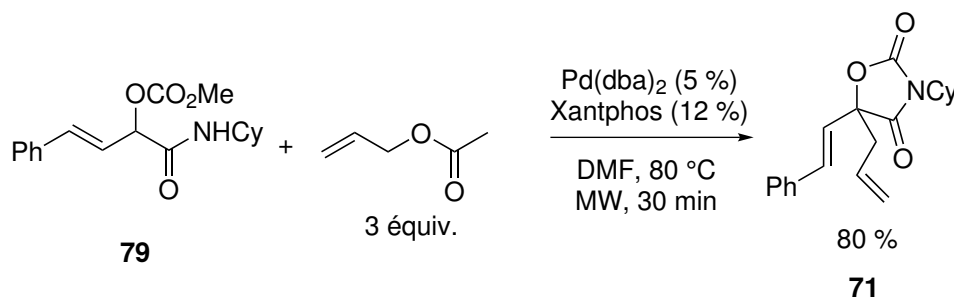


SCHÉMA III.47 – Réactivité de l'adduit de PASSERINI carbonaté **79** vis-à-vis de l'acétate d'allyle.

En remplaçant l'allylméthylcarbonate par l'acétate d'allyle, on obtient le produit cyclisé avec un rendement similaire (80 %). Comme aucune source de carbone +IV autre que l'adduit carbonaté **79** n'est présente dans le milieu, il semble donc que la fonction carbonate introduite sur le squelette carboné de l'adduit de PASSERINI conduise à la cyclisation permettant de former l'oxazolidine-2,4-dione.

Une expérience complémentaire permettant de confirmer le mode de formation de l'adduit carbonaté **79** est décrite 6.1.3.

Étant donné que le rôle de l'allylméthylcarbonate ou de l'acétate d'allyle utilisé avec l'adduit carbonaté **79** n'est « que » celui d'une source d'allyle, on peut envisager d'introduire directement la fonction allyle dans le carbonate de l'adduit de PASSERINI, en utilisation du chloroformiate d'allyle à la place du chloroformiate de méthyle. Le carbonate **81** formé est ensuite mis à réagir en l'absence d'autre source d'allyle dans les conditions de la réaction (voir SCHÉMA III.48).

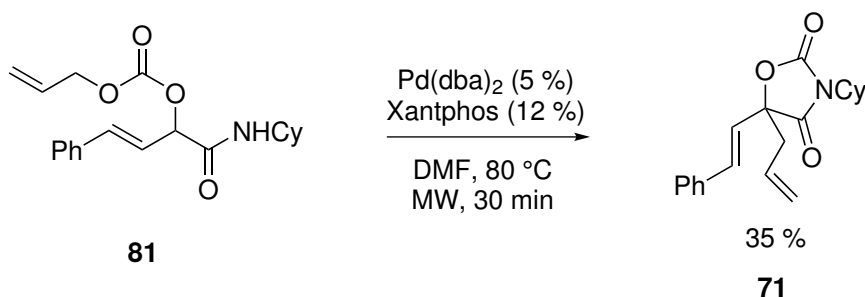


SCHÉMA III.48 – Réactivité de l'adduit de PASSERINI carbonaté portant un groupement allyle.

Dans ces conditions, on obtient le produit cyclisé **71**, avec un rendement de 35 %. La formation du produit **71** confirme qu'une source externe de carbone +IV n'est pas nécessaire. Le fait que le rendement soit faible, notamment inférieur à 50 % peut être expliqué par le fait que pour former le produit cyclisé **71**, la moitié de l'adduit carbonaté **81** joue le rôle de donneur d'allyle (rôle que joue l'allylméthylcarbonate ou l'acétate d'allyle) et que l'autre moitié du composé **81** est cyclisée et réagit avec cet allyle. La première moitié qui donne l'allyle libère dans le milieu un ion carbonate substitué par le squelette de l'adduit de PASSERINI, qui décarboxyle pour conduire à l'alcool allylique **78** qui n'est plus susceptible de conduire au produit cyclisé **71** (voir SCHÉMA III.49).

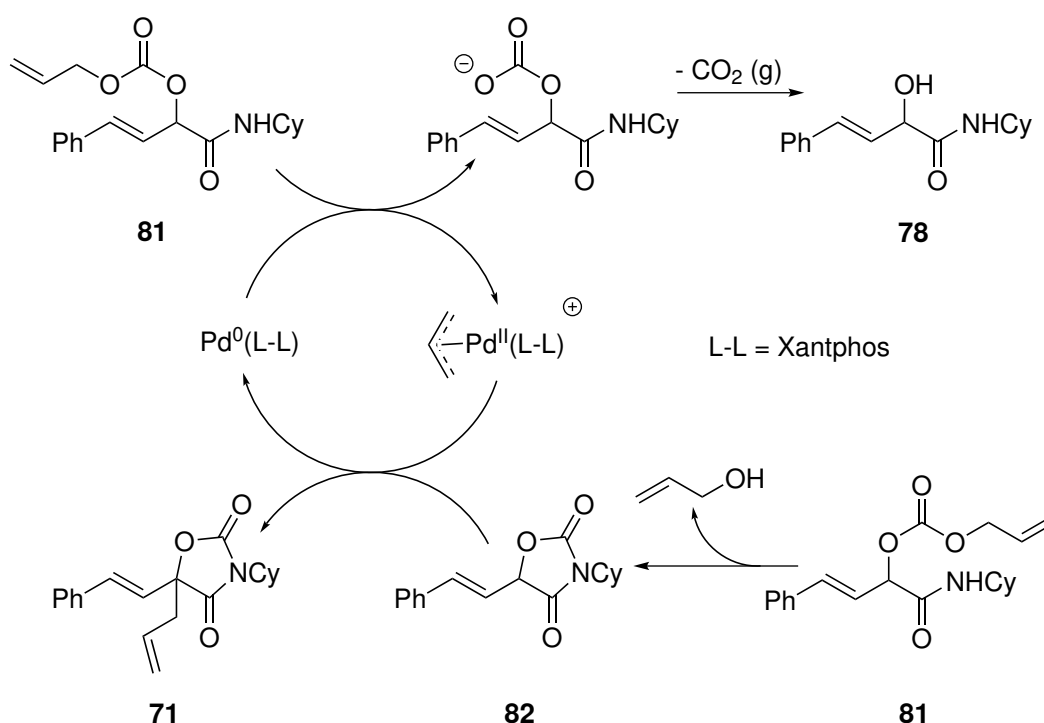


SCHÉMA III.49 – Mécanisme simplifié pouvant expliquer la formation de **71** à partir de **81**.

Dans ce mécanisme simplifié, on suppose que la cyclisation a lieu avant le transfert d'allyle. Ce point sera discuté section 6.2.

6.1.3 Mécanisme de formation du carbonate

Au vu des résultats précédents, il semble que la formation du carbonate **79** dérivé de l'adduit de PASSERINI **69** soit l'une des premières étapes de la réaction.

Cette fonction carbonate peut être formée selon deux processus :

- Une substitution allylique sur l'adduit de PASSERINI impliquant un ion méthylcarbonate libéré par une réaction de TSUJI-TROST sur l'allylméthylcarbonate.

- Une transcarbonatation mettant en jeu l'alcoolate dérivé de l'adduit de PASSERINI, formé par transestérification de l'adduit de PASSERINI avec l'ion méthanolate libéré lors de la réaction de TSUJI-TROST sur l'allylméthylcarbonate. (voir SCHÉMA III.50).

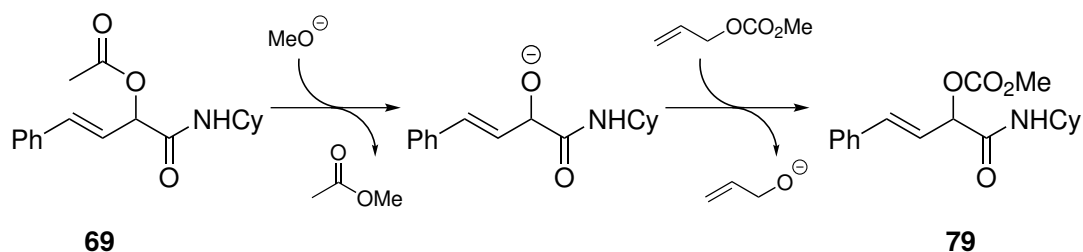


SCHÉMA III.50 – Formation du carbonate **79** à partir de **69** par transestérification puis transcarbonatation.

La détection d'acétate de méthyle s'avérant délicate du fait de la volatilité de cette espèce, la réaction de cyclisation a été réalisée sur un adduit de PASSERINI **83** légèrement différent (dérivé de l'acide benzoïque).

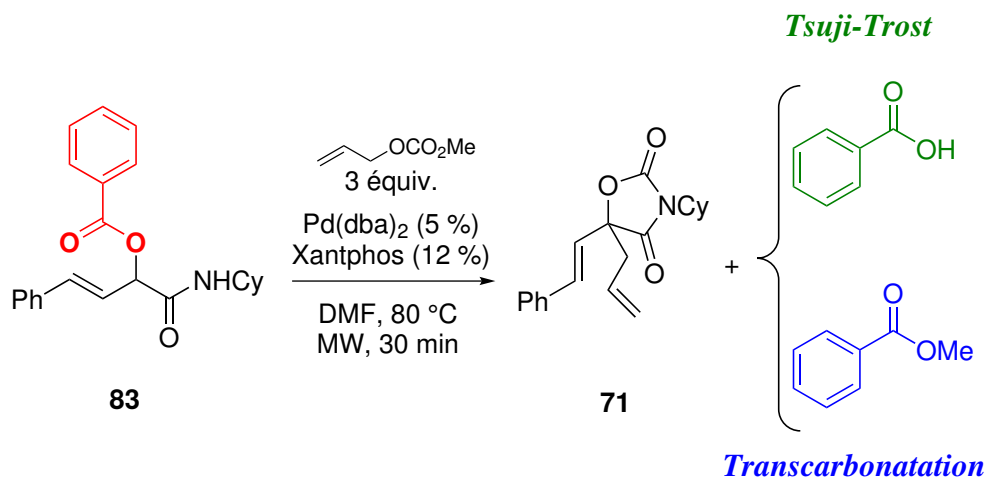


SCHÉMA III.51 – Détermination du mécanisme de carbonatation de l'adduit de PASSERINI.

Dans le cas où une substitution allylique a lieu entre l'adduit de PASSERINI **83** et l'ion méthylcarbonate, l'ion benzoate est libéré dans le milieu réactionnel. Étant donné les conditions réactionnelles, cet ion benzoate reste inerte et un traitement du milieu réactionnel par une solution aqueuse acide conduit à la formation d'acide benzoïque (voir SCHÉMA III.51).

Si, en revanche, une transcarbonatation a lieu avec l'ion méthanolate,^{ae} le benzoate de méthyle est obtenu. Comme le milieu ne contient pas d'eau, ni une concentration

importante en base, il est impossible de réaliser la saponification de cet ester, qui doit alors être détectable dans le brut réactionnel (voir SCHÉMA III.51).

L'analyse du brut réactionnel obtenu à l'issue de la réaction décrite SCHÉMA III.51 montre que le benzoate de méthyle n'est pas détectable par chromatographie en phase gaz. De plus, l'extraction du milieu réactionnel par une solution molaire d'hydroxyde de sodium conduit à une solution aqueuse de benzoate de sodium.^{af}

On peut donc conclure de cette expérience que le carbonate dérivé de l'adduit de PASSERINI est formé par une réaction de TSUJI-TROST.

Étant établi à présent que le carbonate **79** est formé par réaction de TSUJI-TROST *in situ* et sachant que le groupe carbonate est un bon groupe partant pour ce type de substitution, on peut envisager d'utiliser l'adduit **79** à la fois comme substrat et comme source d'allyle dans la réaction de cyclisation. Le SCHÉMA III.52 présente les résultats de cette expérience.

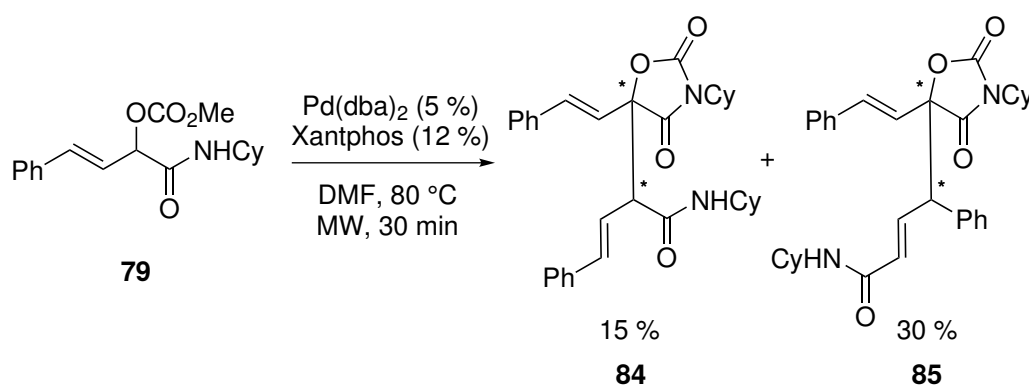


SCHÉMA III.52 – Dimérisation de l'adduit de PASSERINI carbonaté **79**.

Dans ces conditions, on forme les dimères régioisomères **84** et **85**, chacun étant constitué de deux paires d'énantiomères. La formation du régioisomère **85** semble être plus favorable que celle de **84**.^{ag}

La présence de ces produits de dimérisation donne un indice sur le déroulé de la réaction de cyclisation : la formation du carbonate intermédiaire semble être l'étape-clé permettant la formation du cycle oxazolidine-2,4-dione.

^{ae}Lors de la décarboxylation de l'ion méthylcarbonate MeOCO_2^- permettant de saturer le réacteur en CO_2 , l'ion méthanolate est libéré dans le milieu. Cet ion peut potentiellement réaliser une transestérification sur l'acétate de l'adduit de PASSERINI.

^{af}Afin de s'assurer de la validité de ce protocole d'extraction, du pivalate de césium a été ajouté au milieu réactionnel en fin de réaction pour jouer le rôle d'étalon interne. Plus de détails dans la partie expérimentale.

^{ag}Le travail sur de petites quantités (0,2 mmol de réactif **79**) conduit à une incertitude assez grande sur les répartitions entre les différents isomères. Une étude à plus grande échelle devrait être menée pour obtenir davantage d'informations sur la sélectivité de la transformation.

Cette conclusion expérimentale, satisfaisante du point de vue de la compréhension du mécanisme, présente une contrepartie assez contraignante pour le développement de la réaction : il n'est pas possible d'introduire un autre atome que l'oxygène en position 1 du cycle.

6.2 Étude de la cascade cyclisation/transfert d'allyle

Comme évoqué dans le mécanisme présenté SCHÉMA III.49, le carbonate **79** subit un transfert d'allyle et une cyclisation, dans un ordre non établi pour l'instant.

Il n'a malheureusement pas été possible d'isoler une molécule ayant la structure de **82**, qui aurait pu confirmer l'ordre dans lequel les deux étapes ont lieu. On peut donc envisager :

- La cyclisation du carbonate **79**, suivie du transfert d'allyle en α de l'amide, position dont l'acidité est exacerbée par la formation de l'oxazolidine-2,4-dione.
- Le transfert d'allyle sur le carbonate **79**, suivi par la cyclisation favorisée par effet THORPE-INGOLD.

L'échec de ces tentatives de synthèse peut avoir pour cause la grande réactivité qu'aurait la molécule **82**. En effet, la position en α de l'amide, déjà acide dans les composés acycliques, serait particulièrement réactive dans **82**.

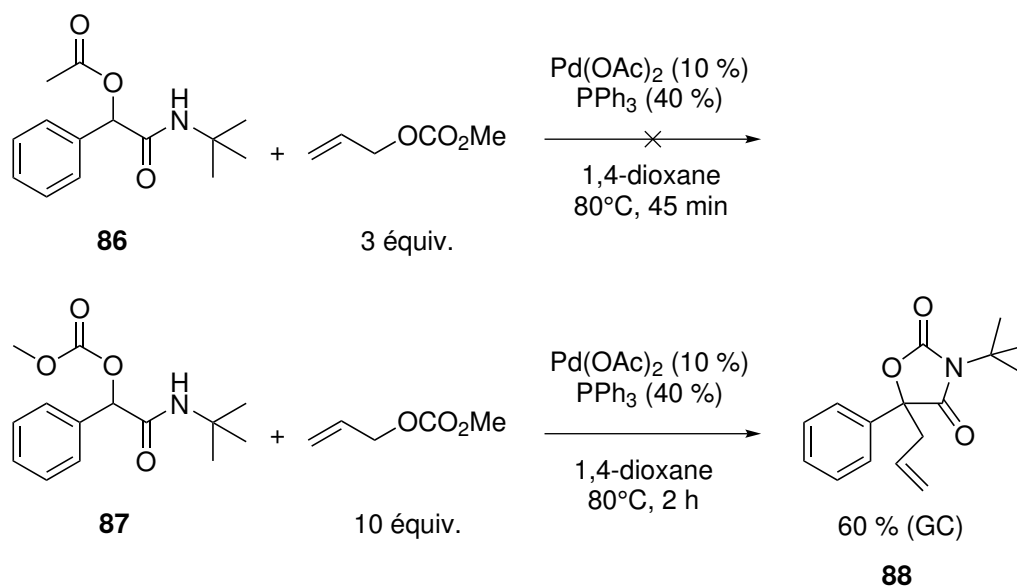
Afin d'obtenir des informations concernant l'ordre des deux étapes, le rôle du palladium a été étudié. Pour ce faire, un adduit de PASSERINI moins réactif vis-à-vis de la substitution allylique a été synthétisé.^{ah} Cet adduit (**86**) a été carbonaté selon la procédure décrite précédemment et le carbonate **87** a été engagé dans les conditions de la réaction de cyclisation (voir SCHÉMA III.53).

Dans les conditions de la réaction de cyclisation, l'adduit de PASSERINI **86** ne réagit pas (la conversion est nulle en analyse GC). À l'inverse, le carbonate dérivé **87** donne le produit cyclisé et allylé **88** avec un bon rendement.

Étant donné que la substitution benzylique pallado-catalysée est plus difficile à réaliser que la substitution allylique, on peut supposer que dans les conditions de la réaction, une telle substitution n'a pas lieu sur l'adduit de PASSERINI **86**. Par conséquent, le carbonate **87** n'est pas formé dans le milieu et la cascade cyclisation/transfert d'allyle n'a pas lieu.

En supposant que les propriétés électroniques des groupes acétate et carbonate sont similaires, il est peu probable que la position benzylique (qui est également en α

^{ah} Les réactions de TSUJI-TROST sur les carbonates et acétates benzyliques n'ont été décrites qu'à partir des années 90, principalement sur des polyaromatiques. Le choix du système catalytique et des conditions de réaction est particulièrement crucial pour ce type de substrats. Voir à ce sujet la revue de LE BRAS et MUZART.⁴³

SCHÉMA III.53 – Réactivité de l'adduit **86** et de sa version carbonatée **87**.

de l'amide) soit d'une acidité très différente dans les molécules **86** et **87**. Par conséquent, on peut raisonnablement supposer que le transfert d'allyle sur la position benzylique ne peut avoir lieu qu'une fois que le cycle oxazolidine-2,4-dione a été formé.

6.3 Cycle catalytique

À partir de l'ensemble des informations mécanistiques obtenues dans les sections précédentes, on peut proposer le cycle catalytique suivant.

