



**HAL**  
open science

# Activation d'électrophiles peu communs pour des couplages catalysés au cobalt : réactions et mécanisme

Céline Dorval

► **To cite this version:**

Céline Dorval. Activation d'électrophiles peu communs pour des couplages catalysés au cobalt : réactions et mécanisme. Catalyse. Institut Polytechnique de Paris, 2020. Français. NNT : 2020IP-PAX089 . tel-03160955

**HAL Id: tel-03160955**

**<https://theses.hal.science/tel-03160955>**

Submitted on 5 Mar 2021

**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.

# Activation d'électrophiles peu communs pour des couplages catalysés au cobalt : réactions et mécanisme

Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris  
préparée à l'École polytechnique

École doctorale n°626 École Doctorale de l'Institut Polytechnique de  
Paris (ED IP Paris)  
Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 19 novembre 2020, par

**Céline DORVAL**

Composition du Jury :

Ilan MAREK Professeur, Technion – Israel Institute of Technology	Président
Amandine GUÉRINOT Maître de conférences, ESPCI Paris	Rapporteuse
Alejandro PEREZ-LUNA Directeur de recherche, Sorbonne Université	Rapporteur
Bill MORANDI Professeur, ETH Zürich	Examineur
Taouès TEMAL-LAIB Group leader, Galapagos	Examinatrice
Corinne GOSMINI Directrice de recherche, École polytechnique	Directrice de thèse



*À ma famille et à tous ceux qui ont cru en moi...*





# Remerciements

Il est certain que cette thèse a été une aventure personnelle intense, mais qui n'aurait pu être aussi aboutie sans l'aide précieuse et le support de nombreuses personnes, que je vais tenter de remercier comme il se doit ci-après.

Tout d'abord, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Corinne GOSMINI, de m'avoir donné l'opportunité d'étudier et de tenter de comprendre un pan de la chimie du cobalt encore pleine de mystères. Pendant ces trois années fort enrichissantes, ta porte est toujours restée ouverte et tu as toujours été disponible pour discuter avec moi des projets. Je te suis également très reconnaissante de la grande confiance que tu as bien voulu m'accorder pour mener mes projets comme je le souhaitais, ce qui m'a permis d'acquérir l'autonomie et la confiance en moi dont je manquais.

Je souhaite ensuite remercier tout particulièrement les membres de mon jury de thèse dont le travail n'a pas été facilité par cette situation sanitaire particulière et quelque peu chaotique : mes rapporteurs, le Dr. Amandine GUÉRINOT et le Pr. Alejandro PEREZ-LUNA pour leur relecture attentive de mon manuscrit, les nombreux conseils et les discussions très enrichissantes que nous avons pu avoir pendant la soutenance de thèse ; le Dr. Taouès TEMALLAIB pour avoir apporté une vision plus applicative et industrielle à mes travaux de thèse ; le Pr. Bill MORANDI, que je remercie, d'une part, d'avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse et l'échange très intéressant pendant la soutenance, et d'autre part, d'avoir bien voulu m'accueillir à l'ETH pendant deux mois certes courts, mais intenses, tant chimiquement que pour mes jambes lors de la semaine de rando ! Enfin, un grand merci au Pr. Ilan MAREK, d'avoir accepté d'être le président de mon jury, d'avoir eu la lourde tâche d'animer cette soutenance en visio ainsi que pour les questions hors des sentiers battus qui m'ont beaucoup fait réfléchir.

Je tiens également à remercier les membres passés et actuels du labo 8, communément appelée *cobalt team*, pour m'avoir supporté à la fois dans le labo et le bureau, avec toute la place que je prends... Yann, pour tes conseils, une certaine folie, ton expérience du cobalt et pour m'avoir aidé pendant cette première année de thèse. Je te souhaite vivement de pouvoir continuer en recherche académique par la suite. Rajendra et Amélie, je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite par la suite. Bien que notre collaboration n'ait été que

très brève et quelque peu chamboulée par la situation sanitaire de cette année 2020 et de la réalité de la troisième année de thèse, je vous souhaite à toutes les deux, Pauline et Mengyu, tout le meilleur pour vos thèses ! Mengyu, good luck to finish the cyanation project and don't hesitate to contact me if you have any questions.

C'est aussi, bien sûr, tout le Laboratoire de Chimie Moléculaire que je souhaite remercier pour avoir rendu ses trois années de thèse inoubliables. Un immense merci à Bibi, sans qui cette thèse n'aurait très certainement pu être ce qu'elle est, tous les précieux conseils, les discussions tant en chimie qu'à refaire le monde accompagnée de moult cigarettes et tous les supers moments passés ensemble au laboratoire comme à l'extérieur. Je te souhaite tout le meilleur pour la suite, tu mérites vraiment d'avoir les moyens de mener à bien tous tes projets. Merci à Duncan pour tes encouragements et tes horaires à rallonge me permettant de travailler tard, c'était toujours un plaisir de te croiser et parler avec toi. Merci à Nicolas pour ta gentillesse et ta disponibilité, tu es malheureusement arrivé au moment où mes cristaux n'étaient pas des plus qualitatifs... Je te souhaite de très bons moments au LCM !

Je souhaite également dire un grand merci à tout le labo 1, alias *Crazy Lanthanide Lab* : Greg, pour les discussions scientifiques et les bons moments en dehors du laboratoire, et en particulier d'avoir instauré les rendez-vous du jeudi soir. Merci à Mathieu pour l'initiation au travail en boîte à gants et pour tous tes petits mots très sympathiques à entendre pendant ta période de rédaction de thèse ! Merci à Ding, ces longs trajets de RER et ces trois années de thèse passés ensemble, ça rapproche indéniablement. Merci pour ton soutien, je suis fière et heureuse d'avoir réussi cette épreuve à tes côtés sans « tears on the pillow ». Finalement, ce n'était pas « the end of the world », Sha bi ! Un immense merci à Maxime pour les discussions scientifiques toujours très enrichissantes, pour ta gentillesse, toujours prêt à aider, et surtout pour ta patience et ta persévérance avec mes cristaux de qualités diverses et mes questions incessantes... Je te souhaite beaucoup de réussite pour la fin de ta thèse ! Merci à Valeriu d'avoir repris plusieurs de mes flambeaux, que ce soit les gaz ou le représentant des personnels non permanents et je te souhaite également tout le meilleur pour la fin de ta thèse. Nolwen, nos rapports ont été très succincts mais je suis certaine que ta thèse se déroulera très bien ! Bon courage pour ces trois années ! Un grand merci également aux postdocs de l'équipe : Violaine pour ta gentillesse ; Jules, pour ton soutien sans faille et sans qui, sans aucun doute, cette thèse ne se serait pas passée de façon aussi agréable et « déjantée », pour

ta patience et tes conseils de formation à la chimie organométallique, ta bonne humeur et l'ambiance au laboratoire, notre complicité et nos goûts entre autres musicaux en communs. Je n'oublierai jamais les moments passés au labo, et aussi et surtout à l'extérieur de celui-ci : amitié qui continue malgré les kilomètres et qui perdurera, j'en suis certaine ; Thomas, pour ton aide avec la boîte à gants et ta disponibilité tant en chimie que pour divers services, je te souhaite beaucoup de réussite pour le concours CNRS ; Oleh, bien que nos rapports aient été plus que limités à cause de cette situation, je te souhaite beaucoup de belles aventures dans ce laboratoire. Certains stagiaires ont également marqué ces années de thèse : Jules, pour ta gentillesse et certaines aventures passées ensemble dont je ne citerai que le week-end vélo « accessible à tous niveaux », mon œil !! Lamise, une belle complicité en finalement si peu de temps qui continue malgré nos problèmes certains en communication numérique... Enfin, un grand merci à Louis pour son acharnement sur certaines de mes structures RX et d'avoir pris le temps de me faire partager sa passion pour la cristallographie.

Comment ne pas remercier les membres des labos 4 à 6, surnommés *team iminophosphorane/phosphasalen* : Audrey, pour m'avoir donné l'opportunité de m'initier à l'enseignement avec les TDs de Bachelor ; Irene, une très belle rencontre et une merveilleuse personnalité, je ne compte plus les excellents moments passés ensemble pendant ces trois années, malgré seulement quelques mois passés ensemble au laboratoire. Je suis sûre que de très belles aventures vont encore arriver ; Loulou... les mots ne suffisent pas pour te dire à quel point ton soutien et ta présence au cours de cette thèse m'ont été essentiels, ta bonne humeur, toujours le mot pour rire, ta participation musicale « 3 salles 3 ambiances » avec Bibi, ton rôle moteur à la vie de ce laboratoire, entre autre instigateur de la devenue célèbre « melted cheese night », mais aussi tes conseils, nos nocturnes au labo (je lance un set de 10 manip, j'en ai pour 20 min...), le CC des cop's, le Lozère des fam's et un nombre incalculable d'autres moments à jamais gravés dans ma mémoire... une raison certaine de se lever quelques matins quand ça n'allait pas au top ; Isabel, pour ta bienveillance et plusieurs soirées inoubliables, Anju pour ta gentillesse, et enfin Thibault, je regrette que cette année se soit passée ainsi, j'aurais aimé partager davantage de moments avec toi, et je te souhaite beaucoup de réussite pour cette thèse !

Un grand merci également aux gens « du haut » : tout d'abord Vincent pour ton investissement pour les calculs DFT de notre collaboration sur le projet « activation C–CN »

qui se sont révélés cruciaux dans la compréhension du mécanisme ainsi que ta patience pour répondre à toutes mes questions notamment pour le papier ; Cédric, pour tous tes conseils en électrochimie et pour le futur, et ta grande disponibilité pour la partie voltampérométrie cyclique du projet « activation C–CN » tant en pratique qu'en théorie ; Sophie pour ta gentillesse, ta persévérance avec certains de mes échantillons et le temps accordé à la rationalisation et l'explication de certaines fragmentations peu triviales. Merci également à Zsuzsanna pour tous les bons moments passés tant au laboratoire qu'en dehors, en particulier au volley ! Je te souhaite beaucoup de courage pour la fin de ta thèse, qui sera excellente sans aucun doute ! Christophe et Cindy, je vous remercie énormément pour votre bonne humeur et votre aide inconditionnelle au laboratoire, ainsi que Stéphane, Edith, Jodie, Gilles A., Gilles F., Gilles O., Ségolène ; Adrien, Silvia et Radhika beaucoup de réussite pour la fin de vos thèses.

Je tiens ensuite particulièrement à remercier Anne-Flo, ta bonne humeur, ta gentillesse et ta disponibilité sans faille ont rendu les tâches administratives bien plus aisées et sont surtout des atouts cruciaux pour la vie et la bonne ambiance du laboratoire. Merci également pour tous les bons moments au volley à l'X ou à Bures, une grande bouffée d'air frais ! Merci aussi à Thérèse à qui je souhaite une retraite très agréable et à Elodie pour son aide précieuse au laboratoire.

Qu'auraient été ces années de thèse sans les activités extra-laboratoires (en dehors des bars et autres soirées festives, bien entendu...) : le *LCM running club* et en particulier Sophie et Jules, les irréductibles gaulois du club, nos moult discussions et les sorties inoubliables sous la neige !, mais aussi les autres membres plus ou moins permanents : Ding, qui a finalement cessé de se trouver des excuses pour venir, même si c'était parfois, pour ne pas dire souvent, en ronchonnant, Thibault, il aura fallu te convaincre mais finalement maintenant, tu ne peux plus t'en passer, Thomas, Nicolas, Lamise, une motivation (presque) sans faille, Isabel, Mengyu, Anju, Ségolène et tous les autres membres du laboratoire que je n'ai pas cités mais qui sont venus au moins une fois, pour me faire plaisir ou certainement plutôt pour que j'arrête de les harceler... Sans aucun doute ce qui m'aura permis de tenir psychologiquement pendant cette thèse parfois, le *volleyball au CSX et à Bures*, merci à tous leurs membres, en particulier Zsuzsanna et Anne-Flo, mais aussi Michel, pour tout le temps investi pour l'obtention de nouveaux créneaux, le beach, les tournois, les barbecues etc... pour pouvoir jouer toujours plus, JM, ton sale caractère mais les conseils et les entraînements

personnalisés qui m'auront permis de progresser, Marc et Vlad, votre gentillesse, votre patience, tous vos précieux conseils et les invitations en tournoi, Kyryl et ta bonne humeur, sans oublier tous les autres adhérents.

Une thèse, c'est la vie au laboratoire mais aussi à l'extérieur et beaucoup de soutien indispensable. Je doute que cette thèse se serait passée ainsi sans le support de mes amis, plus ou moins adeptes de la chimie : Anne-Cha, Julie, Eva, Mama, Cécile, Alex, Louloue, Chloé, Nico, Zhou, Flo, Arnaud, Julien, Pauline, Julie etc... Merci pour tous les bons moments passés ensemble et de m'avoir vidé la tête quand j'en avais besoin !

Merci également à toutes les belles rencontres effectuées pendant ces trois ans et qui ont rendu cette thèse si particulière, mes collègues temporaires de Zürich, en particulier Georgios et Eliott, et aussi et surtout, les bénévoles et les bénéficiaires des Restos du Cœur, merci d'avoir maintenu mes pieds sur terre et de m'avoir fait relativiser tous les vendredis soirs.

Enfin et surtout, je souhaite remercier ma famille qui a toujours cru en moi et a toujours été là dans les meilleurs comme dans les pires moments, non seulement en thèse mais aussi tout au long de ma vie. Plus particulièrement, papa, maman, Marion, votre soutien indéfectible est le plus beau cadeau et une de mes plus grandes sources de motivation. Je vous aime.



# Tables des matières

<b>Abréviations.....</b>	<b>17</b>
<b>Avant-propos .....</b>	<b>21</b>
<b>Introduction bibliographique .....</b>	<b>25</b>
<b>1. Couplage de type Negishi catalysé au cobalt .....</b>	<b>27</b>
1.1. Préparation des composés organozinciques .....	27
1.1.1. Par l'intermédiaire d'une espèce organométallique.....	28
1.1.1.1. Transmétallation.....	28
1.1.1.2. Déprotonation.....	29
1.1.1.3. Echange halogène-métal .....	32
1.1.2. À l'aide de zinc métallique.....	34
1.1.2.1. Par addition oxydante.....	34
1.1.2.2. Catalysée par un métal .....	36
1.2. Couplage de Negishi catalysé au cobalt.....	38
1.2.1. À partir de dérivés halogénés.....	39
1.2.1.1. Avec des organozinciques préparés par insertion.....	39
1.2.1.2. Avec des organozinciques préparés par transmétallation.....	42
1.2.1.2.1. $Csp^2-Csp^2$ .....	42
1.2.1.2.2. $Csp^2-Csp^3$ .....	43
1.2.1.2.3. $Csp^3-Csp^3$ .....	47
1.2.1.3. Avec des organozinciques préparés par déprotonation .....	48
1.2.1.4. Avec des organozinciques préparés par catalyse au cobalt .....	49
1.2.2. À partir d'autres types d'électrophiles .....	51
1.2.2.1. Dérivés d'alcools .....	51
1.2.2.2. Dérivés de thiols.....	52
1.2.2.3. Dérivés de sels de phosphoniums .....	52
1.2.2.4. Dérivés d'acides .....	53
<b>2. Couplage réducteur : Principe et méthodes pour orienter la sélectivité vers le produit d'hétérocouplage .....</b>	<b>56</b>
2.1. Principe.....	56
2.2. Méthodes pour orienter la réactivité vers le produit d'hétérocouplage .....	57



2.2.1. À partir de substrats chimiquement différents : activation homolytique vs. hétérolytique.....	57
2.2.1.1. Stratégie.....	57
2.2.1.2. Variation du substrat activé par addition oxydante.....	62
2.2.1.3. Variation du substrat activé par transfert mono-électronique.....	64
2.2.2. À partir de substrats chimiquement similaires .....	68
2.2.2.1. Partenaire le plus réactif en excès .....	68
2.2.2.1.1. Différenciation électronique .....	68
2.2.2.1.2. Différenciation stérique .....	71
2.2.2.1.3. Utilisation d'un substrat plus activé .....	73
2.2.2.1.4. Cas particulier des substrats allyles et benzyles .....	76
2.2.3. Partenaire de couplage non-halogéné combiné à un système catalytique bimétallique .....	78

## **Chapitre 2 : Activation de la liaison amide pour des couplages de type Negishi catalysés au cobalt .....83**

<b>1. Rappels bibliographiques.....</b>	<b>85</b>
<b>2. Couplage de type Negishi entre un amide aromatique et un arylzincique .....</b>	<b>93</b>
2.1. Étude méthodologique .....	93
2.1.1. Influence de la température.....	94
2.1.2. Influence de la quantité d'espèce arylzincique .....	95
2.1.3. Réactions de contrôle pour le couplage de Negishi .....	96
2.2. Étude du champ d'application de cette méthodologie .....	97
2.2.1. Variation du partenaire arylzincique .....	97
2.2.2. Évaluation du type de partenaire amide.....	98
2.2.3. Variation du partenaire N-acylglutarimide.....	99
2.2.4. Montée en échelle.....	100
<b>3. Couplage de type Negishi entre un amide aromatique et un alkylzincique .....</b>	<b>102</b>
3.1. Étude méthodologique .....	102
3.1.1. Évaluation de l'organozincique .....	102
3.1.2. Influence de la température.....	103
3.1.3. Influence de l'ordre d'addition des réactifs .....	103
3.1.4. Influence du solvant .....	104
3.1.5. Influence du système catalytique.....	106
3.1.6. Influence de la quantité de partenaire alkylzincique .....	107

3.1.7. Évaluation du type de partenaire amide.....	107
<b>4. Conclusion et perspectives.....</b>	<b>109</b>
<b>Chapitre 3 : Activation de liaison Csp<sup>2</sup>-CN.....</b>	<b>111</b>
<b>1. Formation de biaryles dissymétriques par réaction de couplage réducteur à partir de dérivés benzonitriles catalysée au cobalt.....</b>	<b>113</b>
1.1. <i>Rappels bibliographiques</i> .....	113
1.1.1. Formation de biaryles dissymétriques par réaction de couplage redox-neutre métallo-catalysé .....	116
1.1.2. Formation de biaryles dissymétriques par réaction de couplage réducteur métallo-catalysé .....	120
1.2. <i>Etude méthodologique</i> .....	122
1.2.1. Influence du complexe pré-catalyseur .....	122
1.2.2. Influence du solvant et de la concentration.....	126
1.2.3. Influence du réducteur.....	130
1.2.4. Influence de la température.....	131
1.2.5. Influence de l'utilisation d'additifs.....	133
1.2.6. Réajustement de la quantité de pré-catalyseur.....	139
1.2.7. Réajustement de la quantité de réducteur .....	140
1.2.8. Réajustement de la quantité de partenaires de couplage .....	141
1.2.9. Réactions de contrôle.....	142
1.2.10. Activation du Mn métal.....	143
1.3. <i>Utilisation en synthèse</i> .....	145
1.3.1. Réactivité des dérivés benzonitriles portant des groupements neutres ou électrodonneurs.....	145
1.3.2. Réactivité des dérivés benzonitriles portant des groupements électroattracteurs	148
1.3.3. Etude de la diversité des groupement fonctionnels .....	149
1.3.3.1. <i>Groupements en ortho</i> .....	149
1.3.3.2. <i>Hétérocycles</i> .....	150
1.3.3.3. <i>Tolérance des groupements fonctionnels</i> .....	150
1.3.4. Montée en échelle.....	152
1.4. <i>Conclusion et perspectives</i> .....	153
<b>2. Cyanation de dérivés bromoaryles par un agent de cyanation dérivé du benzonitrile catalysé au cobalt .....</b>	<b>156</b>

2.1.	<i>Préambule</i> .....	156
2.2.	<i>Rappels bibliographiques</i> .....	156
2.2.1.	Cyanation à partir d'un agent carboné via un intermédiaire M–CN .....	159
2.2.2.	Cyanation à partir d'un agent carboné sans formation d'un intermédiaire M–CN .....	165
2.3.	<i>Etude méthodologique</i> .....	169
2.3.1.	Influence du catalyseur .....	170
2.3.2.	Influence du réducteur .....	172
2.3.3.	Influence du solvant .....	172
2.3.4.	Influence de la concentration .....	174
2.3.5.	Influence de la température .....	175
2.3.6.	Influence de l'additif .....	176
2.3.7.	Etude de l'agent de cyanation .....	177
2.4.	<i>Idées supplémentaires de fin d'optimisation</i> .....	179
2.5.	<i>Conclusion et perspectives</i> .....	181

## **Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt..... 183**

<b>1.</b>	<b>Préambule</b> .....	<b>185</b>
<b>2.</b>	<b>Étude de la nature de la catalyse</b> .....	<b>186</b>
2.1.	<i>Principe de l'expérience</i> .....	186
2.2.	<i>Résultat de l'expérience</i> .....	187
2.2.1.	Avec le 4-chlorobenzoate de méthyle 30 .....	187
2.2.2.	Avec le benzonitrile 29 .....	188
<b>3.</b>	<b>Passage par un composé organomanganeux formée <i>in situ</i></b> .....	<b>188</b>
<b>4.</b>	<b>Synthèse, détermination et caractérisation d'un complexe de cobalt homogène à bas degré d'oxydation Co-Red1 actif envers le 4-chlorobenzoate de méthyle 30</b> .....	<b>191</b>
4.1.	<i>Synthèse de Co-Red1</i> .....	191
4.2.	<i>Détermination et caractérisation de Co-Red1</i> .....	191
4.2.1.	Par cristallisation et analyse par diffraction des rayons X .....	191
4.2.1.1.	<i>Déterminations de la structure cristalline et de la formule brute du complexe <b>Co-Red1</b></i> .....	191
4.2.1.2.	<i>Étude structurale comparative et détermination des degrés d'oxydation des atomes de cobalt des différents fragments [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>X</sup> du complexe <b>Co-Red1</b></i> .....	193

4.2.2.	Par RMN.....	198
4.3.	<i>Détermination de l'équation de réduction/redistribution de ligands de CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> en Co-Red1 par le Mn</i> .....	201
4.4.	<i>Évaluation de l'activité catalytique de Co-Red1</i> .....	202
4.5.	<i>Réactions stœchiométriques avec Co-Red1</i> .....	203
4.5.1.	Avec le 4-chlorobenzoate de méthyle 30.....	203
4.5.2.	Avec le benzonitrile 29.....	204
4.5.3.	Avec les deux partenaires de couplage 30 et 29.....	204
<b>5.</b>	<b>Mise en évidence d'un second complexe de cobalt à bas degré d'oxydation actif envers le benzonitrile 29</b> .....	<b>205</b>
5.1.	<i>Mise en évidence d'un nouveau complexe par échange de ligand 2,2'-bipyridine par le benzonitrile 29 réductible par le Mn</i> .....	205
5.1.1.	Par précipitation.....	205
5.1.2.	Par calculs DFT.....	206
5.1.3.	Par voltampérométrie cyclique.....	207
5.1.3.1.	<i>Voltampérométrie cyclique du complexe Co(II)Bipy<sub>3</sub></i> .....	207
5.1.3.2.	<i>Influence de l'ajout de benzonitrile 29 sur le voltammogramme de Co(II)Bipy<sub>3</sub></i> .....	209
5.1.3.3.	<i>Voltampérométrie cyclique du complexe Co(I)Bipy<sub>3</sub></i> .....	210
5.1.3.4.	<i>Mise en évidence d'un nouveau complexe de cobalt(I) réductible par le Mn</i> ... ..	211
5.1.4.	Réaction stœchiométrique entre Co-Red1 et le benzonitrile 29 en présence de Mn .. ..	214
5.1.5.	Évaluation par calculs DFT de l'étape d'insertion dans la liaison C–CN du benzonitrile 29 par un complexe de cobalt de degré d'oxydation formel 0 ou -I.....	216
<b>6.</b>	<b>Comparaison des différents mécanismes envisageables</b> .....	<b>219</b>
6.1.	<i>Mécanisme par réduction successive</i> .....	219
6.2.	<i>Mécanisme par échange de ligands</i> .....	222
<b>7.</b>	<b>Résultats préliminaires sur la nature de l'insertion dans les liaisons C–Cl et C–CN</b> .....	<b>228</b>
7.1.	<i>Réaction avec des pièges à radicaux</i> .....	228
7.1.1.	Réaction catalytique avec Galvinoxyl et TEMPO.....	228
7.1.2.	Réaction stœchiométrique entre Co-Red1 et 30 avec TEMPO.....	230
7.2.	<i>Réaction avec le 9,10-dihydroanthracène</i> .....	230
7.3.	<i>Réaction avec des « radicaux clock »</i> .....	232
7.3.1.	Réaction avec le 2-allyloxychlorobenzène et le 2-allyloxybenzonitrile.....	232

7.3.2. Réaction avec le 1-(but-3-èn-1-yl)-2-chlorobenzène et le 2-(but-3-èn-1-yl)benzonitrile.....	233
<b>8. Conclusion et perspectives.....</b>	<b>238</b>
<b>Chapitre 5 : Synthèse, caractérisation et étude préliminaire de réactivité de deux nouveaux complexes de cobalt à bas degré d'oxydation portant des ligands 2,2'-bipyridine .....</b>	<b>241</b>
<b>1. Rappels bibliographiques.....</b>	<b>243</b>
1.1. Complexes de cobalt de degré d'oxydation formel 0 mononucléaire .....	243
1.1.1. Ligands phosphines .....	243
1.1.2. Ligands N,N-hétérocycles.....	245
1.1.3. Ligands NHC.....	246
1.2. Complexes de cobalt de degré d'oxydation formel 0 binucléaire .....	252
1.2.1. Ligands carbonyles .....	252
1.2.2. Ligands NHC.....	256
1.3. Complexes de cobalt de degré d'oxydation formel -I.....	257
1.3.1. Ligands carbonyles et phosphines.....	257
1.3.2. Ligands $\pi$ -accepteurs.....	258
1.3.3. Ligands NHC.....	260
<b>2. Synthèse de deux nouveaux complexes de cobalt à bas degré d'oxydation portant des ligands 2,2'-bipyridine Co-Red2 et Co-Red3 .....</b>	<b>262</b>
2.1. Synthèse de $[\text{CoBipy}_2]_2$ Co-Red2 .....	262
2.2. Synthèse de $[\text{CoBipy}_2][\text{K}(\text{thf})_4]$ Co-Red3 .....	262
<b>3. Caractérisation .....</b>	<b>263</b>
3.1. Par diffraction des rayons X .....	263
3.1.1. Analyse par diffraction des rayons X de $[\text{CoBipy}_2]_2$ Co-Red2 .....	263
3.1.2. Analyse par diffraction des rayons X de $[\text{CoBipy}_2][\text{K}(\text{thf})_4]$ Co-Red3.....	270
3.2. Par RMN .....	274
3.2.1. Étude de $[\text{CoBipy}_2]_2$ Co-Red2 par RMN .....	274
3.2.2. Étude de $[\text{CoBipy}_2][\text{K}(\text{thf})_4]$ Co-Red3 par RMN.....	278
3.3. Étude préliminaire de réactivité de Co-Red2 et Co-Red3 avec différents électrophiles .....	282
3.4. Réactivité de Co-Red2 et Co-Red3 avec le benzonitrile 29.....	282

3.4.1. Avec le benzonitrile 29 seul.....	283
3.4.2. Avec le benzonitrile 29, le 4-chlorobenzoate de méthyle 30 et Co-Red1 .....	284
3.5. Réactivité de Co-Red2 et Co-Red3 avec d'autres types d'électrophiles .....	286
<b>4. Conclusions et perspectives .....</b>	<b>288</b>
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>293</b>
<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>297</b>



# Abréviations

°C	degré Celsius
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
Ad	adamantyle
BAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
Bipy	2,2'-bipyridine
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
Bu	butyle
cAAC	alkylaminocarbènes cycliques
COD	cycloocta-1,5-diène
Cy	cyclohexyle
dcpp	1,3-bis(dicyclohexylphosphino)propane
DCM	dichlorométhane
dcype	1,2-bis(dicyclohexylphosphino)éthane
DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité
Dipp	2,6-diisopropylphényle
DMA	diméthylacétamide
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dmpe	1,2-bis(diméthylphosphino)éthane
DMPU	1,3-diméthyltétrahydropyrimidin-2(1H)-one
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine
dvtms	1,3-divinyltétraméthylidisiloxane
équiv.	équivalent
Et	éthyle
ECS	électrode au calomel saturé



ESH	électrode standard à hydrogène
ESI	ionisation par électrospray
GC	chromatographie en phase gaz
GEA	groupement électro-attracteur
GF	groupement fonctionnel
h	heure
Hex	hexyle
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
L	litre
<i>m</i>	méta
M	mole par litre
MCSCF	multi configuration self consistent field
Me	méthyle
Mes	mésityle
min	minute
MOF	metal-organic frameworks
mol	mole
MPMN	2-méthyl-2-phénylmalononitrile
MS	spectrométrie de masse
MW	masse molaire
<i>n</i>	normal
NCTS	<i>N</i> -cyano- <i>N</i> -phényl- <i>p</i> -méthylbenzène sulfonamide
NEP	<i>N</i> -éthyl-2-pyrrolidone
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
<i>o</i>	ortho
OMs	mésylate
OPiv	pivalate
OTs	tosylate
<i>p</i>	para

Pent	pentyle
Ph	phényle
Phen	1,10-phénanthroline
Phtal	phtalimide
Rdt	rendement
RPE	résonance paramagnétique électronique
s	seconde
SN	substitution nucléophile
SQUID	Superconducting Quantum Interference Devices
T	température
t.a.	température ambiante
TADF	fluorescence retardée à activation thermique
TDAE	tétrakis(diméthylamino)éthylène
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthane-1,2-diamine
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMS	triméthylsilyle
trop	bis(5H-dibenzo[a,d]cycloheptèn-5-yl)amine
Ts	tosyle
V	volt
vtms	vinyle de triméthylsilane
Xantphos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène



# Avant-propos

Notion introduite pour la première fois en 1835 par Berzelius,<sup>1</sup> la catalyse est aujourd'hui bien loin du seul concept qu'elle était alors. En effet, la possibilité d'accélérer et d'orienter la sélectivité de processus chimiques par l'intermédiaire d'un catalyseur en faible quantité, est apparue très séduisante et n'a eu de cesse de se développer. En particulier, la catalyse organométallique a connu un essor considérable à partir de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, pour rendre accessibles, en grande quantité, des produits chimiques de base jusqu'alors difficilement synthétisables ou obtenus uniquement par extraction, et ainsi répondre aux exigences économiques imposées par la Révolution Industrielle. La mise en place de la synthèse de l'ammoniac à partir de diazote et de dihydrogène gazeux catalysée au fer, à hautes pression et température, par le procédé Haber-Bosch n'est qu'un exemple de procédés développés à l'époque, et qui revêtent toujours une importance majeure actuellement.<sup>2</sup> Mais les progrès en catalyse organométallique ne se sont pas limités à la préparation de produits chimiques de base. En effet, la demande de développement de voies de synthèse encore plus efficaces et plus sélectives de molécules complexes, notamment pour la chimie fine, a encouragé les chimistes à toujours imaginer de nouvelles transformations et réactivités innovantes à l'aide de métaux de transition. L'une des découvertes majeures, et qui a peut-être le plus révolutionné le domaine de la chimie organique, est la possibilité de construire des liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, jusqu'alors difficiles voire impossibles à créer, par réaction de couplage métallo-catalysée. Leur utilisation largement répandue depuis, tant en laboratoires académiques qu'en industrie,<sup>3</sup> a d'ailleurs été reconnue par l'attribution en 2010 du Prix Nobel de Chimie à Heck, Negishi et Suzuki pour leurs travaux sur les couplages catalysés au palladium.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Berzelius, J. J. *Jahresbericht* **1835**, *14*, 237.

<sup>2</sup> (a) Foster, S. L.; Bakovic, S. I. P.; Duda, R. D.; Maheshwari, S.; Milton, R. D.; Minteer, S. D.; Janik, M. J.; Renner, J. N.; Greenlee, L. F. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 490; (b) Liu, H.; Wei, L.; Liu, F.; Pei, Z.; Shi, J.; Wang, Z.-j.; He, D.; Chen, Y. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5245.

<sup>3</sup> Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.

<sup>4</sup> Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

Comme le laissent suggérer ce prix Nobel<sup>5</sup> ainsi que ceux de 2001<sup>6</sup> (W. S. Knowles, R. Noyori, hydrogénation asymétrique [Ru]) et 2005<sup>7</sup> (Y. Chauvin, R. H. Grubbs, R. R. Schrock, métathèse [Ru]), la catalyse organométallique a longtemps reposé essentiellement sur l'utilisation de métaux nobles du groupe dits des platinoïdes (Ru, Rh, Pd, Re, Os, Ir, Pt). Cependant, la rareté naturelle de ces métaux<sup>8</sup> implique, non seulement un prix élevé,<sup>9</sup> mais également un impact environnemental important liés à leur extraction.<sup>10</sup> La rapide déplétion de ces ressources est exacerbée par leur utilisation accrue dans de nombreux domaines, de l'industrie automobile à l'électronique en passant par la synthèse organique industrielle, qui laisse craindre une disparition très prochaine de leurs réserves.<sup>11</sup> Dernier point, et non des moindres, un grand nombre de pays fournisseurs de ces métaux sont sujets à un climat géopolitique instable, qui entraîne parfois des difficultés d'approvisionnement de ces ressources indispensables et pose, en outre, des problèmes éthiques certains. Par conséquent, depuis quelques années déjà, les chimistes s'appliquent à remplacer ces métaux nobles par des métaux plus abondants de la première ligne, tout en tentant de conserver des réactivités et des sélectivités semblables à leurs congénères plus précieux.<sup>12</sup> Parmi ceux-ci, le cobalt est l'un des premiers à avoir été étudié et développé tant en catalyse hétérogène, où il est toujours particulièrement utilisé comme catalyseur pour le procédé Fischer-Tropsch,<sup>13</sup> qu'en catalyse homogène avec la mise en place par Roelen du procédé oxo<sup>14</sup> (hydroformylation d'alcènes) catalysé par le complexe  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ . Dans le domaine des réactions de couplage, bien qu'observés très tôt par Kharasch<sup>15</sup> comme étant d'efficaces catalyseurs, les complexes de cobalt ont quelque peu été oubliés à la faveur de catalyseurs à base de palladium ou de nickel. Pourtant, son abondance naturelle par rapport au palladium

---

<sup>5</sup> <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>

<sup>6</sup> <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/>

<sup>7</sup> <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2005/summary/>

<sup>8</sup> Yaroshevsky, A. *Geochem. Int.* **2006**, *44*, 48.

<sup>9</sup> <https://www.compoundchem.com/2019advent/day23/>

<sup>10</sup> Nuss, P.; Eckelman, M. J. *PLOS ONE* **2014**, *9*, e101298.

<sup>11</sup> Hunt, A. J.; Matharu, A. S.; King, A. H.; Clark, J. H. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1949.

<sup>12</sup> (a) Chirik, P.; Morris, R. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2495; (b) Klein Gebbink, R. J. M.; Moret, M.-E. (eds) (2018) *Non-Noble Metal Catalysis: Molecular Approaches and Reactions*. John Wiley & Sons.

<sup>13</sup> Rahmati, M.; Safdari, M.-S.; Fletcher, T. H.; Argyle, M. D.; Bartholomew, C. H. *Chem. Rev.* **2020**, doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00417

<sup>14</sup> Franke, R.; Selent, D.; Börner, A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5675.

<sup>15</sup> (a) Kharasch, M. S.; Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316; (b) Kharasch, M. S.; Fuchs, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 504.

et sa faible toxicité comparée au nickel font du cobalt un catalyseur intéressant et prometteur pour ce type de réactions.<sup>16</sup>

Mais plus que de simples remplaçants, les complexes de cobalt, avec leurs propriétés singulières, ont déjà offert l'opportunité de développer de nouveaux types de réactions de couplage.<sup>17</sup> On peut penser, en particulier, aux réactions de couplage réducteur. Contrairement aux réactions de couplage « classiques » rédox-neutres, qui font intervenir un réactif électrophile et un réactif nucléophile (Schéma 1, gauche), celles-ci ont l'avantage de permettre de coupler deux substrats électrophiles en conditions réductrices (Schéma 1, droite), évitant ainsi la pré-fonctionnalisation et la manipulation d'une espèce nucléophile, la plupart du temps instable.<sup>18</sup>

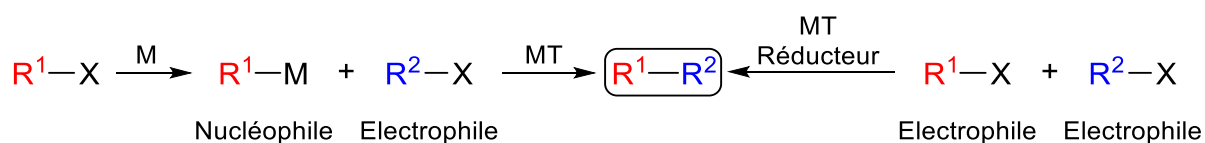


Schéma 1 Réactions de couplage (gauche) « classiques » rédox-neutre ; (droite) réducteur

Si de nombreux efforts ont déjà été faits pour améliorer différents aspects de ces deux types de réaction de couplage (tolérance fonctionnelle, diminution de la charge catalytique, optimisation des ligands...),<sup>4,19</sup> ces dernières reposent encore majoritairement sur l'activation de substrats halogénés, peu abondants naturellement. Ceux-ci sont généralement préparés à partir de matières premières dérivées du pétrole, dans des conditions de synthèse souvent dures, ce qui, en plus de l'impact environnemental non négligeable, laisse parfois peu de place à la diversité fonctionnelle des substrats. L'activation de nouveaux types d'électrophiles plus accessibles est donc actuellement un des défis majeurs d'amélioration de ces méthodologies, dont les avantages, tant en termes de sélectivité que de simplification des synthèses, sont indéniables.<sup>20</sup> Par la polyvalence de ses modes d'action, qui peuvent s'effectuer, aussi bien par transferts mono-électronique que bi-électronique, il y a fort à parier que le cobalt ait un rôle important à jouer dans le développement de telles réactivités. Pour atteindre ce but,

<sup>16</sup> Tkaczyk, A. H.; Bartl, A.; Amato, A.; Lapkovskis, V.; Petranikova, M. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2018**, *51*, 203001.

<sup>17</sup> Hapke, M.; Hilt, G. in *Cobalt Catalysis in Organic Synthesis: Methods and Reactions*, Wiley-VCH, **2020**.

<sup>18</sup> Knappke, C. E. I.; Grupe, S.; Gärtner, D.; Corpet, M.; Gosmini, C.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6828.

<sup>19</sup> Campeau, L.-C.; Hazari, N. *Organometallics* **2019**, *38*, 3.

<sup>20</sup> (a) Shi, Z.-J. in *Homogeneous Catalysis for Unreactive Bond Activation*, John Wiley & Sons, Inc., **2015**; (b) Su, B.; Cao, Z.-C.; Shi, Z.-J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 886.

l'étude de complexes de cobalt bien définis de même que la compréhension des mécanismes réactionnels et des processus d'activation mis en jeu sont particulièrement cruciales.

C'est dans ce contexte que s'intègre ces travaux de thèse. De façon à pouvoir appréhender les travaux réalisés pendant cette thèse, le premier chapitre consistera en une introduction bibliographique donnant un aperçu de couplages qui ont pu être développés en catalyse avec des complexes de cobalt à bas degré d'oxydation. Une première partie portera sur les couplages rédox-neutres de type Negishi catalysés au cobalt employant des électrophiles halogénés, d'une part, et les efforts entrepris pour remplacer ces derniers par d'autres électrophiles plus accessibles, d'autre part. La seconde partie présentera les principes des couplages réducteurs plus en détails et insistera, tous types de catalyseurs confondus, sur les différentes méthodes mises en place pour favoriser la sélectivité envers le produit d'hétérocouplage, principal défi de ce type de couplage.

Le deuxième chapitre, après un bref rappel bibliographique sur l'activation de dérivés amides, présentera l'optimisation de réactions de type Negishi catalysées par des sels de cobalt à partir d'amides électrophiles pour former des dérivés cétones aussi bien aromatiques qu'aliphatiques.

Le troisième chapitre de ce manuscrit sera consacré à la mise en place de méthodologies de couplage réducteur par activation de la liaison carbone–nitrile (C–CN). L'optimisation de la synthèse de composés biaryles dissymétriques à partir de dérivés benzonitriles, puis la mise en place d'une méthode de cyanation de bromure d'aryles employant un agent de cyanation carboné simple, seront présentées.

Le quatrième chapitre abordera, l'étude mécanistique du couplage réducteur, permettant la préparation de dérivés biaryles, développé dans le chapitre précédent, en insistant sur la mise en évidence des espèces de cobalt actives pour chacun des électrophiles.

Enfin, dans le dernier chapitre, la synthèse et une première caractérisation de deux complexes de cobalt à bas degrés d'oxydation potentiellement impliqués dans l'activation de la liaison C–CN seront décrits, suivis de quelques résultats préliminaires de leur réactivité avec divers types d'électrophiles.

## ***Introduction bibliographique***

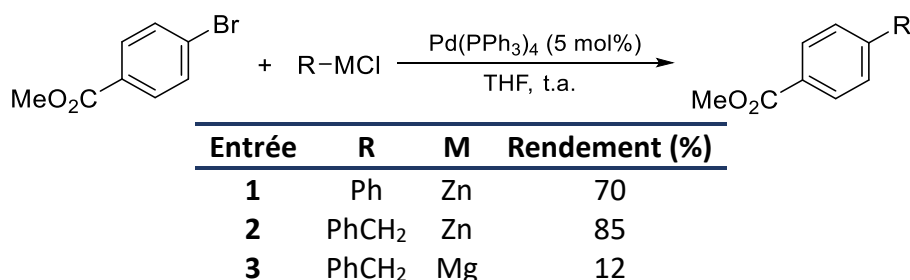




## 1. Couplage de type Negishi catalysé au cobalt

C'est en 1977 qu'Ei-ichi Negishi découvre qu'il est possible de former une liaison C–C, en présence d'un catalyseur à base de nickel ou de palladium, entre un halogénure d'aryle et un nucléophile organométallique autre qu'un réactif de Grignard<sup>21</sup> ou un organolithien<sup>22</sup> : une espèce organozincique (Tableau 1).<sup>23</sup>

Tableau 1 Premiers couplages développés par Negishi en présence d'un catalyseur de palladium



Nucléophile plus doux que ses congénères, il a l'avantage de permettre ces couplages avec une grande compatibilité de groupements fonctionnels (Tableau 1 Entrées 2 et 3). Depuis, de nombreux travaux ont été effectués pour comprendre le mécanisme de cette transformation, notamment la nature de l'espèce organozincique impliqué dans le couplage,<sup>24</sup> réduire la charge catalytique ou appliquer cette méthodologie à des substrats comportant des carbones de tout type d'hybridation, autant du point de vue de l'électrophile que du nucléophile.<sup>4,25</sup> Par ailleurs, d'importants efforts de recherche ont également été mis en œuvre pour remplacer le catalyseur à base de palladium par des métaux plus abondants ainsi qu'étendre le champ d'application à d'autres espèces électrophiles que des dérivés halogénés. Voici un aperçu de ce qui a pu être développé en catalyse au cobalt ces dernières années dans ces buts.

### 1.1. Préparation des composés organozinciques

Lorsque l'on parle de couplage de Negishi l'une des étapes les plus importantes est bien entendu la préparation de l'espèce organozincique nécessaire au couplage. Celle-ci peut prendre différentes formes : (i) les halogénures organozinciques RZnX (X = I, Br, Cl, la plupart

<sup>21</sup> (a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; (b) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a.

<sup>22</sup> Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39.

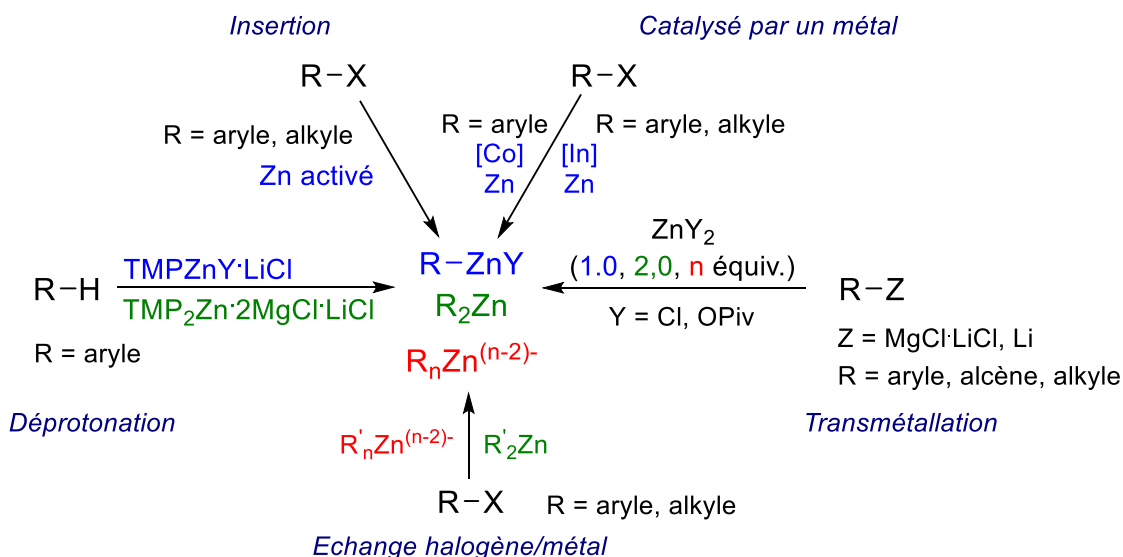
<sup>23</sup> (a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; (b) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-i. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683.

<sup>24</sup> (a) Hunter, H. N.; Hadei, N.; Blagojevic, V.; Patschinski, P.; Achonduh, G. T.; Avola, S.; Bohme, D. K.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7845; (b) McCann, L. C.; Hunter, H. N.; Clyburne, J. A. C.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7024; (c) McCann, L. C.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4386.

<sup>25</sup> Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

du temps), (ii) les diorganozinciques  $R_2Zn$  ou (iii) les tri- ou tétraorganozincate  $R_3Zn^-$  ou  $R_4Zn^{2-}$ . Plusieurs méthodes existent pour préparer ces espèces organométalliques nucléophiles, dont le choix dépendra de la nature, du type ( $Csp$ ,  $Csp^2$  ou  $Csp^3$ ) et du degré de fonctionnalisation de l'organozincique souhaité (Schéma 2).<sup>26</sup>

### Par l'intermédiaire de zinc métallique



### Par l'intermédiaire d'une espèce organométallique

Schéma 2 Résumé des méthodes permettant la formation d'organozinciques

#### 1.1.1. Par l'intermédiaire d'une espèce organométallique

##### 1.1.1.1. Transmétallation

La première méthode pour préparer des organozinciques et, peut-être l'une des plus utilisées, est la transmétallation d'un sel d'halogénures de zinc avec un organolithien ou un réactif de Grignard.<sup>27</sup> Cette transformation est thermodynamiquement favorisée du fait de la plus forte électronégativité du Zn ( $\chi_{Zn} = 1,6$ ) par rapport au Li ( $\chi_{Li} = 1,0$ ) ou au Mg ( $\chi_{Mg} = 1,2$ ) et est généralement rapide. Selon le nombre d'équivalents d'espèce organométallique utilisés, un organozincique, un diorganozincique ou un organozincate<sup>28</sup> peut être aisément synthétisé, et de tout type d'hybridation de carbone correspondant au type de

<sup>26</sup> (a) Revue: Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117; (b) Knochel, P., Millot, N., Rodriguez, A.L. and Tucker, C.E. (2004). *Preparation and Applications of Functionalized Organozinc Compounds*. In *Organic Reactions*.; (c) Lutter, F.H., Hofmayer, M.S., Hammann, J.M., Malakhov, V. and Knochel, P. (2020). *Generation and Trapping of Functionalized Aryl- and Heteroaryl magnesium and -Zinc Compounds*. In *Organic Reactions*.

<sup>27</sup> (a) Gillet, J.-P.; Sauvetre, R.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3999; (b) Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Knochel, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983.

<sup>28</sup> Les organozincates sont cependant, la plupart du temps, synthétisés par transmétallation entre un organolithien et un diorganozincique : *Handbook of Functionalized Organometallics* (Ed.; P.Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

l'organométallique utilisé pour la transmétallation. De façon à la rendre encore plus pratique et éviter la formation au préalable du Grignard correspondant, le groupe de Knochel dévoile la possibilité de réaliser cette transformation *in situ* en une étape, par introduction directe dans le milieu réactionnel de Mg, LiCl et ZnCl<sub>2</sub> (Schéma 3).<sup>29</sup>

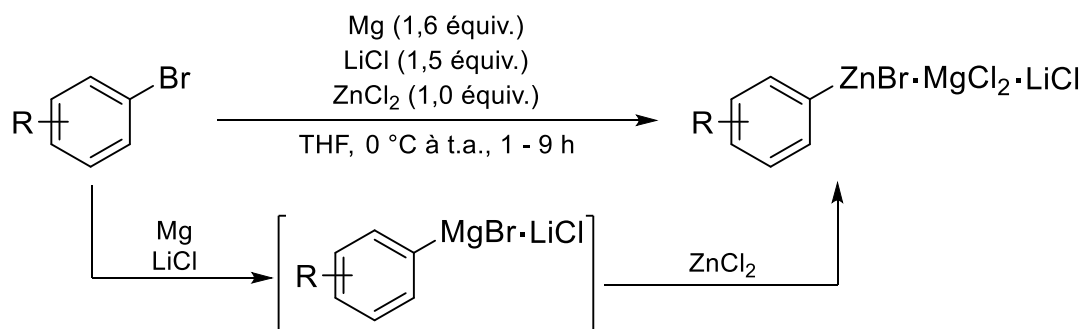


Schéma 3 Préparation d'organozincique par transmétallation *in situ* à partir de Mg, LiCl et ZnCl<sub>2</sub>

Le principal inconvénient de cette méthode reste cependant le passage par une espèce organométallique plus réactive, ou la présence de Mg réducteur, qui limite parfois significativement l'utilisation de substrats portant des groupements fonctionnels sensibles.

#### 1.1.1.2. Déprotonation

La métallation directe d'(hétéro)arènes est une autre méthode efficace de formation d'espèces organométalliques.<sup>30</sup> Contrairement à la méthode par transmétallation et toutes celles qui seront présentées par la suite, celle-ci ne nécessite pas de substrats halogénés et permet la fonctionnalisation directe d'une liaison C–H.

Inspiré entre autres par les travaux de Hauser,<sup>31</sup> Eaton<sup>32</sup> et Mulzer<sup>33</sup> sur les bases amidures de magnésium telles que TMPMgCl et TMP<sub>2</sub>Mg, le groupe de Knochel montre l'impact bénéfique de LiCl sur la solubilisation, et par conséquent, la réactivité de celles-ci.<sup>34</sup> En effet, l'utilisation de TMPMgCl·LiCl et TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl offre la possibilité de réaliser la magnésiation régiosélective et chimiosélective de substrats aromatiques et

<sup>29</sup> (a) Piller, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802; (b) Piller, F. M.; Metzger, A.; Schade, M. A.; Haag, B. A.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192.

<sup>30</sup> Revue sur la déprotonation/métallation par des bases amidures métalliques : (a) Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794. Revue sur la déprotonation/métallation par des composés « ate »: Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802.

<sup>31</sup> Hauser, C. R.; Walker, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 295.

<sup>32</sup> (a) Eaton, P. E.; Lee, C. H.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016; (b) Zhang, M.-X.; Eaton, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169.

<sup>33</sup> Schlecker, W.; Huth, A.; Ottow, E.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8414.

<sup>34</sup> Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958.

hétéroaromatiques multi-fonctionnalisés, dans des conditions bien plus douces et sans nécessiter de larges excès de base. Mais plus particulièrement, la transmétallation de  $\text{ZnCl}_2$  avec  $\text{TMPLi}$  ou  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  donne également accès aux bases amidures de zinc  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ <sup>35</sup> et  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ <sup>36</sup> respectivement. Ces dernières permettent alors la préparation régiosélective et chimiosélective d'espèces (hétéro)arylzinciques et di(hétéro)arylzinciques hautement fonctionnalisées (Schéma 4),<sup>37</sup> que ne toléraient ni les bases amidures lithiers ou magnésiennes, ni les bases zincates analogues, précédemment développées par le groupe de Kondo.<sup>30,38</sup>

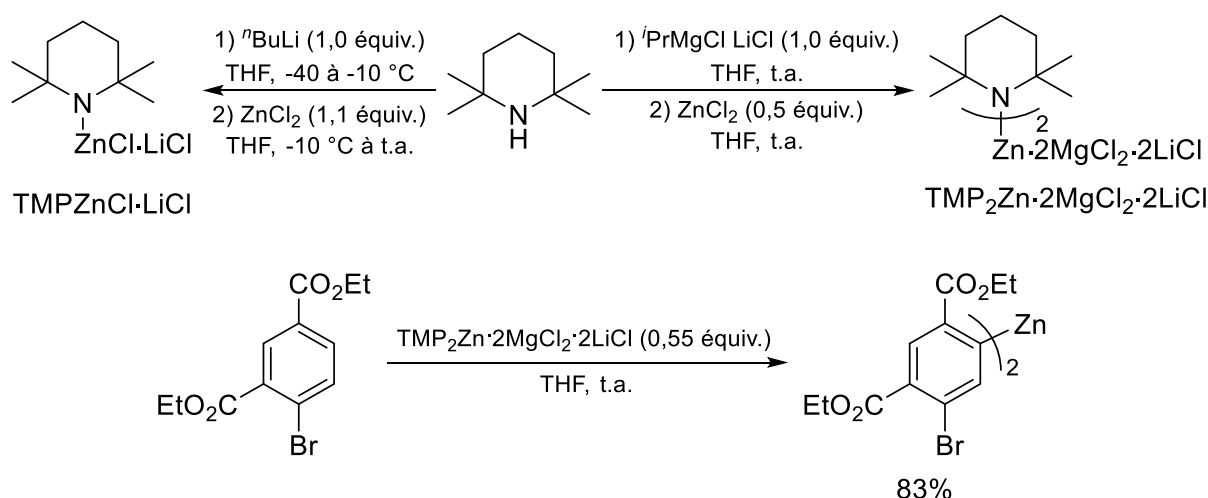


Schéma 4 Préparation des bases amidures de zinc  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$  et  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$  et exemple de zincation

Il est d'ailleurs intéressant de remarquer que selon la base utilisée, la régiosélectivité de la zincation peut être différente (Schéma 5).<sup>39</sup> En effet, par exemple, dans le cas du substrat chromone, le traitement par  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$  conduit à la zincation de celui-ci en position 3 alors que la déprotonation/métallation par  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$  fournit l'organozincique exclusivement en position 2. Cette régiosélectivité semblerait être influencée par la chélation de la fonction carbonyle par l'acide de Lewis  $\text{MgCl}_2$  présent avec l'organozincique formé. Ceci démontre la non-innocence de ces sels et l'importance, parfois, cruciale de leur présence, à la

<sup>35</sup> Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837.

<sup>36</sup> Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685.

<sup>37</sup> Exemples sélectionnés : (a) Duez, S.; Bernhardt, S.; Heppekausen, J.; Fleming, F. F.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1690; (b) Duez, S.; Steib, A. K.; Manolikakes, S. M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7686; (c) Haas, D.; Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6162; (d) Quinio, P.; François, C.; Escribano Cuesta, A.; Steib, A. K.; Achrainger, F.; Zipse, H.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1010; (e) Haas, D.; Sustac-Roman, D.; Schwarz, S.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6380.

<sup>38</sup> Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539.

<sup>39</sup> (a) Klier, L.; Bresser, T.; Nigst, T. A.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13584; (b) Klier, L.; Aranzamendi, E.; Ziegler, D.; Nickel, J.; Karaghiosoff, K.; Carell, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1068.

fois pour la préparation de l'organométallique mais également pour la réactivité, et qui ne doit pas être sous-estimée.<sup>40</sup>

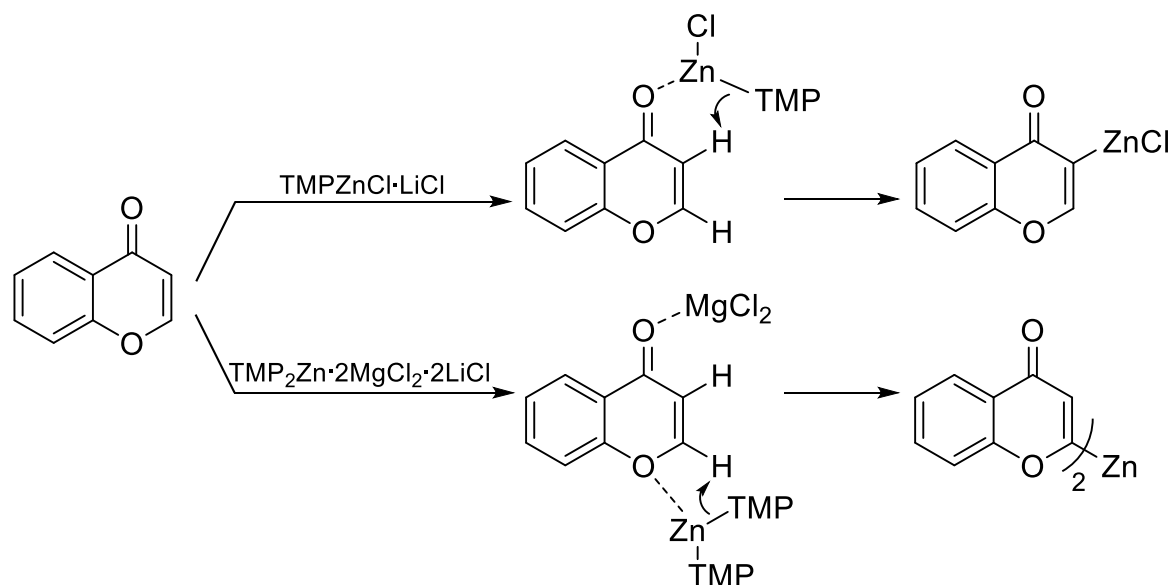


Schéma 5 Régiosélectivité de zincation du substrat chromone en fonction de la base amidure de zinc utilisée

Cette méthode, bien qu'efficace et relativement chimiosélective, n'est, cependant, pas adaptable à tous les substrats et requiert la présence d'un groupement directeur de métallation pour orienter la sélectivité de déprotonation/métallation, qui n'est pas toujours prévisible.

Il semble important de mentionner la possibilité de préparer des organozinciques, de type  $\text{RZnOPiv}$  (abréviation pour  $\text{RZnCl}\cdot\text{Mg}(\text{OPiv})_2(\cdot\text{LiCl})$ ) par transmétallation d'un organomagnésien avec  $\text{Zn}(\text{OPiv})_2$  à la place de  $\text{ZnCl}_2$ <sup>41</sup> ou par déprotonation<sup>42</sup> à l'aide de la base amidure de zinc  $\text{TMPZnOPiv}$  (Figure 1).<sup>43</sup> Ces organozinciques ont la particularité d'être solides et relativement stables à l'air après évaporation du solvant,<sup>44</sup> ce qui les rend faciles à manipuler, et ont l'intérêt de présenter une réactivité similaire à leurs analogues  $\text{RZnCl}$ .<sup>45</sup>

<sup>40</sup> Hevia, E.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6448.

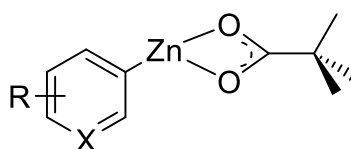
<sup>41</sup> Pour la préparation d'(hétéro)arylzinciques stables à l'air par transmétallation avec  $\text{Zn}(\text{OPiv})_2$  : Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Kunz, T.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9205.

<sup>42</sup> Pour la préparation d'(hétéro)arylzinciques stables à l'air par déprotonation par  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  puis transmétallation avec  $\text{Zn}(\text{OPiv})_2$  : Stathakis, C. I.; Bernhardt, S.; Quint, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9428.

<sup>43</sup> Pour la préparation de  $\text{TMPZnOPiv}\cdot\text{LiCl}$  permettant la synthèse d'(hétéro)arylzinciques et alcynylzinciques stables à l'air : Stathakis, C. I.; Manolikakes, S. M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1302.

<sup>44</sup> (a) Hernán-Gómez, A.; Herd, E.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Knochel, P.; Koszinowski, K.; Manolikakes, S. M.; Mulvey, R. E.; Schnegelsberg, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2706; (b) Manolikakes, S. M.; Ellwart, M.; Stathakis, C. I.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12289.

<sup>45</sup> Pour la préparation d'alcynylzinciques stables à l'air : Chen, Y.-H.; Tüllmann, C. P.; Ellwart, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9236.



Solide  
Stable à l'air  
jusqu'à 4 h

Figure 1 Forme simplifiée de RZnOPiv<sup>44</sup>

### 1.1.1.3. Echange halogène-métal

La méthode d'échange halogène/métal n'est valable que pour la préparation de diorganozinciques ou de tri- et tétraorganozincates.<sup>46</sup> L'échange halogène/métal est très dépendant de l'électronégativité du métal : moins celui-ci est électronégatif, plus l'échange est rapide. D'une part, ceci permet de comprendre pourquoi cette méthode est plus efficace dans le cas de la formation d'organolithiens ( $\chi_{\text{Li}} = 1,0$ ) et d'organomagnésiens ( $\chi_{\text{Mg}} = 1,2$ ) que dans celui de la préparation d'organozinciques ( $\chi_{\text{Zn}} = 1,6$ ). D'autre part, cela explique également la nécessité d'employer des organozincates de haut ordre  $\text{R}_4\text{ZnLi}_2$  plus réactifs, plutôt que  $\text{R}_3\text{ZnLi}$ ,<sup>47,48</sup> pour réaliser l'échange halogène/métal avec des substrats halogénés peu activés (Tableau 2).<sup>49</sup>

Tableau 2 Influence de l'agent de métallation sur l'échange halogène/métal à partir du bromobenzène

Entrée	Agent de métallation	T (°C)	Rendement (%)
1	MeLi	- 20	0
2	Me <sub>3</sub> ZnLi	- 20	0
3	Me <sub>4</sub> ZnLi <sub>2</sub>	- 20	47
4	Me <sub>4</sub> ZnLi <sub>2</sub>	0	90

Mais la forte réactivité des organozincates peut parfois manquer de chimiosélectivité et limiter la diversité des espèces organométalliques préparées, encourageant donc à trouver des méthodes plus efficaces pour réaliser l'échange halogène/métal à partir de

<sup>46</sup> Revue : Balkenhohl, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3688.

<sup>47</sup> Exemples sélectionnés d'échange halogène/métal avec  $\text{R}_3\text{ZnLi}$  pour des substrats activés : (a) Harada, T.; Hara, D.; Hattori, K.; Oku, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3821; (b) Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yamazaki, C.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4717; (c) Harada, T.; Kaneko, T.; Fujiwara, T.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8966.

<sup>48</sup> Pour un exemple catalysé au cobalt : Melzig, L.; Diène, C. R.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3174.

<sup>49</sup> (a) Uchiyama, M.; Kameda, M.; Mishima, O.; Yokoyama, N.; Koike, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4934; (b) Furuyama, T.; Yonehara, M.; Arimoto, S.; Kobayashi, M.; Matsumoto, Y.; Uchiyama, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10348.

diorganozinciques. En effet, cette possibilité a longtemps été limitée à des substrats iodés activés avec une cinétique d'échange lente.<sup>50</sup> L'ajout de sels tels que  $\text{MgBr}_2$ <sup>51</sup> ou  $\text{Li}(\text{acac})$ <sup>52</sup> a montré une amélioration de la performance de cet échange mais nécessite la présence de solvants polaires pour favoriser la formation et la solubilisation d'espèces diorganozincates actives lors de l'échange (Figure 2).

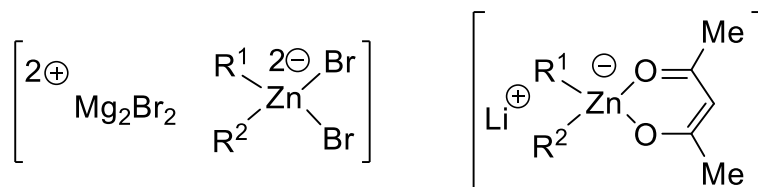


Figure 2 Intermédiaires diorganozincates actifs lors de l'échange (gauche) avec  $\text{MgBr}_2$ , (droite) avec  $\text{Li}(\text{acac})$

Très récemment, le groupe de Knochel a montré que la vitesse de l'échange était drastiquement augmentée par la complexation d'aminoalcooates de lithium au diorganozinc. La présence de ce ligand a permis d'étendre significativement le champ d'application de cette méthode d'échange halogène/métal à des substrats bromés moins réactifs et de façon plus chimiosélective dans des solvants non polaires,<sup>53</sup> augmentant ainsi l'intérêt de cette méthode (Schéma 6).<sup>54</sup>

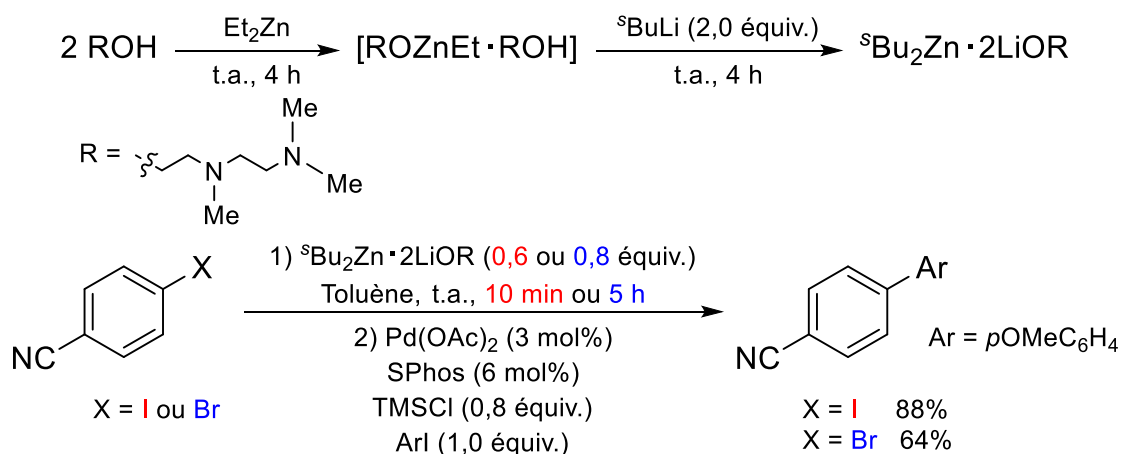


Schéma 6 Préparation du diorganozincique aminoalcoolate et formation du diorganozincique par échange I/Zn (rouge) ou Br/Zn (bleu) et application en couplage de Negishi catalysé au Pd avec l'iodoanisole

<sup>50</sup> Rozema, M. J.; Sidduri, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956.

<sup>51</sup> Micouin, L.; Knochel, P. *Synlett* **1997**, 1997, 327.

<sup>52</sup> Kneisel, F. F.; Dochnahl, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017.

<sup>53</sup> Balkenhohl, M.; Ziegler, D. S.; Desaintjean, A.; Bole, L. J.; Kennedy, A. R.; Hevia, E.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12898.

<sup>54</sup> Pour des exemples sélectionnés catalysés par un métal de transition : (a) Rozema, M. J.; Eisenberg, C.; Lütjens, H.; Ostwald, R.; Belyk, K.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115; (b) Klement, I.; Knochel, P.; Chau, K.; Cahiez, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1177; (c) Stadtmueller, H.; Lentz, R.; Tucker, C. E.; Stuedemann, T.; Doerner, W.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7027; (d) Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Zemtsov, A. A.; Struchkova, M. I.; Korlyukov, A. A.; Arkhipov, D. E.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1438; (e) Kato, H.; Hirano, K.; Kurauchi, D.; Toriumi, N.; Uchiyama, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3895.



Celle-ci est d'ailleurs notablement efficace puisque les deux groupements  $^s\text{Bu}$  sont activés pour former le diorganozincique voulu ( $< 1,0$  équiv. de  $^s\text{Bu}_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiOR}$ ).

Malgré l'efficacité de ces méthodes, la formation au préalable des espèces organométalliques réactives est quelque fois fastidieux, et l'utilisation de celles-ci pour préparer l'organozincique voulu limite parfois significativement la diversité fonctionnelle des organozinciques formés. Pour remédier à cela, des méthodes par utilisation directe de Zn métallique existent.

### 1.1.2. À l'aide de zinc métallique

#### 1.1.2.1. Par addition oxydante

En partie dû au faible pouvoir réducteur du Zn par rapport au Mg, l'insertion directe du Zn métallique a longtemps été limitée à des substrats iodures très réactifs.<sup>55</sup> En 1973, le groupe de Rieke a montré que la réduction de chlorure de zinc avec un réducteur alcalin (K, Na ou Li/Naphtalène) aboutit à la formation de  $\text{Zn}^0$  très activé pouvant alors, par la suite, s'insérer dans la liaison C–X de bromures ou chlorures d'aryles et d'alkyles (Schéma 7).<sup>56</sup>



Schéma 7 Préparation d'organozinciques par addition oxydante de zinc de Rieke dans la liaison C–X de dérivés halogénés

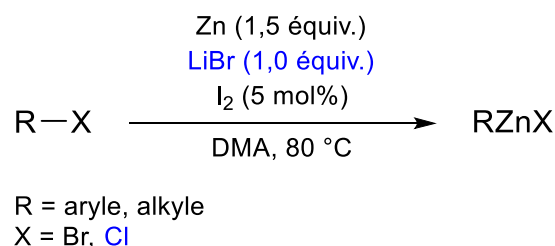
Cependant, la nécessité de préparer le zinc de Rieke dans des conditions réactionnelles strictes, limite quelque peu l'applicabilité de cette méthode, et la possibilité d'insérer directement le Zn métallique commercial semble plus pratique.

En 2003, Huo a développé une méthode efficace d'insertion directe du Zn sous toutes ses formes (granule, poudre, poussière...) dans la liaison C–X de bromures et chlorures d'alkyles fonctionnalisés, par activation au diode et dans un solvant polaire aprotique tels que

<sup>55</sup> Exemples : Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1848**, 71, 171.

<sup>56</sup> (a) Rieke, R. D.; Uhm, S. J.; Hudnall, P. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 269b; (b) Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445.

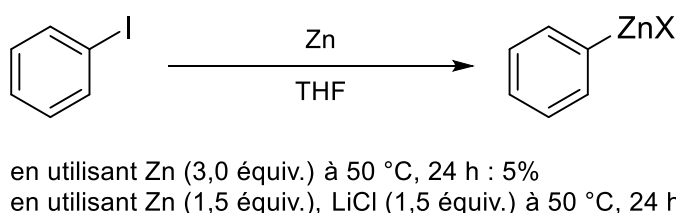
le DMA ou le DMSO, complémentaire à la méthode décrite par le groupe de Knochel<sup>57</sup> à partir d'iodoaryles (Schéma 8).<sup>58</sup>



Sch\u00e9ma 8 M\u00e9thode de Huo d'insertion directe du Zn commercial dans les liaisons C-Br et C-Cl (en pr\u00e9sence de LiBr) de d\u00e9riv\u00e9s halog\u00e9n\u00e9s aliphatiques dans le DMA

Toutefois, ces solvants aprotiques polaires peu \u00e9co-compatibles, peuvent parfois ne pas \u00eatre appropri\u00e9s pour toutes les m\u00e9thodologies impliquant l'organozincique ainsi form\u00e9.

En 2006, le groupe de Knochel a mis en \u00e9vidence, \u00e0 nouveau, le formidable impact de l'ajout de LiCl<sup>40</sup> sur la pr\u00e9paration d'organozinciques par insertion du Zn dans la liaison C-X d'une multitude de d\u00e9riv\u00e9s iod\u00e9s et brom\u00e9s hautement fonctionnalis\u00e9s dans le THF (Sch\u00e9ma 9).<sup>59</sup>



Sch\u00e9ma 9 Impact de l'ajout de LiCl sur l'insertion de Zn commercial dans la liaison C-I du iodobenz\u00e8ne dans le THF

Alors que la pr\u00e9sence d'un solvant polaire semble acc\u00e9l\u00e9rer l'addition oxydante du Zn dans la liaison C-X,<sup>60</sup> l'ajout de cet additif promouvrait la solubilisation dans le THF de l'organozincique form\u00e9.<sup>61</sup>

Toutefois, il est \u00e0 noter que l'activation du Zn (\u00e9limination de la couche d'oxyde ZnO par chauffage, m\u00e9thode chimique et/ou autres), indispensable \u00e0 la r\u00e9activit\u00e9, est quelque peu fastidieuse et toujours sujette \u00e0 am\u00e9lioration.<sup>62</sup>

<sup>57</sup> Majid, T. N.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4413.

<sup>58</sup> Huo, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 423.

<sup>59</sup> Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6040.

<sup>60</sup> Hanada, E. M.; Jess, K.; Blum, S. A. *Chem. Eur. J.*, doi: 10.1002/chem.202002214.

<sup>61</sup> Feng, C.; Cunningham, D. W.; Easter, Q. T.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 11156.

<sup>62</sup> Cao, Q.; Howard, J. L.; Wheatley, E.; Browne, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 11339 et r\u00e9f\u00e9rences cit\u00e9es.

## 1.1.2.2. Catalysée par un métal

De façon intéressante, en 2000, Gosmini *et al.* a montré que les sels de bromure de cobalt étaient capables de catalyser la préparation d'organozinciques aryliques par voie électrochimique à l'aide d'une anode de zinc sacrificielle.<sup>63</sup> Inspiré par cette méthode, le même groupe est parvenu à la transposer par voie chimique plus pratique à appliquer, directement à partir de Zn métallique dans l'acétonitrile<sup>64</sup> (Schéma 10).<sup>65</sup>

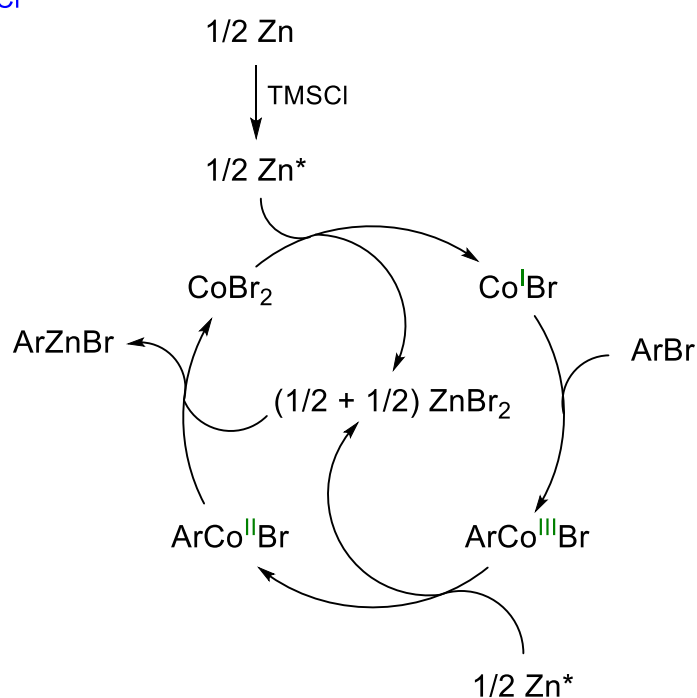
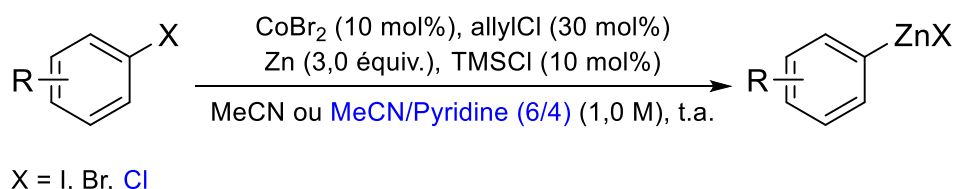


Schéma 10 Mécanisme de la formation d'organozinciques catalysée par CoBr<sub>2</sub> dans MeCN

La praticité de cette réaction vient du fait qu'elle s'effectue comme si le Zn s'insérait directement dans la liaison C–X du substrat, mais c'est en réalité une transmétallation entre une espèce organocobalt et des sels de zinc formés in situ qui a lieu (Schéma 10). Une quantité sacrificielle de bromobenzène ou de chlorure d'allyle est introduite pour amorcer la réaction (formation de ZnBr<sub>2</sub>) et ainsi limiter la formation de produit de réduction de l'organozincique,

<sup>63</sup> Gosmini, C.; Rollin, Y.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6024.

<sup>64</sup> À partir de dérivés chlorés dans MeCN/Pyridine (6/4) : (a) Gosmini, C.; Amatore, M.; Claudel, S.; Périchon, J. *Synlett* **2005**, *2005*, 2171; (b) Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J.; Périchon, J. *Synlett* **2006**, *2006*, 881.

<sup>65</sup> À partir de dérivés iodés ou bromés : (a) Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867; (b) Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6417.

et un acide tel que TFA ou TMSCl est suffisant pour activer le Zn métallique. Par ailleurs, cette méthode ne nécessite pas particulièrement de précautions anhydre ou inerte pour être réalisée avec de bons rendements et une grande tolérance fonctionnelle. Cependant le solvant acétonitrile, nécessaire à son efficacité, est parfois incompatible avec l'application successive de ces organozinciques.

En 2011, Yoshikai a rapporté, qu'après quelques modifications du système catalytique et notamment l'ajout du ligand Xantphos et de LiCl, permet la préparation d'organozinciques aryliques dans le THF avec de très bons rendements à partir d'une multitude d'halogénures d'aryles<sup>66</sup> fonctionnalisés impliquant une faible charge catalytique (Schéma 11).<sup>67</sup>

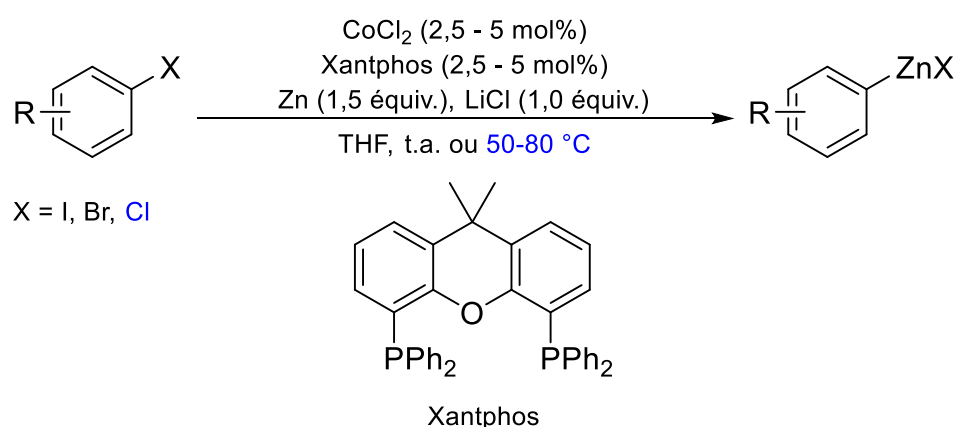


Schéma 11 Formation d'organozinciques catalysée par  $\text{CoCl}_2/\text{Xantphos}$

L'évaluation des organozinciques ainsi formés dans divers couplages métallo-catalysés ont révélé la grande applicabilité de cette méthode.

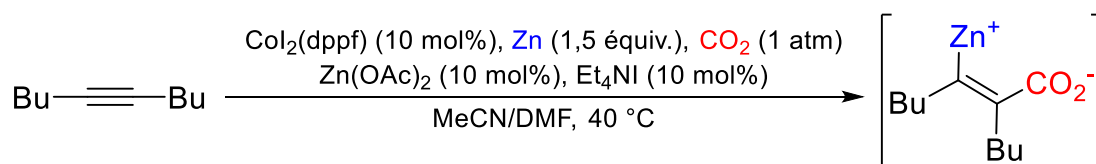
Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que le cobalt permet aussi de catalyser efficacement la carbozincation de substrats insaturés, généralement à partir d'une espèce organozincique, et qui peuvent ensuite être efficacement piégés par un électrophile ou engagés en couplage de Negishi.<sup>68</sup> À noter, en particulier, une élégante méthodologie de carboxy-zincation développée par le groupe de Tsuji à partir de  $\text{CO}_2$  et cette fois de Zn métallique directement (Schéma 12).<sup>69</sup>

<sup>66</sup> Pour une méthodologie similaire catalysée par un sel d'AgOAc à partir d'iodures d'aryles : Casotti, G.; Iuliano, A.; Carpita, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 1021.

<sup>67</sup> Jin, M.-Y.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1972.

<sup>68</sup> (a) Tan, B.-H.; Dong, J.; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9610; Revues : (a) Murakami, K.; Yorimitsu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 278–302; (b) Susan Treasa, G. S.; Neetha, M.; Saranya, S.; Anilkumar, G. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 7400.

<sup>69</sup> Nogi, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5547.



Sch\u00e9ma 12 Carboxy-zincation d'alcynes catalys\u00e9e au cobalt \u00e0 partir de zinc m\u00e9tallique

Alors que les m\u00e9thodes pr\u00e9sent\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment semblent exclusivement permettre la pr\u00e9paration d'organozinciques de type  $\text{Csp}^2$ , r\u00e9cemment, le groupe de Knochel a rapport\u00e9 que  $\text{InCl}_3$  ou  $\text{In}(\text{acac})_3$ , en pr\u00e9sence de  $\text{LiCl}$ , catalyse une transformation similaire dans le THF ou dans un m\u00e9lange THF/DMPU (1/1), et que cette m\u00e9thode peut, en particulier, \u00eatre \u00e9tendue aux alkylzinciques.<sup>70</sup>

## 1.2. Couplage de Negishi catalys\u00e9 au cobalt

Depuis les travaux pionniers de Kharash,<sup>15</sup> le cobalt a montr\u00e9 son efficacit\u00e9 en tant que catalyseur pour divers types de r\u00e9actions de couplage.<sup>71</sup> Largement \u00e9tudi\u00e9 et utilis\u00e9 pour les r\u00e9actions de couplage de type Kumada avec des organomagn\u00e9siens,<sup>72</sup> il a \u00e9galement permis de catalyser efficacement des r\u00e9actions de couplage avec des organocuvreux,<sup>73</sup> des organomangan\u00e9ux<sup>74</sup> et m\u00eame plus r\u00e9cemment des compos\u00e9s organobor\u00e9s pour le couplage de type Suzuki.<sup>75</sup> Depuis les premi\u00e8res m\u00e9thodologies rapport\u00e9es par les groupes de Knochel et Cahiez<sup>76</sup> mettant en \u00e9vidence l'efficacit\u00e9 du cobalt \u00e0 catalyser des couplages de type Negishi,<sup>77</sup> l'am\u00e9lioration des m\u00e9thodes de pr\u00e9paration d'organozinciques a permis d'\u00e9tendre significativement le champ d'application de ces couplages \u00e0 la cr\u00e9ation de liaisons C-C de divers types d'hybridation, mais elles ne semblent pas toujours interchangeable. Si ces r\u00e9actions de couplage ont tout d'abord \u00e9t\u00e9 principalement d\u00e9velopp\u00e9es \u00e0 partir de d\u00e9riv\u00e9s

<sup>70</sup> Benischke, A. D.; Le Corre, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 778.

<sup>71</sup> (a) Gosmini, C.; B\u00e9gouin, J.-M.; Moncomble, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3221; (b) Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435; (c) Hammann, J. M.; Hofmayer, M. S.; Lutter, F. H.; Thomas, L.; Knochel, P. *Synthesis* **2017**, *49*, 3887; (d) Dorval, C.; Gosmini, C. *Low-valent Cobalt Complexes in C-X Coupling and Related Reactions in Cobalt Catalysis in Organic Synthesis*, (Eds. Hapke, M.; Hilt, G.), Wiley-VCH, Weinheim, **2020**, 163.

<sup>72</sup> (a) R\u00e9rat, A.; Gosmini, C. *Grignard Reagents and Cobalt in Grignard Reagents and Transition Metal Catalysts*, (Ed. Cossy, J.) Berlin, Boston: De Gruyter, **2016**, 152; (b) Gu\u00e9rinot, A.; Cossy, J. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1351.

<sup>73</sup> (a) Korn, T. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2947; (b) Korn, T. J.; Schade, M. A.; Wirth, S.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 725.

<sup>74</sup> Hofmayer, M. S.; Hammann, J. M.; Haas, D.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6456.

<sup>75</sup> (a) Neely, J. M.; Bezdek, M. J.; Chirik, P. J. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 935; (b) Asghar, S.; Tailor, S. B.; Elorriaga, D.; Bedford, R. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16367; (c) Kumar, L. M.; Bhat, B. R. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *827*, 41; (d) Duong, H. A.; Wu, W.; Teo, Y.-Y. *Organometallics* **2017**, *36*, 4363; (e) Tailor, S. B.; Manzotti, M.; Asghar, S.; Rowsell, B. J. S.; Luckham, S. L. J.; Sparkes, H. A.; Bedford, R. B. *Organometallics* **2019**, *38*, 1770.

<sup>76</sup> (a) Reddy, C. K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1700; (b) Avedissian, H.; B\u00e9rillon, L.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6163.

<sup>77</sup> Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540.