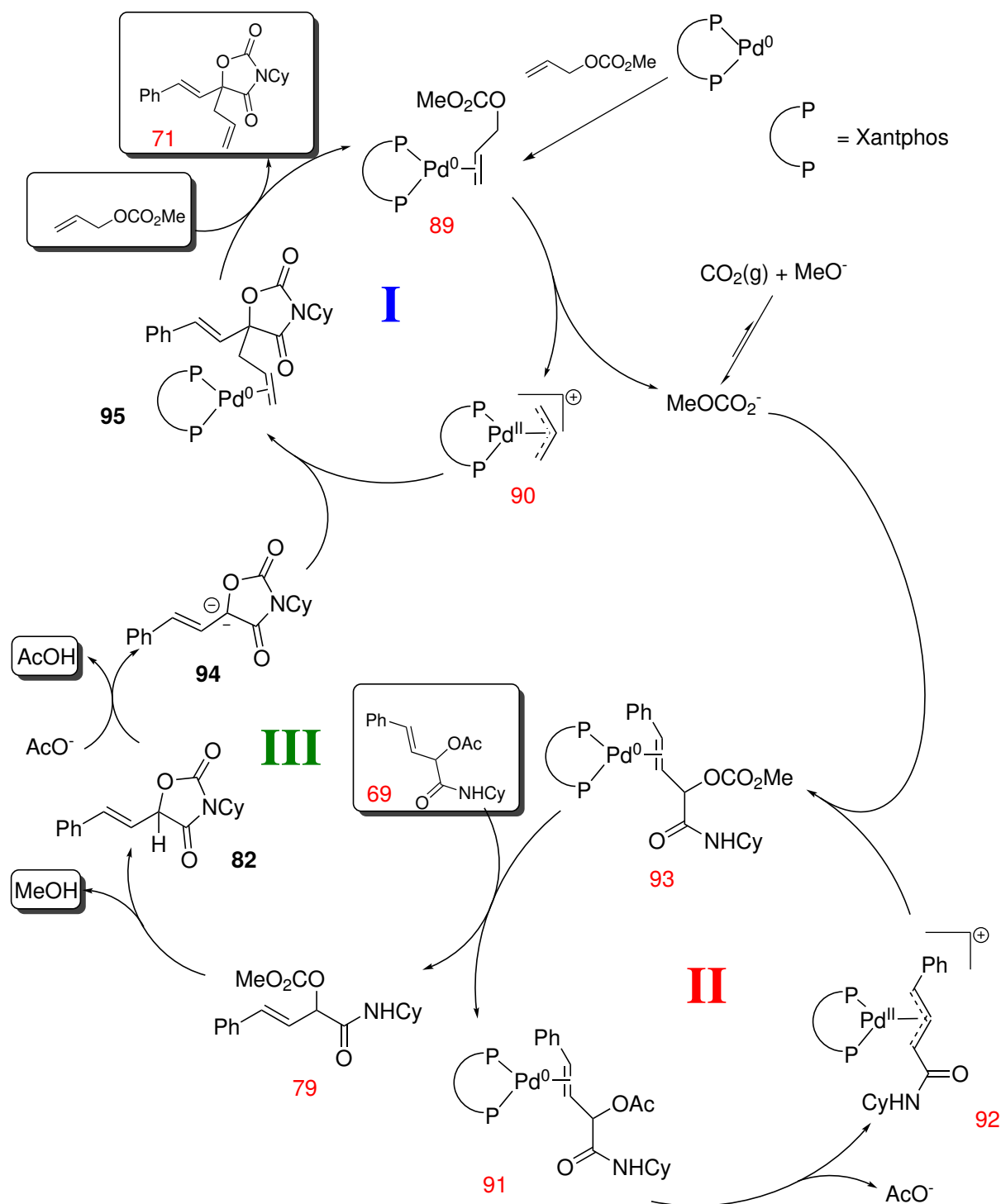


SCHÉMA III.54 – Proposition de cycle catalytique. Les espèces intervenant dans le bilan réactionnel (réactifs et produits) sont encadrées. Les espèces dont le numéro est en rouge ont été caractérisées.

Le mécanisme global de la réaction peut être découpé en 3 séquences :

I Une réaction de substitution nucléophile allylique entre l'allylméthylcarbonate et l'anion cyclique **94**.

II Une réaction de substitution nucléophile allylique entre l'adduit de PASSERINI **69** et l'anion méthylcarbonate MeOCO_2^- .

III Une cyclisation intramoléculaire du carbonate **79**.

Plus en détail, l'entrée dans le cycle se fait probablement par la formation du complexe $\text{Pd}^0(\eta^2-\text{C}_3\text{H}_5\text{OCO}_2\text{Me})(\text{Xantphos})$ **89** à partir d'allylméthylcarbonate et du complexe $\text{Pd}^0(\text{Xantphos})$. La formation du complexe $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3-\text{C}_3\text{H}_5)(\text{Xantphos})^+$ **90** conduit à la libération d'un ion méthylcarbonate MeOCO_2^- dans le milieu.

L'ion MeOCO_2^- est en équilibre avec le CO_2 et l'ion méthanolate MeO^- . Dans les conditions de la réaction, la forte pression partielle en CO_2 dans le réacteur permet de déplacer cet équilibre vers le maintien de l'ion méthylcarbonate MeOCO_2^- en solution.

Dans un deuxième cycle pallado-catalysé, le complexe $(\eta^2\text{-alcène})\text{-Pd}^0$ **91** entre $\text{Pd}^0(\text{Xantphos})$ et l'adduit de PASSERINI **69** réagit pour former le complexe $(\eta^3\text{-allyl})\text{-Pd}^{\text{II}}$ **92** en libérant un ion acétate dans le milieu. Le complexe **92** subit alors une substitution nucléophile par l'ion méthylcarbonate, pour conduire au complexe $(\eta^2\text{-alcène})\text{-Pd}^0$ **93**.

Ce complexe **93** peut libérer le carbonate allylique **79**, qui subit une cyclisation intramoléculaire pour former l'oxazolidine-2,4-dione **82**.

Cette oxazolidine-2,4-dione **82** est déprotonée par un ion acétate (libéré lors de la formation de **92**) pour donner l'anion **94**, particulièrement stable (délocalisation de la charge négative sur le système conjugué et l'amide).

L'anion **94** réalise ensuite une substitution nucléophile allylique sur le complexe $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3-\text{C}_3\text{H}_5)(\text{Xantphos})^+$ **90**. Le complexe $(\eta^2\text{-alcène})\text{-Pd}^0$ **95** est ainsi formé. Un échange de ligands permet alors la libération du produit **71**.

7 Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, le mécanisme d'une voie de synthèse d'oxazolidine-2,4-diones a été étudié. Dans cette transformation, qui met en jeu un adduit de PASSERINI dérivé d'un aldéhyde α,β -insaturé et de l'allylméthylcarbonate en présence d'un catalyseur à base de palladium, les conclusions suivantes ont été apportées :

- La transformation fait intervenir deux substitutions allyliques qui sont compétitives. La plus rapide a lieu sur l'allylméthylcarbonate et conduit à la formation de l'ion méthylcarbonate, qui peut décarboxyler dans le milieu. La deuxième, plus lente, a lieu sur l'adduit de PASSERINI.
- Le mécanisme nécessite la substitution de l'acétate de l'adduit de PASSERINI par un carbonate. Cette substitution se fait selon une réaction de TSUJI-TROST.
- La température de travail ($\geq 80\text{ }^{\circ}\text{C}$) combinée à l'utilisation d'un réacteur scellé permet d'assurer une pression partielle en CO_2 importante, ainsi que le passage d'une partie de l'allylméthylcarbonate dans la phase gaz. La substitution allylique sur l'allylméthylcarbonate est ainsi inhibée en partie, ce qui permet à la substitution allylique sur l'adduit de PASSERINI d'avoir lieu.
- L'utilisation d'une phosphine aromatique peu encombrée permet également de favoriser la substitution allylique conduisant au produit recherché.
- Le dérivé carbonaté de l'adduit de PASSERINI peut aussi jouer le rôle de donneur d'allyle. Des dimères possédant une liaison $\text{C}_\alpha\text{--C}_{\alpha'}$ ou $\text{C}_\alpha\text{--C}_{\gamma'}$ sont alors formés.
- La formation de l'oxazolidine-2,4-dione semble avoir lieu avant la substitution nucléophile allylique finale conduisant au produit de la réaction.
- Un mécanisme complet mettant en jeu deux substitutions allyliques ainsi qu'une cyclisation ionique est proposé (voir SCHÉMA III.54).

À partir des observations réalisées, on peut envisager plusieurs développements pour la réaction étudiée.

Le produit formé possédant un centre stéréogène, on peut s'intéresser à la mise au point d'une synthèse énantiosélective. L'utilisation d'un adduit de PASSERINI chiral pourrait être envisagée (voir SCHÉMA III.21), mais la formation des complexes $(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}^{\text{II}}$ peut conduire à une perte de stéréochimie rapide sur le carbone en α de l'amide. On peut en revanche essayer d'induire une énantiosélectivité à l'aide d'une phosphine chirale, qui interviendrait dans toutes les étapes pallado-catalysées.

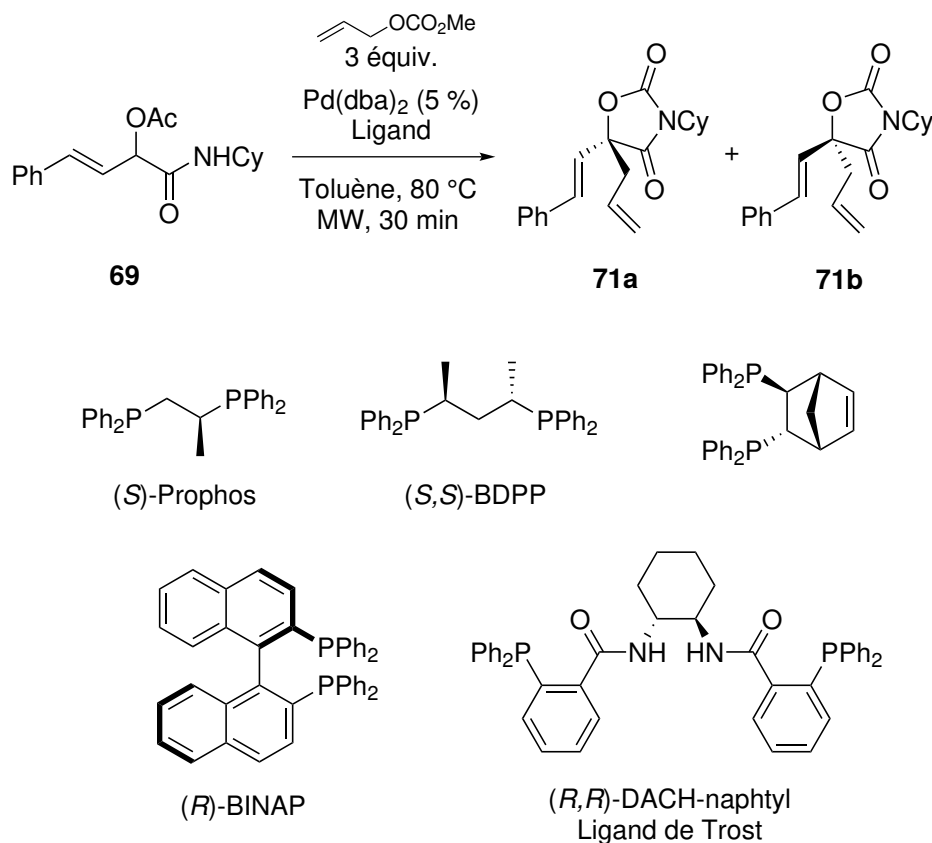


SCHÉMA III.55 – Premières tentatives de synthèse énantiosélective, à l'aide de diphosphines chirales.

Parmi les phosphines présentées SCHÉMA III.55, seule la (S)-Prophos a permis d'obtenir l'oxazolidine-2,4-dione **71** avec un rendement significatif (43 %). Un léger excès énantiomérique de 3 % a été obtenu.^{ai} La difficulté consiste ici à trouver une phosphine qui induise un excès énantiomérique important tout en étant suffisamment efficace pour la réaction (formation de l'oxazolidine-2,4-dione avec un bon rendement).

En utilisant des carbonates allyliques substitués, tels que le cinnamylméthylcarbonate, il devrait être possible de former des structures allyliques plus fonctionnalisées (voir SCHÉMA III.56).

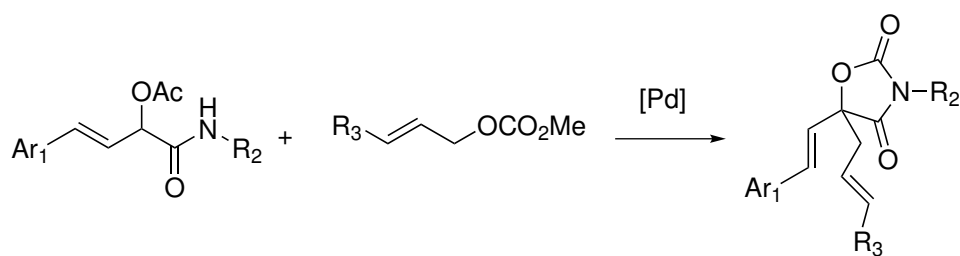


SCHÉMA III.56 – Utilisation de carbonates allyliques fonctionnalisés.

^{ai}Excès énantiomérique déterminé par HPLC chirale.

L'enchaînement de la réaction de PASSERINI avec cette cyclisation pallado-catalysée permettrait alors d'obtenir des oxazolidine-2,4-diones ayant 3 degrés de variabilité. La réactivité de carbonates plus encombrés devrait alors être étudiée afin d'optimiser les conditions.

Un dernier développement de la réaction pourrait être l'utilisation d'une métathèse (éventuellement cyclisante) en fin de réaction. En effet, l'introduction d'un motif allylique non substitué permet *a priori* de réaliser de telles métathèses (voir SCHÉMA III.57).

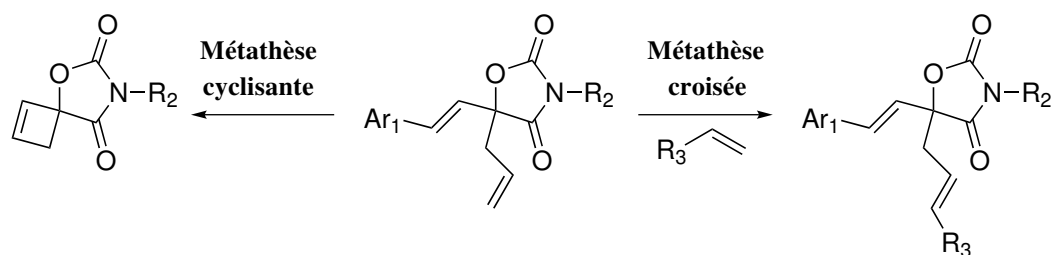


SCHÉMA III.57 – Métathèses envisageables sur l'oxazolidine-2,4-dione formée.

Ici aussi, l'utilisation d'une métathèse croisée pourrait permettre d'introduire une nouvelle variabilité sur l'oxazolidine-2,4-dione. Dans le cas d'une métathèse cyclisante, on obtiendrait un composé *spiro* avec un motif cyclobutène.

Références

- (1) ELMAMOUNI, E. Nouvelles applications de la réaction de Passerini dans des réactions de type Friedel-Crafts et Tsuji-Trost., Ecole Polytechnique Paris-Saclay, 2017 (cf. p. 127, 152, 157).
- (2) (a) TROST, B. M.; VAN VRANKEN, D. L. *Chemical Reviews* **1996**, 96, 395–422, DOI : 10.1021/cr9409804; (b) TROST, B. M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 5708–5733, DOI : 10.1016/j.tet.2015.06.044; (c) BUTT, N. A.; ZHANG, W. *Chemical Society Reviews* **2015**, 44, 7929–7967, DOI : 10.1039/C5CS00144G, cf. p. 128.
- (3) TSUJI, J.; TAKAHASHI, H.; MORIKAWA, M. *Tetrahedron Letters* **1965**, 6, 4387–4388, DOI : 10.1016/S0040-4039(00)71674-1 (cf. p. 128).
- (4) TROST, B. M.; FULLERTON, T. J. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, 95, 292–294, DOI : 10.1021/ja00782a080 (cf. p. 128, 129).
- (5) TSUJI, J.; KIJU, J.; IMAMURA, S.; MORIKAWA, M. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, 86, 4350–4353, DOI : 10.1021/ja01074a023 (cf. p. 129).
- (6) ATKINS, K.; WALKER, W.; MANYIK, R. *Tetrahedron Letters* **1970**, 11, 3821–3824, DOI : 10.1016/S0040-4039(01)98599-5 (cf. p. 129, 130).
- (7) (a) TSUJI, J.; SHIMIZU, I.; MINAMI, I.; OHASHI, Y. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 4809–4812, DOI : 10.1016/S0040-4039(00)85719-6; (b) TSUJI, J.; SHIMIZU, I.; MINAMI, I.; OHASHI, Y.; SUGIURA, T.; TAKAHASHI, K. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50, 1523–1529, DOI : 10.1021/jo00209a032, cf. p. 130, 131.
- (8) GUIBE, F.; M'LEUX, Y. *Tetrahedron Letters* **1981**, 22, 3591–3594, DOI : 10.1016/S0040-4039(01)81967-5 (cf. p. 131).
- (9) (a) MORENO-MAÑAS, M.; RIBAS, J. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 3109–3112, DOI : 10.1016/S0040-4039(00)99415-2; (b) PRAT, M.; RIBAS, J.; MORENO-MAÑAS, M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1695–1706, DOI : 10.1016/S0040-4020(01)88728-7, cf. p. 133.
- (10) POLI, G.; SCOLASTICO, C. *Chemtracts - Organic Chemistry* **1999**, 12, 822–836 (cf. p. 133).
- (11) (a) TROST, B. M.; WEBER, L. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97, 1611–1612, DOI : 10.1021/ja00839a075; (b) TROST, B. M.; VERHOEVEN, T. R. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100, 3435–3443, DOI : 10.1021/ja00479a027; (c) TROST, B. M.; WEBER, L.; STREGE, P. E.; FULLERTON, T. J.; DIETSCH, T. J. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100, 3416–3426, DOI : 10.1021/ja00479a025, cf. p. 133.
- (12) (a) TROST, B. M.; VERHOEVEN, T. B.; FORTUNAK, J. M.; McELVAIN, S. M. *Tetrahedron Letters* **1979**, 20, 2301–2304, DOI : 10.1016/S0040-4039(01)93957-7; (b) TROST, B. M.; VERHOEVEN, T. R. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 4730–4743, DOI : 10.1021/ja00534a029; (c) BÄCKVALL, J. E.; NORDBERG, R. E. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, 103, 4959–4960, DOI : 10.1021/ja00406a057; (d) BÄCKVALL, J.-E.; NORDBERG, R. E.; VAGBERG, J. *Tetrahedron Letters* **1983**, 24, 411–412, DOI : 10.1016/S0040-4039(00)81422-7; (e) HAYASHI, T.; HAGIHARA, T.; KONISHI, M.; KUMADA, M. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105, 7767–7768, DOI : 10.1021/ja00364a062; (f) POLI, G.; SCOLASTICO, C. *Chemtracts - Organic Chemistry* **1999**, 12, 837–845, cf. p. 133, 134.
- (13) GRANBERG, K. L.; BÄCKVALL, J.-E. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114, 6858–6863, DOI : 10.1021/ja00043a034 (cf. p. 134, 135).
- (14) MORENO-MAÑAS, M.; MORRAL, L.; PLEIXATS, R. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, 6160–6166, DOI : 10.1021/jo980209j (cf. p. 134, 137, 138).

- (15) (a) AMATORE, C.; ANNY, J.; GILBERT, M.; LOÏC, M. *Chemistry – A European Journal* **1999**, 5, 466–473, DOI : 10.1002/(SICI)1521-3765(19990201)5:2<466::AID-CHEM466>3.0.CO;2-E; (b) AMATORE, C.; GAMEZ, S.; JUTAND, A.; MEYER, G.; MORENO-MANAS, M.; MORRAL, L.; PLEIXATS, R. *Chemistry – A European Journal* **2000**, 6, 3372–3376; (c) AMATORE, C.; BUCAILLE, A.; FUXA, A.; JUTAND, A.; MEYER, G.; NDEDI NTEPE, A. *Chemistry – A European Journal* **2001**, 7, 2134–2142, DOI : 10.1002/1521-3765(20010518)7:10<2134::AID-CHEM2134>3.0.CO;2-9; (d) AMATORE, C.; GAMEZ, S.; JUTAND, A.; MEYER, G.; MOTTIER, L. *Electrochimica Acta* **2001**, 46, 3237–3244, DOI : 10.1016/S0013-4686(01)00615-6; (e) AGENET, N.; AMATORE, C.; GAMEZ, S.; GÉRARDIN, H.; JUTAND, A.; MEYER, G.; ORTHWEIN, C. *Arkivoc* **2002**, 2002, 92, DOI : 10.3998/ark.5550190.0003.511, cf. p. 134–138.
- (16) (a) PASSERINI, M.; SIMONE, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181–188; (b) PASSERINI, M.; SIMONE, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126–129, cf. p. 139.
- (17) BANFI, L.; RIVA, R. *Organic Reactions* **2005**, 65, 1–140, DOI : 10.1002/0471264180.or065.01 (cf. p. 139).
- (18) (a) HERTLER, W.; COREY, E. *The Journal of Organic Chemistry* **1958**, 23, 1221–1222, DOI : 10.1021/jo01102a612; (b) UGI, I.; MEYER, R. *Angewandte Chemie* **1958**, 70, 702–703, DOI : 10.1002/ange.19580702213; (c) UGI, I.; MEYER, R. *Chemische Berichte* **1960**, 93, 239–248, DOI : 10.1002/cber.19600930136; (d) UGI, I.; FETZER, U.; EHOLZER, U.; KNUPFER, H.; OFFERMANN, K. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1965**, 4, 472–484, DOI : 10.1002/anie.196504721; (e) SKORNA, G.; UGI, I. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1977**, 16, 259–260, DOI : 10.1002/anie.197702591, cf. p. 139.
- (19) HOFMANN, A. W. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1867**, 144, 114–120, DOI : 10.1002/jlac.18671440116 (cf. p. 139).
- (20) NEF, J. U. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1897**, 298, 202–374, DOI : 10.1002/jlac.18972980210 (cf. p. 139).
- (21) WEBER, W. P.; GOKEL, G. W.; UGI, I. K. *Angewandte Chemie* **1972**, 84, 587–587, DOI : 10.1002/ange.19720841211 (cf. p. 139).
- (22) (a) UGI, I.; MEYER, R.; FETZER, U.; STEINBRÜCKNER, C. *Angewandte Chemie* **1959**, 71, 386, DOI : 10.1002/ange.19590711110; (b) UGI, I.; STEINBRÜCKNER, C. *Angewandte Chemie* **1960**, 72, 267–268, DOI : 10.1002/ange.19600720709, cf. p. 139.
- (23) *Isocyanide Chemistry*; NENAJDENKO, V. G., éd.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA : Weinheim, Germany, 2012, DOI : 10.1002/9783527652532.fmatter (cf. p. 139).
- (24) *Multicomponent Reactions*; ZHU, J., BIENAYMÉ, H., éd.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA : Weinheim, FRG, 2005, DOI : 10.1002/3527605118.fmatter (cf. p. 139).
- (25) DÖMLING, A.; UGI, I. *Angewandte Chemie* **2000**, 39, 3168–3210, DOI : 10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U (cf. p. 139).
- (26) MARQUARDING, D.; GOKEL, G.; HOFFMANN, P.; UGI, I. in *Organic Chemistry*, UGI, I., éd.; Elsevier : 1971; t. 20, p. 133–143, DOI : 10.1016/B978-0-12-706150-4.50012-5 (cf. p. 141).
- (27) MAEDA, S.; KOMAGAWA, S.; UCHIYAMA, M.; MOROKUMA, K. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, 50, 644–649, DOI : 10.1002/anie.201005336 (cf. p. 141).
- (28) CHÉRON, N.; RAMOZZI, R.; EL KAÏM, L.; GRIMAUD, L.; FLEURAT-LESSARD, P. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77, 1361–1366, DOI : 10.1021/jo2021554 (cf. p. 141).
- (29) EL KAÏM, L.; GRIMAUD, L.; OBLE, J. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44, 7961–7964, DOI : 10.1002/anie.200502636 (cf. p. 142).

- (30) (a) EL KAÏM, L.; GIZOLME, M.; GRIMAUD, L. *Organic Letters* **2006**, 8, 5021–5023, DOI : 10.1021/o10617502; (b) MARTINAND-LURIN, E.; DOS SANTOS, A.; EL KAÏM, L.; GRIMAUD, L.; RETAILLEAU, P. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2214–2217, DOI : 10.1039/C3CC49022J, cf. p. 142.
- (31) EL KAÏM, L.; GIZOLME, M.; GRIMAUD, L.; OBLE, J. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 4169–4180, DOI : 10.1021/jo070202e (cf. p. 142).
- (32) SCHIESS, M.; SEEBACH, D. *Helvetica Chimica Acta* **1983**, 66, 1618–1623, DOI : 10.1002/hlca.19830660531 (cf. p. 142).
- (33) WANG, S.-X.; WANG, M.-X.; WANG, D.-X.; ZHU, J. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47, 388–391, DOI : 10.1002/anie.200704315 (cf. p. 142, 143).
- (34) OAKSMITH, J. M.; PETERS, U.; GANEM, B. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 13606–13607, DOI : 10.1021/ja0450152 (cf. p. 144).
- (35) MARTINAND-LURIN, E.; EL KAÏM, L.; GRIMAUD, L. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 5144–5146, DOI : 10.1016/j.tetlet.2014.07.088 (cf. p. 144).
- (36) DOS SANTOS, A.; EL KAÏM, L. *Synlett* **2014**, 25, 1901–1903, DOI : 10.1055/s-0033-1340187 (cf. p. 145).
- (37) SPALLAROSSA, M.; BANFI, L.; BASSO, A.; MONI, L.; RIVA, R. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2016**, 358, 2940–2948, DOI : 10.1002/adsc.201600638 (cf. p. 145, 146).
- (38) CORDIER, M.; DOS SANTOS, A.; EL KAÏM, L.; NARBONI, N. *Chemical Communications* **2015**, 51, 6411–6414, DOI : 10.1039/C5CC00584A (cf. p. 146, 147, 166).
- (39) EL MAMOUNI, E. H.; CATTOEN, M.; CORDIER, M.; COSSY, J.; ARSENIYADIS, S.; ILITKI, H.; EL KAÏM, L. *Chemical Communications* **2016**, 52, 14490–14493, DOI : 10.1039/C6CC08171A (cf. p. 146, 147, 166).
- (40) NARBONI, N.; EL KAÏM, L. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, 2017, 4242–4246, DOI : 10.1002/ejoc.201700653 (cf. p. 146–148, 166).
- (41) ABDESSALEM, A. B.; ABDERRAHIM, R.; EL KAÏM, L. *Synlett* **2015**, 26, 2537–2540, DOI : 10.1055/s-0035-1560632 (cf. p. 150, 172).
- (42) (a) GRUSHIN, V. V.; ALPER, H. *Organometallics* **1993**, 12, 1890–1901, DOI : 10.1021/om00029a052; (b) AMATORE, C.; EL KAÏM, L.; GRIMAUD, L.; JUTAND, A.; MEIGNIÉ, A.; ROMANOV, G. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 2014, 4709–4713, DOI : 10.1002/ejoc.201402519, cf. p. 160.
- (43) LE BRAS, J.; MUZART, J. *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, 2016, 2565–2593, DOI : 10.1002/ejoc.201600094 (cf. p. 178).

Conclusion générale

Dans cette thèse, deux études mécanistiques de réactions impliquant des complexes organométalliques de palladium ont été réalisées. La compréhension des phénomènes mis en œuvre à l'échelle microscopique a permis de rationaliser des résultats à l'échelle macroscopique.

La première étude a eu pour objet l'addition oxydante de complexes de palladium possédant des ligands azotés sur des iodoarènes. Cette étude a mis en lumière l'existence d'une cinétique d'ordre 2 en palladium, interprétée par l'implication de deux complexes de palladium dans le mécanisme réactionnel.

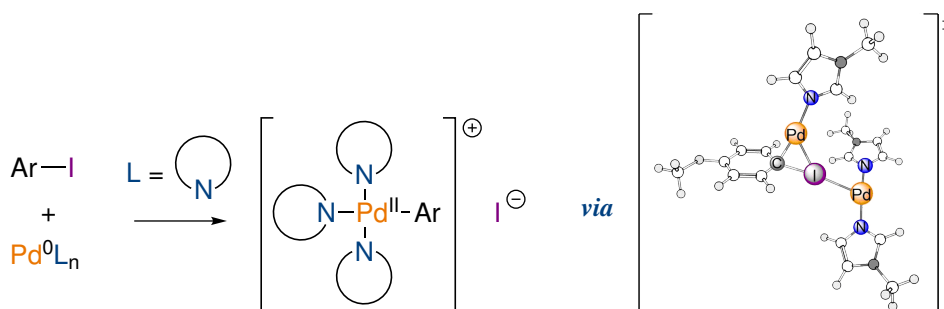


SCHÉMA III.58 – Étude de l'addition oxydante sur les iodoarènes de complexes de palladium(0) possédant des ligands azotés – Mise en évidence d'un mécanisme impliquant deux centres métalliques.

La loi cinétique d'ordre 2 en palladium est valable pour les iodoarènes enrichis ou faiblement appauvris en électrons, pour une large gamme de ligands azotés (imidazoles, pyridine, amines primaires et secondaires) et dans des solvants variés. Dans des conditions similaires, les bromoarènes et les iodoarènes appauvris suivent une loi de vitesse plus classique d'ordre 1 en palladium.

Afin de comprendre les phénomènes microscopiques pouvant expliquer cette observation expérimentale inédite, une étude par DFT a été réalisée. Un chemin réactionnel complet faisant intervenir un état de transition à deux centres métalliques (voir SCHÉMA III.58) a été déterminé.

La combinaison de l'expérience et de la théorie a ainsi permis de mettre en évidence et rationaliser l'existence d'une pseudo-liaison halogène dans l'addition oxydante du palladium sur des iodoarènes enrichis, en présence de ligands azotés.

Dans la deuxième étude, le mécanisme de formation d'oxazolidine-2,4-diones à partir d'allylméthylcarbonate et d'adduits de PASSERINI issus d'aldéhydes aromatiques α,β -insaturés en présence de complexes de palladium a été étudié.

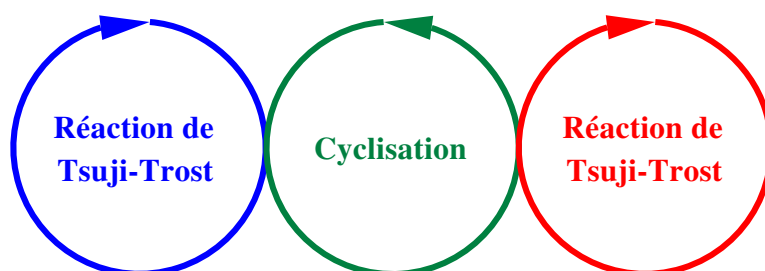
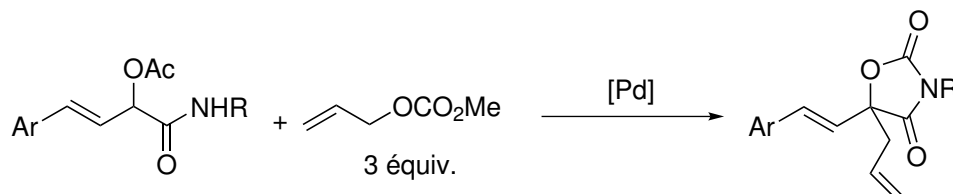


SCHÉMA III.59 – Synthèse d'oxazolidine-2,4-diones par double réaction de TSUJI-TROST et cyclisation à partir d'adduits de PASSERINI et d'allylméthylcarbonate.

La caractérisation de la réactivité des deux fonctions allyliques a été réalisée, ce qui a permis de mieux comprendre le rôle de l'allylméthylcarbonate et la nécessité de travailler en système fermé pour cette transformation.

L'étude du mécanisme a été poursuivie par une analyse de la réactivité d'intermédiaires de la réaction, notamment le carbonate dérivé de l'adduit de PASSERINI. Il a été montré que cette espèce se formait par une réaction de TSUJI-TROST et qu'elle était un intermédiaire-clé pour la formation du cycle oxazolidine-2,4-dione. Il a également été montré que la saponification de l'adduit de PASSERINI constituait une réaction parasite.

Des prolongements de cette réaction à travers une synthèse énantiosélective, l'utilisation de carbonates allyliques fonctionnalisés ou une métathèse sont envisageables.

À travers ces deux études, deux niveaux de descriptions mécanistiques ont été abordés. La première étude a conduit à la description d'une pseudo-liaison halogène dans une étape classique des réactions pallado-catalysées par une combinaison expérience/calcul, illustrant l'intérêt de l'étude mécanistique pour la compréhension de phénomènes fondamentaux. La deuxième étude s'est focalisée sur la description du mécanisme réactionnel complet d'une transformation de post-condensation d'adduits de PASSERINI, la contribution de l'étude mécanistique à la chimie de synthèse permettant alors d'éclairer les choix à réaliser lors du développement de nouvelles réactions.

Partie expérimentale

General considerations

Conductivity

Conductivity was recorded using a Radiometer Analytical CDM 210 conductometer linked to a computer via a RS232 connection.

A two-pole cell especially designed for measurements in organic media was employed (Hach, CDC 267-9). It consists of two parallel platinum plates of apparent surface 1 cm^2 , separated by a distance of approximately 1 mm.

An especially designed software (RS232 module for Regressi, available at the web address <http://jean-michel.millet.pagesperso-orange.fr/regressi.html>, ©EVARISTE Jean-Michel Millet) was used for the collection of kinetic data.

In chapter II, measurements were run under a very gentle stream of argon in a thermostated, double wall custom-made vessel in which cooling fluid was circulated by employing a Huber Unichiller cooling system. The temperature in the cell was checked with a classical alcohol thermometer.

UV-visible measurements

UV-visible spectra and kinetics were recorded using a Secomam Prim Advanced spectrometer linked to a computer via a RS232 connection.

In situ measurements were performed using an immersion probe (quartz cell linked to an optic fiber) of 1 mm optical path length (HELLMA, 661.202.QX).

Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

^1H (300 MHz), ^{13}C (75.5 MHz) and ^{31}P (121 MHz) NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III spectrometer. ^{13}C and ^{31}P NMR spectra were obtained with complete proton decoupling.

^1H and ^{13}C chemical shifts (δ) are given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) using the ^1H (residual) and ^{13}C chemical shifts of the solvent as secondary standard.

NMR data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, ddt = doublet of doublets of triplets, . . .), coupling constant (in Hz), integration, attribution.

^{31}P NMR was performed in natural isotopic DMF (*i.e.* non-deuterated DMF). The lock was performed with a co-axial inset filled with d^6 -DMSO and introduced in the NMR tube.

GC analysis

GC analyses were performed on a Varian 3900 instrument with H_2 as a carrier gas

and a FID detector. An apolar Varian VF-1ms (15 m x 0.25 mm internal diameter) capillary column was used.

Three methods were used :

1. Injector: $T_{\text{inj}} = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$; oven: ramp at $15\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ from $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $230\text{ }^{\circ}\text{C}$ then holding at $230\text{ }^{\circ}\text{C}$; detector: $T_{\text{det}} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$; H_2 flow: 1.0 mL min^{-1} .
2. Injector: $T_{\text{inj}} = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$; oven: isothermal at $230\text{ }^{\circ}\text{C}$; detector: $T_{\text{det}} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$; H_2 flow: 1.0 mL min^{-1} . This method has been used for the optimization of the reaction conditions.
3. Injector: $T_{\text{inj}} = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$; oven: isothermal at $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 min then ramp from 40 to $230\text{ }^{\circ}\text{C}$ at $15\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$; detector: $T_{\text{det}} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$; H_2 flow: 1.0 mL min^{-1} . This method has been used for the characterization of volatile products.

Chiral HPLC analysis

Chiral HPLC analysis was performed on a Agilent Technologies 1260 infinity apparatus, equipped with a Daicel chiralcel OD-H column (tris(3,5-dimethoxyphenylcarbamate)cellulose grafted on silica, length: 15 cm, $\varnothing = 4,6\text{ mm}$, particle diameter: $5\mu\text{m}$).

The eluent was a 99.1/0.9 mixture of heptane and isopropanol, used at a flow rate of 1.0 mL min^{-1} . Several volumes of the analyzes sample were used (from 4 to $20\text{ }\mu\text{L}$) with no change on the ratio of the peak areas.

HRMS analysis

HRMS Spectra were recorded on a JEOL JMS-GC Mate II apparatus, with electronic ionization as introduction method.

Cyclic voltammetry experiments

Cyclic voltammetry was performed with a Metrohm Autolab PGSTAT100N potentiostat connected to a Nova software interface. Cyclic Voltammetry (CV) was performed in a three-electrode cell connected to a Schlenk line under argon, at room temperature. The working electrode was a gold disk ($\varnothing = 1\text{ mm}$) electrode, the counter electrode a platinum wire of ca. 0.2 cm^2 apparent area. The reference was a saturated calomel electrode (SCE) separated from the solution by a bridge filled with 3 mL of electrolyte solution (containing $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ 0.3 M in DMF).

Ohmic drop was estimated around $1200\text{ }\Omega$ by the mean of the internal procedure of Nova. Ohmic drop compensation was used during the cyclic voltammetry experiments.

All the potentials are presented with respect to the saturated calomel electrode ($E_{\text{SCE}} = +0.244\text{ V/SHE}$ at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

TLC and column chromatographies

Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) analysis using silica gel plates (60 F254). Compounds were revealed either by UV irradiation or with a basic KMnO_4 stain.

Purifications by column chromatography were performed on silica gel 60 (230-400 mesh, 40-63 μm).

Chemicals

Acetone was dried for a few hours over molecular sieves 4 Å, distilled under argon through a Vigreux-type column and stored under argon. The absence of decomposition product was confirmed by GC analysis.

1,4-dioxane was filtered through neutral alumina, distilled under argon over metallic sodium, and stored over molecular sieves 4 Å.

Anhydrous *N,N*-dimethylformamide (Sigma-Aldrich) was used as received.

Dichloromethane (Sigma Aldrich, stabilized with amylene) was stored over molecular sieves 4 Å.

trans-Cinnamaldehyde was distilled under vacuum prior to use in order to remove *trans*-cinnamic acid.

Except from $\text{Pd}(\text{dba})_2$, all other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received without further purification.