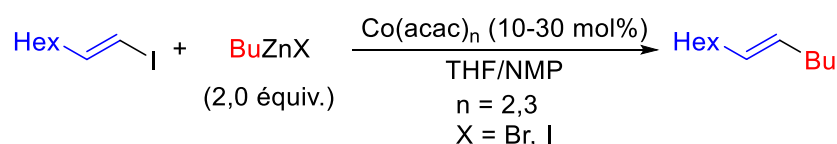
halogénés multi-fonctionnalisés, les propriétés singulières du cobalt sont également de plus en plus utilisées pour réaliser des couplages de type Negishi à partir d'autres électrophiles.

### 1.2.1. À partir de dérivés halogénés

#### 1.2.1.1. Avec des organozinciques préparés par insertion

En 1998, les groupes de Knochel et de Cahiez sont les premiers à avoir montré la possibilité de coupler des substrats iodoalcènes avec des alkylzinciques ou dialkylzinciques de façon stéréosélective par catalyse avec  $\text{Co}(\text{acac})_{n=2,3}$ .<sup>76b</sup> De même que pour les couplages de type Kumada catalysés au cobalt,<sup>78</sup> l'ajout de NMP comme co-solvant avec le THF a été crucial pour obtenir une bonne réactivité, servant probablement à la fois comme ligand du cobalt et comme stabilisateur de l'espèce organométallique grâce à son caractère base de Lewis. Il se pourrait qu'elle permette également de séquestrer les sels de Zn formés au cours de la réaction. Déjà lors du développement de cette méthodologie, il a été remarqué que l'ajout de sels de LiBr pour le couplage réalisé avec l'organozincique préparé par insertion directe de Zn dans la liaison C-I, était bénéfique pour la réactivité (Tableau 3 entrées 1 et 2). Ceci a été confirmé par le couplage plus efficace des organozinciques obtenus par transmétallation de  $\text{ZnBr}_2$  avec  $^n\text{BuLi}$ , générant LiBr *in situ* (Tableau 3 entrées 1 et 3), qui ont même permis de s'affranchir du co-solvant NMP (Tableau 3 entrées 3 et 4).

Tableau 3 Comparaison de réactivité de divers organozinciques pour le couplage de type Negishi  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$  catalysé au cobalt



Entrée	BuZnX	Catalyseur mol% (n)	T (°C)	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1	I	10 (2)	25	48	40
2	I	10 (2)	25	12	68 <sup>[a]</sup>
3	Br	10 (3)	25	5	75
4	Br	10 (3)	45	0,5	67 <sup>[b]</sup>

[a] Avec 1,0 équivalent de LiBr, [b] Sans NMP.

Très récemment, le groupe de Knochel est parvenu à étendre ce type de couplage à des substrats bromures et chlorures (hétéro)aromatiques en remplaçant le  $\text{Co}(\text{acac})_{n=2,3}$  par un système catalytique comportant un mélange  $\text{CoCl}_2/2\text{Bipy}$ .<sup>79</sup> Les organozinciques alkyles

<sup>78</sup> Cahiez, G.; Avedissian, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6159.

<sup>79</sup> Lutter, F. H.; Grokenberger, L.; Spieß, P.; Hammann, J. M.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5546.

primaires préparés par insertion de Zn métallique, l'ont été en présence de LiCl<sup>59</sup> et ont permis d'obtenir les produits de couplage correspondants avec de bons rendements uniquement dans le THF, sans nécessiter la présence d'un solvant polaire tel que la NMP. Cependant, la plupart du temps, une charge catalytique un peu plus élevée de 20 mol% est requise (Schéma 13).

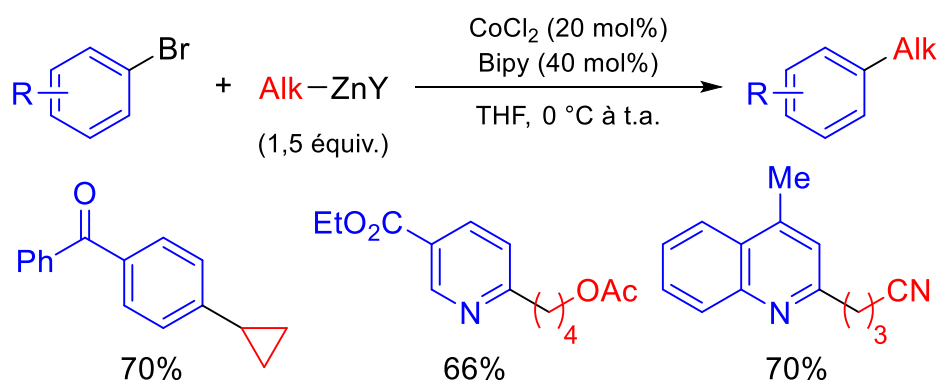
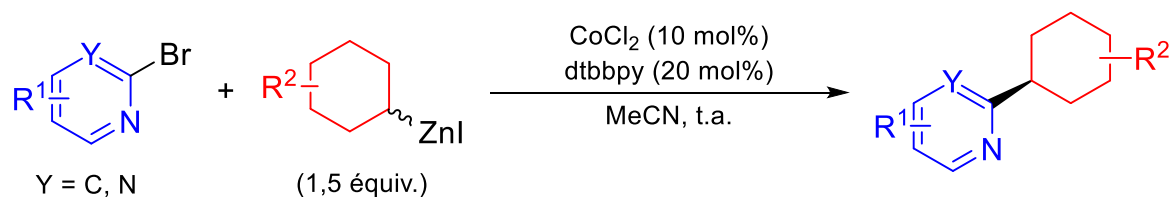


Schéma 13 Couplage de type Negishi  $Csp^2-Csp^3$  catalysé par  $CoCl_2/2Bipy$  avec un (hétéro)arylzincique préparé par insertion de Zn en présence de LiCl

Ainsi, la présence de LiCl aurait donc un effet bénéfique à la fois pour la préparation de l'organométallique (accélération de l'insertion de Zn métallique par solubilisation de l'organozincique formé)<sup>61</sup> mais également pour la réactivité. Bien qu'une étude particulière pour les systèmes catalytiques à base de cobalt serait primordiale pour confirmer cela, on peut penser, par analogie aux travaux du groupe d'Organ sur le couplage de Negishi catalysé au Pd pour la création de liaison  $Csp^3-Csp^3$ , que la présence de LiCl favoriserait la formation d'une espèce mono-organozincate au moins doublement chargée ( $RZnX_3Li_2$ ), qui serait en réalité l'espèce active pour l'étape de transmétallation.<sup>80</sup> Par ailleurs, un réajustement du système catalytique (ligand dtbbpy) et, en particulier l'utilisation d'un solvant plus polaire, ici l'acétonitrile, semble nécessaire pour réaliser la transformation efficacement avec des organozinciques alkyles secondaires (Schéma 14). Comme pour la réaction de couplage similaire développée au Pd (solvant THF/*N*-éthyl-2-pyrrolidone),<sup>81</sup> la présence de ce type de solvant serait probablement utile pour favoriser encore plus la génération *in situ* et la solubilisation de ces mono-organozincates actifs.<sup>80</sup>

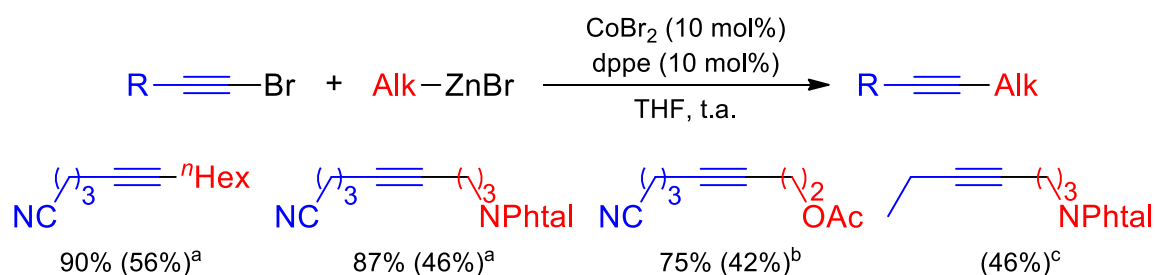
<sup>80</sup> (a) Hunter, H. N.; Hadei, N.; Blagojevic, V.; Patschinski, P.; Achonduh, G. T.; Avola, S.; Bohme, D. K.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7845; (b) McCann, L. C.; Hunter, H. N.; Clyburne, J. A. C.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7024; (c) McCann, L. C.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4386.

<sup>81</sup> (a) Thaler, T.; Haag, B.; Gavryushin, A.; Schober, K.; Hartmann, E.; Gschwind, R. M.; Zipse, H.; Mayer, P.; Knochel, P. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 125; (b) Moriya, K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 924.



**Schéma 14** Couplage de type Negishi  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$  diastéréosélectif catalysé par  $\text{CoCl}_2/2\text{dtbbpy}$  avec un organozincique cyclique secondaire préparé par insertion de Zn en présence de LiCl

En revanche, de façon intéressante, il semblerait que la présence de sels d'halogénures de lithium soit nuisible lors du couplage d'organozinciques alkyles primaires avec des bromures d'alcynes.<sup>82</sup> En effet, le groupe de Gosmini a montré que ce couplage était bien plus efficace lorsque les nucléophiles organozinciques étaient préparés par la méthode de Rieke sans Li,<sup>56a</sup> que par toute autre méthode générant des sels d'halogénures de Li ou de Mg *in situ* (insertion de Zn en présence de LiCl,<sup>59</sup> méthode de Rieke par réduction de  $\text{ZnCl}_2$  avec Li/Naphtalène,<sup>56b</sup> transmétallation de  $\text{ZnCl}_2$  avec un réactif de Grignard<sup>29</sup>) (Schéma 15).



<sup>a</sup>Préparé par insertion de Zn avec LiCl ; <sup>b</sup>Préparé par la méthode de Rieke avec Li/Naphtalène ; <sup>c</sup>Préparé par transmétallation avec un Grignard et  $\text{ZnCl}_2$ .

**Schéma 15** Comparaison de réactivité d'organozinciques préparés par diverses méthodes pour le couplage de type Negishi  $\text{Csp-Csp}^3$

Cependant, lorsque ce couplage  $\text{Csp-Csp}^3$  est réalisé à partir d'une espèce organozincique de type  $\text{Csp}$  avec un électrophile alkyle secondaire,<sup>83</sup> la présence de LiCl ne semble pas perturber le couplage outre mesure, même si une charge catalytique plus élevée (20 mol%) et l'ajout d'une base de Lewis amine tertiaire semblent être nécessaires.<sup>84</sup> Bien que l'explication de cette modification de réactivité en présence de ces sels ne soit pas encore vraiment claire, cette observation met l'accent sur la nécessité de bien contrôler la préparation des organozinciques utilisés et de ne pas négliger l'influence et l'implication de tels sels sur les couplages de Negishi suivants. Ceci paraît également révéler que l'impact de ces sels semble

<sup>82</sup> Corpet, M.; Bai, X.-Z.; Gosmini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2937.

<sup>83</sup> Pour une méthode avec des électrophiles de type  $\text{Csp}^2$  : Hammann, J. M.; Thomas, L.; Chen, Y.-H.; Haas, D.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3847.

<sup>84</sup> Thomas, L.; Lutter, F. H.; Hofmayer, M. S.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2441.



être dépendant de la nature des substrats utilisés, autant nucléophiles qu'électrophiles. Une étude plus systématique des types d'organozinciques pourrait être intéressante pour aider à y voir plus clair.

### 1.2.1.2. Avec des organozinciques préparés par transmétallation

#### 1.2.1.2.1. $Csp^2-Csp^2$

En 2015, le groupe de Knochel développe une réaction de couplage de Negishi catalysée au cobalt entre divers arylzinciques fonctionnalisés préparés par transmétallation<sup>29</sup> et des électrophiles *N*-hétérocycliques  $\alpha$ -bromés ou -chlorés électro-déficients (Schéma 16).<sup>85</sup>

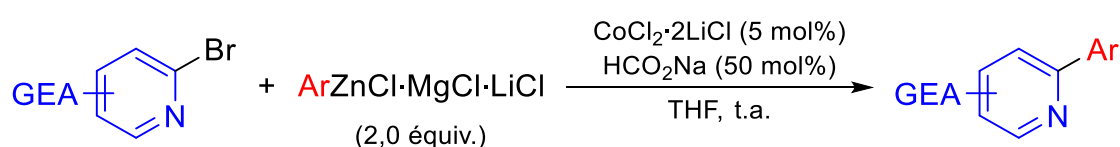


Schéma 16 Couplage de type Negishi  $Csp^2-Csp^2$  catalysé au cobalt entre des électrophiles bromés ou chlorés en  $\alpha$  de l'azote de *N*-hétérocycles ou en ortho de cétones aromatiques, électro-déficients et divers arylzinciques fonctionnalisés préparés par transmétallation

L'ajout de l'additif  $HCO_2Na$  ou indifféremment  $NaOPiv$  à 50 mol% s'est avéré crucial pour orienter la sélectivité en faveur de l'hétérocouplage par rapport aux produits d'homocouplage.<sup>86</sup> Les auteurs postulent que la substitution *in situ* des ligands chlorures du complexe  $CoCl_2 \cdot 2LiCl$  tétraédrique<sup>87</sup> par des ligands carboxylates, de façon à former un complexe de cobalt octaédrique,<sup>88</sup> serait à l'origine du gain de sélectivité et, par conséquent, de l'obtention de bons rendements de produits multi-fonctionnalisés impliquant une faible charge catalytique de seulement 5 mol%.

Mais il semblerait que cet additif ne joue pas uniquement ce rôle. En effet, le groupe de Knochel a montré en 2017 que l'utilisation des nucléophiles arylzinciques de type  $ArZnOPiv$  ( $OPiv = Cl \cdot Mg(OPiv)_2 \cdot LiCl$ )<sup>41,44</sup> montrait une réactivité et une applicabilité supérieures à leurs analogues  $ArZnX$  ( $X = Cl \cdot MgCl_2 \cdot LiCl$ ).<sup>89</sup> Bien que ceci ne soit pas particulièrement discuté davantage par les auteurs, il se pourrait donc, qu'en plus de la métathèse de ligands pour le catalyseur de cobalt, cet additif induise une certaine stabilisation de l'espèce nucléophile

<sup>85</sup> (a) Haas, D.; Hammann, J. M.; Lutter, F. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3809; (b) Greiner, R.; Ziegler, D. S.; Cibulka, D.; Jakowetz, A. C.; Auras, F.; Bein, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6384.

<sup>86</sup> Miller, W. D.; Fray, A. H.; Quatroche, J. T.; Sturgill, C. D. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 359.

<sup>87</sup> Gill, N. S.; Taylor, F. B. *Inorg. Synth.* **1967**, *9*, 136.

<sup>88</sup> (a) Kaufman, A.; Afshar, C.; Rossi, M.; Zacharias, D. E.; Glusker, J. P. *Struct. Chem.* **1993**, *4*, 191; (b) Aromí, G.; Batsanov, A. S.; Christian, P.; Helliwell, M.; Parkin, A.; Parsons, S.; Smith, A. A.; Timco, G. A.; Winpenny, R. E. P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5142.

<sup>89</sup> Hammann, J. M.; Lutter, F. H.; Haas, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1082.

organozincique, permettant ainsi d'augmenter la sélectivité de la réaction. Par conséquent, en dépit d'un temps de réaction plus long (16 h au lieu de 8 h) et de l'augmentation de la température (40 °C au lieu de t.a.) (Schéma 16), l'utilisation de ces organozinciques a permis d'étendre significativement l'étendue des substrats halogénés pouvant être utilisés pour ce type de couplage de Negishi  $Csp^2-Csp^2$  (Schéma 17). En effet, au lieu d'être limitée à des substrats spécifiques *N*-hétérocycles ou *ortho*-activés,<sup>85a</sup> cette méthodologie a ainsi pu être généralisée à divers autres (hétéro)aromatiques, mais aussi à des oléfines et des alcynes, toutefois toujours nécessairement pauvres en électrons.<sup>90</sup>

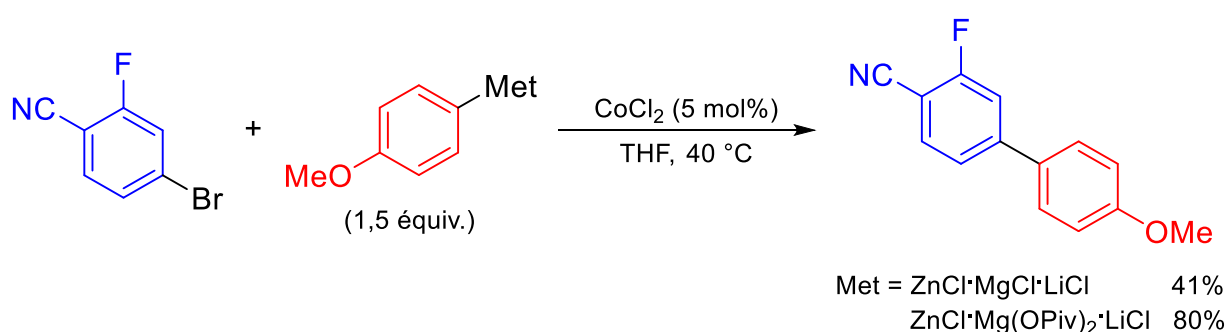


Schéma 17 Comparaison de réactivité pour le couplage de type Negishi  $Csp^2-Csp^2$  catalysé au cobalt entre  $ArZnCl·MgCl·LiCl$  et  $ArZnCl·Mg(OPiv)_2·LiCl$

#### 1.2.1.2.2. $Csp^2-Csp^3$

- À partir d'un nucléophile de type  $Csp^2$

Diverses méthodologies de couplage de type Negishi catalysées au cobalt ont récemment vu le jour employant des espèces zinciques de natures diverses.

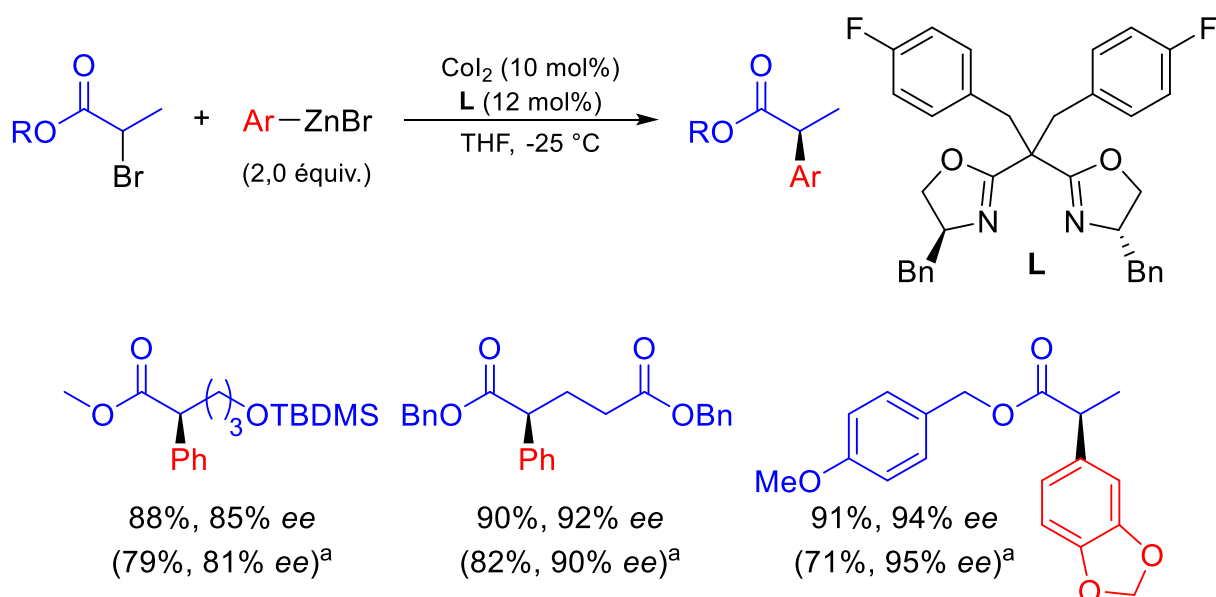
En 2018, le groupe de Bian a développé une élégante procédure énantiosélective<sup>91</sup> pour réaliser le couplage entre divers (hétéro)arylzinciques préparés par transmétallation<sup>29</sup> et des substrats de type  $\alpha$ -bromoesters (Schéma 18).<sup>92</sup> Cette méthode emploie un système catalytique  $CoI_2$ /bisoxazoline chirale efficace qui a l'avantage de présenter généralement de meilleurs rendements et ratios énantiomériques pour les substrats fonctionnalisés que le couplage de Kumada similaire précédemment développé par le groupe.<sup>93</sup>

<sup>90</sup> Pour une application à plus grande échelle : Hofmayer, M. S.; Hammann, J. M.; Lutter, F. H.; Knochel, P. *Synthesis* **2017**, 49, 3925.

<sup>91</sup> Pour une méthode diastéréosélective catalysée par  $CoCl_2/2PPh_3$  avec des  $\alpha$ -bromolactones : Hofmayer, M. S.; Sunagatullina, A.; Brösamlen, D.; Mauker, P.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2020**, 22, 1286.

<sup>92</sup> (a) Liu, F.; Zhong, J.; Zhou, Y.; Gao, Z.; Walsh, P. J.; Wang, X.; Ma, S.; Hou, S.; Liu, S.; Wang, M.; Wang, M.; Bian, Q. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 2059; (b) Sun, X.; Wang, X.; Liu, F.; Gao, Z.; Bian, Q.; Wang, M.; Zhong, J. *Chirality* **2019**, 31, 682.

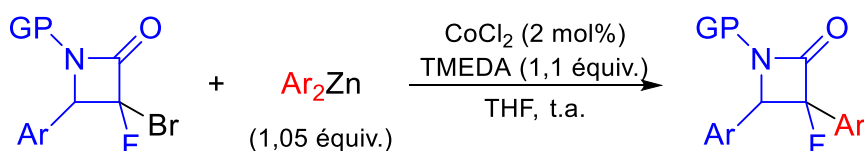
<sup>93</sup> Mao, J.; Liu, F.; Wang, M.; Wu, L.; Zheng, B.; Liu, S.; Zhong, J.; Bian, Q.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17662.



<sup>a</sup>Dans les conditions développées avec le Grignard correspondant.

**Schéma 18** Couplage énantiosélectif entre divers (hétéro)arylzinciques préparés par transmétallation et des substrats de type  $\alpha$ -bromoesters catalysés au cobalt

Très récemment, le groupe de Cossy a rapporté une méthode très efficace pour réaliser l'arylation d' $\alpha$ -fluoro  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -lactames et lactones, cette fois à partir de diarylzinciques préparés par transmétallation<sup>29</sup> (Schéma 19).<sup>94</sup>



**Schéma 19** Couplage entre divers diarylzinciques préparés par transmétallation et des substrats de type  $\alpha$ -fluoro  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -lactames et lactones catalysés au cobalt

De façon remarquable, seul 2 mol% de  $\text{CoCl}_2$  est nécessaire pour obtenir de bons rendements de couplage avec une multitude de substrats, tant électrophiles que nucléophiles. Cela est rendu possible par l'ajout de 1,1 équivalents de TMEDA,<sup>95</sup> jouant certainement le rôle de ligand du cobalt.<sup>96</sup> D'autre part, puisqu'il n'a pas été possible de diminuer la quantité de TMEDA sans érosion du rendement, cette dernière agit probablement aussi comme base de Lewis, soit pour augmenter la réactivité du nucléophile zincique ou au contraire pour le stabiliser. Cette méthode montre l'intérêt de développer des couplages de type Negishi plus

<sup>94</sup> Lorion, M. M.; Koch, V.; Nieger, M.; Chen, Y.-H.; Lei, A.; Bräse, S.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.*, doi: 10.1002/chem.202001721.

<sup>95</sup> Pour une mise en évidence de l'effet bénéfique de TMEDA pour le couplage de type de Negishi catalysé au cobalt avec l'éthylbromodifluoroacétate avec des mono-organozinciques aryliques : Araki, K.; Inoue, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3913.

<sup>96</sup> Pour le développement d'un couplage de Kumada analogue où la TMEDA joue le rôle de ligand du cobalt : Koch, V.; Lorion, M. M.; Barde, E.; Bräse, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6241.

sélectifs, puisque l'application du couplage de type Kumada analogue résulte majoritairement en une dégradation du substrat électrophile.<sup>96</sup> Du fait de la similarité des substrats utilisés pour cette méthodologie avec ceux de précédentes méthodes employant des nucléophiles mono-organozinciques (nécessitant cependant une charge catalytique de 10 mol%),<sup>92,95</sup> il aurait pu être intéressant de vérifier si ces derniers, moins réactifs et ayant souvent une meilleure tolérance fonctionnelle, auraient été suffisants pour réaliser cette transformation aussi efficacement.

Enfin, dernièrement, le groupe de Shen a rapporté que l'utilisation de diarylzincates était cruciale pour réaliser le couplage de type Negishi asymétrique catalysé au cobalt à partir de bromures de benzyles secondaires fluorés (Schéma 20).<sup>97</sup>

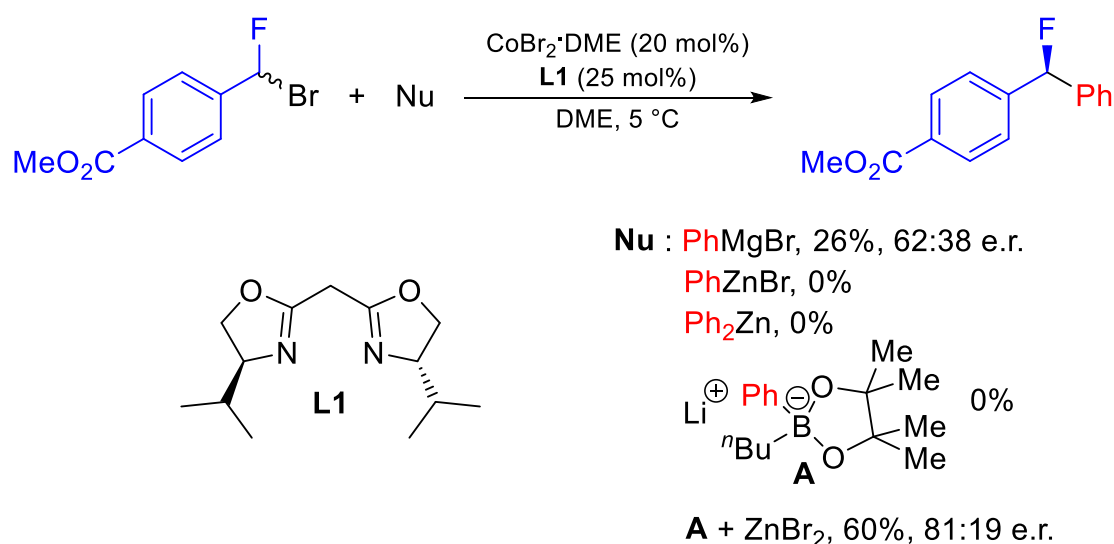


Schéma 20 Couplage de type Negishi asymétrique catalysé au cobalt à partir de bromures de benzyle secondaires fluorés et de diarylzincates

En effet, seuls ces nucléophiles zinciques « ate », générés *in situ* à partir de ZnCl<sub>2</sub> et de pinacol boronate de *n*butyle d'aryle se sont avérés réactifs par rapport à leurs analogues mono- et diarylzinciques et même organomagnésiens. Ceux-ci ont été montrés comme réagissant de façon similaire aux composés diarylzincates de lithium, formés par ajout de LiBr au diarylzincique, lors d'une précédente méthodologie au Ni.<sup>98</sup> Il serait, par conséquent, intéressant de vérifier si des organozincates préparés autrement,<sup>46</sup> sans ester boronique,

<sup>97</sup> Huang, W.; Wan, X.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4327.

<sup>98</sup> Huang, W.; Hu, M.; Wan, X.; Shen, Q. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2963.

pourraient être tout aussi efficaces, et notamment permettre d'abaisser la charge catalytique nécessaire au couplage.

- À partir d'un nucléophile de type  $Csp^3$

Le groupe de Knochel a récemment montré que le couplage de type Negishi  $Csp^2-Csp^3$  était également réalisable à partir d'un organozincique alkyle<sup>99</sup> préparé par transmétallation.<sup>79</sup> De façon intéressante, ces organozinciques ont même l'air d'être encore plus efficaces que ceux préparés par insertion directe de Zn métallique en présence de LiCl. En effet, alors que ces derniers nécessitent une charge catalytique de  $CoCl_2/2Bipy$  de 20 mol%, leurs analogues fournissent d'aussi bons voire de meilleurs rendements de couplage avec seulement 10 mol% de catalyseur (Schéma 21).

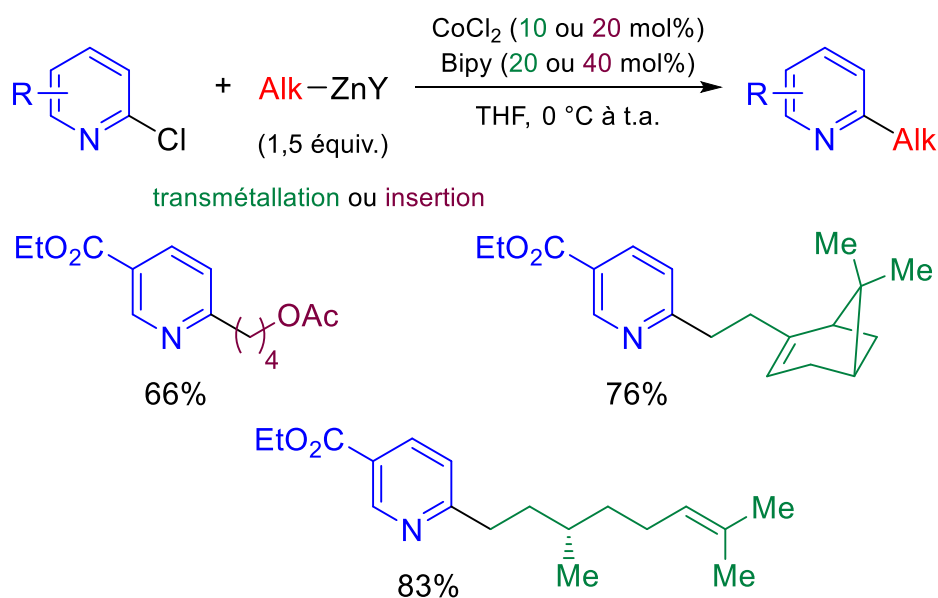


Schéma 21 Comparaison de la réactivité des alkylzinciques préparés par transmétallation ou par insertion pour le couplage de type Negishi  $Csp^2-Csp^3$  avec des  $N$ -hétérocycles chlorés

La principale différence est la présence de sels d'halogénures de magnésium avec les organozinciques préparés par transmétallation. Bien qu'une étude comparative de réactivité plus poussée et à partir des mêmes substrats seraient nécessaires pour confirmer ces dires, il se pourrait, qu'en plus du LiCl (1.2.1.1), la présence de  $MgX_2$  ( $X = Cl$  ou  $Br$ ) soit également bénéfique à la réactivité de ces organozinciques, permettant la synthèse d'une multitude de

<sup>99</sup> Pour une méthode avec un organozincique de type  $Csp^3$  particulier benzylique : Benischke, A. D.; Knoll, I.; Rérat, A.; Gosmini, C.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3171.

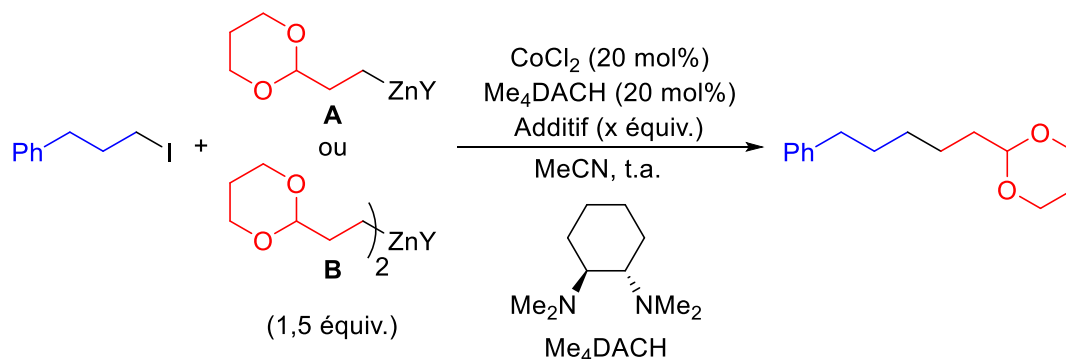
produits de couplage relativement fonctionnalisés avec des (hétéro)aromatiques électro-déficients.

### 1.2.1.2.3. $Csp^3-Csp^3$

La première mise en évidence de la possibilité de réaliser le couplage de type Negishi catalysé au cobalt pour créer une liaison de type  $Csp^3-Csp^3$  a été rapportée en 1996 par le groupe de Knochel.<sup>76a</sup> Cependant, celle-ci était limitée à des substrats activés tels que des halogénures d'allyle ou de benzyle. Les auteurs avaient déterminé que les diorganozinciques étaient plus adaptés et réagissaient plus rapidement que leurs analogues mono-organozinciques.

Ce n'est que très récemment que le groupe de Knochel a dévoilé une méthode plus générale pouvant s'étendre à divers types d'électrophiles halogénés primaires et secondaires.<sup>100</sup> En présence de  $CoCl_2/Me_4DACH$  (*trans-N,N,N',N'*-tétraméthylcyclohexane-1,2-diamine) ou néocuproïne, les diorganozinciques ont montré, cette fois encore, une meilleure réactivité que les mono-organozinciques (Tableau 4).

Tableau 4 Optimisation du couplage de Negishi de type  $Csp^3-Csp^3$  catalysé au cobalt



Entrée	Nucléophile	Additif	x (équiv.)	Rendement (%)
1 <sup>a</sup>	A	/	/	11
2 <sup>a</sup>	B	/	/	32
3	B	/	/	50
4	B	TBAI	1,0	57
5	B	TBAI	2,25	74

<sup>a</sup>Sans ligand et dans le THF.

Par ailleurs, l'ajout de TBAI<sup>101</sup> en quantité sur-stœchiométrique, combiné à un solvant polaire de type MeCN, ont été essentiels à l'obtention de rendements satisfaisants. D'une part, par

<sup>100</sup> Lutter, F. H.; Grokenberger, L.; Benz, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3028.

<sup>101</sup> Méthodes sélectionnées employant TBAI pour promouvoir le couplage de type Negishi  $Csp^3-Csp^3$  catalysé au Ni : (a) Piber, M.; Jensen, A. E.; Rottländer, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1323; (b) Jensen, A. E.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79.

analogie aux travaux d'Organ montrant l'implication d'espèces organozincates plus que mono-chargées dans le couplage de type Negishi  $Csp^2-Csp^3$  catalysé au Pd,<sup>80</sup> ceci semblerait indiquer qu'un réactif diorganozincate multi-chargé (1,0 équivalent de TBAI n'est pas suffisant pour améliorer la réactivité) pourrait être l'agent de transmétallation actif lors du couplage. Ceci serait en adéquation avec la meilleure réactivité en présence d'un solvant polaire, qui promouvrait sa formation ainsi que sa solubilisation. D'autre part, les auteurs ont montré que ce couplage impliquerait probablement un mécanisme de type radicalaire. La combinaison de MeCN et de TBAI pourrait donc également permettre d'augmenter la conductivité du milieu et, par conséquent, favoriserait les transferts mono-électroniques mis en jeu.

Bien qu'une étude mécanistique serait nécessaire pour confirmer ces hypothèses, il serait intéressant d'appliquer ces conditions à des organozincates directement préparés par transmétallation ou échange halogène/métal, dont les méthodologies de préparation pratiques et efficaces sont finalement assez récentes.<sup>46,53</sup> Ceci pourrait notamment permettre l'optimisation du système catalytique et, entre autres, admettre une diminution de la charge catalytique encore assez élevée.

### 1.2.1.3. Avec des organozinciques préparés par déprotonation

En 2014, le groupe de Knochel a dévoilé une méthode de couplage de type Negishi  $Csp^2-Csp^3$  à partir de diarylzinciques préparés par déprotonation à l'aide de la base  $TMP_2Zn \cdot 2MgCl_2 \cdot 2LiCl$ <sup>36,37</sup> avec des iodures, et quelques bromures, d'alkyles primaires et secondaires (Schéma 22).<sup>102</sup>

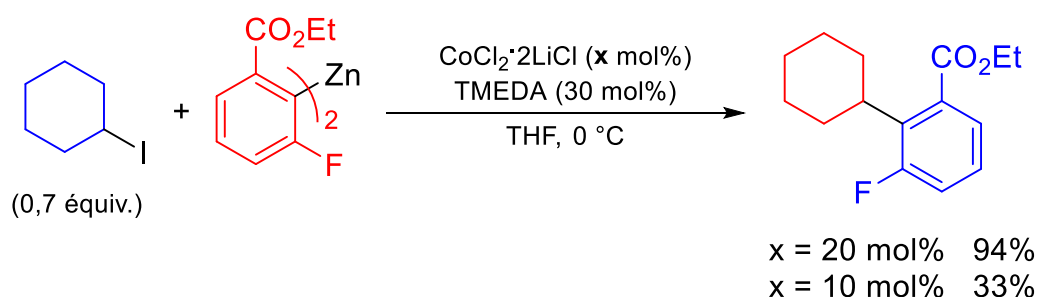


Schéma 22 Couplage de type Negishi  $Csp^2-Csp^3$  à partir de diarylzinciques préparés par déprotonation à l'aide de la base  $TMP_2Zn \cdot 2MgCl_2 \cdot 2LiCl$  avec des iodures et quelques bromures d'alkyles primaires et secondaires

Bien qu'efficace et assez générale (en prenant en considération que la formation du zincique par métallation nécessite l'emploi d'arènes possédant un groupement directeur en ortho,

<sup>102</sup> Hammann, J. M.; Haas, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4478.

généralement électro-accepteur), cette méthodologie nécessite une charge catalytique  $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}/\text{TMEDA}$  (20 mol%/30 mol%) relativement élevée pour obtenir des rendements satisfaisants, puisque la diminution de la charge catalytique à 10 mol% dans les conditions optimales, a entraîné une chute drastique du rendement de 94% à 33% (Schéma 22). Par comparaison, le protocole similaire récemment développé par le groupe de Cossy pour l'arylation d' $\alpha$ -fluoro  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -lactames et lactones à l'aide de diarylzinciques préparés par transmétallation, s'est avéré efficace avec seulement 2 mol% du catalyseur  $\text{CoCl}_2$  en présence de 1,1 équivalents de TMEDA (Schéma 19).<sup>94</sup> Une étude plus approfondie à partir des mêmes électrophiles et à quantité égale de TMEDA serait nécessaire de façon à pouvoir comparer plus rigoureusement ces deux méthodologies. Une hypothèse envisageable serait que la présence de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMPH) présente dans le milieu, du fait de la préparation du diorganozincique, ait un effet néfaste sur la réactivité, notamment par empoisonnement du catalyseur. Il serait, en effet, intéressant de vérifier si la préparation du diarylzincique a réellement un impact sur ce couplage ou si seule une augmentation de la quantité de TMEDA aurait été suffisante pour pouvoir abaisser la charge catalytique.

#### 1.2.1.4. Avec des organozinciques préparés par catalyse au cobalt

La préparation des organozinciques par catalyse au cobalt<sup>65</sup> a également permis le développement de couplages de type Negishi intéressants catalysés au cobalt. En effet, bien que ceux-ci soient limités à des nucléophiles de type  $\text{Csp}^2$ , des électrophiles halogénés de divers types d'hybridation de carbone ont pu être couplés efficacement. De façon intéressante, les sels de cobalt catalysant la formation de l'organozincique permettent également de catalyser la réaction de couplage de Negishi suivante, sans ajout de catalyseur.

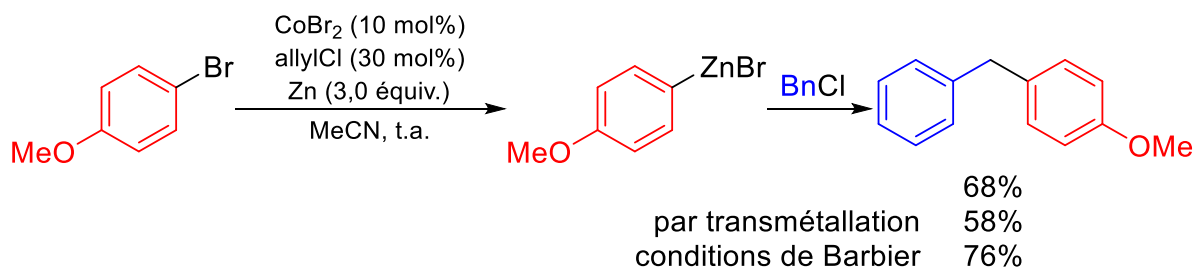
En 2008, le groupe de Gosmini a révélé la possibilité de réaliser un couplage de type Negishi  $\text{Csp}^2\text{--Csp}^3$  avec des chlorures de benzyles (Schéma 23).<sup>103</sup> Cette réaction peut être réalisée aussi bien en deux étapes (préparation du zincique puis ajout de l'électrophile benzylique) qu'en une étape dans les conditions de Barbier (introduction des deux électrophiles après activation du Zn métallique). Il est à noter, que la réaction réalisée dans des conditions similaires à celles en deux étapes, mais à partir d'un organozincique préparé

---

<sup>103</sup> Amatore, M.; Gosmini, C. *Chem. Commun.* **2008**, 5019.



par transmétallation, permet également d'obtenir le produit de couplage mais avec une sélectivité inférieure.



**Schéma 23** Comparaison de réactivité d'arylzinciques préparés par différentes méthodes pour le couplage de type Negishi  $Csp^2-Csp^3$  à partir de bromures de benzyle

En effet, à partir de ce dernier, davantage de produit d'homocouplage de l'organozincique est observé, montrant à nouveau l'importance de la méthode de préparation de l'organozincique sur le couplage de Negishi successful.

Cette méthode peut également être appliquée au couplage de Negishi de type  $Csp^2-Csp^2$  à partir de substrats spécifiques 2-chloro-pyrimidines, pyrazines<sup>104</sup> ou triazines<sup>105</sup> trouvant une application pratique pour la synthèse d'éléments d'émission organiques TADF,<sup>106</sup> ainsi qu'au couplage de type  $Csp-Csp^2$  avec des bromures d'alcyne, à condition d'éliminer le zinc métallique en excès, nécessaire à la préparation du zincique, par filtration, et d'ajouter le ligand  $PPh_3$  ou Phen pour le couplage.<sup>82</sup>

Diverses méthodologies de couplage de type Negishi catalysées au cobalt ont donc récemment vu le jour employant des espèces zinciques de natures diverses et préparés par des méthodes variées, sans qu'il soit, pour autant, encore très clair quel type d'organozincique il est nécessaire d'utiliser. Par ailleurs, ces méthodes sont encore relativement limitées à des substrats particuliers et activés quel que soit les types de liaisons C-C créées. Il ne serait pas étonnant qu'une meilleure appréhension de la nature de l'organozincique à employer et une compréhension approfondie du rôle des divers sels et additifs ainsi que du mécanisme de ces couplages de type Negishi permettent de développer des méthodes plus générales et efficaces catalysées au cobalt. Notamment, la récente amélioration de la préparation d'espèces

<sup>104</sup> Bégouin, J.-M.; Gosmini, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3221.

<sup>105</sup> Bégouin, J. M.; Claudel, S.; Gosmini, C. *Synlett* **2009**, *2009*, 3192.

<sup>106</sup> Marghad, I.; Kim, D. H.; Tian, X.; Mathevet, F.; Gosmini, C.; Ribierre, J.-C.; Adachi, C. *ACS Omega* **2018**, *3*, 2254.

organozincates pourrait avoir un impact important sur le développement de nouvelles méthodologies, en particulier pour le couplage de type Negishi  $Csp^3-Csp^3$ .

### 1.2.2. À partir d'autres types d'électrophiles

Comme mentionné en introduction générale, l'emploi d'électrophiles halogénés pose des problèmes aussi bien en termes de préparation de ces substrats qu'en termes de sélectivité des méthodes développées. Par conséquent, l'attrait de pouvoir activer d'autres électrophiles plus accessibles comme des alcools ou des dérivés d'acides, et diversifier les méthodes catalytiques de couplage est grandissant. Quelques méthodologies de couplage de type Negishi catalysées au cobalt à partir d'électrophiles variés ont été rapportées.

#### 1.2.2.1. Dérivés d'alcools

Déjà dès 1996, le groupe de Knochel a montré qu'il était possible de faire réagir des alcools<sup>107</sup> allyliques activés sous forme de phosphonates en couplage de type Negishi catalysé au cobalt.<sup>76a</sup> Alors que très peu d'exemples étaient représentés, très récemment, il a révélé la possibilité de coupler divers acétates et tosylates vinyliques activés par un groupement ester ou aromatique, avec différents aryl- et vinylzinciques préparés par transmétallation avec  $ZnCl_2$ <sup>29</sup> ou  $Zn(OPiv)_2$ <sup>41</sup> indifféremment.<sup>108</sup> De façon intéressante, d'autres types de nucléophiles tels que des réactifs de Grignard, des organolithiens ou des organoaluminates n'ont pas permis d'obtenir le produit voulu. Par ailleurs, le précurseur de cobalt et surtout l'utilisation du ligand 2,2'-bipyridine se sont avérés cruciaux pour obtenir de bons rendements en produits de couplage, sans qu'il soit précisé cependant, si l'emploi d'autres types de ligands impliquent un manque de réactivité de l'électrophile ou la formation de produits secondaires non désirés. Toutefois, de façon surprenante, l'utilisation du complexe  $CoBr_2Bipy$  pré-formé résulte en une diminution du rendement. Dans ces conditions optimales, une variété de produits a alors pu être synthétisés avec de bons rendements dans des conditions particulièrement douces (température ambiante), si bien que cette méthode a pu être appliquée à la synthèse de dérivés estrones (Schéma 24).

---

<sup>107</sup> Revues : (a) Yu, D.-G.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1486; (b) Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1728; (c) Cornella, J.; Zarate, C.; Martin, R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8081 et références citées; (d) Desnoyer, A. N.; Love, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 197.

<sup>108</sup> Li, J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11436.

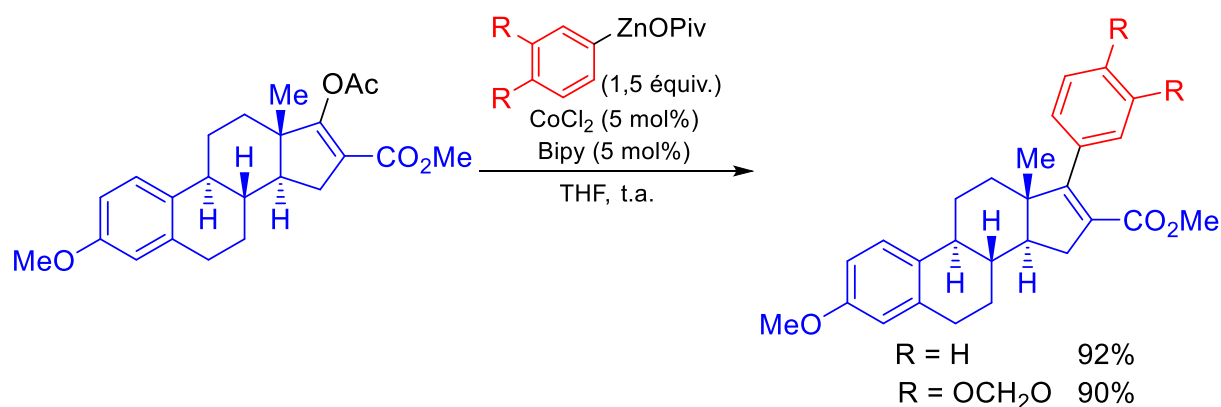


Schéma 24 Application du couplage de type Negishi  $\text{Csp}^2\text{--Csp}^2$  à partir d'acétates de vinyles à la synthèse de dérivés estrones

#### 1.2.2.2. Dérivés de thiols

En 2010, le groupe de Gosmini a dévoilé que  $\text{CoCl}_2$  permettait d'activer la liaison  $\text{C--S}^{107\text{c},109}$  de divers substrats thioéthers hétéroaromatiques et permettait de les coupler avec divers arylzinciques<sup>65</sup> dans des rendements modérés à bons aussi bien en deux étapes que dans un procédé de type Barbier en introduisant les deux électrophiles directement avec le catalyseur et le Zn métallique (Schéma 25).<sup>110</sup>

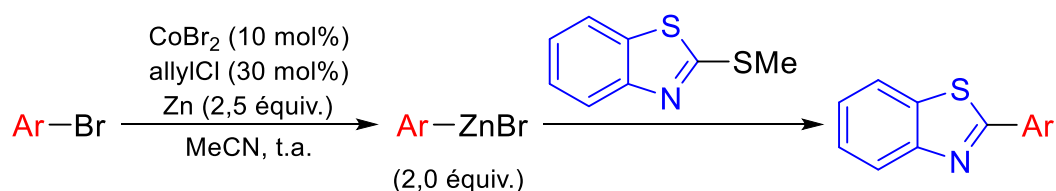


Schéma 25 Couplage de type Negishi catalysé au cobalt entre un arylzincique et divers substrats thioéthers hétéroaromatiques par activation de liaison  $\text{C--S}$

#### 1.2.2.3. Dérivés de sels de phosphoniums

Dernièrement, le groupe de McNally a développé une élégante méthode d'alkylation à l'aide d'alkylzinciques catalysée au cobalt, de sels de phosphoniums<sup>111</sup> en position 4 de pyridines substituées, par activation de liaison  $\text{C--P}$ .<sup>112</sup> De façon intéressante, le sel  $\text{Co}(\text{acac})_3$  associé à un ligand 2,2'-bipyridine s'est avéré particulièrement sélectif, par rapport à de multiples systèmes catalytiques à base de Pd ou de Ni, mais peu réactif. L'ajout de l'additif *N*-méthylimidazole s'est révélé crucial pour stimuler la réactivité et obtenir de bons rendements. Les auteurs postulent que cette base de Lewis favorise la séquestration du sous-produit

<sup>109</sup> Revues : (a) Wang, L.; He, W.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 599; (b) Modha, S. G.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5042; (c) Lou, J.; Wang, Q.; Wu, P.; Wang, H.; Zhou, Y.-G.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 4307.

<sup>110</sup> Begouin, J.-M.; Rivard, M.; Gosmini, C. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5972.

<sup>111</sup> Hilton, M. C.; Dolewski, R. D.; McNally, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 13806.

<sup>112</sup> Zhang, X.; McNally, A. *ACS Catal.* **2019**, 9, 4862.

ZnClOTf, gênant à l'activité du catalyseur de cobalt. Cette méthode est effectuée à température ambiante et est apparue particulièrement chimiosélective, tolérant la présence d'une liaison  $Csp^2-Br$  sur le substrat, si bien qu'elle semble être une méthodologie utile de dérivation tardive de molécules.

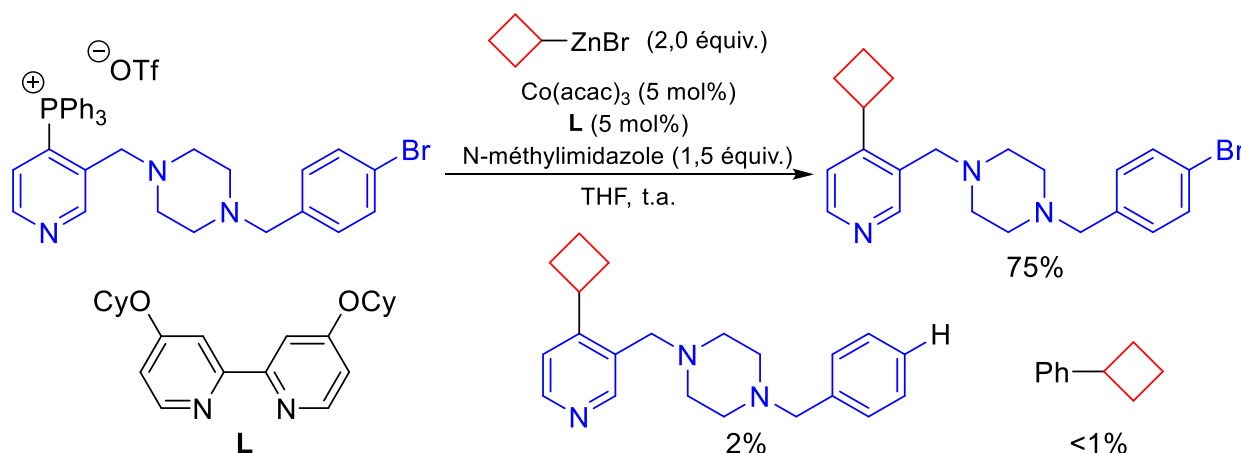


Schéma 26 Exemple d'alkylation chimiosélective catalysée au cobalt par un alkylnucléophile, de sels de phosphonium<sup>113</sup> en position 4 de pyridines substituées par activation de liaison C–P

#### 1.2.2.4. Dérivés d'acides

La possibilité d'activer des acides carboxyliques activés<sup>114</sup> pour des couplages de type Negishi acylant catalysé au cobalt a été révélée par le groupe de Gosmini, où des arylzinciques préparés par catalyse au cobalt avec des chlorures d'acyles<sup>115</sup> ou des anhydrides d'acides<sup>116</sup> a permis la préparation de cétones dissymétriques facilement avec le même catalyseur que celui utilisé pour la préparation du zincique (Schéma 27a).<sup>76a,117</sup>

Très récemment, le groupe de Knochel a dévoilé un couplage de type Negishi catalysé au cobalt avec, à la fois des nucléophiles zinciques ( $ArZnOPiv$ ) et des électrophiles thioester  $S$ -pyridine<sup>118</sup> plus résistants à l'humidité (Schéma 27b).<sup>119</sup>

<sup>113</sup> Hilton, M. C.; Dolewski, R. D.; McNally, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13806.

<sup>114</sup> Revues : (a) Rodríguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030; (b) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864; (c) Patra, T.; Maiti, D. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7382; (d) Murarka, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735; (e) Schwarz, J.; König, B. *Green Chem.* **2018**, *20*, 323; (f) Malins, L. R. *Pept. Sci.* **2018**, *110*, e24049; (g) Guo, L.; Rueping, M. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1185.

<sup>115</sup> Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8199.

<sup>116</sup> Kazmierski, I.; Bastienne, M.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 936.

<sup>117</sup> Pour la synthèse de cétones symétriques catalysée au cobalt à l'aide d'arylzinciques et de chloroformiate d'éthyle : Rérat, A.; Michon, C.; Agbossou-Niedercorn, F.; Gosmini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4554.

<sup>118</sup> Hirschbeck, V.; Gehrtz, P. H.; Fleischer, I. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7092.

<sup>119</sup> Lutter, F. H.; Grokenberger, L.; Hofmayer, M. S.; Knochel, P. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8241.

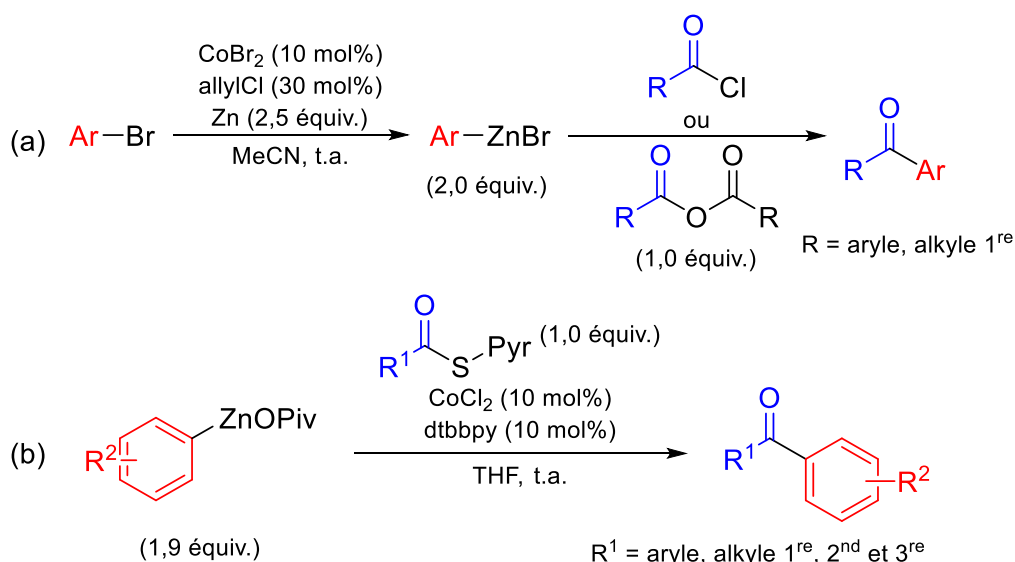


Schéma 27 Couplage de type Negishi catalysé au cobalt avec, à la fois des nucléophiles zinciques et des électrophiles thioester S-pyridine stables à l'air

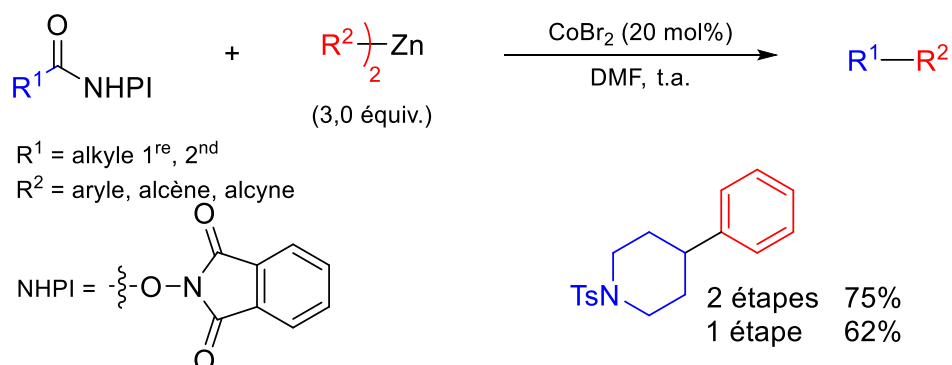
Cette méthode très douce basée sur un système catalytique CoCl<sub>2</sub>/dtbbpy a permis de réaliser le couplage d'une grande variété de thioester S-pyridines primaires, secondaires et tertiaires, sans épimérisation dans le cas de substrats chiraux, avec de multiples arylzinciques, permettant ainsi la préparation d'une grande diversité de cétones.

Mais l'utilisation de substrats dérivés d'acides activés ne permet pas seulement la formation de dérivés carbonylés. En effet, en 2018, le groupe de Wang a exploité la capacité du cobalt à bas degré d'oxydation à réaliser des transferts mono-électroniques pour activer des esters rédox-actifs du type N-hydroxyphthalimides<sup>120</sup> (NHPI) aliphatiques et ainsi les coupler avec divers diorganozinciques insaturés après décarboxylation (Schéma 28).<sup>121</sup> De façon remarquable, le sel de CoBr<sub>2</sub> sans ligand a été montré comme étant le meilleur catalyseur pour réaliser cette transformation, nécessitant cependant un minimum de 3,0 équivalents de diorganozincique pour atteindre de bons rendements. L'application de la réaction est très large tant pour l'électrophile que pour le nucléophile. En effet, si les esters rédox-actifs tertiaires n'ont aucune réactivité, une multitude d'esters rédox-actifs aliphatiques primaires et secondaires ont prouvé être efficaces pour ce couplage de type Negishi

<sup>120</sup> (a) Okada, K.; Okamoto, K.; Oda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736; (b) Ni, S.; Padial, N. M.; Kingston, C.; Vantourout, J. C.; Schmitt, D. C.; Edwards, J. T.; Kruszyk, M. M.; Merchant, R. R.; Mykhailiuk, P. K.; Sanchez, B. B.; Yang, S.; Perry, M. A.; Gallego, G. M.; Mousseau, J. J.; Collins, M. R.; Cherney, R. J.; Lebed, P. S.; Chen, J. S.; Qin, T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6726.

<sup>121</sup> Liu, X.-G.; Zhou, C.-J.; Lin, E.; Han, X.-L.; Zhang, S.-S.; Li, Q.; Wang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13096.

décarboxylant, avec des diorganozinciques tant aryliques que vinyliques ou acétyléniques, nécessitant cependant une charge catalytique plus élevée de 20 mol% pour ces derniers.



**Schéma 28** Couplage de type Negishi  $\text{Csp}^2\text{--Csp}^3$  décarboxylant entre des esters rédox-actifs N-hydroxyphthalimides et des diorganozinciques insaturés

De façon intéressante, la transformation peut être réalisée en une étape par ajouts successifs sans isolation intermédiaire de l'électrophile, sans perte significative de rendement, mettant en évidence l'intérêt synthétique de cette méthodologie.

## 2. Couplage réducteur : Principe et méthodes pour orienter la sélectivité vers le produit d'hétérocouplage

### 2.1. Principe

Comme nous avons pu le voir dans la partie précédente, les couplages rédox-neutres « classiques » nécessitent la préparation du réactif nucléophile qui n'est pas toujours triviale. L'une des alternatives à ce type de couplage est le couplage réducteur, aussi appelé couplage croisé d'électrophiles, qui permet la création d'une nouvelle liaison C–C à partir de deux partenaires électrophiles en présence d'un métal catalyseur en conditions réductrices.<sup>18,71d,122,123</sup> En plus d'éviter la fonctionnalisation préalable d'une espèce nucléophile réactive, la stabilité et la meilleure disponibilité commerciale des substrats électrophiles par rapport aux nucléophiles sont des avantages indéniables de ce type de couplage, simplifiant aussi grandement la mise en place de celui-ci. Par ailleurs, comparé aux substrats nucléophiles, les partenaires électrophiles présentent souvent une plus grande diversité de groupements fonctionnels, dont la majorité sont compatibles avec les conditions réductrices mais pourraient ne pas l'être avec les conditions rédox-neutres.

Bien que les couplages réducteurs soient connus depuis plus de 100 ans avec les travaux entre autres, de Wurtz-Fittig<sup>124</sup> et d'Ullman,<sup>125</sup> ce n'est, pourtant, que récemment que leur utilité synthétique a été réellement exploitée. Cela est dû à l'inconvénient majeur de ce type de couplage, la sélectivité. Dans le cas des couplages rédox-neutres « classiques », la sélectivité repose sur la différence de réactivité des deux partenaires de couplage. En effet, l'électrophile réagit de préférence par insertion du métal (par addition oxydante ou transfert mono-électronique) dans la liaison entre le carbone et le groupement partant, tandis que le nucléophile est réactif par transmétallation avec le catalyseur (Schéma 29a). Pour ce qui est des couplages réducteurs, les deux substrats à coupler sont des électrophiles qui ont donc tendance à réagir tous deux par insertion du catalyseur, posant ainsi des problèmes pour orienter la réactivité vers la formation du produit d'hétérocouplage plutôt que vers celle des

---

<sup>122</sup> Revues : (a) Gu, J.; Wang, X.; Xue, W.; Gong, H. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1411; (b) Wang, X.; Dai, Y.; Gong, H. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 43; (c) Liu, J.; Ye, Y.; Sessler, J. L.; Gong, H. *Acc. Chem. Res.* **2020**, doi: 10.1021/acs.accounts.0c002.

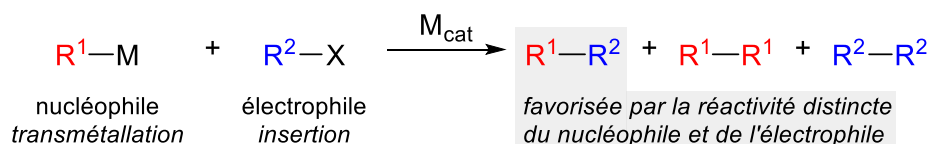
<sup>123</sup> Goldfogel, M. J.; Huang, L.; Weix, D. J. *Cross-Electrophile Coupling in Nickel Catalysis in Organic Synthesis*, (Ed. Ogoshi S.), Wiley-VCH, Weinheim, **2019**, 183.

<sup>124</sup> (a) Wurtz, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, *96*, 364; (b) Tollens, B.; Fittig, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 303.

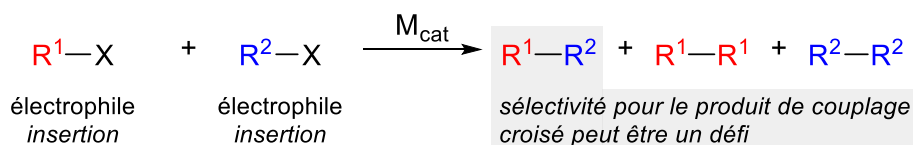
<sup>125</sup> Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

produits d'homocouplage de chaque partenaire (Schéma 29b).<sup>126</sup> En d'autres termes, c'est donc la différenciation difficile des substrats par le catalyseur qui est responsable de la faible sélectivité de ce type de couplage.

**(a) Couplage rédox-neutre**



**(b) Couplage réducteur**



**Schéma 29** Origine de la réactivité/sélectivité (a) en couplage « rédox-neutre » ; (b) en couplage réducteur

Dans cette partie nous nous concentrerons essentiellement sur les stratégies développées pour obtenir des rendements valorisables en couplage croisé de divers électrophiles, principalement catalysé au Ni ou au Co, en développant quelques-unes des applications les plus remarquables. Bien que d'intéressantes méthodologies de couplages réducteurs aient également été mises en place à partir de composés  $\pi$ ,<sup>127,128</sup> nous nous intéresserons essentiellement aux couplages réducteurs d'électrophiles portant un groupement partant activable.

## 2.2. Méthodes pour orienter la réactivité vers le produit d'hétérocouplage

### 2.2.1. À partir de substrats chimiquement différents : activation homolytique vs. hétérolytique

#### 2.2.1.1. Stratégie

La possibilité de coupler un halogénure d'aryle avec un halogénure d'alkyle avec des catalyseurs de la première ligne a tout d'abord été démontré par réduction électrochimique avec une anode sacrificielle.<sup>129</sup> Cependant, la plupart des méthodes développées se sont

<sup>126</sup> Everson, D. A.; Weix, D. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4793.

<sup>127</sup> (a) Jeganmohan, M.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10876; (b) Gandeepan, P.; Cheng, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1194; (c) Streuff, J.; Gansäuer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14232.

<sup>128</sup> Holmes, M.; Schwartz, L. A.; Krische, M. J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6026.

<sup>129</sup> Exemples sélectionnés : (a) Chaussard, J.; Folest, J.-C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J.; Sibille, S.; Troupel, M. *Synthesis* **1990**, 369; (b) Durandetti, M.; Sibille, S.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 145; (c) Durandetti, M.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1748. (d) Durandetti, M.; Périchon, J.; Nédélec, J.-Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7914; (e) Gomes, P.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1142; (f) Durandetti, M.; Périchon, J. *Synthesis* **2004**, *2004*, 3079.



avérées assez peu sélectives et restreintes à des substrats particuliers. Par ailleurs, l'utilisation d'un appareillage électrochimique peu familier a également quelque peu limité leur champ d'application. Les groupes de Gosmini<sup>130</sup> et Durandetti<sup>131</sup> sont parvenus à transposer ce procédé électrochimique à une synthèse par voie chimique, toutefois limité à des alkyles activés de type allylique ou  $\alpha$ -chloroester (Schéma 30).

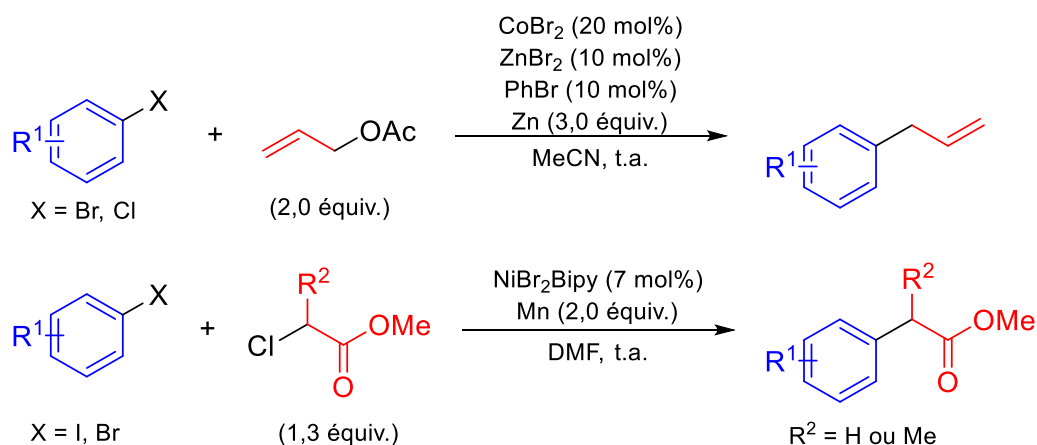


Schéma 30 Couplage réducteur catalysé au Ni d'halogénures d'aryles et d' $\alpha$ -chloroester par voie chimique

Ce travail a alors renouvelé l'intérêt porté au couplage croisé d'électrophiles métallo-catalysé de type  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ .<sup>132</sup>

Le groupe de Weix est le premier à dévoiler une méthode générale sélective catalysée au Ni pour ce type de couplage entre un halogénure d'aryle et un halogénure d'alkyle non-activé en quantité stœchiométrique. La première méthodologie repose sur l'emploi de deux ligands (un ligand de type phosphine et un ligand de type 2,2'-bipyridine) pour un même précurseur de Ni, de façon à promouvoir la sélectivité envers le produit d'hétérocouplage (Schéma 31a).<sup>133</sup> Seulement, cette méthode met nécessairement en jeu au moins un électrophile iodé. Un fin ajustement du système catalytique, en particulier du ligand et de l'ajout d'additifs (NaI ou LiCl en général),<sup>134</sup> a alors permis d'étendre le champ d'application de cette procédure à des électrophiles halogénés moins activés et plus accessibles, de type

<sup>130</sup> Gomes, P.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1043.

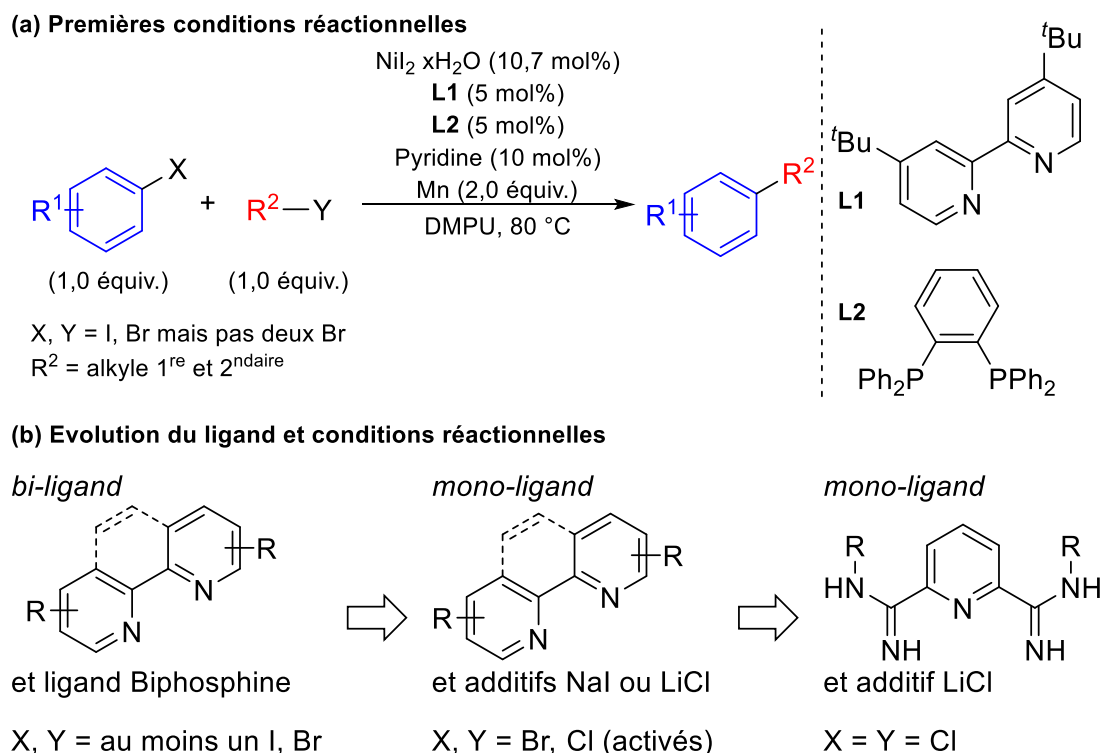
<sup>131</sup> Durandetti, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1146.

<sup>132</sup> Weix, D. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1767.

<sup>133</sup> Everson, D. A.; Shrestha, R.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 920.

<sup>134</sup> Exemples sélectionnés montrant l'impact d'additifs : (a) Wang, S.; Qian, Q.; Gong, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3352; (b) Yan, C.-S.; Peng, Y.; Xu, X.-B.; Wang, Y.-W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6039.

bromés<sup>135</sup> et même plus récemment à deux chlorures d'aryle et d'alkyle,<sup>136</sup> grâce à l'emploi d'un ligand de type pyridine bis(carboxamide)<sup>137</sup> (Schéma 31b).<sup>138</sup>



**Sch\u00e9ma 31 (a) Premières conditions réactionnelles pour le couplage r\u00e9ducteur de type  $Csp^2-Csp^3$  catalys\u00e9 au Ni entre un halog\u00e9nure d'aryle et d'alkyle (au moins un iod\u00e9) ; (b) \u00c9volution du ligand et des conditions réactionnelles pour le m\u00eame couplage r\u00e9ducteur \u00e0 partir de d\u00e9riv\u00e9s halog\u00e9n\u00e9s moins activ\u00e9s**

Le point commun de ces m\u00e9thodologies est leur excellente s\u00e9lectivit\u00e9,<sup>139</sup> permettant de coupler les deux types d'\u00e9lectrophiles aryle/alkyle en quantit\u00e9 \u00e9quimolaire avec de tr\u00e8s bons rendements. En s'appuyant sur les pr\u00e9c\u00e9dents travaux du groupe d'Hegedus<sup>140</sup> et de Durandetti,<sup>141</sup> le groupe de Weix a men\u00e9 une remarquable \u00e9tude d\u00e9taill\u00e9e du m\u00e9canisme impliqu\u00e9 pour cette transformation (Sch\u00e9ma 32).<sup>132,142</sup>

<sup>135</sup> Everson, D. A.; Jones, B. A.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6146.

<sup>136</sup> Pour un autre exemple de couplage entre deux partenaires chlor\u00e9s catalys\u00e9 au Ni : Xu, C.; Guo, W.-H.; He, X.; Guo, Y.-L.; Zhang, X.-Y.; Zhang, X. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1170.

<sup>137</sup> (a) Hansen, E. C.; Pedro, D. J.; Wotal, A. C.; Gower, N. J.; Nelson, J. D.; Caron, S.; Weix, D. J. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1126; (b) Hansen, E. C.; Li, C.; Yang, S.; Pedro, D.; Weix, D. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7085.

<sup>138</sup> Kim, S.; Goldfogel, M. J.; Gilbert, M. M.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9902.

<sup>139</sup> Pour une s\u00e9lection d'autres m\u00e9thodes int\u00e9ressantes mais moins s\u00e9lectives : (a) Wang, X.; Ma, G.; Peng, Y.; Pitsch, C. E.; Moll, B. J.; Ly, T. D.; Wang, X.; Gong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14490.

<sup>140</sup> Hegedus, L. S.; Miller, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 459.

<sup>141</sup> (a) Durandetti, M.; N\u00e9d\u00e9lec, J.-Y.; P\u00e9richon, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1748; (b) Durandetti, M.; Devaud, M.; P\u00e9richon, J. *New J. Chem.* **1996**, *20*, 659.

<sup>142</sup> Biswas, S.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16192.

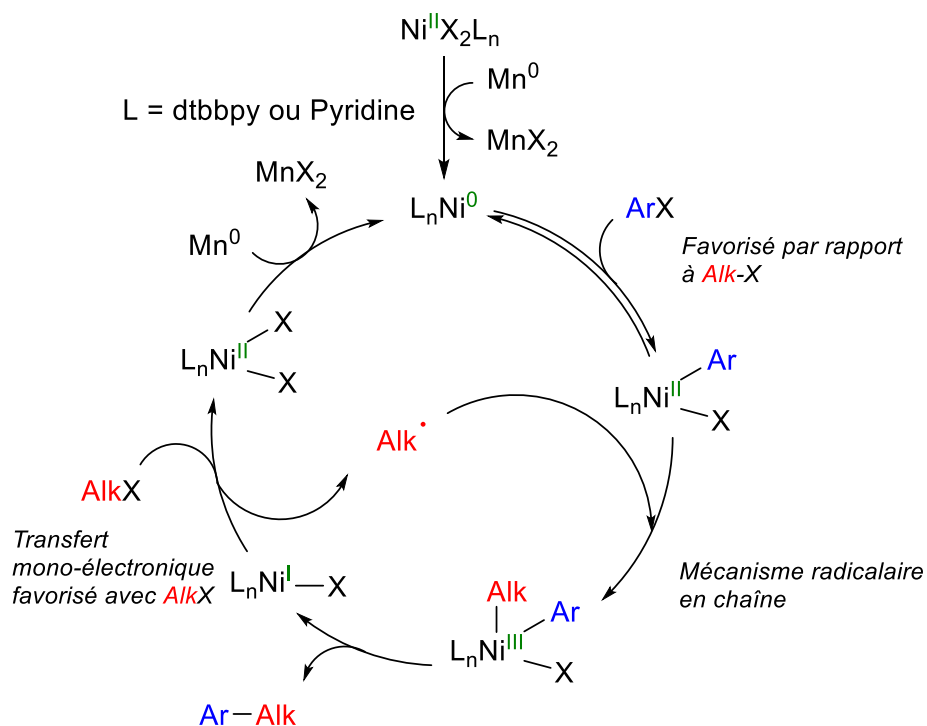
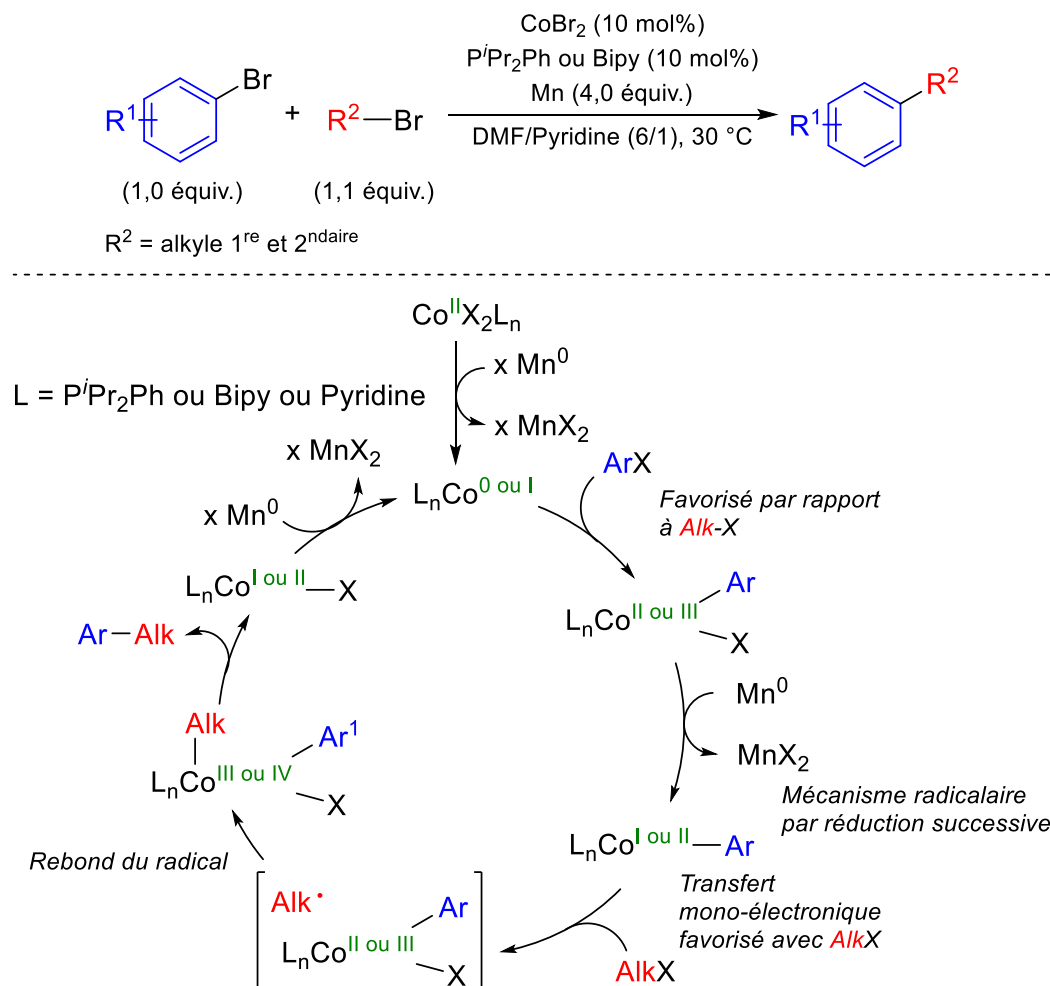


Schéma 32 Mécanisme proposé par le groupe de Weix pour le couplage réducteur de type  $Csp^2-Csp^3$  catalysé par Ni/4,4'-tert-butyl-2,2'-bipyridine (dtbbpy)

D'une part, les auteurs ont montré que l'halogénure d'aryle réagit par addition oxydante avec un centre métallique Ni(0) pour former l'organonickel  $[L_nNi^{II}(Ar)(I)]$ . D'autre part, la réaction effectuée à l'aide de sondes radicalaires a conclu quant à l'activation de l'électrophile de type alkyle par transfert mono-électronique. De plus, une expérience clé permettant de quantifier le produit de couplage issu du réarrangement radicalaire du substrat alkyle en fonction de la concentration de catalyseur, a permis de démontrer la participation de multiples centres métalliques pour la formation de celui-ci. Les auteurs en ont, par conséquent, déduit que le radical formé ne se recombinaut pas avec la même espèce de Ni que celle qui l'a générée, et proposent ainsi l'implication d'un mécanisme radicalaire en chaîne pour ce type de couplage catalysé au Ni (Schéma 32). C'est ce mécanisme radicalaire en chaîne qui emploie essentiellement deux modes d'activation différents – rupture hétérolytique pour le réactif aryle par le catalyseur Ni(0) et homolytique pour le substrat alkyle par l'espèce halogénure de nickel(I) – qui est à l'origine de la différence de réactivité des deux partenaires, induisant par conséquent l'excellente sélectivité du couplage réducteur de type  $Csp^2-Csp^3$  catalysé au Ni. En d'autres termes, la différenciation de chaque substrat par le catalyseur du fait de leur mode d'activation distinct permet le couplage sélectif des deux partenaires.