Computational details

All DFT calculations were performed with the Gaussian 09 program (Revision E.01).^a

The structures of all minima and transition states were fully optimized using the M06 functional without any symmetry constraints.^b

The following basis sets were employed: 6-31+G* for N; 6-31G* for H, C, and O; 6-311+G* for Cl, a triple-zeta quality correlation-consistent polarized basis set augmented with diffuse functions (aug-cc-pVTZ-PP) designed for the small-core relativistic Stuttgart–Dresden pseudo-potential (ECP10MDF) for Br;^c and a basis set of the same quality as the latter (aug-cc-pVTZ-PP)^d in conjunction with the Stuttgart–Dresden pseudo-potential (ECP28MDF) for Pd and I.^e

To simulate experimental conditions, bulk solvent effects were accounted for by using an implicit solvation model (IEFPCM), as implemented in Gaussian.^f The default spheres radii, static and optical dielectric constants for acetone were used.

All stationary points were characterized as minima or first-order transition states by analytical frequency calculations. IRC calculations were used to confirm that transition states linked the proper minima.

Computed harmonic frequencies (without any scaling factor) were used to calculate the thermal contributions to the thermodynamic functions under standard conditions with the usual approximations.

^aFrisch, M. et al. Gaussian 09., version Revision E.01, 2009.

^bZhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120*, 215–241, DOI: 10.1007/s00214-007-0310-x.

^cPeterson, K. A. et al. *The Journal of Chemical Physics* **2003**, *119*, 11113–11123, DOI: 10.1063/1.1622924.

^dPeterson, K. A. et al. *The Journal of Physical Chemistry A* **2006**, *110*, 13877–13883, DOI: 10.1021/jp0658871.

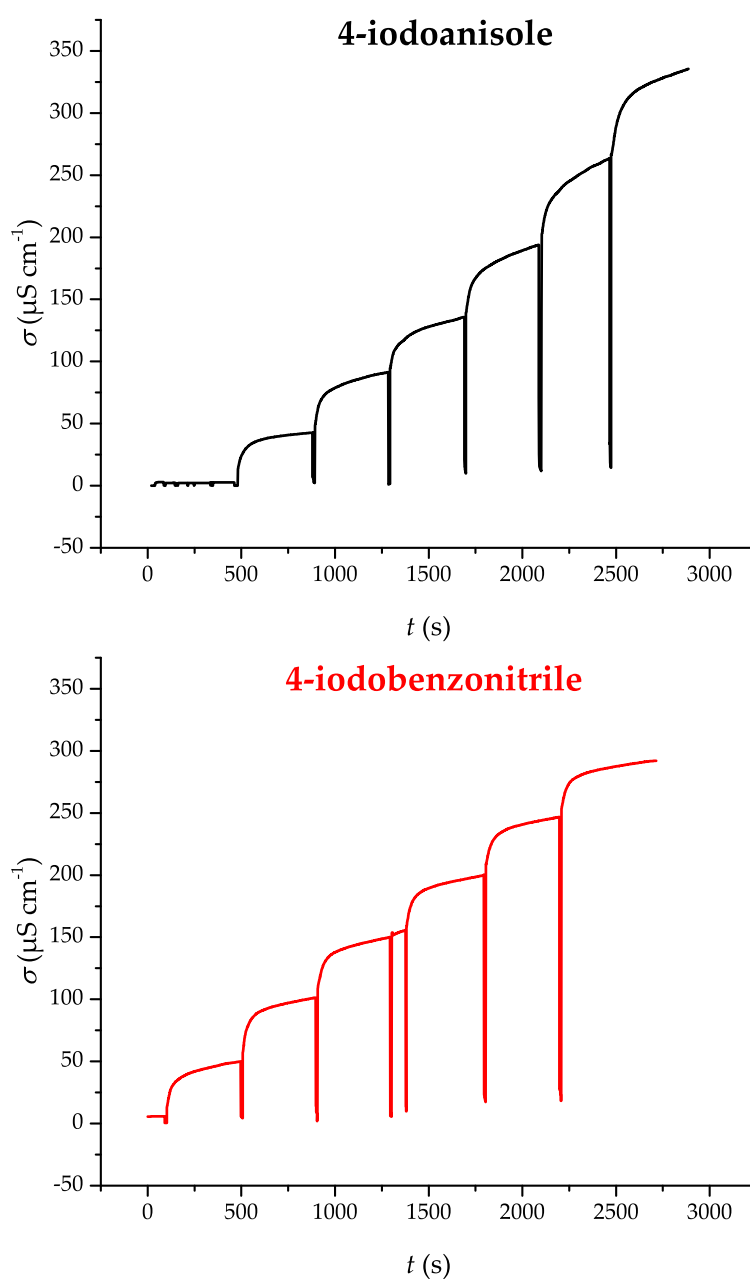
^ePeterson, K. A. et al. *The Journal of Chemical Physics* **2007**, *126*, 124101, DOI: 10.1063/1.2647019.

^fTomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 2999–3094, DOI: 10.1021/cr9904009, Cossi, M. et al. *The Journal of Chemical Physics* **2002**, *117*, 43–54, DOI: 10.1063/1.1480445.

Kinetic data

Linearity of the conductivity with respect to $\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{mim})_3^+$ concentration

To overcome any doubt on the adequacy of conductivity measurement for the study of the kinetics of our reaction (e.g. any possible non-linearity that may distort the kinetic curves), a control experiment was performed. To a solution containing excess mim (40 equiv.) and excess aryl iodide (20 equiv.) in acetone at room temperature, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ was added in known increments (≈ 0.2 equiv.) and the plateau conductivity (minus the residual conductivity of the solvent) was plotted against the total concentration present in solution (see 2.2.4).

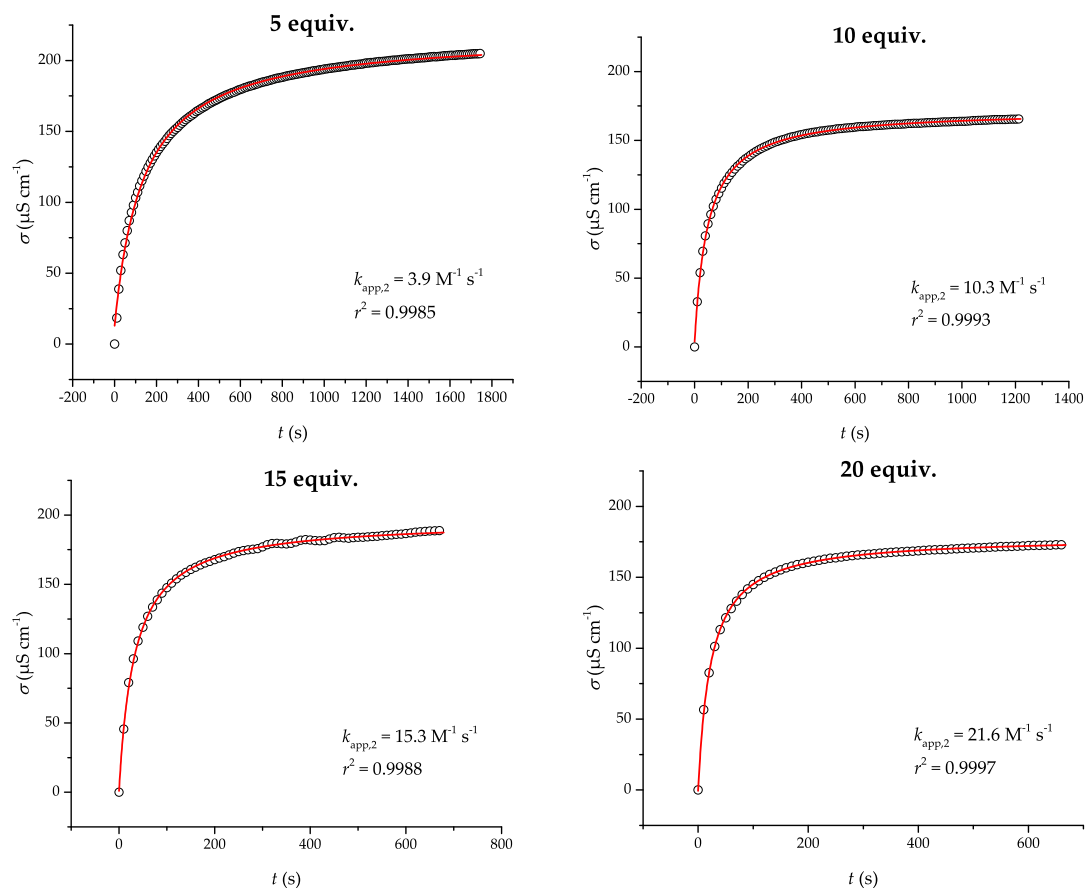


Top: Conductivity curve obtained for 4-iodoanisole. Bottom: Conductivity curve obtained for 4-iodobenzonitrile.

Satisfactory straight lines were obtained for 4-iodobenzonitrile and 4-iodoanisole (see FIGURE II.9 of the main text), confirming thus the validity of our initial assumption on the proportionality of the signal to the concentration of the product of the reaction. The linear dynamic range of the technique covers the concentrations we usually employ for our kinetic experiments.

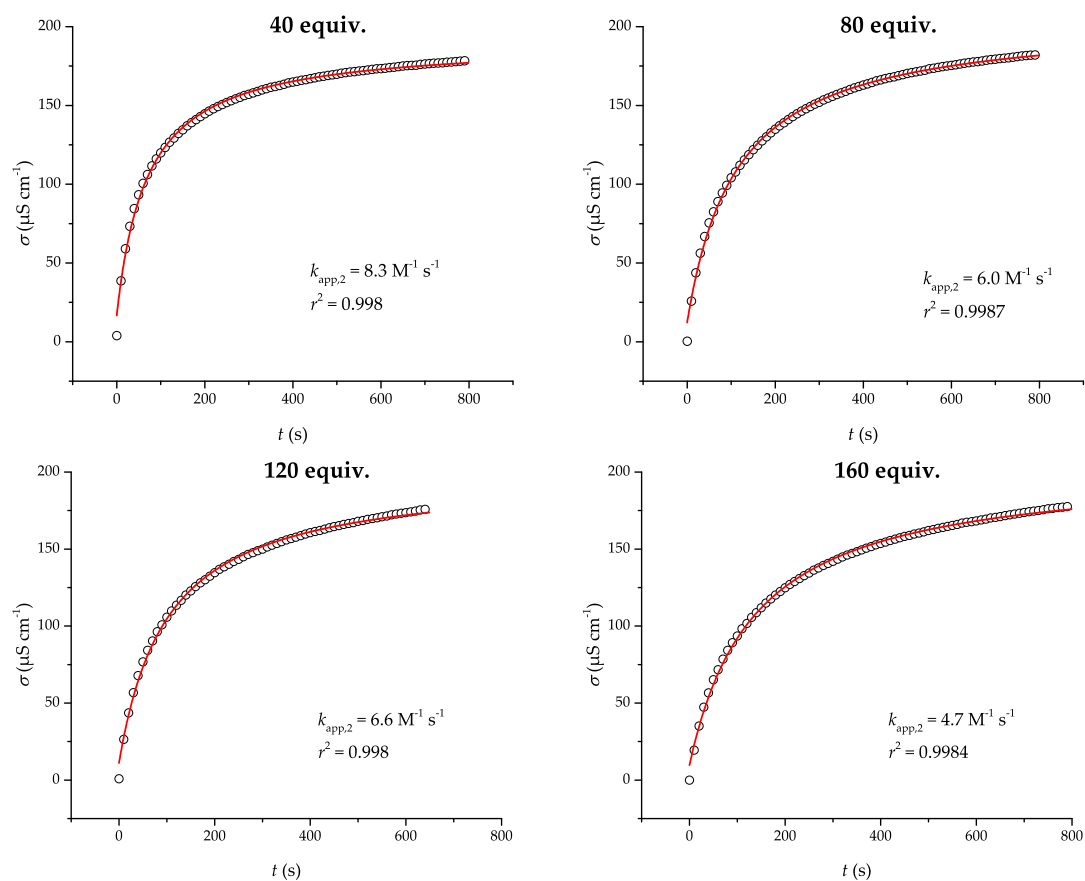
Determination of the order in 4-iodoanisole

The reaction of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.0 mM in acetone) in the presence of excess mim (40 equiv.) with increasing amounts of 4-iodoanisole (5 – 20 equiv.) was performed at -5 °C and the second-order apparent rate constants were obtained by the nonlinear fitting procedure.



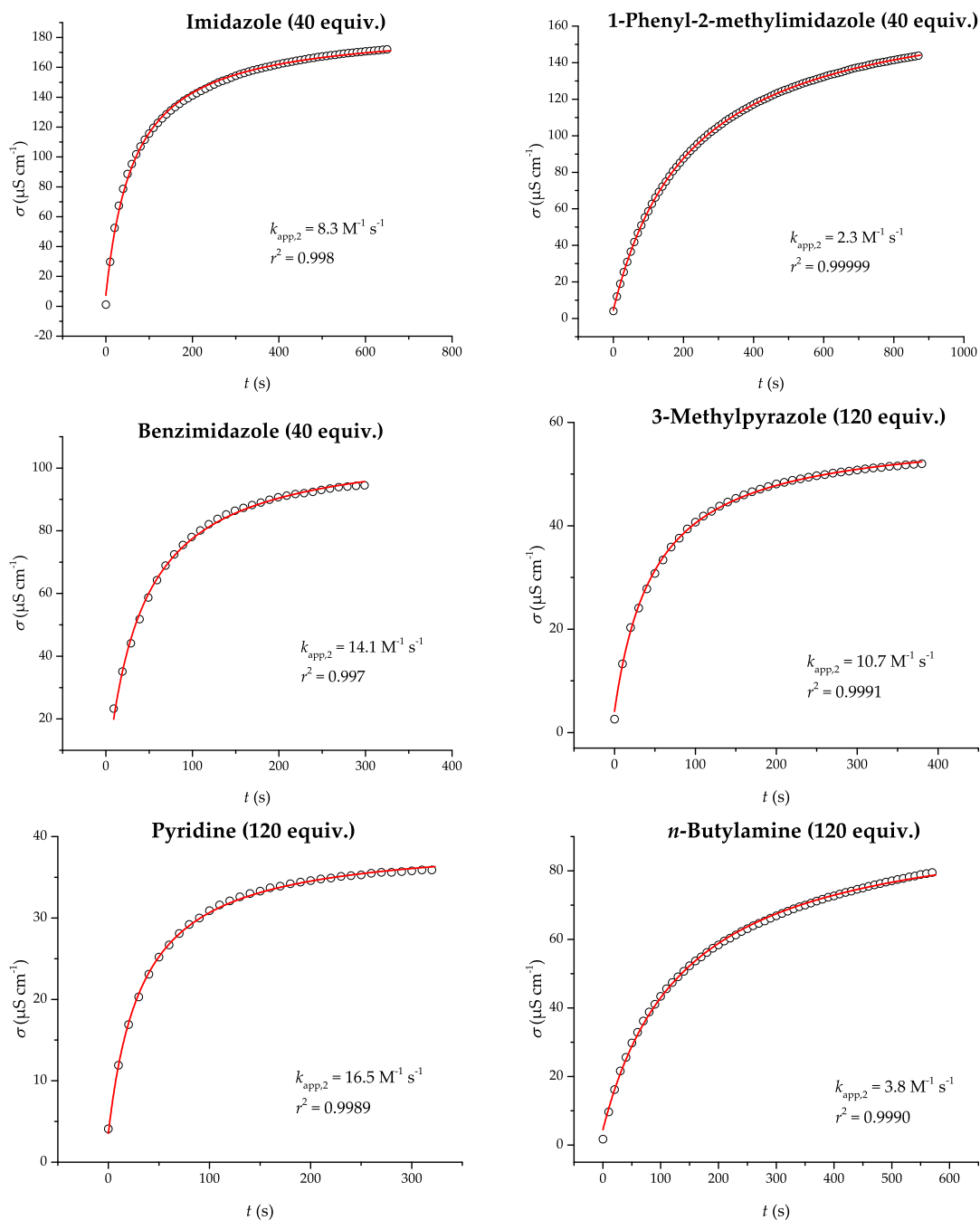
Determination of the order in mim

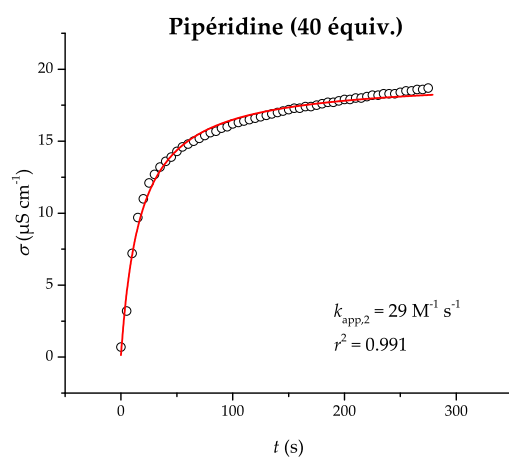
The reaction of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.0 mM in acetone) in the presence of various amounts of mim with excess of 4-iodoanisole (10 equiv.) was performed at $-5\text{ }^\circ\text{C}$ and the second-order apparent rate constants were obtained by the nonlinear fitting procedure.



Effect of the nature of the ligand

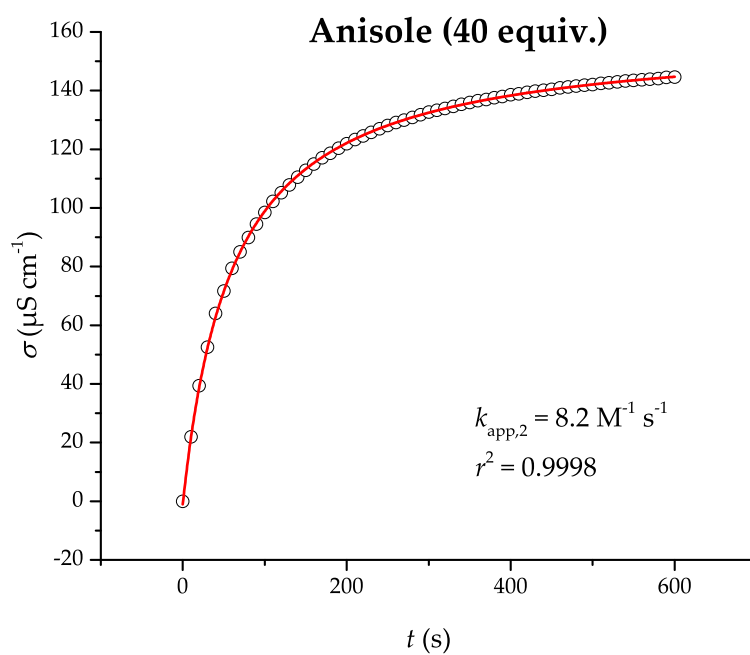
The reaction of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.0 mM in acetone) in the presence of excess of ligand (40 - 120 equiv.) and 4-iodoanisole (10 equiv.) was performed at -5 °C and the second-order apparent rate constants were obtained by the nonlinear fitting procedure.