Il est à noter qu'à peu près au même moment, le groupe de Gosmini a rapporté la possibilité de réaliser le même type de couplage réducteur catalysé au cobalt avec le système  $\text{CoBr}_2/\text{P}^i\text{Pr}_2\text{Ph}$  ou  $\text{CoBr}_2/\text{Bipy}$  (Schéma 33).<sup>143</sup>



Sch\u00e9ma 33 M\u00e9canisme propos\u00e9 par le groupe de Gosmini pour le couplage r\u00e9ducteur de type  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$  catalys\u00e9 par  $\text{CoBr}_2/\text{P}^i\text{Pr}_2\text{Ph}$  ou  $\text{CoBr}_2/\text{Bipy}$

Cette fois encore, la s\u00e9lectivit\u00e9 est tr\u00e8s bonne, ne n\u00e9cessitant qu'un faible exc\u00e8s (1,1 \u00e9quivalents) du partenaire alkyle halog\u00e9n\u00e9. Les auteurs proposent la m\u00eame divergence d'activation des deux types de partenaires de couplage, expliquant ainsi la s\u00e9lectivit\u00e9. En revanche, le m\u00e9canisme propos\u00e9 diff\u00e8re de celui de Weix, et est suppos\u00e9 \u00eatre un m\u00e9canisme par r\u00e9duction successive avec rebond du radical alkyle, *ie* que le radical alkyle se recombine \u00e0 la m\u00eame esp\u00e8ce de cobalt qui le produit. Apr\u00e8s la premi\u00e8re addition oxydante, une \u00e9tape de r\u00e9duction interm\u00e9diaire par le Mn, de l'organocobalt aryle form\u00e9, est n\u00e9cessaire avant que celui-ci ne puisse s'ins\u00e9rer s\u00e9lectivement dans la liaison C-X de l'halog\u00e9nure d'alkyle par

<sup>143</sup> Amatore, M.; Gosmini, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5848.

transfert mono-électronique. Cependant, cette hypothèse mécanistique nécessiterait d'être davantage étudiée pour éliminer complètement la possibilité d'un mécanisme similaire à celui proposé par le groupe de Weix.<sup>144</sup>

Dans les deux cas, il est intéressant de noter, qu'il est primordial que le catalyseur puisse effectuer les deux types d'activation bi- et mono-électroniques, laissant suggérer pourquoi les métaux de la première ligne semblent plus efficaces pour réaliser ce type de couplage réducteur  $Csp^2-Csp^3$ .<sup>18</sup>

Par conséquent, les clés du succès sont de trouver (i) un partenaire qui puisse être activé sélectivement de façon bi-électronique pour générer un intermédiaire organométallique relativement stable (dismutation lente), (ii) un substrat réactif par transfert mono-électronique, ne réagissant pas, ou plus lentement que l'autre partenaire, avec l'espèce catalytique active, et (iii) dont le radical ainsi formé peut se recombinaison soit avec l'espèce qui l'a générée (mécanisme par réduction successive) soit avec un autre intermédiaire du cycle catalytique (mécanisme radicalaire en chaîne). Bien que l'implication de l'un ou l'autre de ces deux mécanismes, pour les couplages réducteurs de ce type, soit toujours en discussion et semble dépendre, bien entendu du catalyseur, mais aussi des substrats utilisés,<sup>122</sup> la compréhension que le mode d'activation différent de deux types d'électrophiles est à l'origine de la sélectivité du couplage a ouvert la voie au développement, par la suite, d'une multitude de méthodologies de couplages réducteurs de type  $Csp^2-Csp^3$  sélectifs par variation de l'un ou l'autre des substrats.<sup>123,132</sup>

#### 2.2.1.2. *Variation du substrat activé par addition oxydante*

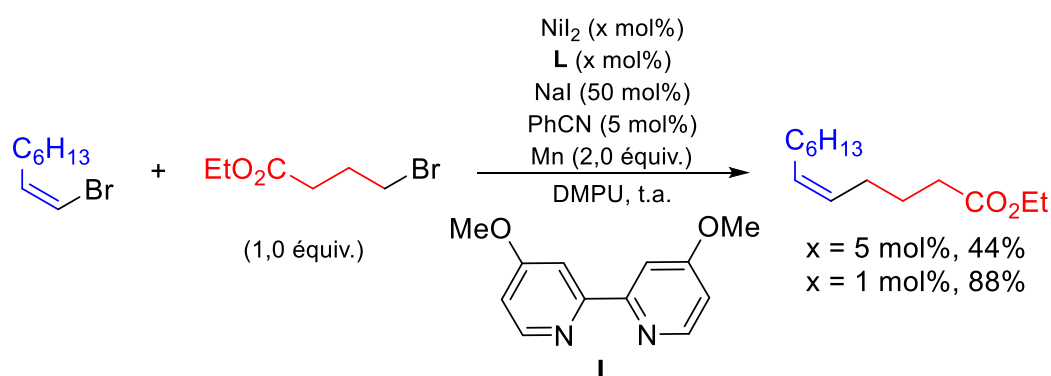
Cette même stratégie peut effectivement être étendue à des dérivés de type vinyle halogénés,<sup>145</sup> aussi activés de façon bi-électronique, au lieu d'halogénures d'aryles. Cependant, l'encombrement stérique réduit du substrat oléfine par rapport au substrat aromatique entraîne un déséquilibre de la réactivité avec le partenaire électrophile alkyle, menant à davantage de produit d'homocouplage du réactif vinylique dans les mêmes conditions, et donc une perte partielle de la sélectivité se répercutant sur les rendements d'hétérocouplage moins bons.<sup>135</sup> Deux stratégies ont été adoptées pour rééquilibrer cette

---

<sup>144</sup> Pour une étude mécanistique plus détaillée d'un mécanisme similaire par réduction successive récent au Ni : Lin, Q.; Diaio, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17937.

<sup>145</sup> Revue : Pang, X.; Peng, X.; Shu, X.-Z. *Synthesis*, doi : 10.1055/s-0040-1707342.

réactivité. D'une part, la charge catalytique peut être diminuée pour minimiser la formation du dimère de l'électrophile vinylique. D'autre part, l'utilisation de substrats alkyles plus activés (iodoalkyles générés *in situ* ou des électrophiles de type benzyle,<sup>146</sup> allyle<sup>147</sup> ou stabilisés par un groupement électro-accepteur en  $\alpha$ <sup>148</sup>) permet aussi de réajuster cet équilibre. Ces deux stratégies ont été combinées par le groupe de Weix qui a dévoilé une méthodologie sélective de couplage entre des bromures vinyliques et des iodures aliphatiques générés *in situ* à l'aide de l'ajout de l'additif NaI (Schéma 34).<sup>149</sup>



**Schéma 34** Couplage réducteur sélectif catalysé au Ni entre des bromures vinyliques et des iodures aliphatiques générés *in situ* à l'aide de l'additif NaI

Cette méthode efficace permet de coupler les deux électrophiles en quantité équimolaire avec de bons rendements et seulement 2,5 mol% voire même 1 mol% de charge catalytique  $\text{NiI}_2/\text{Bipy}$ . Une augmentation de la charge catalytique à 5 mol% entraîne, en effet, une diminution de moitié du rendement, et bien qu'il n'y ait pas de précision des produits secondaires formés, il paraît possible que ce soit la formation d'une quantité accrue de dimère de l'électrophile vinylique qui soit en partie responsable de cette chute de rendement.

Les substrats aryles et vinyliques halogénés ne sont pas les seuls à pouvoir être activés de façon bi-électronique. En effet, des dérivés carbonylés<sup>128,150</sup> tels que des chlorures d'acyles, des anhydrides d'acides ou des thioesters *S*-pyridines<sup>118</sup> réagissent également par addition oxydante avec un complexe de Ni basse valence et, de façon importante, l'espèce acylnickel ainsi formée peut se recombinaison avec un radical organique.<sup>151</sup> Ces observations ont été

<sup>146</sup> (a) Cherney, A. H.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14365; avec un excès de l'électrophile vinylique : (b) Hofstra, J. L.; Cherney, A. H.; Ordner, C. M.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 139.

<sup>147</sup> Anka-Lufford, L. L.; Prinsell, M. R.; Weix, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9989.

<sup>148</sup> Qiu, C.; Yao, K.; Zhang, X.; Gong, H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11332.

<sup>149</sup> Johnson, K. A.; Biswas, S.; Weix, D. J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7399.

<sup>150</sup> Revue : Moragas, T.; Correa, A.; Martin, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8242.

<sup>151</sup> Wotal, A. C.; Ribson, R. D.; Weix, D. J. *Organometallics* **2014**, *33*, 5874.

cruciales pour la mise en place de diverses méthodologies permettant la synthèse de cétones par couplage réducteur.<sup>150,152</sup> On peut citer en particulier une élégante méthode développée par le groupe de Gong permettant la préparation de dialkylcétones par couplage réducteur catalysé au Ni avec des anhydrides d'acides activés *in situ* à partir d'acides carboxyliques, avant d'être couplés avec divers bromures d'alkyles primaires, secondaires et même tertiaires.<sup>153</sup> Les conditions particulièrement douces et directes de ce protocole ont pu être notamment appliquées à la synthèse de C-acyles glycosides, difficilement accessibles par d'autres méthodes, avec une bonne sélectivité anomérique  $\alpha$  (Schéma 35).

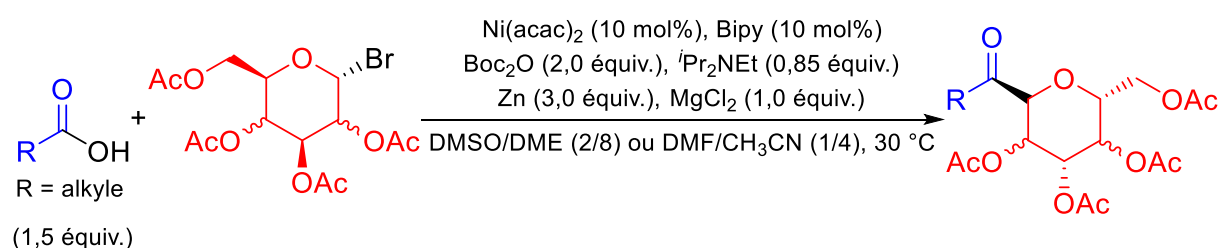


Schéma 35 Application à la synthèse d' $\alpha$ -C-acyles glycosides du couplage réducteur catalysé au Ni d'anhydrides d'acides activés *in situ* à partir d'acides carboxyliques avec divers bromures d'alkyles

Les mécanismes impliqués pour les différentes méthodologies révélées à partir de dérivés carbonyles ne sont cependant pas encore très clairs et mériteraient d'être plus étudiés pour déterminer qui de l'alkyle ou de l'acyle est activé en premier et si une réduction intermédiaire est réellement nécessaire.<sup>126</sup>

### 2.2.1.3. Variation du substrat activé par transfert mono-électronique

L'investigation du mode d'activation de divers électrophiles a également permis d'élargir le champ des substrats pouvant générer des radicaux et être utilisés pour développer de nouvelles méthodologies sélectives de couplage réducteur. La motivation est d'autant plus grande que ces électrophiles sont généralement plus accessibles<sup>154</sup> que les substrats halogénés.<sup>136,138</sup>

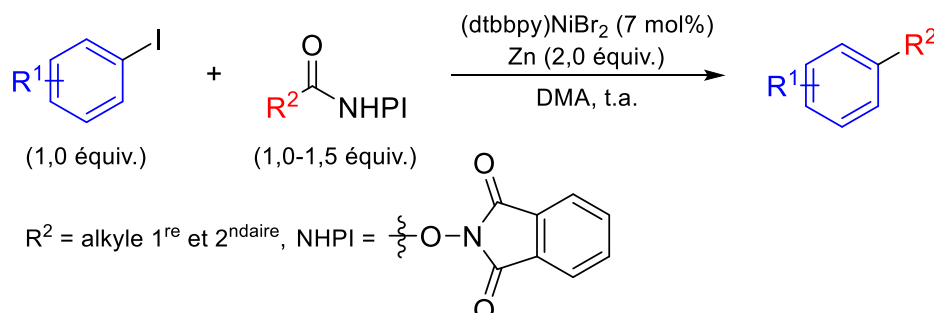
On peut citer en particulier une méthode dévoilée par le groupe de Weix, permettant d'effectuer le couplage réducteur décarboxylant catalysé au Ni d'esters rédox-actif de type *N*-

<sup>152</sup> Exemples sélectionnés : avec esters *O*-pyridines : (a) Makoto, O.; Yoshio, M.; Teruaki, M. *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 531; avec chlorures d'acyles et thioesters *S*-pyridines aliphatiques : (b) Wotal, A. C.; Weix, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1476; (c) avec chlorures d'acyles et anhydrides d'acides aromatiques : (c) Wu, F.; Lu, W.; Qian, Q.; Ren, Q.; Gong, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3044.

<sup>153</sup> Zhao, C.; Jia, X.; Wang, X.; Gong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17645.

<sup>154</sup> Pour une méthode avec des tosylates d'alkyles : Molander, G. A.; Traister, K. M.; O'Neill, B. T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2907.

hydroxyphatlimides<sup>120</sup> (NHPI) aliphatiques primaires et secondaires avec divers iodures d'aryles<sup>155</sup> (Schéma 36).<sup>156</sup>



**Schéma 36** Couplage réducteur décarboxylant catalysé au Ni d'esters rédox-actifs de type *N*-hydroxyphatlimides (NHPI) aliphatiques primaires et secondaires avec divers iodures d'aryles

Encouragés par la comparaison des potentiels d'oxydo-réduction des esters NHPI aliphatiques (-1,56 V à -1,66 V vs. Ag/Ag<sup>+</sup> dans MeCN)<sup>157</sup> et de NiBr<sub>2</sub>Bipy (-1,52 V vs. Ag/Ag<sup>+</sup> dans le DMF),<sup>158</sup> les auteurs sont parvenus à montrer que le complexe (dtbbpy)NiBr<sub>2</sub> était effectivement capable de réaliser la réduction des esters NHPI, sans aide de lumière ou d'un co-catalyseur,<sup>159</sup> afin de générer un radical alkyle après décarboxylation, permettant ainsi la synthèse de produits de type aryle *Csp*<sup>2</sup>-*Csp*<sup>3</sup> variés avec une sélectivité généralement bonne et une bonne tolérance fonctionnelle.<sup>160</sup> Une étude mécanistique préliminaire semble indiquer un mécanisme radicalaire en chaîne similaire à celui proposé précédemment,<sup>142</sup> cependant le rôle du Zn dans l'étape d'initiation de la formation du radical reste encore à préciser.

Plus récemment, l'utilisation de ces esters NHPI comme générateurs de radicaux a également été appliquée à la préparation de dialkylcétones par couplage réducteur catalysé au Ni avec des thioesters *S*-pyridine dans de très bons rendements et une excellente sélectivité avec une quantité équimolaire des deux substrats (Schéma 37).<sup>161</sup>

<sup>155</sup> Pour un exemple avec des bromures d'alcyne : Huang, L.; Olivares, A. M.; Weix, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11901.

<sup>156</sup> Huihui, K. M. M.; Caputo, J. A.; Melchor, Z.; Olivares, A. M.; Spiewak, A. M.; Johnson, K. A.; DiBenedetto, T. A.; Kim, S.; Ackerman, L. K. G.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5016.

<sup>157</sup> Okada, K.; Okamoto, K.; Oda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736.

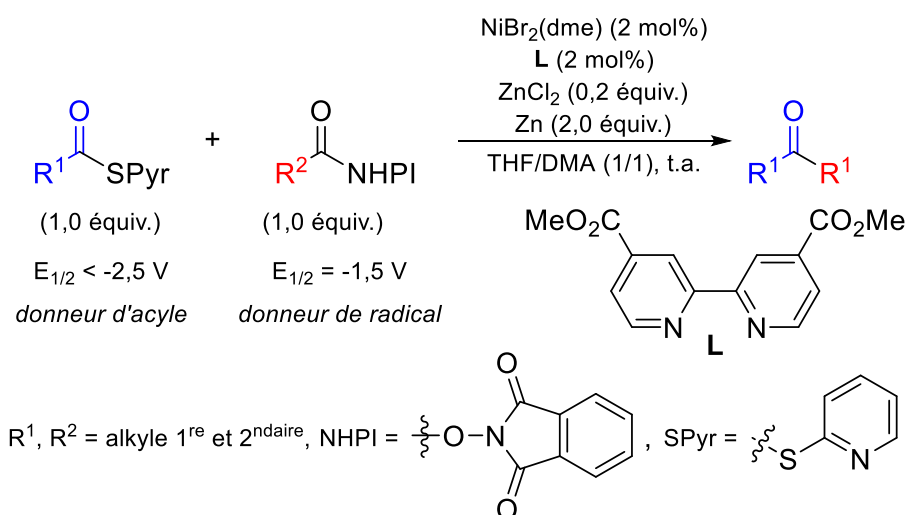
<sup>158</sup> Mikhaylov, D.; Gryaznova, T.; Dudkina, Y.; Khrizanphorov, M.; Latypov, S.; Kataeva, O.; Vivic, D. A.; Sinyashin, O. G.; Budnikova, Y. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 165.

<sup>159</sup> Exemples sélectionnés : (a) Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2014**, *345*, 437; (b) Noble, A.; McCarver, S. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 624; (c) Luo, J.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 873.

<sup>160</sup> Pour une version énantiosélective avec des bromures de vinyles et des alkyles NHPI : Suzuki, N.; Hofstra, J. L.; Poremba, K. E.; Reisman, S. E. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2150.

<sup>161</sup> Wang, J.; Cary, B. P.; Beyer, P. D.; Gellman, S. H.; Weix, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12081.





**Schéma 37** Préparation de dialcylcétone par couplage réducteur catalysé au Ni entre des thioesters S-pyridine et des esters rédox-actifs de type N-hydroxyphthalimides (NHPI) aliphatiques

L'utilisation du substrat thioester S-pyridine a été déterminant pour obtenir un équilibre entre réactivité et sélectivité de la transformation. D'une part, il permet la formation assez rapide de l'intermédiaire acylnickel (recombiné par la suite avec le radical issu de l'ester NHPI). D'autre part, il possède un potentiel d'oxydo-réduction trop bas pour être activé par transfert mono-électronique par le catalyseur de Ni (espèce catalytique ou intermédiaire halogénure de Ni), assurant donc la sélectivité de l'activation des deux partenaires. Enfin, il n'est pas assez réactif pour réagir avec les sels de zinc-phthalimides ou le phthalimide générés *in situ* pendant la réaction comme sous-produit de l'activation de l'ester NHPI. Ceci a ainsi permis l'abaissement de la quantité de thioester S-pyridine à 1,0 équivalent sans érosion du rendement, ce qui n'était pas possible lorsqu'un chlorure d'acyle (3,0 équivalents nécessaires) avait été utilisé lors de la précédente méthodologie.<sup>156</sup>

En 2017, le groupe de Watson a révélé la possibilité d'utiliser des amines aliphatiques activées sous forme de sels de pyridiniums<sup>162</sup> pour réaliser des couplages rédox-neutres déaminant de type Suzuki<sup>163</sup> et Negishi<sup>164</sup> catalysés au Ni. L'étude du mode d'activation de ces sels de pyridiniums par le catalyseur de Ni a dévoilé la capacité de ceux-ci à générer des radicaux organiques par transfert mono-électronique. L'adaptation de tels substrats en couplage réducteur catalysé au Ni ne s'est alors pas faite attendre et a ainsi permis d'étendre le champ d'application de ces couplages à des électrophiles de type amine abondants. En

<sup>162</sup> Katritzky, A. R.; De Ville, G.; Patel, R. C. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 25.

<sup>163</sup> Basch, C. H.; Liao, J.; Xu, J.; Piane, J. J.; Watson, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5313.

<sup>164</sup> Plunkett, S.; Basch, C. H.; Santana, S. O.; Watson, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2257.

particulier, les groupes de Ni,<sup>165</sup> Rueping,<sup>166</sup> Martin<sup>167</sup> et Watson<sup>168</sup> ont dévoilé d'intéressantes méthodologies déaminantes avec une multitude de dérivés halogénés de façon sélective, reposant sur la même stratégie de différenciation de mode d'activation des deux électrophiles. Très récemment, ces sels de pyridiniums ont également été appliqués à la synthèse de dialcylcétones en couplage réducteur par les groupes de Weix et Watson avec des fluorures d'acyles aliphatiques<sup>169</sup> de façon très sélective.<sup>170</sup>

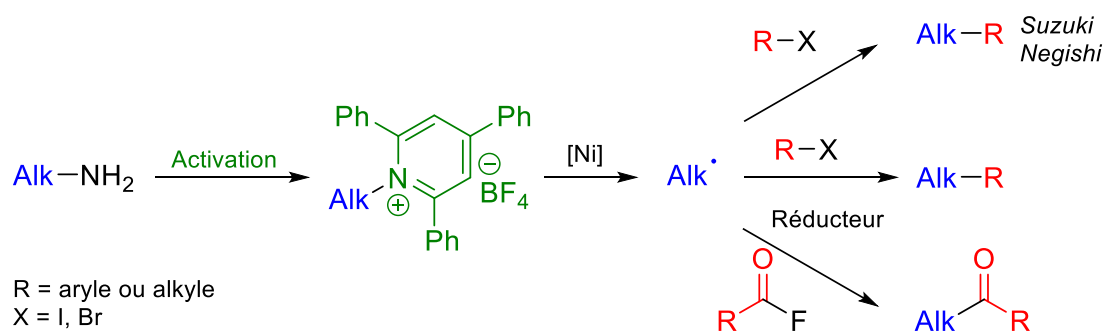


Schéma 38 Utilisation des sels de pyridiniums en catalyse au Ni

Enfin, de façon intéressante, des versions asymétriques de la plupart des couplages réducteurs présentés ont pu être mises en place. En effet, en général, un ajustement du système catalytique et, tout particulièrement, le remplacement du ligand de type 2,2'-bipyridine par un ligand de la famille des (bis)oxazolines chirales (Figure 3) a permis le développement d'une grande variété de couplages réducteurs de type  $Csp^2-Csp^3$  énantiosélectifs à partir d'halogénures d'aryles ou de vinyles mais également de chlorures d'acyle avec divers types de substrats générés par transfert mono-électronique.<sup>146,160,171</sup>

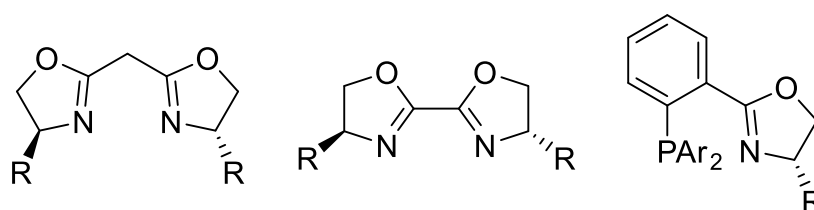


Figure 3 Exemples de ligands (bis)oxazolines chiraux employés pour développer des versions asymétriques de couplages réducteurs catalysés au Ni

<sup>165</sup> Ni, S.; Li, C.-X.; Mao, Y.; Han, J.; Wang, Y.; Yan, H.; Pan, Y. *Science Advances* **2019**, *5*, eaaw9516.

<sup>166</sup> Yue, H.; Zhu, C.; Shen, L.; Geng, Q.; Hock, K. J.; Yuan, T.; Cavallo, L.; Rueping, M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4430.

<sup>167</sup> Martin-Montero, R.; Yatham, V. R.; Yin, H.; Davies, J.; Martin, R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2947.

<sup>168</sup> Liao, J.; Basch, C. H.; Hoerrner, M. E.; Talley, M. R.; Boscoe, B. P.; Tucker, J. W.; Garnsey, M. R.; Watson, M. P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2941.

<sup>169</sup> Avec des *N*-succinimides aromatiques : Yu, C.-G.; Matsuo, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 950.

<sup>170</sup> Wang, J.; Hoerrner, M. E.; Watson, M. P.; Weix, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13484.

<sup>171</sup> Revues : (a) Lucas, E. L.; Jarvo, E. R. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0065; (b) Poremba, K. E.; Dibrell, S. E.; Reisman, S. E. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8237.

Par conséquent, il y a de fortes chances que par la recherche de nouveaux électrophiles abondants et la compréhension des modes d'activation de ceux-ci, de nombreuses méthodologies soient encore révélées pour le couplage réducteur sélectif de type  $Csp^2-Csp^3$  d'électrophiles variés et abondants *via* la combinaison de ces derniers par mode d'activation différent. Cependant, cette stratégie ne s'applique pas à des substrats électrophiles chimiquement équivalents, activés de façon similaire, ie tous deux réagissant par addition oxydante ou par transfert mono-électronique. Le couplage réducteur de ces derniers représente donc un plus grand défi pour orienter la réactivité des couplages réducteurs vers la formation du produit d'hétérocouplage. Voici, les méthodes qui ont pu être mises en place jusqu'à maintenant pour obtenir des rendements satisfaisants avec des substrats chimiquement équivalents.

## 2.2.2. À partir de substrats chimiquement similaires

### 2.2.2.1. Partenaire le plus réactif en excès

#### 2.2.2.1.1. Différenciation électronique

Comme c'était le cas pour le couplage réducteur métallo-catalysé de type  $Csp^2-Csp^3$ , le couplage croisé d'électrophile chimiquement similaires a tout d'abord été révélé par voie électrochimique par le groupe de Gosmini, catalysé au Ni<sup>172</sup> comme au Co.<sup>173</sup> Pour éviter l'utilisation d'appareillage électrochimique peu familier, le groupe de Gosmini est, le premier, à avoir adapté et surtout généralisé les procédures précédemment développées par voie chimique. En effet, la transposition de ces protocoles à un système catalytique  $CoBr_2/PPh_3$  en utilisant le Mn comme réducteur dans le solvant DMF/Pyridine (9/1) a ainsi permis de coupler deux électrophiles halogénés aromatiques<sup>174</sup> avec de bons rendements pour former des biaryles dissymétriques (Schéma 39).<sup>175</sup> La stratégie mise en place pour orienter la réactivité de ce couplage réducteur vers la formation du produit d'hétérocouplage repose sur la compréhension du mécanisme mis en jeu.

<sup>172</sup> (a) Gosmini, C.; Lasry, S.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1289; (b) Gosmini, C.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 201; (c) Gosmini, C.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5039.

<sup>173</sup> (a) Le Gall, E.; Gosmini, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 267; (b) Gomes, P.; Fillon, H.; Gosmini, C.; Labbé, E.; Périchon, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8417; (c) Gomes, P.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2999.

<sup>174</sup> Exemples sélectionnés catalysé au Ni : (a) Gosmini, C.; Bassene-Ernst, C.; Durandetti, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6141; (b) Qian, Q.; Zang, Z.; Wang, S.; Chen, Y.; Lin, K.; Gong, H. *Synlett* **2013**, *24*, 619.

<sup>175</sup> Amatore, M.; Gosmini, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2089.

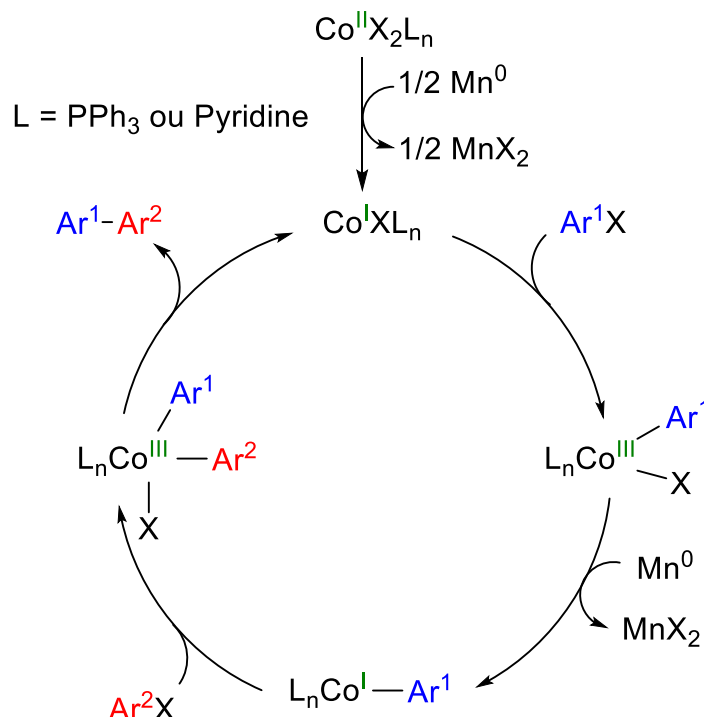
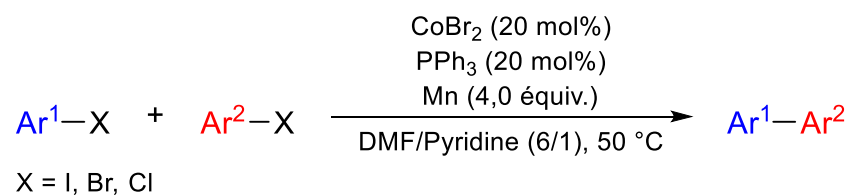


Schéma 39 Formation de biaryles dissymétriques par couplage réducteur catalysé au cobalt de deux substrats halogénés aromatiques et mécanisme proposé par réduction successive

Par analogie au mécanisme de formation de biaryles symétriques catalysé au Ni par voie électrochimique investigué par le groupe d'Amatore,<sup>176</sup> un mécanisme par réduction successive est proposé par les auteurs pour cette transformation.<sup>177</sup> Le pré-catalyseur de Co(II) est réduit par le Mn en Co(I),<sup>178</sup> qui peut alors s'insérer par addition oxydante dans la liaison C–X d'un premier partenaire halogéné. Une seconde réduction à 2 électrons par le Mn de l'organocobalt(III) ainsi formé, permet de générer une espèce arylcobalt(I) alors capable de réaliser l'addition oxydante dans la liaison C–X d'un deuxième substrat halogéné avant de fournir le produit de couplage par élimination réductrice et régénérer le catalyseur. Lorsque l'on étudie ce mécanisme, on comprend bien que pour deux substrats chimiquement similaires, l'insertion du complexe Co(I) dans la liaison C–X de l'un ou l'autre des électrophiles

<sup>176</sup> Amatore, C.; Jutand, A. *Organometallics* **1988**, *7*, 2203.

<sup>177</sup> Pour une étude mécanistique de la formation de biaryle symétrique par couplage réducteur catalysé au Co par calculs DFT : Moncomble, A.; Le Floch, P.; Gosmini, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770.

<sup>178</sup> Il n'a pas réellement été prouvé si le Mn réduisait le précurseur CoBr<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> en espèce de Co(I) ou Co(0) dans le solvant DMF/Pyridine. Un mécanisme Co(0)/Co(II) est donc également envisageable.

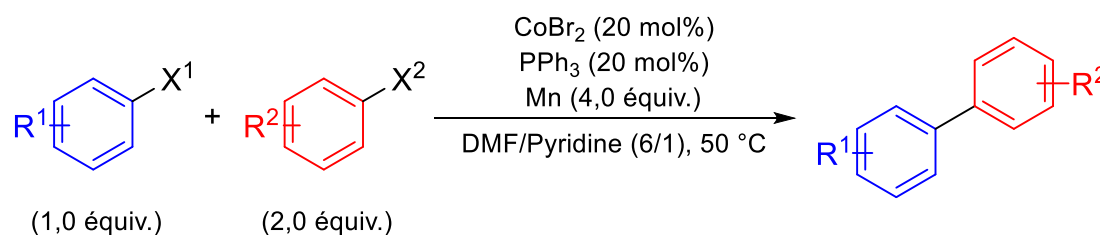
est purement statistique, de même que l'insertion suivante de l'arylcobalt(I), ce qui n'était pas le cas pour deux électrophiles chimiquement distincts couplés selon un mécanisme similaire.<sup>142,143,144</sup> En effet, contrairement à ces derniers, les potentiels d'oxydo-réduction des deux substrats chimiquement équivalents sont proches et il n'y a aucune raison apparente pour que l'un réagisse préférentiellement avec le catalyseur de Co(I) et l'autre avec l'arylcobalt(I) intermédiaire. De façon plus générale, l'activation des deux électrophiles par les mêmes processus (qu'ils soient bi- ou mono-électroniques) accroît la difficulté de différenciation des substrats par le catalyseur, qui s'insère alors de façon non sélective, et explique donc bien pourquoi les rendements en couplage croisé de substrats chimiquement équivalents sont faibles et donc le manque de sélectivité en faveur du produit d'hétérocouplage.

De manière à augmenter le rendement en couplage croisé, une première méthode repose sur l'introduction d'un des substrats en excès.<sup>179</sup> De plus, pour limiter cet excès, il est nécessaire d'induire une faible différenciation de réactivité des deux substrats, permettant alors de jouer sur la cinétique d'insertion du catalyseur et favoriser quelque peu l'activation d'un substrat par rapport à l'autre. En effet, plus le substrat est activé et plus l'addition oxydante du catalyseur dans la liaison C–X de celui-ci sera rapide, probablement aussi bien pour la première addition oxydante que pour la deuxième. Par conséquent, celui-ci dimérise rapidement, abaissant sa quantité au sein du milieu réactionnel et donc également la probabilité de former du produit d'hétérocouplage. Il paraît donc cohérent que, en dépit de la formation du produit d'homocouplage inéluctable, plus ce partenaire réactif est introduit en excès, plus il est présent en quantité satisfaisante suffisamment longtemps pour favoriser davantage la formation du produit de couplage croisé et atteindre de bons rendements. Ainsi, pour atteindre des rendements de couplage croisé d'électrophiles chimiquement équivalents valorisables, cette première stratégie repose sur (i) l'introduction d'un des deux électrophiles en excès, qui sera limité par (ii) l'induction d'une faible différenciation de réactivité des deux électrophiles, de façon à obtenir un substrat plus réactif que l'autre. Pour cette méthodologie, les auteurs ont opté pour une méthode de différenciation électronique des deux substrats (Tableau 5).

---

<sup>179</sup> Pour un exemple catalysée au Pd où le substrat le moins réactif est introduit en excès : Wang, L.; Zhang, Y.; Liu, L.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1284.

Tableau 5 Exemples de différenciation électronique pour l'étude du champ d'application du couplage réducteur catalysé au Co pour la formation de biaryles dissymétriques



Entrée	R <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	Rendement (%)
1	4-OMe	I	4-CO <sub>2</sub> Et	Br	77
2	2-OMe	Br	4-CO <sub>2</sub> Me	Cl	89
3	4-CO <sub>2</sub> Et	Br	4-F	Br	63
4	4-CO <sub>2</sub> Et	Br	2-CN	Br	92
5	2-CO <sub>2</sub> Me	Cl	4-CF <sub>3</sub>	Cl	71
6	4-CO <sub>2</sub> Et	I	4-OMe	Br	48
7	4-CO <sub>2</sub> Et	Br	3-OMe	Br	64

En effet, l'association de deux équivalents d'un dérivé bromé ou chloré portant un groupement électro-attracteur (le plus réactif) avec un équivalent d'un iodure ou bromure d'aryle, respectivement, présentant un groupement électro-donneur (le moins réactif) permet généralement la formation du produit biaryle dissymétrique dans de bons rendements (Tableau 5 entrées 1 et 2). Il est également possible de coupler des substrats portant chacun un groupement électro-attracteur de force différente (Tableau 5 entrées 3 à 5). Cependant, certaines combinaisons de substrats ne sont pas envisageables (Tableau 5 entrée 6). En effet, la différence de réactivité ne doit pas être trop grande entre les deux électrophiles, autrement la formation du dimère du substrat le plus réactif est bien trop rapide et le rendement en couplage croisé chute à nouveau. Pour remédier à cela, il est aussi parfois possible de jouer avec les différents types d'halogène (iodés, bromés et chlorés) portés par l'un des électrophiles et de les combiner pour que leur réactivité concorde et obtenir à nouveau de meilleurs rendements sans trop grand excès d'un des partenaires (Tableau 5 entrées 1 et 7). La même stratégie de différenciation électronique et partenaire en excès a été appliquée à une méthodologie similaire de formation de biaryles dissymétriques catalysée au Ni.<sup>174b</sup>

#### 2.2.2.1.2. Différenciation stérique

Toujours en combinaison avec l'ajout du substrat le plus réactif en excès, une autre méthode peut être envisagée pour créer une différenciation de réactivité et orienter la réaction vers la formation du produit d'hétérocouplage. Le groupe de Gong rapporte que le couplage réducteur de type  $\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$  catalysé au Ni de deux électrophiles aliphatiques

halogénés peut être obtenu dans de bons rendements par différenciation stérique des deux substrats (Schéma 40a).<sup>180</sup>

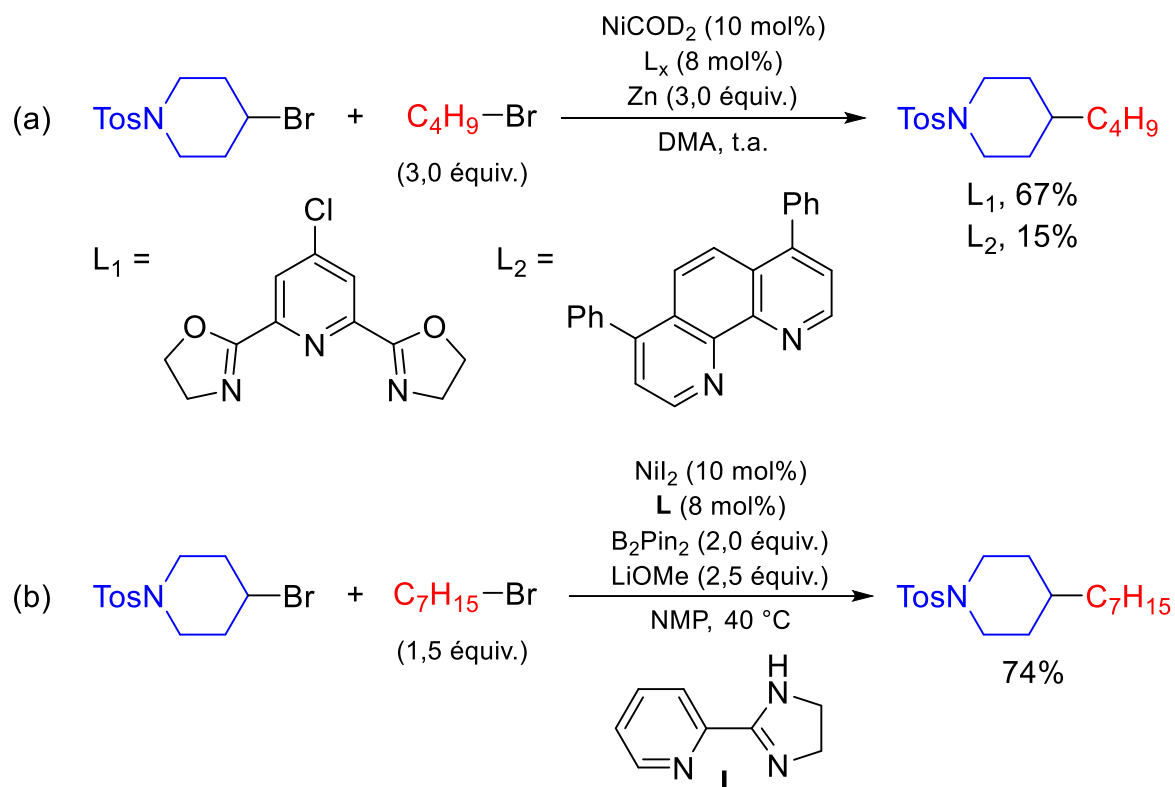


Schéma 40 Couplage réducteur de type  $\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$  catalysé au Ni de deux électrophiles aliphatiques halogénés par différenciation stérique substrat/substrat et substrat/catalyseur avec (a) 3,0 équivalents ; (b) 1,5 équivalents du partenaire le plus réactif

En effet, lorsqu'un réactif halogéné secondaire est couplé en présence d'un halogéné primaire, le catalyseur s'insérera plus rapidement dans la liaison C–X de ce dernier que dans celle du substrat plus encombré. L'encombrement du catalyseur par utilisation d'un ligand de type tridentate PyBox a également été crucial pour créer encore davantage de différenciation stérique, cette fois substrat/catalyseur, et orienter la réactivité vers le produit d'hétérocouplage. Toutefois, un excès de trois équivalents du substrat primaire est nécessaire pour obtenir de bons rendements. Dans la continuité de ce travail, le groupe est parvenu à abaisser celui-ci à 1,5 équivalents, tout en conservant de bons rendements, en accentuant la différenciation stérique substrat/catalyseur (Schéma 40b).<sup>181</sup> Cela a été possible en remplaçant le Zn par le réducteur organique  $\text{B}_2\text{Pin}_2$  encombré. La réadaptation du système catalytique Ni/ligand et l'ajout de la base LiOMe ont alors permis le couplage d'une multitude

<sup>180</sup> Yu, X.; Yang, T.; Wang, S.; Xu, H.; Gong, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2138.

<sup>181</sup> Pour une autre méthodologie basée sur la différenciation stérique substrat/catalyseur en couplage réducteur catalysé au Ni : Shrestha, R.; Dorn, S. C. M.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 751.

d'halogénures aliphatiques primaires et secondaires.<sup>182</sup> De façon intéressante, une étude mécanistique effectuée par les auteurs semble bien indiquer un mécanisme par réduction successive plutôt qu'un mécanisme de type Suzuki *in situ* pour cette transformation.

### 2.2.2.1.3. Utilisation d'un substrat plus activé

La possibilité d'utiliser un substrat intrinsèquement déjà plus activé qu'un autre permet également d'obtenir des rendements en couplage croisé satisfaisants lorsque le substrat le plus activé est utilisé en excès. C'est effectivement le cas pour le couplage réducteur de type  $Csp^2-Csp^2$  catalysé au Co pour la vinylation<sup>145</sup> de divers bromo- et chloroaryles à l'aide d'acétates de vinyles (Schéma 41).<sup>183</sup>

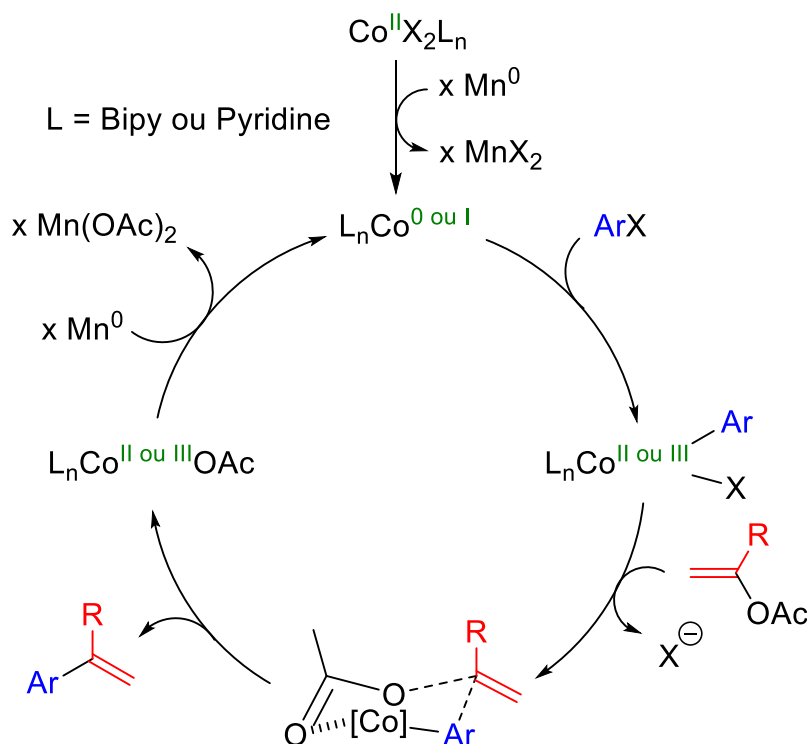
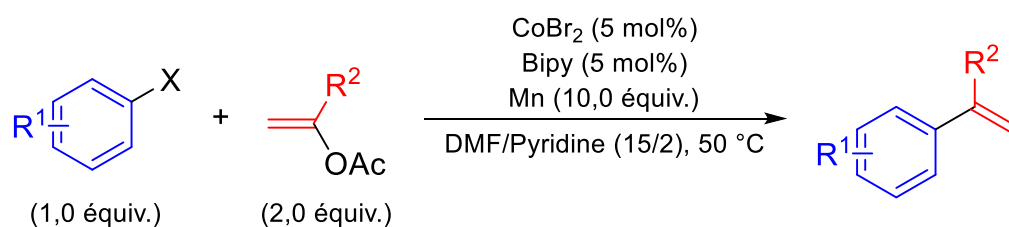


Schéma 41 Couplage réducteur de type  $Csp^2-Csp^2$  catalysé au Co pour la vinylation de divers bromo- et chloroaryles à l'aide d'acétates de vinyles et mécanisme proposé de type  $SN_2$

<sup>182</sup> Xu, H.; Zhao, C.; Qian, Q.; Deng, W.; Gong, H. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4022.

<sup>183</sup> Amatore, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 989.



Comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, les dérivés vinyliques sont plus réactifs que les substrats aromatiques, en partie dû à la diminution de l'encombrement stérique et sont donc introduits en excès pour cette méthodologie. De manière générale, et bien que les substrats vinyliques aient été peu variés, les rendements obtenus sont modérés à bons, selon la différence de réactivité entre les deux partenaires, ne nécessitant qu'une faible charge catalytique de  $\text{CoBr}_2/\text{Bipy}$  de 5 mol%. Le mécanisme de la réaction est cependant toujours à clarifier. En effet, les auteurs proposent un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  pour cette transformation, après échange d'un ligand halogénure par le substrat acétate de vinyle et formation d'un état de transition stabilisé à six centres, tandis que l'investigation du mécanisme par électrochimie semble indiquer un mécanisme par réduction successive et insertion de l'arylcobalt dans la liaison C–O de l'acétate de vinyle, similaire à celui présenté précédemment (Schéma 39).<sup>184</sup> L'ordre d'insertion du catalyseur dans la liaison C–X ou C–O mériterait également d'être étudié davantage.

Cependant, lorsque la différence de réactivité entre les deux substrats est trop grande, comme pour le couplage réducteur catalysé au Co entre un bromure de styrène et un halogénure d'aryle,<sup>185</sup> il est nécessaire de contrôler la réactivité du substrat le plus réactif pour éviter sa dimérisation excessive. La stratégie ayant été utilisée pour cette méthodologie repose sur le contrôle de la concentration du bromure de styrène réactif par ajout de celui-ci goutte à goutte. En limitant sa concentration dans le milieu, la probabilité de formation du produit d'homocouplage de celui-ci a ainsi pu être diminuée. Ces observations ont été confirmées par calculs DFT, qui montrent en effet, que l'énergie d'activation de l'étape d'insertion dans la liaison C–Br du bromure de styrène est plus basse que celle de l'étape similaire pour le bromure d'aryle, que ce soit pour le catalyseur ou l'espèce vinylcobalt formée après la première insertion. Puisqu'elle l'est également pour l'insertion de l'espèce phénylcobalt, il paraît cohérent qu'en favorisant la formation de cette dernière en contrôlant la concentration du styrène, la formation du produit d'hétérocouplage soit ainsi favorisée. Cependant, pour cette procédure d'ajout goutte à goutte, c'est alors le partenaire halogénure d'aryle qui doit cette fois être introduit en excès, du fait de sa dimérisation, pour obtenir des rendements valorisables.

---

<sup>184</sup> Polleux, L.; Labbé, E.; Buriez, O.; Périchon, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4678.

<sup>185</sup> Moncomble, A.; Floch, P. L.; Lledos, A.; Gosmini, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5056.

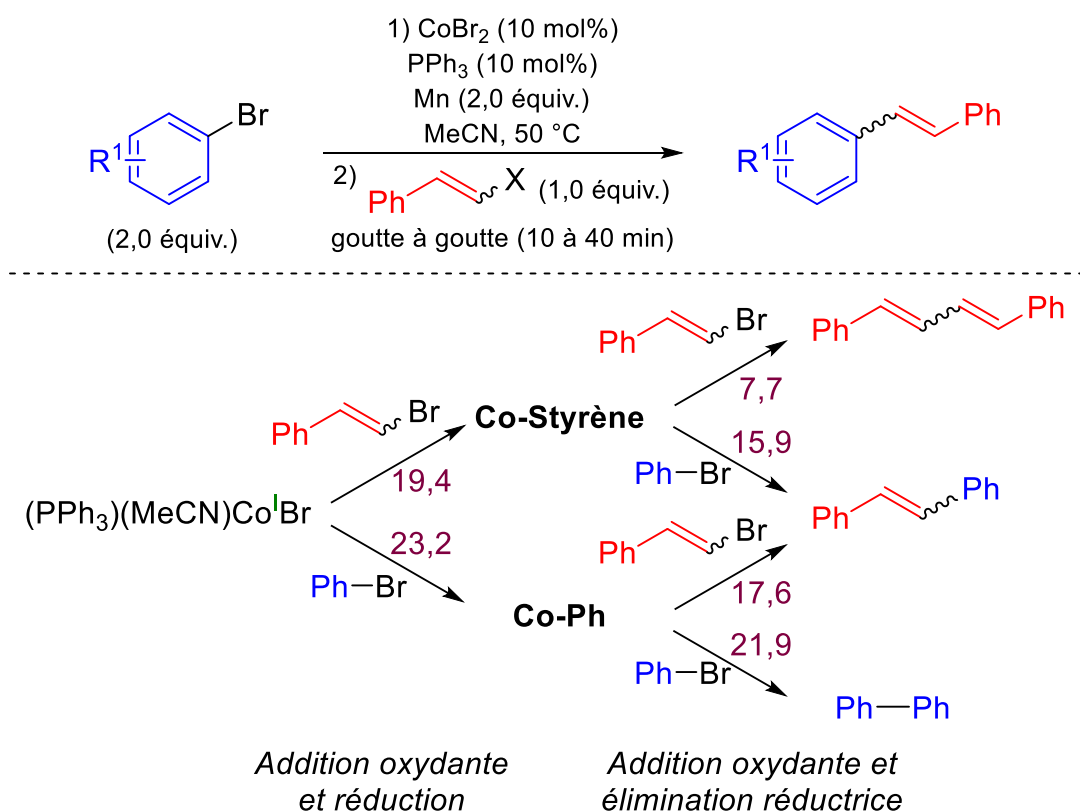
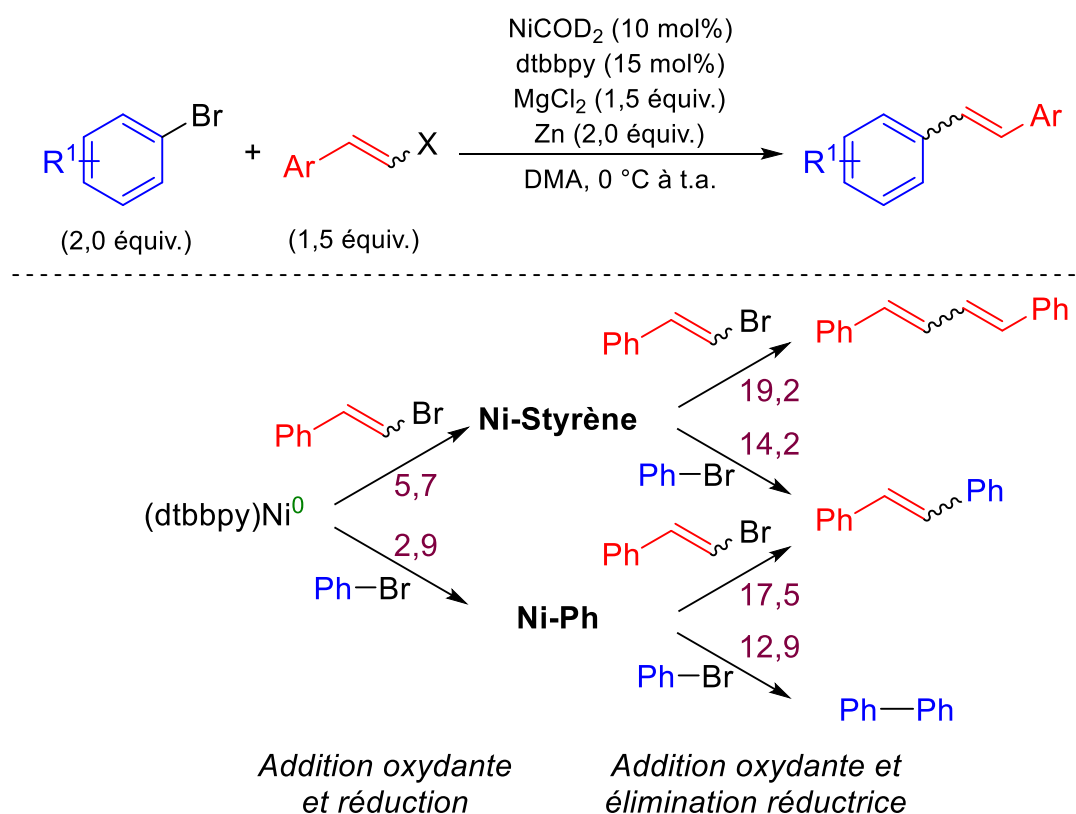


Schéma 42 Couplage réducteur catalysé au Co entre un bromure de styrène et un bromure d'aryle et énergie d'activation (kcal/mol) des différentes étapes pour la réaction entre le bromure de styrène et le bromobenzène

Toutefois, il est intéressant de remarquer qu'une méthodologie similaire catalysée au Ni a été rapportée, et qui apparaît être plus sélective que son analogue au Co (Schéma 43).<sup>186</sup> Les calculs effectués pour cette méthodologie ont montré la réactivité inverse du Ni par rapport au Co, qui paraît favoriser, de manière générale, l'insertion du Ni dans la liaison C–Br du bromobenzène et par conséquent, la formation du dimère de celui-ci. L'ajout de l'additif  $\text{MgCl}_2$  au milieu réactionnel a été montré par les auteurs comme permettant de limiter la formation de ce dernier et réorienter la réactivité en faveur de la formation du produit d'hétérocouplage, bien que son rôle sur la première et/ou la seconde addition oxydante ne soit pas encore clair. Cet additif a alors permis d'obtenir une meilleure sélectivité de ce couplage et de bons rendements avec un excès restreint du bromostyrène (1,2 à 1,5 équivalents), et qui peut alors être introduit dès le début de la réaction. Cette réactivité inversée entre les deux systèmes catalysés au Co ou au Ni laisse peut-être suggérer un mode d'activation des substrats potentiellement différents pour ces deux métaux qu'il pourrait être intéressant d'approfondir.

<sup>186</sup> Liu, J.; Ren, Q.; Zhang, X.; Gong, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15544.



**Schéma 43** Couplage réducteur catalysé au Co entre un bromure de styrène et un bromure d'aryle et énergie d'activation (kcal/mol) des différentes étapes pour la réaction entre le bromure de styrène et le bromobenzène

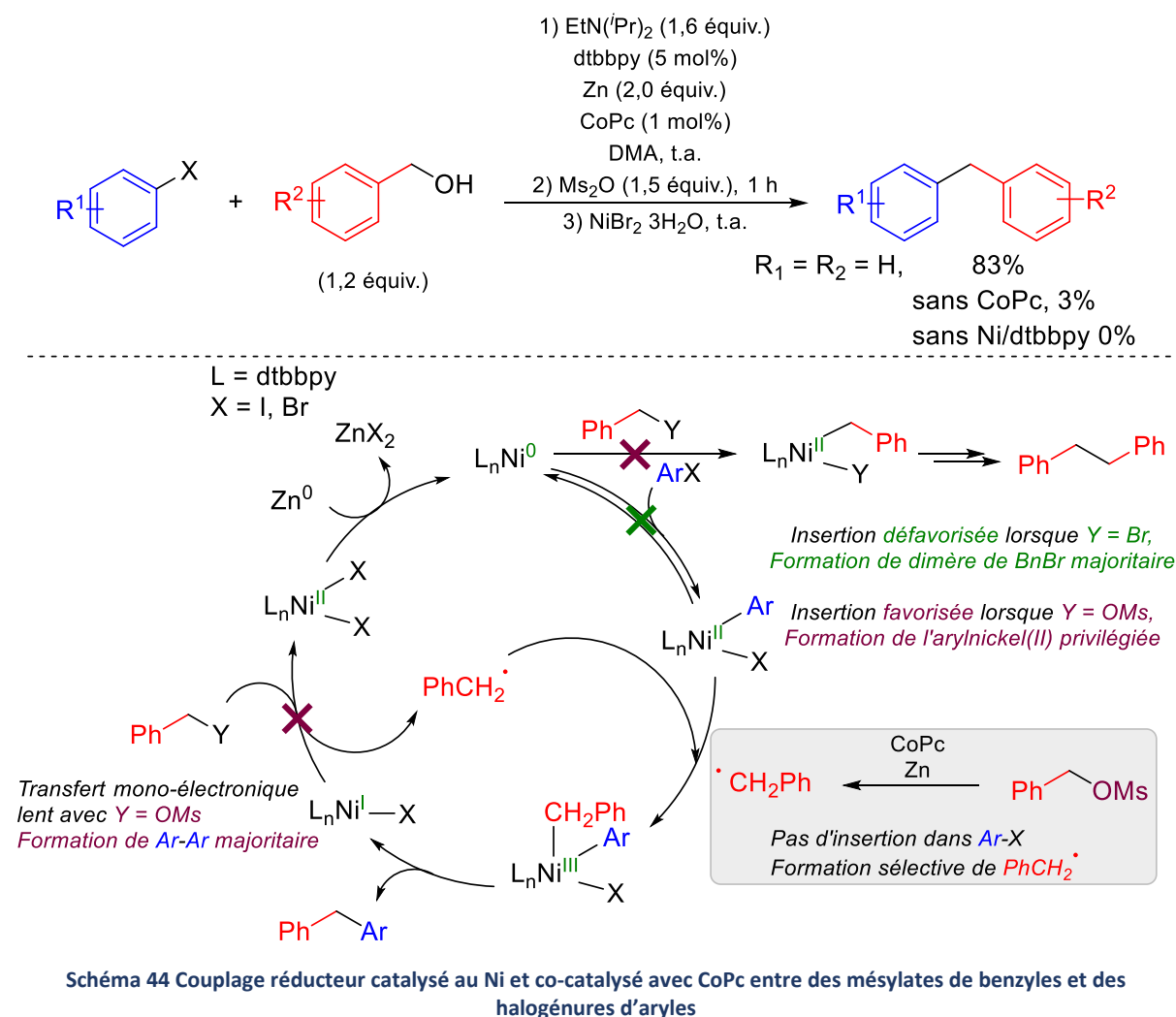
#### 2.2.2.1.4. Cas particulier des substrats allyles et benzyles

Il semble important de mentionner que la stratégie d'utiliser un des partenaires en excès a également été principalement mise en place lorsque des substrats allyles ou benzyles sont employés, que le mode d'activation (homolytique vs. hétérolytique) des deux partenaires soient similaires ou non. En effet, pour ces substrats particuliers, l'énergie d'activation de la rupture de la liaison entre le carbone et le groupement partant est abaissée et leur réactivité est augmentée du fait de la formation d'un intermédiaire réactionnel stabilisé *via* la résonance du système  $\pi$ . Par conséquent, la majorité des méthodologies de divers couplages réducteurs ( $Csp^2-Csp^3$  et  $Csp^3-Csp^3$ ), catalysés aussi bien au Co<sup>130,187</sup> qu'au Ni,<sup>188</sup> emploie ces substrats en excès. Dans le cas du couplage entre des bromures de benzyles et des halogénures d'aryles, le groupe de Weix a, en effet, montré que l'addition oxydante sélective du catalyseur de Ni

<sup>187</sup> (a) Qian, X.; Auffrant, A.; Felouat, A.; Gosmini, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10402; (b) Pal, S.; Chowdhury, S.; Rozwadowski, E.; Auffrant, A.; Gosmini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2431; (c) Cai, Y.; Benischke, A. D.; Knochel, P.; Gosmini, C. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 250; (d) Reddy, B. R. P.; Chowdhury, S.; Auffrant, A.; Gosmini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3026.

<sup>188</sup> Exemples sélectionnés : (a) Dai, Y.; Wu, F.; Zang, Z.; You, H.; Gong, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 808; (b) Anka-Lufford, L. L.; Prinsell, M. R.; Weix, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9989; (c) Cui, X.; Wang, S.; Zhang, Y.; Deng, W.; Qian, Q.; Gong, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3094; (d) Chen, H.; Jia, X.; Yu, Y.; Qian, Q.; Gong, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13103; (e) Yan, X.-B.; Li, C.-L.; Jin, W.-J.; Guo, P.; Shu, X.-Z. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4529.

dans la liaison C–X de l'halogénure d'aryle était compromise par la possibilité de générer un radical benzyle à partir des bromures de benzyles par l'intermédiaire de la même espèce de Ni, expliquant ainsi l'absence de sélectivité du couplage et les faibles rendements observés (Schéma 44).<sup>189</sup>



Les auteurs ont postulé que l'utilisation d'un autre type de substrat benzylique qu'halogéné, ici de type mésylate généré *in situ* à partir d'un alcool benzylique,<sup>190</sup> pourrait permettre de rétablir la génération sélective du radical benzyle et ainsi la sélectivité du couplage. Cependant, le catalyseur de Ni(0) réagit bien plus vite avec l'halogénure d'aryle qu'il ne forme de radical benzyle à partir du mésylate de benzyle, aboutissant cette fois à la formation majoritaire de biphenyle. L'introduction d'un co-catalyseur à base de cobalt, CoPc (Pc =

<sup>189</sup> Ackerman, L. K. G.; Anka-Lufford, L. L.; Naodovic, M.; Weix, D. J. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1115.

<sup>190</sup> Pour un exemple d'une autre méthode de couplage réducteur catalysé au Ni sélectif par co-catalyse avec un acide de Lewis à partir d'un substrat alcool allylique : Jia, X.-G.; Guo, P.; Duan, J.; Shu, X.-Z. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 640.

Phtalocyanine), a alors été essentiel pour permettre la génération sélective assez rapide de radical benzyle, sans réagir avec le dérivé halogéné aromatique et ainsi permettre la formation du produit de couplage croisé avec une bonne sélectivité.<sup>191</sup>

Cette stratégie de pouvoir induire l'activation sélective de l'un ou de l'autre des partenaires de couplage en jouant sur le type d'électrophile utilisé, en combinaison d'un système catalytique bimétallique a ensuite été élégamment appliqué au couplage réducteur d'électrophiles chimiquement équivalents.

### 2.2.3. Partenaire de couplage non-halogéné combiné à un système catalytique bimétallique

En effet, le groupe de Weix a développé un système bimétallique à base de Pd et de Ni permettant de coupler sélectivement deux électrophiles chimiquement similaires, un bromure d'aryle et un triflate aromatique, permettant d'obtenir de très bons rendements en couplage croisé à partir d'une quantité équimolaire de ces substrats (Schéma 45).<sup>192</sup>

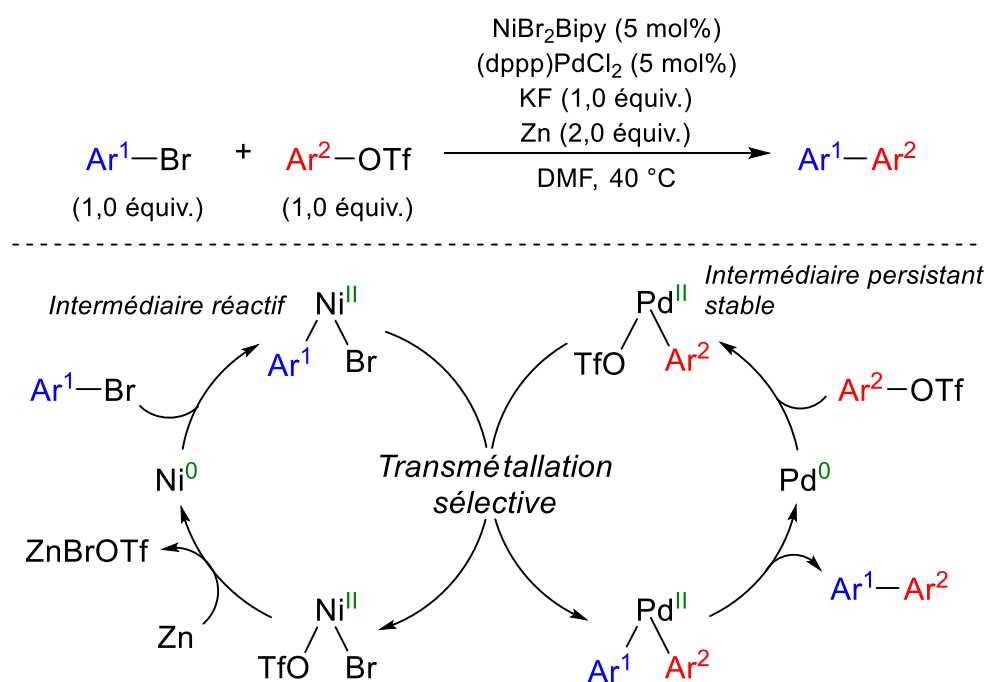


Schéma 45 Couplage réducteur sélectif catalysé par un système bimétallique à base de Pd et de Ni entre un bromure d'aryle et un triflate aromatique

L'excellente sélectivité de ce couplage réducteur provient d'une part, de la réactivité orthogonale des deux catalyseurs envers chacun des substrats et, d'autre part, de la stabilité

<sup>191</sup> Pour une extension de cette méthode à des substrats tosylates d'alkyles à l'aide du co-catalyseur vitamine B12 : Komeyama, K.; Ohata, R.; Kiguchi, S.; Osaka, I. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6401.

<sup>192</sup> Ackerman, L. K. G.; Lovell, M. M.; Weix, D. J. *Nature* **2015**, 524, 454.

relative des intermédiaires réactionnels métalliques formés. En effet, alors que NiBr<sub>2</sub>/Bipy active préférentiellement les bromures d'aryles aux triflates aromatiques pour former un intermédiaire arylnickel réactif, PdCl<sub>2</sub>/dppp possède la réactivité inverse,<sup>193</sup> permettant de générer un intermédiaire arylpalladium persistant stable, à partir du triflate d'aryle. La préférence du Pd pour le dérivé triflate est d'ailleurs exacerbée par l'ajout de l'additif KF, supposé être impliqué dans la formation d'un complexe « ate » de Pd par les auteurs.<sup>194</sup> Cette différence de stabilité des intermédiaires organométalliques (l'arylpalladium pouvant s'accumuler sans réagir avec lui-même et l'arylnickel réactif) ainsi que la compatibilité rédox de ceux-ci sont cruciales pour pouvoir réaliser la transmétallation de ces deux espèces de façon sélective et induire ainsi la sélectivité du couplage. Ainsi, le succès de cette stratégie provient donc de la réussite à différencier le mode d'activation de deux électrophiles chimiquement équivalents, permettant donc de retrouver la sélectivité qui était inhérente dans le cas de deux substrats chimiquement distincts. Ceci a été possible par l'utilisation d'un réactif autre qu'halogéné combinée à l'application d'un système catalytique bimétallique dont les propriétés des deux espèces organométalliques formées sont compatibles pour réaliser une transmétallation sélective (propriétés rédox et stabilité relative de ces deux intermédiaires).

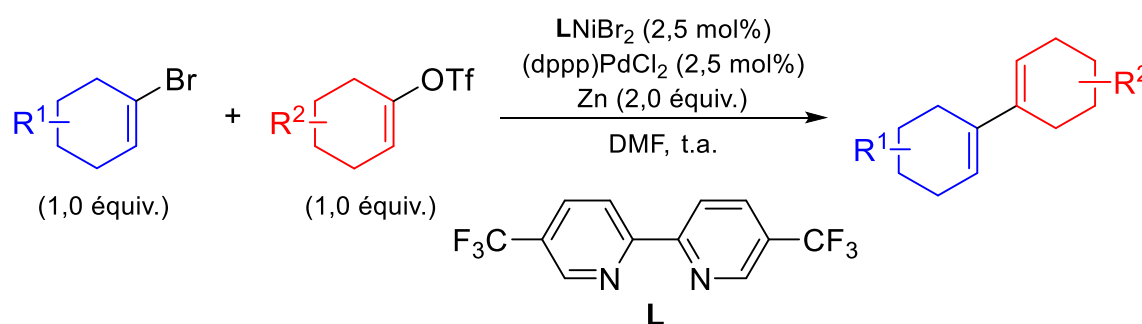


Schéma 46 Couplage réducteur sélectif catalysé par un système bimétallique à base de Pd et de Ni entre un bromure et un triflate de vinyliques cycliques

Par la suite, cette stratégie a également pu être appliquée, par le même groupe, au couplage croisé sélectif de bromures et triflates de vinyliques cycliques par ajustement du système

<sup>193</sup> Kamikawa, T.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7087.

<sup>194</sup> (a) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020; (b) Proutiere, F.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8192.

catalytique, en particulier du ligand du Ni, et permettre la synthèse d'une multitude de diènes (Schéma 46).<sup>195</sup>

Enfin, très récemment, ce système bimétallique a également été étendu au couplage réducteur sélectif de deux dérivés du phénol, reposant sur l'ordre de réactivité distinct des deux catalyseurs métalliques pour les substrats tosyloxy et triflates aromatiques.<sup>196</sup> En plus de la simplicité de ce couplage et de sa sélectivité, l'intérêt de pouvoir coupler deux électrophiles très accessibles et de s'affranchir de tout substrat halogéné est notoire (Schéma 47).<sup>197</sup>

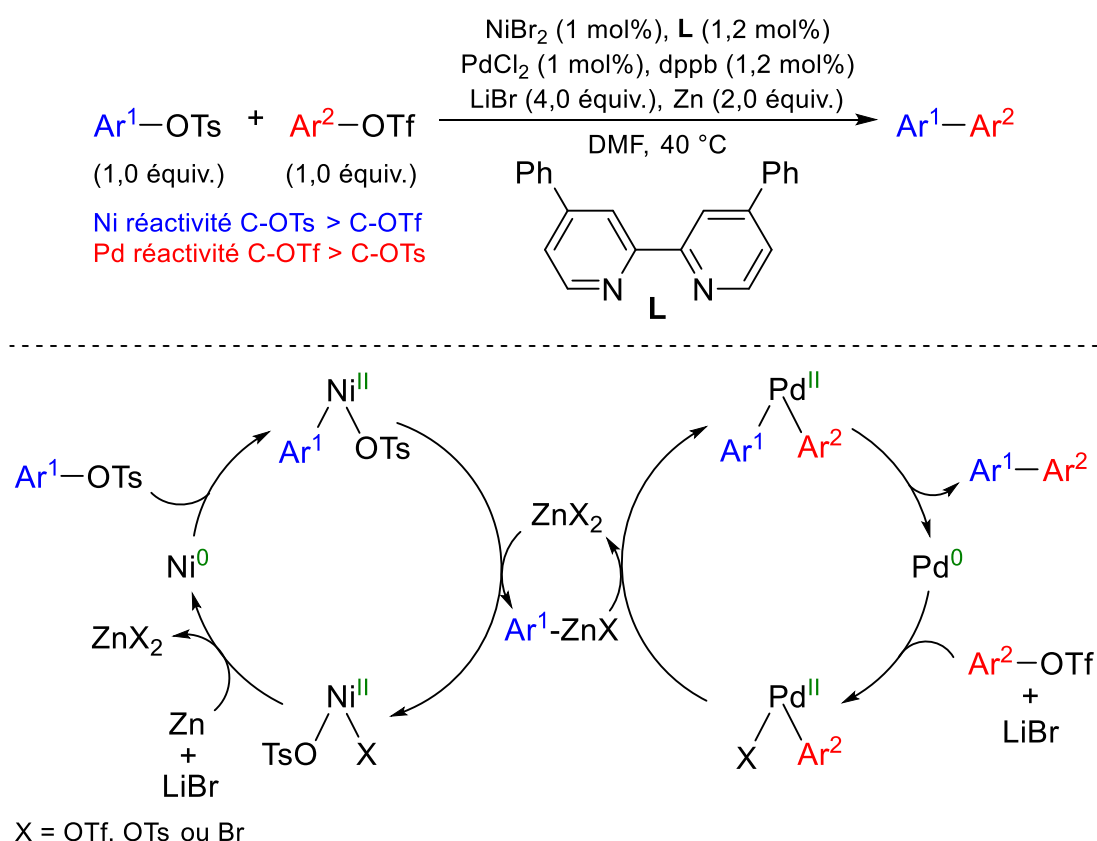


Schéma 47 Couplage réducteur sélectif catalysé par un système bimétallique à base de Pd et de Ni entre un tosylate d'aryle et un triflate aromatique

De façon intéressante, pour cette transformation, le mécanisme proposé par les auteurs est induit par le Zn et passe par une espèce organozincique formée *in situ* par une première transmétallation de ZnX<sub>2</sub> avec l'arylnickel. Une seconde transmétallation permet alors le

<sup>195</sup> Olivares, A. M.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2446.

<sup>196</sup> Kang, K.; Huang, L.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10634.

<sup>197</sup> Pour des exemples sélectionnés de couplages réducteurs à partir de deux électrophiles non halogénés : (a) He, R.-D.; Li, C.-L.; Pan, Q.-Q.; Guo, P.; Liu, X.-Y.; Shu, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12481; (b) Tang, J.; Fan, F.; Cong, X.; Zhao, L.; Luo, M.; Zeng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12834.

transfert du motif aryle de l'arylzincique à l'arylpalladium responsable de la formation du biaryle dissymétrique par élimination réductrice.

Les avantages de cette méthode de couplage croisé sélective sont multiples. Non seulement, elle permet d'éviter l'utilisation d'un substrat en excès et de générer des déchets organiques non souhaités (produits d'homocouplage) en trop grande quantité, mais simplifie également grandement la purification de la réaction. En effet, dans le cas des couplages réducteurs de substrats chimiquement équivalents, les sous-produits d'homocouplage formés sont de même nature et possèdent des propriétés de polarité souvent proches du produit de couplage croisé voulu, ce qui rend généralement son isolation difficile. Il est certain que de nouvelles méthodologies inspirées de cette stratégie verront très prochainement le jour, stimulé par la compréhension des modes d'activation d'électrophiles variés par divers catalyseurs métalliques.





***Chapitre 2 : Activation de la liaison amide  
pour des couplages de type Negishi  
catalysés au cobalt***



## 1. Rappels bibliographiques

La stabilité de la fonction amide en fait une liaison parmi les plus importantes et les plus abondantes dans la nature.<sup>198</sup> Pour ne citer qu'un exemple, c'est notamment le lien entre les acides aminés des chaînes peptidiques.<sup>199</sup> Du fait de sa robustesse, la fonction amide est également présente dans de nombreuses molécules biologiquement actives ou des polymères.<sup>200</sup> Cette stabilité provient de la conjugaison entre le doublet non liant de l'azote et le système  $\pi$  du carbonyle, qui est responsable de la planéité de cette fonction et de la meilleure stabilisation du carbone électrophile du carbonyle des amides que des autres dérivés d'acides (Figure 4).

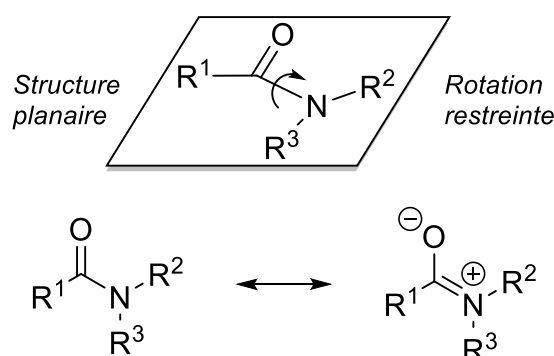


Figure 4 Formes mésomères de la fonction amide

En effet, cette structure planeaire est à l'origine de l'importante barrière énergétique de rotation de la liaison N–C(O) et réduit, par conséquent, sa réactivité face à une multitude de réactions chimiques, notamment, les réactions d'addition ou de substitution nucléophiles.<sup>201,202</sup> Ainsi, l'activation de la fonction amide et sa transformation successive en diverses autres fonctionnalités a longtemps majoritairement reposé sur l'utilisation de la forte nucléophilie de l'atome d'oxygène du motif carbonyle. En particulier, le passage par un intermédiaire sel d'iminium, que ce soit par réaction avec un électrophile fort, tel que le pentachlorure de phosphore<sup>203</sup> ou l'anhydride triflique,<sup>204</sup> ou par chélation d'un réactif acide

<sup>198</sup> Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman J. F. in *The Amide Linkage: Structural Aspects in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*. New York: Wiley-Interscience; **2000**.

<sup>199</sup> Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471.

<sup>200</sup> Kaspar, A. A.; Reichert, J. M. *Drug Discovery Today* **2013**, *18*, 807.

<sup>201</sup> Bennet, A. J.; Wang, Q. P.; Slebocka-Tilk, H.; Somayaji, V.; Brown, R. S.; Santarsiero, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6383.

<sup>202</sup> Kemnitz, C. R.; Loewen, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2521.

<sup>203</sup> Exemple : Vilsmeier, A.; Haack, A. *Berichte der Dtsch Chem. Gesellschaft* **1927**, *60*, 119.

<sup>204</sup> Exemples sélectionnés : (a) Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12817; (b) Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228.

de Lewis, a tout d'abord permis d'exacerber l'électrophilie de l'atome de carbone de la fonction amide et ainsi conduire à sa réactivité (Figure 5).<sup>205</sup>

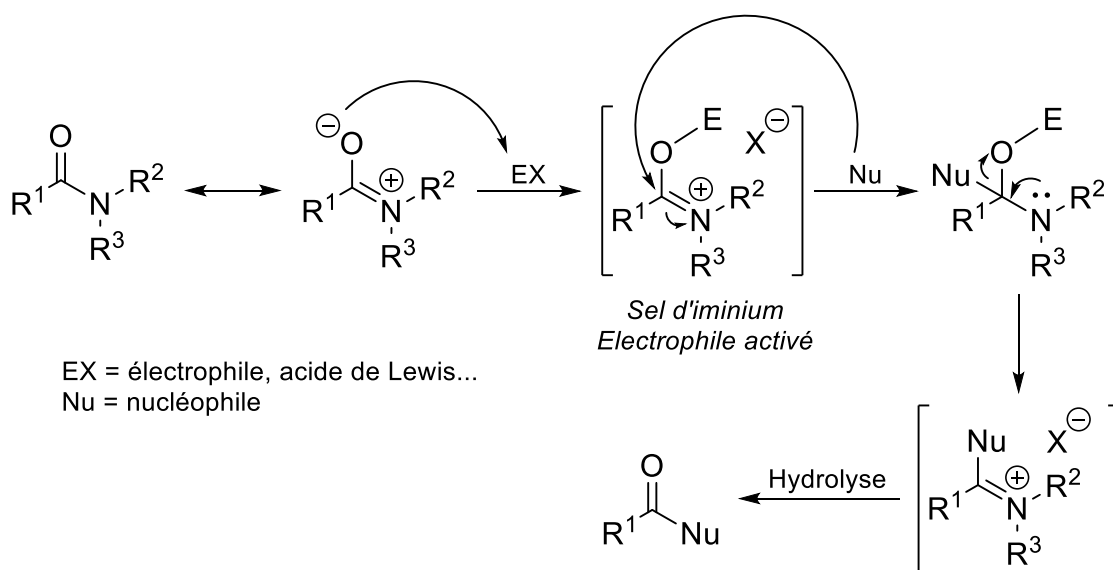


Figure 5 Passage par un intermédiaire sel d'iminium pour exacerber l'électrophilie de la fonction amide par réaction avec un électrophile fort ou par chélation d'un réactif acide de Lewis

Cependant, ces méthodologies nécessitent souvent des composés chimiques très réactifs (électrophiles et/ou nucléophiles), qui limitent parfois leurs applications par manque de chimiosélectivité.<sup>206</sup>

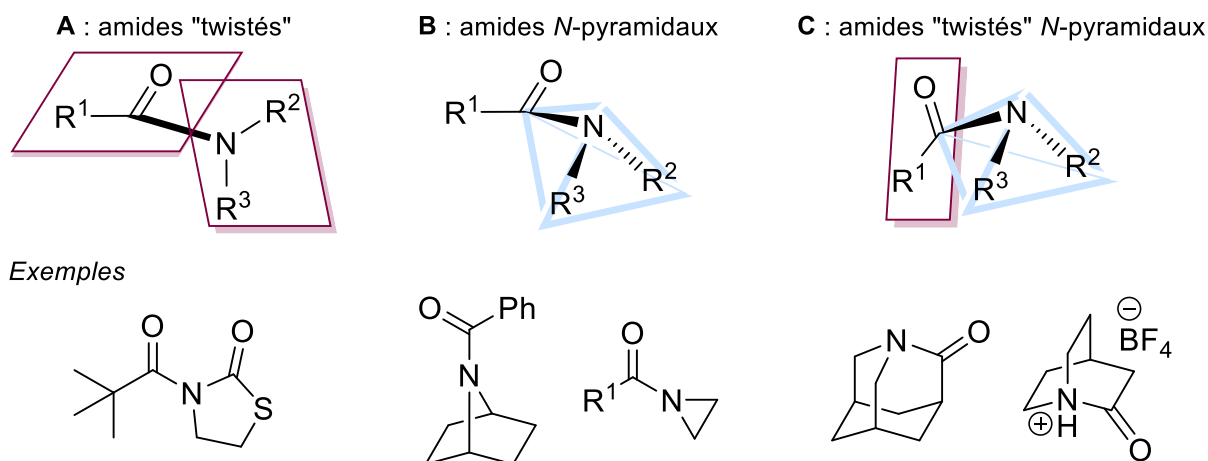


Figure 6 Les trois classes d'amides distordus

<sup>205</sup> Kaiser, D.; Bauer, A.; Lemmerer, M.; Maulide, N. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7899.

<sup>206</sup> Pour des exemples de ce type de réactivité par chélation d'acides de Lewis : (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815; (b) Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3408.

Une autre possibilité pour activer la fonction amide réside dans la capacité de déstabiliser la structure planaire des amides par distorsion<sup>207</sup> par effets électroniques et/ou stériques à l'aide de substituants sur l'azote. Ces amides ainsi distordus sont répertoriés en trois classes (Figure 6).<sup>208</sup> Les amides « twistés » **A** sont caractérisés par un angle dièdre non nul entre le plan contenant la fonction carbonyle et celui comprenant le groupement amine NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>. De manière général, plus la résonance du doublet non liant de l'azote est augmentée (par effets stériques et/ou électroniques des substituants), plus l'angle dièdre est grand et plus ces amides distordus sont réactifs (Figure 7). Les amides *N*-pyramidaux **B** présentent une déviation significative de la géométrie trigonale planaire autour de l'azote de la fonction amide, acquérant ainsi une structure de type *sp*<sup>3</sup>-pyramidale pour celui-ci. Enfin, les amides « twisté » *N*-pyramidaux **C** possèdent les caractéristiques des deux types **A** et **B** présentés ci-dessus. Bien que particulièrement réactifs, les amides de type **B** et **C** ont, la plupart du temps, une structure cyclique complexe encombrée, dont la synthèse n'est parfois pas triviale, et qui limitent donc leurs applications synthétiques.

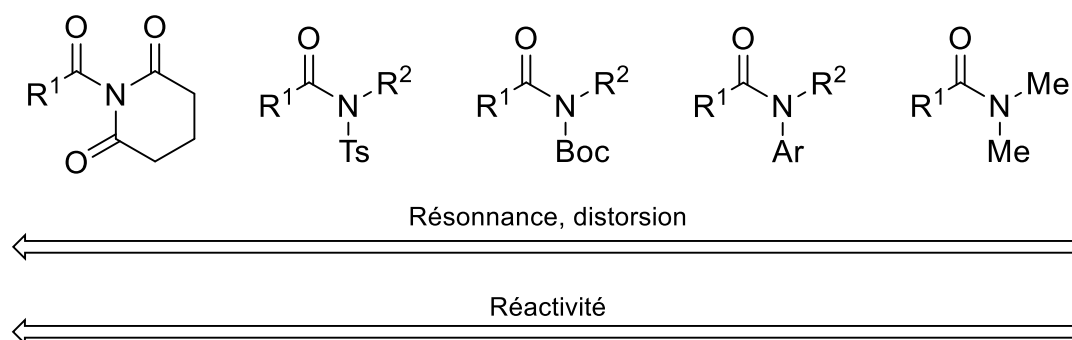


Figure 7 Correspondance distorsion/réactivité de certains amides « twistés »

Bien que cette dualité distorsion/réactivité soit connue depuis les années 1940 et ait fait l'objet de nombreuses études de réactivité,<sup>207</sup> ce n'est que très récemment que la possibilité d'insérer un métal à bas degré d'oxydation dans la liaison N–C(O) a été révélée, laissant alors entrevoir la possibilité d'utiliser, dorénavant, les amides comme partenaires de couplage électrophiles. En effet, en 2015, trois groupes indépendants ont dévoilé, presque simultanément, l'activation d'amides distordus par insertion d'un métal de transition dans la liaison N–C(O), suivi de leur couplage avec un partenaire nucléophile. Le groupe de Zou est le

<sup>207</sup> Szostak, M.; Aubé, J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5701 et références citées.

<sup>208</sup> Liu, C.; Szostak, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7157.

premier à décrire un couplage de type Suzuki catalysé au Pd à partir d'amides activés *N*-phényl, Ts relativement distordus (Schéma 48).<sup>209</sup>

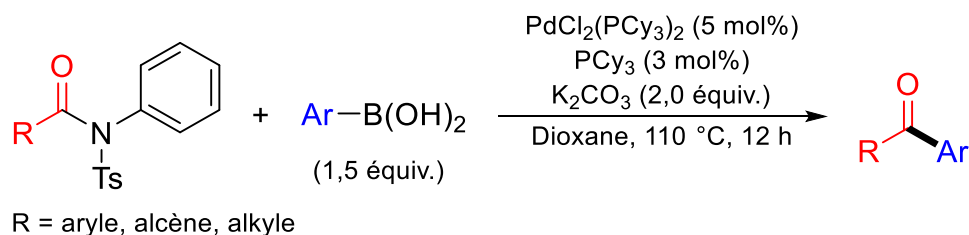


Schéma 48 Couplage de type Suzuki catalysé au Pd à partir d'amides faiblement distordus *N*-phényl, Ts

Par la suite, le groupe de Garg révèle l'estérification d'amides thermodynamiquement défavorisée.<sup>210</sup> Cette réaction est effectuée à partir d'amides *N*-phényl, méthyl, ou *N*-alkyl, Boc ou *N*-alkyl, Ts faiblement « twistés » nécessitant un système catalytique Ni(0)/ligand NHC efficace, permettant ainsi l'utilisation de l'alcool nucléophile quasiment en quantité stœchiométrique (Schéma 49).

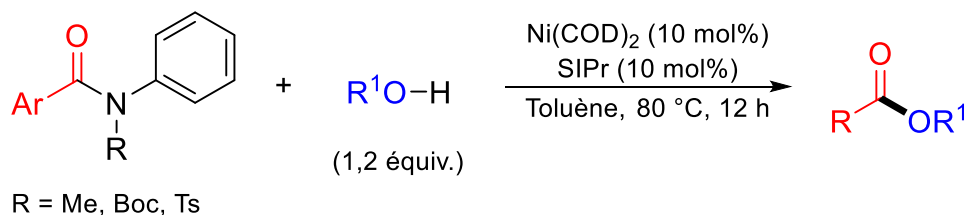


Schéma 49 Estérification d'amides *N*-phényl, méthyl ou *N*-alkyl, Boc ou *N*-alkyl, Ts protégés faiblement « twistés » catalysée au Ni

Finalement, le groupe de Szostak rapporte la possibilité d'activer un autre type d'amides, les *N*-acylglutarimides.<sup>211</sup> Ces derniers, très distordus (angle dièdre de 90°), ont pu être utilisés comme partenaires de couplage électrophiles pour une réaction de couplage de type Suzuki catalysé au Pd, similaire au système développé par le groupe de Zou (Schéma 50).<sup>212</sup>

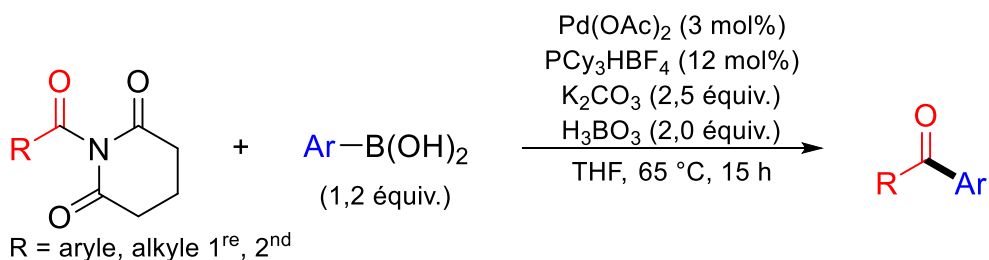


Schéma 50 Couplage de type Suzuki catalysé au Pd à partir d'amides *N*-acylglutarimides très distordus

<sup>209</sup> Li, X.; Zou, G. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5089.

<sup>210</sup> Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *Nature* **2015**, 524, 79.

<sup>211</sup> (a) Meng, G.; Szostak, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 2352; (b) Rahman, M. M.; Liu, C.; Bisz, E.; Dziuk, B.; Lalancette, R.; Wang, Q.; Chen, H.; Szostak, R.; Szostak, M. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 5475.

<sup>212</sup> Meng, G.; Szostak, M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4364.

En comparaison à la méthodologie du groupe de Zou,<sup>209</sup> l'importante distorsion de ces substrats amides a permis de réaliser ce couplage dans des conditions plus douces (65 °C au lieu de 110 °C) et en abaissant la charge catalytique. Peu de temps après, ces mêmes *N*-acylglutarimides ont surtout pu être employés comme électrophiles pour le premier couplage décarbonylant de type Heck catalysé au Pd, permettant la synthèse non plus de dérivés carbonylés mais de produits hydrocarbures à partir d'amides (Schéma 51).<sup>213</sup>

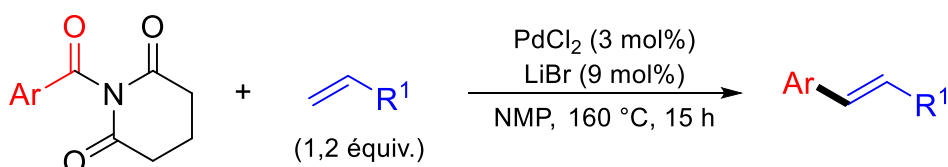


Schéma 51 Couplage décarbonylant de type Heck catalysé au Pd à partir d'amides *N*-acylglutarimides très distordus

Depuis, de nombreuses transformations métallo-catalysées à la fois non-décarbonylantes et décarbonylantes<sup>214</sup> ont vu le jour, dans le but de créer une liaison C–Hétéroatome ou C–C.<sup>114b,205,208,211,215</sup> Si le couplage de type Suzuki<sup>216</sup> a été particulièrement étudié et développé à partir d'amides, moins d'exemples de couplage de type Negishi ont été rapportés.<sup>217</sup>

Le groupe de Szostak a été le premier à dévoiler le couplage de type Negishi catalysé au Ni à partir d'amides pour synthétiser des diarylcétones (Schéma 52).<sup>218</sup>

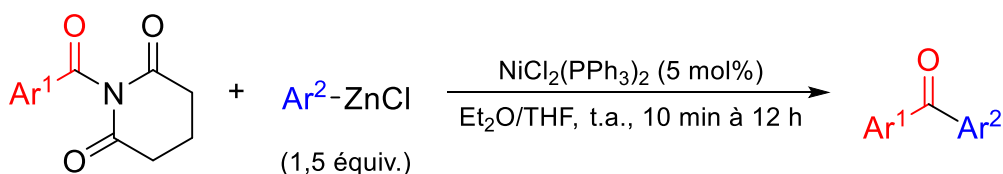


Schéma 52 Couplage de type Negishi à partir d'amides *N*-acylglutarimides catalysé au Ni pour former des diarylcétones

Un des avantages de cette méthodologie réside dans la simplicité de son système catalytique, qui a été montré relativement efficace reposant sur le simple et peu onéreux pré-catalyseur

<sup>213</sup> Meng, G.; Szostak, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14518.

<sup>214</sup> Liu, C.; Szostak, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7998.

<sup>215</sup> Revues : (a) Meng, G.; Shi, S.; Szostak, M. *Synlett* **2016**, *27*, 2530 ; (b) Dander, J. E.; Garg, N. K. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1413; (c) Adachi, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1147; (d) Bourne-Branchu, Y.; Gosmini, C.; Danoun, G. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 2663.

<sup>216</sup> Exemples récents : amides aliphatiques : (a) Mehta, M. M.; Boit, T. B.; Dander, J. E.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1; par activation de carbazoles et d'indoles arylés : (b) Buchspies, J.; Rahman, M. M.; Szostak, R.; Szostak, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4703; sans utiliser de base : (c) Reina, A.; Krachko, T.; Onida, K.; Bouyssi, D.; Jeanneau, E.; Monteiro, N.; Amgoune, A. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2189; bi-métallique : (d) Gao, P.; Szostak, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6010.

<sup>217</sup> Pour un exemple de couplage réducteur catalysé au nickel : Ni, S.; Zhang, W.; Mei, H.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2536.

<sup>218</sup> Shi, S.; Szostak, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10420.



$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , stable à l'air. L'évaluation de toute une gamme d'amides plus ou moins distordus a permis de déterminer que les amides de type *N*-acylglutarimide ou *N*-succinimide<sup>219</sup> très distordus étaient les plus adéquates pour ce type de couplage. L'intéressante réactivité de ces derniers, alliée à la bonne nucléophilie des composés organozinciques aromatiques préparés par transmétallation, ont donné lieu au développement d'un couplage dans des conditions réactionnelles remarquablement douces. En effet, contrairement à la plupart des couplages de Suzuki mis en place précédemment, nécessitant des températures élevées ( $T > 65^\circ\text{C}$ ), celui-ci s'effectue à température ambiante et ne nécessite parfois que 10 min pour être achevé. Par conséquent, cette méthodologie s'avère particulièrement chimiosélective et tolère de nombreux groupements fonctionnels, permettant de synthétiser de diarylcétones dissymétriques fonctionnalisées avec des rendements de bons à très bons.

En plus des *N*-acylglutarimides ou *N*-succinimides, ce système catalytique a pu être adapté aux amides de type *N,N*-diBoc aryliques (Schéma 53).<sup>220</sup>

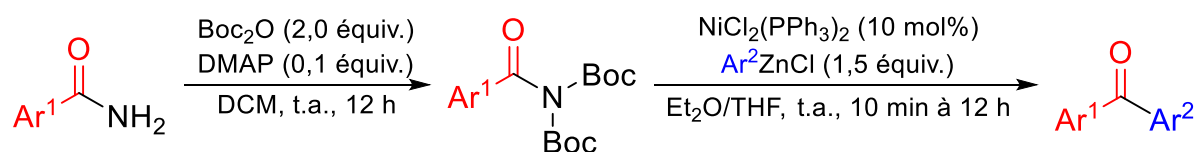


Schéma 53 Couplage de type Negishi à partir d'amides *N,N*-diBoc aryliques catalysé au Ni pour former des diarylcétones

Contrairement aux substrats *N*-acylglutarimides préparés à partir d'acides carboxyliques, les amides *N,N*-diBoc<sup>221</sup> sont synthétisés directement à partir d'amides primaires. Ainsi, seule une légère augmentation de la charge catalytique a, en effet, permis d'élargir de façon intéressante le spectre des types de substrats pouvant être utilisés pour ce couplage de Negishi aux amides primaires, et ce, tout en conservant de bons rendements de formation de diarylcétones dissymétriques fonctionnalisées dans des conditions réactionnelles tolérantes.

Simultanément, en adaptant son système catalytique  $\text{Ni(0)/SIPr}$ , le groupe de Garg est parvenu à développer une méthode d'alkylation d'amides par couplage de type Negishi.<sup>222</sup>

<sup>219</sup> Shi, S.; Szostak, M. *Synthesis* **2017**, 49, 3602.

<sup>220</sup> Shi, S.; Szostak, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5872.

<sup>221</sup> Meng, G.; Shi, S.; Lalancette, R.; Szostak, R.; Szostak, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 727.

<sup>222</sup> Simmons, B. J.; Weires, N. A.; Dander, J. E.; Garg, N. K. *ACS Catal.* **2016**, 6, 3176.

Chapitre 2 : Activation de la liaison amide pour des couplages de type Negishi catalysés au cobalt

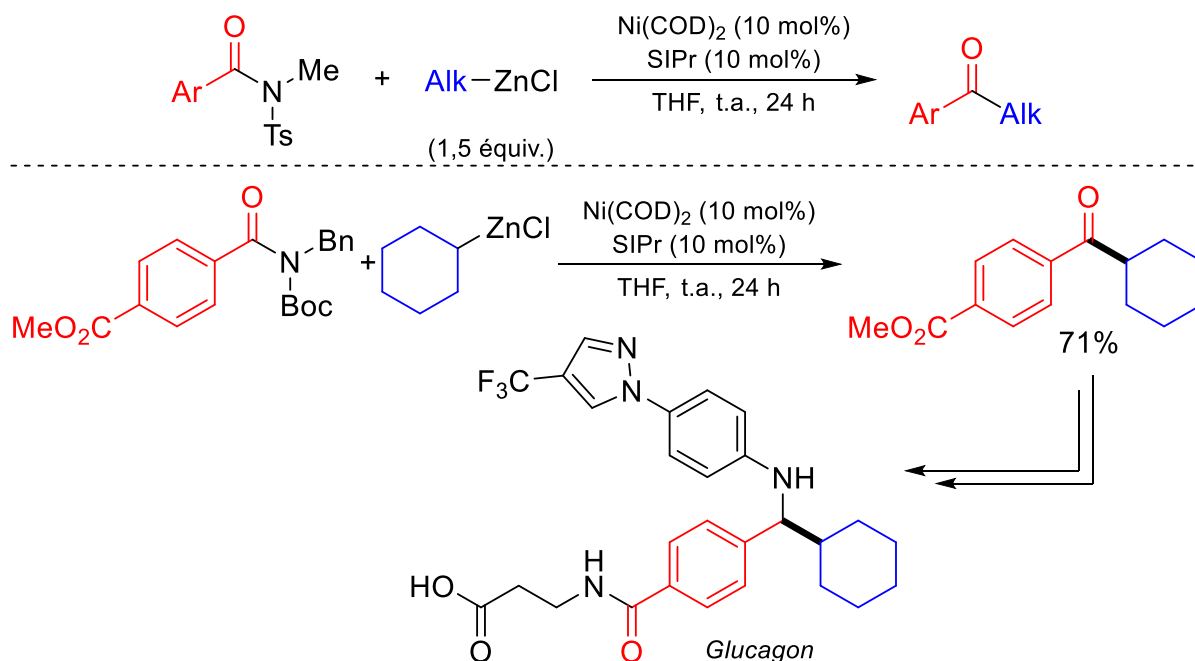


Schéma 54 Couplage de type Negishi à partir d'amides *N*-alkyl, Ts ou *N*-alkyl, Boc aryliques catalysé au Ni pour former des cétones aryles alkyles

L'utilisation du pré-catalyseur de Ni(0), Ni(COD)<sub>2</sub>, instable à l'air, est nécessaire pour activer les substrats *N*-alkyl, Ts ou *N*-alkyl, Boc aryliques, moins distordus que ceux utilisés dans les méthodologies développées par le groupe de Szostak. Autrement, les conditions réactionnelles également douces permettent la synthèse de cétones aryles alkyles dans de bons à très bons rendements avec une bonne tolérance des groupements fonctionnels. Par ailleurs, les auteurs ont aussi montré la remarquable efficacité et sélectivité de ce couplage en l'appliquant en synthèse organique. En effet, la préparation d'un précurseur de la synthèse du Glucagon a pu être réalisée avec un rendement de 71% sans altération de la fonction ester également présente. Cette méthode offre, par conséquent, une bien meilleure alternative pour cette étape que la méthode précédente utilisée et brevetée par Pfizer,<sup>223</sup> consistant en l'alkylation de l'amide de Weinreb correspondant à l'aide d'un réactif de Grignard et aboutissant au produit souhaité avec un rendement de 34% (Schéma 54).

En 2017, le laboratoire a montré que le cobalt était également un catalyseur de choix pour activer des substrats amides dans des conditions catalytiques simples ne nécessitant pas

<sup>223</sup> Apnes, G. E.; Didluk, M. T.; Filipski, K. J.; Guzman-Perez, A.; Lee, E. C. Y.; Pfefferkorn, J. A.; Stevens, B. D.; Tu, M. M. *Glucagon Receptor Modulators*. U.S. Patent 20120202834, Aug. 9, 2012.

de précautions particulières, anhydre ou anaérobique, pour réaliser l'estérification d'amides faiblement distordus *N*-méthyl, Boc (Schéma 55).<sup>224</sup>

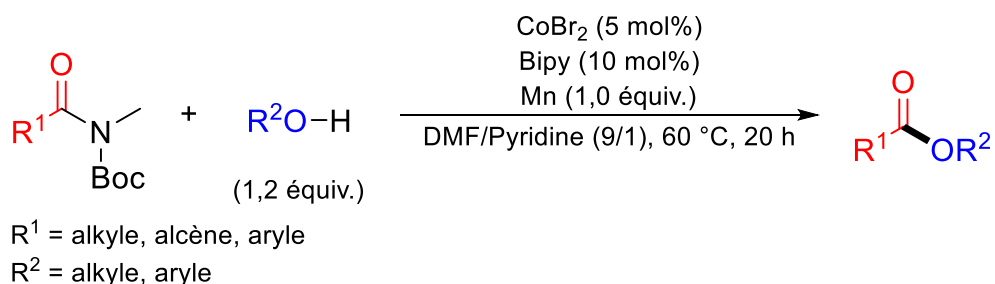


Schéma 55 Estérification d'amides *N*-méthyl, Boc catalysé au cobalt

De plus, nous avons rappelé en introduction que de nombreux couplages de type Negishi pouvaient être réalisés de façon efficace en employant un système catalytique à base de cobalt.<sup>77</sup> Nous avons donc eu l'idée d'étendre ce type de couplage aux substrats amides. Par ailleurs, puisque les sels de cobalt ont montré leur efficacité pour catalyser la formation d'arylzincique,<sup>64,65</sup> il serait original et particulièrement pratique de pouvoir utiliser le même catalyseur pour réaliser, à la fois la formation de l'organozincique nucléophile, et le couplage de type Negishi successif, à partir de substrats amides.

<sup>224</sup> Bourne-Branchu, Y.; Gosmini, C.; Danoun, G. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10043.

## 2. Couplage de type Negishi entre un amide aromatique et un arylzincique

### 2.1. Étude méthodologique

Cette étude méthodologique a été menée en prenant comme réaction modèle la réaction entre le 1-(benzoyl)piperidine-2,6-dione **1** et le *p*-tolylzincique **2** préparé à partir du 4-bromotoluène selon la méthode développée au laboratoire (Schéma 56).<sup>65</sup>

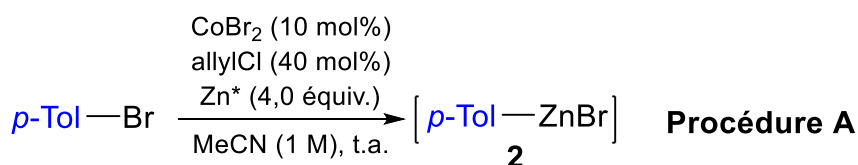


Schéma 56 Réaction modèle et préparation du tolylzincique catalysé au cobalt

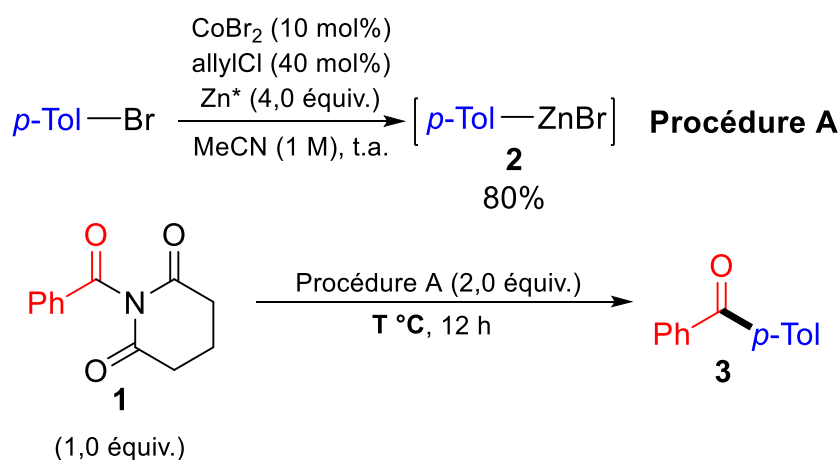
Comme expliqué brièvement en introduction (Introduction bibliographique, 1.1.2.2), cette méthode de préparation est très pratique et facile à mettre en place puisqu'elle ne nécessite pas de conditions anaérobiques ni l'utilisation de solvants anhydres ou dégazés. En revanche, la présence du catalyseur de cobalt dans le milieu impose que le zincique soit utilisé en réaction de couplage directement après sa formation. En effet, il a été observé au laboratoire qu'au cours du temps, le zincique se dégrade en produit d'homocouplage de ce dernier, empêchant donc son stockage sur de longues durées à température ambiante. Nous avons voulu vérifier si le catalyseur de cobalt pouvait réaliser à la fois la formation du zincique et le couplage de Negishi suivant sans ajout de catalyseur. Comme pour la plupart des méthodes de préparation d'espèces organométalliques, cette méthode est reproductible mais le rendement en organozincique peut tout de même varier de plus ou moins 5%. Or, ici, le catalyseur est introduit dès la formation du zincique et est en solution homogène dans MeCN. Ceci signifie qu'une variation de la quantité de zincique utilisée pour le couplage de Negishi suivant, implique aussi nécessairement une modification de la quantité de catalyseur. Pour conserver la simplicité de la méthode et garder une charge catalytique identique et cohérente, nous avons choisi de considérer le nombre d'équivalents de bromure d'aryle et non celui de zincique. Sur les schémas, il sera donc indiqué, le nombre d'équivalents de « Procédure A » (Schéma 56) correspondant au nombre d'équivalents de bromure d'aryle engagés pour la formation du zincique.

Pour cette partie, la formation du zincique a été suivie en GC par iodolyse utilisant le *n*-tétradécane comme étalon interne et tous les rendements de couplage présentés sont des rendements déterminés en GC corrigés en utilisant le *n*-dodécane comme étalon interne.

### 2.1.1. Influence de la température

Une première observation de l'influence de la température a été réalisée dont les résultats sont rapportés Tableau 6.

Tableau 6 Influence de la température sur le couplage de type Negishi catalysé au cobalt entre le *N*-acylglutarimide de phényle **1** et le *p*-tolylzincique **2**



Entrée	T (°C)	Rendement <b>3</b> (%)	Formation du dimère de <b>2</b> (%) <sup>[a]</sup>
<b>1</b>	60	74	10
<b>2</b> <sup>[b]</sup>	60	83	12
<b>3</b>	t.a.	94	11
<b>4</b> <sup>[b]</sup>	<b>t.a.</b>	<b>98</b>	<b>12</b>

[a] Ratio par rapport au *n*-dodécane non corrigé. [b] Filtration de **2** avant ajout.

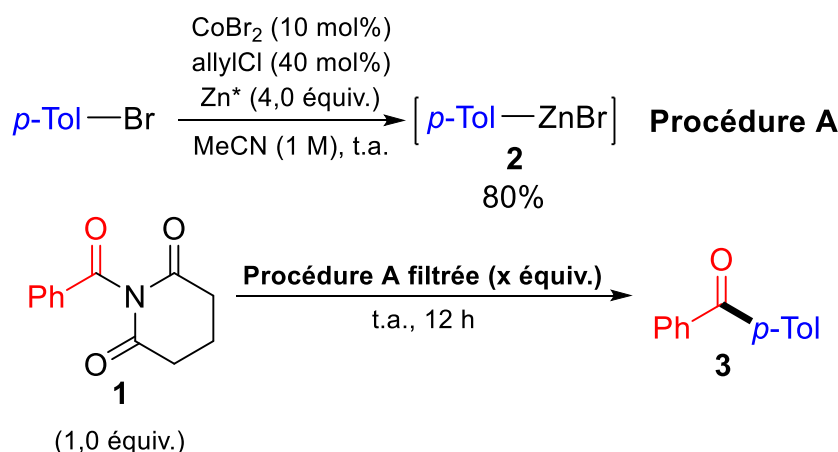
Une fois le *p*-tolylzincique **2** formé, l'ajout de 2,0 équivalents du mélange réactionnel sur **1** a permis d'obtenir 74% de 4-méthylbenzophénone **3** et conversion totale de **1** après réaction toute la nuit à 60 °C (Entrée 1). Le même protocole avec filtration du zinc en excès nécessaire à la préparation de **2**, avant ajout sur **1**, a rendu la réaction plus propre et a évité la formation de produits secondaires, permettant ainsi d'augmenter le rendement de formation de **3** à 83% (Entrée 2). Cependant, il ne semble pas que la dimérisation du zincique soit responsable de la différence entre le rendement observé et la conversion totale de **1**, puisque sa quantité ne semble pas varier. Nous supposons que cette différence est due à un manque de sélectivité de la transformation. En effet, il est possible qu'à cette température, le zincique puisse s'ajouter sur un autre des carbones électrophiles des carbonyles de **1** ou que le catalyseur de cobalt s'insère dans une des autres liaisons amides.<sup>211</sup> La transformation réalisée à

température ambiante a semblé confirmer cette hypothèse permettant alors d'obtenir un rendement quasiment quantitatif avec ou sans filtration du zinc en excès (Entrées 3 et 4). Il est à noter que la filtration de **2** a permis, non seulement une petite amélioration du rendement mais simplifie également le traitement de la réaction. En effet, l'hydrolyse des sels de zinc et l'extraction du produit ne sont plus nécessaires, et seule l'évaporation du solvant est requise avant de soumettre le brut réactionnel à purification. Par conséquent, pour toute la suite, les réactions seront effectuées avec filtration au préalable de l'organozincique, sauf mention contraire.

### 2.1.2. Influence de la quantité d'espèce arylzincique

Par la suite, nous avons voulu savoir s'il était possible d'abaisser la quantité de zincique **2** nécessaire au couplage. Les résultats sont décrits Tableau 7.

Tableau 7 Influence de la quantité de zincique sur le couplage de type Negishi catalysé au cobalt entre le *N*-acylglutarimide de phényle **1** et le *p*-tolylzincique **2**



Entrée	x (equiv.)	Zincique (equiv.) <sup>[a]</sup>	[CoBr <sub>2</sub> ] (equiv.)	Rendement <b>3</b> (%)
<b>1</b>	<b>2,0</b>	<b>1,6</b>	<b>20</b>	<b>98</b>
<b>2</b>	1,5	1,2	15	95
<b>3</b>	1,0	0,80	10	65 <sup>[b]</sup>

[a] Nombre d'équivalents réel de **2** selon le rendement non corrigé de sa formation calculée par rapport au *n*-tétradécane.

[b] Rendement calculé par rapport à **2** limitant.

Comme mentionné précédemment, la variation de la quantité de bromure d'aryle (procédure A) induit nécessairement celle de la quantité de catalyseur. Il apparaît que cette diminution de 2,0 à 1,5 équivalents de 4-bromotoluène ne semble pas influencer le rendement du couplage qui reste proche du quantitatif (Entrées 1 et 2). En revanche, à partir de 1,2 équivalents, le rendement en **3** diminue. Ceci peut donc être dû, soit à la quantité de nucléophile, soit à la quantité de catalyseur, insuffisante. Il semblerait que le facteur limitant

au succès de la transformation ne soit pas la quantité de catalyseur mais bien celle de l'espèce nucléophile **2**. En effet, il est intéressant de remarquer que la réaction réalisée par addition inverse de l'amide sur l'organozincique fournit un très bon rendement de 92% en produit cétone **3** avec seulement 1,25 équivalents de bromure de *p*-tolyle (*ie* environ une quantité équimolaire de zincique et seulement 12,5 mol% de CoBr<sub>2</sub>) (Schéma 57). Il faut également préciser que, bien que plus pratique expérimentalement, l'étape de filtration de l'organozincique résulte en une perte d'environ 10-15% additionnelle de l'espèce organozincique qui reste piégée dans la boue résiduelle et que par expérience au laboratoire, même l'ajout de sels tels que LiCl, ne permet pas de solubiliser. Par conséquent, ce résultat est doublement intéressant puisqu'il augmente encore la praticité du couplage et permet d'abaisser au maximum la quantité de catalyseur et de bromure d'aryle pour parvenir à effectuer ce couplage séquentiel sans isolation intermédiaire de l'organozincique et de façon très efficace (Schéma 57).

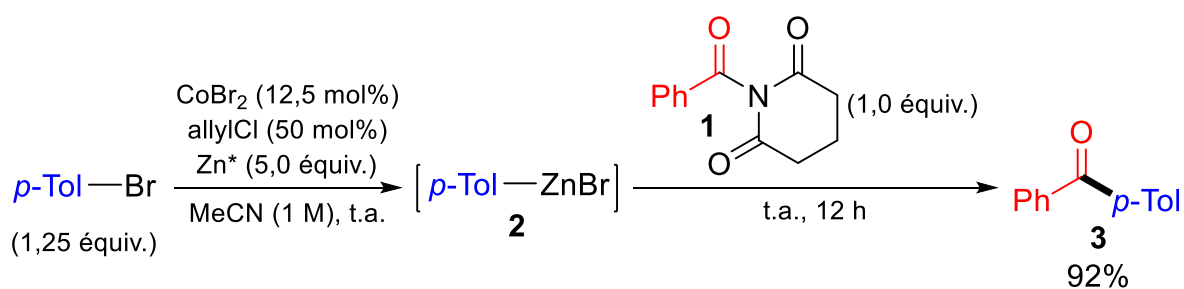


Schéma 57 Couplage de type Negishi catalysé au cobalt entre le *N*-acylglutarimide de phényle **1** et le *p*-tolylzincique **2** par addition inverse

### 2.1.3. Réactions de contrôle pour le couplage de Negishi

Afin de s'assurer que le cobalt est bien nécessaire au couplage de Negishi, nous avons préparé le bromure de *p*-tolylzincique par transmétallation entre ZnCl<sub>2</sub> et le Grignard ou le lithien correspondants (Partie expérimentale, 2.1.3). Après dosage, 2,0 équivalents de chaque bromure de *p*-tolylzinc ont été ajoutés, d'une part, sur une solution de **1** seul dans MeCN (1 M) et d'autre part, sur une solution de **1** et CoBr<sub>2</sub> (10 mol%) dans MeCN (1 M) (Schéma 58). L'absence de réaction sans CoBr<sub>2</sub> et les rendements de plus de 90% en **3** lorsque CoBr<sub>2</sub> est effectivement présent, et ce, quel que soit l'organozincique utilisé, confirme bien la nécessité du catalyseur de cobalt pour réaliser le couplage de Negishi.

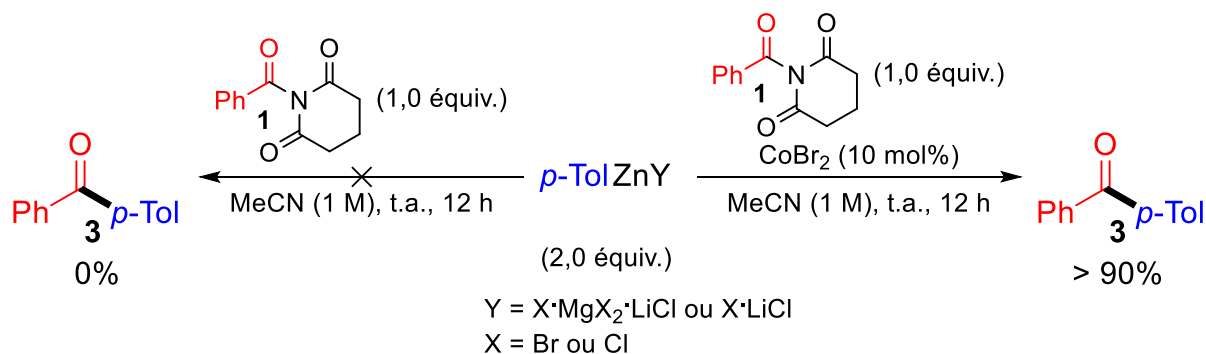


Schéma 58 Réactions de couplage avec et sans  $\text{CoBr}_2$  avec des tolylzinciques préparés par transmétallation avec le Grignard ou le lithien correspondant

En connaissance de tous ces résultats et sachant que la plupart des organozinciques préparés *via* cette méthode catalysée par des sels de cobalt sont formés avec un rendement compris entre 60 et 90%,<sup>65</sup> nous avons décidé de nous placer dans les conditions employant 2,0 équivalents de bromure d'aryle avec l'étape de filtration de l'organozincique avant la réaction de couplage. En effet, ces conditions assurent ainsi toujours que le zincique ne soit pas le réactif limitant du couplage de Negishi, permettent d'assurer la même charge catalytique pour celui-ci et ont l'avantage de présenter une grande simplicité de mise en place et de purification de la réaction.

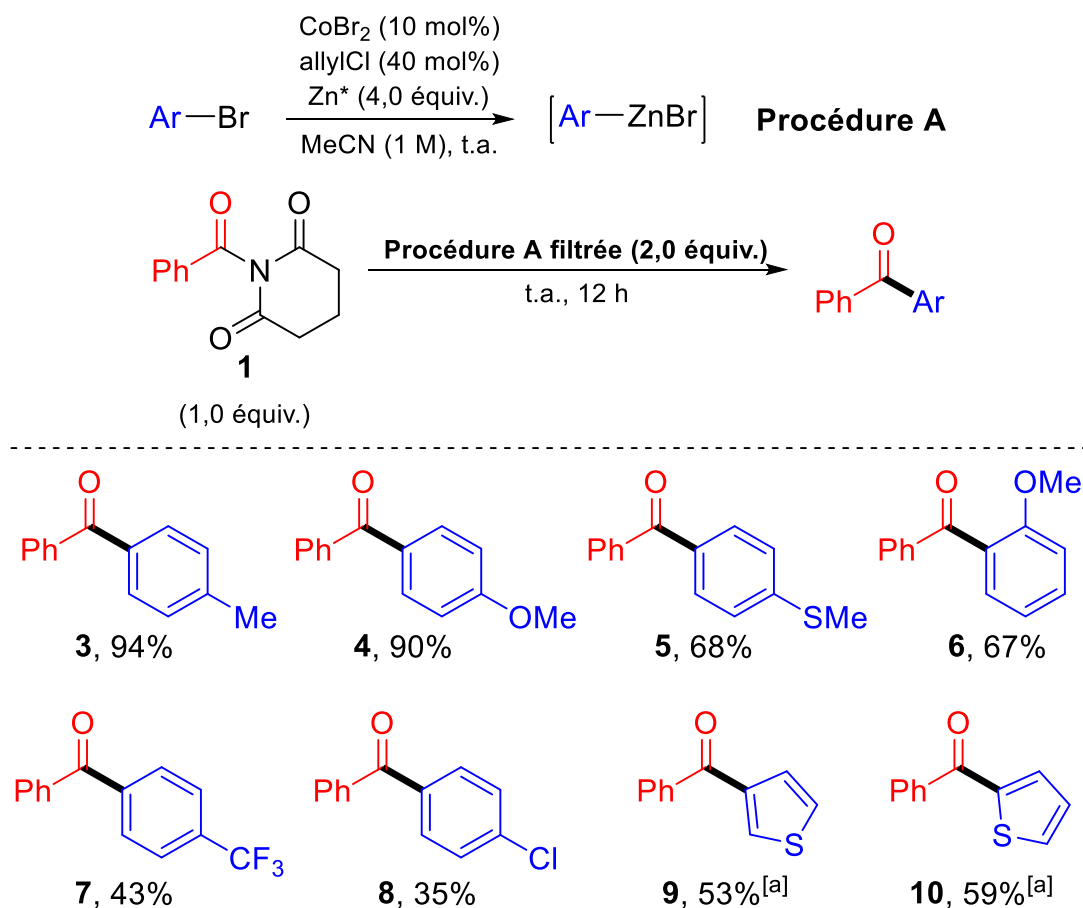
## 2.2. Étude du champ d'application de cette méthodologie

Les conditions réactionnelles optimisées en main, nous nous sommes alors intéressés au champ d'application de cette méthodologie.

### 2.2.1. Variation du partenaire arylzincique

Dans un premier temps, nous avons étudié l'impact de la variation du partenaire arylzincique sur le rendement de la réaction, dont les résultats sont rassemblés Schéma 59. Nous pouvons tout d'abord remarquer que les composés organozinciques portant des groupements électro-donneurs comme une fonction méthyle, méthoxy ou même une fonction thioéther connue pour pouvoir empoisonner un catalyseur métallique, fournissent bien le produit attendu avec de bons rendements à excellents (**4** à **6**). Les organozinciques formés à partir de bromures d'aryles portant un groupement électro-accepteur réagissent également pour donner le produit de couplage, cependant avec des rendements plus modérés (**7** et **8**).





<sup>[a]</sup> Utilisation de 20 mol% de CoBr<sub>2</sub> et 80 mol% de allylCl.

Sch\u00e9ma 59 \u00c9tude du champ d'application \u00e0 divers arylzinciques

Ceci peut \u00eatre d\u00fb \u00e0 la formation acc\u00e9l\u00e9r\u00e9e du dim\u00e8re du zinc avec des bromures d'aryles activ\u00e9s impliquant alors une diminution du rendement du zinc et par cons\u00e9quent du produit de couplage. Une surveillance plus pr\u00e9cise de la formation de l'esp\u00e8ce organozincique permettrait d'\u00eatre certain si les rendements plus faibles obtenus pour ces substrats sont dus \u00e0 la formation du zinc ou \u00e0 la diminution de la nucl\u00e9ophilie des organozinciques \u00e9lectro-d\u00e9ficients. La m\u00eame observation peut \u00eatre faite pour les h\u00e9t\u00e9roarylzinciques (**9** et **10**).

### 2.2.2. \u00c9valuation du type de partenaire amide

Nous avons \u00e9galement voulu d\u00e9terminer la gamme de d\u00e9riv\u00e9s amides pouvant \u00eatre utilis\u00e9s pour cette r\u00e9action de couplage. Comme il est possible de voir sur le Sch\u00e9ma 60, seuls les amides tr\u00e8s distordus (**1** et **11**) sont convertis en produit de couplage. En effet, les amides moins distordus tels que les amides de type *N*-saccharine (**12**), *N*-Boc (**13**) ou *N*-Ts (**14**) ne sont pas du tout consomm\u00e9s, signe de l'impossibilit\u00e9 du catalyseur de cobalt de s'ins\u00e9rer dans la liaison amide dans ces conditions. Cette s\u00e9lectivit\u00e9 envers les d\u00e9riv\u00e9s *N*-acylglutarimides ou -

succinimides est synthétiquement intéressante puisqu'elle permettrait d'activer et coupler uniquement ces dérivés, laissant inchangées les potentielles autres fonctions amides présentes sur la molécule.

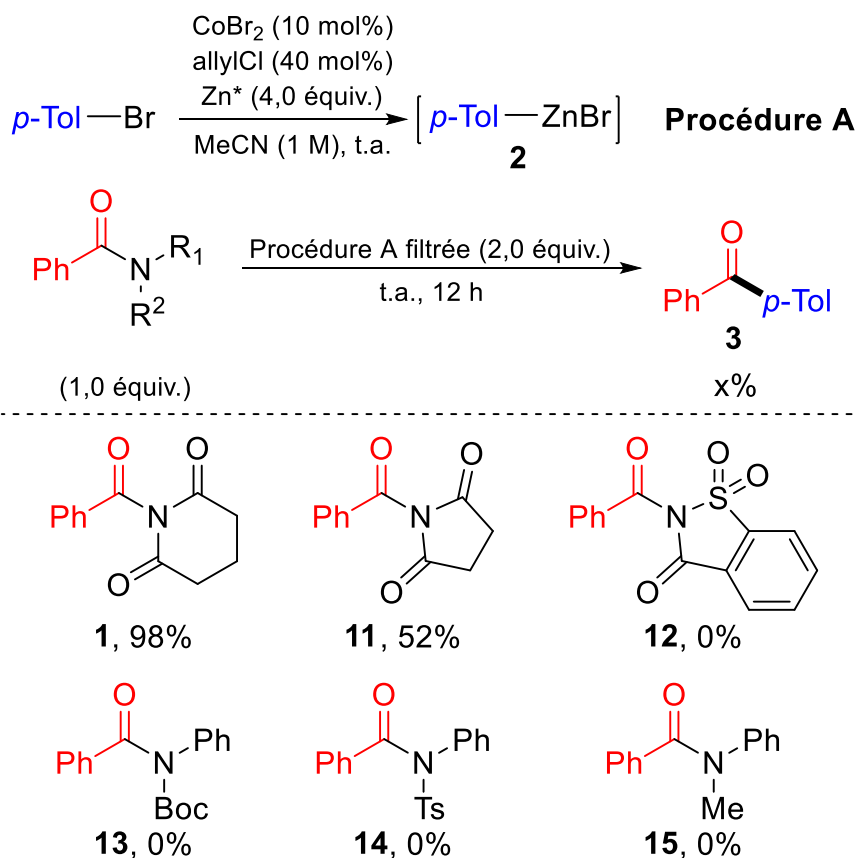
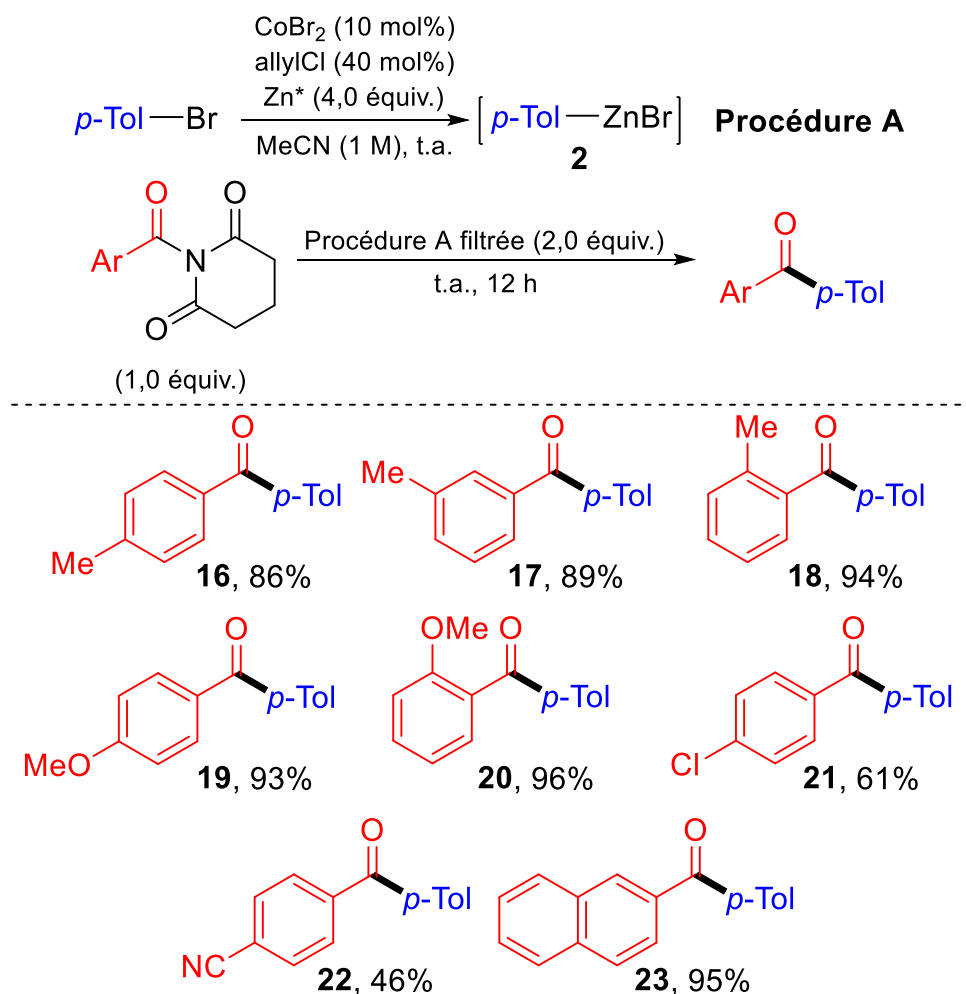


Schéma 60 Évaluation du partenaire amide pouvant être utilisé pour la réaction de couplage de Negishi catalysé au cobalt

### 2.2.3. Variation du partenaire *N*-acylglutarimide

Enfin, une étude des limitations pour le partenaire *N*-acylglutarimide a alors été envisagée dont les résultats sont présentés Schéma 61. La même tendance que pour le partenaire arylzincique est observée pour le partenaire amide, où ceux portant un groupement fonctionnel électro-donneur (**16** à **20** et **23**) fournissent en règle générale un bien meilleur rendement de couplage que les amides électro-déficients (**21** et **22**). Il est d'ailleurs intéressant de remarquer que cette méthodologie est relativement sélective puisqu'elle permet de fournir **21** avec un rendement bon rendement de 61% en dépit de la présence de la fonction chloro. Enfin, alors que l'encombrement stérique ne semble pas poser problème pour le substrat amide (**18** et **20**), celui-ci semble être gênant pour le couplage lorsque c'est le partenaire organozincique qui porte le groupement encombrant (**6**).



Sch\u00e9ma 61 \u00c9tude du champ d'application \u00e0 divers *N*-acylglutarimides aromatiques

#### 2.2.4. Mont\u00e9e en \u00e9chelle

Comme nous l'avons d\u00e9j\u00e0 mentionn\u00e9e, cette r\u00e9action de couplage donne de tr\u00e8s bons rendements lorsqu'elle est effectu\u00e9e par addition inverse de l'amide sur l'organozincique non filtr\u00e9 (2.1.2). Cet ordre d'addition est particuli\u00e8rement avantageux si le couplage est employ\u00e9 en synth\u00e8se, surtout sur grande quantit\u00e9 car il \u00e9vite des manipulations qui peuvent prendre du temps et alt\u00e9rer la qualit\u00e9 de l'organozincique. Pour v\u00e9rifier l'application \u00e0 plus grande \u00e9chelle de ce couplage, nous avons r\u00e9alis\u00e9 la r\u00e9action sur 2,0 mmol, qui fournit bien le produit de couplage **3** dans d'excellents rendements avec des conditions proches de l'\u00e9quimolarit\u00e9 pour les deux partenaires de couplage **1** et **2** (Sch\u00e9ma 62).

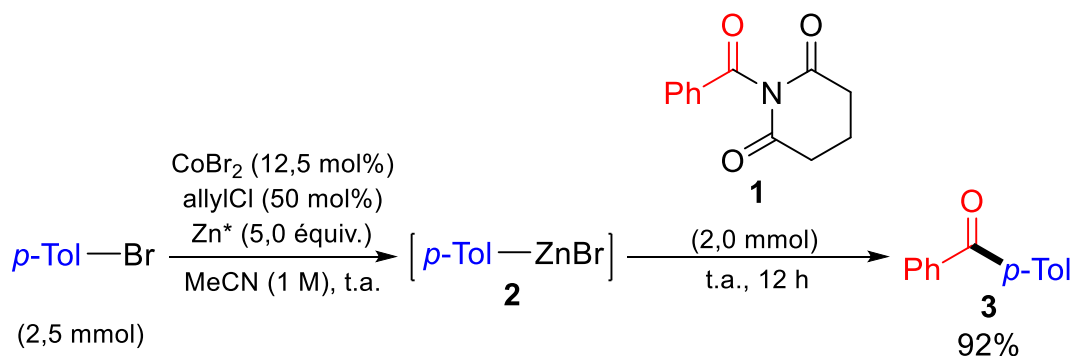


Schéma 62 Couplage de type Negishi catalysé au cobalt entre le *N*-acylglutarimide de phényle 1 et le *p*-tolylzincique 2 par addition inverse sur 2,0 mmol

Par conséquent, nous sommes parvenus à mettre en place une méthode de couplage de type Negishi catalysée au cobalt efficace et versatile pouvant s'effectuer indifféremment par addition du partenaire arylzincique sur le partenaire amide ou addition inverse. De façon intéressante, le pré-catalyseur CoBr<sub>2</sub> permet de catalyser la réaction de formation du zincique ainsi que le couplage de Negishi suivant sans ajout de celui-ci ni même d'un ligand, avec une grande efficacité. Cependant, la méthode de préparation de zincique par catalyse au cobalt utilisée pour cette méthodologie ne permet, jusqu'à présent, que de former des organozinciques de type aryles. Puisqu'il serait également très intéressant de synthétiser également des cétones aliphatiques, nous avons donc ensuite envisagé d'adapter cette réaction de couplage avec des zinciques de type alkyles.

### 3. Couplage de type Negishi entre un amide aromatique et un alkylzincique

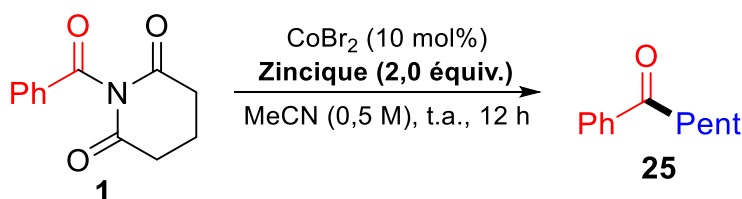
#### 3.1. Étude méthodologique

Pour l'étude du couplage de Negishi entre un amide aromatique et un alkylzincique, nous avons choisi comme substrats modèles le *N*-acylglutarimide de phényle **1** et le bromure de pentylzinc **24** préparé par transmétallation entre ZnCl<sub>2</sub> (solution à 1 M dans le THF) et le bromure de pentylmagnésium, formé par insertion directe de Mg en présence de LiCl<sup>29a</sup> dans la liaison C–Br du *n*-bromopentane, sauf mention contraire. Tous les rendements donnés dans cette partie sont des rendements RMN calculés en prenant comme étalon interne le 1,3,5-triméthoxybenzène.

##### 3.1.1. Évaluation de l'organozincique

En partant de conditions similaires au couplage de Negishi développées précédemment, nous avons tout d'abord étudié l'impact de la nature et de la préparation de l'espèce organozincique sur cette transformation. Les résultats sont décrits Tableau 8.

Tableau 8 Impact de la nature et de la préparation de l'organozincique sur la transformation étudiée



Entrée	Zincique	Préparation <sup>[a]</sup>	Rendement <b>25</b> (%)
<b>1</b>	<b>PentZnBr</b>	<b>Transmétallation</b>	<b>64</b>
<b>2</b>	PentZnBr	Insertion directe Zn/LiCl dans THF	60
<b>3</b>	PentZnBr	Insertion directe Zn dans DMA	0%
<b>4</b>	PentZnBr <sup>[b]</sup>	Transmétallation	0%
<b>5</b>	Pent <sub>2</sub> Zn	Transmétallation	< 5%

[a] Voir Partie expérimentale, 2.2.1. [b] Réaction dans le DMA au lieu de MeCN.

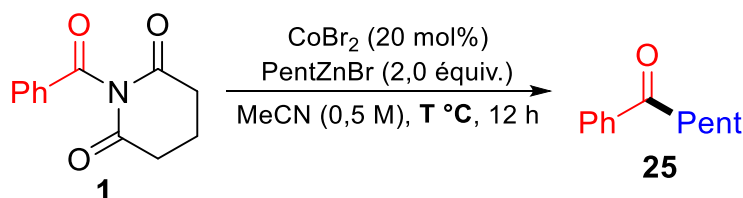
On peut tout d'abord remarquer que les organozinciques préparés par transmétallation<sup>29b</sup> (Entrée 1) ou insertion directe de Zn en présence de LiCl dans le THF<sup>59</sup> (Entrée 2) fournissent un rendement similaire autour de 60% pour la réaction de couplage. Ce résultat est encourageant puisqu'il laisse envisager la possibilité de coupler des organozinciques davantage fonctionnalisés préparés par insertion directe de Zn. En revanche, lorsque le zincique est formé à partir de la méthode de Huo par insertion directe de Zn dans le DMA,<sup>58</sup> la réactivité est complètement inhibée (Entrée 3). Ceci est dû au solvant DMA incompatible pour la transformation puisque la réaction réalisée avec le bromure de pentylzinc **24** obtenu

par transmétallation, dans ce solvant à la place de MeCN, ne montre également aucune réactivité. Enfin, changer l'organozincique PentZnBr avec le Pent<sub>2</sub>Zn entraîne une chute de rendement devenant inférieur à 5%, sûrement due à la plus forte nucléophilie de ce dernier qui érode la sélectivité du couplage. Par conséquent, pour la suite de cette étude méthodologique, nous avons utilisé le bromure de pentylzinc **24** préparé par transmétallation.

### 3.1.2. Influence de la température

Les espèces organozinciques alkyles étant plus réactives que leurs analogues aryles, nous avons pensé étudier l'influence de la température de l'ajout du nucléophile, qui a montré être essentielle au gain de sélectivité lors de la méthodologie précédente. Les résultats sont présentés Tableau 9.

Tableau 9 Influence de la température de l'ajout de l'organozincique **24**



Entrée	Solvant	Rendement <b>25</b> (%)
<b>1</b>	t.a.	<b>77</b>
<b>2</b>	0 °C à t.a.	69
<b>3</b>	-30 °C à t.a.	62

De façon intéressante, cette fois, l'abaissement de la température d'ajout de l'espèce nucléophile montre un effet négatif sur la réaction abaissant le rendement de 77% (Entrée 1) à 69% (Entrée 2) et 62% (Entrée 3) lorsque le bromure de pentylzinc **24** est introduit respectivement à 0 et -30 °C et que la réaction est laissée remonter à température ambiante. Ceci peut être dû à la difficulté du catalyseur à s'insérer dans la liaison amide à une température inférieure à la température ambiante et conduisant à des processus parallèles de dégradation du partenaire organométallique.

### 3.1.3. Influence de l'ordre d'addition des réactifs

Nous avons également pensé que l'ordre d'addition des réactifs pouvait avoir son importance sur le rendement de la réaction. Le Schéma 63 présente les rendements en produit de couplage obtenus en faisant varier l'ordre d'introduction des partenaires de couplage et du catalyseur.

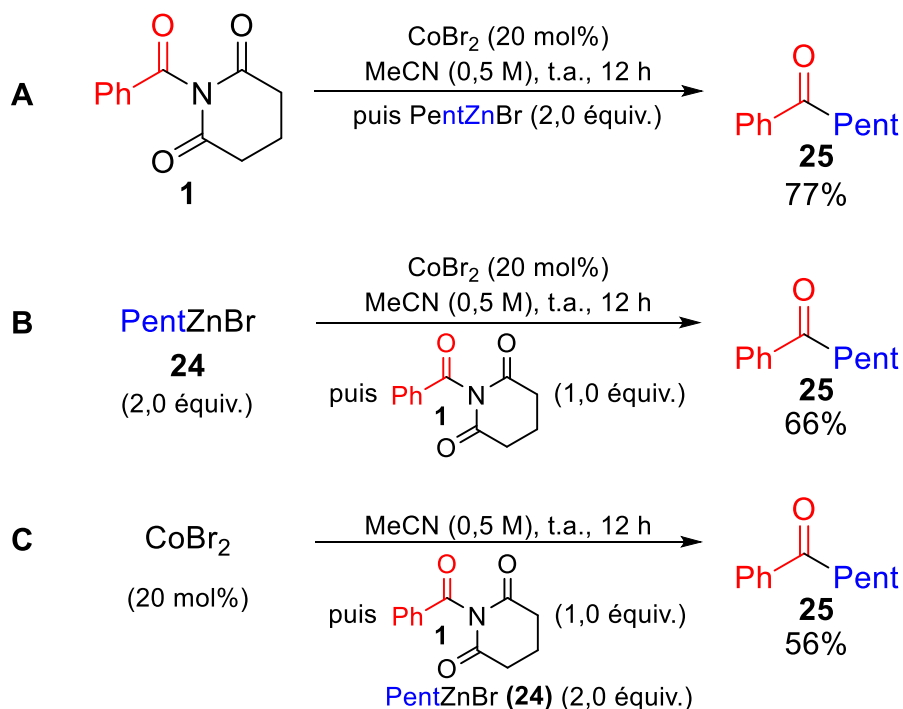


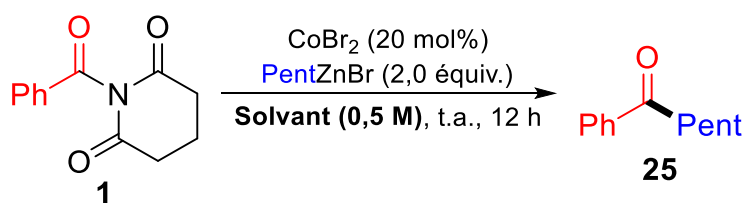
Schéma 63 Influence de l'ordre d'introduction des réactifs sur le rendement de la réaction de couplage étudiée

Si l'ordre d'addition n'a pas une influence si marquée que cela, il est tout de même possible d'observer que la procédure **A**, où l'espèce organozincique est ajoutée sur une solution de **1** et CoBr<sub>2</sub> dans MeCN fournit le meilleur rendement en **25** de 77%. En effet, d'une part, l'addition d'une solution de **1** dans MeCN sur le milieu réactionnel contenant le pré-catalyseur et l'organozincique **24** (dans le THF) (procédure **B**) entraîne une diminution de rendement de 10%. Par analogie à la dimérisation des organozinciques aryliques observée en présence de sels de cobalt, il est possible que le bromure de pentylzinc dimérise en présence de CoBr<sub>2</sub>, entraînant l'altération d'une partie du catalyseur et donc la baisse de rendement observée. D'autre part, l'addition des deux partenaires **1** et **24** de couplage sur une solution de CoBr<sub>2</sub> dans MeCN (procédure **C**) réduit également le rendement de formation de **25** à 56%, même si la raison n'est pas encore très claire.

#### 3.1.4. Influence du solvant

Comme il avait commencé à être suggéré précédemment (Tableau 8 Entrées 1 et 4), le solvant de la réaction semble être crucial à la réactivité. Le Tableau 10 montre les résultats obtenus pour la réaction de couplage réalisée dans différents solvants.

Tableau 10 Influence du solvant sur le couplage de Negishi d'amides catalysé au cobalt



Entrée	Solvant	Rendement <b>25</b> (%)
<b>1</b>	MeCN	77
<b>2</b>	AcOEt	72
<b>3</b>	THF	83
<b>4</b>	Me-THF	76
<b>5</b>	Carbonate de propylène	61
<b>6</b>	DMA	0
<b>7</b>	<b>Dioxane</b>	<b>99</b>

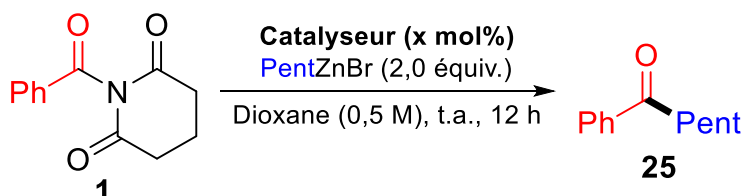
De façon étrange, lorsque l'on étudie les résultats, il apparaît que le solvant ne joue pas un rôle si important puisque de bons rendements assez similaires entre 61 et 83% sont obtenus dans des solvants aux propriétés bien distinctes comme l'AcOEt (Entrée 2), le THF (Entrée 3) ou le carbonate de propylène (Entrée 5). Parmi les solvants testés, deux solvants ont tout de même l'air d'avoir un impact important sur la réaction, le DMA (Entrée 6) qui inhibe totalement la réaction et le dioxane (Entrée 7) qui, au contraire, augmente la réactivité et permet d'atteindre un rendement quasi-quantitatif dans ces conditions. De façon intéressante, lorsque la transformation est réalisée dans ce dernier, un précipité blanc apparaît dès 5 min après l'ajout du **24**. Il est possible que le dioxane permette de faire chuter les sels de  $\text{MgX}_2$ ,  $\text{LiCl}$  ou de zinc-glutarimide formés *in situ* pendant la réaction et gênants pour la réactivité, tandis que ceux-ci restent en solution, au moins partiellement, dans les autres solvants, en particulier dans le DMA, expliquant les rendements plus faibles. La grande compatibilité de cette méthodologie avec de nombreux solvants est une plus-value intéressante, notamment pour les solvants polaires, dans le cas où un amide plus complexe non soluble dans le dioxane serait utilisé comme réactif. Par ailleurs, les bons rendements obtenus dans des solvants tels que l'AcOEt ou le carbonate de propylène en font de bons substituts du dioxane toxique si une montée en échelle est envisagée pour cette transformation. Toutefois, pour la suite de l'étude, nous garderons ce dernier comme solvant de la réaction.



### 3.1.5. Influence du système catalytique

Nous nous sommes ensuite intéressés au système catalytique de la transformation, en particulier dans le but d'abaisser la charge catalytique nécessaire au couplage. Les résultats de l'étude sont décrits Tableau 11.

Tableau 11 Influence du système catalytique sur le couplage de Negishi d'amides catalysé au cobalt



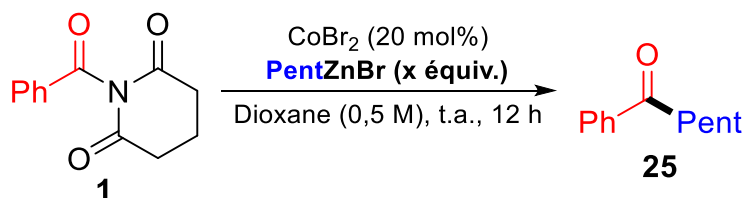
Entrée	Catalyseur	x (mol%)	Rendement 25 (%)
1	CoBr <sub>2</sub>	20	99
2	CoBr <sub>2</sub>	10	84
3	CoBr <sub>2</sub>	5	77
4	CoBr <sub>2</sub>	1	36
5	CoCl <sub>2</sub>	10	87
6	Co(acac) <sub>2</sub>	10	80
7	Co(acac) <sub>3</sub>	10	74
8	Co(OAc) <sub>2</sub>	10	79
9	CoBr <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10	79
10	CoBr <sub>2</sub> (dppe)	10	51
11	CoBr <sub>2</sub> Bipy <sub>2</sub>	10	53
12	/	/	0

Nous pouvons tout d'abord remarquer qu'une réduction de la charge catalytique de CoBr<sub>2</sub> de 20 à 10 mol% (Entrées 1 et 2) entraîne déjà une baisse de rendement de 15% et que celle-ci s'accroît encore à mesure que la quantité de CoBr<sub>2</sub> est diminuée, passant de 99% à 77% et 36% (Entrées 3 et 4) en présence respectivement de 5 et 1 mol% de CoBr<sub>2</sub>. Les différents sels de cobalt testés par la suite, n'ont pas montré d'amélioration particulière du rendement (Entrées 5 à 8), les sources de type halogénures de cobalt présentant les meilleurs résultats (Entrées 1, 2 et 5) pour cette réaction de couplage. De la même façon, l'ajout d'un ligand phosphine tel que PPh<sub>3</sub> ou dppe (Entrées 9 et 10) ou d'un ligand 2,2'-bipyridine (Entrée 11) est même néfaste à la réactivité, fournissant dans tous les cas un rendement inférieur à celui obtenu avec CoBr<sub>2</sub>. Enfin, la réaction effectuée sans aucune source de Co est complètement inhibée montrant bien le rôle essentiel de ce dernier pour que la réaction de couplage soit effective.

### 3.1.6. Influence de la quantité de partenaire alkylzincique

Nous avons ensuite cherché à abaisser la quantité de partenaire nucléophile **24** nécessaire à la réaction de couplage.

Tableau 12 Influence de la quantité d'organozincique sur le couplage de Negishi d'amides catalysé au cobalt



Entrée	x (équiv.)	Rendement <b>25</b> (%)
<b>1</b>	<b>2,0</b>	<b>99</b>
<b>2</b>	1,5	90
<b>3</b>	1,1	49

Comme nous pouvons le voir dans le Tableau 12, il semble que 2,0 équivalents de **24** soient nécessaires pour obtenir un rendement quantitatif (Entrée 1). Toutefois, il apparaît qu'une quantité de **24** comprise entre 1,5 et 2,0 équivalents soit envisageable pour obtenir des rendements très satisfaisants (Entrée 2). Ceci est particulièrement intéressant si l'organozincique utilisé est à haute valeur ajoutée. En revanche, cet excès d'au moins 0,5 équivalent semble crucial puisque proche de l'équivalence, le rendement chute de moitié (Entrée 3).

### 3.1.7. Évaluation du type de partenaire amide

Une fois les conditions optimisées en main, nous avons voulu évaluer la gamme d'amides distordus pouvant être utilisés comme partenaire de couplage pour cette réaction, dont les résultats sont présentés Schéma 64. De façon similaire au précédent couplage, en général, seuls les amides les plus distordus de type *N*-acyglutarimide (**1**) (99%) ou -succinimide (**11**) (48%) semblent réactifs, avec seulement des traces de couplage à partir du *N*-acétyle (**26**) (10%) mais une complète non-réactivité des amides moins distordus (**12** à **15** et **27**), montrant à nouveau une sélectivité particulière de cette transformation. De façon intéressante, les amides *N,N*-diBoc (**28**) montrent également une conversion en produit de couplage de 46%.

Chapitre 2 : Activation de la liaison amide pour des couplages de type Negishi catalysés au cobalt

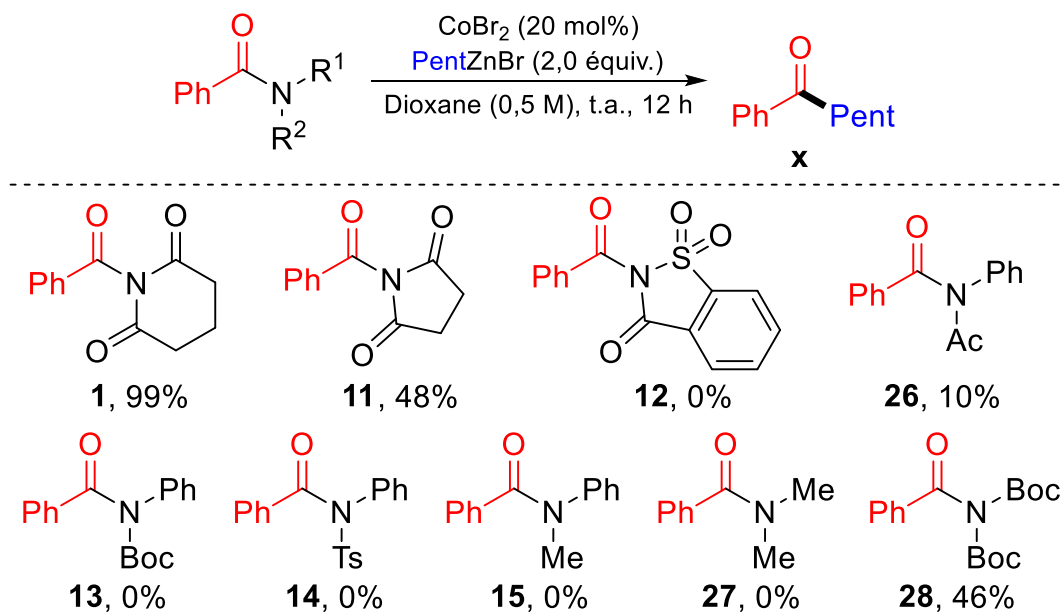


Schéma 64 Évaluation du partenaire amide pouvant être utilisé pour la réaction de couplage de Negishi catalysé au cobalt

Ce résultat est particulièrement intéressant puisqu'alors que tous les autres amides présentés sont synthétisés à partir d'acides carboxyliques, celui-ci est préparé à partir d'un substrat amide. Une optimisation supplémentaire permettrait donc sûrement d'étendre cette réaction de couplage à l'activation d'amide primaire.

#### 4. Conclusion et perspectives

En conclusion de ce chapitre, nous avons donc montré qu'un système catalytique très simple à base de bromure de cobalt, sans ligand, permet de réaliser le couplage de type Negishi à partir d'amides très distordus de la famille des *N*-acylglutarimides pour synthétiser divers types de cétones. En effet, nous avons montré que des cétones de type aryl/aryl peuvent être préparés en couplage séquentiel à partir d'arylzincique préparés de façon très pratique par catalyse au cobalt, et utilisant le même catalyseur pour le couplage de Negishi suivant. Par ailleurs, l'utilisation d'alkylzincique et du solvant dioxane comme paramètre déterminant, a permis de développer une méthode douce pour la préparation de cétones de type aryl/alkyl.

Si la première méthode a déjà fait l'objet d'une publication pour la formation de cétones de type aryl/aryl, il pourrait être intéressant d'élargir cette méthodologie au couplage de *N*-acylglutarimides aliphatiques pour la formation de cétones de type alkyl/aryl.

Pour la seconde méthodologie, une étude de l'étendue de la réaction reste à réaliser pour déterminer les limitations en termes de variété des réactifs pouvant être couplés. De façon intéressante, un résultat très prometteur laisse envisager que la préparation de cétones de type alkyl/alkyl soit possible. En effet, le couplage dans l'acétonitrile du *N*-acylglutarimide d'éthyle et le bromure de pentylzinc a fourni la 3-octanone à 46% (Schéma 65).

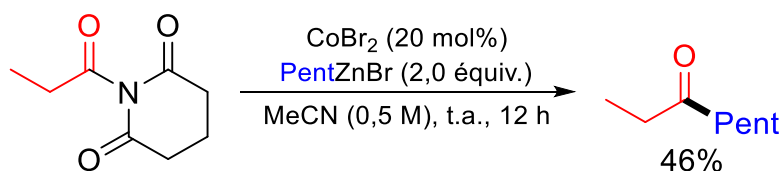


Schéma 65 Couplage de Negishi catalysé au cobalt entre *N*-acylglutarimide d'éthyle et le bromure de pentylzinc

La réaction dans les conditions optimisées (dioxane) permettrait sûrement déjà d'obtenir un meilleur rendement. Enfin, une fois ce couplage mis au point, il pourrait être intéressant de vérifier si celui-ci conserve la chiralité, tant pour le substrat organozincique que pour l'amide.



## ***Chapitre 3 : Activation de liaison $Csp^2-CN$***



## 1. Formation de biaryles dissymétriques par réaction de couplage réducteur à partir de dérivés benzonitriles catalysée au cobalt

### 1.1. Rappels bibliographiques

L'un des principaux défis en catalyse organométallique reste l'activation de liaison C-C thermodynamiquement stable.<sup>225</sup> Si l'activation et la rupture de liaisons C-C de systèmes contraints par des métaux de transition est déjà particulièrement bien étudié,<sup>1, 226</sup> les mêmes transformations pour des systèmes non contraints nécessitent encore d'être explorées et sont actuellement sujets de nombreuses recherches<sup>227</sup> du fait de leur grand potentiel de simplification des synthèses organiques.<sup>228</sup>

En particulier, la liaison C-CN est présente dans de nombreuses molécules naturelles<sup>229</sup> ou d'intérêt biologique<sup>230</sup> si bien qu'il semble intéressant de pouvoir activer ce type de liaison avec des métaux de transition. Bien que l'énergie de dissociation de la liaison C-CN soit particulièrement élevée (Tableau 13),<sup>231</sup> de nombreux complexes de métaux de transition ont été rapportés comme étant capables d'activer la liaison C-CN d'aryles et/ou d'alkyles nitriles de façon stœchiométrique.<sup>227b, 232, 233, 234</sup>

<sup>225</sup> Souillart, L.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9410.

<sup>226</sup> (a) Fumagalli, G.; Stanton, S.; Bower, J. F. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9404; (b) Chen, P.-h.; Billett, B. A.; Tsukamoto, T.; Dong, G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1340; (c) Y. Cohen, A. Cohen, I. Marek, *Chem. Rev.* **2020**, doi : 10.1021/acs.chemrev.0c00167; (d) R. Vicente, *Chem. Rev.* **2020**, doi : 10.1021/acs.chemrev.0c00151.

<sup>227</sup> (a) *C-C Bond Activation*; Dong, G., Ed.; Topics in Current Chemistry, Vol. 346; Springer Verlag: Berlin and Heidelberg, Germany, 2014; (b) Chen, F.; Wang, T.; Jiao, N. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8613; (c) *Cleavage of Carbon-Carbon Single Bonds by Transition Metals*; Murakami, M., Chatani, N., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2016; (d) Nairoukh, Z.; Cormier, M.; Marek, I. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0035; (e) Song, F.; Gou, T.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7078; (f) M. D. R. Lutz, B. Morandi, *Chem. Rev.* **2020**, doi : 10.1021/acs.chemrev.0c00154.

<sup>228</sup> Murakami, M.; Ishida, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13759.

<sup>229</sup> Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597.

<sup>230</sup> Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902.

<sup>231</sup> (a) Zavitsas, A. A. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 897; (b) Y.-R. Luo, *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC, Press, Boca Raton, FL, 2007.

<sup>232</sup> Ruhland, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2683.

<sup>233</sup> Pour des exemples récents : Ni : (a) García-Ventura, I.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 101259; Pd : (b) Munjanja, L.; Torres-López, C.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Organometallics* **2016**, *35*, 2010; (c) Wierschen, A. L.; Lowe, J.; Romano, N.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Organometallics* **2020**, *39*, 1258.

<sup>234</sup> En particulier deux complexes de cobalt très enrichis en électrons : Co(0)(PMe<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et aryle nitrile : (a) Li, X.; Sun, H.; Yu, F.; Flörke, U.; Klein, H.-F. *Organometallics* **2006**, *25*, 4695; Co(I)Me(PMe<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et MeCN : (b) Xu, H.; Williard, P. G.; Bernskoetter, W. H. *Organometallics* **2012**, *31*, 1588.



Tableau 13 Valeurs d'énergie de dissociation d'une sélection de liaison

Type de liaison	Energie de dissociation de liaison (kcal.mol <sup>-1</sup> )
Me-CN	121,1
Ph-CN	132,7
Ph-F	127,4
Ph-Cl	97,3
Ph-Br	82,7
Ph-I	66,9

En effet, le puissant caractère électroattracteur et la forte affinité de liaison de la fonction nitrile pour les métaux de transition rendent ces derniers relativement susceptibles de pouvoir s'insérer dans la liaison polaire C-CN. En particulier, l'étude de ces diverses activations stœchiométriques a notamment révélé deux modes d'activation de la liaison C-CN communément admises (Schéma 66).<sup>235</sup>

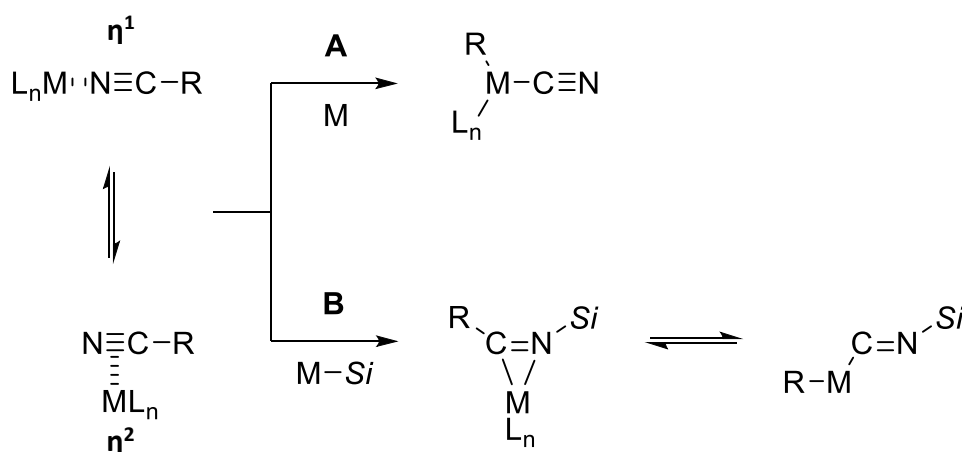


Schéma 66 Modes d'activation de la liaison C-CN

Dans les deux cas,<sup>236</sup> la fonction nitrile peut être liée au métal selon un complexe  $\eta^1$  ou  $\eta^2$ . Pour le premier mode d'activation, le métal s'insère par addition oxydante dans la liaison C-CN (Schéma 66 voie A) aboutissant à la formation d'une espèce R-M-CN.<sup>237</sup> Le deuxième mode d'activation repose sur l'assistance d'un agent silylé et la formation préalable d'un complexe métallique silylé. La fonction nitrile s'insère alors dans la liaison métal-silicium

<sup>235</sup> Jones W.D. (2013) *Mechanistic Studies of Transition Metal-Mediated C-C Bond Activation*. In: Dong G. (eds) *C-C Bond Activation*. Topics in Current Chemistry, vol 346. Springer, Berlin, Heidelberg et références citées.

<sup>236</sup> N. Storhoff, B.; C. Lewis Jr, H. *Coord. Chem. Rev.* **1977**, 23, 1.

<sup>237</sup> Ateşin, T. A.; Li, T.; Lachaize, S.; Brennessel, W. W.; García, J. J.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7562 et références citées.

formant ainsi un complexe  $\eta^2$ -iminoacycle, suivi de la migration du groupement R sur le centre métallique et de la désinsertion d'isocyanure de silyle (Schéma 66 voie B).<sup>238</sup>

Parmi tous les métaux capables d'activer des liaisons C-CN, le Pd, le Ni et le Rh ont majoritairement été appliqués en catalyse.<sup>225, 227b, 239</sup> Puisque la fonction nitrile peut être relativement facilement dérivée en une multitude de fonctionnalités (acide carboxylique, amide, amine...),<sup>240</sup> certains groupes se sont intéressés à activer la liaison C-CN avec des métaux de transition de façon à installer ou transférer la fonction nitrile sur un substrat. Dans ce contexte, on peut différencier deux types de réactions : (i) des réactions de cyanation<sup>225, 227b, 239b,c</sup> caractérisées par le seul transfert de la fonction nitrile sur le substrat après activation de la liaison C-CN métallo-catalysée ou (ii) des réactions de cyano-fonctionnalisation<sup>225, 226b, 227b, 239, 241</sup> consistant au transfert intra- ou intermoléculaire, à la fois du fragment carboné et de la fonction nitrile sur des substrats insaturés. Par ailleurs, quelques groupes se sont également intéressés à la défonctionnalisation catalysée par des complexes métalliques de dérivés nitriles par (i) hydrodécyanation<sup>225, 227b, 239b, 242</sup> ou (ii) utilisation de ce dérivé comme partenaire pour réaliser des réactions de couplage aboutissant à la création de liaisons C-Hétéroatome<sup>225, 227b, 239b,c, 243</sup> ou C-C.<sup>225, 227b, 239b,c</sup> En effet, du fait de leur abondance,<sup>229</sup> de leur formation de plus en plus simple à partir d'électrophiles abondants,<sup>244</sup> et de leur relative stabilité face à de nombreuses conditions réactionnelles, les dérivés nitriles apparaissent être d'intéressants partenaires de couplage complémentaires aux dérivés halogénés, et plus pertinents dans le cas de dérivation tardive de molécules. Ainsi, ces dernières années, quelques méthodologies métallo-catalysées<sup>245</sup> ont été développées, principalement catalysées au Ni et au Rh, employant des substrats nitriles dans divers types de réaction de couplage, dans le but de former une nouvelle liaison C-C. Dans la suite, nous nous attarderons

<sup>238</sup> (a) Taw, F. L.; Mueller, A. H.; Bergman, R. G.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9808; (b) Nakazawa, H.; Kawasaki, T.; Miyoshi, K.; Suresh, C. H.; Koga, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 117.

<sup>239</sup> (a) Tobisu, M.; Chatani, N. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 300; (b) Wen, Q.; Lu, P.; Wang, Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 47806; (c) Nakao Y. (2014) *Catalytic C-CN Bond Activation*. In: Dong G. (eds) *C-C Bond Activation*. Topics in Current Chemistry, vol 346. Springer, Berlin, Heidelberg.

<sup>240</sup> Z. Rappoport, *The Chemistry of the Cyano Group*, Interscience Publisher, New York, 1970.

<sup>241</sup> (a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2452; (b) Peng, L.; Hu, Z.; Wang, H.; Wu, L.; Jiao, Y.; Tang, Z.; Xu, X. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 10232.

<sup>242</sup> Mattalia, J.-M. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 267.

<sup>243</sup> Wang, R.; Falck, J. R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 1062.

<sup>244</sup> Yan, G.; Zhang, Y.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4068.

<sup>245</sup> Pour un exemple de couplage non catalysé de nitriles (hétéro)aromatiques avec des organozinciques benzyliques : Quinio, P.; Roman, D. S.; León, T.; William, S.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4396.

particulièrement à présenter les méthodes de couplage mises en place pour la formation de composés biaryles dissymétriques<sup>246</sup> par activation C-CN de dérivés benzonitriles.

### 1.1.1. Formation de biaryles dissymétriques par réaction de couplage redox-neutre métallo-catalysé

C'est Miller qui le premier, montre en 2001 qu'il est possible d'activer de façon catalytique des dérivés benzonitriles<sup>247</sup> à l'aide du complexe NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, et de former de façon efficace des biaryles dissymétriques par couplage avec des réactifs de Grignard aromatiques (Schéma 67).<sup>248</sup>

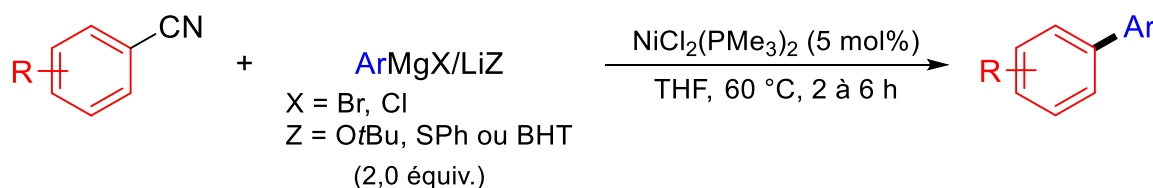


Schéma 67 Formation de biaryles dissymétriques par réaction de couplage entre des dérivés benzonitriles et des réactifs de Grignard aromatiques catalysé au Ni

L'auteur a montré que pour obtenir de bons rendements d'hétérocouplage, le pré-traitement du réactif de Grignard aromatique par un sel de Li (LiOtBu, LiSPh ou LiBHT) est nécessaire de façon à empêcher la formation (i) de produit d'homocouplage du dérivé benzonitrile, (ii) de produit d'hydrodécyanation et surtout (iii) d'imine, issue de l'addition nucléophile du réactif de Grignard sur la fonction nitrile. Par ailleurs, l'utilisation du pré-catalyseur NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> est incontournable à la réactivité. En effet, remplacer celui-ci par des pré-catalyseurs portant des ligands phosphines moins donneurs telles que PMe<sub>2</sub>Ph, PEt<sub>3</sub>, PMePh<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> ou dmpe, résulte en une diminution du rendement et surtout à une conversion limitée du dérivé benzonitrile. Grâce à la combinaison réactif de Grignard/sel de Li, la réaction offre de très bons rendements d'hétérocouplage avec des dérivés benzonitriles portant des groupements aussi bien donneurs qu'attracteurs ainsi qu'avec des nitrile hétéroaromatiques, même si l'on s'attend tout de même à une limitation de la réaction en présence de groupements fonctionnels sensibles. Bien qu'aucune étude mécanistique n'ait été menée par Miller, on peut assez

<sup>246</sup> Pour des exemples de couplage de Mizoroki-Heck par activation C-CN de benzonitriles : Rh : (a) Kita, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1864; Ni : (b) Fang, X.; Yu, P.; Prina Cerai, G.; Morandi, B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15629.

<sup>247</sup> Pour des couplages par activation C-CN de benzonitrile avec d'autres types d'espèces organométalliques stœchiométriques : vinyl- et alkylmagnésiens (a) Miller, J. A.; Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1907; alcynylzincique (b) Penney, J. M.; Miller, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4989.

<sup>248</sup> Miller, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6991.

facilement penser qu'un complexe de Ni(0),<sup>237, 249</sup> générée par la réduction du pré-catalyseur de Ni(II) par le réactif de Grignard, soit l'espèce catalytique active, et qu'après addition oxydante de ce dernier dans la liaison C-CN du benzonitrile, les étapes classiques de transmétallation avec l'organomagnésien puis d'élimination réductrice fournissent le produit d'hétérocouplage et régénèrent l'espèce active de Ni(0).

En 2009, le groupe de Shi met en place le couplage de type Suzuki entre des dérivés benzonitriles et des esters boroniques aromatiques catalysé au Ni pour former des biaryles dissymétriques (Schéma 68).<sup>250</sup>

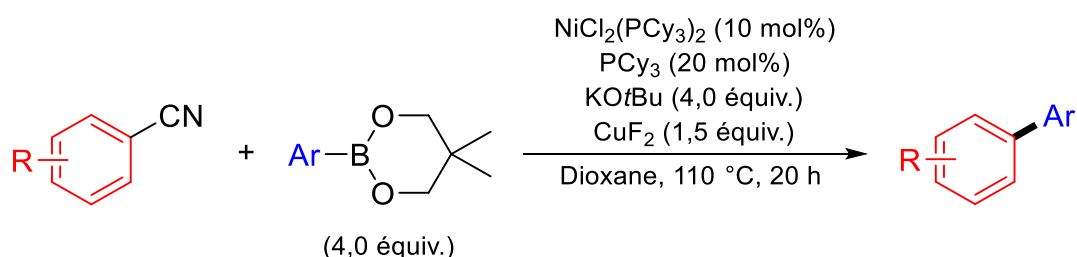


Schéma 68 Couplage de type Suzuki entre des dérivés benzonitriles et des esters boroniques aromatiques catalysé au Ni

Ce couplage peut être réalisé avec plusieurs dérivés borés (boroxime, acide et ester boronique), offrant le meilleur rendement avec l'ester boronique dérivé du néopentylglycol mais sont sans succès avec les trifluoroborates de potassium. Dans ce cas, le complexe NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> semble être optimal mais l'ajout de ligand libre PCy<sub>3</sub>, très sensible à l'oxydation, est indispensable pour obtenir de bons rendements. Outre la présence de base nécessaire à tout couplage de Suzuki métallo-catalysé avec des acides ou esters boroniques, cette méthodologie requiert également l'ajout du sel CuF<sub>2</sub> en quantité sur-stœchiométrique bien que son rôle n'ait pas été clairement identifié par les auteurs. En dépit du large excès d'ester boronique utilisé (4,0 équivalents) et de la température élevée nécessaire au couplage (110 °C), cette méthode permet d'obtenir des rendements modérés à bons en biaryles et hétérobiaryles dissymétriques et tolère une multitude de groupements fonctionnels relativement sensibles comme des esters ou des amides, n'étant globalement limitée que par l'encombrement stérique. Enfin, l'intérêt synthétique de cette méthode a été montré par la synthèse sélective d'un polyarène à partir du 3-chloro-5-méthoxybenzonitrile (Schéma 69).

<sup>249</sup> Morvillo, A.; Turco, A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 103; Garcia, J. J.; Brunkan, N. M.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9547.

<sup>250</sup> Yu, D.-G.; Yu, M.; Guan, B.-T.; Li, B.-J.; Zheng, Y.; Wu, Z.-H.; Shi, Z.-J. *c.*

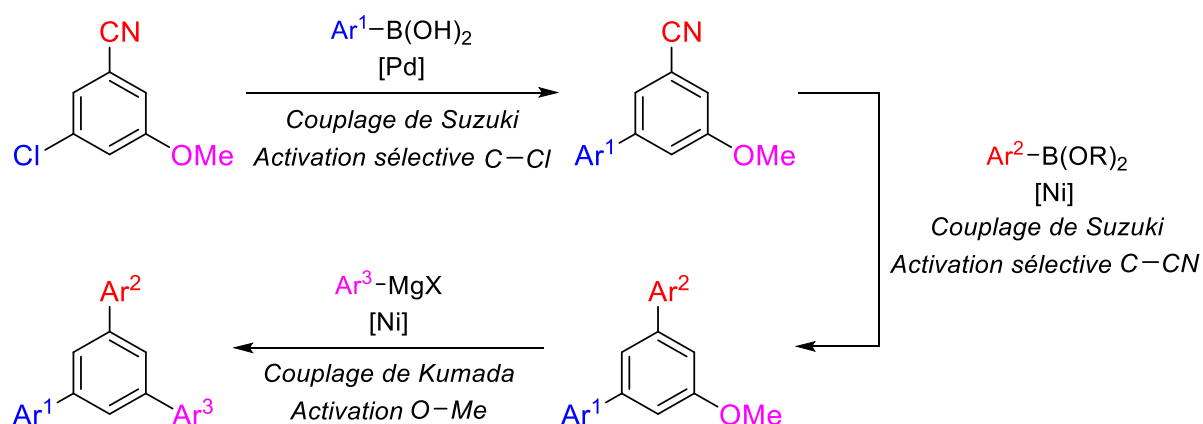


Schéma 69 Hétérocouplages séquentiels pour la préparation de benzène polysubstitué

Sans étude mécanistique à proprement parler, on peut penser, comme pour la méthode précédente, que l'espèce active est une espèce de Ni(0) générée à partir du pré-catalyseur de Ni(II) par transmétallation/élimination réductrice avec l'ester boronique. La formation du produit biaryle suit ensuite le mécanisme classique des réactions de couplage rédox-neutre : (i) addition oxydante du catalyseur dans la liaison C-CN, (ii) transmétallation avec l'ester boronique puis (iii) élimination réductrice pour former le biaryle et régénérer l'espèce de Ni(0) active.