Effect of anisole

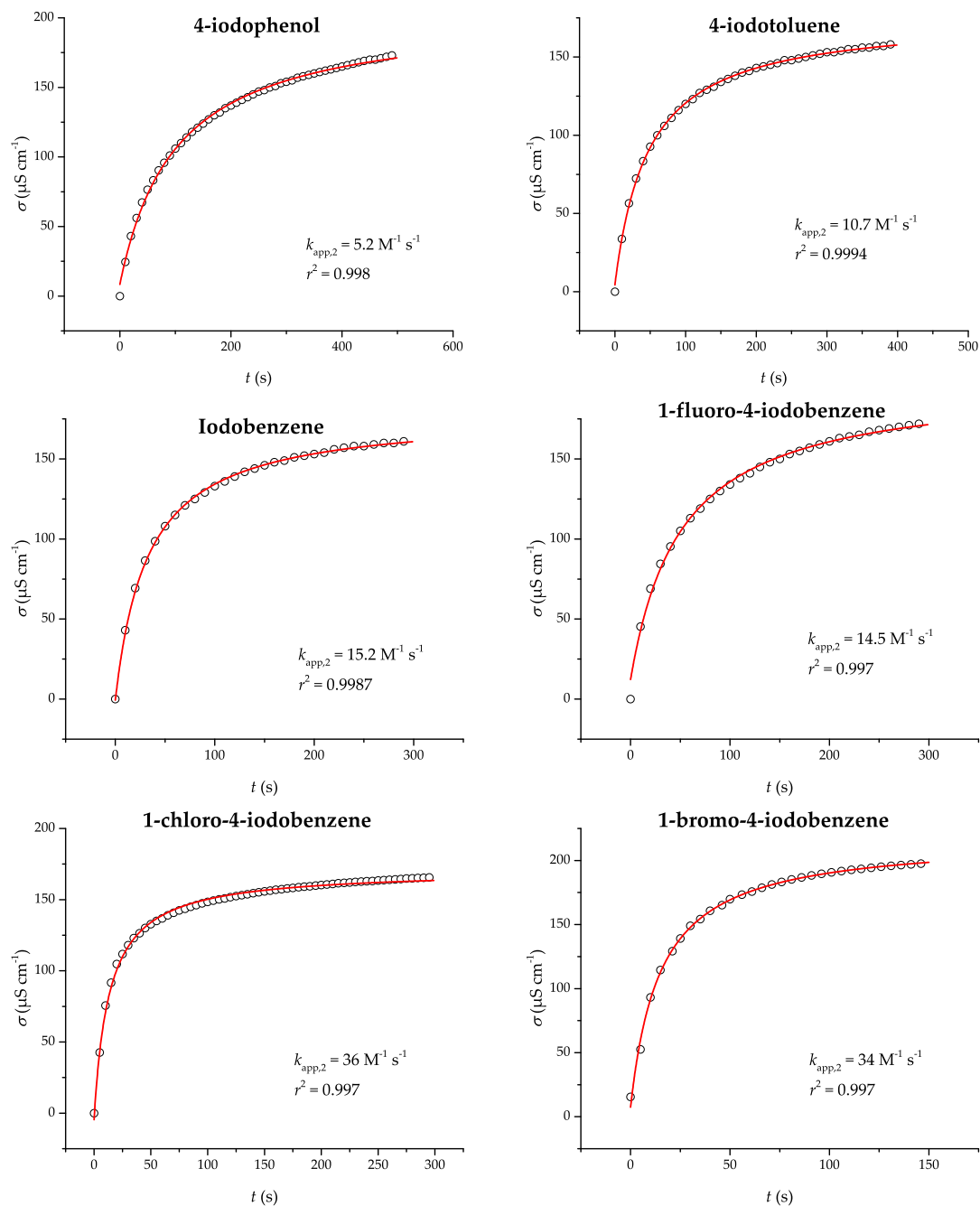
The reaction of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.0 mM in acetone) in the presence of mim (40 equiv.) with excess of 4-iodoanisole (10 equiv.) and excess of anisole (40 equiv.) was performed at -5 °C and the second-order apparent rate constants was obtained by the nonlinear fitting procedure.



HAMMETT correlation

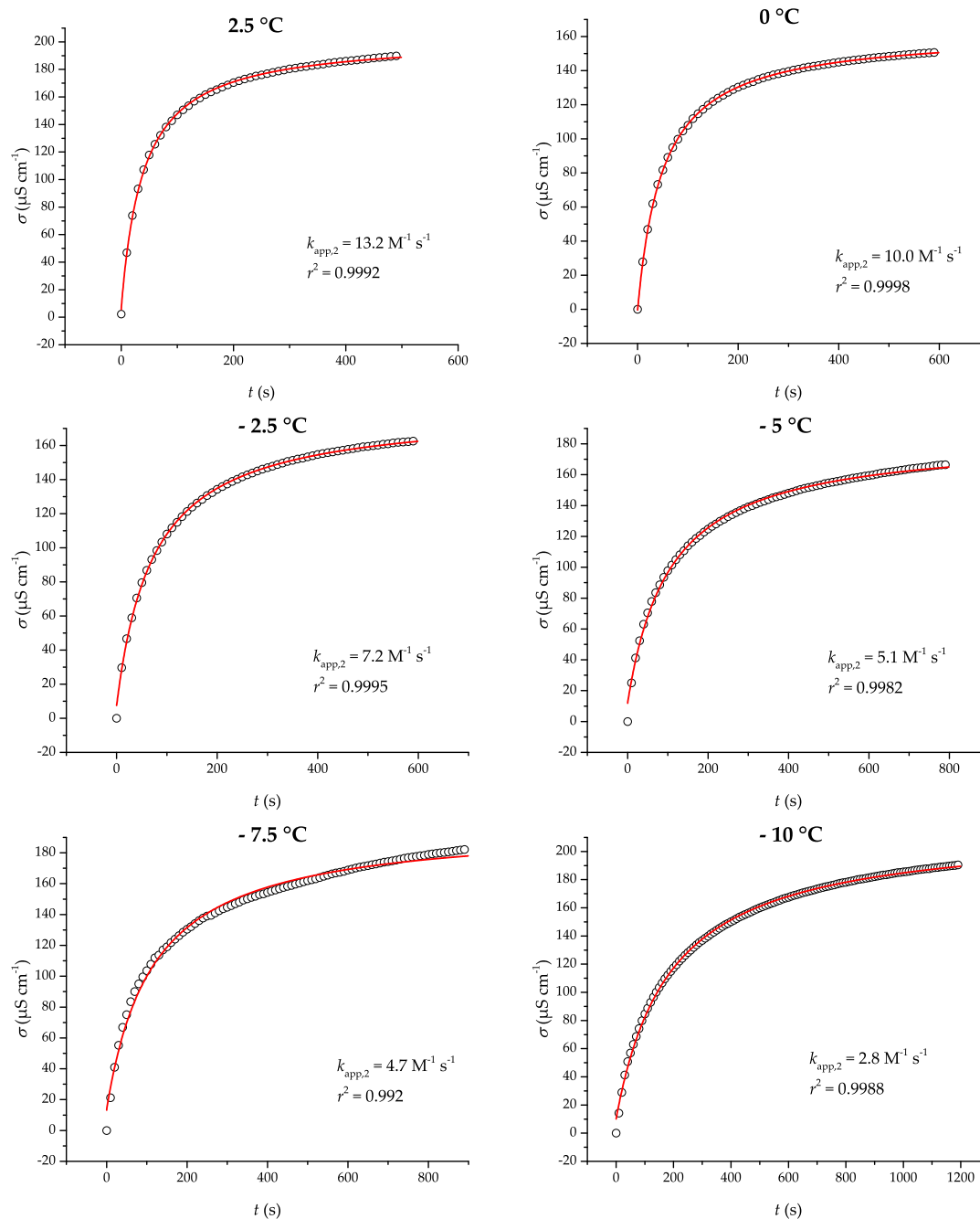
The reaction of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.0 mM in acetone) in the presence of excess of mim (40 equiv.) and *para*-substituted iodoarene (10 equiv.) was performed at -5 °C and the second-order apparent rate constants were obtained by the nonlinear fitting procedure.

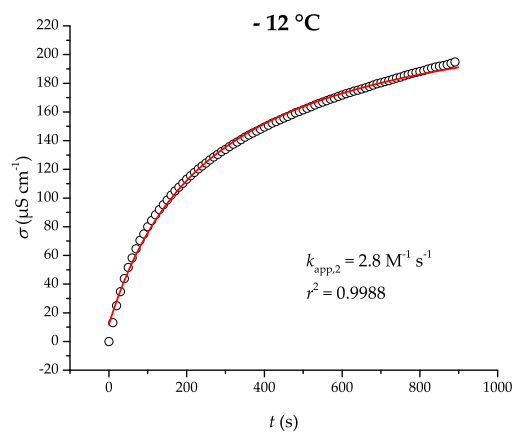
For all the data presented below, 2nd order in Pd^0 rate law was unambiguously more accurate than 1st order rate law to describe the kinetics of the reaction.



Effect of the temperature

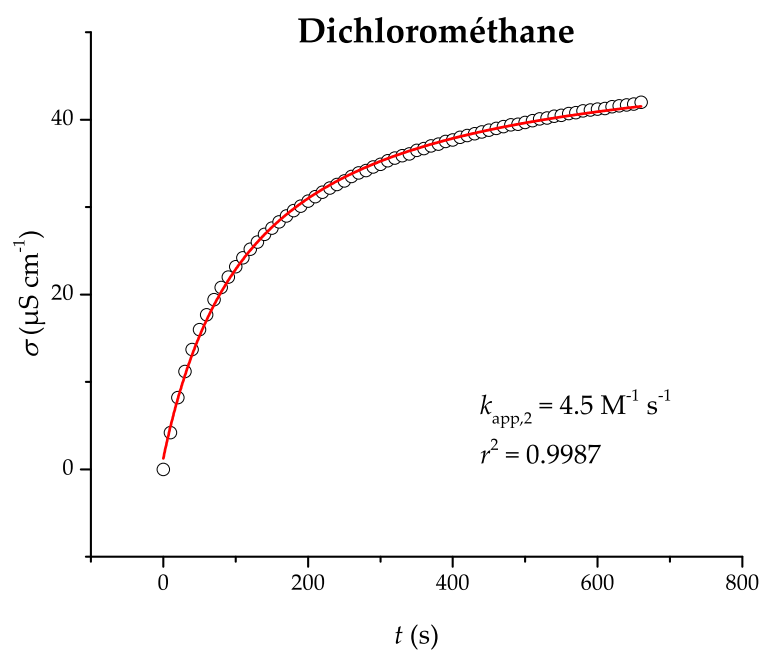
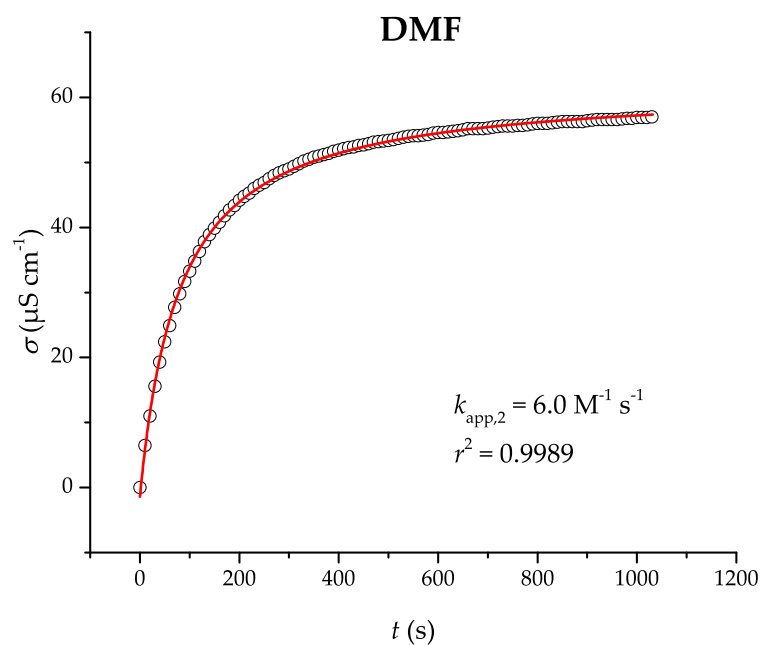
The reaction of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.0 mM in acetone) in the presence of mim (40 equiv.) with excess of 4-iodoanisole (10 equiv.) was performed at various temperatures and the second-order apparent rate constants were obtained by the nonlinear fitting procedure.





Effect of the solvent

The reaction of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.0 mM in the chosen solvent) in the presence of mim (40 equiv.) with excess of 4-iodoanisole (10 equiv.) was performed at -5°C and the second-order apparent rate constants were obtained by the nonlinear fitting procedure.



Synthesis procedures

Synthesis of Pd(dba)₂

Pd(dba)₂ was synthesized by using a protocol adapted from the literature.⁸

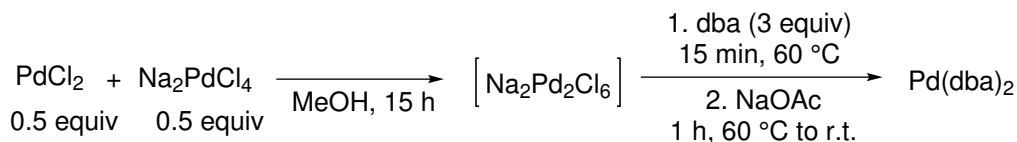


SCHÉMA 60 – Pd(dba)₂ synthesis

Equimolar amounts of PdCl₂ (1.77 g, 10 mmol) and Na₂PdCl₄ (2.94 g, 10 mmol) were stirred in 100 mL of methanol at room temperature for 16 h. The resulting solution was filtered through a plug of cotton. The filtrate was diluted to 500 mL with methanol, and then heated to 60 °C.

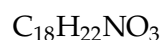
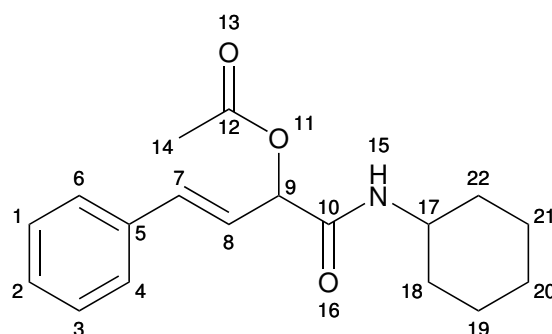
trans,trans-Dibenzylideneacetone (14.0 g, 60 mmol) was then added to the warm Na₂Pd₂Cl₆ solution and stirring was pursued for 15 min. Anhydrous sodium acetate (30 g, 0.37 mol) was then added. An exothermic reaction started and the mixture was then stirred for *ca.* 1 h until it cooled down to room temperature.

The dark-brown precipitate was filtered and washed successively with methanol (5 x 10 mL), water (5 x 20 mL) and acetone (5 x 5 mL). The product was air-dried.

Yield: 8.10 g (70%).

The product is a 1 : 1 mixutre of Pd₂(dba)₃ · dba. The NMR analysis of such complex confirms that one of the dba molecule is weakly bound to the palladium centers.

⁸Rettig, M. F. et al. In *Inorganic Syntheses*; John Wiley & Sons, Inc.: 1990, pp 110–113, DOI: 10.1002/9780470132593.ch29.

69 – (E)-1-(cyclohexylamino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate

$$M = 301.4 \text{ g mol}^{-1}$$

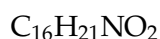
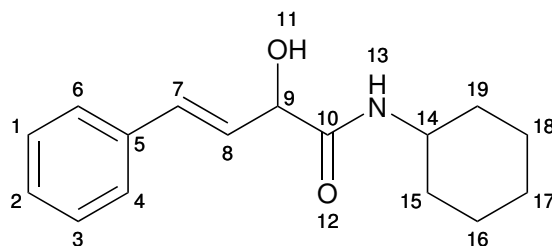
A mixture of *trans*-cinnamaldehyde (2.52 mL, 20 mmol, 1 equiv.), acetic acid (1.14 mL, 20 mmol, 1 equiv.) and cyclohexyl isocyanide (2.48 mL, 20 mmol, 1 equiv.) was stirred at room temperature for 3 days. The reaction progress was monitored by TLC (PE/AcOEt 90/10) until completion. The reaction mixture becomes solid. The solid was triturated with 3×10 mL of PE/Et₂O (9/1 v/v) and dried under vacuum. The desired product **69** was obtained without further purification as an off-white solid, with a yield of 5.22 g (87 %).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 7.49 – 7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 6.72 (dd, J = 16.0, 1.3 Hz, 1H, C₇–H), 6.27 (dd, J = 16.0, 6.9 Hz, 1H, C₈–H), 5.89 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, N₁₅–H), 5.71 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H, C₉–H), 3.90 – 3.71 (m, 1H, C₁₇–H), 2.20 (s, 3H, C₁₄–H), 2.00 – 1.85 (m, 2H, H_{Cy}), 1.78 – 1.65 (m, 3H, H_{Cy}), 1.48 – 1.27 (m, 2H, H_{Cy}), 1.27 – 1.07 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C NMR (75.5 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 169.3 (C₁₀), 167.2 (C₁₂), 135.8 (C₅), 134.8 (C₇), 128.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 122.8 (C₈), 74.6 (C₉), 48.4 (C₁₇), 33.15 · 33.13 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 21.2 (C₁₄).

HRMS: Calculated for C₁₈H₂₂NO₃: 301.1678; found: 301.1685.

78 – (E)-N-cyclohexyl-2-hydroxy-4-phenylbut-3-enamide



$$M = 259.4 \text{ g mol}^{-1}$$

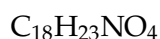
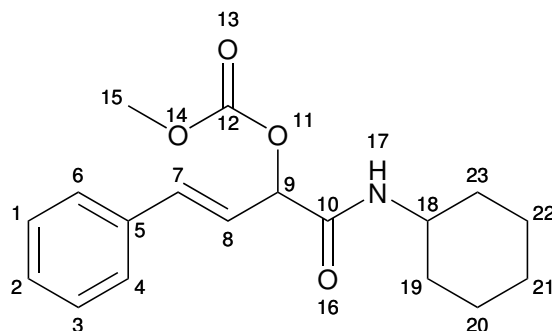
Following a procedure described by ABDESSELAM et coll.^h, a mixture of PASSERINI adduct **69** (1.21 g, 4 mmol, 1 equiv.) and cesium carbonate Cs_2CO_3 (1.41 g, 4 mmol, 1 equiv.) in 30 mL of 1,1,1-trifluoroethanol was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction progress was monitored by TLC (PE/AcOEt 60/40) until completion. The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 80/20 to 60/40) to yield 1.04 g (82 %) of **78** as an off-white solid.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 7.51 – 7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 6.75 (dd, $J = 15.9, 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.27 (dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 6.01 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{N}_{13}\text{-H}$), 4.67 (ddd, $J = 7.1, 3.9, 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}_9\text{-H}$), 3.91 – 3.66 (m, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.28 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, $\text{O}_{11}\text{-H}$), 2.06 – 1.83 (m, 2H, H_{Cy}), 1.77 – 1.62 (m, 2H, H_{Cy}), 1.48 – 1.30 (m, 3H, H_{Cy}), 1.25 – 1.05 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C NMR (75.5 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 170.8 (C_{10}), 136.0 (C_5), 133.8 (C_7), 128.8 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.1 (C_8), 126.9 (C_{Ar}), 73.0 (C_9), 48.7 (C_{14}), 33.21 · 33.16 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}).

HRMS: Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 259.1572; found: 259.1571.

^hAbdessalem, A. B.; Abderrahim, R.; El Kaïm, L. *Synlett* **2015**, 26, 2537–2540, DOI: 10.1055/s-0035-1560632.