En 2012, la formation de biaryles dissymétriques en couplage rédox-neutre métallo-catalysé à partir de dérivés benzonitriles a été étendue au couplage avec des organomanganeux aromatiques catalysée au Ni par le groupe de Wang (Schéma 70).<sup>251</sup>

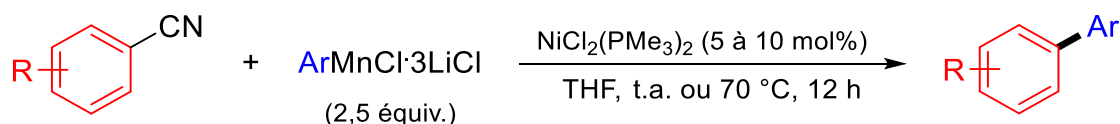


Schéma 70 Formation de biaryles dissymétriques par réaction de couplage entre des dérivés benzonitriles et des organomanganeux aromatiques catalysé au Ni

De façon similaire au couplage de type Kumada, le pré-catalyseur NiCl<sub>2</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> est le pré-catalyseur de choix pour la réaction. Le remplacement de celui-ci par des pré-catalyseurs portants d'autres ligands phosphines ou par un complexe équivalent de Pd ou de Co résulte en une diminution drastique du rendement. De façon intéressante, il a été observé que la méthode de préparation de l'organomanganeux aromatique avait une importance cruciale pour l'efficacité de la réaction. En effet, lorsque celui-ci est préparé avec Li<sub>2</sub>MnCl<sub>4</sub> par transmétallation des organomagnésiens au lieu des lithiens correspondants, le rendement

<sup>251</sup> Liu, N.; Wang, Z.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1641.

diminue. Les auteurs suggèrent un effet néfaste de la présence de cations Mg<sup>2+</sup> sur la réactivité. On peut également faire l'hypothèse de l'effet bénéfique de la présence de sels de Li, comme il a été observé pour le précédent couplage développé par Miller.<sup>248</sup> Dans les conditions optimales, cette méthode propose une bonne tolérance fonctionnelle et offre d'excellents rendements de couplage à partir de substrats nitriles portant des groupements électroattracteurs avec une charge catalytique de 5 mol%, ainsi que pour des dérivés benzonitriles portant des groupements électrodonneurs, à condition que la charge catalytique soit augmentée à 10 mol%. Enfin, le remplacement du solvant THF par un mélange de solvants THF : NMP (1 :1) et l'augmentation de la température d'exécution de la réaction à 70 °C permet d'obtenir d'excellents rendements à partir de nitriles hétéroaromatiques.

Il semble important de mentionner également le développement par le groupe de Kalyani du couplage de dérivés azoles (oxazoles et benzoxazoles) avec des nitriles aromatiques par activation C-CN catalysée au Ni (Schéma 71).<sup>252</sup>

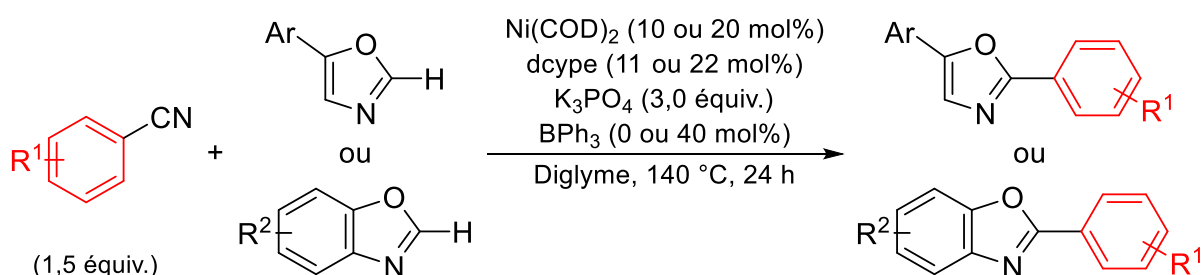


Schéma 71 Couplage de dérivés azoles avec des nitriles aromatiques par activation C-CN catalysée au Ni

Pour cette méthodologie, l'utilisation du catalyseur de Ni(0), Ni(COD)<sub>2</sub> associé au ligand d'cype et d'un excès de base semblent nécessaires pour obtenir une bonne réactivité. De façon intéressante, les auteurs ont montré que l'ajout de 40 mol% de l'acide de Lewis BPh<sub>3</sub> permet d'obtenir des rendements similaires à ceux obtenus en son absence, en diminuant la charge catalytique de moitié (10 mol% au lieu de 20 mol%). Le profil de suivi cinétique de la réaction en présence et en absence de BPh<sub>3</sub> ainsi que l'observation d'une chute drastique de rendement de la réaction en présence de KCN ont amené les auteurs à postuler le rôle de piège de cyanure de BPh<sub>3</sub>, permettant d'empêcher la désactivation du catalyseur par ces derniers. Il n'est cependant pas exclu que cet acide de Lewis joue également un rôle dans l'affaiblissement de la liaison C-CN, comme cela a pu être montré par le groupe de Nakao dans

<sup>252</sup> Hanson, M. G.; Olson, N. M.; Yi, Z.; Wilson, G.; Kalyani, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4271.

le cas de cyano-fonctionnalisation de substrats insaturés,<sup>253</sup> permettant ainsi d'abaisser l'énergie d'activation de l'addition oxydante. Bien que nécessitant des conditions de température élevée, la réaction tolère une bonne diversité électronique pour chacun des substrats et permet de fournir les produits d'hétérocouplage avec des rendements modérés à bons.

### 1.1.2. Formation de biaryles dissymétriques par réaction de couplage réducteur métallo-catalysé

Il n'existe à notre connaissance, qu'un seul exemple de couplage réducteur par activation d'un dérivé benzonitrile. En effet, en complément de leur méthode de silylation décyanative de composés benzonitriles,<sup>254</sup> le groupe de Chatani montre qu'il est possible d'effectuer le couplage réducteur intramolécule entre un dérivé chloré et un dérivé benzonitrile par activation C-CN catalysée au Rh et assistée par un agent silylé (Schéma 72).<sup>254</sup>

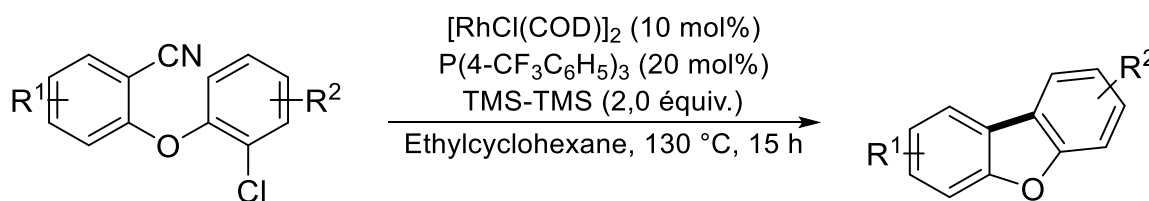


Schéma 72 Couplage réducteur intramolécule entre un dérivé chloré et un dérivé benzonitrile par activation C-CN catalysée au Rh et assistée par un agent silylé

Dans cette méthodologie, l'agent hexaméthylsilane est indispensable pour jouer le rôle, à la fois d'assistant à l'insertion du Rh dans la liaison C-CN (Schéma 66 B) et celui de réducteur. Par ailleurs, l'association de [RhCl(COD)]<sub>2</sub> avec le ligand P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> ainsi que l'augmentation de la charge catalytique de 5 à 10 mol% se sont avérés cruciaux pour limiter la formation du sous-produit de silylation décyanative. Dans ces conditions, divers dibenzofuranes et carbazoles substitués par des groupements tant électrodonneurs qu'électroaccepteurs ont pu être synthétisés avec des rendements modérés à bons. Par ailleurs, les auteurs ont également montré, qu'en modifiant légèrement les conditions réactionnelles, il était possible de synthétiser des dérivés fluorènes par couplage intramolécule à partir d'un nitrile benzylique (Schéma 73). Bien que cette méthode soit limitée au couplage intramolécule de ces deux substrats et nécessite des conditions de température et une charge catalytique élevées,

<sup>253</sup> (a) Nakao, Y.; Yada, A.; Ebata, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428; voir aussi : (b) N. M. Brunkan, D. M. Brestensky, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3627.

<sup>254</sup> Tobisu, M.; Kita, Y.; Ano, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15982.

l'avantage synthétique de pouvoir utiliser deux partenaires électrophiles, *ie* sans formation d'une espèce organométallique stœchiométrique, est indéniable.

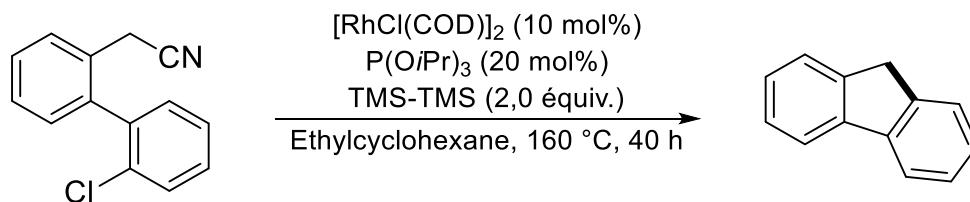


Schéma 73 Couplage réducteur intramoléculaire entre un dérivé chloré et un dérivé nitrile benzylique par activation C-CN catalysée au Rh et assistée par un agent silylé

Les méthodes décrites précédemment ont donc montré qu'il était possible de former des biaryles dissymétriques, plus ou moins efficacement, par activation C-CN de dérivés du benzonitriles catalysé au Ni ou au Rh. Cependant, la limitation de l'étendue de certaines méthodologies à des hétéroaromatiques activés particuliers<sup>252</sup> ou au couplage intramoléculaire,<sup>254</sup> ou alors la nécessité de préparer une espèce nucléophile organométallique stœchiométrique,<sup>248,250,251</sup> qui plus est, parfois peu tolérante de groupements fonctionnels, peuvent rendre ces méthodes peu générales, fastidieuses ou les rendre incompatibles avec des dérivations tardives de molécules. Par conséquent, la possibilité de développer une méthode de formation de biaryles dissymétriques intermoléculaire par activation C-CN en couplage réducteur métallo-catalysé semble attirante.

Dans la suite de ce chapitre, nous allons donc étudier la possibilité d'effectuer la réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt entre un dérivé du benzonitrile et un dérivé halogéné pour la formation de biaryles dissymétriques. Comme il a été rappelé en introduction bibliographique, l'un des défis majeurs des couplages réducteurs entre deux électrophiles est d'induire la sélectivité en faveur de l'hétérocouplage par rapport à l'homocouplage de l'un ou des deux électrophiles utilisés. L'un des aspects de ce projet était donc également d'étudier si l'utilisation d'un autre type d'électrophile, en l'occurrence un dérivé benzonitrile ici, pouvait avoir une influence sur la sélectivité des couplages réducteurs aryle-aryle catalysés au cobalt. Ce serait également le premier rapport de l'activation catalytique d'une liaison C-CN au cobalt.<sup>233</sup>



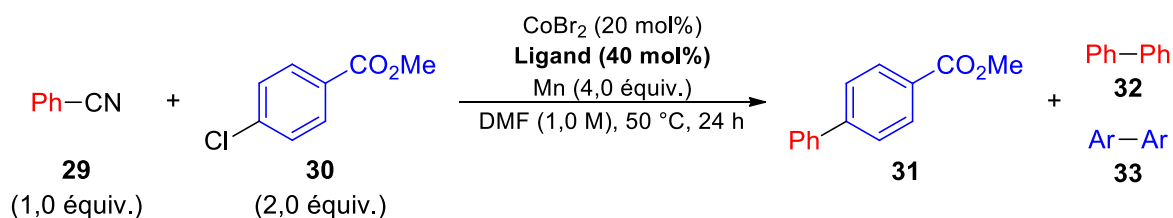
## 1.2. Etude méthodologique

Plusieurs paramètres de la réaction ont été évalués pour déterminer les conditions réactionnelles les plus performantes pour (i) parvenir à activer la liaison forte C–CN et (ii) induire un maximum de sélectivité en faveur de l'hétérocouplage. Cette étude a été menée en prenant comme réaction modèle la réaction entre le benzonitrile **29** et le 4-chlorobenzoate de méthyle **30** et en faisant varier différents paramètres un à un. Tous les rendements en hétérocouplage **31** présentés dans cette partie sont des rendements déterminés en GC en utilisant le *n*-pentadécane comme étalon interne.

### 1.2.1. Influence du complexe pré-catalyseur

Différents types de ligands ont été étudiés dont les résultats sont présentés Tableau 14.

Tableau 14 Influence du type de ligand sur la réaction



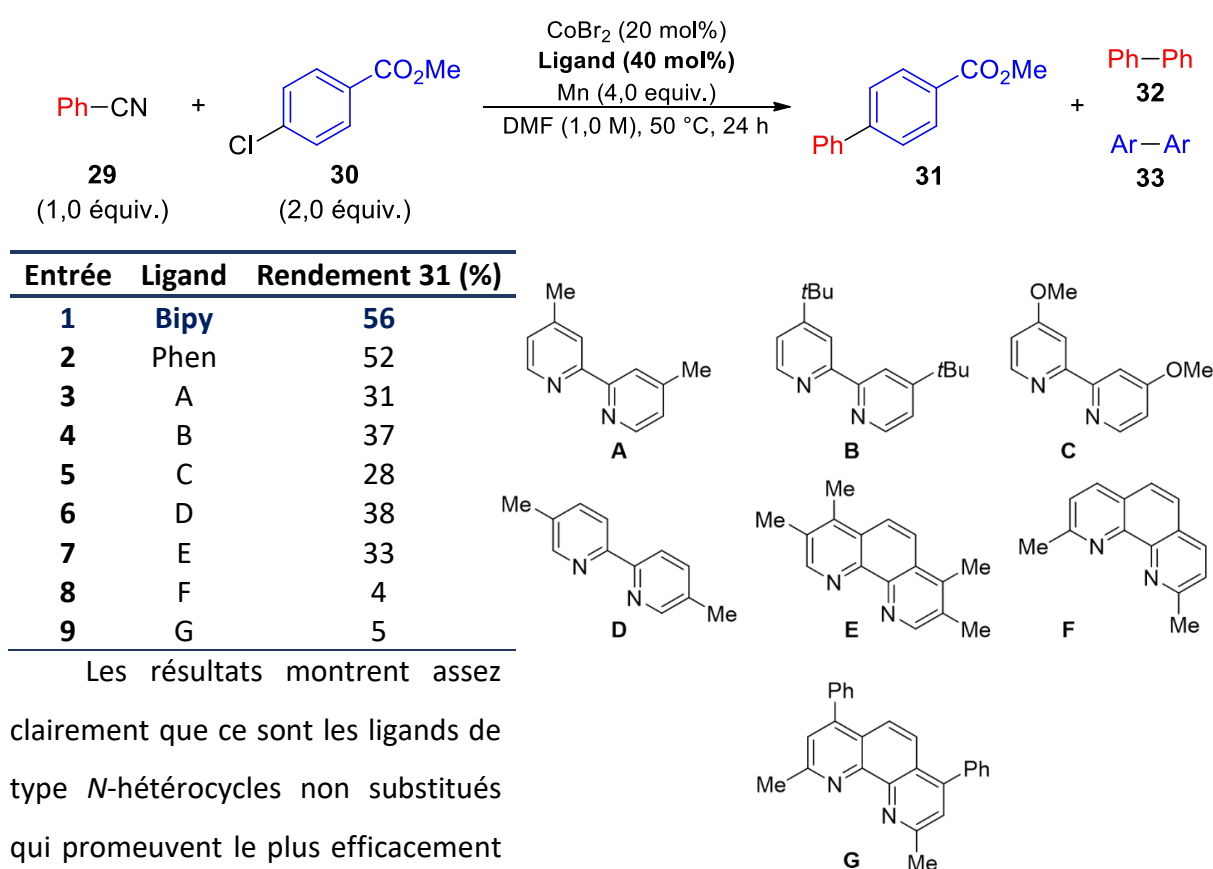
Entrée	Ligand	Rendement <b>31</b> (%)
<b>1</b>	/	0
<b>2</b>	PPh <sub>3</sub>	5
<b>3</b> <sup>[a]</sup>	dppe	3
<b>4</b> <sup>[a]</sup>	dcpp	0
<b>5</b>	TMEDA	0
<b>6</b>	<b>Bipy</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	Phen	52
<b>8</b> <sup>[b]</sup>	Terpyridine	0

[a] Utilisation du complexe pré-formé. [b] Utilisation de 20 mol% du ligand.

Tout d'abord, le bromure de cobalt seul en absence de ligand ne montre aucune réactivité tant par rapport à **29** que par rapport à **30** (Entrée 1). On peut supposer que le complexe non stabilisé par un ligand dismute avant même de pouvoir réagir avec un des deux électrophiles. Par ailleurs, l'utilisation de bromure de cobalt avec des ligands phosphines monodentes (Entrée 2) ou bidentes comportant des substituants aryles (Entrée 2) ou alkyles (Entrée 3), et quel que soit l'angle de morsure ne permet d'obtenir le produit d'hétérocouplage qu'à l'état de traces. La conversion du benzonitrile de départ est également quasiment nulle, ce qui montre que les complexes de cobalt réduits par le manganèse, avec ces ligands, ne semblent pas capables de s'insérer dans la liaison C–CN. La même observation

est faite avec le ligand TMEDA (Entrée 5). Il apparaît nettement que ce sont les ligands de type bidentes *N*-hétérocycles qui semblent les plus favorables pour réaliser la réaction puisque le produit de couplage **31** est obtenu avec un rendement de 56% et 52% avec les ligands 2,2'-bipyridine (Bipy) et 1,10-phénanthroline (Phen) respectivement (Entrée 6 et 7). En revanche, un ligand tridente de type terpyridine inhibe de nouveau complètement la réactivité (Entrée 8) tant pour le dérivé benzonitrile que pour le dérivé chloré.

Par la suite, une étude de l'influence de la variation des substituants sur les ligands Bipy et Phen a été effectuée et est présentée Tableau 15.

Tableau 15 Influence de la variation des substituants sur les ligands bidentes *N*-hétérocycles

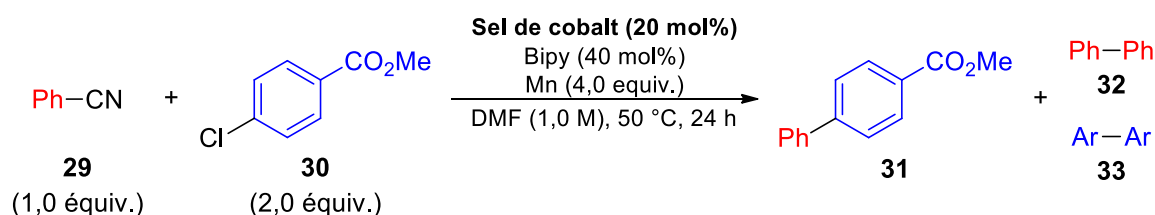
Les résultats montrent assez clairement que ce sont les ligands de type *N*-hétérocycles non substitués qui promeuvent le plus efficacement la formation du produit d'hétérocouplage.

En effet, il a été observé que la présence de groupements donneurs en position 4 et 4' de Bipy (**A** à **C**) diminuent le rendement en partie du au fait d'une réactivité accrue avec le dérivé chloré **30** aboutissant à sa consommation totale et à la formation préférentielle de produits de réduction et de dimérisation (**33**) de celui-ci (Entrées 3, 4 et 5). La conversion du benzonitrile **29** est à peu près similaire que lorsque la Bipy est utilisée comme ligand mais une

plus grande quantité de produit de réduction a été observée. Les complexes de cobalt avec les ligands **D** et **E** sont également responsables d'une diminution de rendement en hétérocouplage **31** (Entrées 6 et 7). Une plus faible conversion tant pour **29** que pour **30** a été observée. Enfin, l'utilisation de CoBr<sub>2</sub> en présence de néocuproïne **F** et bathocuproïne **G** ne permet de former le produit de couplage croisé **31** qu'en très faible quantité. En revanche, de façon intéressante, la réactivité envers **29** ne semble pas être inhibée mais semble conduire majoritairement à la formation de produit de réduction. Cela semble indiquer que l'encombrement stérique dû à la présence des groupements méthyles en position 2 et 9 de la Phen n'a pas l'air d'empêcher l'insertion dans la liaison C-CN mais est gênant pour la formation de **31**. De la même façon, la réactivité avec **30** (dérivé chloré) n'est pas empêchée et contrairement à **29**, le produit de dimérisation **33** est formé majoritairement. Cette observation pourrait potentiellement indiquer des mécanismes distincts d'activation de ces différents électrophiles. Le ligand Bipy présentant le meilleur rendement en produit d'hétérocouplage **31** et semblant montrer une sélectivité supérieure au ligand Phen en faveur de **31**, la suite de cette étude méthodologique a été réalisée avec le ligand Bipy.

Nous avons voulu, par la suite, vérifier si les sels de bromure de cobalt sont les plus adéquats pour réaliser la réaction. Les résultats présentés Tableau 16 semblent indiquer en effet que les halogénures de cobalt ont une meilleure réactivité que leurs analogues Co(OAc)<sub>2</sub> (Entrée 1) et Co(acac)<sub>2</sub> (Entrée 2) et un rendement légèrement supérieur pour CoBr<sub>2</sub> (Entrée 3) par rapport à CoCl<sub>2</sub> (Entrée 4).

Tableau 16 Influence du sel de cobalt



Entrée	Sel de cobalt	Rendement <b>31</b> (%)
<b>1</b>	Co(OAc) <sub>2</sub>	28
<b>2</b>	Co(acac) <sub>2</sub>	28
<b>3</b>	<b>CoBr<sub>2</sub></b>	<b>56</b>
<b>4</b>	CoCl <sub>2</sub>	53

De façon générale, les sels d'halogénures pré-catalyseurs sont les plus souvent utilisés pour réaliser des couplages réducteurs avec un réducteur métallique comme Zn, Mn ou Mg.<sup>18</sup> Bien que nous n'ayons pas de preuve directe à proprement parlé, par expérience, il a été

observé une apparition de la couleur bleue caractéristique du complexe réduit de cobalt en présence de Bipy bien plus lente avec  $Co(acac)_2$  et  $Co(OAc)_2$  qu'avec  $CoBr_2$ . Ceci peut être dû à une influence du potentiel d'oxydo-réduction de ce complexe avec des ligands bromures par rapport au complexe avec des ligands acétates ou acétylacétonates facilitant ainsi la réduction par le Mn. Ceci pourrait être vérifié aisément par voltammétrie cyclique. Par ailleurs, l'étape de réduction du complexe de cobalt est probablement hétérogène et se fait à la surface du Mn métal. La présence des ligands halogénures pourrait également peut-être aider au transfert mono-électronique du Mn métal au complexe de cobalt, soit en favorisant la géométrie du transfert direct, soit en facilitant celui-ci par transfert à l'aide d'un pont halogène (Figure 8).<sup>255</sup> Ce ne sont que des hypothèses et il faudrait réaliser des expériences approfondies pour (i) s'assurer du mode de transfert en sphère interne ou externe et (ii) vérifier les hypothèses précédentes.

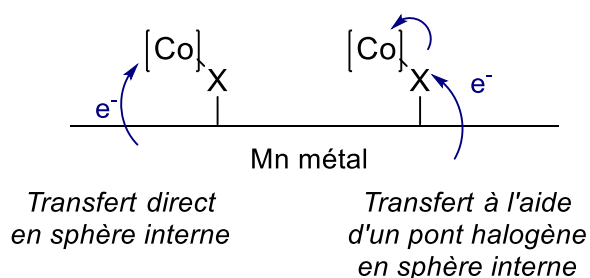
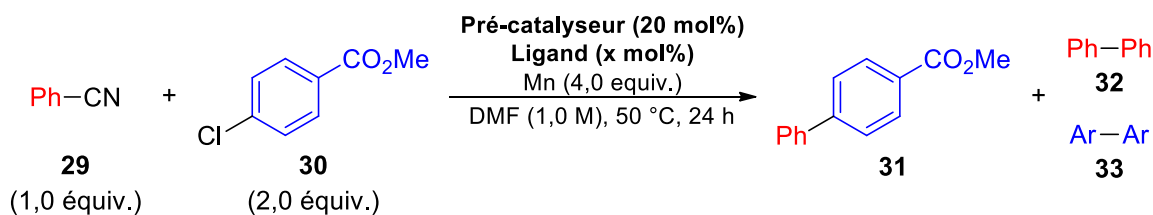


Figure 8 Représentation schématique de modes de transfert envisageables pour la réduction de complexes de cobalt avec des ligands halogénures par le Mn métal (sphère interne)

De façon intéressante, il a été observé que le nombre de Bipy était important, la réaction aboutissant à un meilleur rendement et une conversion supérieure des deux partenaires de couplage avec deux équivalents de Bipy par rapport au cobalt plutôt qu'un équivalent (Tableau 17 Entrées 1 et 2).

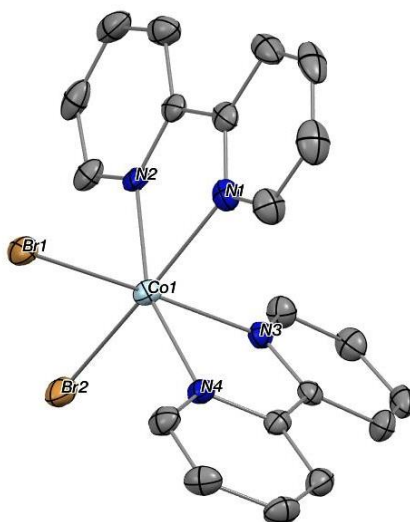
<sup>255</sup> (a) King, M. E.; Kent, I. A.; Personick, M. L. *Nanoscale* **2019**, *11*, 15612; (b) Andryushechkin, B. V.; Pavlova, T. V.; Eltsov, K. N. *Surf. Sci. Rep.* **2018**, *73*, 83.

Tableau 17 Influence de la quantité de ligand et complexe pré-formé



Entrée	Pré-catalyseur	Ligand	x (mol%)	Rendement 31 (%)
1	CoBr <sub>2</sub>	Bipy	20	45
2	CoBr <sub>2</sub>	Bipy	40	56
3	<b>CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub></b>	/	/	<b>62</b>

Enfin, l'utilisation du complexe CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> pré-formé dont la structure est représentée Figure 9, a permis d'augmenter légèrement le rendement et a surtout rendu les résultats plus reproductibles (Tableau 17 Entrée 3).

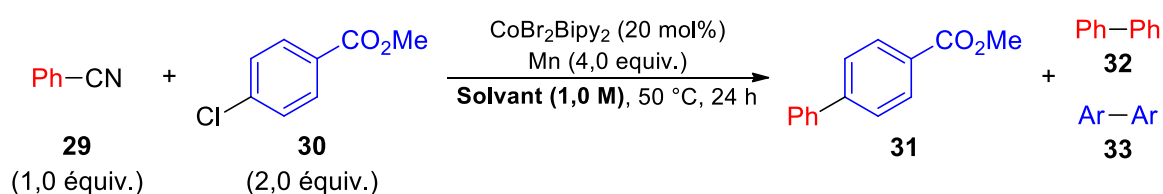
Figure 9 ORTEP de CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>. Les atomes d'hydrogène portés par les carbones sont omis pour plus de clarté.

### 1.2.2. Influence du solvant et de la concentration

La nature du solvant et la concentration de la réaction se sont également avérés cruciaux pour le succès de cette réaction. Les résultats présentés Tableau 18 montrent de façon assez claire que les solvants apolaires aprotiques ne sont pas adéquats pour cette transformation (Entrées 1, 2 et 3). Plusieurs hypothèses ou combinaison de ces hypothèses pourraient expliquer l'absence de réactivité dans notre cas. Tout d'abord, le pré-catalyseur CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> ainsi que le complexe réduit sont très peu solubles dans ce type de solvant, ce qui, dans le premier cas pourrait rendre l'étape de réduction du pré-catalyseur par le Mn lente et difficile, et dans le deuxième cas, ne favorise pas particulièrement l'équilibre de la réaction d'oxydoréduction vers une espèce solubilisée. Deuxièmement, le potentiel d'oxydoréduction

de CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> dans ce type de solvant est peut-être également trop bas pour que celui-ci puisse être réduit par le Mn métal. Pour s'en assurer, une étude électrochimique du complexe dans ces solvants aurait pu être envisagée. Enfin, la capacité conductrice de ces solvants étant faible, cela pourrait aussi considérablement diminuer la cinétique de transfert électronique entre le réducteur métallique hétérogène et le complexe CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>.

Tableau 18 Influence de la nature du solvant



Entrée	Solvant	Rendement 31 (%)
1	THF	0
2	Toluène	0
3	1,4-dioxane	0
4	EtOH	0
5	MeOH	0
6	Acétone	0
7	Benzonitrile	0
8	MeCN	14
9	DMPU	13
10	DMSO	14
11	DMA	38
12	NMP	30
13	<b>DMF</b>	<b>62</b>
14	DMF/Pyridine (10 : 1)	55
15	DMF/Pyridine (5 : 1)	45
16	DMF/Pyridine (1 : 1)	41

Les solvants de type polaires protiques ne permettent également pas d'obtenir le produit d'hétérocouplage **31** escompté (Entrées 4 et 5). Dans l'EtOH, aucune réactivité tant pour le dérivé benzonitrile **29** que pour le dérivé chloré **30** n'a été observé, signe que soit le catalyseur actif n'a pas pu être formé soit que le complexe réduit est dégradé dans ce solvant. En revanche, dans le MeOH, si aucune réactivité envers **30** n'est non plus observée, le benzonitrile **29** est lui converti à 75%, sans pour autant aucune trace d'un produit en GC ou GC-MS. L'expérience a alors été réalisée dans les mêmes conditions mais cette fois-ci avec comme substrat le 2-cyanonaphtalène, pour pouvoir observer les produits plus volatils en GC et GC-MS. De la même manière, la majorité du substrat de départ a été consommée et

transformé très majoritairement en 2-aminométhylnaphtalène (Schéma 74). Il pourrait d'ailleurs être intéressant de développer davantage cette réactivité.<sup>256</sup>

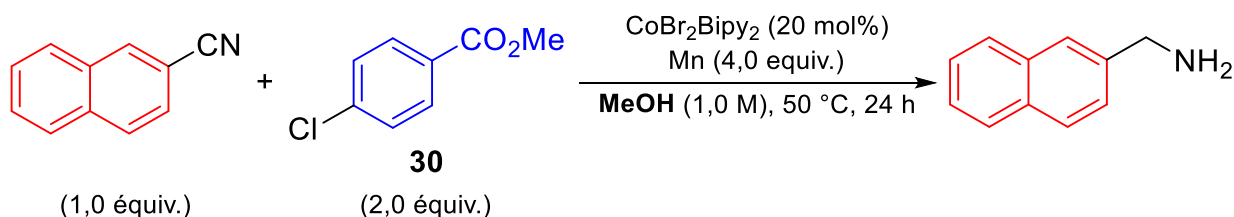


Schéma 74 Réaction dans le MeOH avec 2-cyanonaphtalène

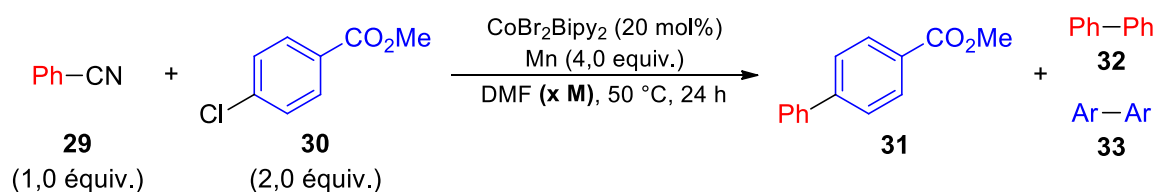
Parmi les solvants polaires aprotiques testés (Entrées 6 à 16), l'acétone tout comme le benzonitrile inhibent complètement la réactivité envers les deux partenaires de couplage puisqu'aucune conversion n'a été observée. La réactivité est quelque peu retrouvée dans MeCN (Entrée 8) mais la conversion du benzonitrile reste faible (~30%), tout comme dans le DMPU (Entrée 9) ou le DMSO (Entrée 10). Il apparaît alors assez clairement que ce sont les solvants de type amide qui offrent les meilleurs rendements en produit d'hétérocouplage **31** avec une meilleure réactivité envers **29** et une meilleure sélectivité dans le DMF (Entrée 13) que dans le DMA (Entrée 11) ou la NMP (Entrée 12). Pour autant, même dans le DMF, une quantité non négligeable de benzonitrile **29** ne réagit pas (~20%). Il a été montré dans de précédents travaux du laboratoire que la présence de pyridine comme co-solvant pouvait stabiliser l'espèce de cobalt à bas degré d'oxydation et était parfois primordiale pour la réactivité.<sup>224,257</sup> Or dans notre cas, la présence de pyridine est nuisible, en particulier à la sélectivité de la réaction. En effet, il peut être observé qu'une augmentation de la quantité de pyridine (Entrées 14 vs. 15 vs. 16) réduit de façon assez significative le rendement de la réaction et favorise la formation de **33** et de produit d'hydrodécyanation.

Ayant déterminé le DMF comme solvant optimal tant en termes de réactivité qu'en terme de sélectivité, nous avons par la suite étudié l'influence de la concentration de ce solvant sur la réaction (Tableau 19).

<sup>256</sup> (a) Liu, W.; Sahoo, B.; Junge, K.; Beller, M. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1858; (b) Sharma, D. M.; Punji, B. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 690; (c) Garduño, J. A.; García, J. J. *ACS Catal.* **2020**, 8012.

<sup>257</sup> (a) Amatore, M.; Gosmini, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2089; (b) Qian, X.; Auffrant, A.; Felouat, A.; Gosmini, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10402.

Tableau 19 Influence de la concentration



Entrée	Concentration (mol.L <sup>-1</sup> )	Rendement 31 (%)
1	0,5	47
2 <sup>[a]</sup>	0,5	57
3	<b>1,0</b>	<b>62</b>
4	1,5	42
5	2,0	35

[a] 48 h de réaction.

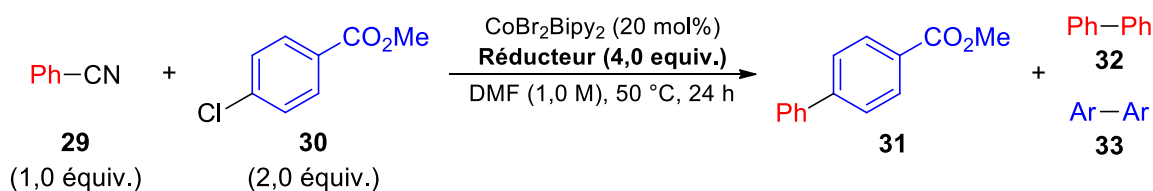
La concentration de la réaction a un impact non négligeable sur la réactivité. En effet, abaisser la concentration à 0,5 mol.L<sup>-1</sup> (par rapport à **29**) (Entrée 1) résulte en une diminution du rendement de 15% et une moins bonne conversion des deux substrats. La réduction étant hétérogène, plus les interactions entre le Mn et les complexes de cobalt en solution sont facilitées et plus efficaces seront les étapes de réduction. Une des hypothèses est donc que les étapes de réduction permettant la formation initiale de l'espèce de cobalt réduite catalyseur et sa régénération à chaque cycle sont ralenties par effet de dilution, diminuant par conséquent la cinétique de la réaction. De la même façon, on peut penser qu'à plus faible concentration, les interactions entre le catalyseur réduit et les substrats sont également moins favorisées, rendant la réaction également plus lente. Le meilleur rendement obtenu au bout de 48 h de réaction à 0,5 mol.L<sup>-1</sup> semble appuyer ces hypothèses (Entrée 2) et indiquer que le catalyseur ne se dégrade pas particulièrement au cours de la réaction. Par ailleurs, augmenter la concentration à 1,5 ou 2,0 mol.L<sup>-1</sup> entraîne également une diminution du rendement de 20 et 27% respectivement (Entrées 4 et 5). En effet, à plus forte concentration, la solution est de moins en moins homogène, ce qui nuit à la réactivité ainsi qu'à la reproductibilité des résultats. Le meilleur compromis entre efficacité et bonne solubilisation des réactifs semble donc être atteinte à une concentration de 1,0 mol.L<sup>-1</sup>, concentration à laquelle nous allons travailler par la suite.



## 1.2.3. Influence du réducteur

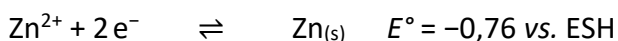
Il nous a ensuite semblé important d'étudier l'influence du réducteur sur la réaction.

Tableau 20 Influence du réducteur



Entrée	Réducteur	Rendement 31 (%)
1	Mn	62
2	Zn	14
3	Al	0
4	NH <sub>3</sub> •BH <sub>3</sub>	0

Le remplacement du Mn par le Zn conduit à une forte diminution du rendement (Entrée 2). Les potentiels standards<sup>258</sup> par rapport à l'électrode standard à hydrogène des couples Mn(II)/Mn(0) et Zn(II)/Zn(0) sont les suivants :



Bien que ceux-ci soient des potentiels modèles et puissent varier en fonction des conditions (solvant, température...), cela nous indique tout de même que le Mn est bien plus réducteur que le Zn. Ainsi, la réduction plus lente du pré-catalyseur ou la réduction de celui-ci en une espèce de cobalt à un degré d'oxydation plus élevé que celui atteint par réduction au Mn pourraient potentiellement expliquer la chute de rendement observée et la faible réactivité envers le benzonitrile **29** lorsque le Zn est utilisé comme réducteur. Au contraire, Al<sup>3+</sup> + 3 e<sup>-</sup> ⇌ Al<sub>(s)</sub> E° = -1,67 vs. ESH est plus réducteur que Mn. Cependant, l'aluminium métallique est très facilement passivé, *ie* recouvert d'une couche d'alumine Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> qu'il est très difficile d'éliminer par des méthodes chimiques classiques telles que l'addition de TFA ou de TMSCl ou des méthodes mécaniques (décapage, broyage, ultrasons...), ce qui le rend peu commode à utiliser et pourrait expliquer l'absence de réactivité dans notre cas (Entrée 3). Enfin, l'utilisation d'un réducteur donneur d'hydrure tel que NH<sub>3</sub>•BH<sub>3</sub> a prouvé être inefficace pour former le produit d'hétérocouplage **31** (Entrée 4). En revanche, dans ce cas,

<sup>258</sup> Ces potentiels standards sont ceux de ces couples dans l'eau. Ils ne sont donnés ici qu'à titre indicatifs et non représentatifs des potentiels standards de ces couples dans le DMF.

une majeure partie de **30** est converti en benzoate de méthyle, produit de déchloration, et tout le benzonitrile **29** a également été consommé sans trace de produit sur les chromatogrammes. En effet, celui-ci a potentiellement été transformé en benzène, produit de décyanation ou en benzylamine, produit d'hydrogénation, non visibles en GC et GC-MS. Pour le vérifier, nous avons réalisé la réaction dans les mêmes conditions, mais sans partenaire chloré et avec le 2-cyanonaphtalène, dont les sous-produits précédemment mentionnés correspondants sont observables en GC et GC-MS (Schéma 75). Comme attendu, le 2-cyanonaphtalène a été totalement converti, majoritairement en naphtalène, ainsi qu'en 2-aminométhylaphtalène dans un ratio d'environ 3 :1 en GC.

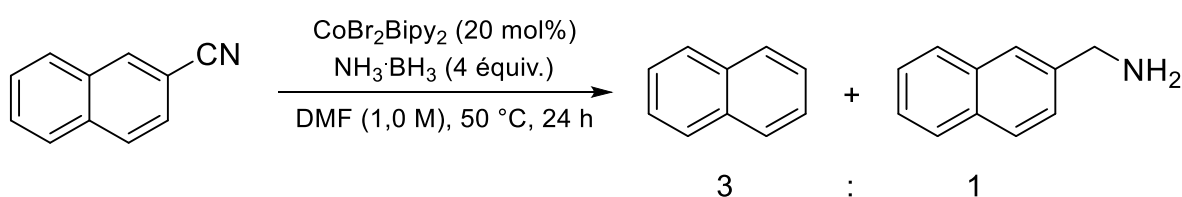
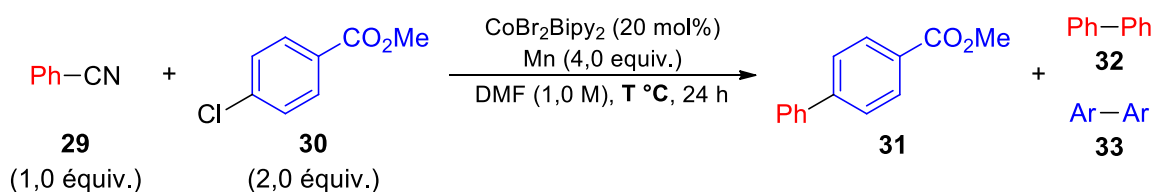


Schéma 75 Réaction avec le 2-cyanonaphtalène et  $\text{NH}_3\cdot\text{BH}_3$  comme réducteur

#### 1.2.4. Influence de la température

Puisqu'environ 20% de benzonitrile **29** ne réagit pas, même dans les conditions optimales jusqu'à maintenant, nous avons étudié l'influence de la température sur la réaction (Tableau 21). Il est à noter que certaines des méthodes impliquant l'activation de dérivés benzonitriles pour former des biaryles dissymétriques présentées en introduction de ce chapitre nécessitent souvent de hautes températures, probablement pour parvenir à augmenter la cinétique d'insertion du catalyseur dans la liaison  $Csp^2-CN$  ( $> 100$  °C).<sup>250, 252, 254</sup> Nous avons donc voulu étudier l'influence de la température sur la réactivité pour notre transformation.

Tableau 21 Influence de la température



Entrée	T (°C)	Rendement <b>31</b> (%)
<b>1</b>	<b>50</b>	<b>62</b>
<b>2</b>	60	37
<b>3</b>	80	35
<b>4</b>	40	48
<b>5</b>	t.a.	13
<b>6</b> <sup>[a]</sup>	t.a.	49

[a] Réaction pendant 4 jours.

Contrairement à ce qui a pu être observé pour les méthodologies mentionnées plus haut, l'augmentation de la température, même de 10 °C seulement entraîne une diminution sensible du rendement et de la conversion du benzonitrile **29**, tandis que le partenaire chloré **30** dimérise davantage (Entrées 2 et 3). Dans notre cas, une augmentation de la température semble engendrer une diminution de la sélectivité au profit de la formation du produit d'homocouplage de **33** et potentiellement une désactivation du catalyseur par rapport au benzonitrile. Par ailleurs, une diminution de la température, même de 10 °C, résulte également en une diminution du rendement et de la conversion des réactifs, cette fois non pas par manque de sélectivité, mais à cause d'une cinétique plus lente de réaction (Entrées 4 et 5). En effet, lorsque la réaction à température ambiante est laissée tourner pendant 4 jours, on observe une augmentation du rendement se rapprochant de celui observé à 50 °C pendant 24 h (Entrée 6).

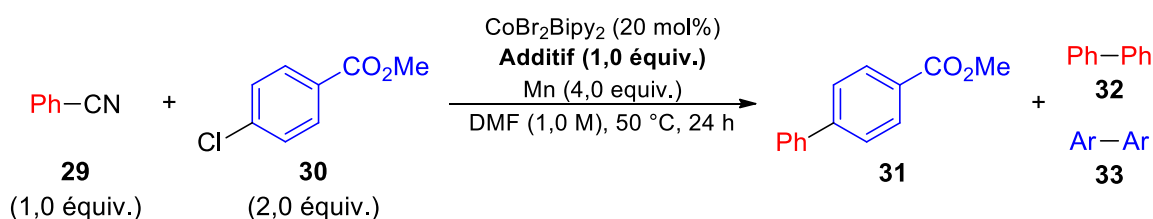
Malgré tous les essais d'optimisation présentés ci-dessus, ainsi que de nombreuses variations de procédure (addition goutte à goutte de **30** solubilisé dans le DMF, activation de Mn seul ou en présence du pré-catalyseur, différents ordres d'addition des réactifs...), le meilleur rendement ayant pu être obtenu jusqu'à maintenant est de 62% et une quantité importante de benzonitrile **29** (~20%) ne réagit pas dans ces conditions. Deux hypothèses ont alors été envisagées : (i) le ligand CN<sup>-</sup> présent sur le catalyseur empoisonne ce dernier qui ne peut alors plus réagir ou (ii) la liaison C-CN est trop forte pour pouvoir être activée rapidement, ce qui entraînerait des réactions secondaires (notamment la formation de **33**, du produit de réduction et/ou la désactivation du catalyseur) et expliquerait le benzonitrile

restant et le rendement modéré. Dans les deux cas, nous avons envisagé que l'ajout d'un additif pourrait avoir une influence positive sur la réactivité.

### 1.2.5. Influence de l'utilisation d'additifs

Dans le cas de l'hypothèse (i), nous avons pensé utiliser un sel comme additif, dont le contre-ion pourrait avoir une meilleure affinité avec CN<sup>-</sup> que le cobalt et ainsi libérer le catalyseur de ce ligand potentiellement empoisonnant (Tableau 22).

Tableau 22 Influence de l'utilisation d'un sel comme additif



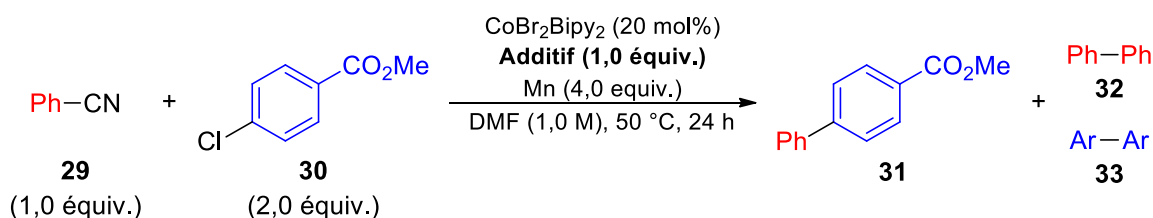
Entrée	Additif	Rendement 31 (%)
1	/	62
2	NaI	35
3	LiCl	40
4	NBu <sub>4</sub> Cl	29
5	NBu <sub>4</sub> Br	45
6	NBu <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>	16
7	MgCl <sub>2</sub>	24
8	ZnCl <sub>2</sub>	44
9	ZnBr <sub>2</sub>	42
10	ZnI <sub>2</sub>	24
11	Zn(OAc) <sub>2</sub>	9
12	Zn(acac) <sub>2</sub>	0
13	CuCl	42
14	CuI	33
15	CuCl <sub>2</sub>	28
16	CuBr <sub>2</sub>	42
17	Cu(OAc) <sub>2</sub>	28
18	Cu(acac) <sub>2</sub>	43
19	FeCl <sub>2</sub>	18
20	FeBr <sub>2</sub>	18
21	Fe(acac) <sub>2</sub>	22
22	FeCl <sub>3</sub>	21
23	Fe(acac) <sub>3</sub>	39
24	AlCl <sub>3</sub>	35

Nous avons commencé notre étude avec des sels organiques qui sont assez classiquement utilisés lors de réactions de couplage catalysées par des métaux de transition (Entrées 2 à 6). Dans notre cas cependant, l'ajout de ces sels n'a apporté aucune amélioration de la réactivité

et certains se sont même avérés très nuisibles pour celle-ci. Nous nous sommes alors tournés vers tout un échantillonnage de sels métalliques à base de Mg (Entrée 7), Zn (Entrées 8 à 12), Cu (Entrées 13 à 18), Fe (Entrées 19 à 23) ou Al (Entrée 24) dans l'espoir qu'un de ces cations ait une meilleure affinité pour CN<sup>-</sup> et puisse libérer le catalyseur dans le cas où la première hypothèse serait exacte. Dans tous les cas, le rendement obtenu avec l'un de ces sels comme additif est moins bon. En particulier, l'addition de FeBr<sub>2</sub> (Entrée 20) qui avait déjà démontré une action bénéfique pour des couplages réducteurs (réduction chimique ou électrochimique) catalysés au cobalt<sup>259</sup> s'est révélée néfaste dans notre cas.

En plus de la meilleure affinité qu'aurait pu avoir ces sels pour libérer le catalyseur du ligand CN<sup>-</sup>, la plupart de ces sels métalliques sont aussi des acides de Lewis. Il a donc été envisagé que ces additifs, par effet inductif attracteur, auraient également pu participer à l'affaiblissement de la liaison C-CN, ce qui n'a malheureusement pas été le cas. Autres que des sels métalliques, pour parvenir à affaiblir la liaison C-CN, nous avons envisagé l'utilisation de divers types d'acides de Lewis qui s'étaient montrés efficaces lors de précédentes réactions d'hétérocouplage employant des dérivés benzonitriles, dont les résultats sont présentés Tableau 23.

Tableau 23 Influence de l'utilisation d'additifs



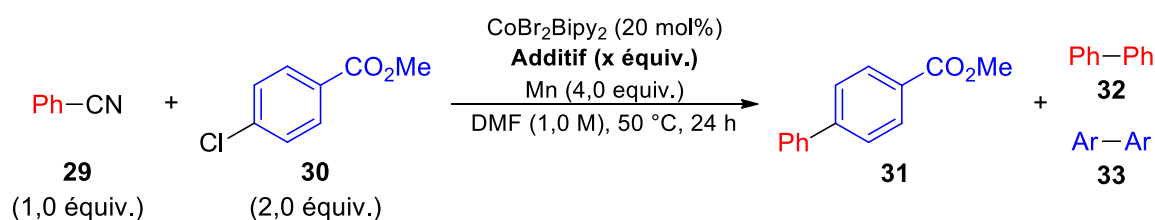
Entrée	Additif	Rendement 31 (%)
1	/	62
2	BPh <sub>3</sub>	44
3	Tris(pentafluorophényl)borane	56
4	<b>Hexaméthylidisilane</b>	<b>69</b>

L'emploi de BPh<sub>3</sub> qui a pu montrer son efficacité dans le couplage catalysé au nickel d'azoles avec des dérivés benzonitriles,<sup>252, 253</sup> n'a eu aucun effet pour notre réactivité (Entrées 2). Le tris(pentafluorophényl)borane, davantage électroattracteur grâce aux effets inductifs attracteurs des fluors présents sur les cycles aromatiques, montre une meilleure réactivité

<sup>259</sup> (a) Gomes, P.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1043; (b) Gomes, P.; Fillon, H.; Gosmini, C.; Labbé, E.; Périchon, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8417.

que BPh<sub>3</sub> mais ne permet toujours pas d'augmenter le rendement ni la conversion en benzonitrile **29** (Entrée 3). L'héxaméthylidisilane<sup>238a</sup> s'est révélé performant en catalyse au rhodium et assiste ce dernier pour effectuer l'arylation intramoléculaire de dérivés benzonitriles avec des chlorures d'aryles, comme présenté en introduction.<sup>254</sup> Dans notre cas, cet additif présente une faible amélioration du rendement (Entrée 4), mais la conversion de **29** reste toujours incomplète. Puisque les additifs utilisés pour réaliser des réactions de couplage se sont avérés peu efficaces pour notre réaction, nous nous sommes tournés vers des acides de Lewis qui ont pu être utilisés pour effectuer la cyano-fonctionnalisation ou la carbocyanation d'alcynes et d'alcènes, et en particulier les acides de Lewis à base d'aluminium. En effet, Nakao, Hiyama *et al.* en 2007, montre le formidable impact de l'ajout d'un acide de Lewis<sup>260, 261</sup> à base d'aluminium pour réaliser l'arylcyanation d'alcynes.<sup>253</sup> Nous avons donc vérifié si ce type d'acide de Lewis était performant dans notre cas (Tableau 24).

Tableau 24 Influence de l'ajout d'acide de Lewis à base d'aluminium comme additif



Entrée	Additif	x (équiv.)	Rendement <b>31</b> (%)
<b>1</b>	/	/	62
<b>2</b>	AlMe <sub>3</sub> (2 M toluène)	1,0	80
<b>3</b>	<b>AlMe<sub>3</sub> (2 M toluène)</b>	<b>0,5</b>	<b>81</b>
<b>4</b>	AlMe <sub>3</sub> (2 M toluène)	0,2	70
<b>5</b>	AlMe <sub>2</sub> Cl (1 M hexanes)	0,5	63
<b>6</b>	AlEt <sub>3</sub> (1 M hexanes)	0,5	40
<b>7</b> <sup>[a]</sup>	Toluène	/	37

[a] Ajout de 0,25 mL de toluène.

En effet, l'addition d'un équivalent de AlMe<sub>3</sub> permet d'augmenter drastiquement le rendement de la réaction de 62 à 80% et permet d'atteindre une conversion totale du benzonitrile **29** (Entrée 2). L'addition de moitié moins d'AlMe<sub>3</sub> montre la même efficacité (Entrée 3) alors qu'abaisser la quantité de celui-ci à 0,2 équivalent résulte en une diminution sensible du rendement à 70% (Entrée 4). Il semblerait qu'AlMe<sub>3</sub> soit l'acide de Lewis le plus

<sup>260</sup> Pour une revue voir : Becica, J.; Dobereiner, G. E. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2055.

<sup>261</sup> Pour l'étude du rôle d'un acide de Lewis sur l'élimination réductrice avec un complexe de Pd : Huang, J.; Haar, C. M.; Nolan, S. P.; Marcone, J. E.; Moloy, K. G. *Organometallics* **1999**, *18*, 297.

adéquate pour exacerber la réactivité du benzonitrile puisque remplacer ce dernier par  $AlMe_2Cl$  (Entrée 5) ou  $AlEt_3$  (Entrée 6) ne permet pas d'atteindre d'aussi bons rendements. Cependant, ceci peut également tout à fait être indépendant de la nature de l'acide de Lewis et plutôt dépendre du conditionnement de celui-ci. En effet,  $AlMe_2Cl$  et  $AlEt_3$  sont conditionnés à 1,0 M dans un solvant hydrocarbure tandis que  $AlMe_3$  lui est à 2,0 M dans le toluène. Bien que la concentration soit un paramètre important de la réaction, ce n'est pas le facteur en cause ici si l'on compare les Entrées 3, 5 et 6. En revanche, alors que le DMF et le toluène sont miscibles, le DMF et les solvants hydrocarbures sont non miscibles, ce qui pourrait potentiellement expliquer le plus faible impact de ces acides de Lewis sur la réactivité de **29**. Enfin, c'est bien  $AlMe_3$  qui joue un rôle pour faciliter l'activation de la liaison C-CN puisque l'ajout de la même quantité de toluène seul fait rechuter le rendement à 37% (Entrée 7).

Un suivi cinétique de la réaction en absence et en présence de  $AlMe_3$  a été réalisée pour essayer de comprendre l'impact de celui-ci sur la réaction.<sup>262</sup> Il apparaît clairement sur la Figure 10 que l'addition de  $AlMe_3$  permet d'augmenter drastiquement la conversion en benzonitrile, et ce, dès le début de la réaction. En effet, au bout d'1 h de réaction, environ 27% de benzonitrile a été consommé en présence de  $AlMe_3$  tandis qu'en son absence, le benzonitrile n'a quasiment pas réagi (environ 3% de conversion). Ainsi, en fin de réaction, près de 30% de plus de benzonitrile ont été consommé en présence de  $AlMe_3$  par rapport à la réaction sans  $AlMe_3$ .

---

<sup>262</sup> Dans les deux cas, les valeurs de rendement et de conversion en fin de réaction sont sous-estimées car beaucoup de prélèvements ont été effectués, notamment en début de réaction, mais ce suivi cinétique montre une tendance claire de l'impact de  $AlMe_3$  sur la réactivité.

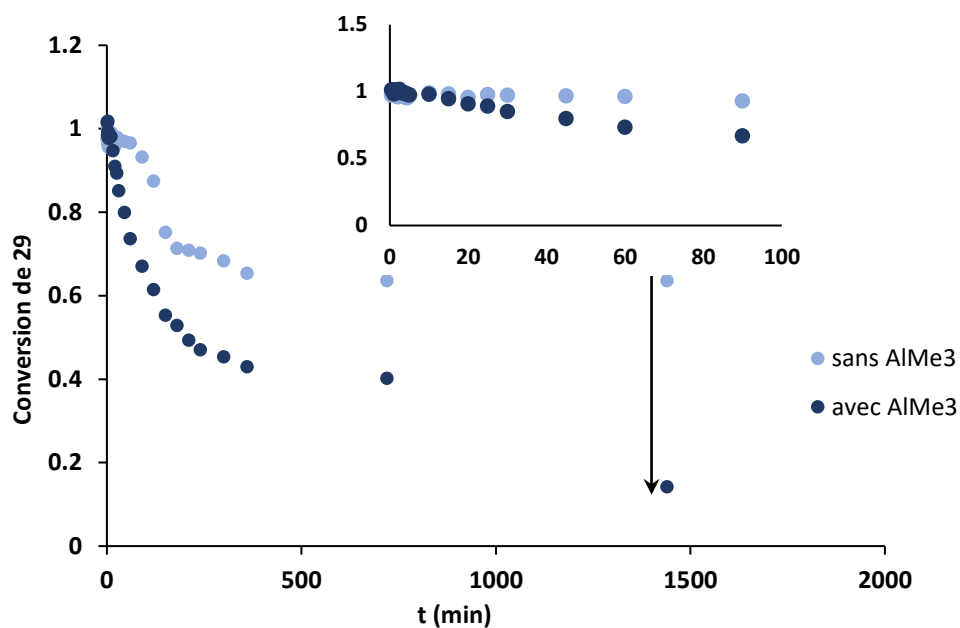


Figure 10 Suivi cinétique de la réaction en absence et en présence de  $AlMe_3$  et son impact sur la conversion en benzonitrile en fonction du temps et agrandissement de la région entre 0 et 90 min

Ce résultat est corroboré par le suivi cinétique de formation du produit d'hétérocouplage **31** présenté Figure 11. En effet, au bout d'1 h de réaction, seul 1% de **31** a été formé en absence de  $AlMe_3$  alors qu'environ 16% a été synthétisé en présence de  $AlMe_3$ , permettant ainsi une augmentation de rendement en fin de réaction de 25% grâce à la présence de  $AlMe_3$ . Par conséquent, on peut en déduire qu'en présence de  $AlMe_3$ , la cinétique de formation de **31** est bien plus rapide qu'en son absence et que ce dernier a par conséquent bien l'air de jouer un rôle dans l'affaiblissement de la liaison C-CN.

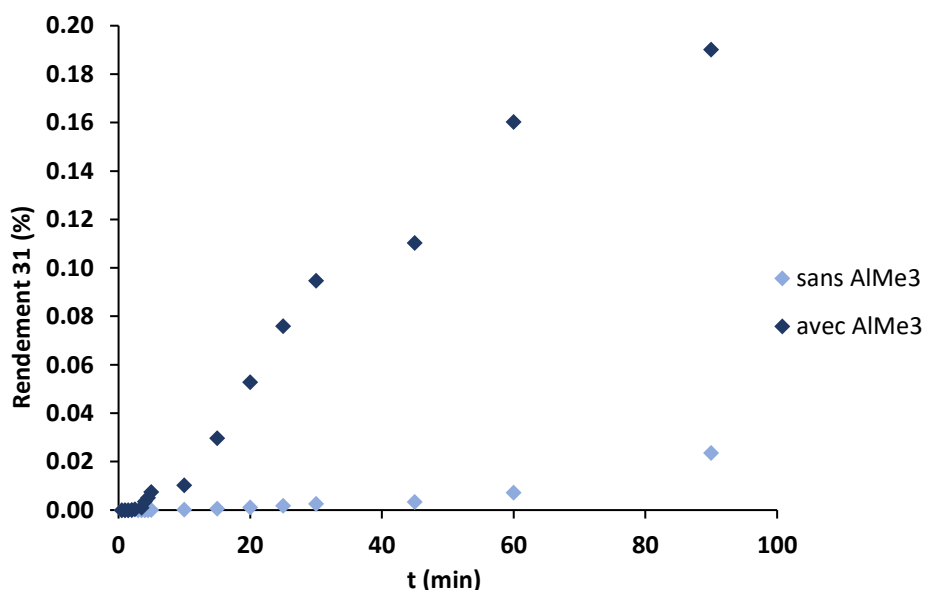


Figure 11 Suivi cinétique de la réaction en absence et en présence de  $AlMe_3$  et son impact sur le rendement en produit d'hétérocouplage en fonction du temps entre 0 et 90 min



En revanche, il est important de noter que l'ajout de AlMe<sub>3</sub>, et par conséquent l'activation de la liaison C-CN, induit une augmentation de la formation de **32** d'environ 6% par rapport à la réaction sans AlMe<sub>3</sub> (Figure 12). Une augmentation de 6% de la formation de **32** correspond à une consommation de 12% de **29** qui n'est alors pas converti en **31**. Ceci explique que malgré une augmentation de la conversion en **29** d'environ 30%, le rendement n'est lui augmenté que d'à peu près 20%.

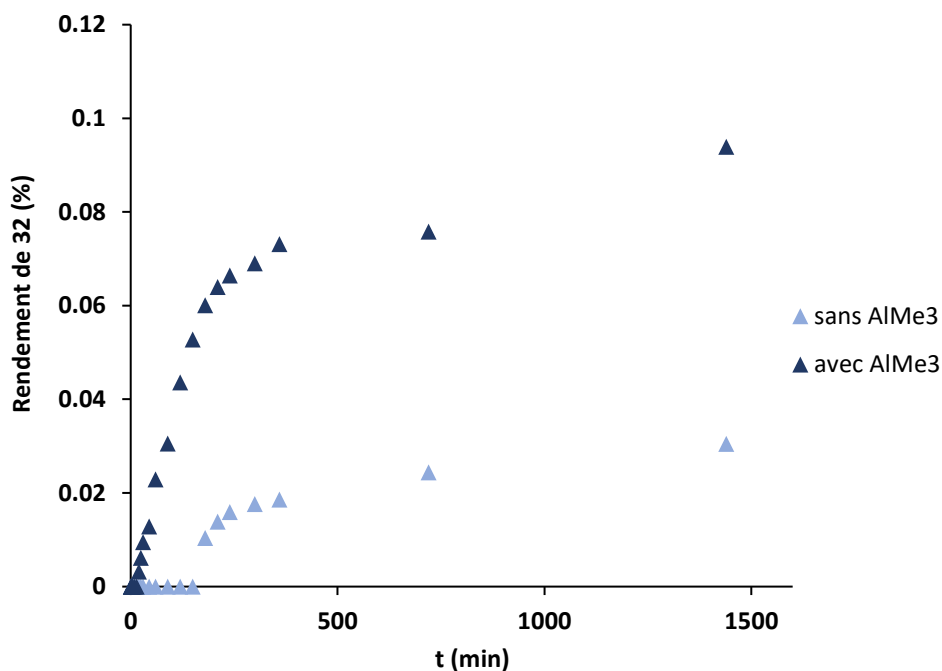
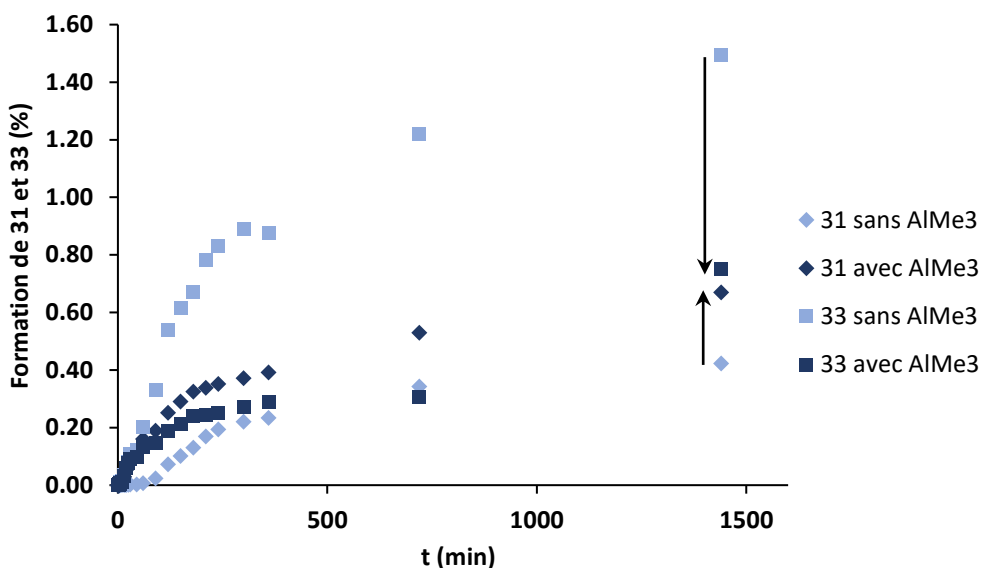


Figure 12 Suivi cinétique de la réaction en absence et en présence de AlMe<sub>3</sub> et son impact sur la formation de biphényl

Par ailleurs, sur la Figure 13 représentant le suivi cinétique de la formation des produits **31** et **33**, on peut observer que le rendement en **31** est augmenté de près de 20% pendant que la formation de **33** est abaissée de près de moitié. Ainsi, l'ajout de AlMe<sub>3</sub>, en promouvant la réactivité du dérivé benzonitrile, participe au global à l'amélioration de la sélectivité de la réaction, ce qui est cohérent avec ce qui a été expliqué en introduction (Introduction bibliographique, 2.2.2).

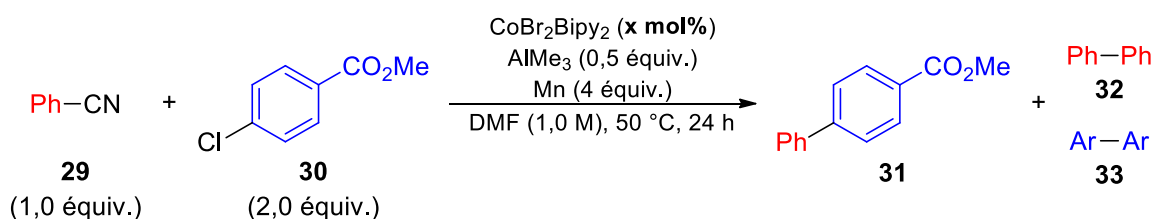

 Figure 13 Suivi cinétique de la réaction sans et avec AlMe<sub>3</sub> et son impact sur la sélectivité de la réaction

Toutes ces observations nous ont alors amenés à nous demander s'il était possible de réajuster la quantité de pré-catalyseur, de réducteur et de partenaires de couplage sans affecter le rendement de la réaction.

### 1.2.6. Réajustement de la quantité de pré-catalyseur

Nous avons tout d'abord commencé par étudier s'il était possible d'abaisser la quantité de catalyseur dont les résultats sont présentés Tableau 25.

Tableau 25 Influence de la quantité de pré-catalyseur sur le rendement de la réaction



Entrée	x (mol%)	Rendement 31 (%)
1	20	81
2 <sup>[a]</sup>	20	62
3	10	79
4 <sup>[a]</sup>	10	21
5	5	47

[a] Sans AlMe<sub>3</sub>.

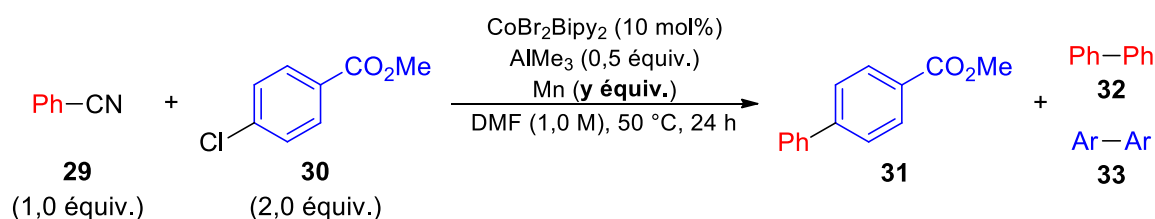
Diminuer la quantité de pré-catalyseur de moitié (10 mol%) n'affecte pas le rendement de la réaction en présence de AlMe<sub>3</sub> (Entrées 1 et 3) alors que celui-ci est drastiquement diminué dans les mêmes conditions sans AlMe<sub>3</sub> (Entrées 2 et 4). En revanche, abaisser davantage la

charge catalytique à 5 mol% résulte en une diminution du rendement d'environ 35% (Entrée 5).

### 1.2.7. Réajustement de la quantité de réducteur

Par la suite, nous avons tenté de réduire la quantité de réducteur nécessaire pour réaliser la transformation dont les résultats sont présentés Tableau 26, notamment dans un souci de diminution de la quantité de déchets générés par la réaction.

Tableau 26 Influence de la quantité de réducteur sur le rendement de la réaction



Entrée	<i>y</i> (équiv.)	Rendement <b>31</b> (%)
<b>1</b> [a], [b]	4,0	62
<b>2</b> [a], [b]	2,0	23
<b>3</b>	4,0	79
<b>4</b>	2,0	80
<b>2</b>	<b>1,5</b>	<b>81</b>
<b>3</b>	1,1	78

[a] Sans AlMe<sub>3</sub>. [b] 20 mol% de CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>.

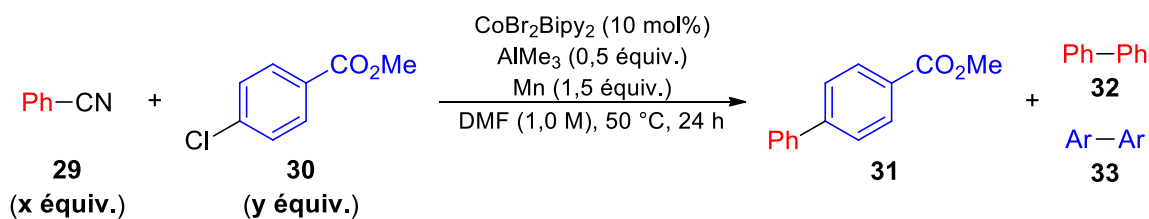
Il semble tout d'abord important de préciser que réduire la quantité de réducteur n'est possible que si la réaction est suffisamment sélective. En effet, en absence de AlMe<sub>3</sub>, on observe que la diminution de 4,0 équivalents (Entrée 1) à 2,0 équivalents (Entrée 2) de Mn fait chuter le rendement de près de 40%. Ceci est dû à la formation en premier de produits secondaires tels que **33** majoritairement, qui impliquent également la consommation de Mn pour pouvoir régénérer le catalyseur. Une fois que tout le Mn a été consommé, l'espèce catalytique ne peut alors plus être régénérée et la réaction est stoppée, expliquant par conséquent la quantité importante de benzonitrile de départ non consommé et le faible rendement observé. En revanche, si la formation de **31** est favorisée et est plus ou au moins aussi rapide que la formation des produits secondaires, diminuer la quantité de Mn ne devrait plus être une limitation à la réaction. C'est ce qui est en effet observé en présence de AlMe<sub>3</sub>. L'augmentation de la sélectivité en sa présence, permet de réduire la quantité de Mn nécessaire à la transformation à 2,0 équivalents (Entrée 4) ou 1,5 équivalents (Entrée 5) sans affecter le rendement en **31** et avec une conversion totale de **29**. Il est même également possible de diminuer jusqu'à 1,1 équivalents (Entrée 6) sans éroder de manière significative le

rendement. Toutefois, dans ce cas, des traces de **29** n'ayant pas réagi sont visibles en GC, ce qui semble indiquer la limite basse de quantité de Mn qu'il est nécessaire d'utiliser pour conserver une bonne réactivité.

### 1.2.8. Réajustement de la quantité de partenaires de couplage

Par la suite, on s'est intéressés à l'influence du ratio des partenaires de couplage sur le rendement de la réaction (Tableau 27). En effet, comme expliqué en introduction (2.2.2.1), il est d'usage, dans la plupart des couplages réducteurs catalysés au cobalt, d'introduire le substrat le plus réactif en excès, afin d'orienter la sélectivité en faveur du produit d'hétérocouplage. Dans notre cas, la présence de AlMe<sub>3</sub> permettant l'amélioration de la sélectivité, il est pertinent de se demander s'il ne serait pas possible de diminuer la quantité du partenaire le plus réactif sans affecter le rendement en produit de couplage croisé.

Tableau 27 Influence de la quantité de partenaires de couplage sur le rendement de la réaction



Entrée	Ratio x : y	Rendement 31 (%)
1	1 : 2	81
2	1 : 1,5	69
3	1 : 1,2	62
4	1 : 1,1	57
5	1 : 1	53
6	2 : 1	32
7	1,5 : 1	42
8	1,2 : 1	48
9	1,1 : 1	48

Lors de cette étude, il est alors apparu que l'ajout de AlMe<sub>3</sub> n'est pas suffisant abaisser la quantité de **30** sans diminuer également le rendement de la réaction puisque réduire celle-ci de 2,0 équivalents (Entrée 1) à 1,5 équivalents (Entrée 2) entraîne déjà une baisse de rendement de 12%, qui est encore exacerbée plus on tend vers une quantité équimolaire des deux partenaires de couplage (Entrée 3 à 5). Ceci est en partie dû à la formation d'un nouveau produit secondaire du dérivé chloré, le 4-méthylbenzoate de méthyle, produit de méthylation de **30** par AlMe<sub>3</sub>. Ainsi, le gain de sélectivité par ajout de AlMe<sub>3</sub> qui aurait pu permettre d'abaisser l'excès nécessaire de **30** pour atteindre un bon rendement de couplage croisé est

entravé par la formation de ce produit de méthylation au cours de la réaction, expliquant ainsi la baisse du rendement lorsque que la quantité de **30** est diminuée.

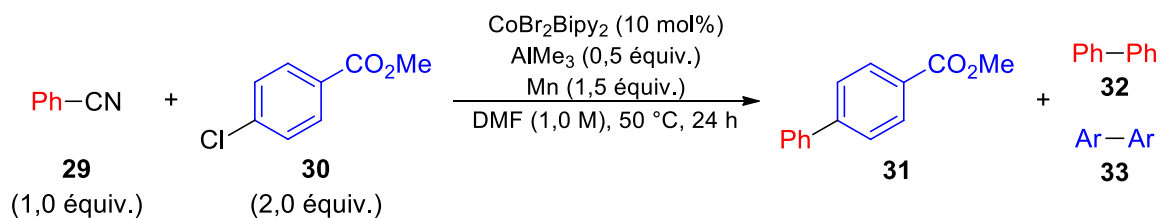
Par ailleurs, inverser le ratio des deux partenaires de couplage entraîne une chute drastique du rendement de près 50% (Entrée 6), rendement qui réaugmente lorsqu'on revient à l'équimolarité des partenaires (Entrées 7 à 9).

Par conséquent, il semblerait que l'utilisation d'un nouveau type d'électrophile n'a pas particulièrement permis d'introduire de la sélectivité pour le couplage réducteur et que dans la continuité des précédents travaux développés au laboratoire faisant intervenir deux partenaires halogénés,<sup>257a</sup> il est nécessaire de mettre en excès le substrat le plus réactif pour augmenter le rendement et orienter la sélectivité en faveur de l'hétérocouplage.

### 1.2.9. Réactions de contrôle

Comme pour toute méthodologie développée, il est crucial d'effectuer les réactions de contrôle pour s'assurer de la nécessité de tous les réactifs mis en jeu. Le Tableau 28 présente les rendements obtenus lors de ces différentes réactions de contrôle.

Tableau 28 Réactions contrôles du couplage réducteur développé à partir de 29 et 30



Entrée	CoBr <sub>2</sub> Bipy <sub>2</sub>	Mn	AlMe <sub>3</sub> (2M toluène)	Rendement 31 (%)
<b>1</b>	-	+	+	0
<b>2</b>	+	-	-	0
<b>3</b>	+	-	+	9
<b>4</b> <sup>[a]</sup>	+	-	+	17
<b>5</b>	+	+	-	62
<b>6</b>	+	+	+	<b>81 (79)</b> <sup>[b]</sup>

[a] 4,0 équiv. [b] Rendement isolé.

Il avait déjà été montré précédemment que le ligand Bipy était indispensable à la réactivité (Tableau 14 Entrée 1). En outre, la présence du complexe CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> est obligatoire, sans lequel la réaction ne peut pas s'effectuer (Entrée 1). Par ailleurs, en l'absence de AlMe<sub>3</sub>, le Mn est également essentiel à l'exécution de la réaction (Entrée 2) puisque celui-ci permet la formation de l'espèce catalytique active de cobalt à bas degré d'oxydation. En revanche, de façon intéressante, lorsque l'on effectue la réaction sans Mn mais en présence de AlMe<sub>3</sub>, on

observe la formation de **31** avec un rendement de 9% (Entrée 3), cependant bien inférieur à celui en présence de Mn (Entrée 6). Il se pourrait en effet que le AlMe<sub>3</sub>, en plus du rôle d'acide de Lewis permettant d'affaiblir la liaison C-CN, joue également partiellement le rôle de réducteur permettant de générer l'espèce catalytique active, ou au moins un complexe actif, pas nécessairement le même qu'avec le Mn. Cependant, même en augmentant la quantité de AlMe<sub>3</sub> jusqu'à 4,0 équivalents, ce dernier n'est pas suffisant pour pouvoir réaliser la réaction de couplage de façon efficace (Entrée 4). Enfin, comme montré précédemment, la présence de AlMe<sub>3</sub>, bien que bénéfique, n'est pas essentielle à la réussite du couplage (Entrée 5).

#### 1.2.10. Activation du Mn métal

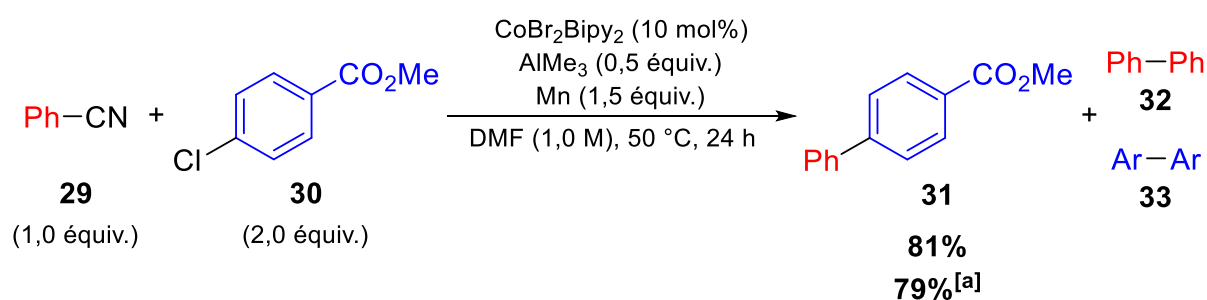
Avant de clore cette partie d'étude méthodologique, il paraissait important de dire quelques mots sur l'activation du réducteur métallique. Comme la plupart des métaux de transition au degré d'oxydation zéro à l'état solide, le Mn solide est recouvert d'une couche d'oxyde qui nuit à sa réactivité. Par conséquent, cette étape d'activation est indispensable à la réussite de la réaction. Dans le pire des cas, le Mn ne s'active jamais et tout se passe comme s'il n'y avait pas de Mn dans le milieu réactionnel. Autrement, le barreau aimanté peut induire un broyage suffisant pour permettre d'activer le Mn et ainsi démarrer la réaction, mais cette activation peut subvenir à divers moments de la réaction, si bien qu'il est difficile de contrôler à quel moment la transformation commence réellement. Plusieurs méthodes d'activation ont été envisagées.

Par analogie avec la formation d'espèce organométallique (Grignard), l'activation par ajout de I<sub>2</sub> s'est avérée inefficace tandis que le broyage mécanique à l'aide du barreau aimanté pendant 30 minutes au préalable de l'ajout des autres réactifs, a montré un manque de reproductibilité.

Par ailleurs, la méthode chimique de décapage de la surface à l'aide de TFA a généralement montré une baisse significative de rendement d'environ 10%. Remplacer le TFA par le TMSCl induit parfois également une baisse de rendement entre 5 et 10% selon la quantité introduite. La méthode ayant été adoptée est l'activation dans un bain à ultrasons, une fois tous les réactifs ajoutés dans le milieu réactionnel. Cette méthode douce non chimique s'est avérée optimale en termes de rendement. L'avantage est qu'il est possible de visualiser l'activation de la réaction par changement de couleur du milieu réactionnel. En revanche, celui-ci peut

parfois mettre un certain temps avant de se manifester. Quelle que soit la méthode utilisée, il est crucial de bien s'assurer de la bonne activation du Mn.

Par conséquent, à l'issue de cette étude méthodologique, nous sommes donc parvenus à déterminer des conditions réactionnelles optimisées permettant d'obtenir le produit de couplage croisé, par couplage réducteur catalysé au cobalt entre un dérivé benzonitrile et un dérivé chloré, avec un bon rendement de 81% en GC et un rendement isolé de 79% (Schéma 76).



[a] Rendement isolé.

**Schéma 76 Conditions réactionnelles optimisées de la réaction de couplage réducteur catalysé au cobalt entre le benzonitrile et le 4-chlorobenzoate de méthyle**

S'il n'est pas essentiel à la réactivité, l'acide de Lewis AlMe<sub>3</sub>, en permettant l'affaiblissement de la liaison C-CN, paraît conduire à un accroissement de la cinétique d'insertion du catalyseur dans la liaison C-CN permettant ainsi d'augmenter la sélectivité de la réaction en faveur de la formation du produit d'hétérocouplage, sans toutefois permettre la diminution de la quantité de partenaire de couplage chloré, en partie à cause de la formation d'un produit secondaire de méthylation de celui-ci.

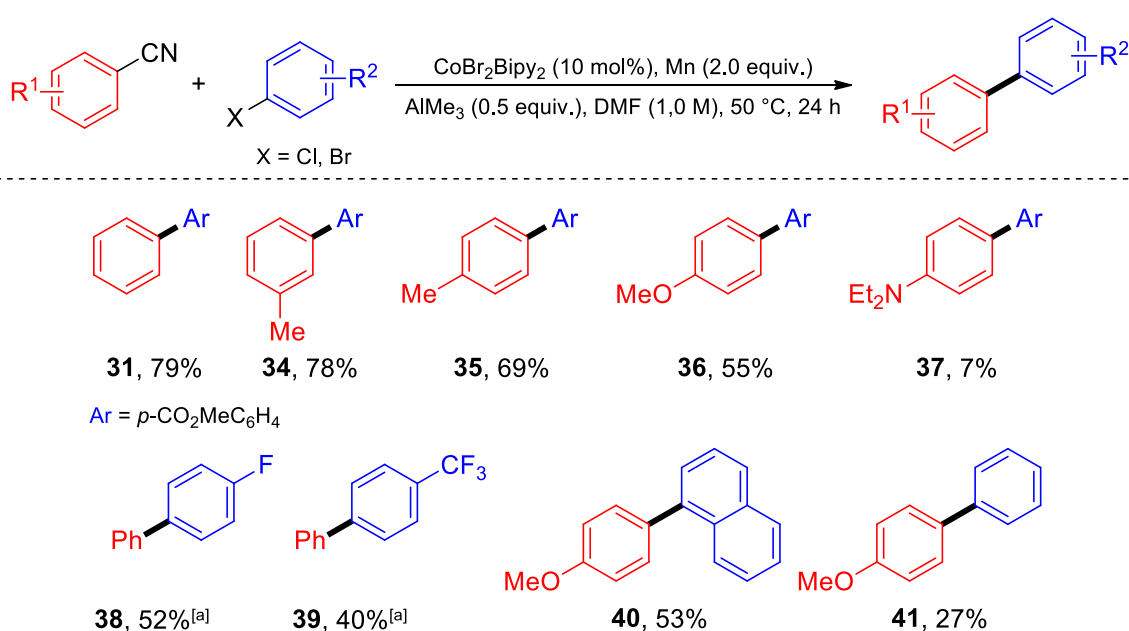
### 1.3. Utilisation en synthèse

A l'aide des conditions de réaction optimisées présentées précédemment, nous avons par la suite examiné le champ d'application de la réaction. La particularité des couplages réducteurs est que la réactivité d'un partenaire de couplage est conditionnée et influencée par le second partenaire de couplage, comme il a été abordé en introduction (2.2.2.1.1) et que nous allons le montrer plus précisément par la suite. Par conséquent, il n'est pas nécessairement représentatif de faire varier l'un puis l'autre des partenaires comme il est d'ordinaire fait pour les réactions de couplage rédox-neutre. Ainsi, pour décrire et expliquer l'étendue de la réaction, nous allons principalement considérer la réactivité d'un type de benzonitrile et montrer l'influence du changement de partenaire sur la sélectivité et par conséquent le rendement en produit de couplage croisé.

#### 1.3.1. Réactivité des dérivés benzonitriles portant des groupements neutres ou électrodonneurs

De façon générale, lorsque l'on effectue la réaction de couplage des dérivés benzonitriles portant des groupements neutres ou faiblement électrodonneurs avec des dérivés chlorés activés, c'est-à-dire comportant des groupements électroattracteurs, la réaction de couplage s'effectue bien, présentant une bonne sélectivité en faveur du produit d'hétérocouplage (Tableau 29).