79 – (E)-1-(cyclohexylamino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl methyl carbonate

$$M = 317.4 \text{ g mol}^{-1}$$

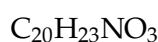
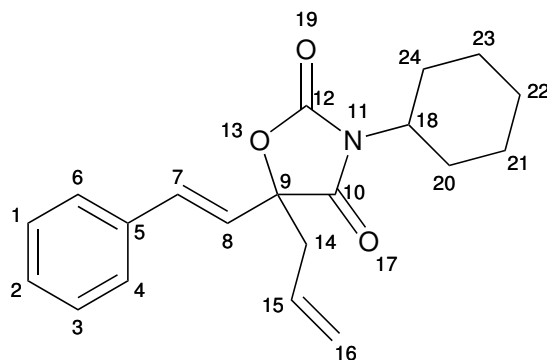
A mixture of **78** (259 mg, 1 mmol, 1 equiv.), pyridine (81 μL , 1 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (555 μL , 4 mmol, 4 equiv.) in 5 mL of dry CH_2Cl_2 was stirred at 0 °C. A solution of methyl chloroformate (310 μL , 4 mmol, 4 equiv.) in 5 mL of dry CH_2Cl_2 was added dropwise at 0 °C. The solution was left for 1 hour at 0 °C and allowed to warm up to room temperature. The reaction progress was monitored by TLC (PE/AcOEt 60/40) until completion. The reaction mixture was diluted with 10 mL of CH_2Cl_2 , transferred to a separatory funnel and washed with 4×15 mL of H_2O . The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and the volatiles were removed under vacuum. The desired product **79** was obtained without further purification as an off-white solid, with a yield of 277 mg (87 %).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d): δ / ppm 7.45 – 7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 6.78 (dd, $J = 16.0, 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.25 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 6.06 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 5.61 (dd, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}_9\text{-H}$), 3.86 (s, 3H, $\text{C}_{15}\text{-H}$), 3.87 – 3.71 (m, 1H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 1.98 – 1.87 (m, 2H, H_{Cy}), 1.79 – 1.58 (m, 3H, H_{Cy}), 1.44 – 1.27 (m, 3H, H_{Cy}), 1.29 – 1.06 (m, 4H, H_{Cy}).

^{13}C NMR (75.5 MHz, Chloroform- d): δ / ppm 166.7 (C_{10}), 154.3 (C_{12}), 135.7 (C_5), 135.1 (C_7), 128.7, 128.6, 127.0, 122.3 (C_8), 77.8 (C_9), 55.6 (C_{15}), 48.4 (C_{18}), 33.15 · 33.11 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}).

HRMS: Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 317.1627; found: 317.1629.

71 – (E)-5-allyl-3-cyclohexyl-5-styryloxazolidine-2,4-dione



$$M = 325.4 \text{ g mol}^{-1}$$

To 1 mL of a 0.2 M solution of PASSERINI adduct **69** (60.2 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in toluene (in a 10 mL microwave suitable vial) were added successively Xantphos (6.9 mg, 12 μmol , 0.06 equiv.), allylmethylcarbonate (68 μL , 0.6 mmol, 3 equiv.) and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5.8 mg, 10 μmol , 0.05 equiv.). The microwave tube was tightly closed and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 45 min.ⁱ The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 97/3 to 90/10) to yield 52 mg (80 %) of **71** as a yellowish oil.

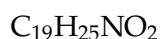
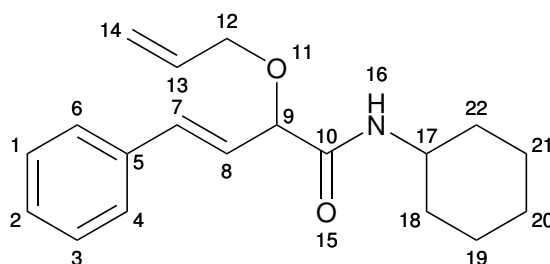
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 7.44 – 7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 6.81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.25 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 5.70 (ddt, $J = 17.3, 10.1, 7.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{15}\text{-H}$), 5.26 (dd, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H, $\text{C}_{16}\text{-H}$), 5.23 (dd, $J = 10.1, 1.6$ Hz, 1H, $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.87 (tt, $J = 12.4, 3.9$ Hz, 1H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 2.78 (dd, $J = 14.1, 7.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 2.69 (dd, $J = 14.1, 7.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 2.18 – 1.98 (m, 2H, H_{Cy}), 1.91 – 1.79 (m, 2H, H_{Cy}), 1.73 – 1.60 (m, 3H, H_{Cy}), 1.42 – 1.11 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C NMR (75.5 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 173.2 (C_{10}), 154.4 (C_{12}), 135.3 (C_5), 132.1 (C_7), 128.9 (C_{Ar}), 128.83 (C_{Ar}), 128.77 (C_{15}), 127.0, 123.2 (C_8), 122.2 (C_{16}), 86.1 (C_9), 53.2 (C_{18}), 41.0 (C_{14}), 29.2 · 29.1 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}).

HRMS: Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 325.1678; found: 325.1677.

ⁱBoth microwave and conventional thermic heating have been used for this synthesis, without any impact on the yield.

75 – (E)-2-(allyloxy)-N-cyclohexyl-4-phenylbut-3-enamide



$$M = 299.4 \text{ g mol}^{-1}$$

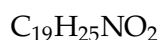
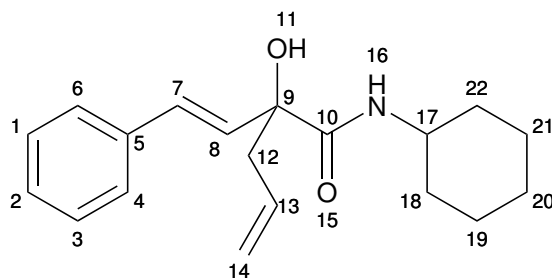
To a mixture of PASSERINI adduct **69** (602 mg, 2 mmol, 1 equiv.), JohnPhos (28.6 mg, 84 μmol , 0.048 equiv.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (11.5 mg, 20 μmol , 0.01 equiv.) stirred at reflux in CH_2Cl_2 was added allylmethylcarbonate (229 μL , 4 mmol, 2 equiv.). After 3 hours, 3 additional equiv. (344 μL) of allylmethylcarbonate were added to the reaction mixture, followed by 3 extra equiv. of allylmethylcarbonate after 3 other hours. The reaction mixture was then stirred for extra 10 hours and monitored by TLC (PE/AcOEt 80/20) until completion of the reaction. The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 95/5 to 80/20) to yield 388 mg (65 %) of **75** as a white solid.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d): δ / ppm 7.44 – 7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 6.72 (dd, $J = 16.0$ Hz, 1.4 Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.53 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{N}_{16}\text{-H}$), 6.20 (dd, $J = 16.0$, 6.3 Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 5.94 (dddd, $J = 17.3$, 10.7, 5.9, 5.3 Hz, 1H, $\text{C}_{13}\text{-H}$), 5.32 (dq, $J = 17.3$, 1.5, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 5.25 (dq, $J = 10.0$, 1.5, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 4.42 (dd, $J = 6.3$, 1.4 Hz, 1H, $\text{C}_9\text{-H}$), 4.16 (ddt, $J = 12.8$, 5.3, 1.5, 1H, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 4.05 (ddt, $J = 12.8$, 5.9, 1.5, 1H, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 3.79 (m, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 2.00 – 1.85 (m, 2H, H_{Cy}), 1.80 – 1.55 (m, 3H, H_{Cy}), 1.47 – 1.30 (m, 2H, H_{Cy}), 1.27 – 1.10 (m, 2H, H_{Cy}).

^{13}C NMR (75.5 MHz, Chloroform- d): δ / ppm 169.6 (C_{10}), 136.3 (C_5), 133.9 (C_{13}), 133.2 (C_7), 128.7 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 125.3 (C_8), 118.0 (C_{14}), 80.4 (C_9), 70.6 (C_{12}), 47.8 (C_{17}), 33.3 · 33.1 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}).

HRMS: Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: 299.1885; found: 299.1881.

80 – (*E*)-*N*-cyclohexyl-2-hydroxy-2-styrylpent-4-enamide



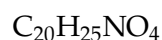
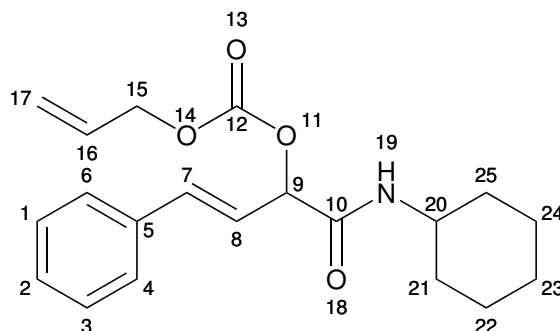
$$M = 299.4 \text{ g mol}^{-1}$$

To 1 mL of a 0.2 M solution of allylic alcohol **78** (51.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in DMF (in a 10 mL microwave suitable vial) were added successively Xantphos (6.9 mg, 12 μmol , 0.06 equiv.), allylmethylcarbonate (68 μL , 0.6 mmol, 3 equiv.) and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5.8 mg, 10 μmol , 0.05 equiv.). The microwave tube was tightly closed and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 45 min. The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 97/3 to 60/40) to yield 8 mg (14 %) of **80** as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*): δ / ppm 7.53 – 7.11 (m, 5H, H_{Ar}), 6.70 (d, J = 16.1 Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H, $\text{N}_{16}\text{-H}$), 6.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 5.97 - 5.65 (m, 1H, $\text{C}_{13}\text{-H}$), 5.24 (d, J = 10.0 Hz, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 5.23 (d, J = 16.9 Hz, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.80 – 3.62 (m, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 2.81 (dd, J = 14.0, 7.8 Hz, 1H, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 2.76 (s, 1H, $\text{O}_{11}\text{-H}$), 2.57 (dd, J = 14.0, 7.8 Hz, 1H, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 2.04 – 1.79 (m, 2H, H_{Cy}), 1.80 – 1.52 (m, 3H, H_{Cy}), 1.43 – 1.04 (m, 5H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C NMR}$ (jmod) (75.5 MHz, Chloroform-*d*): δ / ppm 172.0 (C_{10}), 136.5 (C_5), 132.5 (C_{13}), 131.1 (C_8), 129.3 (C_7), 128.7 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 121.0 (C_{14}), 77.09 (C_9), 48.3 (C_{17}), 44.5 (C_{12}), 33.3 · 33.1 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}).

81 – (E)-allyl (1-(cyclohexylamino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl) carbonate



$$M = 343.4 \text{ g mol}^{-1}$$

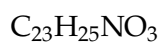
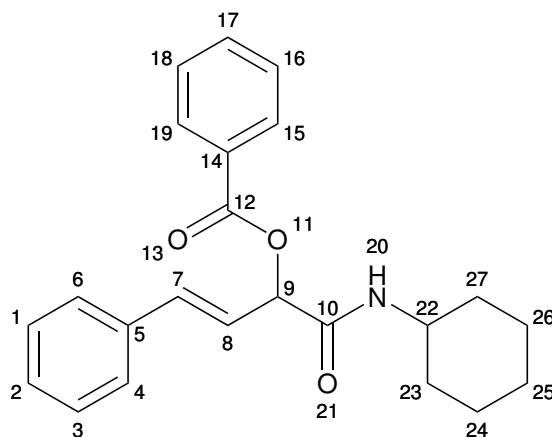
A mixture of **78** (259 mg, 1 mmol, 1 equiv.), pyridine (81 μL , 1 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (555 μL , 4 mmol, 4 equiv.) in 5 mL of dry CH_2Cl_2 was stirred at 0 °C. A solution of allyl chloroformate (427 μL , 4 mmol, 4 equiv.) in 5 mL of dry CH_2Cl_2 was added dropwise at 0 °C. The solution was left for 1 hour at 0 °C and allowed to warm up to room temperature. The reaction progress was monitored by TLC (PE/AcOEt 60/40) until completion. The reaction mixture was diluted with 10 mL of CH_2Cl_2 , transferred to a separatory funnel and washed with 4×15 mL of H_2O . The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and the volatiles were removed under vacuum. The crude product was triturated with petroleum ether (10 mL) for crystallisation. The desired product **79** was obtained without further purification as an off-white solid, with a yield of 215 mg (63 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d): δ / ppm 7.45 – 7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 6.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H, $\text{C}_7\text{--H}$), 6.25 (dd, J = 16.0, 6.7 Hz, 1H, $\text{C}_8\text{--H}$), 6.08 (br d, J = 8.2 Hz, 1H, $\text{N}_{19}\text{--H}$), 5.96 (ddd, J = 17.3, 10.5, 5.4 Hz, 1H, $\text{C}_{16}\text{--H}$), 5.61 (d, J = 6.7 Hz, 1H, $\text{C}_9\text{--H}$), 5.40 (d, J = 17.3 Hz, 1H, $\text{C}_{17}\text{--H}$), 5.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H, $\text{C}_{17}\text{--H}$), 4.69 (d, J = 5.4 Hz, 2H, $\text{C}_{15}\text{--H}$), 3.90 – 3.67 (m, 1H, $\text{C}_{20}\text{--H}$), 2.01 – 1.83 (m, 2H, H_{Cy}), 1.80 – 1.55 (m, 3H, H_{Cy}), 1.43 – 1.28 (m, 2H, H_{Cy}), 1.24 – 1.09 (m, 3H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, Chloroform- d): δ / ppm 166.7 (C_{10}), 153.4 (C_{12}), 135.7 (C_5), 135.1 (C_7), 131.2 (C_{16}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 122.3 (C_8), 119.9 (C_{17}), 77.8 (C_9), 69.3 (C_{15}), 48.4 (C_{20}), 33.13 · 33.09 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}).

HRMS: Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 343.1784; found: 343.1781.

83 – (E)-1-(cyclohexylamino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl benzoate



$$M = 363.5 \text{ g mol}^{-1}$$

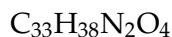
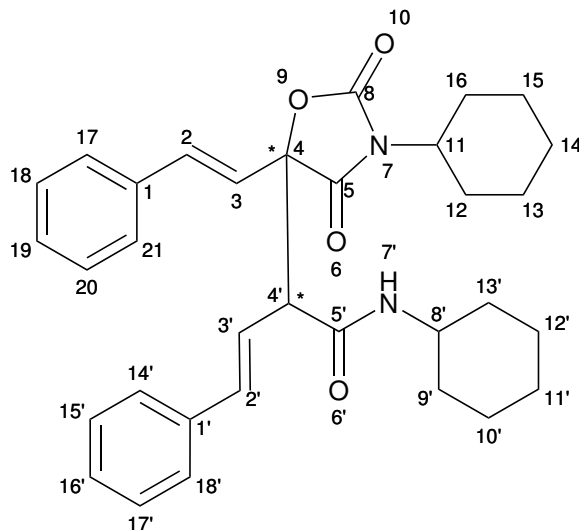
A mixture of *trans*-cinnamaldehyde (252 μL , 2 mmol, 1 equiv.), benzoic acid (244 mg, 2 mmol, 1 equiv.) and cyclohexyl isocyanide (248 μL , 2 mmol, 1 equiv.) in 1 mL of methanol was stirred at room temperature for 3 days. The reaction progress was monitored by TLC (PE/AcOEt 90/10) until completion. 10 mL of petroleum ether was added to the reaction mixture and the solid was allowed to precipitate at 0 $^{\circ}\text{C}$. The precipitate is filtrated is trituated with $3 \times 3 \text{ mL}$ of PE/Et₂O (9/1 v/v) and dried under vacuum. The desired product **69** was obtained without further purification as an off-white solid, with a yield of 277 mg (38 %).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 8.12 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.73 – 7.29 (m, 8H, H_{Ar}), 6.81 (dd, $J = 16.0, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, C₇–H), 6.42 (dd, $J = 16.0, 6.5 \text{ Hz}$, 1H, C₈–H), 5.99 (dd, $J = 6.5, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, C₉–H), 5.98 (br. s., 1H, N₂₀–H), 3.94 – 3.73 (m, 1H, C₂₂–H), 1.92 (d, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 2H, H_{Cy}), 1.81 – 1.60 (m, 3H, H_{Cy}), 1.47 – 1.28 (m, 2H, H_{Cy}), 1.25 – 1.08 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C NMR (75.5 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 167.3 (C₁₀ or C₁₂), 165.1 (C₁₂ or C₁₀), 135.9 (C₅), 134.7 (C₇), 133.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 122.9 (C₈), 75.0 (C₉), 48.4 (C₂₂), 33.1 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 24.90 · 24.86 (C_{Cy}).

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₅NO₃: 363.1834; found: 363.1822.

84 – (E)-N-cyclohexyl-2-(3-cyclohexyl-2,4-dioxo-5-((E)-styryl)oxazolidin-5-yl)-4-phenyl-2λ³-but-3-enamide



$$M = 526.7 \text{ g mol}^{-1}$$

To 1 mL of a 0.2 M solution of **79** (63.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in DMF (in a 10 mL microwave suitable vial) were added successively Xantphos (13.9 mg, 24 μmol, 0.12 equiv.) and Pd(dba)₂ (11.5 mg, 20 μmol, 0.1 equiv.). The microwave tube was tightly closed and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 45 min. The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90/10 to 80/20) to yield 8 mg (15 %) of **84** as a colorless oil. **84** was obtained as 1.2 : 1 mixture of diastereomers (2 pairs of enantiomers).

¹H NMR attribution was performed on enriched fractions.

1st pair of enantiomers:

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 7.32 - 7.11 (m, 10H, H_{Ar}), 6.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C₂-H), 6.58 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.42 (dd, *J* = 15.9, 9.6 Hz, 1H, C_{3'}-H), 6.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C₃-H), 5.51 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H, N_{7'}-H), 3.98 - 3.80 (m, 1H, C₁₁-H), 3.80 - 3.65 (m, 1H, C_{8'}-H), 3.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, C_{4'}-H), 2.00 - 0.80 (several multiplets, 20H, H_{Cy}).

2nd pair of enantiomers:

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 7.32 - 7.11 (m, 10H, H_{Ar}), 6.76 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C₂-H), 6.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.20 (dd, *J* = 15.9, 10.0 Hz, 1H, C_{3'}-H), 6.10 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C₃-H), 5.68 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H, N_{7'}-H), 3.98 - 3.80

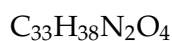
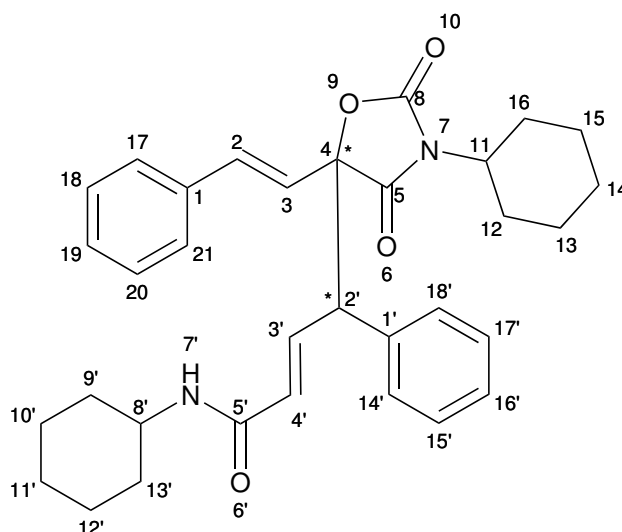
(m, 1H, C₁₁-H), 3.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, C_{4'}-H), 3.80 - 3.65 (m, 1H, C_{8'}-H), 2.20 - 0.80 (several multiplets, 20H, H_{Cy}).

Both pairs (all peaks are split in two and reported here with an interpunct ·):

¹³C NMR (75.5 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 173.6 · 172.2 (C₅), 167.2 · 166.7 (C_{5'}), 155.1 · 154.4 (C₈), 138.6 · 136.8 (C_{2'}), 136.0 · 135.6 · 135.2 · 135.1 (C₁ and C_{1'}), 132.4 · 132.2 (C₂), 128.93 (C_{Ar}), 128.91 (C_{Ar}), 128.87 (C_{Ar}), 128.80 (C_{Ar}), 128.76 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 123.3 · 122.1 (C₃), 120.9 · 120.8 (C-3'), 85.6 · 85.5 (C₄), 59.2 · 55.7 (C_{4'}), 53.24 · 53.20 (C₁₁), 48.7 · 48.6 (C_{8'}), 33.1 (C_{Cy}), 33.0 (C_{Cy}), 28.84 (C_{Cy}), 28.75 (C_{Cy}), 25.84 (C_{Cy}), 25.76 (C_{Cy}), 25.56 (C_{Cy}), 25.52 (C_{Cy}), 25.17 (C_{Cy}), 25.04 (C_{Cy}), 24.85 (C_{Cy}), 24.81 (C_{Cy}).

HRMS: Calculated for C₃₃H₃₈N₂O₄: 526.2832; found: 526.2840.

85 – (E)-N-cyclohexyl-4-(3-cyclohexyl-2,4-dioxo-5-((E)-styryl)oxazolidin-5-yl)-4-phenyl-4λ³-but-2-enamide



$$M = 526.7 \text{ g mol}^{-1}$$

To 1 mL of a 0.2 M solution of **79** (63.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in DMF (in a 10 mL microwave suitable vial) were added successively Xantphos (13.9 mg, 24 μmol, 0.12 equiv.) and Pd(dba)₂ (11.5 mg, 20 μmol, 0.1 equiv.). The microwave tube was tightly closed and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 45 min. The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90/10 to 80/20). Evaporation of the relevant fractions yields to 15 mg (30 %) of **85** as a yellowish oil. **85** was obtained as 1.2 : 1 mixture of diastereomers (2 pairs of enantiomers).

¹H NMR attribution was performed on enriched fractions.

1st pair of enantiomers:

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 7.35 - 7.20 (m, 10H, H_{Ar}), 7.09 (dd, *J* = 15.1, 9.2 Hz, 1H, C_{3'}-H), 6.63 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, C₂-H), 6.10 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, C₃-H), 5.83 (dd, *J* = 15.1, 1.0 Hz, 1H, C_{4'}-H), 5.25 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, N_{7'}-H), 4.01 (dd, *J* = 9.2, 1.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 3.89 - 3.73 (m, 2H, C₁₁-H and C_{8'}-H), 2.00 - 0.80 (several multiplets, 20H, H_{Cy}).

2nd pair of enantiomers:

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 7.35 - 7.20 (m, 10H, H_{Ar}), 7.14 (dd, *J* = 15.3, 8.0 Hz, 1H, C_{3'}-H), 6.89 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, C₂-H), 6.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, C₃-H), 5.79 (dd, *J* = 15.3, 1.3 Hz, 1H, C_{4'}-H), 5.20 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, N_{7'}-H), 4.01

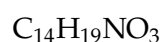
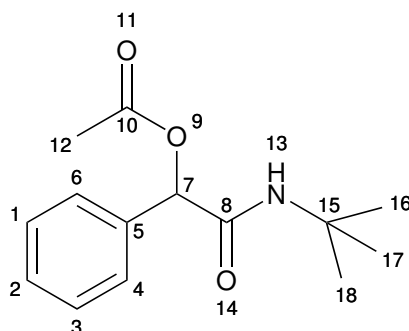
(dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H, C_{2'}-H), 3.90 - 3.67 (m, 1H, C_{8'}-H), 3.61 - 3.35 (m, 1H, C₁₁-H), 2.00 - 0.80 (several multiplets, 20H, H_{Cy}).

Both pairs (all peaks are split in two and reported here with an interpunct ·):

¹³C NMR (75.5 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 172.8 · 172.3 (C₅), 163.8 · 163.4 (C_{5'}), 154.0 · 153.9 (C₈), 138.2 · 137.6 (C_{4'}), 135.5 · 135.3 · 135.23 · 135.18 (C₁ and C_{1'}), 133.4 · 132.8 (C₂), 129.7 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.91 (C_{Ar}), 128.86 (C_{Ar}), 128.77 (C_{Ar}), 128.74 (C_{Ar}), 128.69 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.2 · 127.0 (C₃), 122.2 · 122.0 (C_{3'}), 88.1 · 88.0 (C₄), 54.9 · 53.8 (C_{2'}), 53.2 · 52.7 (C₁₁), 48.38 · 48.34 (C_{8'}), 33.3 (C_{Cy}), 33.2 (C_{Cy}), 28.83 (C_{Cy}), 28.81 (C_{Cy}), 28.26 (C_{Cy}), 28.25 (C_{Cy}), 25.71 (C_{Cy}), 25.66 (C_{Cy}), 25.59 (C_{Cy}), 25.54 (C_{Cy}), 24.92 (C_{Cy}), 24.80 (C_{Cy}).

2 aromatic signals are missing, maybe due to overlap.

HRMS: Calculated for C₃₃H₃₈N₂O₄: 526.2832; found: 526.2833.

86 – 2-(*tert*-butylamino)-2-oxo-1-phenylethyl acetate

$$M = 249.3 \text{ g mol}^{-1}$$

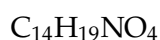
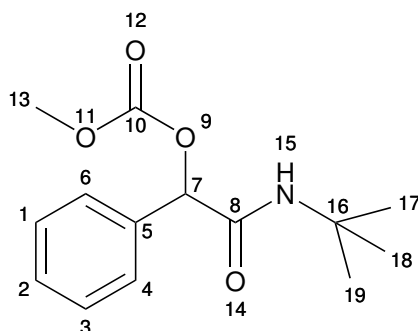
A mixture of benzaldehyde (1.02 mL, 10 mmol, 1 equiv.), acetic acid (0.57 mL, 10 mmol, 1 equiv.) and *tert*-butyl isocyanide (1.13 mL, 10 mmol, 1 equiv.) was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture becomes solid. The solid is triturated with 3×10 mL of PE/Et₂O (9/1 v/v) and dried under vacuum. The desired product **69** was obtained without further purification as an off-white solid, with a yield of 2.04 g (82 %).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 7.53 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 5.95 (s, 1H, C₇-H), 5.86 (br s, 1H, N₁₃-H), 2.17 (s, 3H, C₁₂-H), 1.35 (s, 9H, C₁₆-H, C₁₇-H, C₁₈-H).

¹³C NMR (75.5 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 169.3 (C₈ or C₁₀), 167.4 (C₁₀ or C₈), 136.1 (C₅), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 75.8 (C₇), 51.7 (C₁₅), 28.8 (C₁₆, C₁₇, C₁₈), 21.2 (C₁₂).

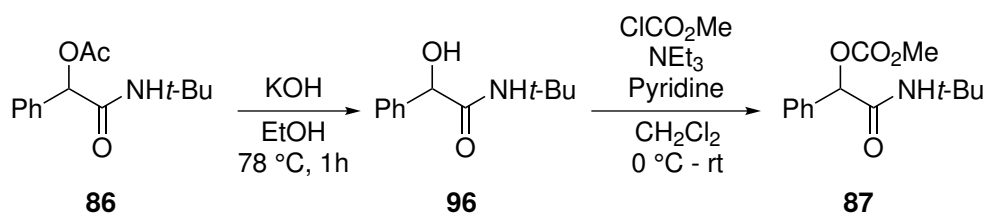
HRMS: Calculated for C₁₄H₁₉NO₃: 249.1365; found: 249.1360.

87 – 2-(*tert*-butylamino)-2-oxo-1-phenylethyl methyl carbonate



$$M = 265.3 \text{ g mol}^{-1}$$

Compound **87** was synthesized in 2 steps as described in the following scheme.



1st step:

To a solution of PASSERINI adduct **86** (1,00 g, 4.0 mmol, 1 equiv.) in 5 mL of ethanol was added 5 mL of a 3 M solution of potassium hydroxide KOH (0.79 g, 12 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred under reflux for 1h, cooled down and 30 mL of 1M aqueous HCl was introduced. The solution was extracted with 3 × 20 mL of ethyl acetate. The organic extracts were gathered, washed successively with 20 mL of saturated NaHCO₃ and 20 mL of brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and the volatiles were removed under vacuum. The intermediate alcohol **96** was obtained without further purification as an off-white solid, with a yield of 786 mg (95 %).

2nd step:

A mixture of **96** (780 mg, 3.77 mmol, 1 equiv.), pyridine (32 µL, 0.4 mmol, 0.11 equiv.) and triethylamine (836 µL, 6 mmol, 1.6 equiv.) in 20 mL of dry CH₂Cl₂ was stirred at 0 °C. A solution of methyl chloroformate (465 µL, 6 mmol, 1.6 equiv.) in 5 mL of dry CH₂Cl₂ was added dropwise at 0 °C. The solution was left for 1 hour at 0 °C. Excess triethylamine (2,1 mL, 15 mmol, 4 equiv.) was added to the reaction mixture, followed by dropwise addition of a solution of methyl chloroformate (1.16 mL, 15 mmol, 4 equiv.) in 5 mL of CH₂Cl₂. The reaction was stirred at 0 °C for 2 hours and allowed to warm up to room temperature. The reaction progress was monitored

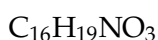
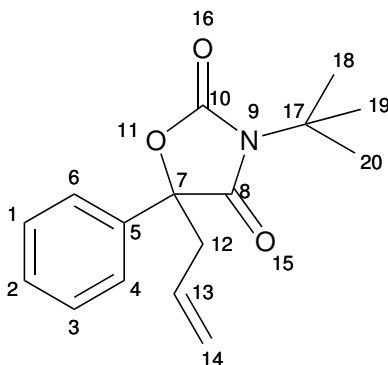
by GC. Dichloromethane was evaporated in vacuum. 25 mL of ethyl acetate were added to the reaction mixture, which was transferred to a separatory funnel. The organic layer was washed successively with 2× 15 mL of 1 M aqueous HCl and 15 mL of saturated NH₄Cl. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and the volatiles were removed under vacuum. The desired product **87** was obtained without further purification as an off-white solid, with a yield of 723 mg (72 % for the second step).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 7.52 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 6.13 (br s, 1H, N₁₅–H), 5.83 (s, 1H, C₇–H), 3.80 (s, 3H, C₁₃–H), 1.36 (s, 9H, C₁₇–H, C₁₈–H, C₁₉–H).

¹³C NMR (75.5 MHz, Chloroform-d): δ / ppm 167.0 (C₈), 154.2 (C₁₀), 135.7 (C₅), 129.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 78.9 (C₇), 55.4 (C₁₃), 51.7 (C₁₆), 28.8 (C₁₇, C₁₈, C₁₉).

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₉NO₄: 265.1314; found: 265.1313.

88 – 5-allyl-3-(*tert*-butyl)-5-phenyloxazolidine-2,4-dione



$$M = 273.3 \text{ g mol}^{-1}$$

To 1 mL of a 0.2 M solution of **87** (53.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in toluene (in a 10 mL microwave suitable vial) were added successively triphenylphosphine (8.5 mg, 34 μmol , 0.17 equiv.), allylmethylcarbonate (68 μL , 0.6 mmol, 3 equiv.) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.2 mg, 10 μmol , 0.05 equiv.). The microwave tube was tightly closed and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 45 min. The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/ AcOEt 97/3 to 95/5). Evaporation of the fractions yields to 7 mg (13 %) of **71** as a colorless oil.

The addition of more allylmethylcarbonate, PPh_3 and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ affords a better yield (60 %), as determined by GC analysis and reported in the main text SCHÉMA III.53.

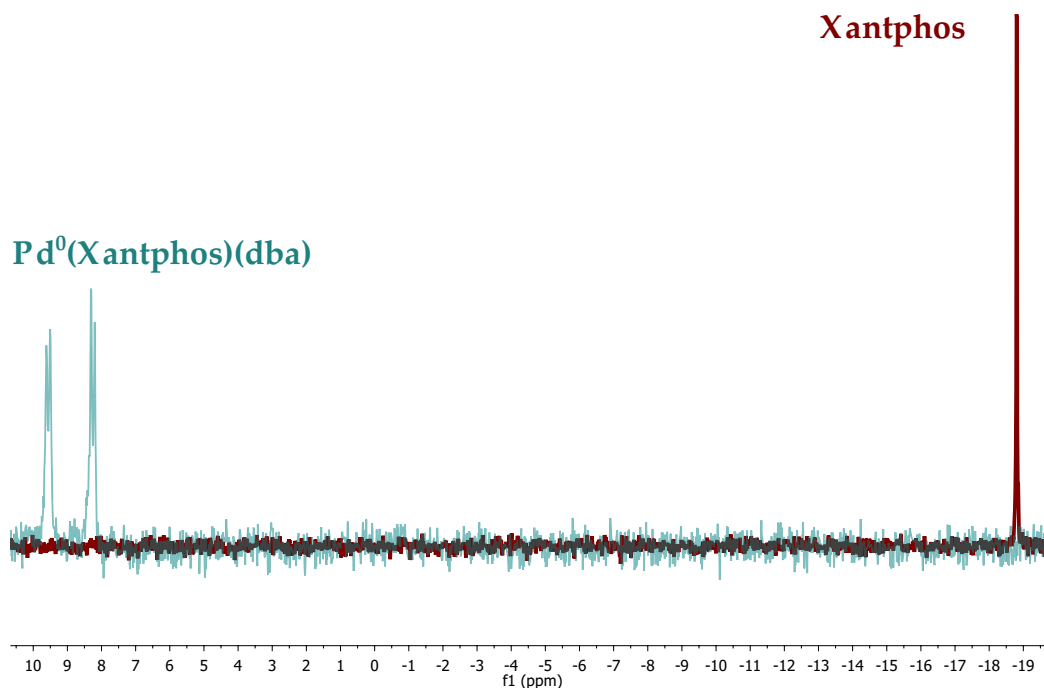
^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d): δ / ppm 7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40 (m, 3H, H_{Ar}), 5.70 (dddd, $J = 16.9, 10.0, 7.6, 6.9$ Hz, 1H, $\text{C}_{13}\text{-H}$), 5.27 (dd, $J = 16.9, 1.0$ Hz, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 5.22 (dd, $J = 10.0, 1.0$ Hz, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 2.93 (ddt, $J = 14.2, 7.6, 1.0$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 2.79 (ddt, $J = 14.2, 6.9, 1.0$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 1.57 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$).

^{13}C NMR (75.5 MHz, Chloroform- d): δ / ppm 174.3 (C_8), 154.4 (C_{10}), 136.3 (C_5), 129.3 (C_{13}), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 122.2 (C_{14}), 85.2 (C_7), 59.3 (C_{17}), 43.2 (C_{12}), 28.2 ($\text{C}_{18}, \text{C}_{19}, \text{C}_{20}$).

HRMS: Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ - allyl C_3H_5 : 232.0974; found: 232.0970.

^{31}P NMR spectrum of $\text{Pd}^0(\text{Xantphos})(\text{dba})$

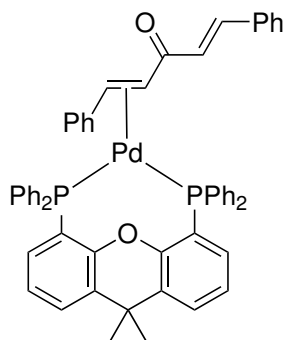
The figure below reports the ^{31}P spectra of a 10 mM solution of Xantphos in DMF without (red) or with (blue) the presence of 1 equivalent of $\text{Pd}(\text{dba})_2$.



^{31}P NMR spectra of free Xantphos (red) and equimolar mixture of Xantphos and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (blue).

Free Xantphos exhibits a singlet at -18.8 ppm. $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{Xantphos}$ mixture lead to two doublets ($J = 13.3$ Hz) at 8.8 and 9.6 ppm.

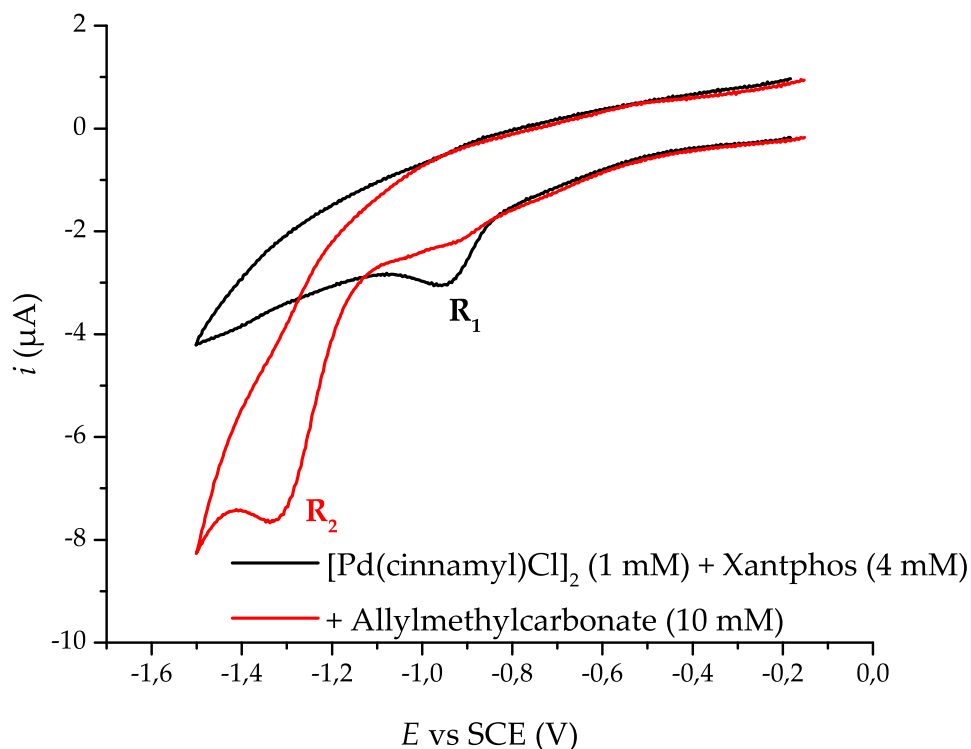
The non-equivalence of the two phosphorus atoms is attributed to a mono-ligated dba on the palladium, as described below.



Plausible structure for $\text{Pd}^0(\text{Xantphos})(\text{dba})$.

Competition between allyl and cinnamyl towards Pd^{II}

The following voltammograms depict the competition between cinnamyl and allyl towards Pd^{II}. [Pd(cinnamyl)Cl]₂ was chosen as a mime of the (η^3 -allyl)-Pd^{II} that may be formed with the PASSERINI adduct.



Voltammograms of [Pd(cinnamyl)Cl]₂ (1 mM) and Xantphos (4 mM) in DMF — before and — 5 minutes after the addition of 5 equivalents of allylmethylcarbonate.^j

In this experiment, a 1 mM solution of [Pd^{II}(cinnamyl)Cl]₂ with 2 equivalents with respect to Pd atom (4 mM) of Xantphos was analyzed by cyclic voltammetry, leading to the black voltammogram. The reduction peak R_1 at - 0.95 V was attributed to the reduction of the [Pd^{II}(cinnamyl)(Xantphos)]⁺ complex (no clear reduction was observed without Xantphos, the complex [Pd^{II}(cinnamyl)Cl]₂ being sparingly soluble in DMF at this temperature).