Tableau 29 Réaction de couplage réducteur entre des dérivés benzonitriles portant des substituants électrodonneurs et des dérivés chlorés activés

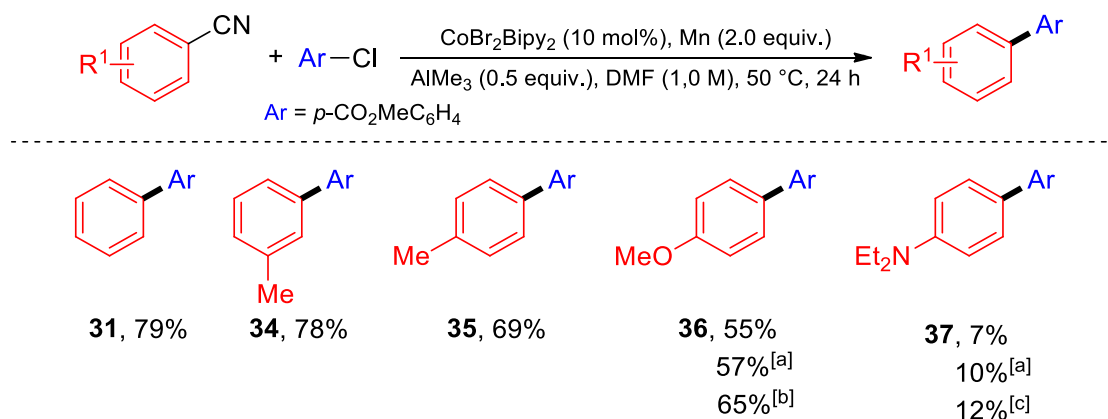


[a] Rendement RMN.



En regardant un peu plus attentivement, on observe, qu'à partir du même dérivé chloré, plus le substituant présent sur le dérivé benzonitrile est donneur et moins le rendement est élevé (Tableau 30).

Tableau 30 Variation du partenaire benzonitrile portant des groupements neutres et électrodonneurs

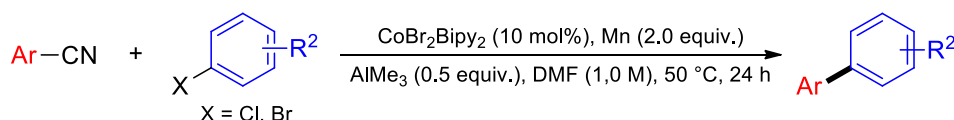


[a] 1,0 équivalent de AlMe<sub>3</sub>. [b] 3,0 équivalents de 4-chlorobenzoate de méthyle. [c] 1,5 équivalents de AlMe<sub>3</sub>.

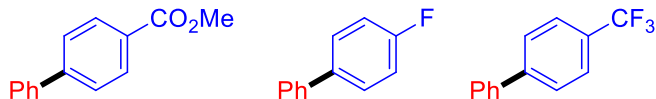
En effet, plus le substrat est riche en électrons et plus l'insertion dans la liaison C-CN est difficile (Tableau 30, **31** et **34** à **37**). La cinétique d'insertion dans la liaison C-CN étant plus lente, le partenaire chloré dimérise de façon préférentielle. Une fois le réactif chloré totalement consommé, deux issues sont possibles. Dans le cas de dérivés benzonitriles très enrichis (Tableau 30, **37**), l'insertion est trop difficile et la grande majorité du benzonitrile de départ reste non consommé. Dans le cas où l'insertion est tout de même possible (Tableau 30, **36**), il reste également du réactif de départ mais on observe aussi davantage de produit d'homocouplage du benzonitrile, qui peut probablement se former lentement jusqu'à ce que la réaction soit stoppée ou qu'il n'y ait plus assez de Mn pour régénérer le catalyseur. Ajouter plus de AlMe<sub>3</sub> ne permet pas d'augmenter le rendement mais augmenter la quantité de **30** de départ à 3,0 équivalents permet bien d'obtenir un meilleur rendement dans le cas de **36**, ce qui semble valider notre hypothèse.

Lorsqu'on étudie un peu plus en détails le partenaire halogéné, on s'aperçoit que pour un même dérivé benzonitrile, plus le partenaire chloré est activé et moins le rendement est élevé (Tableau 31, **31**, **38** et **39**).

Tableau 31 Influence de la variation du partenaire de couplage halogéné

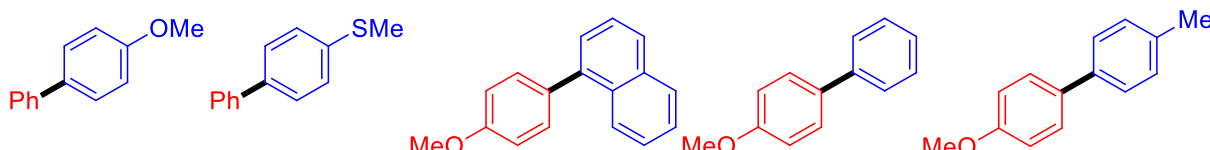


Dérivés halogénés portant des substituants attracteurs



**31**, X = Cl 79%    **38**, X = Cl 52%<sup>[a]</sup>    **39**, X = Cl 40%<sup>[a]</sup>

Dérivés halogénés portant des substituants neutres ou donneurs



**42**, X = Cl 32%  
X = Br 59%    **43**, X = Cl 5%  
X = Br 43%    **40**, X = Cl 53%    **41**, X = Cl 27%  
X = Br 51%    **44**, X = Cl 20%  
X = Br 42%

[a] Rendement RMN.

En effet, de façon générale, plus l'insertion dans la liaison C-Cl est favorisée et plus le partenaire chloré dimérisera rapidement, impliquant une baisse de la sélectivité et par conséquent du rendement en produit d'hétérocouplage.

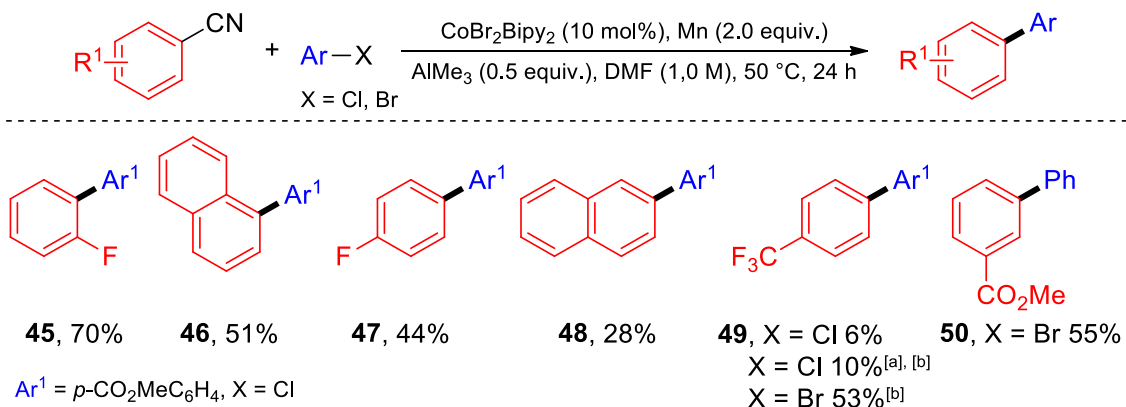
Par ailleurs, à l'inverse, plus le dérivé chloré est désactivé (portant principalement des substituants donneurs), moins l'insertion dans la liaison C-Cl est favorable et cette fois-ci, c'est le dérivé benzonitrile qui dimérise préférentiellement, entraînant par conséquent également une baisse de rendement significative (Tableau 31, **42** et **43**). Ainsi, lorsque l'on remplace le dérivé chloré par son analogue bromé plus réactif, la cinétique d'insertion dans la liaison pour les deux partenaires redevient plus équilibrée, favorisant ainsi de nouveau la formation du produit de couplage croisé et de meilleurs rendements sont obtenus (Tableau 31, **41** à **44**).

Enfin, même s'il est difficile de réellement comparer ces substrats puisqu'ils ne portent pas exactement les mêmes substituants, on observe de manière générale, un rendement un peu meilleur avec le benzonitrile qu'avec le 4-méthoxybenzonitrile, même avec des dérivés bromés, du fait d'une activation plus difficile de ce dernier comparée au benzonitrile par le cobalt, en accord avec ce qui a été expliqué précédemment.

## 1.3.2. Réactivité des dérivés benzonitriles portant des groupements électroattracteurs

De la même façon que pour les dérivés benzonitriles désactivés, nous avons étudié l'impact des substituants pour des dérivés benzonitriles activés avec le même partenaire chloré (Tableau 32).

Tableau 32 Variation du partenaire benzonitrile portant des groupements attracteurs



[a] Sans AlMe<sub>3</sub>. [b] Rendement RMN.

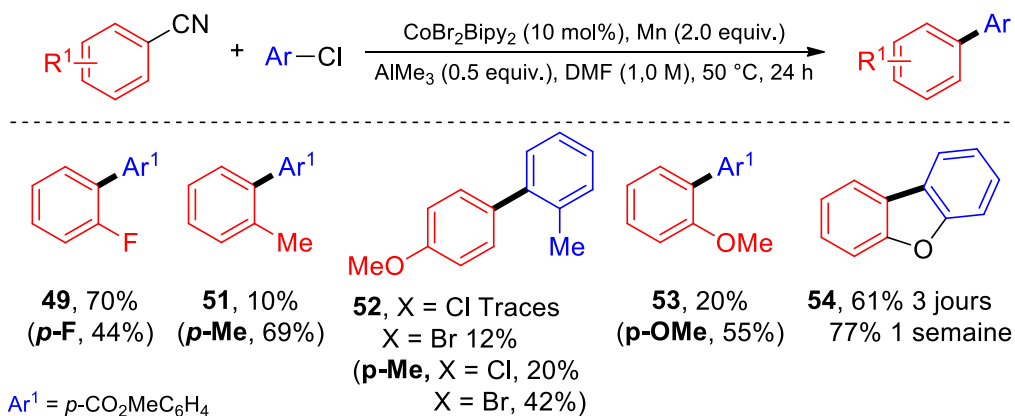
Les substrats benzonitriles modérément activés réagissent plutôt bien et montrent une bonne sélectivité en faveur du produit d'hétérocouplage lorsqu'ils sont mis en réaction avec le 4-chlorobenzoate de méthyle (Tableau 32, **45** et **46**). Par ailleurs, dans ce cas, de façon assez intuitive par rapport à ce qui a déjà été expliqué, on observe que plus le dérivé benzonitrile est activé (portant des substituants électroattracteurs forts), moins le rendement est bon. En effet, celui-ci devient plus réactif que son partenaire chloré et dimérise, même de façon majoritaire dans le cas du 2-cyanonaphtalène et du 4-trifluorométhylbenzonitrile (Tableau 32, **48** et **49**). S'affranchir du AlMe<sub>3</sub> permet d'augmenter le rendement mais pas de manière significative (Tableau 32, **49**). Enfin, utiliser l'homologue bromé plus réactif permet de rétablir une meilleure sélectivité et de bons rendements sont obtenus avec les dérivés benzonitriles les plus activés (Tableau 32, **49**).

## 1.3.3. Etude de la diversité des groupement fonctionnels

## 1.3.3.1. Groupements en ortho

Nous nous sommes également intéressés à l'influence de l'encombrement stérique pour les deux partenaires de couplage (Tableau 33).

Tableau 33 Influence des substituants en position ortho pour chacun des partenaires de couplage



Lorsque le groupement fonctionnel en position ortho n'est pas trop volumineux, ceci n'affecte en rien le rendement de la réaction (Tableau 33, **49**). Dans le cas du 2-fluorobenzonitrile, on suppose même une stabilisation de l'intermédiaire de cobalt par le fluor en ortho, expliquant le bon rendement obtenu.<sup>234a, 263</sup> En revanche, lorsque le groupement est encombrant, comme un substituant méthyle, quel que soit le partenaire de couplage, le rendement diminue drastiquement (Tableau 33, **51** et **52**). La conversion en réactif de départ encombré est très faible tandis que l'autre partenaire de couplage non encombré dimérise.

Dans le cas du substrat 2-méthoxybenzonitrile, il a pu être observé une quantité importante de 2-hydroxybenzonitrile en fin de réaction, produit de déprotection de la fonction méthoxy par AlMe<sub>3</sub> (Tableau 33, **53**).<sup>264</sup> Cette réactivité n'ayant pas été observé pour son analogue avec le substituant OMe en position *para*, nous pouvons penser que cette déprotection est vraisemblablement favorisée par la proximité de AlMe<sub>3</sub> et du groupement méthoxy, indiquant donc que AlMe<sub>3</sub> est bien chélaté à la fonction nitrile permettant de l'activer.

Enfin, lorsqu'aucune réaction secondaire pouvant altérer le rendement n'est favorisée (dimérisation de l'autre partenaire de couplage ou déprotection), comme c'est le cas pour le

<sup>263</sup> Exemples sélectionnés : (a) Obligation, J. V.; Bezdek, M. J.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2825; (b) Kumon, T.; Sari, S. A. B. M.; Yamada, S.; Konno, T. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *206*, 8.

<sup>264</sup> Il est connu que certains acides de Lewis permettent de déprotéger les groupements protecteurs éthers. En particulier : Du, Z.-T.; Lu, J.; Yu, H.-R.; Xu, Y.; Li, A.-P. *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 222 et références citées.

substrat permettant la formation du produit **54** en intramoléculaire, on observe que la réaction s'effectue bien, nécessitant cependant des temps de réaction plus longs du fait d'une cinétique d'insertion dans les liaisons ralentie par l'encombrement stérique.

### 1.3.3.2. Hétérocycles

De façon générale, la réaction ne tolère que très peu les dérivés hétéroaromatiques aussi bien pour le partenaire nitrile que pour le partenaire chloré (Figure 14). La plupart des réactions testées ne montrent, en général, que très peu de conversion des substrats, probablement dû à l'empoisonnement du catalyseur.

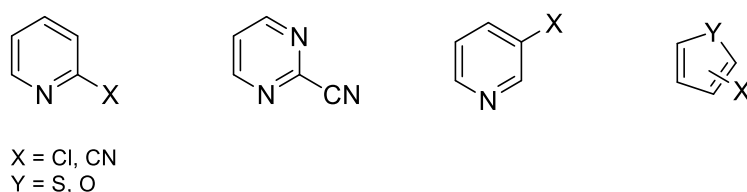


Figure 14 Dérivés hétéroaromatiques testés

### 1.3.3.3. Tolérance des groupements fonctionnels

Lors de l'étude de l'étendue de la réaction certains substrats se sont avérés peu ou non tolérés pour diverses raisons (Figure 15).

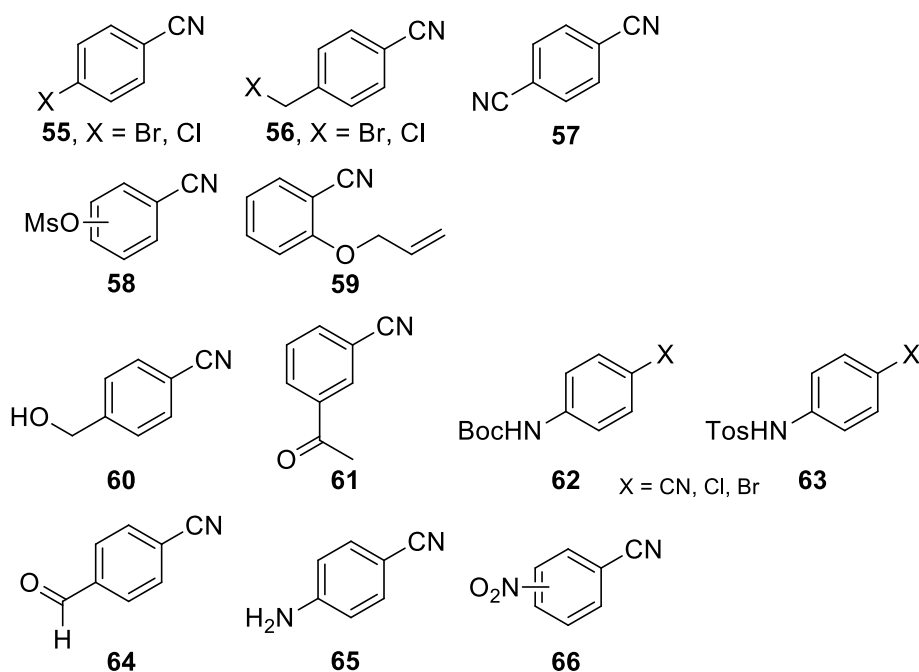


Figure 15 Substrats non ou peu tolérés pour la réaction de couplage

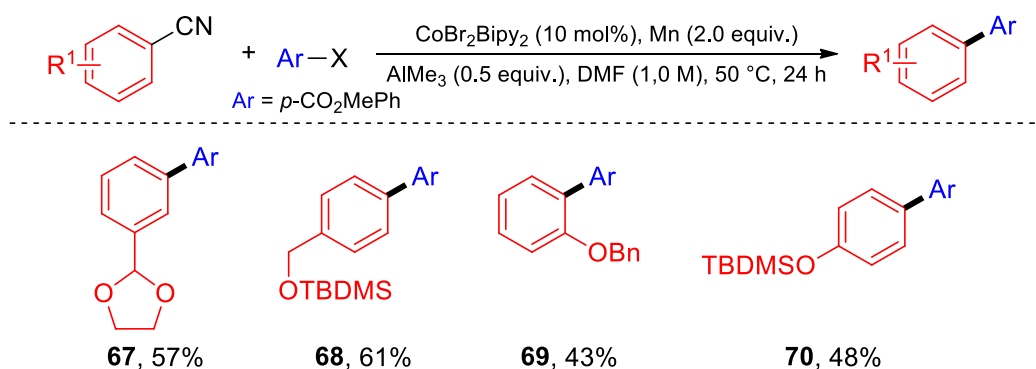
Les substrats **55** et **56** ont montré une faible sélectivité pouvant réagir avec le 4-chlorobenzoate de méthyle **30** en couplage par la fonction halogénée et la fonction nitrile. On observe en effet, en GC et GC-MS, que sont présents dans le milieu réactionnel, tous les produits d'homocouplages possibles, par l'activation des fonctions halogénés ou de la fonction nitrile ainsi que des produits de masse molaire élevée, probablement des tri- ou tétra-aryles. De la même façon, la mise en réaction du composé **57** avec **30** engendre la formation de tri-aryle du fait du couplage avec les deux fonctions nitriles, observables en GC et GC-MS. Par ailleurs, les composés **58** et **59** sont majoritairement déprotégés (dérivé du phénol formé) lors de la réaction et ne couplent pas par la suite. Alors que la déprotection de **58** provient vraisemblablement de l'action de AlMe<sub>3</sub>, celle de **59** résulte probablement de l'insertion du cobalt dans la liaison O-C(allyle) puisque la réaction réalisée sans AlMe<sub>3</sub> montre la même tendance. Les composés **60** à **63** présentent une faible conversion, mais des traces des produits correspondants, par réaction avec **30**, peuvent être observés en GC-MS, alors que les produits **64** à **66** possèdent des groupements qui semblent être incompatibles pour ce type de réaction de couplage réducteur. En effet, **64** paraît être majoritairement dégradé, vraisemblablement du fait du pouvoir trop réducteur de Mn. Le substrat **65** ne montre quasiment aucune conversion, potentiellement à cause de l'empoisonnement ou de la dégradation du catalyseur par la fonction amine. De façon étrange, même la mono-protection (**62** et **63**), comme la double protection par des groupements Boc de la fonction amine, ne permet pas d'effectuer le couplage efficacement. Enfin, la fonction nitro présente sur **66** est sensible à la réduction par un réducteur métallique (Zn<sup>265</sup> et Mn<sup>266</sup>), ce qui entraîne majoritairement la formation de produits secondaires.

---

<sup>265</sup> (a) Cheung, C. W.; Hu, X. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12494; (b) Cheung, C. W.; Ploeger, M. L.; Hu, X. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14878; (c) Cheung, C. W.; Leendert Ploeger, M.; Hu, X. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 655.

<sup>266</sup> Cheung, C. W.; Ploeger, M. L.; Hu, X. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7092.

Tableau 34 Tolérance des groupements fonctionnels



Cependant, certains groupements fonctionnels même particulièrement sensibles montrent une bonne tolérance à la réaction de couplage, et ce malgré la présence de AlMe<sub>3</sub> (Tableau 34). En effet, la réaction tolère par exemple la présence d'une fonction acétal (**67**), d'un alcool silylé (**68**), de phénols protégés par un benzyle (**69**), qui plus est en position ortho et même un phénol silylé (**70**), pourtant assez facilement déprotégé. La tolérance de ces groupements fonctionnels est une réelle plus-value pour pouvoir effectuer ce type de couplage dans le cas de dérivation tardive de molécules.

#### 1.3.4. Montée en échelle

Enfin, il est également possible d'effectuer une montée en échelle de la réaction (Schéma 77) sans érosion significative du rendement.

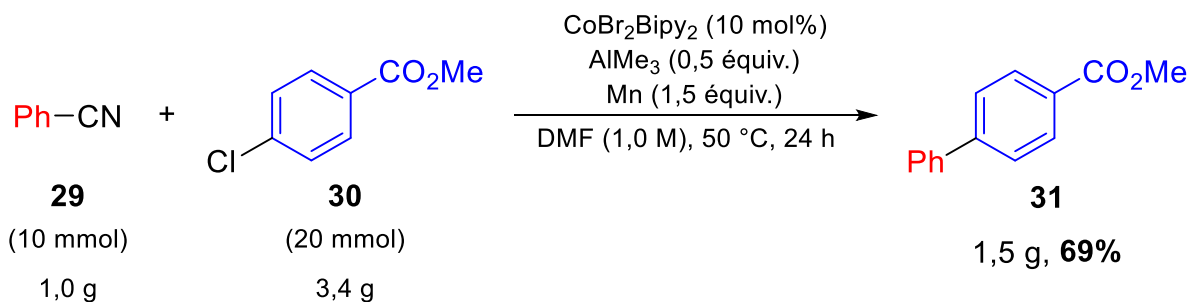


Schéma 77 Réaction de couplage réducteur entre le benzonitrile et le 4-chlorobenzoate de méthyle sur 10 mmol

En effet, la réaction sur 10 mmol de benzonitrile fournit le produit **31** avec un rendement de 69%, sans apparition d'autre produit secondaire que ceux ordinairement présents. Cependant, sur plus grande quantité, il semblerait que la réaction demande plus de temps pour être réalisée, puisqu'au bout de 24 h, **29** n'était pas complètement consommé, expliquant la différence de 10% de rendement entre les deux échelles. Il est presque certain que si le temps de réaction avait été plus long, le rendement aurait été similaire à celui observé

à partir d'1 mmol de benzonitrile, montrant la robustesse à grande échelle de ce couplage réducteur.

#### 1.4. Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons donc développé une réaction de couplage réducteur entre un dérivé benzonitrile et un dérivé halogéné catalysé au cobalt pour former des biaryles de façon relativement efficace, dont l'un des principaux avantages est de ne pas nécessiter d'espèce organométallique en quantité stœchiométrique contrairement à la plupart des méthodologies présentées en introduction. L'étude méthodologique de cette transformation a montré le rôle essentiel de nombreux paramètres tels que le choix de ligand ou le solvant à utiliser pour réaliser de façon efficace ce couplage. Certaines conditions telles que la concentration de la réaction ou la température, parfois peu influentes, ont révélé avoir une importance particulière pour ce couplage puisqu'une faible variation de l'optimal peut faire chuter le rendement drastiquement. Bien qu'il ne conditionne pas à lui seul la faisabilité de la réaction, l'utilisation de l'acide de Lewis AlMe<sub>3</sub> s'est avérée cruciale pour exalter la réactivité de la plupart des dérivés benzonitriles et favoriser la sélectivité envers la formation du produit d'hétérocouplage.

Nous avons également montré que ce couplage est particulièrement sensible aux propriétés électroniques des substrats et que la réactivité de l'un des partenaires de couplage est largement influencée par l'autre partenaire de couplage. Autrement dit, la réactivité des deux substrats par rapport à l'étape d'insertion est à prendre en considération simultanément pour obtenir de bons rendements en produit de couplage croisé. En effet, cette dernière ne doit pas être trop différente pour les deux partenaires, autrement la formation du produit d'homocouplage du substrat le plus réactif est favorisée au détriment de la formation du produit d'hétérocouplage. Ceci nécessite donc parfois un ajustement des conditions (équivalent d'un réactif par rapport à l'autre) ou de la réactivité des substrats (utilisation d'un dérivé bromé plutôt que chloré) pour orienter la sélectivité en faveur de la formation du produit de couplage croisé et obtenir de bons rendements. En particulier, il a été montré que pour obtenir une bonne sélectivité, il était préférable de mettre le substrat le plus réactif en excès. Ainsi, dans le cas des dérivés benzonitriles activés (portant des groupements électroattracteurs comme par exemple CF<sub>3</sub>), il pourrait être intéressant d'inverser les ratios des substrats de départ à 2,0 équivalents pour le dérivé benzonitrile et 1,0 équivalent pour le



4-chlorobenzoate de méthyle pour voir ce qu'il adviendrait de la sélectivité et par conséquent du rendement.

Par conséquent, l'utilisation d'un substrat différent d'un dérivé halogéné n'aura pas complètement aidé à surmonter le défi de la sélectivité inhérent à ce type de couplage, mais aura tout de même permis de développer un couplage réducteur intéressant à partir de substrats dérivés du benzonitrile plus robustes et plus disponibles que les dérivés halogénés. Cette transformation est aussi l'opportunité de révéler une réactivité catalytique encore inconnue des complexes de cobalt, à savoir la possibilité d'activer des liaisons C–C non contraintes de type  $Csp^2-CN$ . Il semble également intéressant de mentionner que le complexe de cobalt utilisé possède un ligand Bipy bien plus commode à manipuler que les ligands alkylphosphines nécessaires aux réactivités précédentes développées au Ni.<sup>267</sup>

L'emploi de dérivés benzonitriles très enrichis en électrons est encore une limitation du fait d'une insertion difficile dans la liaison C–CN forte, et même l'utilisation de  $AlMe_3$  ne parvient pas à l'affaiblir de façon suffisante pour que le complexe de cobalt réduit puisse l'activer. Pour surmonter cette problématique, il pourrait être envisagé d'utiliser ou de développer un acide de Lewis encore plus électroattracteur.

La question de la sélectivité est également toujours un enjeu. En s'inspirant des travaux de Weix présentés en introduction de manuscrit (Introduction bibliographique, 2.2.3), il pourrait être pertinent d'étudier un système catalytique bimétallique dont l'un des catalyseurs serait plus réactif en faveur du partenaire benzonitrile et l'autre en faveur du dérivé halogéné, ou phénol (triflate, tosylate...) pour pouvoir atteindre une sélectivité intéressante en faveur du produit de couplage croisé sans nécessairement utiliser un des deux partenaires de couplage en excès.

De plus, il pourrait être intéressant de pouvoir développer un couplage réducteur ne nécessitant aucun dérivé halogéné, avec des phénols activés ou même des amides<sup>169</sup> pour la préparation de cétones aryliques dissymétriques en couplage réducteur.

Enfin, la question de génération de déchets métalliques stœchiométriques pour ce type de couplage réducteur est une question sensible et il serait attrayant de pouvoir développer une

---

<sup>267</sup> Pour un exemple d'activation C–CN stœchiométrique avec un complexe de Ni portant des ligands Bipy : Abla, M.; Yamamoto, T. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 267.

méthode par réduction électrochimique pour ce couplage ou même de concevoir une méthodologie par photochimie.

## 2. Cyanation de dérivés bromoaryles par un agent de cyanation dérivé du benzonitrile catalysé au cobalt

### 2.1. Préambule

Lors de l'étude du champ d'application de la réaction, lorsque le 3-cyanobenzoate de méthyle **71** a été mis en réaction avec le bromobenzène **72**, la formation d'un nouveau produit secondaire en quantité non négligeable a attiré notre attention (Schéma 78).

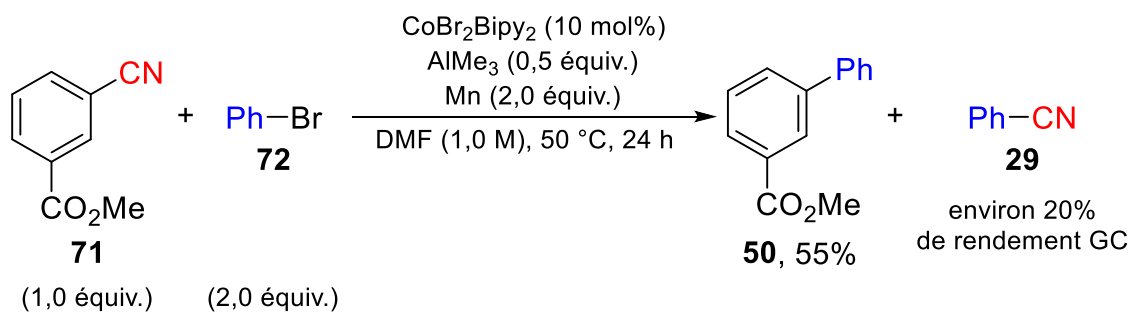


Schéma 78 Formation de benzonitrile à partir de la réaction de couplage réducteur entre le 3-cyanobenzoate de méthyle et le bromobenzène

En effet, en plus du produit d'hétérocouplage **50** attendu, la formation de benzonitrile **29** a pu être observée venant du transfert de la fonction nitrile du 3-cyanobenzoate de méthyle **71** au bromobenzène **72**. Cette méthode nous a paru intéressante puisqu'elle permettrait la cyanation catalysée au cobalt de dérivés halogénés à l'aide d'un agent de cyanation peu conventionnel carboné, stable et non toxique dans des conditions douces.

### 2.2. Rappels bibliographiques

Les deux approches les plus classiques pour préparer des dérivés benzonitriles à partir d'halogénures d'aryles, catalysées par des métaux de transition sont représentées Schéma 79.

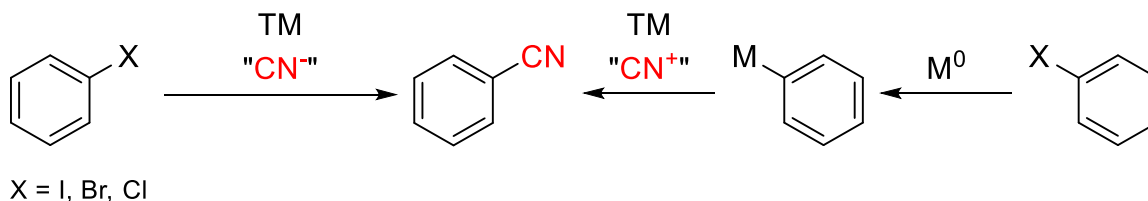


Schéma 79 Stratégies de préparation de dérivés benzonitriles à partir de d'halogénures d'aryles catalysées par des métaux de transition

La première stratégie (Schéma 79, gauche) fait intervenir un agent de cyanation nucléophile, ie un donneur de cyanure « CN<sup>-</sup> ». Les agents les plus communément utilisés restent les sels

de cyanure tels que KCN, NaCN, CuCN, Zn(CN)<sub>2</sub> ou K<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>].<sup>244, 268</sup> D'autres agents non métalliques tels que la cyanhydrine d'acétone ou TMSCN ont également été employés.<sup>268d, 269</sup> Cependant, l'extrême toxicité et/ou la faible solubilité de ces agents sont un gros désavantage à leur utilisation. Par ailleurs, la forte interaction entre l'anion cyanure, présent en grande quantité, et le catalyseur métallique peut assez facilement conduire à sa désactivation par la formation d'une espèce métallique catalytiquement inactive portant de multiples ligands cyanures. De gros efforts sont encore actuellement dédiés à la formation *in situ* d'ions cyanures à partir de réactifs moins toxiques et plus disponibles tels que le formamide, le DMF ou autre,<sup>269, 270</sup> mais leur utilisation nécessite encore de hautes températures et/ou la présence d'oxydants pouvant limiter l'application de ces méthodes (Figure 16).

### Agents de cyanation nucléophiles

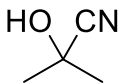
sels de cyanure $M_x(CN)_y$ M = Na, K, Zn, Cu	très toxiques faible solubilité dans certains solvants transfert rapide du cyanure au catalyseur risque élevé d'empoisonnement du catalyseur
 ou TMSCN	très toxiques bonne solubilité transfert rapide du cyanure au catalyseur risque d'empoisonnement du catalyseur
$K_4[Fe(CN)_6]$	faible toxicité faible solubilité transmétallation difficile
$HCONH_2, NH_4X + DMF$	toxicité plus modérée génération contrôlée <i>in situ</i> de CN <sup>-</sup> conditions dures de génération de CN <sup>-</sup> (température élevée, oxydants...)

Figure 16 Différents donneurs de cyanure

<sup>268</sup> (a) Ellis, G. P.; Romney-Alexander, T. M. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 779; (b) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003*, 3513; (c) Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049; (d) Wen, Q.; Jin, J.; Zhang, L.; Luo, Y.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1271; (e) Najam, T.; Shah, S. S. A.; Mehmood, K.; Din, A. U.; Rizwan, S.; Ashfaq, M.; Shaheen, S.; Waseem, A. *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *469*, 408.

<sup>269</sup> Kim, J.; Kim, H. J.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11948.

<sup>270</sup> Pour une revue voir : (a) Nauth, A. M.; Opatz, T. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 11 et références citées. Exemples particuliers récents : (b) Yang, L.; Liu, Y.-T.; Park, Y.; Park, S.-W.; Chang, S. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3360; (c) Zhao, L.; Dong, Y.; Xia, Q.; Bai, J.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6471.

La deuxième approche (Schéma 79, droite) utilise un agent de cyanation de type électrophile, ie donneur de cation « CN<sup>+</sup> ».<sup>244, 268e,f, 269, 271</sup> A l'exception de NCTS, la majorité des agents de cyanation électrophiles utilisés sont soit toxiques, soit préparés à partir de réactifs hautement toxiques. De plus, la plupart de ces agents possèdent la fonction nitrile à transférer liée à un hétéroatome (N, O, S), les rendant souvent instables et nécessitant parfois des conditions de stockage à basse température (Figure 17).

### Agent de cyanation électrophiles

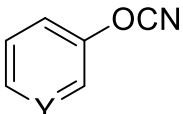
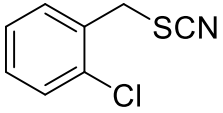
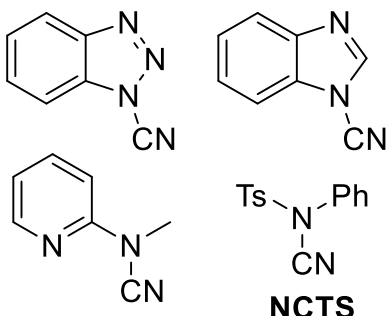
Halogénure/cyanure de cyanogène	ClCN BrCN (CN) <sub>2</sub>	très toxiques
Cyanates (O-CN)	 Y = C, N	préparés à partir de XCN toxiques (X = Cl, Br)
Thiocyanates (S-CN)	TsCN 	préparés à partir de XCN toxiques (X = Cl, Br) conservation à basse température (décomposition)
Cyanamides (N-CN)	 <b>NCTS</b>	préparés à partir de XCN toxiques (X = Cl, Br) ou NaCN (sauf NCTS)

Figure 17 Principaux agents de cyanation donneurs de « CN<sup>+</sup> »

Par ailleurs, cette stratégie Umpolung nécessite par conséquent la présence d'un carbone nucléophile,<sup>272</sup> et donc bien souvent la formation au préalable d'un réactif organométallique (lithiens, Grignards, zinciques, acides boroniques...) à partir du dérivé halogéné.<sup>244,268e</sup>

Or, la possibilité d'activer des liaisons C-CN<sup>225,227b,239b</sup> par des métaux de transition laisse envisager la possibilité de mettre au point des méthodes de cyanation plus simples à partir

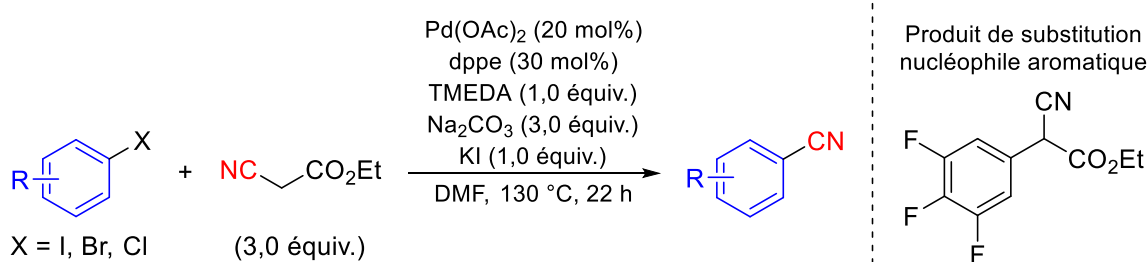
<sup>271</sup> (a) Schörghener, J.; Waser, M. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1535 ; (b) Chaitanya, M.; Anbarasan, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7084.

<sup>272</sup> Pour une revue de cyanation de liaison C-H voir : Ping, Y.; Ding, Q.; Peng, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5989.

d'agents de cyanation carbonés moins toxiques, plus disponibles et peu chers. Par conséquent, des méthodes de transfert de la fonction nitrile par activation de liaison C-CN métallo-catalysée d'agents de cyanation carbonés ont récemment vu le jour. Elles peuvent être divisées en deux catégories selon qu'elle fasse intervenir un intermédiaire métal-CN (M-CN) ou non.

### 2.2.1. Cyanation à partir d'un agent carboné via un intermédiaire M-CN

L'une des premières sources carbonées donneuses de « CN<sup>-</sup> » ayant été utilisée est l'alkyle nitrile activé bon marché et non toxique, le cyanoacétate d'éthyle.<sup>273</sup> En 2012, Shen *et al.* développe la cyanation de bromures d'aryles pallado-catalysée<sup>274</sup> donnant en général de très bons rendements pour divers bromures d'aryles (possédant des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs, encombrés, hétérocycles) (Schéma 80).



Sch\u00e9ma 80 Cyanation pallado-catalys\u00e9e de bromures d'aryles \u00e0 partir de cyanoac\u00e9tate d'\u00e9thyle

De fa\u00e7on int\u00e9ressante, la r\u00e9action tol\u00e8re \u00e9galement la pr\u00e9sence de fonctions amines et alcools libres. En revanche, pour les substrats les plus enrichis, le remplacement de la base Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> par NaH plus forte est n\u00e9cessaire pour observer de la r\u00e9activit\u00e9, et dans le cas de substrats tr\u00e8s \u00e9lectro-d\u00e9ficients la formation du produit de substitution nucl\u00e9ophile aromatique est privil\u00e9gi\u00e9e. Enfin, outre la temp\u00e9rature \u00e9lev\u00e9e d'ex\u00e9cution de la r\u00e9action, la charge catalytique importante (20 mol%) est un inconv\u00e9nient de cette m\u00e9thodologie.

Utilisant le m\u00eame agent de cyanation, le groupe de Zhang rapporte en 2015 une m\u00e9thode de cyanation d'iodures d'aryles catalys\u00e9e au Cu (Sch\u00e9ma 81).<sup>275</sup>

<sup>273</sup> Autres m\u00e9thodologies d\u00e9velopp\u00e9es \u00e0 partir de : cyanoac\u00e9tate d'\u00e9thyle : (a) Wang, X.-J.; Zhang, S.-L. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 14826 ; aminonitrile : (b) Takise, R.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4428.

<sup>274</sup> Zheng, S.; Yu, C.; Shen, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3644.

<sup>275</sup> Zhang, S.-L.; Huang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9963.

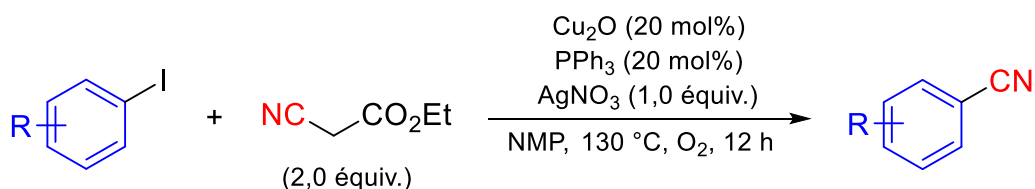


Schéma 81 Cyanation d'iodures d'aryles à partir de cyanoacétate d'éthyle catalysée au Cu

Bien que la réaction montre une bonne tolérance fonctionnelle, la nécessité d'utiliser des substrats iodés, la charge catalytique importante (20 mol%) ainsi que l'utilisation d'un oxydant cher en quantité stœchiométrique AgNO<sub>3</sub> combiné à O<sub>2</sub>, limite quelque peu l'application de cette méthode.

En 2016, le groupe de Morandi développe un nouveau concept d'hydrocyanation d'alcènes<sup>276</sup> catalysée au nickel par transfert de « HCN » à partir d'un simple nitrile aliphatique donneur de HCN (Schéma 82).<sup>277</sup> La force motrice de l'hydrocyanation réside dans le dégagement gazeux de 2-méthylpropène. De façon intéressante, le processus est réversible, si bien qu'avec le même système catalytique, lorsqu'un accepteur de HCN, tel que le 2,5-norbornadiène, est introduit à la place du donneur, la réaction de rétro-hydrocyanation a lieu, tirée par la libération de contrainte de cycle.

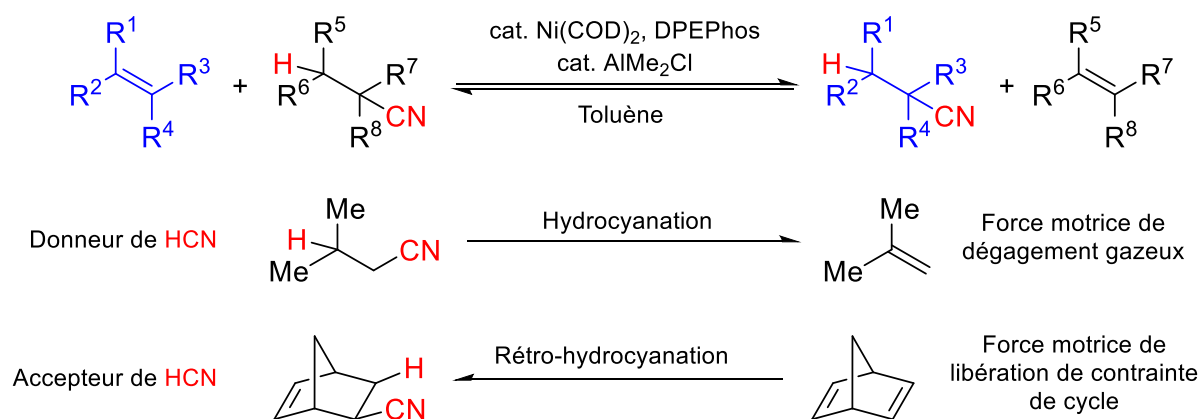


Schéma 82 Interconversion alcène-nitrile réversible catalysée au Ni par transfert contrôlé de HCN

Inspirés par ses travaux, le groupe de Morandi développe successivement en 2017 la cyanation de chlorures d'aryles à l'aide de butyronitrile et catalysée au nickel, associant rétro-hydrocyanation et hétérocouplage (Schéma 83).<sup>278</sup>

<sup>276</sup> Pour une revue récente d'hydrocyanation d'alcènes et alcynes catalysée par des métaux de transition : Zhang, H.; Su, X.; Dong, K. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 391.

<sup>277</sup> Fang, X.; Yu, P.; Morandi, B. *Science* **2016**, *351*, 832.

<sup>278</sup> Yu, P.; Morandi, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15693.

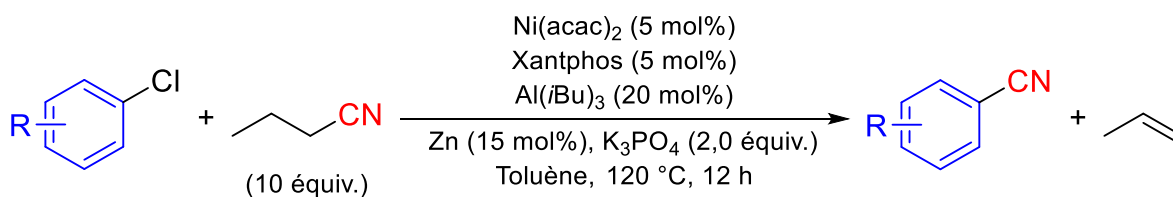


Schéma 83 Cyanation de chlorures d'aryles catalysée au nickel à l'aide de butyronitrile

La réaction tolère de nombreux chlorures d'aryles possédant des groupements électrodonneurs comme électroattracteurs ainsi que des hétérocycles. De façon intéressante, cette réactivité peut également être étendue à des triflates d'aryles et de vinyles, et même de façon chimiosélective (Schéma 84).

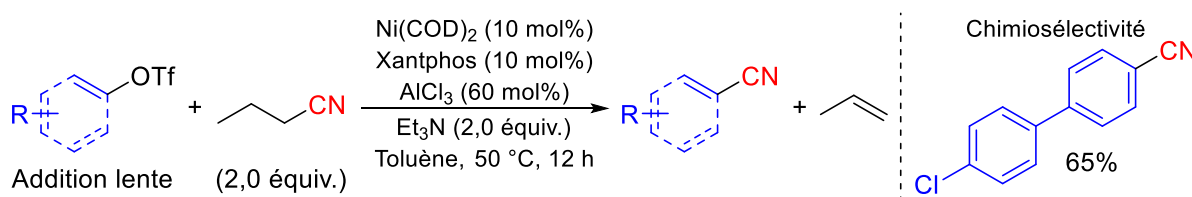
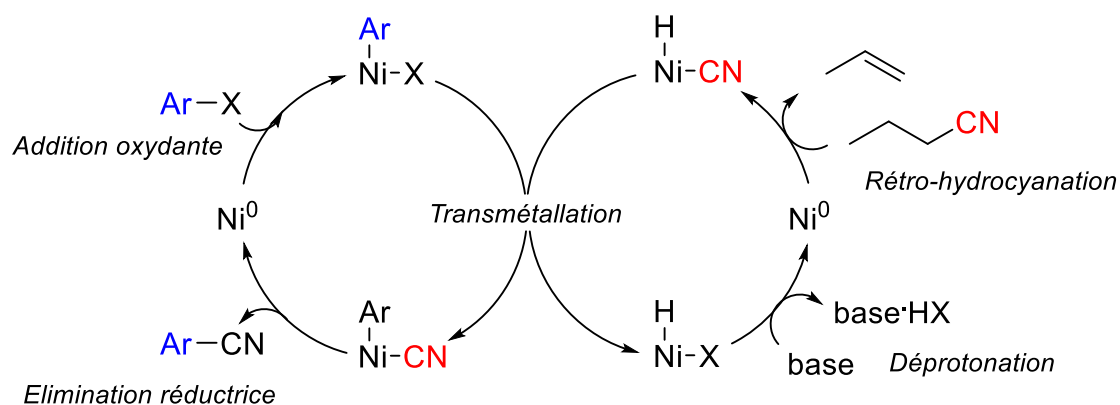


Schéma 84 Cyanation de triflates d'aryles et de vinyles catalysée au nickel à l'aide de butyronitrile

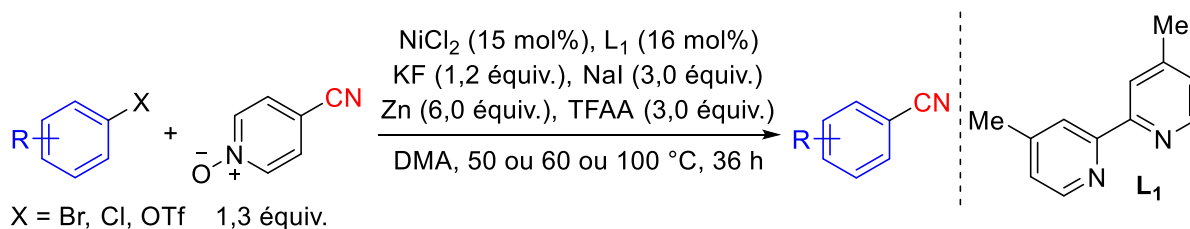
Bien que la charge catalytique nécessite d'être augmentée et que le catalyseur de Ni(0) semble nécessaire à la place du pré-catalyseur Ni(II) associé au Zn, la réaction permet d'obtenir de bons rendements de cyanation avec un acide de Lewis plus doux, une température plus faible de 50 °C au lieu de 120 °C et une quantité d'agent de cyanation réduite, à condition de contrôler l'addition du réactif. La nécessité d'ajout lent du réactif semble inhérente au mécanisme de la réaction. En effet, le mécanisme proposé par Morandi *et al.* décrit Schéma 85, fait intervenir une étape clé de transmétallation entre deux espèces de nickel distinctes (i) Ar-Ni-X générée par addition oxydante dans la liaison C-X du substrat (X = Cl, OTf) et (ii) H-Ni-CN obtenue après addition oxydante dans la liaison C-CN puis β-H élimination. Après élimination réductrice le produit dérivé benzonitrile est obtenue et la déprotonation de H-Ni-X par la base permet alors de régénérer le catalyseur Ni<sup>0</sup>.



Schéma 85 Mécanisme de la réaction de cyanation proposé par Morandi *et al.*

Par conséquent, pour que cette étape clé de transmétallation soit cinétiquement accessible, il paraît nécessaire de contrôler et d'ajuster la vitesse de chaque cycle catalytique.

Très récemment, le groupe de Liao propose un nouvel agent de cyanation, cette fois de type aryle, la *N*-oxyde-4-cyanopyridine commerciale et bon marché, et développe la cyanation réductrice catalysée au nickel de (pseudo)halogénures d'aryles opérant par activation de liaison  $Csp^2-CN$  (Schéma 86).<sup>279</sup>

Schéma 86 Cyanation réductrice catalysée au nickel de (pseudo)halogénures d'aryles par la *N*-oxyde-4-cyanopyridine

Bien que la réaction soit longue (36 h) et nécessite une charge catalytique un peu plus élevée qu'habituellement (15 mol%), celle-ci est applicable à divers (pseudo)halogénures d'aryles dans les mêmes conditions, nécessitant tout de même des températures de plus en plus élevées à mesure que l'addition oxydante dans la liaison  $C-X$  de l'électrophile est difficile à réaliser ( $X = I$ , 50 °C ;  $X = Br$  et  $OTf$ , 60 °C ;  $X = Cl$ , 100 °C). Le champ d'application de la réaction est intéressant, tolérant des fonctions sensibles ester, amide, nitrile et même hydroxy, et le transfert de la fonction nitrile est également possible avec des (pseudo)halogénures hétéroaromatiques. Bien qu'efficace, la réaction génère cependant beaucoup de déchets puisque pour être optimale, celle-ci nécessite une multitude d'additifs en quantités sur-stœchiométrique et notamment un large excès de Zn réducteur (6,0 équivalents). Si l'ajout de

<sup>279</sup> Chen, H.; Sun, S.; Liu, Y. A.; Liao, X. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1397.

3,0 équivalents de sels de NaI n'est pas obligatoire pour la réactivité, sa présence limite fortement la formation de produit d'hydrodéphalogenation du substrat. De même et bien que son rôle n'ait pas été clarifié par les auteurs, la présence de KF est nécessaire pour atteindre le rendement optimal. En revanche, la présence de TFAA est obligatoire sans quoi le transfert de la fonction nitrile ne s'effectue pas. Ceci a amené les auteurs à penser que cet additif agit en tant qu'activateur de l'agent de cyanation comme présenté sur la Figure 18, affaiblissant alors la liaison C-CN par effets mésomère et inductif attracteurs, permettant alors l'insertion du catalyseur de nickel dans celle-ci et par conséquent son transfert.

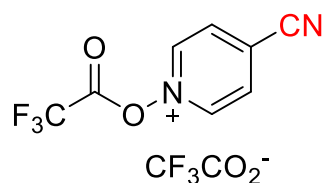


Figure 18 Activation de *N*-oxyde-4-cyanopyridine par TFAA

Le mécanisme proposé est un mécanisme classique par réduction successive de couplage réducteur catalysé au Ni<sup>144,280</sup> (Ni(0)/Ni(II)/Ni(I)/Ni(III)), où cette fois, l'élimination réductrice se fait entre un ligand aryle et un ligand cyanure.

En 2019 également, Tsurugi et Mashima *et al.* développent une méthode intéressante de cyanation réductrice de dérivés (pseudo)halogénés catalysée au nickel, employant comme agent de cyanation le simple solvant MeCN<sup>281</sup> et assistée par *Si*-Me<sub>4</sub>-DHP (1,4-bis(triméthylsilyl)-2,3,5,6-tétraméthyl-1,4-dihydropyrazine) (Schéma 87).<sup>282</sup>

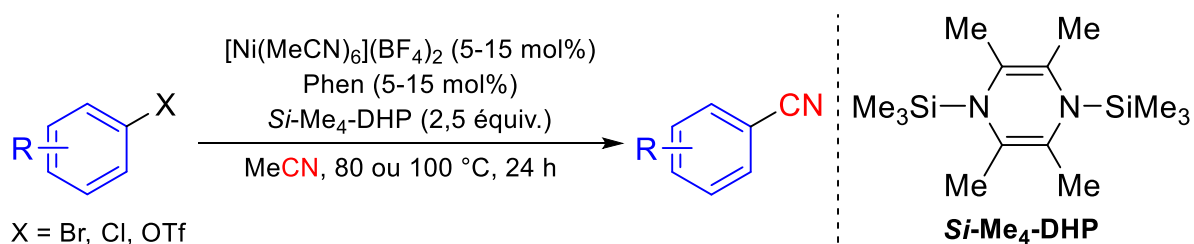


Schéma 87 Cyanation à l'aide de MeCN de dérivés (pseudo)halogénés catalysée au nickel et assistée par *Si*-Me<sub>4</sub>-DHP

La réaction est relativement générale pouvant s'appliquer aux bromures ainsi qu'aux chlorures et triflates d'aryles dans les mêmes conditions mais à une température et avec une

<sup>280</sup> Diccianni, J. B.; Diao, T. *Trends Chem.* **2019**, *1*, 830.

<sup>281</sup> Pour d'autres méthodes de cyanation d'halogénures d'aryles à partir de MeCN catalysées au Cu : (a) Zhu, Y.; Zhao, M.; Lu, W.; Li, L.; Shen, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2602; (b) Zhao, M.; Zhang, W.; Shen, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8868.

<sup>282</sup> Ueda, Y.; Tsujimoto, N.; Yurino, T.; Tsurugi, H.; Mashima, K. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 994.

charge catalytique un peu plus élevées pour encourager l'addition oxydante du catalyseur dans ces derniers. De façon générale, la réaction donne de meilleurs rendements avec des substrats portant des groupements électrodonneurs qu'électroattracteurs, dont la formation du produit de cyanation de ces derniers a été observée être en compétition avec la formation d'acétophénone correspondant. Pour cette méthodologie, les auteurs appuient sur le double rôle de *Si-Me<sub>4</sub>-DHP* : (i) de réducteur du pré-catalyseur en espèce catalytique Ni(0) et (ii) d'assistant à l'insertion dans la liaison C-CN de MeCN, reposant sur la formation préalable d'une espèce de nickel silylé, par analogie au mécanisme au Rh présenté Schéma 66 B. L'absence de formation de dérivé benzonitrile lorsque *Si-Me<sub>4</sub>-DHP* est remplacé par un réducteur métallique tel que du Zn ou du Mn, ou un autre réducteur organique tel que TDAE, ainsi que l'observation de sous-produits dérivés d'acétophénones après hydrolyse semblent confirmer cette dernière hypothèse. Une succession d'insertions/éliminations aidées par la présence du groupement silyl est responsable de la formation de dérivé benzonitrile (Schéma 88).

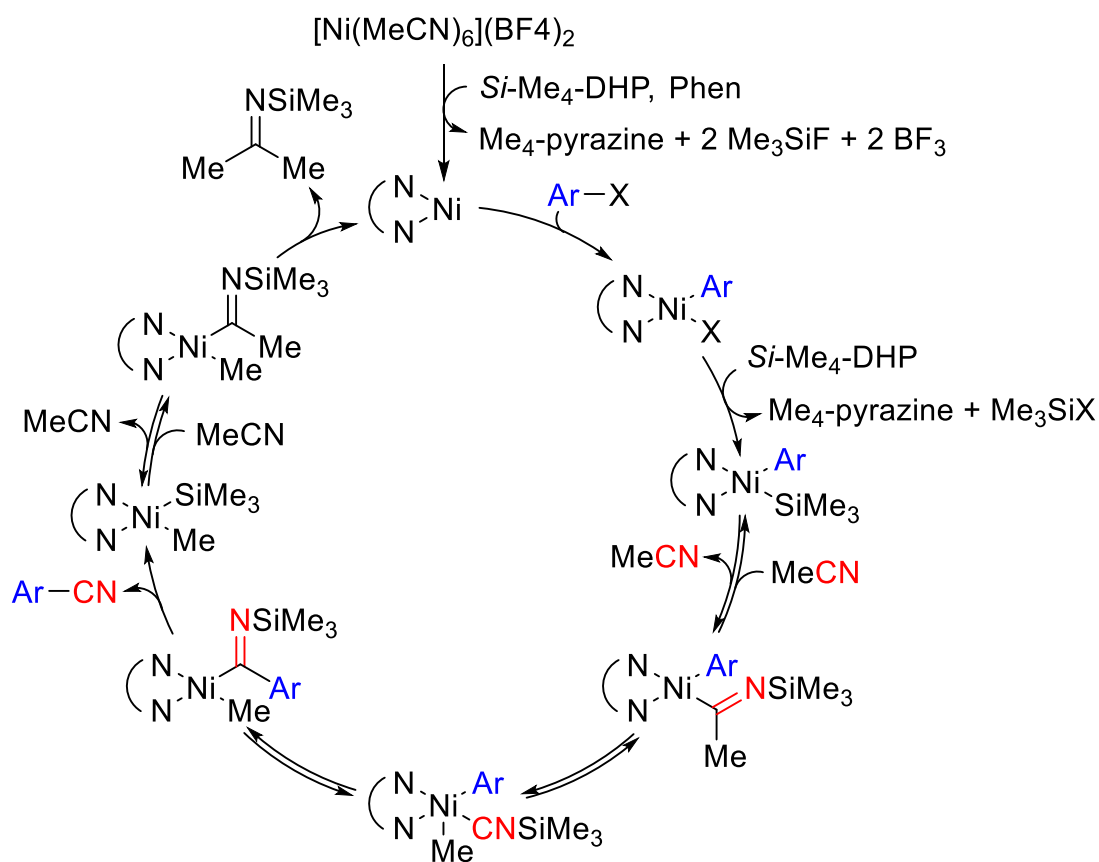


Schéma 88 Mécanisme de cyanation catalysée au Ni de substrats (pseudo)halogénures, assistée par un groupement silyl

Cette méthode est intéressante puisque malgré la formation d'un intermédiaire M-CN, aucun ion cyanure n'est libéré pendant la réaction d'après les auteurs (celui-ci étant protégé par TMS<sup>283</sup>), rendant ainsi la réaction plutôt sûre. Bien que le mécanisme de cette réaction diffère de façon intéressante de ce qui a pu être précédemment établi au nickel, l'intérêt de cette méthode, à la fois de (i) pouvoir utiliser MeCN comme agent de cyanation non toxique et (ii) ne pas générer d'ion cyanure au cours de la réaction est quelque peu contrebalancé par la nécessité d'utiliser le réducteur Si-Me<sub>4</sub>-DHP, préparé par réaction de 2,3,5,6-tétraméthylpyrazine, de chlorure de triméthylsilyl et de potassium en quantités stœchiométriques pendant une semaine.

### 2.2.2. Cyanation à partir d'un agent carboné sans formation d'un intermédiaire M-CN

En 1998, le groupe de Cheng est le premier à observer la possibilité de transférer la fonction nitrile à partir de sources carbonées de nitrile RCN (R = Me, Et, nPr, Bn, Ph) à des bromures d'aryles catalysé au Pd ou au Ni et favorisé par la présence de Zn métal, et ce, sans génération de cyanure ni d'intermédiaire M-CN (Schéma 89).<sup>284</sup>

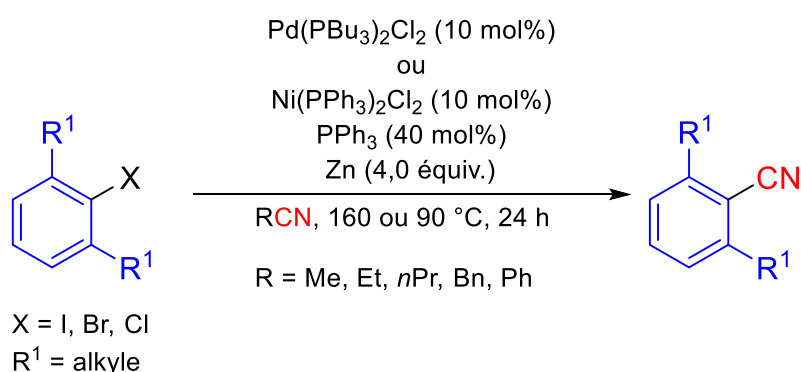


Schéma 89 Transfert de la fonction nitrile de MeCN à des bromures d'aryles catalysé au Pd ou au Ni en présence de Zn

De façon assez surprenante, la réactivité est limitée aux halogénures d'aryles portant un ou plusieurs groupements alkyles en ortho, les dérivés peu encombrés étant majoritairement transformés en produit d'hydrodéphalogenation et en sels d'aryles phosphoniums. Une étude mécanistique, à l'aide de réactions stœchiométriques, entreprise par le groupe semble conclure à la coopération des deux métaux comme décrit sur le Schéma 90 : le Pd ou Ni est responsable de l'addition oxydante dans la liaison C-X et de la création de la liaison C-C par

<sup>283</sup> Il serait donc possible de former TMS-CN ou TMSNC, moins toxique que HCN et qui pourrait agir comme agent de cyanation généré *in situ* aussi : pour plus d'explications, voir la partie Supporting Information de *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 994.

<sup>284</sup> Luo, F.-H.; Chu, C.-I.; Cheng, C.-H. *Organometallics* **1998**, *17*, 1025.

insertion de RCN dans la liaison Ar–Pd, aboutissant à un intermédiaire palladoimine, tandis que Zn (métal ou  $ZnX_2$ ), après transmétallation avec le complexe palladoimine formé, est en charge de la rupture de la liaison C–C par  $\beta$ -élimination, provoquant la libération du dérivé benzonitrile et d'une espèce organozincique aliphatique.

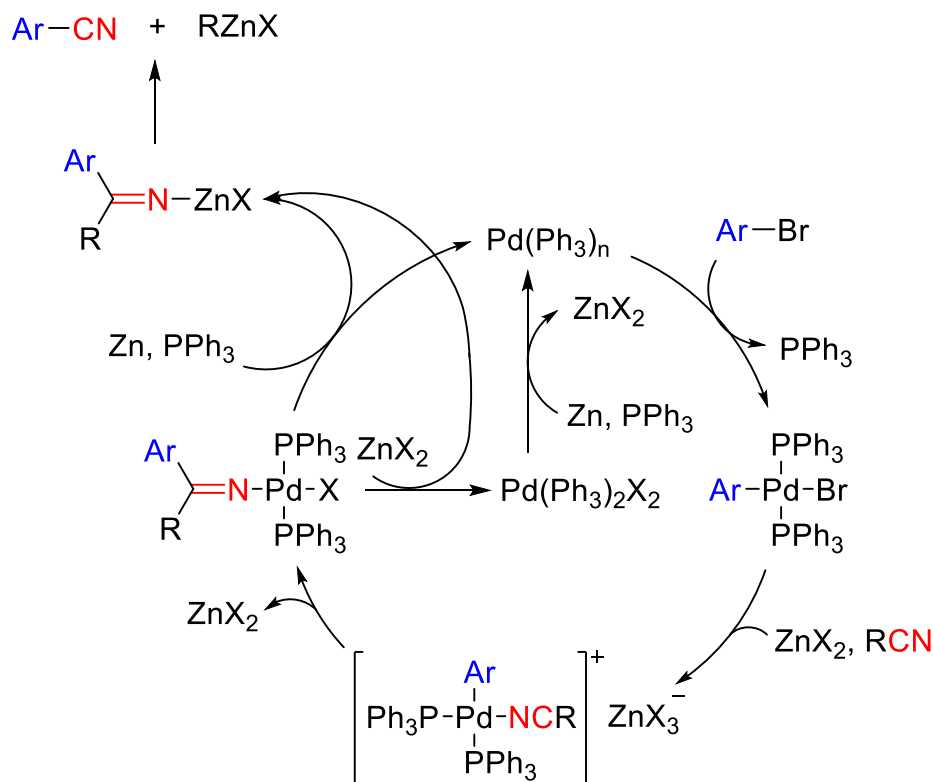


Schéma 90 Mécanisme proposé par Cheng *et al.* pour la formation de dérivé benzonitrile à partir d'halogénures d'aryles catalysée au Pd en présence de Zn

Par ailleurs, dans le même esprit, les dérivés du malononitrile ont montré être particulièrement efficaces pour la transnitrilation<sup>285</sup> de réactifs organométalliques sans génération d'ion cyanure ni de métal-cyanure.<sup>286,287</sup> Seulement, la nécessité de préparer l'espèce organométallique nucléophile stœchiométrique délicate à manipuler, peut potentiellement limiter son utilisation ainsi que l'étendue de son application. Récemment, le groupe de Rousseaux a mis en place une méthode directe douce de cyanation de

<sup>285</sup> Le terme de « transnitrilation » a été utilisé pour la première fois par Vinokurov *et al.* dans le cas de la réaction thermo- ou acido-catalysée entre un acide carboxylique et un nitrile résultant en un échange entre les fonctions CN et  $CO_2H$  via un intermédiaire imide : (a) Vinokurov, V. A.; Gaevoi, E. G.; Kuznetsova, L. A.; Karakhanov, R. A. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1989**, *39*, 449; (b) Vinokurov, V. A.; Gaevoi, E. G.; Kuznetsova, L. A.; Karakhanov, R. A. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1989**, *40*, 327.

<sup>286</sup> (a) Erickson, J. L. E.; Barnett, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 560; (b) Reeves, J. T.; Malapit, C. A.; Buono, F. G.; Sidhu, K. P.; Marsini, M. A.; Sader, C. A.; Fandrick, K. R.; Busacca, C. A.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9481; (c) Malapit, C. A.; Luvaga, I. K.; Reeves, J. T.; Volchkov, I.; Busacca, C. A.; Howell, A. R.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4993; (d) Alazet, S.; West, M. S.; Patel, P.; Rousseaux, S. A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10300.

<sup>287</sup> Pour un exemple de malononitrile utilisé comme source carbonée via un intermédiaire M–CN et cyanation catalysée au Cu voir : Jiang, Z.; Huang, Q.; Chen, S.; Long, L.; Zhou, X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 589.

(pseudo)halogénures d'aryles à partir d'un dérivé stable et peu toxique du malononitrile, le MPMN, catalysée au nickel en conditions réductrices, évitant ainsi la préparation d'une espèce organométallique nucléophile stœchiométrique (Schéma 91).<sup>288</sup>

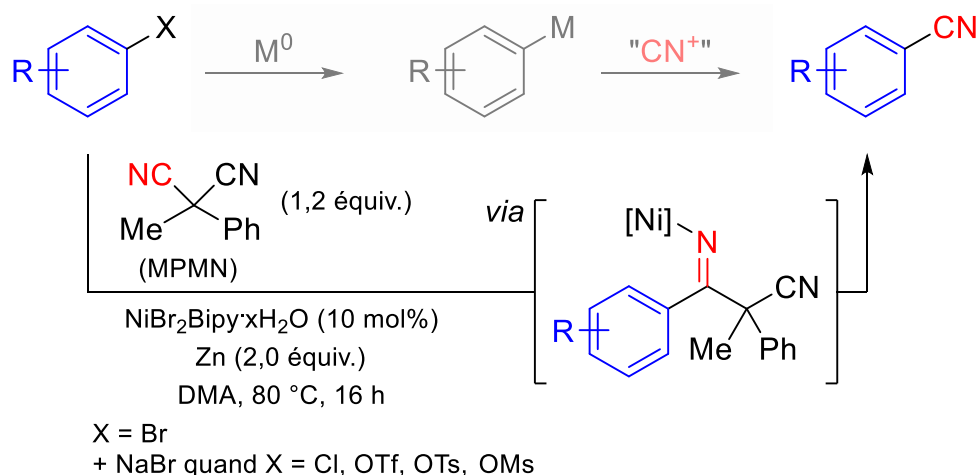


Schéma 91 Cyanation réductrice de (pseudo)halogénures d'aryles catalysée au nickel *via* transnitration

Peu d'exemples de dérivés bromés possédant des groupements électroattracteurs sont représentés, ce qui peut être dû à la dimérisation compétitive du réactif activé ou à la formation de produit d'hydrodéphalogenation. Autrement, la réaction tolère divers bromures d'aryles possédant des groupements fonctionnels sensibles, en particulier de façon assez remarquable une fonction alcool libre. Les hétérocycles sont également des substrats compatibles à condition que l'hétéroatome soit quelque peu encombré, sous peine d'empoisonnement du catalyseur et par conséquent très peu de conversion. Celle-ci a également pu être appliquée de façon intéressante à la cyanation directe de dérivés de molécules d'intérêt biologique. De plus, la réactivité peut être étendue à des chlorures d'aryles et des phénols activés (OTf, OTs, OMs) par ajout de sel de NaBr, qui facilite l'addition oxydante dans les liaisons plus fortes de ces électrophiles, bien que parfois le réajustement de la quantité de pré-catalyseur à 20 mol% soit nécessaire. Il semble également primordial de préciser, qu'en plus d'éviter la préparation d'espèce organométallique stœchiométrique, l'un des principaux intérêts de cette méthode est également sa sûreté. En effet, l'étude mécanistique menée par Rousseaux *et al.* montre que le MPMN ne libère pas de cyanure au cours de la réaction ni par décomposition du MPMN ni par formation d'une espèce de cyanure de nickel. Par analogie au mécanisme présenté précédemment (Schéma 90), il est proposé

<sup>288</sup> Mills, L. R.; Graham, J. M.; Patel, P.; Rousseaux, S. A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19257.

que le nickel soit responsable de la création de la liaison C–C par l'intermédiaire d'un analogue Ni(I)-imine similaire à celui proposé par Cheng *et al.* (Schéma 92). Cependant, celui-ci nécessiterait une étape de réduction intermédiaire par le Zn après addition oxydante dans la liaison C–Br, et avant insertion-1,2 de l'Ar–Ni(I) dans la liaison nitrile la moins encombrée de MPMN. En revanche, contrairement à ce qui a été proposé par Cheng *et al.* le catalyseur au nickel serait également responsable de la rupture de la liaison C–C par  $\beta$ -C élimination, jugée plus rapide car intramoléculaire par les auteurs. Le Zn permettrait alors ensuite de régénérer l'espèce catalytique de Ni(0) par une première étape de transmétallation avec  $ZnBr_2$  puis réduction par le Zn métallique.

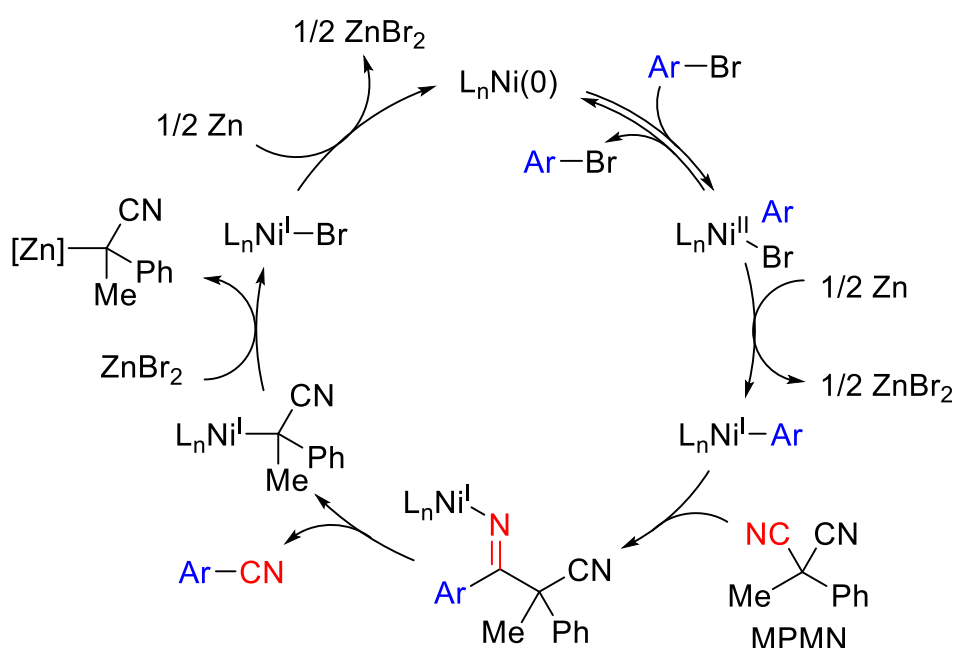


Schéma 92 Mécanisme proposé par Rousseaux *et al.* pour la cyanation réductrice de (pseudo)halogénures d'aryles à l'aide de MPMN catalysée au Ni

On compte encore peu de méthodologies de cyanation développées au cobalt dans la littérature<sup>289</sup> et aucune employant un agent de cyanation carboné. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier la cyanation réductrice de (pseudo)halogénures d'aryles catalysée au cobalt par activation  $Csp^2-CN$  d'un agent de cyanation carboné, stable et non toxique, dans des conditions réactionnelles douces.

<sup>289</sup> A partir de composés organozinciques : (a) Cai, Y.; Qian, X.; Rérat, A.; Auffrant, A.; Gosmini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3419 ; Cyanation de liaison C–H : (b) Yu, D.-G.; Gensch, T.; de Azambuja, F.; Vásquez-Céspedes, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17722; (c) Li, J.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3635.

## 2.3. Etude méthodologique

Grâce à l'étude de la réactivité précédente, nous avons d'ores et déjà pu déterminer certains défis que présentent cette réaction (Schéma 93).

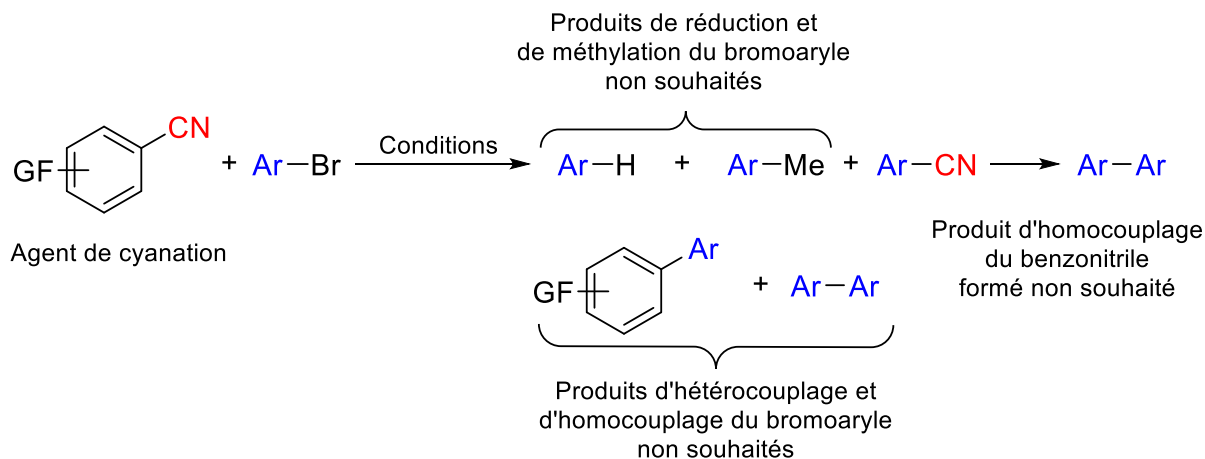


Schéma 93 Défis de la réaction de cyantation de dérivés bromés par un agent de cyantation dérivé du benzonitrile catalysé au cobalt

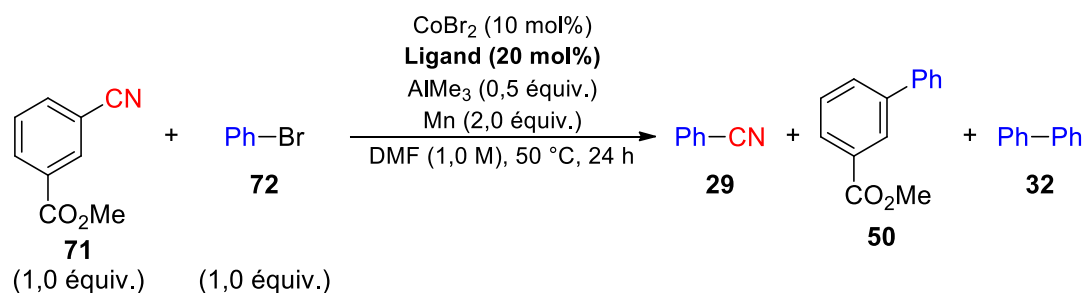
En effet, il sera premièrement nécessaire de limiter la formation de produit d'hydrodéhalogénéation du bromoaryle ainsi que la formation du produit de méthylation par  $\text{AlMe}_3$  de celui-ci, ayant déjà été observé lors de la réactivité précédente. Par ailleurs, un autre défi reste de restreindre la dimérisation du dérivé bromé de façon à obtenir le meilleur rendement possible. De plus, nous avons montré, par le développement de la réactivité précédente, qu'il était possible au cobalt de s'insérer dans la liaison C-CN pour former à la fois du produit d'hétérocouplage avec le dérivé halogéné, mais aussi d'homocouplage du dérivé nitrile. Cette fois, il sera donc nécessaire d'empêcher la formation du produit d'hétérocouplage entre l'agent de cyantation aromatique et le dérivé bromé que l'on veut transformer en nitrile. Nous pouvons donc aussi prévoir qu'il soit possible, après formation du produit benzonitrile, de former du produit d'homocouplage de celui-ci, ce qu'il faudra également limiter. Ces défis en tête, nous avons alors commencé l'étude méthodologique de la réaction. Pour cela, nous avons considéré comme substrats modèles ceux pour laquelle la réactivité a été remarquée, à savoir le bromobenzène et le 3-cyanobenzoate de méthyle. Nous sommes partis de conditions réactionnelles de base similaires à celles développées pour le couplage réducteur précédemment étudié, en modifiant uniquement le ratio des réactifs de départ à 1 :1 puis nous avons modifié les paramètres de la réaction un à un pour étudier leur influence sur la réactivité.



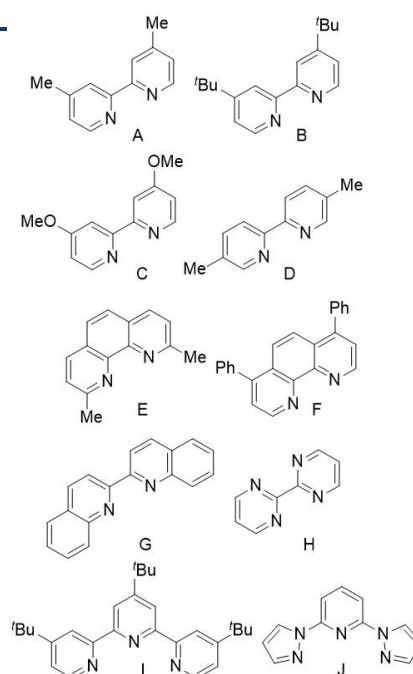
## 2.3.1. Influence du catalyseur

Nous avons commencé par l'étude du pré-catalyseur et notamment l'influence de la nature des ligands sur la réactivité (Tableau 35).

Tableau 35 Influence de la nature des ligands du pré-catalyseur



Entrée	Ligand	Rendement 29 (%)	Conversion 72 (%)
1	/	8	62
2	PPh <sub>3</sub>	4	41
3	dppe	0	100
4	Xantphos	4	95
5	TMEDA	4	7
6 <sup>[a]</sup>	<b>Bipy</b>	<b>38</b>	<b>95</b>
7	A	3	26
8	B	21	47
9	C	2	21
10	D	14	30
11	Phen	8	63
12	E	0	100
13	F	18	100
14	G	0	19
15	H	0	15
16 <sup>[b]</sup>	I	6	95
17 <sup>[b]</sup>	J	3	100



[a] Utilisation du complexe pré-formé  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$ . [b] Utilisation de 15 mol% du ligand.

Contrairement au couplage réducteur précédemment développé qui ne montrait aucune réactivité sans ligand, cette transformation semble pouvoir s'effectuer avec un rendement, cependant très faible (Entrée 1) et une majorité de sous-produits<sup>290</sup> formés à partir du bromobenzène **72**. Les ligands de type phosphine ne permettent à nouveau pas de synthétiser le produit de cyanation **29** de façon satisfaisante (Entrées 2, 3 et 4). En effet, en présence de ligand phosphine aussi bien monodente (Entrée 2) que bidente (Entrées 3 et 4), le catalyseur est incapable de s'insérer dans la liaison C-CN de **71**, même en présence de  $\text{AlMe}_3$ , et bien que

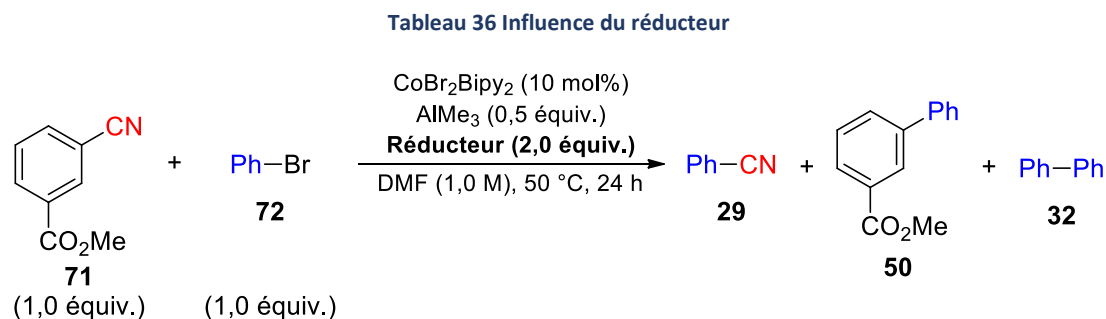
<sup>290</sup> Il est parfois difficile de savoir quelle quantité de biphenyle a été formée, surtout lorsque l'agent de cyanation réagit peu, car le pic correspondant au biphenyle en GC se superpose à celui de l'agent de cyanation 3-cyanobenzoate de méthyle.

celui-ci soit activé (grâce à la présence d'un groupement électroattracteur de type ester). Par conséquent, le transfert de la fonction nitrile ne peut être réalisé et seules des traces de **29** sont observées. En revanche, le catalyseur est actif avec **72** qui paraît être majoritairement transformé en biphényl **32**<sup>290</sup> (en présence de PPh<sub>3</sub> ou Xantphos) ou en benzène/toluène (en présence de dppe). De façon similaire au couplage réducteur, l'emploi de ligand amine bidente tel que la TMEDA (Entrée 5) ne montre aucune réactivité envers **71** ni envers **72**. Contrairement à la réaction précédente, où les ligands Phen et Bipy présentait des réactivités et des rendements similaires, cette fois, le ligand Phen ne permet de synthétiser **29** qu'avec un rendement de 8% (Entrée 11), bien inférieur au rendement de 38% observé avec le ligand Bipy (Entrée 6) ainsi qu'une moins bonne conversion de **72**. En présence du ligand Phen, en plus de **72** de départ, les quantités de produits **32** et **50** formées semblent plus importantes. Les diverses Bipy substituées (**A** à **C**) testées présentent toutes une diminution du rendement en **29** (Entrées 7 à 10) et une conversion bien plus faible de **72**. Dans la plupart des cas, peu de biphényle **32** et d'hétérocouplage **50** sont observés, laissant suggérer que le reste du bromobenzène **72** consommé a été principalement transformé en benzène et/ou toluène. Dans le cas des Phen substituées, néocuproïne **E** (Entrée 12) et bathophénanthroline **F** (Entrée 13), les rendements obtenus sont également faibles mais la conversion de **72** est totale. En présence de **E**, il semble que **72** ait été exclusivement converti en produits plus volatils (benzène et/ou toluène) car ni **32** ni **50** n'ont été observé en GC. Ceci pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique de ce ligand ne permettant pas d'effectuer de réaction de couplage. En revanche, en présence du ligand **F**, une quantité non négligeable de **32** et **50** sont observés. Le catalyseur avec des ligands 2,2'-biquinoline (**G**) (Entrée 14) et 2,2'-bipyrimidine (**H**) (Entrée 15) est inactif envers **71** et également très peu réactif avec le bromobenzène **72**. Enfin, le catalyseur employé avec des ligands tridentes de type 2,2':6',2''-terpyridine (**I**) (Entrée 16) ou 2,6-bis(pyrazole)pyridine (**J**) (Entrée 17) ne montre qu'une très faible réactivité envers **71**, expliquant le très faible rendement observé. Le bromobenzène **72** pourtant totalement consommé est cependant transformé préférentiellement en produits volatils puisque très peu de biphényle **32** et de couplage croisé **50** ont été observés dans les deux cas.

Ainsi, à nouveau pour cette transformation, le meilleur ligand semble être le ligand Bipy que nous choisissons donc pour la suite de cette étude méthodologique.

## 2.3.2. Influence du réducteur

Nous avons ensuite voulu vérifier que Mn était bien le réducteur adéquate pour réaliser cette transformation (Tableau 36).



Entr\u00e9e	R\u00e9ducteur	Rendement 29 (%)	Conversion 72 (%)
<b>1</b>	<b>Mn</b>	<b>38</b>	<b>95</b>
<b>2</b>	Zn	11	67
<b>3<sup>[a]</sup></b>	Zn	0	100

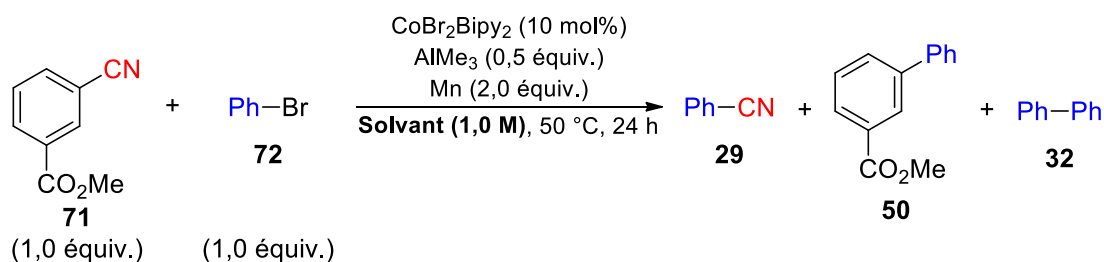
[a] MeCN a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 \u00e0 la place de DMF.

Au vu des r\u00e9sultats, il semblerait en effet que Mn soit n\u00e9cessaire pour r\u00e9aliser la transformation de fa\u00e7on plus efficace (Entr\u00e9e 1). De fa\u00e7on similaire \u00e0 la r\u00e9action pr\u00e9c\u00e9dente, il se pourrait que Zn ne soit pas suffisamment r\u00e9ducteur pour g\u00e9n\u00e9rer le catalyseur aussi efficacement que Mn, ce qui r\u00e9sulte en une diminution du rendement aussi bien dans le DMF (Entr\u00e9e 2) que dans MeCN (Entr\u00e9e 3), solvant avec lequel il est la plupart du temps combin\u00e9 en couplage r\u00e9ducteur au cobalt. Dans les deux cas, en pr\u00e9sence de Zn, il semblerait que le bromobenz\u00e8ne **72** soit majoritairement transform\u00e9 en produit de r\u00e9duction ou de m\u00e9thylation et un peu de biph\u00e9nyl **32**.

## 2.3.3. Influence du solvant

Il nous a ensuite paru crucial d'\u00e9tudier l'influence du solvant sur la transformation dont les r\u00e9sultats sont report\u00e9s Tableau 37. En effet, celui-ci para\u00eet \u00eatre le param\u00e8tre qui pourrait le plus limiter la formation des produits secondaires d'homocouplage **32** du bromobenz\u00e8ne et d'h\u00e9t\u00e9rocouplage **50** entre le bromobenz\u00e8ne **72** et le 3-cyanobenzoate de m\u00e9thyle **71**.

Tableau 37 Influence du solvant



Entrée	Solvant	Rendement 29 (%)	Conversion 72 (%)
1	DMF	38	95
2	THF	0	53
3	Toluène	0	18
4	Dioxane	0	10
5	AcOEt	0	10
6	EtOH	0	97
7 <sup>[a]</sup>	EtOH	0	7
8	MeOH	0	39
9	DMSO	0	20
10	Carbonate de propylène	0	24
11	MeCN	0	100
12	NMP	25	100
13	DMA	45	100
14	DMPU	43	71
15	DMPU/DMA (1 :9)	44	100
16	DMPU/DMA (9 :1)	42	100
17	DMPU/DMA (8 :2)	44	100
18	DMPU/DMA (7 :3)	46	100
19	DMPU/DMA (6 :4)	53	100
20	<b>DMPU/DMA (1 :1)</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

[a] Sans  $\text{AlMe}_3$ .

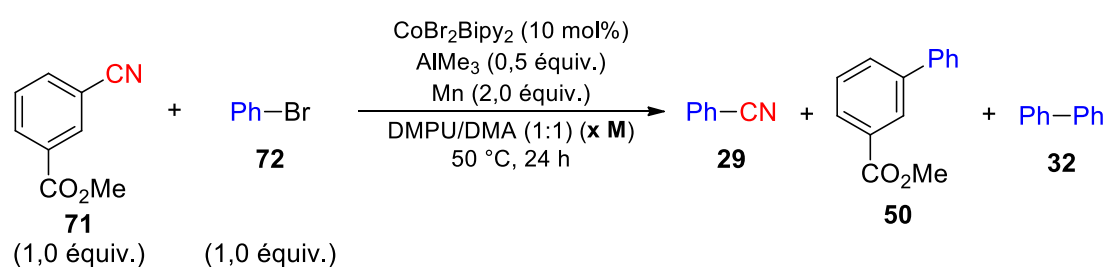
De façon similaire au couplage réducteur précédemment étudié, il apparaît clairement que les solvants de type aprotique apolaire ne soient pas compatibles avec cette réactivité (Entrées 2, 3 et 4) pour les mêmes raisons qu'expliquées précédemment (Chapitre 3, 1.2.2). De la même façon, la réaction effectuée dans l'AcOEt, ne montre aucune réactivité ni envers l'agent de cyanation **71** ni envers le bromobenzène **72** (Entrée 5). Les solvants de type protiques polaires ne semblent pas non plus être adéquats pour le transfert de la fonction nitrile (Entrées 6, 7, 8). En revanche, il est intéressant de noter que lorsque l'on réalise la réaction dans l'éthanol sans  $\text{AlMe}_3$ , aucune réactivité n'est observée envers l'un ou l'autre des substrats, alors qu'en présence de  $\text{AlMe}_3$ , presque tout **72** est consommé. Il pourrait être intéressant d'exécuter la réaction avec un dérivé bromé plus lourd, tel que le 2-bromonaphtalène par exemple, de façon à pouvoir observer les sous-produits de réduction

et/ou de méthylation par le AlMe<sub>3</sub> pour vérifier si ce dernier est formé préférentiellement. Les solvants de type aprotique polaire semblent une nouvelle fois être les meilleurs pour cette transformation, avec comme exception le DMSO (Entrée 9) qui ne permet qu'une très faible réactivité du catalyseur envers les deux substrats et aucune trace de transfert de la fonction nitrile. Dans MeCN, bien que la totalité de **72** soit consommé, le transfert est cependant inefficace (Entrée 10). La possibilité de transférer la fonction nitrile est retrouvée dans la NMP (Entrée 11) bien qu'il soit moins performant que dans le DMF (Entrée 1). C'est dans le DMA (Entrée 12) et la DMPU (Entrée 13) que les meilleurs résultats ont été obtenus avec des rendements de 45% et 43% respectivement et une conversion totale dans le DMA et de 71% dans la DMPU. Cette dernière semble donc être plus sélectif pour transférer la fonction nitrile, bien qu'un certain manque de reproductibilité ait été observé. Nous avons alors envisagé de réaliser la réaction dans différents mélanges de ces deux solvants pour tenter d'orienter la sélectivité envers le transfert de la fonction nitrile tout en conservant la reproductibilité de la réaction (Entrées 15 à 20). Parmi les mélanges envisagés, il semblerait que le mélange DMPU/DMA dans un ratio 1:1 offre le meilleur résultat avec un rendement de 61% (Entrée 20).

#### 2.3.4. Influence de la concentration

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence de la concentration sur cette réaction de transfert dont les résultats sont présentés Tableau 38.

Tableau 38 Influence de la concentration



Entrée	x (mol.L <sup>-1</sup> )	Rendement <b>29</b> (%)	Conversion <b>72</b> (%)
<b>1</b>	<b>1,0</b>	<b>61</b>	<b>100</b>
<b>2</b>	0,5	51	100
<b>3</b>	2,0	38	100

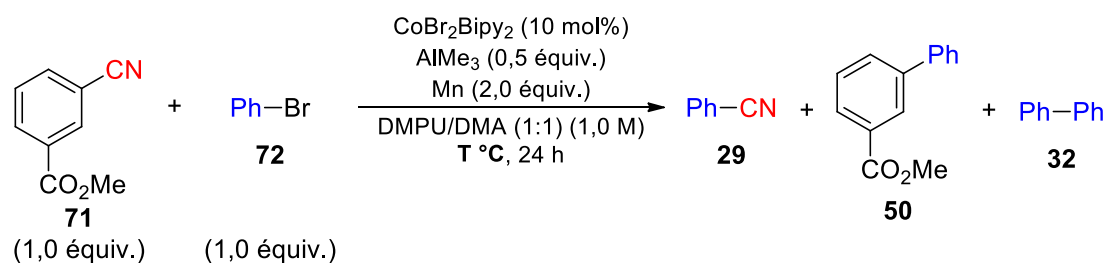
La transformation apparaît être sensible aux variations de concentration, présentant un moins bon rendement lorsque la réaction est plus diluée (Entrée 2) ou plus concentrée (Entrée 3) que 1,0 mol.L<sup>-1</sup> (Entrée 1). Puisque la conversion en bromobenzène **72** est totale, il semblerait

que la modification de la concentration influence majoritairement l'activation de la liaison C-CN par le catalyseur et non l'insertion dans la liaison C-Br. En effet, il est observé qu'à plus forte concentration, la formation de biphényle **32** est augmentée alors qu'à plus faible concentration, la formation de benzène ou de toluène est préférentielle, expliquant dans les deux cas, la baisse de rendement observée.

### 2.3.5. Influence de la température

Par ailleurs, la température semble aussi jouer un rôle important pour cette transformation, comme nous pouvons l'observer Tableau 39.

Tableau 39 Influence de la température



Entrée	T (°C)	Rendement <b>29</b> (%)	Conversion <b>72</b> (%)
<b>1</b>	<b>50</b>	<b>61</b>	<b>100</b>
<b>2</b>	t.a.	41	69
<b>3</b>	40	48	100
<b>4</b>	60	39	100
<b>5</b>	80	12	100

On peut tout d'abord remarquer qu'à température ambiante, bien que la conversion ne soit pas totale, tant pour le bromobenzène **72** que pour le 3-cyanobenzoate de méthyle **71**, un rendement tout de même satisfaisant de 41%<sup>291</sup> (Entrée 2) est obtenu. La réaction semble donc être plus sélective, mais demanderait probablement plus de temps pour arriver à complétion. Ce résultat très intéressant nécessiterait cependant d'être réitéré pour s'assurer de sa véracité et de sa reproductibilité, considérant les conditions particulières dans lesquelles il a été obtenu.<sup>291</sup> Augmenter la température à 40 °C permet d'atteindre une conversion totale et d'augmenter quelque peu le rendement (Entrée 3) bien que celui-ci soit inférieur à celui observé à 50 °C (Entrée 1). Enfin, au-dessus de 50 °C (Entrées 4 et 5), on peut observer la formation de plus en plus de biphényle **32** ainsi que de produit de réduction et de méthylation, ce qui résulte en une chute du rendement et même drastiquement à 80 °C (Entrée 5). Ainsi,

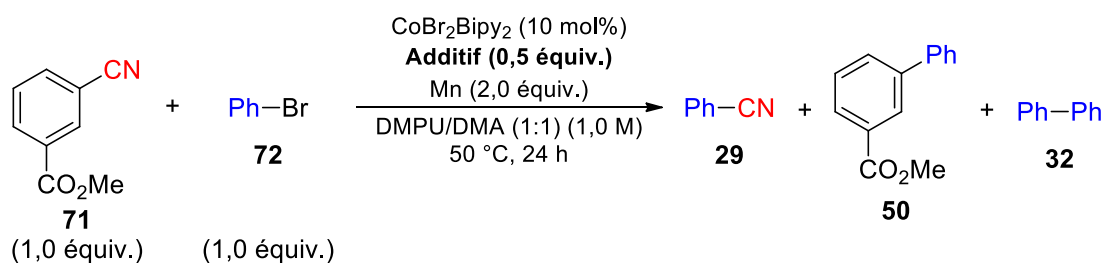
<sup>291</sup> Il est possible que ce résultat soit quelque peu surestimé puisque la réaction a été réalisée un jour de grosse chaleur. La température ambiante dans ce cas était plus proche de 30-35 °C que de 20 °C.

afin d'obtenir le meilleur compromis entre rendement, sélectivité et rapidité de réaction, nous avons choisi de continuer notre étude en prenant comme température 50 °C.

### 2.3.6. Influence de l'additif

Nous nous sommes également demandé si le AlMe<sub>3</sub> était l'acide de Lewis adéquate pour réaliser cette transformation. Considérant tous les acides de Lewis ou additifs qui avaient été testés lors de l'optimisation de la réaction précédente de couplage réducteur (Tableau 22, Tableau 23 et Tableau 24), nous n'avons étudié que ceux qui semblaient activer le plus efficacement les dérivés benzonitrile. Les résultats de cette étude sont reportés Tableau 40.

Tableau 40 Influence de l'additif



Entrée	Additif	Rendement <b>29</b> (%)	Conversion <b>72</b> (%)
<b>1</b> <sup>[a]</sup>	AlMe <sub>3</sub>	38	95
<b>2</b> <sup>[a]</sup>	/	8	100
<b>3</b>	<b>AlMe<sub>3</sub></b>	<b>61</b>	<b>100</b>
<b>4</b>	Tris(pentafluorophényl)borane	13	50
<b>5</b>	Héxaméthylidisilane	18	100

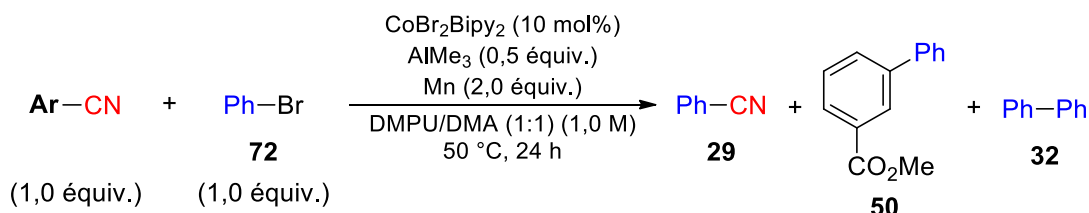
[a] Dans le DMF.

Si l'on compare les réactions effectuées dans le DMF avec (Entrée 1) et sans (Entrée 2) AlMe<sub>3</sub>, on peut tout d'abord en conclure que la présence de celui-ci semble nécessaire pour obtenir un bon rendement de transfert de la fonction nitrile sur le bromobenzène **72**. En son absence, et bien qu'il y ait un groupement électroattracteur, le 3-cyanobenzoate de méthyle **71** est activé plus lentement et non quantitativement, favorisant ainsi la formation des produits secondaires mentionnés précédemment à partir du bromobenzène **72**. Par ailleurs, bien que l'étude de la variation de l'additif sur la réactivité soit non exhaustive, il semblerait qu'une fois de plus, le AlMe<sub>3</sub> soit le plus efficace pour réaliser cette transformation. En effet, l'utilisation du tris(pentafluorophényl)borane (Entrée 4) ou de l'héxaméthylidisilane (Entrée 5) qui avaient pourtant montré des résultats satisfaisants lors de l'étude précédente, ne permettent pas (i) de consommer le 3-cyanobenzoate de méthyle **71** de façon quantitative et (ii) de réaliser le transfert de manière efficace.

## 2.3.7. Etude de l'agent de cyanation

Intrigués par l'observation de cette réactivité avec le 3-cyanobenzoate de méthyle **71**, nous avons voulu savoir si ceci était particulier à ce dernier et quel était l'impact de la variation de l'agent de cyanation sur la réactivité (Tableau 41).

Tableau 41 Etude de l'agent de cyanation



Entrée	Ar	Rendement 29 (%)	Conversion 72 (%)
1 <sup>[a]</sup>	2-CO <sub>2</sub> Me	1	100
2 <sup>[a]</sup>	3-CO <sub>2</sub> Me	38	95
3 <sup>[a]</sup>	4-CO <sub>2</sub> Me	7	100
4 <sup>[a]</sup>	2,3,4,5,6-F	0	100
<b>5</b>	<b>3-CO<sub>2</sub>Me</b>	<b>61</b>	<b>100</b>
6	3-CN	53 <sup>[b]</sup>	43
7	3-CF <sub>3</sub>	33	100

[a] Dans le DMF. [b] Rendement surévalué par la formation de benzonitrile à partir de l'agent de cyanation.

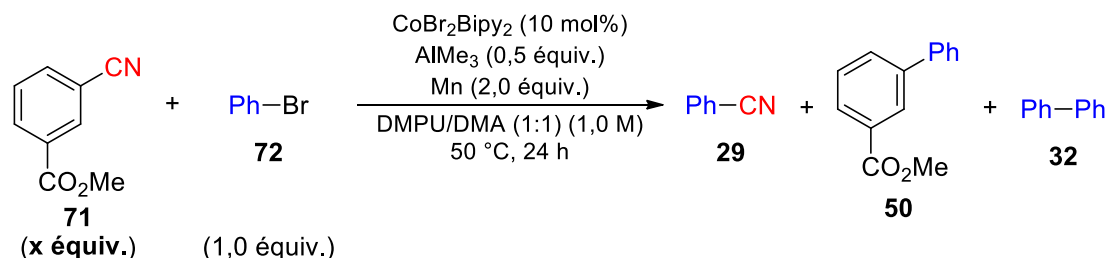
Tout d'abord, il apparaît que changer la position de la fonction ester de la position *mé*ta (Entrée 2) aux positions *ortho* (Entrée 1) ou *para* (Entrée 3) résulte en une diminution drastique du rendement et une transformation majoritaire du bromobenzène **72** en produit secondaires. Si le 2-cyanobenzoate de méthyle n'est presque pas consommé (sûrement dû à l'encombrement stérique qui limite l'insertion du catalyseur dans la liaison C-CN), le 4-cyanobenzoate de méthyle l'est complètement mais ne semble pas transférer la fonction nitrile de façon efficace. Ces expériences n'ont été faites qu'une seule fois et il semble important de les réitérer pour s'assurer de la véracité de ces résultats quelque peu déroutants. Nous n'avons toujours pas réellement d'explication de l'importance de la position du groupement ester en position *mé*ta par rapport à la fonction nitrile, mais il semblerait que celle-ci soit donc cruciale pour transférer efficacement la fonction cyano au bromobenzène **72**. Nous nous sommes ensuite demandé si la fonction ester était la meilleure pour effectuer cette transformation. Puisque nous avons vu précédemment que les dérivés benzonitriles possédant des groupements électroattracteurs sont les plus facilement activables, nous nous sommes limités à ce type d'agent de cyanation. Le 2,3,4,5,6-pentafluorobenzonitrile, très activé, ne permet pourtant pas de réaliser le transfert de la fonction nitrile (Entrée 4). Par



ailleurs, il apparaît que l'utilisation du 1,3-dicyanobenzène (Entrée 6) ou du 3-(trifluorométhyle)benzonnitrile (Entrée 7) permette bien le transfert mais de façon moins efficace que le 3-cyanobenzoate de méthyle (Entrée 5). Il semble important de préciser que dans le cas du 1,3-dicyanobenzène (Entrée 6), ce rendement est surévalué car un des sous-produits du transfert d'une fonction nitrile à partir de ce dernier est le benzonitrile. Il serait par conséquent nécessaire de changer le dérivé bromé de départ pour obtenir le rendement exact, mais il semble que le 1,3-dicyanobenzène soit tout de même capable de transférer une fonction nitrile, peut-être même de manière plus sélective que le 3-cyanobenzoate de méthyle, cependant avec une moins bonne conversion. Par conséquent, la « force » et le type – inductif et/ou mésomère attracteur - du groupement électroattracteur présent sur l'agent de cyanation jouerait donc un rôle important pour cette transformation, que nous n'avons cependant pas encore déterminé.

De façon à favoriser le transfert de la fonction nitrile, nous avons ensuite étudié l'influence de la quantité d'agent de cyanation utilisé sur le rendement de la transformation (Tableau 42).

Tableau 42 Etude de la quantité de l'agent de cyanation



Entrée	x (équiv.)	Rendement (%)	Conversion (%)
<b>1</b>	1,0	61	100
<b>2</b>	1,2	63	100
<b>3</b>	1,5	72	100
<b>4</b>	<b>2,0</b>	<b>80</b>	<b>100</b>
<b>5<sup>[a]</sup></b>	2,0	80	100

[a] Réaction dans le DMPU.

De façon générale, on peut facilement observer que plus on augmente la quantité de **71**, plus le rendement en benzonitrile **29** augmente atteignant un rendement maximum très satisfaisant de 80% lorsque 2,0 équivalents d'agent de cyanation sont utilisés (Entrée 4). De façon intéressante, ce rendement est atteint dans un mélange de solvant DMPU/DMA (1 :1) mais également dans le DMPU seul (Entrée 5). On peut en effet faire l'hypothèse que plus il y a d'agent de cyanation, plus le catalyseur sera capable de transférer rapidement la fonction

nitride, favorisant ainsi la formation de **29** et limitant par conséquent la formation des produits secondaires biphényle **32**, benzène et toluène, qui n'ont pas le temps de se faire.

#### 2.4. Idées supplémentaires de fin d'optimisation

Cette étude méthodologique a donc déjà permis de trouver des conditions satisfaisantes pour obtenir un bon rendement de 80% de cyanation réductrice du bromobenzène **72** à partir du 3-cyanobenzoate de méthyle **71**, catalysée au cobalt. En revanche, afin d'optimiser au maximum la réactivité et atteindre les meilleures conditions réactionnelles possibles, nous avons envisagé quelques tests qu'il pourrait encore être nécessaire de faire :

- (i) Tout d'abord, nous supposons qu'il est important de bien contrôler la quantité de Mn réducteur à utiliser pour cette réaction et qu'une quantité quasi-stœchiométrique semble nécessaire. En effet, nous avons montré précédemment qu'il est possible d'activer les dérivés benzonitriles dans des conditions très proches de celles-ci. Par conséquent, si le Mn est présent en excès, nous pensons qu'une fois le bromobenzène **72** totalement consommé, le benzonitrile **29** formé pourra dimériser tant que le catalyseur pourra être régénéré (par le Mn) jusqu'à dégradation du catalyseur et/ou consommation totale du Mn. Il serait donc judicieux d'étudier l'influence de la variation de la quantité de Mn pour valider cette hypothèse et déterminer la quantité optimale nécessaire pour atteindre la conversion totale du substrat de départ sans altérer le rendement de la réaction de cyanation par formation successive de produit d'homocouplage du benzonitrile formé. Un suivi cinétique de la réaction pourrait également s'avérer nécessaire.
- (ii) Bien que le mélange de solvants DMPU/DMA (1 :1) semble être optimal pour cette réactivité, il est important de préciser que ces solvants sont hautement reprotoxiques. Il pourrait alors être intéressant d'étudier d'autres combinaisons de solvants avec la DMPU et/ou le DMA afin de pouvoir s'affranchir de l'un d'eux et/ou de limiter leur quantité tout en conservant une bonne réactivité. En effet, si seule une quantité limitée de DMPU et/ou de DMA est suffisante pour stabiliser un intermédiaire réactionnel par exemple, leur association avec un solvant dérivé carbonate, éco-compatible et peu toxique, ou l'acétonitrile serait hautement valorisant.
- (iii) Comme nous l'avons expliqué, un des produits secondaires participant à la diminution du rendement est la formation du produit de méthylation du dérivé bromé par le

AlMe<sub>3</sub>. Il serait par conséquent intéressant d'approfondir ce travail par l'étude d'autres acides de Lewis de type aluminium tels que AlMe<sub>2</sub>Cl ou AlEt<sub>3</sub> pour tenter de ralentir ou de s'affranchir de la formation de ce produit secondaire tout en conservant une bonne activation de **71**. Par ailleurs, puisque l'agent de cyanation est déjà activé par la présence d'un groupement électroattracteur, il serait intéressant d'évaluer la capacité du simple AlCl<sub>3</sub> à pouvoir l'activer de façon à réaliser la réaction dans des conditions encore plus douces.

- (iv) Il est donc apparu qu'à la fois le groupement ester et la position en *méta* de ce dernier semblaient être cruciaux pour cette réactivité. Il pourrait être intéressant de faire varier le type d'ester utilisé (3-CO<sub>2</sub>Et, 3-CO<sub>2</sub>*i*Pr, 3-CO<sub>2</sub>*t*Bu etc...) pour vérifier si cela a un impact sur la transformation. Par ailleurs, il pourrait être intéressant d'utiliser un agent de cyanation encore plus activé. En effet, on imagine bien que plus le transfert de la fonction nitrile se fait rapidement moins la formation de produits secondaires s'effectue et par conséquent meilleur est le rendement. Puisque la fonction ester en position *méta* semble être essentielle, il pourrait être intéressant de synthétiser le 5-cyanoisophtalate de diméthyle. Possédant deux groupements ester électroattracteurs en *méta* de la fonction nitrile, cet agent de cyanation encore plus activé (i) pourrait potentiellement améliorer la sélectivité de la réaction en faveur du transfert et (ii) permettrait peut-être de remplacer AlMe<sub>3</sub> par un acide de Lewis plus doux tel que AlCl<sub>3</sub> ou même de s'affranchir de l'utilisation d'un acide de Lewis. Il est cependant important de préciser que le précurseur du 5-cyanoisophtalate de diméthyle, l'acide 5-cyanoisophtalique, est bien plus cher que le précurseur correspondant du 3-cyanobenzoate de méthyle.<sup>292</sup> Par conséquent, l'utilisation du 5-isophtalate de diméthyle doit avoir une plus-value importante pour justifier son utilisation. Enfin, bien que moins efficacement qu'avec le 3-cyanobenzoate de méthyle **71**, nous avons montré que le transfert de la fonction nitrile était possible à partir du 1,3-dicyanobenzène. Il pourrait ainsi également être intéressant de tester cette réaction de cyanation en utilisant le 1,3,5-tricyanobenzène<sup>293</sup> pour les mêmes raisons que l'utilisation du 5-cyanoisophtalate de diméthyle, mais également pour tenter de

<sup>292</sup> Chez Sigma-Aldrich : Acide 5-cyanoisophtalique : 47,4 k€/mol ; Acide 3-cyanobenzoïque : 614 €/mol.

<sup>293</sup> Chez Sigma-Aldrich : Acide trimésique : 184 €/mol.

diminuer la quantité de réactif nécessaire grâce à la possibilité de transférer plusieurs fonctions nitriles à partir d'un même agent de cyanation.

- (v) Enfin, il serait nécessaire de réitérer la réaction à température ambiante pour s'assurer du résultat obtenu semblant montrer une meilleure sélectivité. L'essai de la réaction de cyanation à cette température serait en particulier encore plus intéressant à réaliser avec les agents de cyanation plus activés présentés précédemment.

## 2.5. Conclusion et perspectives

En conclusion, nous sommes donc parvenus à développer une nouvelle méthode de cyanation de dérivés bromés catalysée au cobalt employant un agent de cyanation carboné dérivé du benzonitrile simple, facile à synthétiser, peu cher et peu toxique. Comme précisé en fin d'étude méthodologique, bien que le rendement obtenu soit très satisfaisant (80%), certains tests seraient encore à effectuer pour finaliser l'optimisation et obtenir le meilleur rendement possible dans des conditions les plus douces possibles. En particulier, l'étude d'une combinaison de solvants moins toxique, la réalisation de la réaction à température ambiante ou l'utilisation d'un acide de Lewis plus doux seraient favorables. Enfin, une étude plus approfondie d'agents de cyanation plus activés serait à conduire de façon à pouvoir utiliser un acide de Lewis plus doux ou même s'en affranchir, ou de limiter l'excès de l'agent de cyanation nécessaire pour réaliser efficacement la réaction.

A l'issue de cette optimisation, une étendue de la réaction sera effectuée pour évaluer la généralité et l'application de cette transformation à d'autres types de dérivés halogénés. Grâce aux connaissances acquises lors du développement de la précédente méthodologie, il semble juste de penser que la cyanation des substrats portant des groupements électroattracteurs seront probablement limitants pour cette réaction pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ces dérivés bromés sont très réactifs et risquent de dimériser plus rapidement que le transfert de la fonction nitrile ne pourra s'effectuer. Par ailleurs, il a été expliqué dans la partie précédente, que les dérivés benzonitriles portant des groupements électroattracteurs sont eux-mêmes assez réactifs et peuvent être assez facilement activés par le catalyseur. Ainsi, on peut envisager qu'une fois formés par transfert de la fonction nitrile, ces derniers pourront également être activés par le catalyseur et aussi être transformés en produit d'homocouplage. Par conséquent, pour ces substrats, il sera peut-être nécessaire d'accroître la quantité d'agent de cyanation et/ou d'utiliser un agent de cyanation plus activé.

Il pourrait également être judicieux de suivre la réaction pour déterminer l'ordre de réactivité des substrats. En effet, si la réaction s'effectue comme suit : (i) cyanation du dérivé bromé puis (ii) homocouplage du dérivé benzonitrile formé, il faudra déterminer à quel moment arrêter la réaction pour obtenir le meilleur rendement. En revanche, si les deux phénomènes ont lieu en même temps, ce qui paraît le plus probable, il serait alors difficile de pouvoir contrôler et empêcher la chute du rendement. Au contraire, les substrats portant des groupements électrodonneurs se fera probablement assez facilement et de façon assez sélective du fait d'une tendance décriée de ces derniers à former du produit d'homocouplage, et la plus difficile activation du benzonitrile ainsi formé par la suite.

Par analogie aux travaux de la plupart des groupes présentés en rappels bibliographiques de cette partie, il sera considéré d'élargir cette réactivité à des substrats autres que des bromoaryles et plus disponibles, comme des chloroaryles ou des phénols activés (triflates, tosylates, mésylates...), par ajout de sels de brome<sup>288</sup> entre autres.

Enfin, il serait très intéressant de pouvoir étendre cette réactivité à des substrats alcènes et aliphatiques dans les mêmes conditions ou en les modifiant quelque peu. Si ces derniers s'avèrent réactifs, une version asymétrique<sup>294</sup> pourrait être envisagée, par utilisation de ligands chiraux tels que les ligands bisoxazolines ou d'un acide de Lewis chiral.<sup>295</sup>

---

<sup>294</sup> Wu, W.-B.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2020**, 7668.

<sup>295</sup> Pour un exemple récent de cyanofonctionnalisation énantiosélective utilisant un acide de Lewis Al chiral voir : Zhang, T.; Luan, Y.-X.; Zheng, S.-J.; Peng, Q.; Ye, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 7439.

***Chapitre 4 : Étude mécanistique de la  
formation de biaryle dissymétrique à  
partir de dérivés benzonitriles par  
réaction de couplage réducteur catalysée  
au cobalt***



## 1. Préambule

Au chapitre précédent, nous sommes donc parvenus à mettre en place une réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt entre un dérivé benzonitrile et un halogénure d'aryle, pour former des biaryles dissymétriques, dont les conditions sont rappelées sur le Schéma 94 ci-dessous.

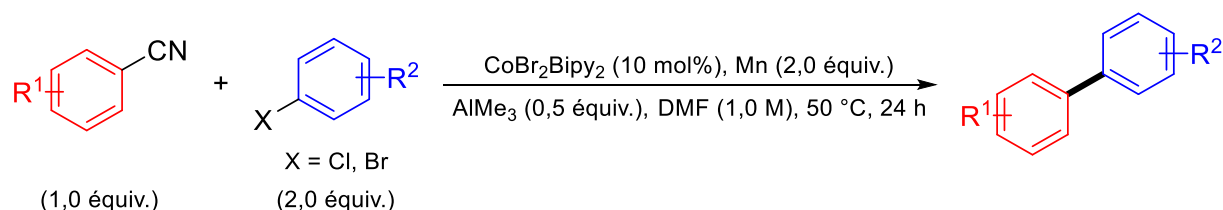


Schéma 94 Rappel des conditions pour la réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt entre un dérivé benzonitrile et un halogénure d'aryle

Il semble important de rappeler que, pour la plupart des réactions effectuées, en plus du produit d'hétérocouplage, les produits d'homocouplage des *deux* substrats étaient présents en plus ou moins grande quantité, selon la nature des groupements fonctionnels et le partenaire utilisé (Chapitre 3, 1.3). Comme précisé précédemment, la plupart des métaux de transition de la première ligne capables d'activer des liaisons C–CN portent majoritairement des ligands phosphines riches en électrons et sont de bas degré d'oxydation (généralement au degré d'oxydation 0).<sup>232-234</sup> Ces complexes sont également, dans la plupart des cas, utilisés dans des systèmes catalytiques présentant des conditions réactionnelles assez dures, impliquant des températures élevées<sup>250,252,254</sup> ou nécessitant la présence d'espèce organométallique parfois peu tolérante en quantité stœchiométrique.<sup>248</sup> Intrigués par la possibilité d'activer la liaison  $Csp^2$ –CN de dérivés benzonitriles dans des conditions aussi douces (50 °C) et à l'aide d'un complexe aussi simple, nous nous sommes intéressés à l'étude du mécanisme de la réaction. Bien que l'ajout de  $AlMe_3$  se soit avéré bénéfique pour accroître la réactivité du dérivé benzonitrile et améliorer la sélectivité du couplage réducteur, la réaction a prouvé être faisable même en son absence (Tableau 28, Entrée 5). Par ailleurs, son rôle et son influence ont déjà été particulièrement étudiés par plusieurs groupes, notamment dans le cadre de la réaction de carbocyanation catalysée au Ni.<sup>253</sup> Par conséquent, toute l'étude mécanistique suivante sera réalisée sans  $AlMe_3$  et se concentrera essentiellement sur le système catalytique à base de cobalt. Pour mener à bien cette étude mécanistique, nous avons pris comme substrats modèles, que ce soit pour les expériences ou les calculs DFT, les mêmes que ceux utilisés pour l'optimisation de la réaction, à savoir le benzonitrile **29** et le 4-



chlorobenzoate de méthyle **30**. Tous les rendements présentés ci-après sont des rendements GC obtenus par étalonnage avec le *n*-pentadécane comme étalon interne. Les traitements de toutes les réactions sont effectués par dilution avec de l'AcOEt et filtration sur silice, sauf indication contraire qui sera précisée.

## 2. Étude de la nature de la catalyse

Avant toute chose, il nous a semblé crucial de vérifier la nature homogène ou hétérogène de la catalyse. En effet, en milieu réducteur particulièrement, où le catalyseur est généré *in situ* à partir d'un pré-catalyseur et d'un réducteur, comme c'est le cas pour cette réaction, il n'est pas rare que l'espèce catalytique s'avère être de nature hétérogène pouvant être sous forme de particule métallique colloïdale ou de catalyseur métallique en vrac prenant la forme d'un film ou d'une poudre.<sup>296</sup>

Dans le cas de cette méthodologie, nous avons donc envisagé trois catalyseurs possibles après réduction *in situ* du pré-catalyseur  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  par le Mn. D'une part, l'espèce catalytique active pourrait être un complexe de cobalt à bas degré d'oxydation homogène. D'autre part, le catalyseur pourrait être hétérogène, pouvant prendre la forme soit de nanoparticules de  $\text{Co}(0)$ <sup>297</sup> soit d'un mélange métallique de cobalt/manganèse activé. Afin de vérifier la nature de la catalyse, nous avons donc évalué l'activité de chacun des trois catalyseurs probables en présence de chacun des réactifs **29** et **30**.

### 2.1. Principe de l'expérience

Le principe de l'expérience est présenté Schéma 95.

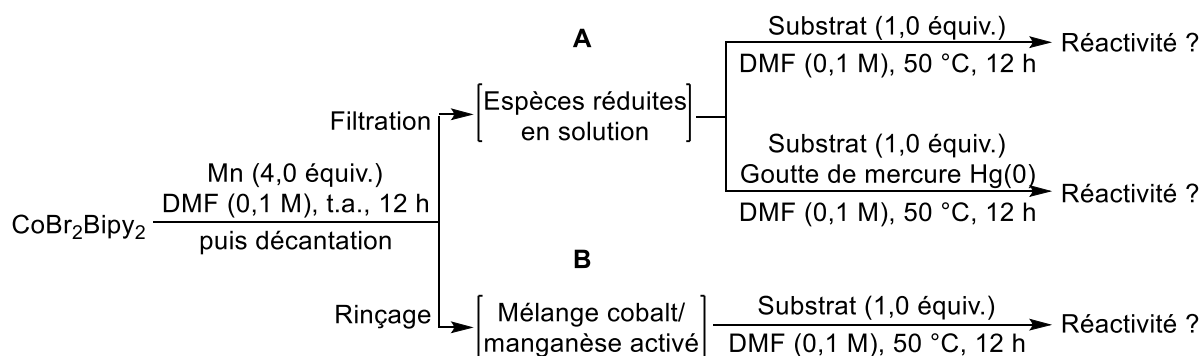


Schéma 95 Principe de l'expérience pour l'évaluation de la nature de la catalyse

<sup>296</sup> Widgren, J. A.; Finke, R. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *198*, 317.

<sup>297</sup> Lewis, E. A.; Murphy, C. J.; Pronschinske, A.; Liriano, M. L.; Sykes, E. C. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10035.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

Premièrement, nous avons soumis le pré-catalyseur  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  en solution dans le DMF (0,1 M) à réduction par le Mn (4,0 équiv.) pendant toute la nuit. La solution bleue nuit d'espèces réduites résultante a été laissée décantée pendant plusieurs heures pour s'assurer que toutes les particules de Mn se retrouvent bien au fond du tube de réaction. Par la suite, d'une part, nous avons prélevé la quantité adéquate de cette solution bleue nuit que nous avons filtré à l'aide d'un filtre à seringue pour être certain de l'absence de Mn,<sup>298</sup> avant de la soumettre au test de la goutte de mercure<sup>296,299</sup> avec les deux partenaires de couplage **29** et **30** séparément (Schéma 95, **A**). Si les nanoparticules de cobalt sont à l'origine de la catalyse, aucune réactivité ne devrait être observée en présence de mercure, par formation d'un amalgame cobalt/mercure et donc empoisonnement des nanoparticules de cobalt par celui-ci. D'autre part, le résidu de mélange cobalt/manganèse activé a été rincé plusieurs fois à l'aide de DMF jusqu'à disparition de la coloration bleue caractéristique d'espèces réduites en solution, et mis à réagir avec chacun des substrats **29** et **30** dans le DMF (Schéma 95, **B**).

## 2.2. Résultat de l'expérience

### 2.2.1. Avec le 4-chlorobenzoate de méthyle **30**

Les résultats de l'expérience d'évaluation de la nature de la catalyse avec le 4-chlorobenzoate de méthyle **30** sont présentés Schéma 96.

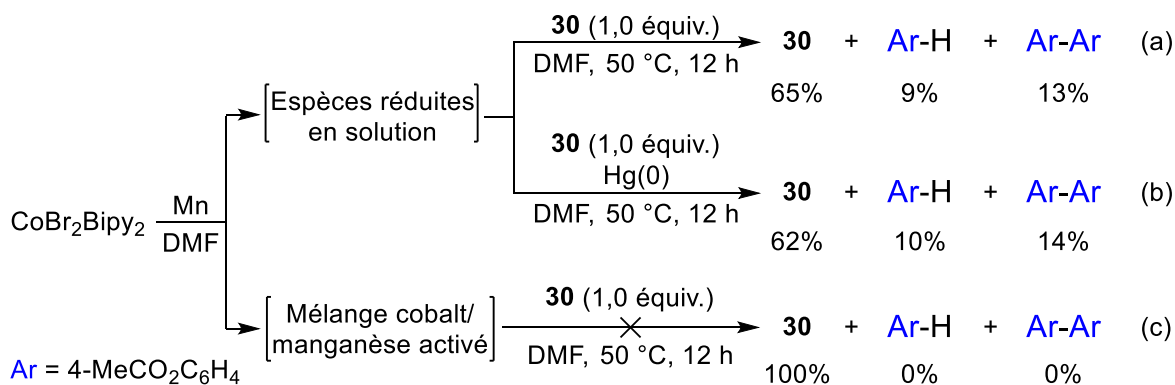


Schéma 96 Résultats de l'expérience de l'évaluation de la nature de la catalyse avec le 4-chlorobenzoate de méthyle **30**

Tout d'abord, on observe qu'en présence du mélange de cobalt/manganèse activé seul, il n'y a aucune conversion de **30** (Schéma 96c). Par ailleurs, dans le cas de la réaction de la solution d'espèces réduites avec **30**, que le mercure soit présent ou non, près de 40% de **30** est converti

<sup>298</sup> Les nanoparticules de cobalt, s'il y en a, sont censées pouvoir passer au travers du filtre, étant plus fines que les pores de ce dernier.

<sup>299</sup> Whitesides, G. M.; Hackett, M.; Brainard, R. L.; Lavalleye, J. P. P. M.; Sowinski, A. F.; Izumi, A. N.; Moore, S. S.; Brown, D. W.; Staudt, E. M. *Organometallics* **1985**, *4*, 1819.

#### Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

soit en produit d'hydrodéchloration soit, de façon intéressante, en dimère (Schéma 96a et b). Tout ceci semble bien valider la nature homogène de la catalyse envers le dérivé halogéné.

##### 2.2.2. Avec le benzonitrile **29**

Les résultats de l'expérience d'évaluation de la nature de la catalyse avec le benzonitrile **29** sont présentés Schéma 97.

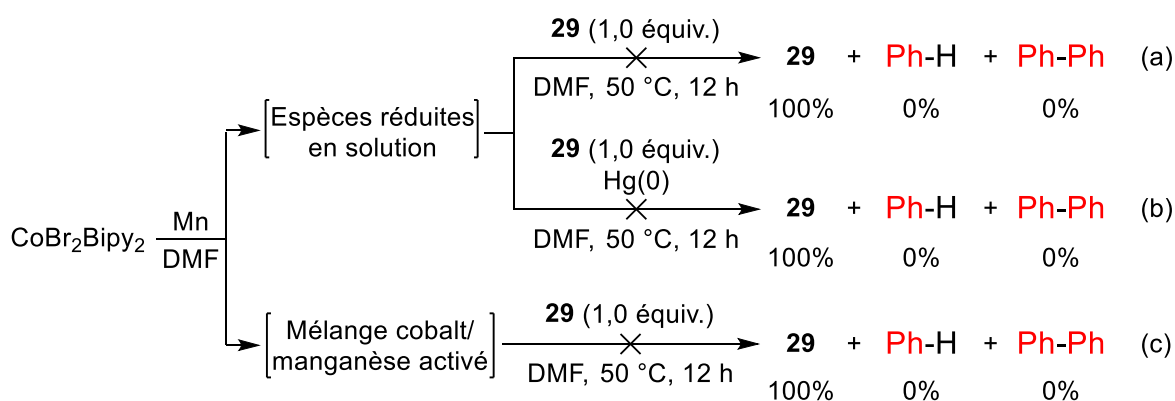


Schéma 97 Résultats de l'expérience de l'évaluation de la nature de la catalyse avec le benzonitrile **29**

De façon surprenante, contrairement au dérivé halogéné, quel que soit le catalyseur évalué, la solution d'espèces réduites en solution en absence (Schéma 97a) ou en présence (Schéma 97b) de mercure, ou bien le mélange cobalt/manganèse activé (Schéma 97c), aucune conversion de **29** n'a été observée. A l'issue de cette étude, il nous est donc impossible de conclure quant à la nature de la catalyse par rapport aux dérivés benzonitriles.

### 3. Passage par un composé organomanganeux formée *in situ*

Il est normalement assez difficile de réaliser l'insertion directe de Mn dans la liaison C–Cl de façon à former un composé organomanganeux.<sup>300</sup> Cependant, afin de lever toute ambiguïté et éliminer ce chemin réactionnel, nous avons réalisé la réaction de couplage précédente en remplaçant le Mn par un réducteur organique, qui ne peut en aucun cas permettre la formation d'une espèce organomanganeux.<sup>301</sup> Plusieurs groupes ont développé diverses familles de réducteurs organiques couvrant une grande gamme de potentiel rédox (Figure 19).<sup>302</sup>

<sup>300</sup> Cahiez, G.; Duplais, C.; Buendia, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1434.

<sup>301</sup> Anka-Lufford, L. L.; Huihui, K. M. M.; Gower, N. J.; Ackerman, L. K. G.; Weix, D. J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11564.

<sup>302</sup> Broggi, J.; Terme, T.; Vanelle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 384.

## Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

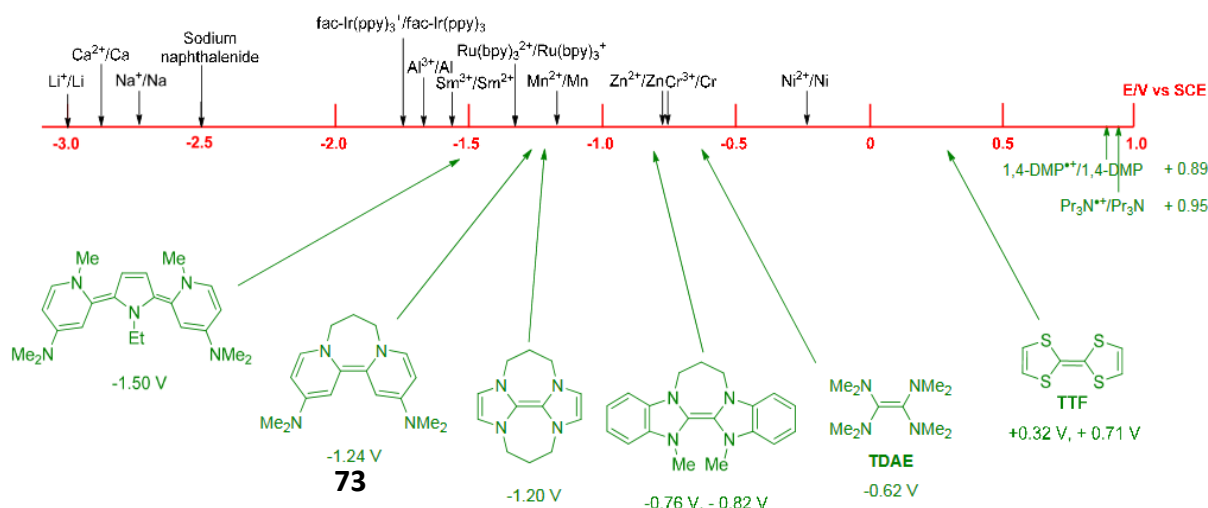


Figure 19 Potentiels standards de réduction de réducteurs métalliques et organiques<sup>302,303</sup>

En particulier, le groupe de Murphy a développé divers réducteurs organiques de type bispyridinylidènes, dont le *N,N,N',N'*-tétraméthyl-7,8-dihydro-6H-dipyrido[1,2-a;2',1'-c][1,4]diazépine-2,12-diamine **73**, possédant un potentiel standard dans le DMF ( $E^\circ = -1,24$  V vs. ECS) s'approchant du potentiel standard du couple Mn(II)/Mn(0) ( $E^\circ = -1,19$  V vs. ECS).<sup>303,304</sup> La synthèse de **73** est présentée Schéma 98. Le Dr. Julie de Broggi nous ayant fait parvenir le précurseur de diiodure de bispyridinium, seule la dernière étape de déprotonation de ce dernier a été réalisée en boîte à gants. Ainsi, la déprotonation du proton en  $\alpha$  de l'azote d'un des pyridiniums par NaH dans MeCN permet la formation du carbène **74** intermédiaire, qui peut alors effectuer une addition nucléophile aromatique sur le carbone en  $\alpha$  de l'azote de l'autre pyridinium, avant de subir une  $\beta$ -H élimination de façon à fournir **73** (Partie expérimentale, 4.3.1).

<sup>303</sup> Dans cette figure, le potentiel standard indiqué pour le Mn est le potentiel standard dans l'eau tandis que le potentiel standard indiqué pour le bispyridinylidène **73** est le potentiel standard dans le DMF.

<sup>304</sup> Murphy, J. A.; Garnier, J.; Park, S. R.; Schoenebeck, F.; Zhou, S.-z.; Turner, A. T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1227.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

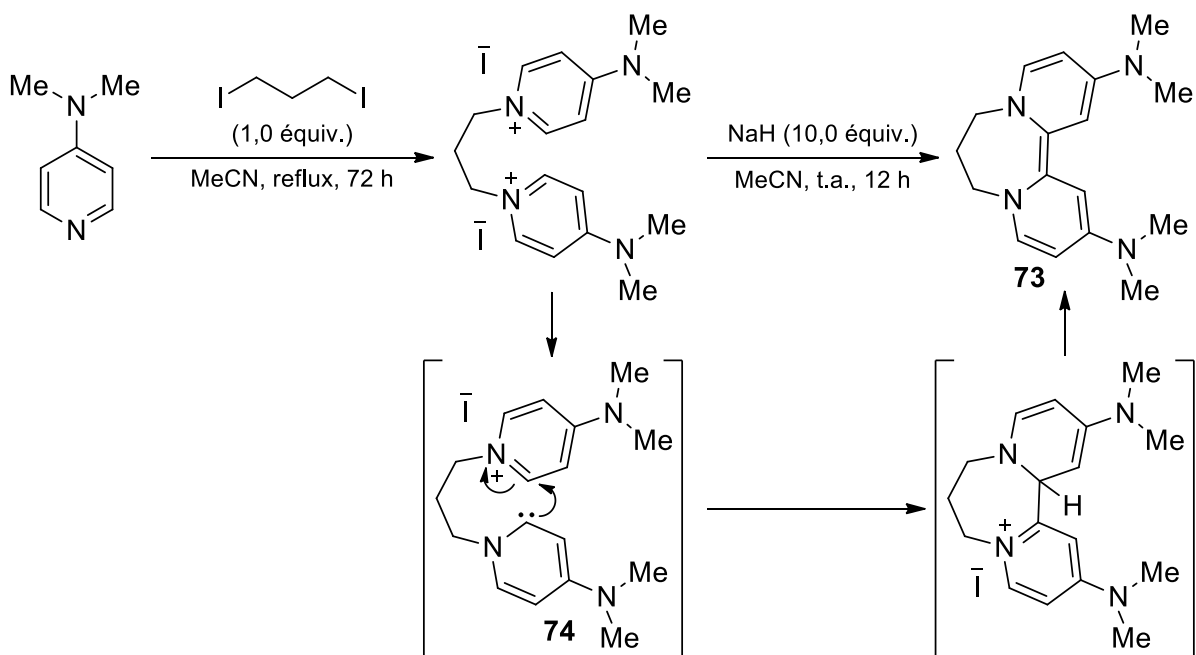


Schéma 98 Synthèse de *N,N,N',N'*-tetraméthyl-7,8-dihydro-6H-dipyrido[1,2-a;2',1'-c][1,4]diazépine-2,12-diamine **73**

Une fois le réducteur organique **73** en main, nous avons alors réalisé la réaction de couplage réducteur dans les conditions reportées sur le Schéma 99.

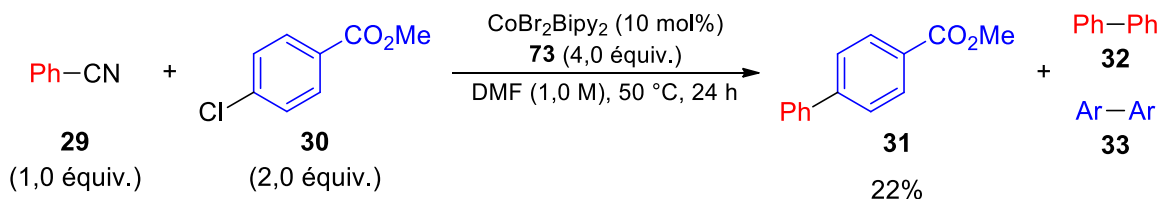


Schéma 99 Réaction de couplage réducteur entre **29** et **30** en remplaçant Mn par le réducteur organique **73**

Bien qu'en plus faible quantité que lorsque la réaction est effectuée en utilisant le Mn comme réducteur (62%), le remplacement de ce dernier par **73** fournit bien le produit d'hétérocouplage avec un rendement de 22%. La différence de rendement obtenu peut probablement s'expliquer par la différence de potentiel rédox entre le Mn et **73** dans le DMF.<sup>303</sup> Par ailleurs, la réaction, dans ces conditions, se comporte de façon similaire à celle en présence de Mn puisque les mêmes produits secondaires ont été observés, notamment les produits d'homocouplage de chaque substrat. Par conséquent, nous pouvons en conclure que la réaction de couplage développée précédemment est bel et bien un couplage réducteur et qu'aucun composé organomanganeux ne se forme *in situ*.

S'étant assuré de la nature homogène de la catalyse (au moins pour le dérivé chloré) ainsi que de l'absence de la formation *in situ* de composés organomanganeux, nous nous sommes attachés à déterminer quelle pourrait être l'espèce catalytiquement active de cette

réaction. Il faut préciser que lorsque nous effectuons la réaction, nous pouvons observer un changement de couleur drastique du milieu réactionnel de rouge/orangé (solution de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  dans le DMF) à bleu nuit. Nous nous sommes alors demandé si cette espèce bleue nuit pouvait être l'espèce active et nous avons cherché à la synthétiser et à la caractériser.

#### 4. Synthèse, détermination et caractérisation d'un complexe de cobalt homogène à bas degré d'oxydation **Co-Red1** actif envers le 4-chlorobenzoate de méthyle 30

##### 4.1. Synthèse de **Co-Red1**

Lorsque l'on réduit  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  dans le DMF (0,1 M) par du Mn (4,0 équivalents), on observe ce changement de couleur rouge/orangé à bleu nuit (Schéma 100).

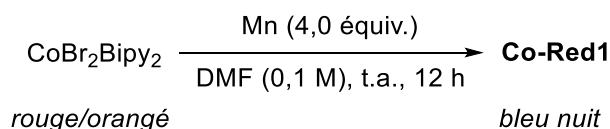


Schéma 100 Synthèse d'un complexe de cobalt homogène à bas degré d'oxydation de couleur bleue nuit caractéristique

C'est cette espèce bleue nuit, que nous allons appeler **Co-Red1**, que nous allons essayer de déterminer et de caractériser avant de vérifier si cette espèce est bien une espèce catalytique active de la réaction.

##### 4.2. Détermination et caractérisation de **Co-Red1**

###### 4.2.1. Par cristallisation et analyse par diffraction des rayons X

###### 4.2.1.1. Déterminations de la structure cristalline et de la formule brute du complexe **Co-Red1**

Après une première tentative infructueuse de caractérisation de **Co-Red1** par spectrométrie de masse<sup>305</sup> en collaboration avec le Dr. Sophie BOURCIER, essentiellement à cause de la grande sensibilité de cette espèce en atmosphère aérobie, sa synthèse et cristallisation (en vue d'une caractérisation par diffraction des rayons X) ont été entreprises en boîte à gants. La même procédure que précédemment a donc été suivie en utilisant, cette fois, le précurseur  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$ , préalablement synthétisé en boîte à gants. Après filtration du

<sup>305</sup> Pour des exemples de détermination de complexes de cobalt par ESI-HRMS : (a) Kreyenschmidt, F.; Koszinowski, K. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1168; (b) Kreyenschmidt, F.; Meurer, S. E.; Koszinowski, K. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5912; Pour un exemple de détermination de complexes de cobalt par LIFDI-MS : (c) Wu, G.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1795.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

Mn en excès, des cristaux bleu nuit intense ont été obtenus par diffusion lente de toluène sur la solution de l'espèce réduite dans le DMF. Les cristaux de **Co-Red1** ont pu être analysés par diffraction des rayons X, dont la structure de l'unité asymétrique est illustrée Figure 20.

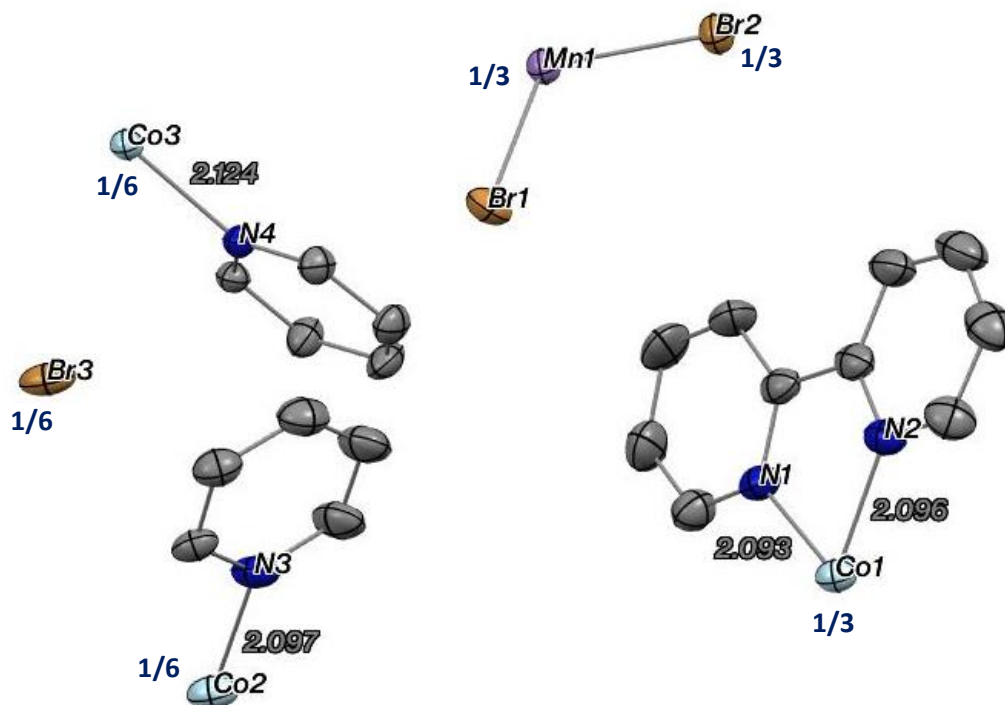


Figure 20 ORTEP du complexe de cobalt réduit Co-Red1 (unité asymétrique). Le taux d'occupation des atomes différent de 1 est indiqué en bleu. Pour plus de clarté, les molécules de solvant (4.DMF) ainsi que les atomes d'hydrogène ont été omis

Le complexe **Co-Red1** cristallise dans le groupe d'espace  $P6_322$  selon une maille hexagonale de haute symétrie. La résolution non triviale (pour plus de précisions Partie expérimentale, 4.6.1) de cette structure cristalline peu usuelle, nous a permis d'en déduire la formule brute chimique suivante  $[4 (C_{30}H_{24}CoN_6) ; 2 MnBr_4 ; Br]$ , ie  $[4 CoBipy_3 ; 2 MnBr_4 ; Br]$  pour **Co-Red1**, dont la structure développée est illustrée Figure 21 et Figure 22.

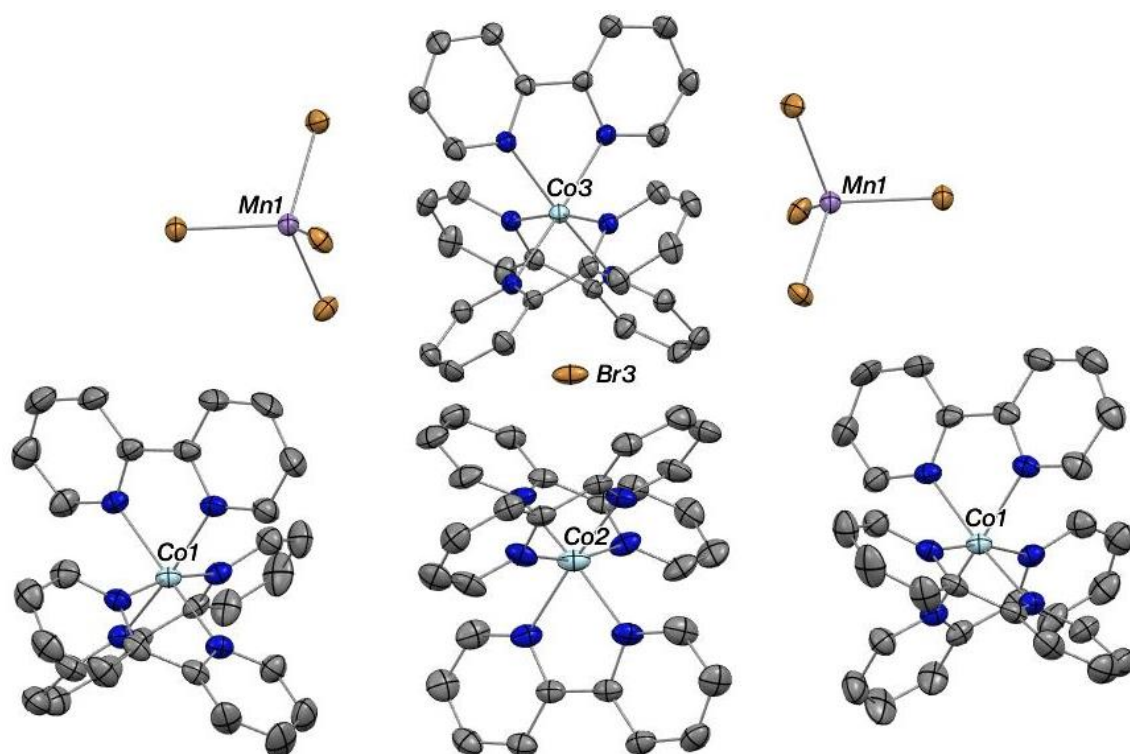


Figure 21 ORTEP du complexe de cobalt réduit Co-Red1 (structure développée représentant la formule brute). Pour plus de clarté, les molécules de solvant (4.DMF) et les atomes d'hydrogène ont été omis

La formule brute de **Co-Red1** en main, nous nous sommes intéressés à attribuer les degrés d'oxydation des différents atomes, et tout particulièrement ceux des atomes de cobalt pour chacun des fragments de cobalt chélaté à 3 ligands 2,2'-bipyridine,  $\text{CoBipy}_3$ , présents dans la structure cristalline de **Co-Red1**.

#### 4.2.1.2. Étude structurale comparative et détermination des degrés d'oxydation des atomes de cobalt des différents fragments $[\text{CoBipy}_3]^x$ du complexe **Co-Red1**

Le respect de l'électroneutralité d'une structure cristalline impose que la somme des charges des différentes entités soit égale à zéro. Les deux complexes de manganèse sont des complexes de Mn(II) correspondant à  $\text{MnBr}_4^{2-}$ , auxquels est ajouté l'atome de brome  $\text{Br}^-$ , cela donne 5 charges négatives à compenser avec 4 entités de cobalt chargés positivement. On en déduit donc que cette structure cristalline est composée de deux types de fragments ne portant pas la même charge positive. L'étude structurale comparative suivante nous a permis de déterminer les degrés d'oxydation de l'atome de cobalt de chaque entité  $[\text{CoBipy}_3]^x$  de **Co-**



**Red1.** De façon à simplifier l'étude, nous avons attribué un nom à chacun de ces fragments,  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{A}}$ ,  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{B}}$ ,  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{C}}$  et  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{D}}$ , comme présenté sur la Figure 22.<sup>306</sup>

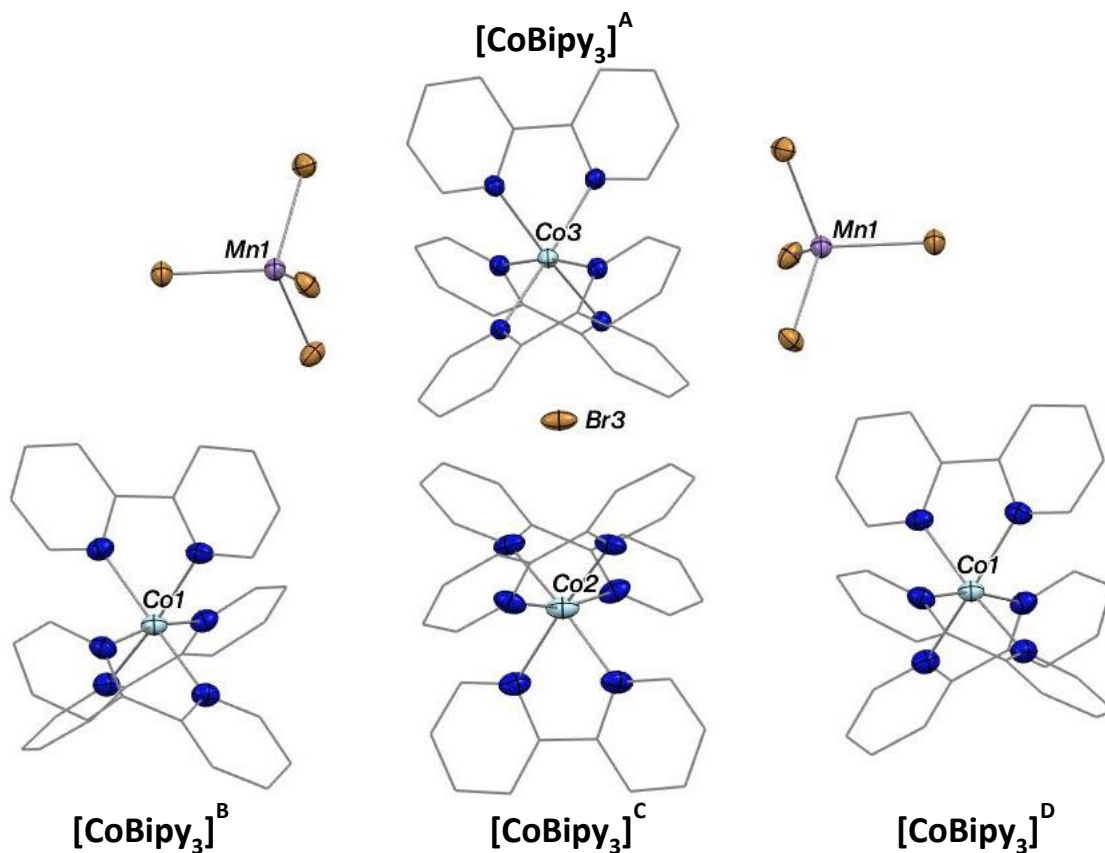


Figure 22 ORTEP du complexe de cobalt réduit Co-Red1 (structure développée représentant la formule brute). Pour plus de clarté, les molécules de solvant (4.DMF) et les atomes d'hydrogène ont été omis, et le squelette carboné des ligands 2,2'-bipyridine a été représenté en modèle « fil de fer ». En considérant la génération de symétrie de la structure cristalline, quatre complexes  $\text{CoBipy}_3$  distincts font partie de la formule brute et sont nommés  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{A}}$ ,  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{B}}$ ,  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{C}}$  et  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{D}}$

Il est connu que la molécule de 2,2'-bipyridine possède à trois états d'oxydation distincts : un état neutre désigné par l'abréviation **Bipy** dans ce qui suit, un état mono-réduit radicalaire anionique **Bipy<sup>•-</sup>** et enfin un état di-réduit di-anionique qui sera nommé **Bipy<sup>2-</sup>** (Figure 23a).<sup>307</sup> Cette propriété est également observable lorsque le ligand 2,2'-bipyridine est chélaté à un métal. En effet, il est avéré que ce ligand fait partie de la famille des ligands dits rédox non-innocents,<sup>308</sup> ie qu'il peut porter la répartition de charge et être réduit

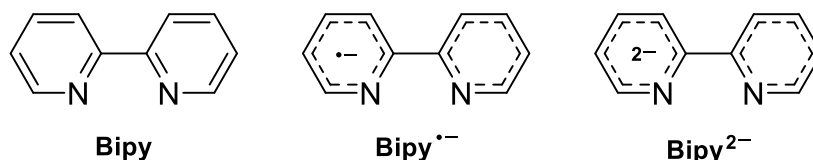
<sup>306</sup> Comme expliqué précédemment,  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{B}}$  et  $[\text{CoBipy}_3]^{\text{D}}$  sont générés par symétrie mais tous deux font partie de la formule brute de **Co-Red1**.

<sup>307</sup> Gore-Randall, E.; Irwin, M.; Denning, M. S.; Goicoechea, J. M. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8304 et références citées.

<sup>308</sup> Revues sélectionnées : (a) Lyaskovskyy, V.; de Bruin, B. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 270; (b) Suarez, A. I. O.; Lyaskovskyy, V.; Reek, J. N. H.; van der Vlugt, J. I.; de Bruin, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12510; (c) Luca, O. R.; Crabtree, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1440; (d) Broere, D. L. J.; Plessius, R.; van der Vlugt, J. I. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6886; (e) de Bruin, B.; Gualco, P.;

complètement ou partiellement à la place du métal auquel il est lié.<sup>309,310,311</sup> Dans le cas de la 2,2'-bipyridine, les longueurs des liaisons C–N entre l'azote et les carbones en  $\alpha$  d'une même pyridine ( $C_{\text{pyr}}\text{--N}$ ) et, plus particulièrement, la longueur de la liaison C–C reliant les deux pyridines ( $C_{\text{pyr}}\text{--}C_{\text{pyr}}$ ) sont caractéristiques de l'état d'oxydation du ligand libre ou chélaté à un métal (Figure 23b).<sup>307,309-311</sup>

(a) Différents états d'oxydation de la 2,2'-bipyridine



(b) Liaisons caractéristiques de l'état d'oxydation de la 2,2'-bipyridine

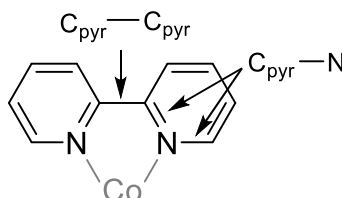


Figure 23 (a) Différents états d'oxydation de la 2,2'-bipyridine ; (b) Liaisons  $C_{\text{pyr}}\text{--}C_{\text{pyr}}$  et  $C_{\text{pyr}}\text{--N}$  caractéristiques de l'état d'oxydation du ligand 2,2'-bipyridine

L'élucidation structurale de **Co-Red1** a donc nécessité la caractérisation de l'état d'oxydation des ligands 2,2'-bipyridine présents dans chacun des fragments  $[\text{CoBipy}_3]^x$  de **Co-Red1**. Les valeurs moyennes des longueurs des liaisons  $C_{\text{pyr}}\text{--N}$  et  $C_{\text{pyr}}\text{--}C_{\text{pyr}}$  de ceux-ci sont rapportées dans le Tableau 43. Elles seront, tout d'abord, comparées aux longueurs de ces mêmes liaisons pour le ligand 2,2'-bipyridine libre sous ses formes neutre (**Bipy**) et réduites mono-électroniquement (**Bipy<sup>•-</sup>**) et bi-électroniquement (**Bipy<sup>2-</sup>**). Par ailleurs, elles seront également évaluées à celles de deux complexes qui présentent des analogies structurales pertinentes. Pour la comparaison, les complexes  $\text{Co(I)}(\text{tBipy})_3$  et  $\text{Co(II)}(\text{tBipy})_3$  décrits dans la littérature, possédant des similitudes de géométrie de coordination ainsi que des ligands

Paul, N.D. Redox Non-innocent Ligands in *Ligand Design in Metal Chemistry* (eds. Stradiotto, M.; Lundgren, R.J.), John Wiley & Sons, **2016**, chapt. 7.

<sup>309</sup> England, J.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Neese, F.; Atanasov, M.; Wieghardt, K. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 12002.

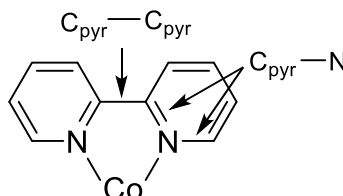
<sup>310</sup> Scarborough, C. C.; Wieghardt, K. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9773.

<sup>311</sup> Irwin, M.; Doyle, L. R.; Krämer, T.; Herchel, R.; McGrady, J. E.; Goicoechea, J. M. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 12301 et références citées.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

analogues aux degrés d'oxydation clairement identifiés, s'avéreront particulièrement utiles.<sup>309,312</sup>

Tableau 43 Comparaison des valeurs moyennes des longueurs des liaisons C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> et C<sub>pyr</sub>-N caractéristiques (Å) pour les ligands 2,2'-bipyridine libre aux différents degrés d'oxydation Bipy, Bipy<sup>•-</sup> et Bipy<sup>2-</sup>, pour les entités [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>X</sup>, de Co-Red1 ainsi que pour les complexes Co(<sup>t</sup>Bipy)<sub>3</sub> reportés dans la littérature portant des ligands 2,2'-bipyridine neutres<sup>309</sup>



Complexe	Bipy	Bipy <sup>•-</sup>	Bipy <sup>2-</sup>	Co-Red1				Co(II)( <sup>t</sup> Bipy) <sub>3</sub>	Co(I)( <sup>t</sup> Bipy) <sub>3</sub>
				[CoBipy <sub>3</sub> ] <sup>A</sup>	[CoBipy <sub>3</sub> ] <sup>B</sup>	[CoBipy <sub>3</sub> ] <sup>C</sup>	[CoBipy <sub>3</sub> ] <sup>D</sup>		
C <sub>pyr</sub> -N	1,346(2)	1,390(2)	1,436(4)	1,346(7)	1,350(8)	1,359(7)	1,350(8)	1,354(2)	1,353(3)
C <sub>pyr</sub> -C <sub>pyr</sub>	1,490(3)	1,431(3)	1,399(6)	1,486(5)	1,470(6)	1,462(6)	1,470(6)	1,490(2)	1,475(4)

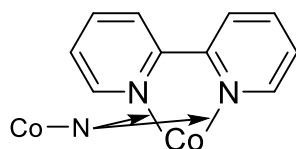
Lorsque le ligand 2,2'-bipyridine est sous sa forme radicalaire anionique **Bipy<sup>•-</sup>**, la liaison C<sub>pyr</sub>-N est de 1,390(2) Å et s'éloigne de 0,044 Å par rapport à celle de **Bipy** neutre à 1,346(2) Å. Au contraire, la liaison C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> de **Bipy<sup>•-</sup>** mesurant 1,431(3) Å, est raccourcie de 0,059 Å par rapport à celle de **Bipy** trouvée à 1,490(3) Å. En comparaison, pour chaque entité [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>X</sup> de **Co-Red1**, les valeurs de la liaison C<sub>pyr</sub>-N aussi bien que celles de la liaison C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> sont bien plus proches des valeurs de ces liaisons pour le ligand **Bipy** que pour **Bipy<sup>•-</sup>** (et encore plus éloignées des valeurs de ces liaisons pour **Bipy<sup>2-</sup>**). Par ailleurs, les longueurs C<sub>pyr</sub>-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> sont comparables à celles reportées dans les complexes Co(I)(<sup>t</sup>Bipy)<sub>3</sub> et Co(II)(<sup>t</sup>Bipy)<sub>3</sub>.<sup>309</sup> Or, de ces données structurales couplées à l'étude des propriétés magnétiques de ces complexes et à des calculs DFT de localisation de la densité électronique, les auteurs de l'étude de ces derniers ont conclu que la répartition de charge était majoritairement portée par l'atome de cobalt et répartie comme suit [Co(<sup>t</sup>Bipy<sup>0</sup>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> et [Co(II)(<sup>t</sup>Bipy<sup>0</sup>)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>. Ainsi, on peut en déduire que pour chacun des fragments [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>X</sup> de **Co-Red1**, les ligands 2,2'-bipyridine ne sont pas ou peu réduits, et que c'est bien l'atome de cobalt qui porte en priorité la répartition de charge. Par conséquent, le degré d'oxydation du cobalt dans chaque complexe [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>A</sup>, [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>B</sup>, [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>C</sup> et [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>D</sup> de **Co-Red1** sera révélateur de la charge globale de ces derniers.

<sup>312</sup> Pour une structure de [CoBipy<sub>3</sub>]Cl·H<sub>2</sub>O mais de faible qualité : Szalda, D. J.; Creutz, C.; Mahajan, D.; Sutin, N. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2372.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

La distance interatomique entre l'atome de cobalt et l'atome d'azote de la 2,2'-bipyridine (Co–N) est connue comme étant caractéristique du degré d'oxydation du cobalt. Pour un même environnement de coordination, plus le degré d'oxydation du métal est bas et plus la distance interatomique Co–N est courte. Les valeurs moyennes des distances Co–N obtenues pour chacune des entités  $[\text{CoBipy}_3]^x$  présents dans la structure de **Co-Red1**, sont répertoriées dans le Tableau 44. Elles seront comparées aux valeurs moyennes de celles des deux complexes  $\text{Co(II)}(\text{tBipy})_3$  et  $\text{Co(I)}(\text{tBipy})_3$  dont les degrés d'oxydation du cobalt ont été formellement déterminés.<sup>309</sup>

Tableau 44 Comparaison des valeurs moyennes des distances Co–N (Å) pour chaque complexe  $\text{CoBipy}_3$  présent dans la structure cristalline de **Co-Red1** avec celles des complexes  $\text{Co}(\text{tBipy})_3$  au degré d'oxydation I et II reportés dans la littérature<sup>309</sup>



Distances (Å)	Co(II)( <sup>t</sup> Bipy) <sub>3</sub>	Co(I)( <sup>t</sup> Bipy) <sub>3</sub>	Co-Red1			
			(CoBipy <sub>3</sub> ) <sup>A</sup>	(CoBipy <sub>3</sub> ) <sup>B</sup>	(CoBipy <sub>3</sub> ) <sup>C</sup>	(CoBipy <sub>3</sub> ) <sup>D</sup>
Co–N	2,121(1)	2,094(2)	2,124	2,095(2)	2,097	2,095(2)

La littérature rapporte une valeur moyenne de distance interatomique Co–N de 2,121(1) Å pour un complexe  $\text{Co(II)}(\text{tBipy})_3$  présentant un cobalt au degré d'oxydation +II et une contraction de cette même longueur de 0,027 Å pour le complexe  $\text{Co(I)}(\text{tBipy})_3$  (2,094(2) Å) comportant un atome de cobalt de degré d'oxydation +I.<sup>309</sup> La comparaison de ces valeurs avec les distances moyennes Co–N de chacun des fragments  $[\text{CoBipy}_3]^x$  de **Co-Red1** permet facilement d'identifier la présence d'un complexe  $\text{Co(II)}\text{Bipy}_3$  (2,124 Å pour (CoBipy<sub>3</sub>)<sup>A</sup>) pour trois complexes  $\text{Co(I)}\text{Bipy}_3$  (2,095(2), 2,097 et 2,095(2) Å pour (CoBipy<sub>3</sub>)<sup>B</sup>, (CoBipy<sub>3</sub>)<sup>C</sup> et (CoBipy<sub>3</sub>)<sup>D</sup> respectivement) dans **Co-Red1**. On en déduit donc que la formule brute de **Co-Red1** peut être décrite de la façon suivante :  $[3 [\text{Co(I)}\text{Bipy}_3]^+; [\text{Co(II)}\text{Bipy}_3]^{2+}; 2 [\text{MnBr}_4]^{2-}; \text{Br}^-]$ , permettant bien de respecter l'électroneutralité de la structure cristalline de **Co-Red1**.

Ainsi, à l'issue de cette étude structurale comparative, on en déduit donc la formule brute finale de **Co-Red1**, représentant les propriétés électroniques de celui-ci, de la façon développée suivante :  $[3 [\text{Co}^{\text{I}}(\text{Bipy}^0)_3]^+; [\text{Co}^{\text{II}}(\text{Bipy}^0)_3]^{2+}; 2 [\text{Mn(II)}\text{Br}_4]^{2-}; \text{Br}^-]$ . Si une étude par résonance paramagnétique électronique (RPE) en température variable aurait pu être suggérée pour confirmer ces résultats, nous craignons que celle-ci ne soit que peu

informative. En effet la présence de deux types de complexes de cobalt ainsi que de  $\text{MnBr}_4^{2-}$  seraient probablement sources de nombreux couplages contribuant à l'observation de spectres RPE vraisemblablement peu exploitables.

#### *4.2.2. Par RMN*

Nous avons ensuite souhaité caractériser **Co-Red1** en solution par spectroscopie RMN. Pour rappel, les composés présentant au moins un électron célibataire non-apparié sont souvent des composés paramagnétiques. Ces composés sont caractérisés par une relaxation rapide du spin de l'électron qui induit des modifications significatives sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  de ce type de molécules. En effet, les signaux sont en général élargis et beaucoup moins résolus (il est très rare d'observer du couplage) et s'étendent sur un intervalle de déplacements chimiques bien supérieur à celui ordinairement rencontré pour les molécules diamagnétiques.<sup>313</sup>

Le complexe **Co-Red1** présente une RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique dans  $\text{CD}_3\text{CN}$  à 20 °C présentée sur la Figure 24.

---

<sup>313</sup> Pour plus d'informations à propos de la RMN paramagnétique, voir : Köhler, F.H. Paramagnetic Complexes in Solution: The NMR Approach in *eMagRes* (eds. Harris, R. K.; Wasylshen, R. L.), **2011**, John Wiley & Sons.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

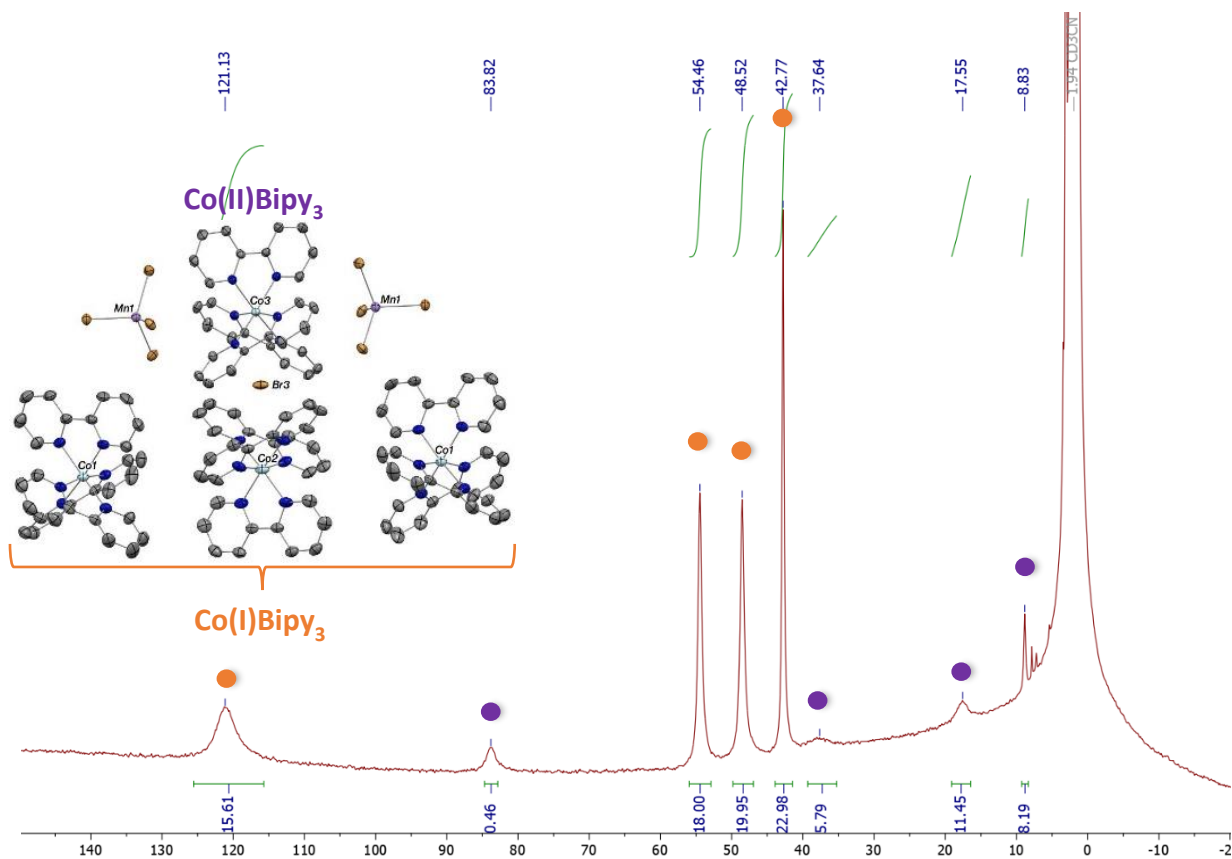


Figure 24 RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique de Co-Red1 dans  $\text{CD}_3\text{CN}$  à  $20^\circ\text{C}$

Par la suite, nous avons étudié le comportement électronique en solution de **Co-Red1** par analyse RMN  $^1\text{H}$  en température variable dans  $\text{CD}_3\text{CN}$  entre  $-30$  et  $50^\circ\text{C}$  par incrément de  $10^\circ\text{C}$  qui peut être trouvée Figure 25.