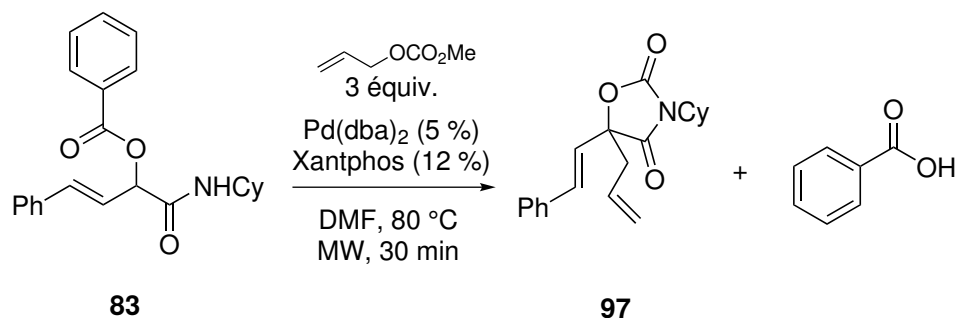
Soon after the addition of 5 equivalents (10 mM) of allylmethylcarbonate, the reduction wave R_1 disappeared, while a second reduction wave R_2 at - 1.3 V appeared. As described in the main text (5.2.1), this reduction wave was attributed to the reduction of [Pd^{II}(η^3 -allyl)(Xantphos)]⁺.

In these conditions, it seems that the allyl moiety quantitatively displaces the cinnamyl from the Pd^{II} atom. This result is in agreement with the highest reactivity towards palladium observed for allylmethylcarbonate with respect to the PASSERINI adduct.

^j[*n*-Bu₄NBF₄] = 0.3 M; Working electrode : Gold disk $\varnothing$ = 0.5 mm; Counter-electrode: Pt; Ref.: SCE; T = 25 °C; Ar stream; v = 0.5 V s⁻¹.

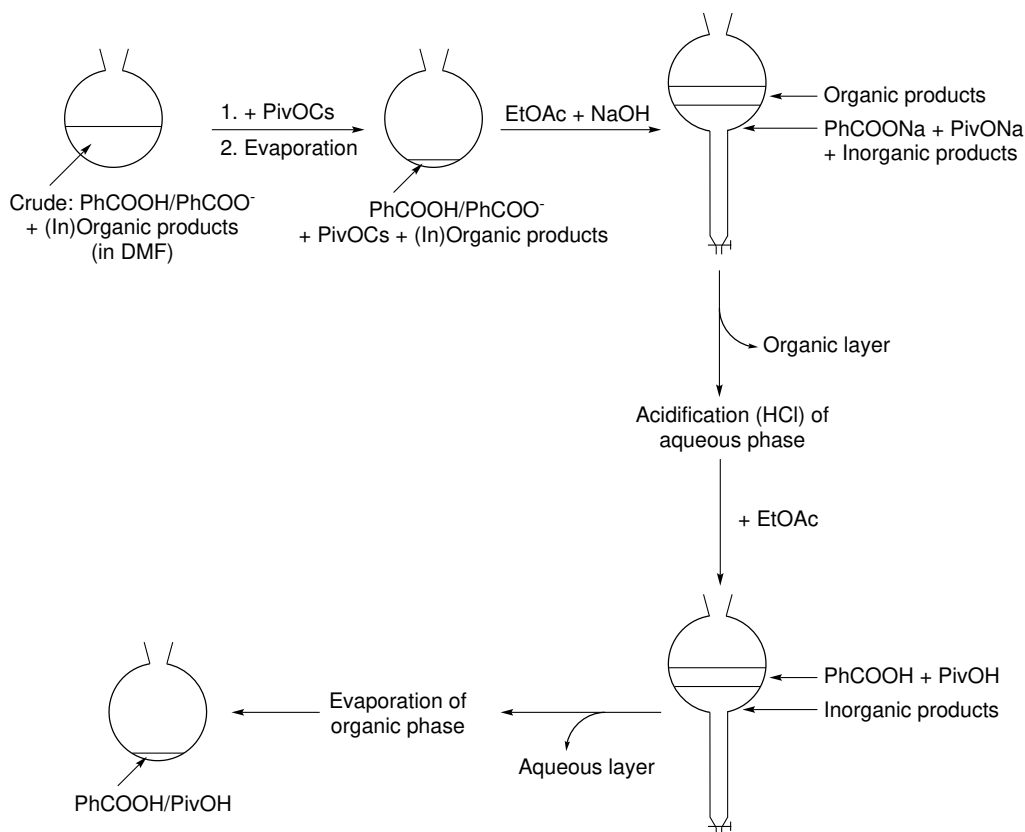
Evidence for the absence of transesterification during the formation of the carbonate from the PASSERINI adduct

The reaction of PASSERINI adduct **83** with allylmethylcarbonate was performed as follows.



To 1 mL of a 0.2 M solution of PASSERINI adduct **83** (72.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in DMF (in a 10 mL microwave suitable vial) were added successively Xantphos (12.8 mg, 24 μ mol, 0.06 equiv.), allylmethylcarbonate (68 μ L, 0.6 mmol, 3 equiv.) and Pd(dba)₂ (5.8 mg, 10 μ mol, 0.05 equiv.). The microwave tube was tightly closed and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 30 min.^k The reaction mixture was worked up as described in the following scheme.

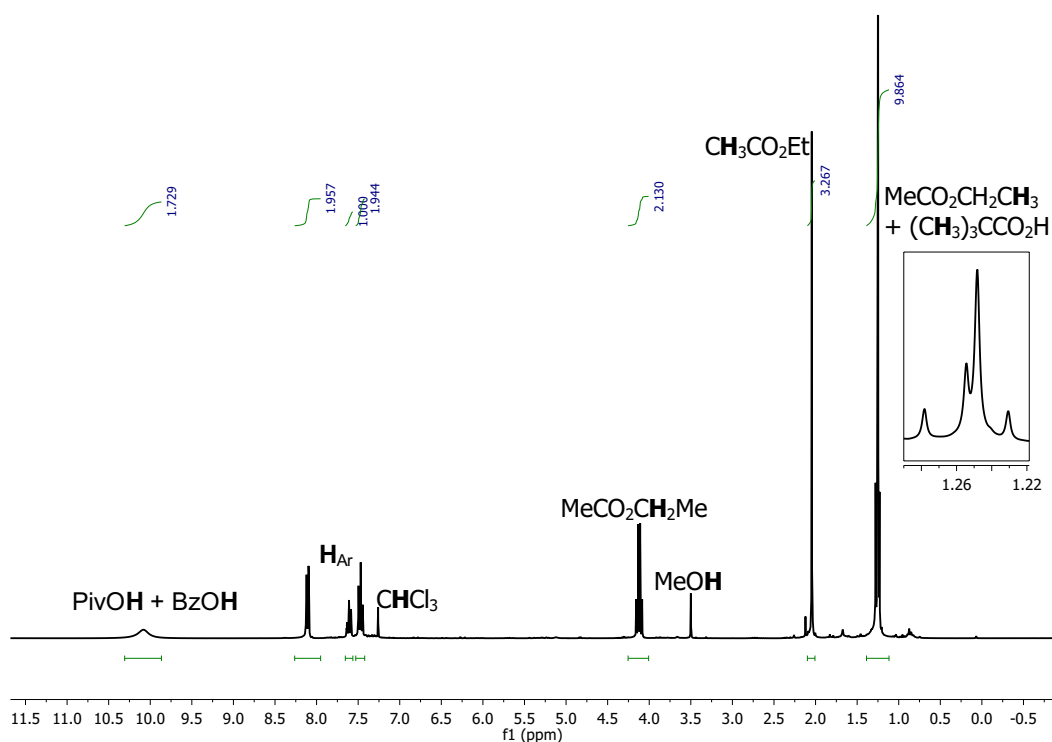
^kA GC analysis of the crude mixture shows no signal for methyl benzoate



Procedure for the isolation and quantification of benzoic acid.

0.5 equivalent of cesium pivalate (23.4 mg, 0.1 mmol) was added to the reaction mixture and the solvent was removed under vacuum. Ethyl acetate (10 mL) and 1 M aqueous sodium hydroxide (10 mL) were used to transfer the crude residue to a separatory funnel. The aqueous layer was transferred to an Erlenmeyer flask and the organic layer was extracted with a second portion of 10 mL of 1 M NaOH. The aqueous extracts were combined, acidified with 25 mL of 1 M aqueous HCl and extracted with 3×20 mL of ethyl acetate. The organic layer was then washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous MgSO_4 . Most of the solvent was removed under vacuum and the crude residue obtained was analyzed by ^1H NMR.

The obtained ^1H NMR spectrum is presented hereafter.



Traces of ethyl acetate and methanol remained because the evaporation was not performed for a prolonged time, in order to avoid evaporation of pivalic acid ($T_{\text{eb}} = 163.7\text{ }^{\circ}\text{C}$). Unfortunately, the triplet of the ethyl group of ethyl acetate overlaps the singlet of pivalic acid. Nevertheless, careful integration leads to *ca.* 6.3 for pivalic acid (9H, 0.5 equiv.), while a integration of 1 corresponds to 1H of benzoic acid (1 equiv.). The integration of the broad singlet of the acidic protons from PivOH and PhCO₂H is equal to *ca.* 1.7 (1 (PhCO₂H) + 0.7 (PivOH)).

The yield of benzoic acid would thus be 70 %, in agreement with the quantitative formation of the (η^3 -allyl)-Pd^{II} complex derived from the PASSERINI adduct **83**.

Procedure for the optimization of reaction conditions

The optimization reaction was conducted with the following protocol.

To 1 mL of a 0.2 M solution of PASSERINI adduct **69** (60.2 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the chosen solvent (in a 10 mL microwave suitable vial) were added successively the phosphine, 50 μ L of a 2 M $C_{18}H_{38}$ solution in toluene (0.1 mmol, 0.5 equiv) allylmethylcarbonate and the palladium precatalyst. The microwave tube was tightly closed and the reaction mixture was stirred in an oil bath at the chosen temperature for either 5 or 45 minutes.

After cooling, 20 μ L of the reaction mixture were diluted in 1 mL of toluene and the obtained solution is analyzed by GC using the 230 °C isothermal method.

The area under the characteristic peaks of the standard $C_{18}H_{38}$ (1.1 min), the oxazolidine-2,4-dione **71** (3.9 min), the reactant **69** (4.1 min) and the *O*-allylated product **75** (4.4 min) were determined.

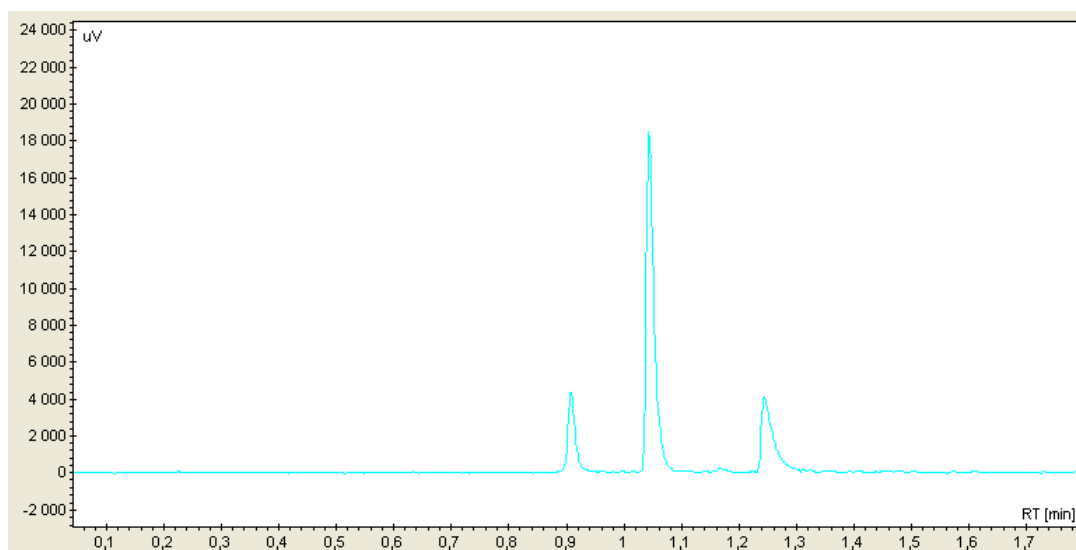
After normalization with the area of the internal standard and comparison to solutions of the pure products, the conversions and the yields were obtained.

Conductimetric monitoring and identification of volatile products

The conductimetry experiment presented 5.2.2 was performed as follows.

A 25 mL Schlenk flask with a side neck was evacuated and flushed with argon. 10 mL of anhydrous DMF were introduced, followed by $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (11.5 mg, 20 μmol , 1 equiv.) and Xantphos (11.6 mg, 20 μmol , 1 equiv.). The conductimetry sensor was tightly fixed on the main neck of the flask and the acquisition was started. The allylmethylcarbonate (22.7, 0.2 mmol, 10 equiv.) was then introduced through the side neck equipped with septum. During this period, the Schlenk flask was sealed with a static atmosphere of argon inside. 39 minutes after the addition of allylmethylcarbonate, water (1.8 μL , 5 equiv.) was introduced in the reaction mixture.

20 minutes after, the gas entrance of the Schlenk flask was connected to a trap which was previously evacuated and cooled in liquid nitrogen. This trap was then filled with argon, the tubes were rinsed with toluene and the obtained solution (in toluene) was analyzed by GC using the "low temperature" method (starting with 3 minutes at 40 °C).¹



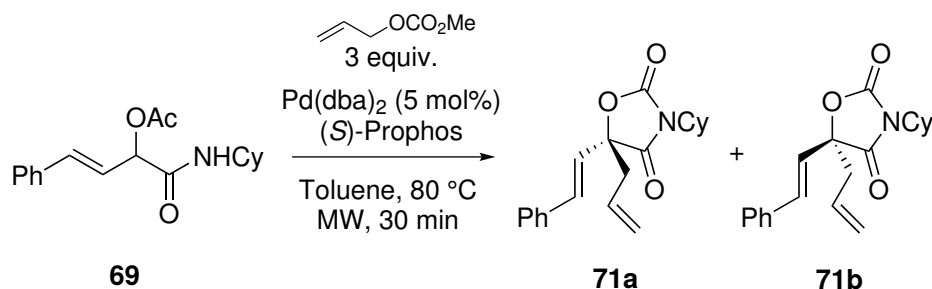
Chromatogram obtained at the end of the conductimetric monitoring.

The obtained chromatogram is presented above. Retention times for pure samples lead to 0.91 min for methanol, 0.97 min for allylmethylcarbonate, 1.05 min for allylmethylether and 1.25 min for allyl alcohol.

The method used is not quantitative, as all the volatiles are not trapped. Nevertheless, the qualitative detection of methanol, allylmethylether and allyl alcohol has been performed.

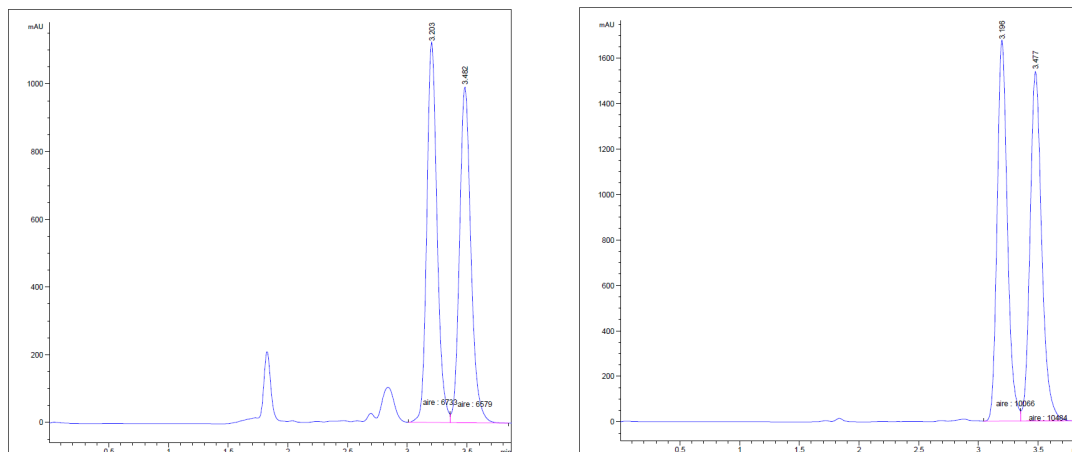
¹Toluene was used here to solubilize products that might have condensed on the tubes of the apparatus. Toluene was chosen for its high boiling point, allowing the elution of more volatile products before the solvent in GC analysis.

Enantioselective variant using *S*-Prophos



To 1 mL of a 0.2 M solution of PASSERINI adduct **69** (60.2 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in toluene (in a 10 mL microwave suitable vial) were added successively (*S*)-Prophos (9.9 mg, 24 μmol, 0.12 equiv.), allylmethylcarbonate (68 μL, 0.6 mmol, 3 equiv.) and Pd(dba)₂ (5.8 mg, 10 μmol, 0.05 equiv.). The microwave tube was tightly closed and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 30 min. The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 97/3 to 90/10) to yield 29 mg (45 %) of **71** as a yellowish oil.

The obtained mixture of **71a** and **71b** was analyzed by chiral HPLC, as presented below.



Left: racemic mixture of **71**. Right: Enriched mixture of **71a** and **71b**.

Enantiomeric excess (without attribution for **71a** nor **71b**) was found to be 3 %.

Résumé

Cette thèse porte sur l'étude mécanistique de réactions mettant en jeu des complexes de palladium. Deux systèmes différents sont étudiés, mettant ainsi en évidence des approches mécanistiques à différents niveaux.

La première étude réalisée concerne l'addition oxydante de complexes [palladium - ligands azotés] sur des iodoarènes. Une cinétique d'ordre 2 en palladium(0) a été mise en évidence expérimentalement, pour une grande variété de conditions (ligands, solvants, iodoarènes). Un mécanisme coopératif faisant intervenir l'activation de la liaison C-I par un complexe de palladium, suivi par l'insertion oxydante d'un deuxième complexe de palladium a été proposé et étudié par DFT.

La deuxième étude porte sur formation d'oxazolidine-2,4-diones à partir d'adduits de Passerini, catalysée au palladium. L'objectif est ici de déterminer les intermédiaires mis en jeu dans cette réaction impliquant la formation de 3 nouvelles liaisons sur le squelette carboné. Une double réaction de Tsuji-Trost a été mise en évidence et le rôle particulier de l'allylméthylcarbonate utilisé a été étudié. A la lumière de ces résultats, un cycle catalytique a été proposé. Cette étude montre le potentiel de la compréhension détaillée des phénomènes à l'échelle moléculaire pour imaginer de futurs développements.

Mots Clés

Étude mécanistique – Catalyse organométallique – Palladium – Electrochimie

Abstract

In this thesis, the mechanistic study of reactions involving palladium complexes is presented. Two systems have been studied, with different levels of mechanistic investigation.

The first study aims at explaining the peculiar behavior of palladium ligated to nitrogen-containing ligands in the oxidative addition on iodoarenes. A second order in palladium(0) reaction rate has been experimentally demonstrated for various conditions (ligand, solvent, iodoarene). A cooperative mechanism involving the pre-activation of the C-I bond by a palladium complex prior to the oxidative insertion itself has been proposed and studied by DFT.

In the second study, the palladium-catalyzed formation of oxazolidine-2,4-diones from Passerini adducts is investigated. The goal is to determine the relevant intermediates of the reaction and to explain the formation of the three new bonds. Two Tsuji-Trost reactions occur and the special role of allylmethylcarbonate has been studied. This mechanistic study highlights the potential of thorough understanding of mechanisms at the molecular level to envision further synthetic developments.

Keywords

Mechanistic studies – Organometallic catalysis – Palladium – Electrochemistry