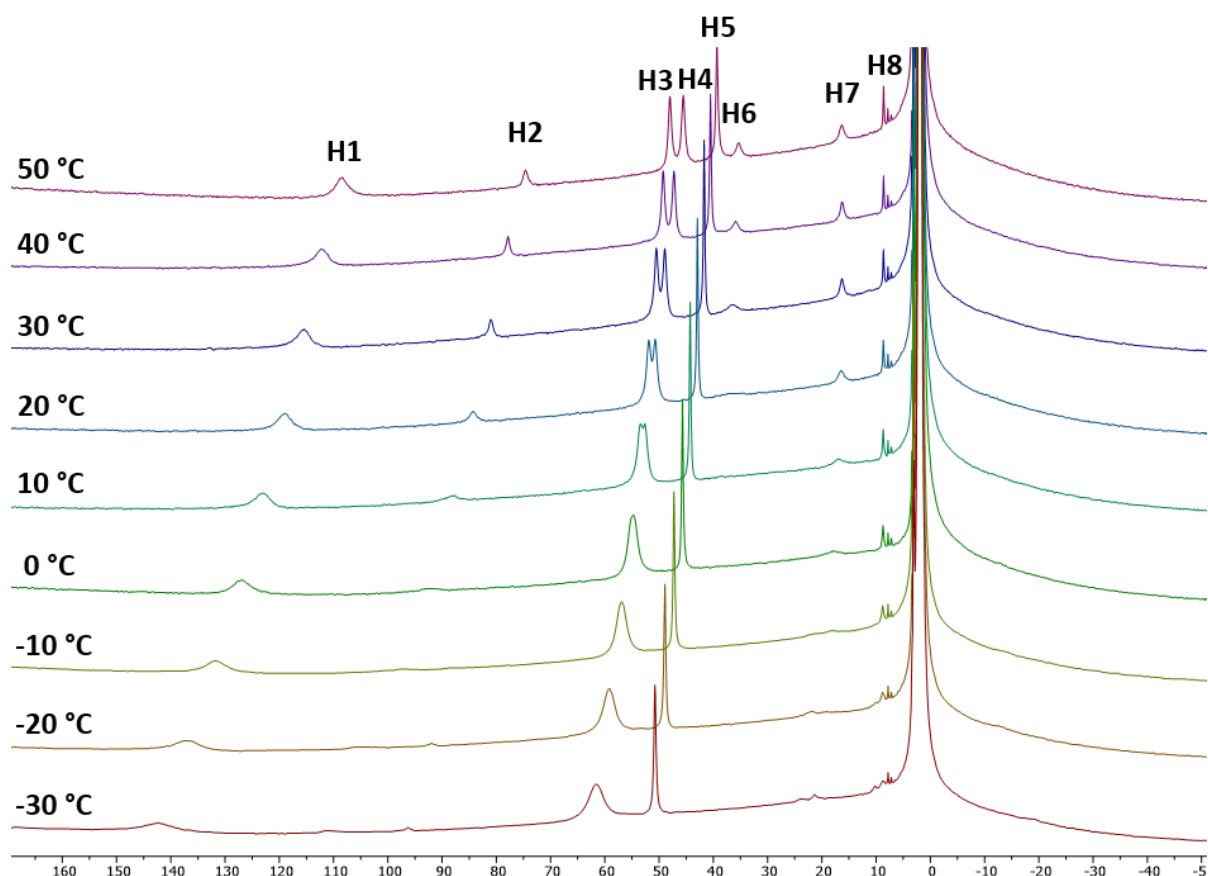


Figure 25 RMN  $^1\text{H}$  à température variable de Co-Red1 dans  $\text{CD}_3\text{CN}$  entre  $-30$  et  $50$  °C par incrément de  $10$  °C

Le report du déplacement chimique des différents groupes de protons des ligands de chaque fragment  $\text{Co(I)Bipy}_3$  et  $\text{Co(II)Bipy}_3$  de **Co-Red1** en fonction de l'inverse de la température révèle la possibilité de tracer une droite pour chacun des signaux (Figure 26). Par conséquent, sur cette gamme de température, le complexe **Co-Red1** respecte bien la loi de Curie, qui précise que la susceptibilité magnétique d'une substance paramagnétique est inversement proportionnelle à la température. Ceci nous indique que **Co-Red1** ne présente pas d'états multi-configurationnels et qu'aucune transition de spin n'est effectuée sur cette plage de température, en particulier à  $50$  °C, température de notre réaction.

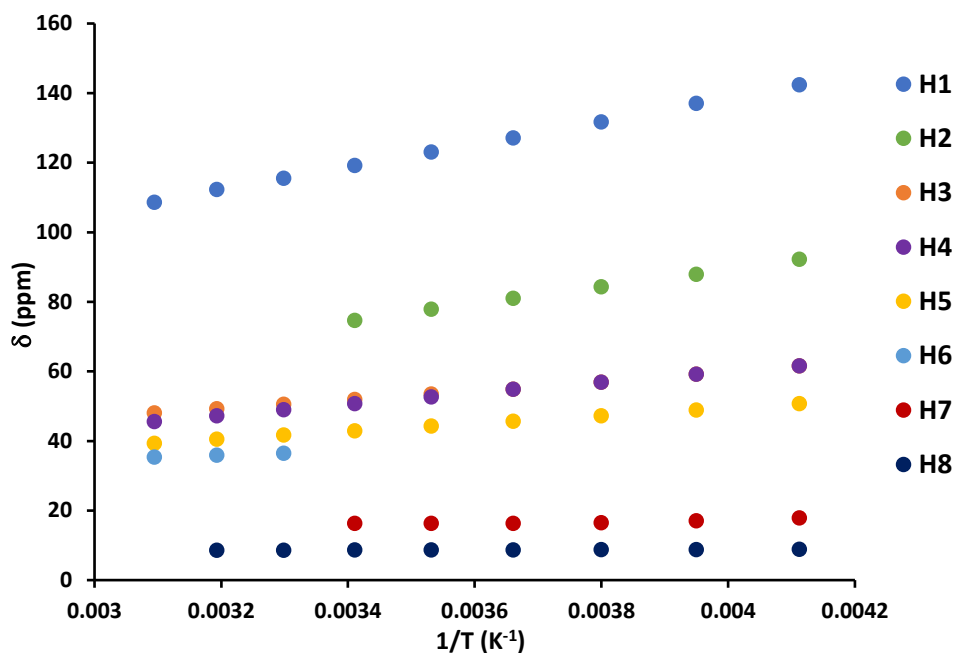
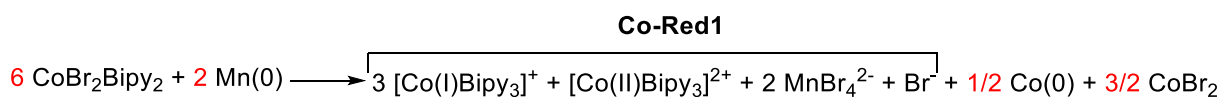


Figure 26 Courbe du déplacement chimique en fonction de 1/T pour chaque proton de Co-Red1

#### 4.3. Détermination de l'équation de réduction/redistribution de ligands de $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$ en Co-Red1 par le Mn

L'étude précédente nous a donc permis de déterminer **Co-Red1** comme étant  $[3 \text{Co(I)Bipy}_3; \text{Co(II)Bipy}_3; \text{Mn(II)Br}_4; \text{Br}^-]$  après réduction de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  par le Mn. Par conséquent, en plus de la réduction partielle de Co(II) en Co(I), une redistribution du ligand 2,2'-bipyridine, passant de deux à trois ligands par atome de cobalt a lieu. Cette observation a été trouvée cohérente avec l'étude électrochimique réalisée par Anson *et al.* qui a montré que les complexes de Co(I) liés à moins de trois ligands 2,2'-bipyridine par cobalt ont une forte tendance à redistribuer leur ligand de façon à combler leurs sites vacants de coordination et gagner en stabilité.<sup>314</sup> Ce phénomène implique alors la formation de Co(0),<sup>314</sup> ce qui nous a donc amené à postuler que la formation de **Co-Red1** par réduction au Mn de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  suit l'Équation 1 de réduction/redistribution de ligands suivante (pour plus de détails sur l'élucidation de cette équation Partie expérimentale, 4.7) :



Équation 1 Équation finale de réduction/redistribution de ligands de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  en Co-Red1 par le Mn

<sup>314</sup> Willett, B. C.; Anson, F. C. *J. Electrochem. Soc.* **1982**, *129*, 1260.



#### Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

Après vérification, cette équation respecte bien la stœchiométrie de chaque entité et conserve bien le nombre d'électrons, puisque 3 des 4 électrons cédés par le Mn(0) sont reçus par le cobalt pour former 3 Co(I)Bipy<sub>3</sub> et le dernier est récupéré pour aboutir à la formation de ½ Co(0). A noter que la formation de Co(0), mise en évidence par cette Équation 1, confirme l'importance de bien vérifier la nature homogène ou hétérogène de la catalyse.

#### 4.4. Évaluation de l'activité catalytique de Co-Red1

Avec **Co-Red1**, caractérisé en phase solide et en solution, en mains, nous avons alors entrepris d'évaluer l'activité catalytique de ce dernier et de la comparer, dans les mêmes conditions, à celle d'un pré-catalyseur possédant également trois ligands 2,2'-bipyridine, tel que le complexe CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub> et à celle du pré-catalyseur, CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>, utilisé dans la réaction de couplage (Schéma 101).

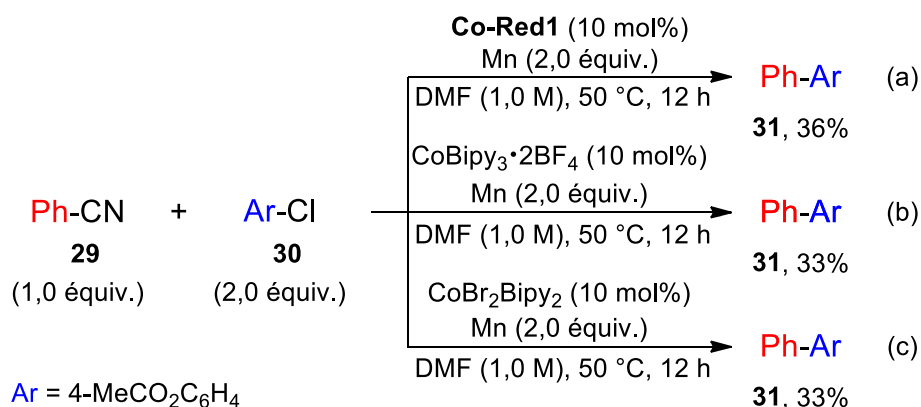


Schéma 101 Réactions catalytiques avec **29** et **30** en présence de Mn dans le DMF (1,0 M) à 50 °C pendant 12 h avec 10 mol% de (a) Co-Red1 ; (b) CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub> ; (c) CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>

Lorsque l'on fait réagir **29** (1,0 équiv.) et **30** (2,0 équiv.) avec du Mn (2,0 équiv.), dans le DMF (1,0 M) à 50 °C pendant 12 h en présence de 10 mol% de **Co-Red1**, on observe la formation du produit d'hétérocouplage **31** avec un rendement de 36% (Schéma 101a). Dans les mêmes conditions, la réaction avec 10 mol% de CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub> (Schéma 101b) ou 10 mol% de CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> (Schéma 101c) fournissent **31** avec un rendement similaire de 33% chacun. Il semble important de préciser que les rendements obtenus plus faibles que celui rapporté précédemment (Tableau 28 Entrée 5) sont vraisemblablement dus à la durée de réaction plus courte (12 h au lieu de 24 h). Néanmoins, les résultats comparables obtenus à partir de ces trois pré-catalyseurs semblent bien confirmer l'activité catalytique des complexes de cobalt entourés de 3 ligands 2,2'-bipyridine et par conséquent celle de **Co-Red1**.

## Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

En revanche, réaliser la réaction dans les mêmes conditions que sur le Schéma 101a, mais sans Mn, ne donne aucune trace de produit de couplage (Schéma 102), ce qui paraît indiquer le rôle crucial que joue le Mn pour la réaction et son intervention probable au sein même du cycle catalytique.

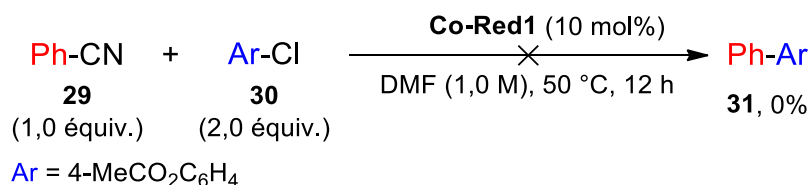


Schéma 102 Réaction catalytique avec **29** et **30** sans Mn dans le DMF (1,0 M) à 50 °C pendant 12 h en présence de 10 mol% de Co-Red1

### 4.5. Réactions stœchiométriques avec Co-Red1

Par la suite, nous avons voulu nous assurer que **Co-Red1** était bien l'espèce qui active les deux substrats en réalisant une étude stœchiométrique de son activité avec chacun des partenaires de couplage **30** et **29** séparément et ensemble.

#### 4.5.1. Avec le 4-chlorobenzoate de méthyle **30**

Nous avons commencé cette étude en évaluant l'activité de **Co-Red1** avec le 4-chlorobenzoate de méthyle **30**, dont les résultats sont présentés Schéma 103.

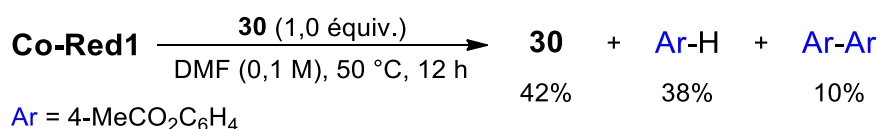


Schéma 103 Réaction stœchiométrique entre **30** et Co-Red1 dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h

Ainsi, lorsque **30** est mis en présence de **Co-Red1** en quantité stœchiométrique dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h, 58% de **30** sont convertis en produit d'hydrodéchloration (Ar-H), et en produit d'homocouplage (Ar-Ar), avec un rendement de 38% et 10% respectivement, ce qui semble donc bien prouver que **Co-Red1** permet l'activation de **30**.

De façon importante, la réaction effectuée dans les mêmes conditions en remplaçant **Co-Red1** par un précurseur de cobalt(II) possédant 3 ligands 2,2'-bipyridine ( $\text{CoBipy}_3 \bullet 2\text{BF}_4$ ) ne montre aucune conversion de **30** (Schéma 104). Ce résultat apporte alors la confirmation que seuls les fragments à bas degrés d'oxydation ( $\text{Co(I)Bipy}_3$ ) de **Co-Red1** sont actifs envers **30**.

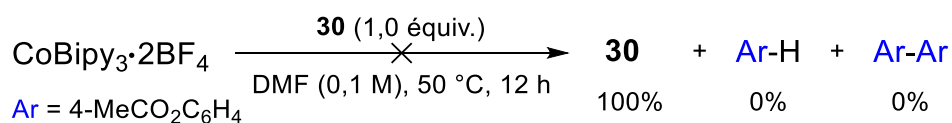


Schéma 104 Réaction stœchiométrique entre **30** et  $\text{CoBipy}_3 \bullet 2\text{BF}_4$  dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

La faible conversion obtenue de **30** (Schéma 103) peut potentiellement être expliquée par la dégradation du fragment actif Co(I)Bipy<sub>3</sub> par deux phénomènes : (i) par dismutation de Co(I)Bipy<sub>3</sub> en Co(0) et Co(II)Bipy<sub>3</sub>, qui peut être exacerbée à 50 °C, ou (ii) par médiamutation entre le Co(I)Bipy<sub>3</sub> de **Co-Red1** et une espèce de cobalt(III) (Co(III)Bipy<sub>n</sub>(Ar)(Cl)), éventuellement formé après addition oxydante dans la liaison C–Cl de **30**, en Co(II)Bipy<sub>3</sub>.<sup>184,309,314,315</sup>

#### 4.5.2. Avec le benzonitrile **29**

Nous avons ensuite réalisé la même étude stœchiométrique, cette fois, avec l'autre partenaire de couplage, le benzonitrile **29** (Schéma 105).

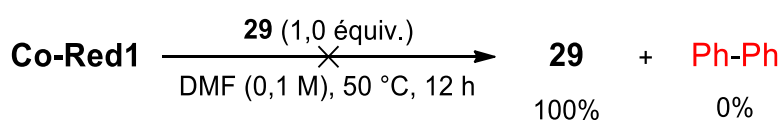


Schéma 105 Réaction stœchiométrique entre **29** et **Co-Red1** dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h

Pour rappel, lors de l'étude de la nature de la catalyse (Chapitre 4, 2), la réaction entre la solution d'espèces réduites de cobalt et le benzonitrile **29** n'avait montré aucune réactivité. Comme le laissait présager ce résultat, la réaction stœchiométrique entre **Co-Red1** et **29** dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h n'a également montré aucune conversion de ce dernier.

#### 4.5.3. Avec les deux partenaires de couplage **30** et **29**

Pour finir, nous avons pensé vérifier, si un nouveau complexe formé par activation de **30** était capable d'activer **29**. Ceci ne semble pas être le cas puisque l'étude stœchiométrique de **Co-Red1** en présence des deux partenaires de couplage dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h n'a pas permis la formation de produit d'hétérocouplage **31** (Schéma 106) mais révèle seulement la même réactivité de **Co-Red1** obtenue en réaction avec chacun des partenaires seuls (Schéma 103 et Schéma 105).

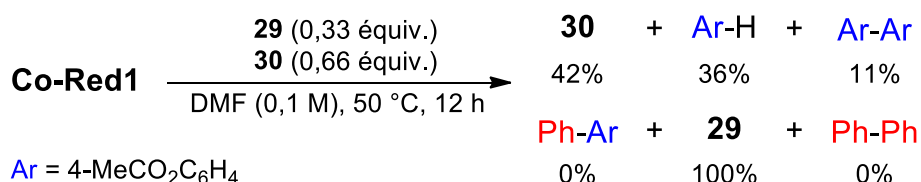


Schéma 106 Réaction stœchiométrique entre **29**, **30** et **Co-Red1** dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h

<sup>315</sup> Hickey, D. P.; Sandford, C.; Rhodes, Z.; Gensch, T.; Fries, L. R.; Sigman, M. S.; Minter, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1382.

## Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

Pourtant, comme montré précédemment (Schéma 101a), **Co-Red1** permet bien de réaliser la réaction et de former du produit d'homocouplage **31** lorsqu'il est en présence de Mn. Ceci nous a donc encouragé à étudier davantage quelle pouvait être l'espèce active envers **29**.

### 5. Mise en évidence d'un second complexe de cobalt à bas degré d'oxydation actif envers le benzonitrile **29**

#### 5.1. Mise en évidence d'un nouveau complexe par échange de ligand 2,2'-bipyridine par le benzonitrile **29** réductible par le Mn

##### 5.1.1. Par précipitation

Lorsque la réaction stœchiométrique précédente entre **Co-Red1** et **29** (Schéma 105) est traitée, non plus par dilution avec de l'AcOEt et filtration sur silice, mais par précipitation au toluène des complexes de cobalt formés *in situ* (Partie expérimentale, 4.5), l'analyse du surnageant en GC a révélé une observation intéressante (Schéma 107).

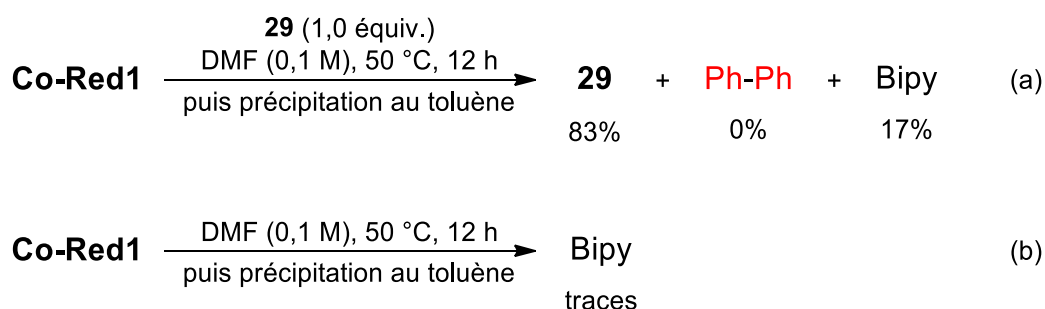


Schéma 107 (a) Réaction stœchiométrique entre **29** et **Co-Red1** dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h et précipitation au toluène des complexes de cobalt formés *in situ* ; (b) Réaction contrôle de précipitation de **Co-Red1** seul au toluène après agitation dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h

En effet, une quantité appréciable de 2,2'-bipyridine libre a été observée, qui correspond stœchiométriquement à la quantité de **29** qui a été consommée (Schéma 107a). À l'inverse, une réaction de contrôle réalisée par précipitation de **Co-Red1** seul avec le toluène ne montre pas cette présence de 2,2'-bipyridine libre (seulement des traces sont observées) (Schéma 107b), ce qui paraît indiquer que le benzonitrile **29** serait bien responsable du déplacement d'un ligand 2,2'-bipyridine de **Co-Red1**.

Comme il a été étudié précédemment, **Co-Red1** est constitué de deux types de  $\text{CoBipy}_3$  avec des atomes de cobalt de degrés d'oxydation différents,  $\text{Co(I)Bipy}_3$  et  $\text{Co(II)Bipy}_3$  (Chapitre 3, 4.2.1). Nous avons donc voulu déterminer sur lequel de ces deux fragments le déplacement

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

de 2,2'-bipyridine par le benzonitrile **29** était favorisé. Lorsque l'on remplace **Co-Red1** par  $\text{CoBipy}_3 \cdot 2\text{BF}_4$  et que l'on réalise la réaction stœchiométrique dans les mêmes conditions, l'analyse du surnageant en GC, après précipitation au toluène, ne montre que des traces de 2,2'-bipyridine libre et aucune conversion de **29** (Schéma 108).

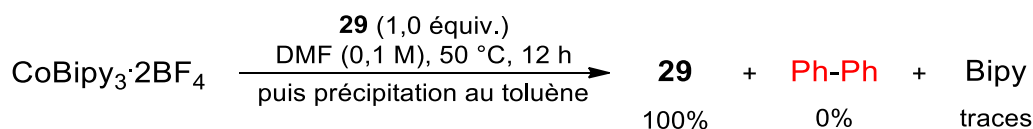
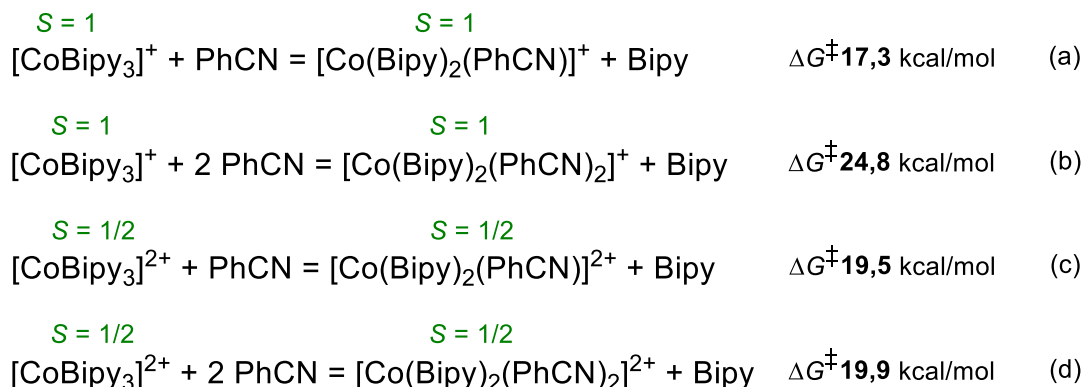


Schéma 108 Réaction stœchiométrique entre **29** et  $\text{CoBipy}_3 \cdot 2\text{BF}_4$  dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h et précipitation au toluène des complexes de cobalt formés *in situ*

Cette étude semble donc supposer que le benzonitrile **29** serait responsable du déplacement d'un ligand 2,2'-bipyridine de **Co-Red1** et que cet échange de ligand s'effectuerait préférentiellement sur le fragment  $\text{Co(I)Bipy}_3$  plutôt que sur celui  $\text{Co(II)Bipy}_3$ , composant **Co-Red1**.

### 5.1.2. Par calculs DFT

Nous avons voulu appuyer ce résultat expérimental par des calculs DFT réalisés en collaboration avec le Pr. Vincent GANDON.



Équation 2 Données computationnelles pour le déplacement d'un ligand 2,2'-bipyridine (a) de  $\text{Co(I)Bipy}_3$  par un benzonitrile ; (b) de  $\text{Co(I)Bipy}_3$  par deux benzonitriles ; (c) de  $\text{Co(II)Bipy}_3$  par un benzonitrile ; (d) de  $\text{Co(II)Bipy}_3$  par deux benzonitriles

Il est tout d'abord à noter que, dans tous les cas, le déplacement d'un ligand 2,2'-bipyridine par le benzonitrile est un processus endergonique, ce qui paraît cohérent puisque le ligand benzonitrile est un ligand moins fort que le ligand 2,2'-bipyridine et explique que ce déplacement ne soit pas favorisé. Cependant, comme il est possible de voir sur l'Équation 2, l'énergie libre d'activation nécessaire pour effectuer ce déplacement est de l'ordre de grandeur de 20 kcal/mol, ce qui est tout à fait accessible pour une réaction réalisée à 50 °C. Si

#### *Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt*

l'on compare maintenant les différents déplacements envisagés, les calculs DFT indiquent clairement que le remplacement d'un ligand 2,2'-bipyridine de  $\text{Co(I)Bipy}_3$  par un ligand benzonitrile est favorisé. En effet, ce déplacement de ligand requiert une énergie libre d'activation de 17,3 kcal/mol (Équation 2a) inférieure au minimum de 2,2 kcal/mol aux énergies libres d'activation de toutes les autres substitutions de ligands considérées, que ce soit sur  $\text{Co(I)Bipy}_3$  (Équation 2b) ou sur  $\text{Co(II)Bipy}_3$  (Équation 2c et d). Par conséquent, les calculs DFT semblent être en accord avec les expériences de précipitation présentées précédemment, suggérant un équilibre d'échange entre un ligand 2,2'-bipyridine et un benzonitrile **29** sur le fragment  $\text{Co(I)Bipy}_3$  de **Co-Red1** conduisant à un nouveau complexe  $[\text{CoBipy}_2(\text{PhCN})]$  (**Co1**).

##### *5.1.3. Par voltampérométrie cyclique*

En parallèle de ces études, nous avons entrepris de mettre en évidence la formation d'un nouveau complexe de cobalt à bas degré d'oxydation en présence de benzonitrile par voltampérométrie cyclique en collaboration avec le Dr. Cédric TARD. Nous avons montré précédemment que la réduction de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  par le Mn entraîne simultanément une redistribution des ligands 2,2'-bipyridine (Équation 1). Nous avons également vérifié que l'utilisation de  $\text{CoBipy}_3 \bullet 2\text{BF}_4$  comme pré-catalyseur, à la place de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$ , aboutit au même rendement en produit d'hétérocouplage **31** (Schéma 101). Ainsi, pour éviter la complexification des cyclovoltammogrammes du fait de la redistribution de ligands, nous avons décidé de travailler avec le complexe  $\text{CoBipy}_3 \bullet 2\text{BF}_4$  pour toute cette étude électrochimique.

##### *5.1.3.1. Voltampérométrie cyclique du complexe $\text{Co(II)Bipy}_3$*

Le cyclovoltammogramme de  $\text{CoBipy}_3 \bullet 2\text{BF}_4$  dans le DMF à différentes vitesses de balayage est présenté Figure 27.

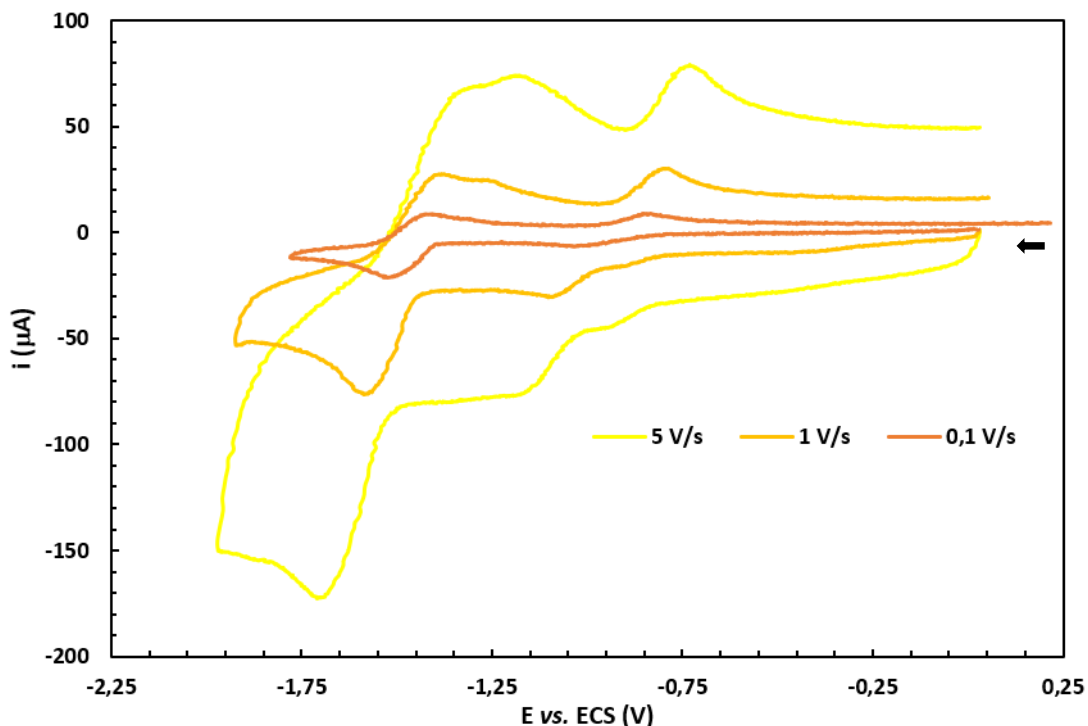


Figure 27 Cyclovoltammogrammes de  $\text{Co(II)Bipy}_3$  à 1 mM dans le DMF à différentes vitesses de balayage ; électrode de travail de carbone vitreux ; électrolyte support : tétrafluoroborate de tétrabutylammonium à 100 mM dans le DMF

Il est, tout d'abord, à noter que ces données sont en accord avec l'étude réalisée par Anson *et al.*<sup>314</sup> Quelle que soit la vitesse de balayage (0,1, 1 et 5 V/s), il peut être observé assez clairement sur les voltammogrammes une première vague à 1 électron partiellement réversible au potentiel  $E^\circ = -0,93$  V vs. ECS correspondant au couple  $\text{Co(II)/Co(I)}$ . Par comparaison, la deuxième vague au potentiel  $E_{1/2} = -1,55$  V vs. ECS est une vague réversible à 2 électrons qui est attribuée au couple  $\text{Co(I)/Co(-I)}$ . Si deux nouvelles vagues irréversibles, d'une part en réduction au potentiel de pic autour de  $E_p^{red} = -0,90$  V vs. ECS et, d'autre part, en oxydation au potentiel de pic vers  $E_p^{ox} = -1,27$  V vs. ECS, sont observables à des vitesses de balayage plus élevées (1 et 5 V/S) (Figure 27, orange et jaune), il n'a cependant pas été jugé utile de les caractériser plus précisément pour notre étude. Toutefois, les cyclovoltammogrammes enregistrés à des vitesses de balayage élevées permettant d'observer des phénomènes qui se réalisent très rapidement lors du transfert électronique, ces nouvelles vagues pourraient correspondre à la formation d'une nouvelle espèce par réarrangement structural intra- (isomérisation) ou intermoléculaire (redistribution de ligands) induit par la délocalisation électronique du métal vers le ligand 2,2'-bipyridine rédox-actif.<sup>316</sup>

<sup>316</sup> Dhar, S. K.; Kurcz, W. E. J. *Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1974**, *53*, 325.

5.1.3.2. Influence de l'ajout de benzonitrile **29** sur le voltammogramme de  $\text{Co(II)Bipy}_3$

Par la suite, nous avons étudié l'influence que pouvait avoir l'ajout de benzonitrile sur le voltammogramme de  $\text{Co(II)Bipy}_3$ . Les enregistrements des différents voltammogrammes avec ajout d'une quantité croissante de benzonitrile **29**, à trois vitesses de balayage différentes sont présentés Figure 28.

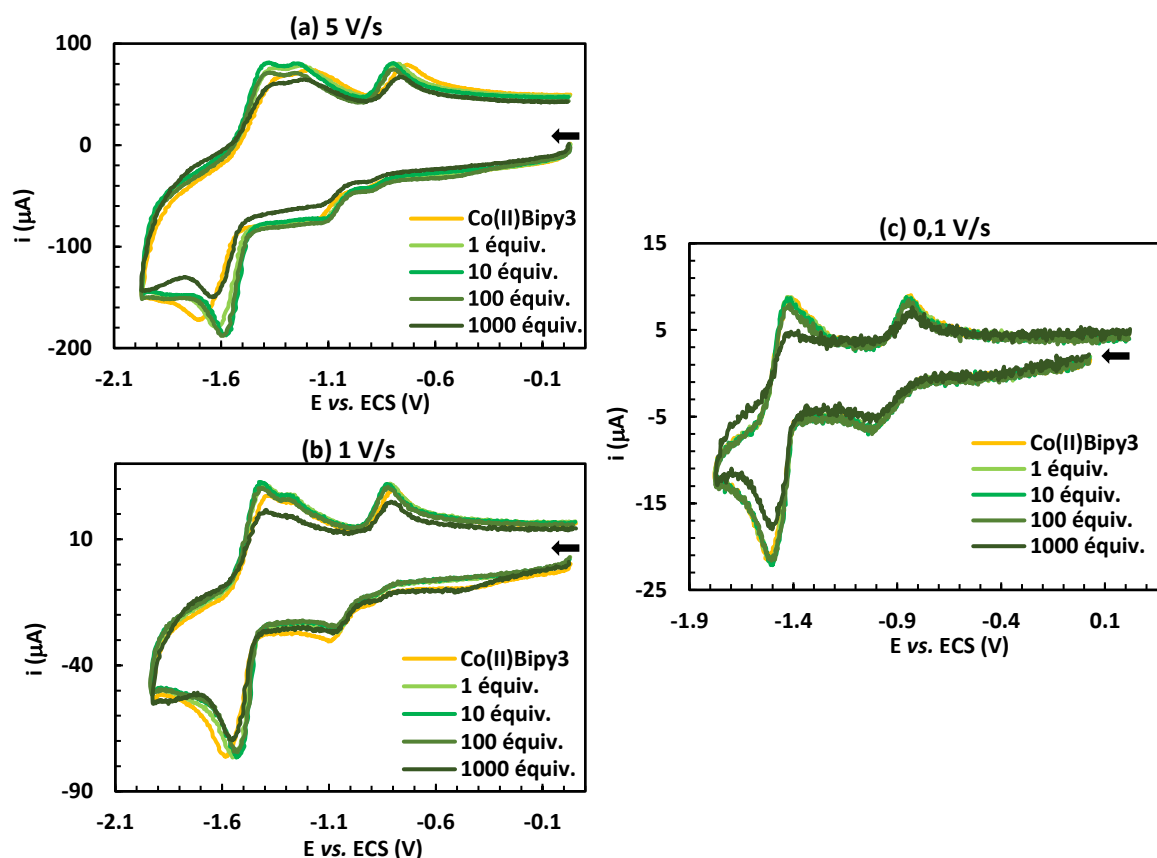


Figure 28 Cyclovoltammogrammes à différentes vitesses de balayage de  $\text{Co(II)Bipy}_3$  à 1 mM dans le DMF et influence de l'ajout d'une quantité croissante de benzonitrile **29**; (a) 5 V/s; (b) 1 V/s; (c) 0,1 V/s; électrode de travail de carbone vitreux; électrolyte support : tétrafluoroborate de tétrabutylammonium à 100 mM dans le DMF

De façon assez évidente, sur la Figure 28, il peut être observé que l'ajout successif de benzonitrile **29** n'a pas d'influence majeure sur le comportement de  $\text{Co(II)Bipy}_3$ , faisant ainsi écho aux résultats obtenus par précipitation et par calculs DFT. En effet, quelle que soit la quantité de benzonitrile ajoutée (0 à 1 000 équivalents), le potentiel standard pour le couple  $\text{Co(II)/Co(I)}$  ( $E^\circ = -0,93$  V vs. ECS) reste inchangé aux différentes vitesses de balayage (5 V/s Figure 28a, 1 V/s Figure 28b et 0,1 V/s Figure 28c). Par ailleurs, de façon surprenante, l'ajout successif de **29** ne semble pas non plus avoir d'impact sur le potentiel standard du couple  $\text{Co(I)/Co(-I)}$  dans ces conditions, ce qui semble être en désaccord avec les résultats précédents.



Il est possible que l'échange de ligand entre le ligand 2,2'-bipyridine et le benzonitrile **29** soit relativement lent et n'ait pas le temps de s'effectuer à l'échelle de temps de la voltampérométrie cyclique, même à une vitesse de balayage de 0,1 V/s. Par conséquent, à la lumière de ces résultats, nous avons entrepris de modifier cette expérience en partant du complexe Co(I)Bipy<sub>3</sub> directement et d'étudier l'influence de la présence de benzonitrile **29** sur ce complexe.

### 5.1.3.3. Voltampérométrie cyclique du complexe Co(I)Bipy<sub>3</sub>

Le cyclovoltammogramme du complexe Co(I)Bipy<sub>3</sub> généré *in situ* par réduction de CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub> dans le DMF (0,1 M) par le Mn est rapporté Figure 29.

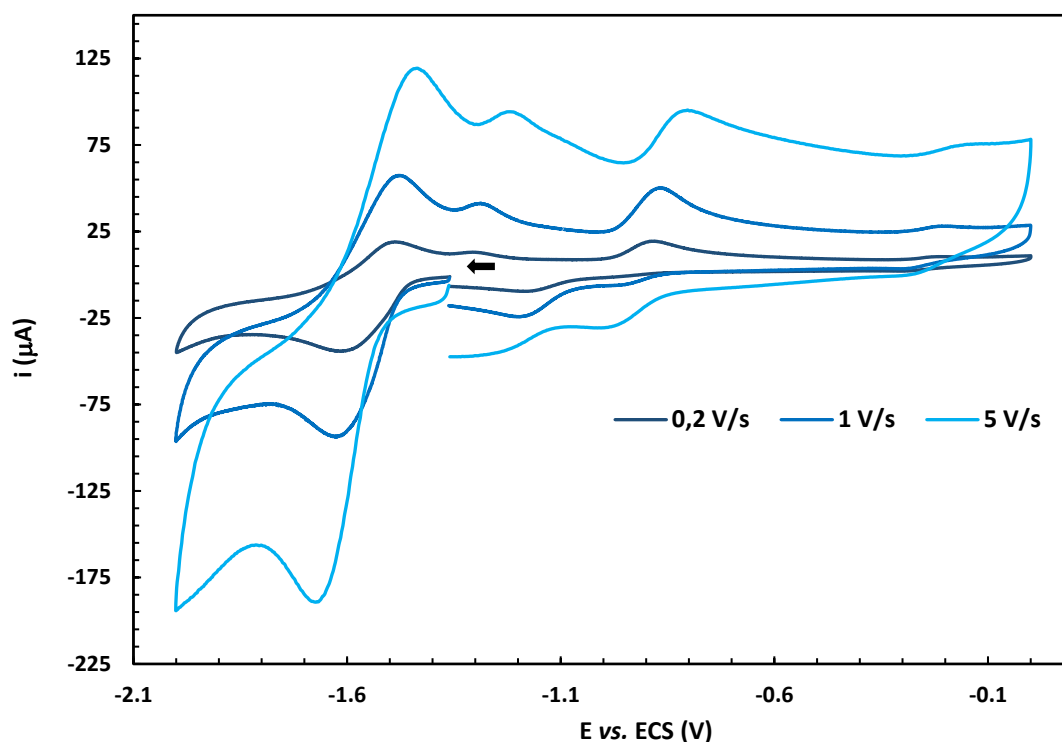


Figure 29 Cyclovoltammogrammes de Co(I)Bipy<sub>3</sub> à 1 mM dans le DMF à différentes vitesses de balayage ; électrode de travail de carbone vitreux ; électrolyte support : tétrafluoroborate de tétrabutylammonium à 100 mM dans le DMF

Grâce à l'étude précédente, nous avons pu déterminer qu'au potentiel  $E = -1,4$  V vs. ECS, tous les complexes Co(II)Bipy<sub>3</sub> de la couche de diffusion sont réduits en Co(I)Bipy<sub>3</sub> (Figure 27). C'est donc le potentiel de départ que nous avons choisi pour toute cette étude. Par comparaison avec la Figure 27, il est premièrement à noter que le complexe étudié semble bien correspondre à Co(I)Bipy<sub>3</sub>, puisque les mêmes vagues avec le même nombre d'électrons transférés aux potentiels standards identiques (Co(I)/Co(-I)  $E^\circ = -1,55$  V vs. ECS et Co(II)/Co(I)

*Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt*

$E^\circ = -0,93$  V vs. ECS) sont observées et que les deux vagues irréversibles apparaissent avec l'augmentation de la vitesse de balayage.

Il peut, par ailleurs, être remarqué qu'il n'y a pas d'apparition de nouvelle vague dans l'intervalle entre 0 et -2 V vs. ECS par rapport au voltammogramme de la Figure 27. Or, par réduction au Mn, des complexes de Mn(II) devraient être présents en solution dans le DMF. Ceci paraît signifier que le potentiel du couple Mn(II)/Mn(0) semble, par conséquent, être inférieur au potentiel du couple Co(I)/Co(-I).

*5.1.3.4. Mise en évidence d'un nouveau complexe de cobalt(I) réductible par le Mn*

Pour lever le doute énoncé précédemment, selon lequel l'échange de ligand est peut-être trop lent pour être observable à l'échelle de temps de la voltampérométrie cyclique, nous avons quelque peu modifié la procédure pour cette nouvelle expérience de mise en évidence de l'influence du benzonitrile sur le Co(I)Bipy<sub>3</sub>. En effet, après réduction du CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub> dans le DMF par le Mn, l'excès de ce dernier a été retiré par filtration et un large excès de **29** (200 équivalents) a été ajouté, de façon à favoriser l'échange de ligand. Par ailleurs, cette solution a été laissée agiter à 50 °C pendant 12 h avant d'effectuer la mesure de voltampérométrie cyclique pour reproduire de façon la plus fiable possible les conditions de la réaction et promouvoir la substitution de ligand. La Figure 30 présente les cyclovoltammogrammes à 1 V/s, choisi arbitrairement, du complexe Co(I)Bipy<sub>3</sub> (**A**) et de Co(I)Bipy<sub>3</sub> laissé agiter au préalable avec **29** (**B**).

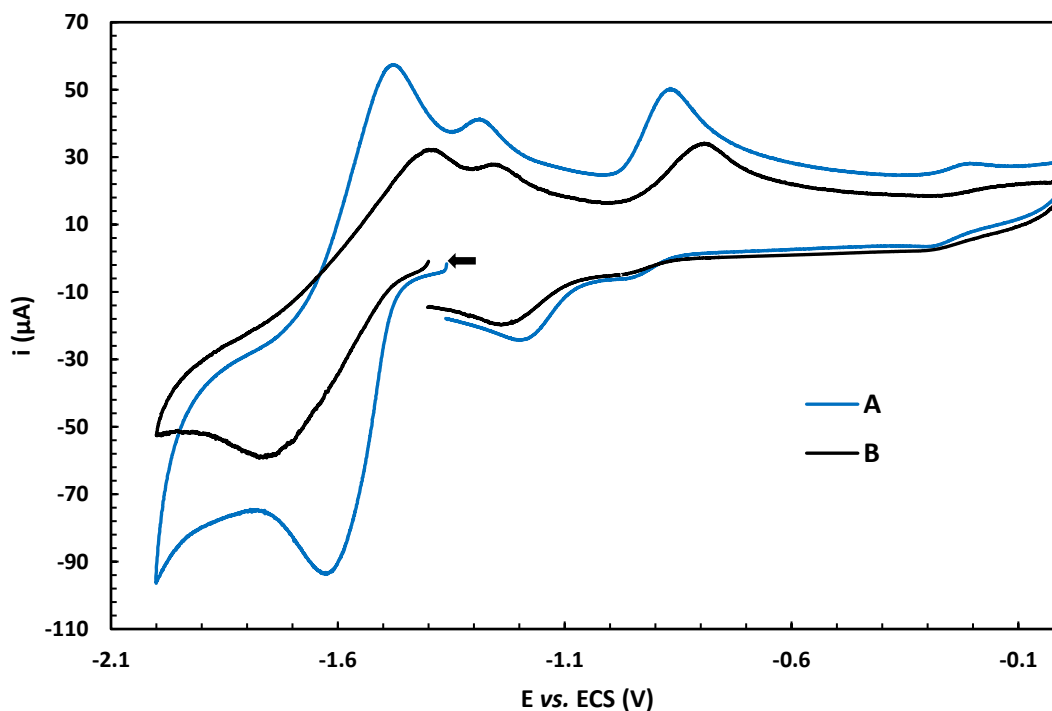


Figure 30 Cyclovoltammogrammes de A et B dans le DMF. A : 1mM Co(I)Bipy<sub>3</sub>; B : 1 mM Co(I)Bipy<sub>3</sub> mélangé au préalable avec **29** dans le DMF à 50 °C pendant 12 h ; électrode de travail de carbone vitreux ; électrolyte support : tétrafluoroborate de tétrabutylammonium à 100 mM dans le DMF

Le cyclovoltammogramme de **B** révèle un transfert électronique plus lent que celui de **A**, présentant une vague moins réversible à 2 électrons, cette fois au potentiel de demi-vague  $E_{1/2} = -1,58$  V vs. ECS, contrairement au potentiel de demi-vague de  $E_{1/2} = -1,55$  V vs. ECS pour **A**. L'allure des cyclovoltammogrammes ainsi que la différence de 30 mV entre les potentiels standards de **A** et **B** semblent ainsi confirmer la formation d'un nouveau complexe de cobalt(I) induit par la présence de **29**. Celui-ci a un comportement rédox similaire à Co(I)Bipy<sub>3</sub> mais avec des transferts électroniques plus lents.

Par conséquent, en combinant les résultats de cette étude électrochimique avec ceux des expériences de précipitation ainsi qu'avec les résultats des calculs DFT, il paraît cohérent de penser que le nouveau complexe formé pourrait correspondre à [Co(I)Bipy<sub>2</sub>(PhCN)] (**Co1**), formé par échange d'un ligand 2,2'-bipyridine de Co(I)Bipy<sub>3</sub> de **Co-Red1** par un benzonitrile.<sup>317</sup> Le potentiel de demi-vague  $E_{1/2} = -1,58$  V vs. ECS serait donc attribué au couple [Co(I)Bipy<sub>2</sub>(PhCN)]/[Co(-I)Bipy<sub>2</sub>(PhCN)] (**Co1/Co2**). En observant cette vague un peu plus

<sup>317</sup> Pour une étude électrochimique de Co(II)Bipy<sub>3</sub> avec l'acrylonitrile et l'observation d'un équilibre d'échange de ligand : Margel, S.; Smith, W.; Anson, F. C. J. *Electrochem. Soc.* **1978**, *125*, 241. Aucune réactivité n'a cependant été observée.

attentivement, il semble ne pas y avoir de perte de réversibilité lors de la réoxydation.<sup>317,318</sup> En effet, l'aire sous la courbe du pic cathodique (vague en réduction) paraît être à peu près égale à celle sous la courbe du pic anodique (vague en oxydation). Deux hypothèses ont été envisagées pour ce résultat. D'une part, l'espèce de cobalt à bas degré d'oxydation formée après réduction de **Co1**, n'est pas capable de s'insérer dans la liaison C–CN, ce qui semble, cependant, incohérent avec la réactivité présentée dans le précédent chapitre. D'autre part, l'insertion dans la liaison C–CN après réduction de **Co1** est trop lente pour être observée à l'échelle de temps de la voltampérométrie cyclique même à une faible vitesse de balayage de 0,1 V/s. Dans le cas où cette deuxième hypothèse est valable, il nous a semblé crucial, tout d'abord, de vérifier si le Mn est capable de réduire **Co1**, ie que le couple Mn(II)/Mn(0) possède un potentiel inférieur à celui du couple **Co1/Co2**, où un ligand 2,2'-bipyridine a été substitué par un benzonitrile.

Pour cela, l'étude par voltampérométrie cyclique de MnBr<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O a été réalisée. Les cyclovoltammogrammes de MnBr<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O à différentes vitesses de balayage sont présentés Figure 31. Ceux-ci révèlent, entre autres, une vague à 2 électrons pseudo-réversible au potentiel standard  $E^\circ = -1,90$  V vs. ECS associée au couple Mn(II)/Mn(0), bien inférieur au potentiel standard du couple **Co1/Co2** de  $E^\circ = -1,58$  V vs. ECS (Figure 30, **B**), confirmant la possible réduction de **Co1** par le Mn. Par ailleurs, il semble également important de préciser que, par comparaison des potentiels standards, le Mn est donc aussi bien plus réducteur que Co(I)Bipy<sub>3</sub> (Figure 30, **A**). La différence de potentiels standards d'environ 350 mV indique que le Mn devrait, par conséquent, être capable de réduire le CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub>, ainsi que CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>,<sup>314</sup> à un degré d'oxydation inférieur à +I, ce que nous n'observons pourtant pas expérimentalement, malgré l'utilisation d'un large excès de Mn et un temps de réaction long pour la réduction (Chapitre 3, 4.1 et 4.2). Nous n'avons toujours pas vraiment d'explication pour ce phénomène.

---

<sup>318</sup> Pour un exemple d'étude électrochimique avec observation de réactivité entre Co(II)Bipy<sub>3</sub> et le chlorure d'allyl : Margel, S. ; Anson, F. C. J. *Electrochem. Soc.* **1978**, 125, 1232.

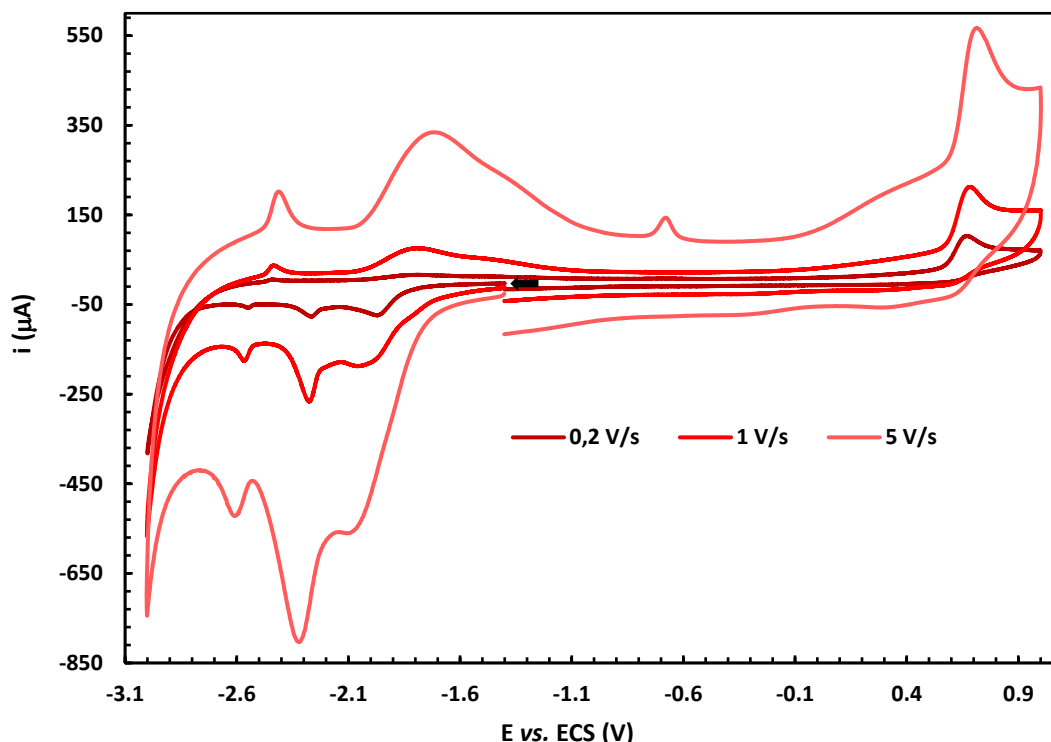


Figure 31 Cyclovoltammogrammes à différentes vitesses de balayage de  $\text{MnBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  à 2 mM dans le DMF ; électrode de travail de carbone vitreux ; électrolyte support : tétrafluoroborate de tétrabutylammonium à 100 mM dans le DMF

En conclusion de cette étude par voltampérométrie cyclique, nous avons donc mis en évidence la formation d'un nouveau complexe de cobalt(I) pouvant correspondre à  $[\text{Co}(\text{I})\text{Bipy}_2(\text{PhCN})]$  **Co1** par échange d'un ligand 2,2'-bipyridine avec un benzonitrile, et que ce complexe **Co1** est bien réductible par le Mn.

#### 5.1.4. Réaction stœchiométrique entre *Co-Red1* et le benzonitrile **29** en présence de Mn

Nous avons voulu contrôler les hypothèses précédentes expérimentalement, et surtout vérifier si ce nouveau complexe **Co1**, après réduction par le Mn, est bien capable de s'insérer dans la liaison C–CN de **29**. Pour cela, nous avons réalisé la réaction stœchiométrique de **Co-Red1** avec **29**, cette fois, en présence de Mn, dont les résultats sont présentés Schéma 109. Pour rappel, la réaction stœchiométrique entre **Co-Red1** et **29** sans Mn n'avait mené à aucune réactivité de **29** (Schéma 105).

*Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt*

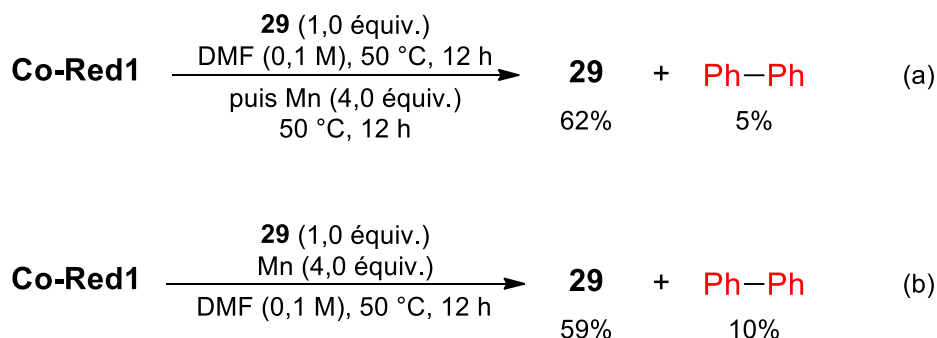


Schéma 109 Réactions stœchiométriques entre Co-Red1 et 29 en présence de Mn dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h (a) ajout de 4,0 équivalents de Mn après 12 h d'agitation entre Co-Red1 et 29 ; (b) ajout de Mn dès le début de réaction

D'une part, une solution à 0,1 M de **Co-Red1** et de **29** en quantité stœchiométrique dans le DMF a été laissée agiter à 50 °C pendant 12 h, à laquelle, par la suite, ont été ajoutés 4,0 équivalents de Mn (Schéma 109a). Après 12 h de réaction, 5% de biphenyle ont été formés et 38% de **29** a été converti, laissant suggérer la formation de 28% de benzène, non-détectable en GC. D'autre part, la réaction dans les mêmes conditions, en introduisant, cette fois, le Mn dès le début de la réaction, a permis d'augmenter le rendement en biphenyle à 10%, avec à peu près la même quantité de benzonitrile consommé (41%) que précédemment (Schéma 109b). Par conséquent, ces observations semblent bien confirmer (i) la possible réduction de **Co1** par le Mn qui entraîne alors (ii) l'insertion de ce nouveau complexe de cobalt à plus bas degré d'oxydation dans la liaison C–CN de **29**, permettant ainsi la formation de biphenyle et de benzène.

Ainsi, l'association de ces résultats expérimentaux, aux calculs DFT et à l'étude par voltampérométrie cyclique, nous ont amené à considérer une étape d'initiation aboutissant à l'activation de la liaison C–CN du benzonitrile par un complexe de cobalt de basse valence. Cette étape serait donc composée de (i) la formation du complexe  $[\text{Co(I)Bipy}_2(\text{PhCN})]$  **Co1**, par substitution d'un ligand 2,2'-bipyridine de  $\text{Co(I)Bipy}_3$ , provenant de **Co-Red1**, par un benzonitrile, suivie de (ii) la réduction de **Co1** par le Mn. L'insertion consécutive irréversible de ce complexe de cobalt résultant, de plus bas degré d'oxydation que +I, dans la liaison C–CN serait donc la force motrice de la réduction de **Co1** (Schéma 110).

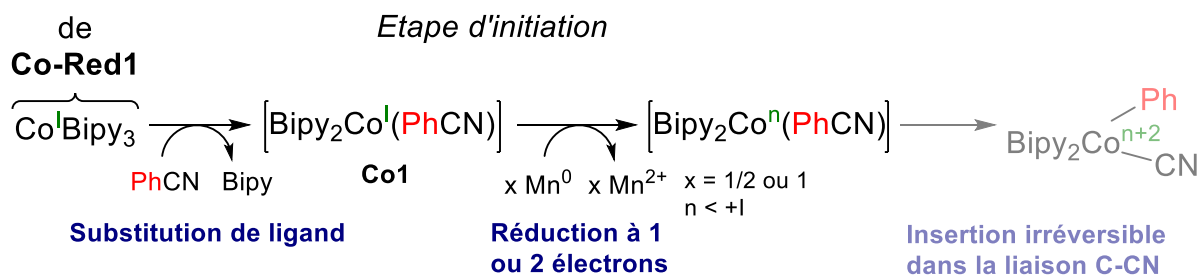


Schéma 110 Étape d'initiation permettant l'insertion d'un complexe de cobalt à bas degré d'oxydation dans la liaison C-CN

Il est essentiel de rappeler que le voltammogramme de **B** (Figure 30) révèle une vague à 2 électrons qui peut être attribuée au couple  $[\text{Co}(\text{I})\text{Bipy}_2(\text{PhCN})]/[\text{Co}(\text{-I})\text{Bipy}_2(\text{PhCN})]$  **Co1/Co2**. Ceci nous a donc amené à envisager la possible implication d'un complexe de cobalt de degré d'oxydation formel 0 ou -1<sup>319</sup> pouvant s'insérer dans la liaison C-CN du benzonitrile.

#### 5.1.5. Évaluation par calculs DFT de l'étape d'insertion dans la liaison C-CN du benzonitrile 29 par un complexe de cobalt de degré d'oxydation formel 0 ou -1

Pour discriminer l'intervention de l'un ou l'autre de ces deux complexes de degré d'oxydation formel 0 (**Co3**) ou -1 (**Co2**) lors de l'initiation, nous avons étudié ce processus par calculs DFT et en particulier, l'étape consécutive d'insertion dans la liaison C-CN du benzonitrile pour chacun de ces deux complexes.

Nous avons, tout d'abord, commencé par évaluer la géométrie des complexes formés au cours de l'étape d'initiation. En effet, le benzonitrile peut se comporter comme un ligand  $\sigma$  ou  $\pi$  pour chaque étape de l'initiation, comme présenté Schéma 111.

<sup>319</sup> Ces degrés d'oxydation sont à titre indicatif, de façon à simplifier l'écriture et faciliter la lecture. En effet, comme précisé en (renvoi DRX), le ligand 2,2'-bipyridine est connu pour être un ligand rédox non-innocent pouvant porter la répartition de charge.

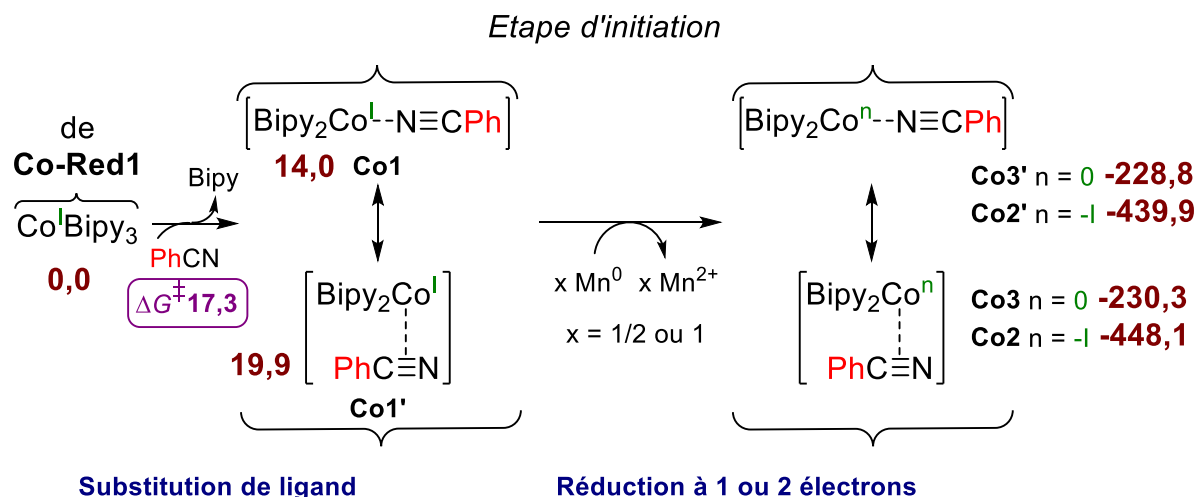
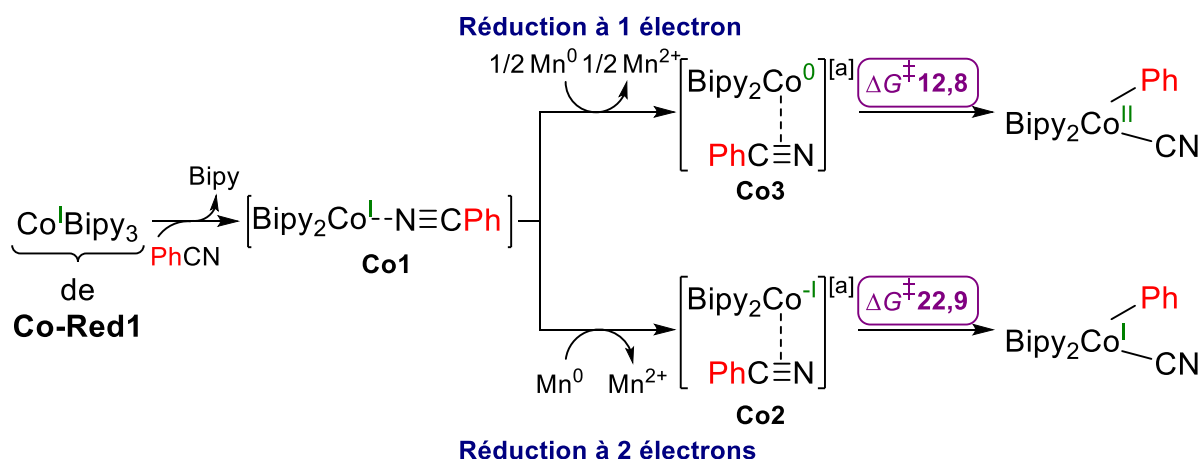


Schéma 111 Évaluation par calculs DFT de la stabilité des différentes géométries des complexes lors de l'étape d'initiation indiquant les différentes énergies correspondantes sur la surface d'énergie potentielle en kcal/mol

Les calculs DFT révèlent qu'à l'issue de la substitution du ligand 2,2'-bipyridine par le benzonitrile, l'isomère **Co1**, lié au benzonitrile par une liaison  $\sigma$  (14,0 kcal/mol) est thermodynamiquement favorable de 5,9 kcal/mol par rapport à l'isomère **Co1'**  $\pi$ -coordiné au benzonitrile (19,9 kcal/mol). Après réduction, qu'elle soit à 1 ou 2 électrons, les complexes résultants **Co3** (-230,3 kcal/mol) et **Co2** (-448,1 kcal/mol), où le benzonitrile est chélaté selon une liaison  $\pi$  au cobalt sont thermodynamiquement plus stables que leurs analogues  $\sigma$ -coordinés au benzonitrile, **Co3'** (-228,8 kcal/mol) et **Co2'** (-439,9 kcal/mol). De plus, c'est uniquement à partir de ces complexes **Co3** et **Co2** que l'insertion dans la liaison C–CN a ensuite pu être modélisée. Les résultats de ces premiers calculs sont présentés sur le Schéma 112.



[a] Les degrés d'oxydation sont précisés à titre indicatif puisque le ligand 2,2'-bipyridine est connu pour être un ligand rédox non-innocent qui peut porter la répartition de charge.

Schéma 112 Données computationnelles pour l'implication d'un complexe de cobalt de degré d'oxydation formel 0 (**Co3**) ou -1 (**Co2**) pour l'insertion dans la liaison C–CN du benzonitrile



*Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt*

Tout d'abord, il est à noter que les deux complexes **Co2** et **Co3** sont bien capables de s'insérer dans la liaison C–CN puisque les calculs effectués pour chacun de ces deux complexes ont convergé. Cependant, les calculs DFT nous révèlent que l'insertion de **Co2** dans la liaison C–CN requiert une énergie libre d'activation de 22,9 kcal/mol, bien supérieure à celle nécessaire pour l'insertion de **Co3** dans cette même liaison, calculée à 12,8 kcal/mol. Par conséquent, nous pouvons en déduire que, d'un point de vue thermodynamique, l'insertion dans la liaison C–CN semble être favorisée à partir du complexe de cobalt **Co3** de degré d'oxydation formel 0. Néanmoins, les calculs DFT ne prennent pas en considération la cinétique de l'étape de réduction de **Co1** par le Mn. Ainsi, si le transfert mono-électronique, permettant la réduction successive de **Co3** en **Co2**, est plus rapide que l'insertion de **Co3** dans la liaison C–CN, les calculs nous disent que l'insertion de **Co2** dans cette liaison est bien possible, mais plus coûteuse en énergie qu'à partir de **Co3**. À la lumière de ces résultats, nous allons donc poursuivre la discussion en favorisant l'insertion dans la liaison C–CN par un complexe de cobalt de degré d'oxydation formel 0, sans pour autant éliminer la possible implication d'un complexe de cobalt de degré d'oxydation formel -I.

Jusqu'à présent, nous avons donc pu montrer que :

- (i) la réduction du pré-catalyseur  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  par le Mn dans le DMF, aboutit, après redistribution des ligands 2,2'-bipyridine, à la formation d'une espèce de cobalt à valences mixtes **Co-Red1**, dont la structure se compose, entre autres, de  $\text{Co(I)Bipy}_3$  et  $\text{Co(II)Bipy}_3$  dans un ratio 3 pour 1.
- (ii) la détermination de l'équation de réduction/redistribution de ligands a mis en lumière, en plus de la formation de **Co-Red1**, la production, notamment de cobalt(0), toutefois non responsable de l'activation du partenaire de couplage halogéné.
- (iii) **Co-Red1** est bien actif en catalyse, et l'étude stœchiométrique, à partir de ce complexe, a révélé que seul  $\text{Co(I)Bipy}_3$  permet d'activer le dérivé halogéné, donnant lieu à la formation de produit d'homocouplage *même en absence de Mn*.

- (iv) si aucune activation du benzonitrile n'a été observée à partir **Co-Red1**, une phase d'initiation a été mise en évidence, impliquant une étape de substitution d'un ligand 2,2'-bipyridine de Co(I)Bipy<sub>3</sub> par un benzonitrile formant ainsi un nouveau complexe **Co1**. Celui-ci subit alors, préférentiellement, une étape de réduction mono-électronique par le Mn, motivée par l'insertion consécutive thermodynamiquement plus favorable à partir de l'espèce de cobalt au degré d'oxydation formel 0 dans la liaison C–CN du benzonitrile.

Ainsi, deux complexes de cobalt à bas degré d'oxydation différents (+I pour le dérivé halogéné et 0 ou -I pour le dérivé benzonitrile) semblent être impliqués dans le mécanisme de cette réaction.

## 6. Comparaison des différents mécanismes envisageables

Gardant toutes ces observations et conclusions en tête, nous avons alors évalué la possibilité de deux types de mécanisme pour notre réaction.

### 6.1. Mécanisme par réduction successive

Comme présenté en introduction (Introduction bibliographique, 2.2.2.1), en 2008, Gosmini *et al.* ont proposé un mécanisme par réduction successive d'organocobalt dans le cadre du couplage réducteur catalysé au cobalt de deux dérivés halogénés aromatiques. Cette proposition avait également été supportée par des calculs DFT<sup>177</sup> et est présenté Schéma 113.<sup>175,184</sup>

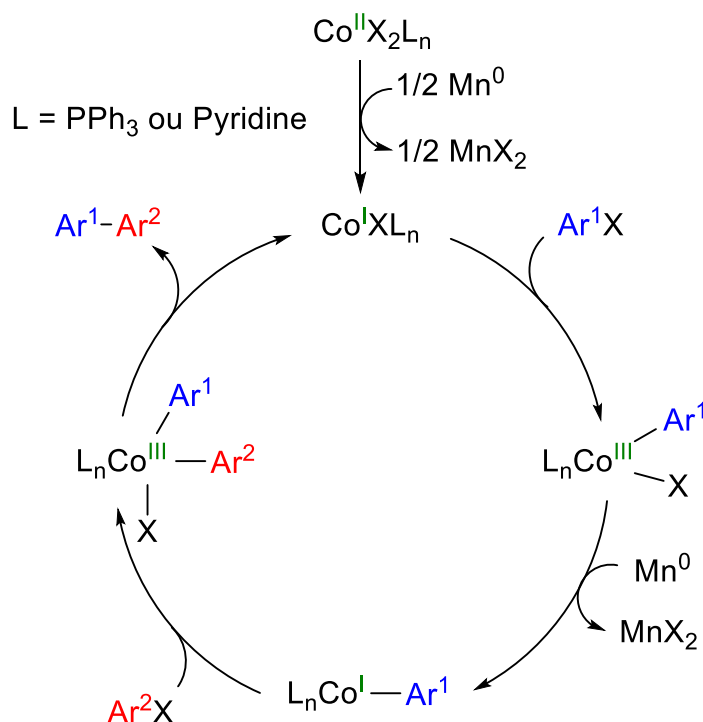
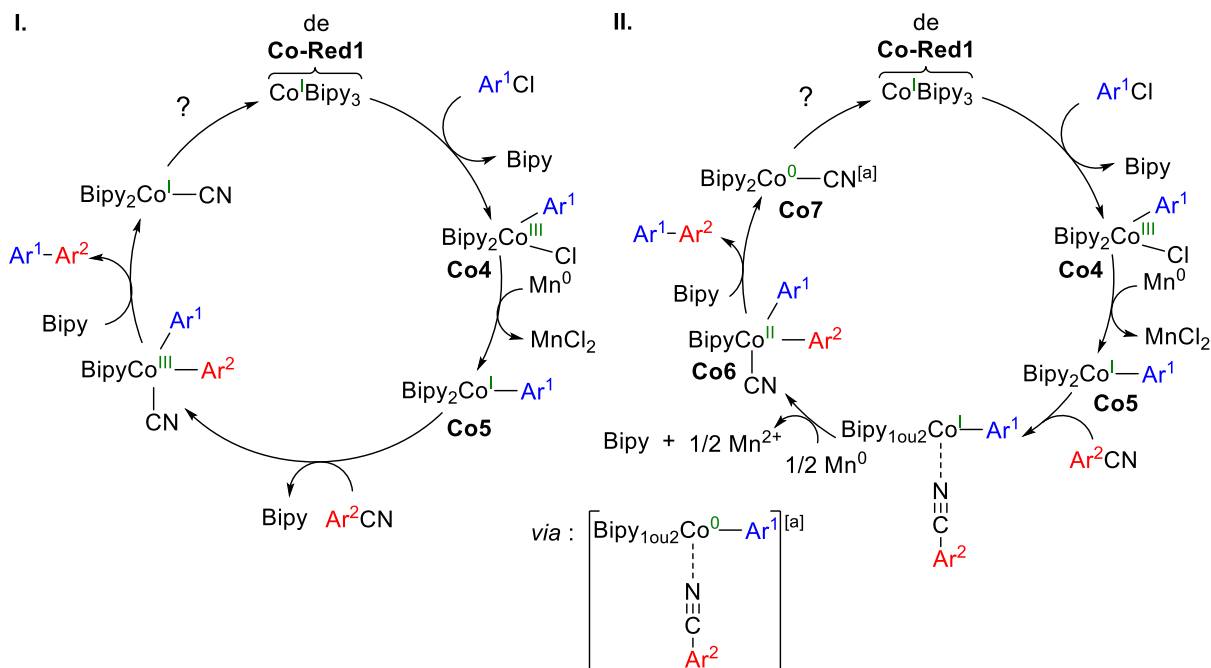


Schéma 113 Mécanisme proposé pour le couplage réducteur catalysé au cobalt entre deux dérivés halogénés

Le pré-catalyseur de cobalt(II) est, tout d'abord, réduit en un complexe de cobalt(I) qui peut s'insérer dans la liaison C–X du premier dérivé halogéné. Le complexe de cobalt(III) ainsi formé est ensuite réduit à 2 électrons par le Mn en organocobalt(I) arylique, qui peut alors subir une seconde addition oxydante dans la liaison C–X du deuxième partenaire de couplage halogéné. L'étape d'élimination réductrice permet enfin de former le produit d'hétérocouplage et de régénérer le catalyseur.

Par analogie, nous avons considéré, également, un mécanisme par réduction successive par le Mn similaire à celui-ci. Pour rappel, dans notre cas, la première étape de réduction du pré-catalyseur CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> par le Mn est associée à une redistribution de ligand 2,2'-bipyridine selon l'Équation 1 pour former l'espèce active Co(I)Bipy<sub>3</sub>. Nous allons donc nous focaliser uniquement sur le cycle catalytique à partir de Co(I)Bipy<sub>3</sub>. Deux mécanismes, I et II, par réduction successive au Mn ont alors été envisagés et sont présentés Schéma 114.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt



[a] Les degrés d'oxydation sont précisés à titre indicatif puisque le ligand 2,2'-bipyridine est connu pour être un ligand rédox non-innocent qui peut porter la répartition de charge.

**Schéma 114 Mécanismes par réduction successive proposés pour la réaction étudiée par analogie au mécanisme proposé pour le couplage réducteur catalysé au cobalt pour la formation de biaryles dissymétriques à partir de deux partenaires halogénés ; I. : Insertion d'un arylcobalt(I) dans la liaison C–CN ; II. Pré-complexation du benzonitrile et réduction par le Mn avant insertion dans la liaison C–CN**

Dans le cas de la réaction de couplage réducteur entre deux dérivés halogénés, les deux électrophiles activés sont de même nature et sont tous deux activables par le catalyseur généré *in situ* après réduction du pré-catalyseur par le Mn. En d'autres termes, comme expliqué en introduction, le catalyseur peut s'insérer, plus ou moins aléatoirement, dans la liaison C–X de l'un ou de l'autre des partenaires halogénés lors de la première étape d'addition oxydante. Au contraire, dans notre cas, nous avons montré que Co(I)Bipy<sub>3</sub> est actif envers le partenaire chloré mais pas envers le dérivé benzonitrile. Il paraît donc cohérent que ces deux mécanismes I et II débutent nécessairement par l'insertion de Co(I)Bipy<sub>3</sub> dans la liaison C–Cl du dérivé halogéné. Le complexe de cobalt(III) **Co4** ainsi formé subirait ensuite une étape de réduction à deux électrons par le Mn produisant l'arylcobalt(I) **Co5**. À partir de cette étape, les mécanismes diffèrent.

Le mécanisme I, qui a été envisagé pour suivre exactement les mêmes étapes que le mécanisme présenté Schéma 113, impliquerait alors ensuite l'insertion de l'arylcobalt(I) **Co5** dans la liaison C–CN du dérivé benzonitrile. Étant donné que Co(I)Bipy<sub>3</sub> n'est pas capable d'activer le benzonitrile, il nous a paru peu probable que le complexe de cobalt(I) **Co5** le soit. Pour le vérifier, il faudrait pouvoir synthétiser un complexe arylcobalt(I) similaire à **Co5**, qui, à

#### Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

notre connaissance n'a pour l'instant pas encore été isolé, et évaluer son activité avec le benzonitrile.

Cette observation, ainsi que la mise en évidence de l'activation du benzonitrile **29** par un complexe de cobalt à un degré d'oxydation inférieur à +I (Chapitre 4, 5), nous a alors mené à modifier ce mécanisme **I**, comme décrit sur le Schéma 114, **II**. De façon similaire à ce qui a été montré sur Co(I)Bipy<sub>3</sub>, le benzonitrile pourrait substituer un ligand 2,2'-bipyridine de **Co5** et subir une réduction mono-électronique par le Mn avant de s'insérer dans la liaison C–CN du benzonitrile pour former le complexe de cobalt(II) **Co6**.<sup>320</sup> L'élimination réductrice à partir de **Co6** pourrait alors fournir le produit d'homocouplage et générer **Co7**. C'est alors l'étape de régénération du catalyseur qui semble poser problème, et surtout la libération de **Co7** du ligand cyanure, connu pour être un ligand fort et avec une grande affinité pour le cobalt.<sup>321</sup>

En plus des premières raisons présentées ci-dessus, deux autres considérations nous ont amené à écarter ce type de mécanisme par réduction successive. D'une part, comme nous l'avons indiqué lors de l'étude de l'optimisation de la réaction au chapitre précédent, nous observons toujours la formation de produit d'homocouplage du dérivé benzonitrile. Or, l'ordre d'activation des deux électrophiles induit par ce type de mécanisme, à savoir le dérivé halogéné préalablement au benzonitrile, ne semble pas pouvoir permettre la formation de ce produit d'homocouplage, ou alors de façon complexe. D'autre part, ces mécanismes par réduction successive supposent que la formation de produit d'homocouplage du partenaire halogéné est impossible sans réduction intermédiaire par le Mn. Or, il est clairement apparu, lors de l'étude de la réactivité de **Co-Red1** en quantité stœchiométrique avec le 4-chlorobenzoate de méthyle **30**, que le produit d'homocouplage de ce dernier est formé, même en absence de Mn et donc de réduction intermédiaire, ce qui ne semble donc pas cohérent avec ce type de mécanisme. Par conséquent, toutes ces observations nous ont alors amené à envisager un autre type de mécanisme : un mécanisme par échange de ligands.

### 6.2. Mécanisme par échange de ligands

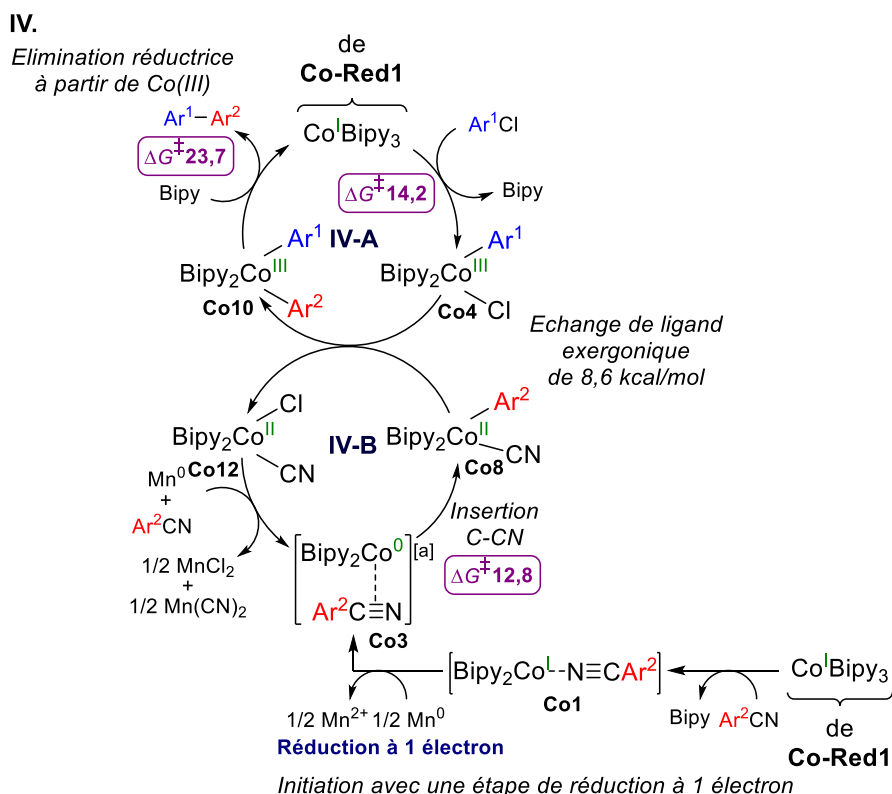
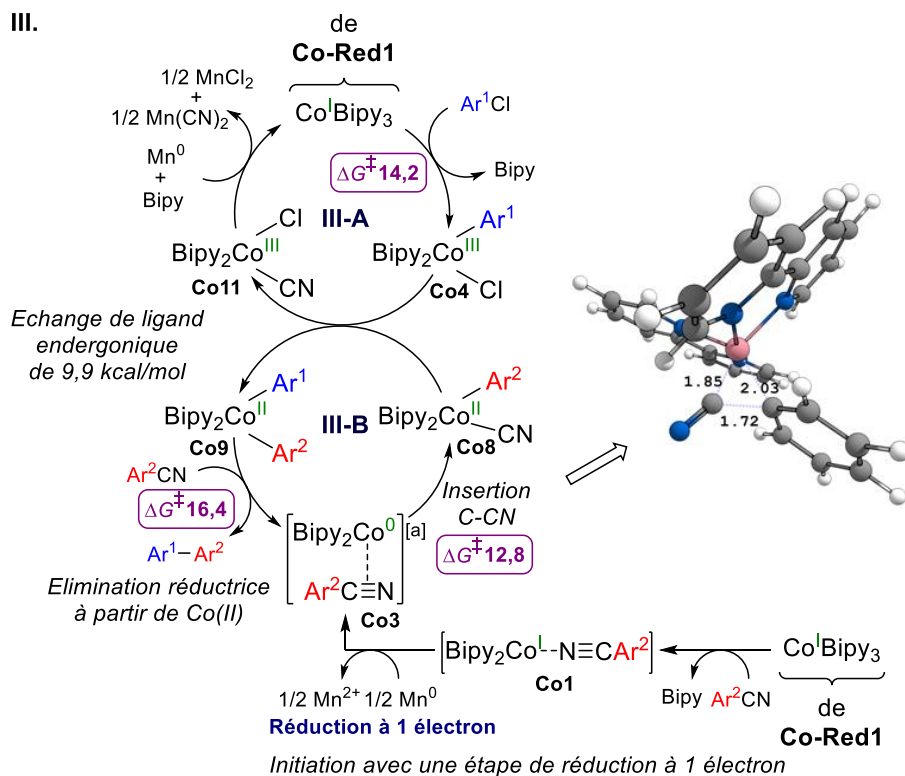
Pour cette possibilité mécanistique, deux mécanismes **III** et **IV** ont également été considérés et supportés par calculs DFT. Ils sont présentés Schéma 115.

---

<sup>320</sup> A noter, comme pour le Schéma 112, une réduction bi-électronique par le Mn est aussi envisageable pour former un complexe de cobalt de degré d'oxydation formel -I.

<sup>321</sup> Thompson, J. P.; Marrs, T. C. *Clinical Toxicology* **2012**, *50*, 875.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt



[a] Les degrés d'oxydation sont précisés à titre indicatif puisque le ligand 2,2'-bipyridine est connu pour être un ligand rédox non-innocent qui peut porter la répartition de charge.

Schéma 115 Mécanismes proposés par échange de ligands avec  $\Delta G^\ddagger_{323}$  des étapes correspondantes d'insertion/élimination réductrice (kcal/mol) pour Ar<sup>1</sup> = 4-MeCO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> et Ar<sup>2</sup> = Ph, et géométrie de l'état de transition d'activation de la liaison C-CN avec des distances sélectionnées en Å (voir Partie expérimentale, 4.9 pour plus de détails à propos des calculs DFT). III. Élimination réductrice à partir d'un complexe de cobalt(II) dans le cycle B; IV. Élimination réductrice à partir d'un complexe de cobalt(III) dans le cycle A

*Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt*

Ceux-ci commencent de la même façon. Après l'étape de réduction/redistribution de ligands, d'une part, un premier cycle (**III-A** et **IV-A**) débute par l'insertion de Co(I)Bipy<sub>3</sub> dans la liaison C–Cl pour fournir **Co4**, avec une énergie libre d'activation de 14,2 kcal/mol. D'autre part, avant d'amorcer le second cycle (**III-B** et **IV-B**), l'étape d'initiation présentée précédemment a lieu (Schéma 110), impliquant donc la substitution d'un ligand 2,2'-bipyridine par un benzonitrile pour obtenir le complexe **Co1**,  $\sigma$ -coordoné au benzonitrile, qui peut alors subir une réduction à 1 électron par le Mn et fournir **Co3** après isomérisation. La force motrice de cette réduction est l'insertion consécutive de **Co3** dans la liaison C–CN produisant le complexe **Co8** avec une énergie libre d'activation de 12,8 kcal/mol (cycles **III-B** et **IV-B**).

Par la suite, les mécanismes **III** et **IV** se distinguent par deux échanges de ligands différents pouvant s'opérer entre **Co4** et **Co8**. En effet, les deux ligands aryles peuvent être portés soit par un complexe de cobalt(II) (**Co9**) (Schéma 115, cycle **III-B**) soit par un complexe de cobalt(III) (**Co10**) (Schéma 115, cycle **IV-A**), qui, chacun subirait finalement l'étape irréversible d'élimination réductrice pour fournir le produit d'hétérocouplage. Ces deux étapes, échange de ligand et élimination réductrice, pour chacune des deux possibilités, ont été évaluées par calculs DFT.<sup>322</sup> Par le mécanisme **III**, l'échange de ligand de façon à former **Co9** est endergonique de 9,9 kcal/mol. L'étape suivante d'élimination réductrice nécessite une énergie libre d'activation de 16,4 kcal/mol et est exergonique de 18,8 kcal/mol (Schéma 172). D'un autre côté, l'échange de ligand du mécanisme **IV**, permettant de générer **Co10** est exergonique de 8,6 kcal/mol, mais l'élimination réductrice consécutive nécessite une énergie libre d'activation de 23,7 kcal/mol, supérieure à celle calculée dans le cas du mécanisme **III**, et n'est plus qu'exergonique de 15,4 kcal/mol (Schéma 173). Par ailleurs, il n'est pas certain que le Mn soit capable de réduire le complexe de cobalt(II) **Co11**, également produit par cet échange de ligand, directement jusqu'au degré d'oxydation formel 0, ce qui nécessiterait alors de réitérer l'étape d'initiation, non favorisée à faible concentration de benzonitrile.

Par conséquent, même si davantage d'expériences seraient nécessaires pour complètement éliminer toutes ces possibilités mécanistiques, toutes ces réflexions, nous ont amené à favoriser le mécanisme **III** pour cette réaction de couplage réducteur. Finalement, pour clore le cycle catalytique **III**, l'étape irréversible d'élimination réductrice a lieu à partir du complexe de cobalt(II) **Co9** pour fournir le produit d'hétérocouplage et reformer le complexe

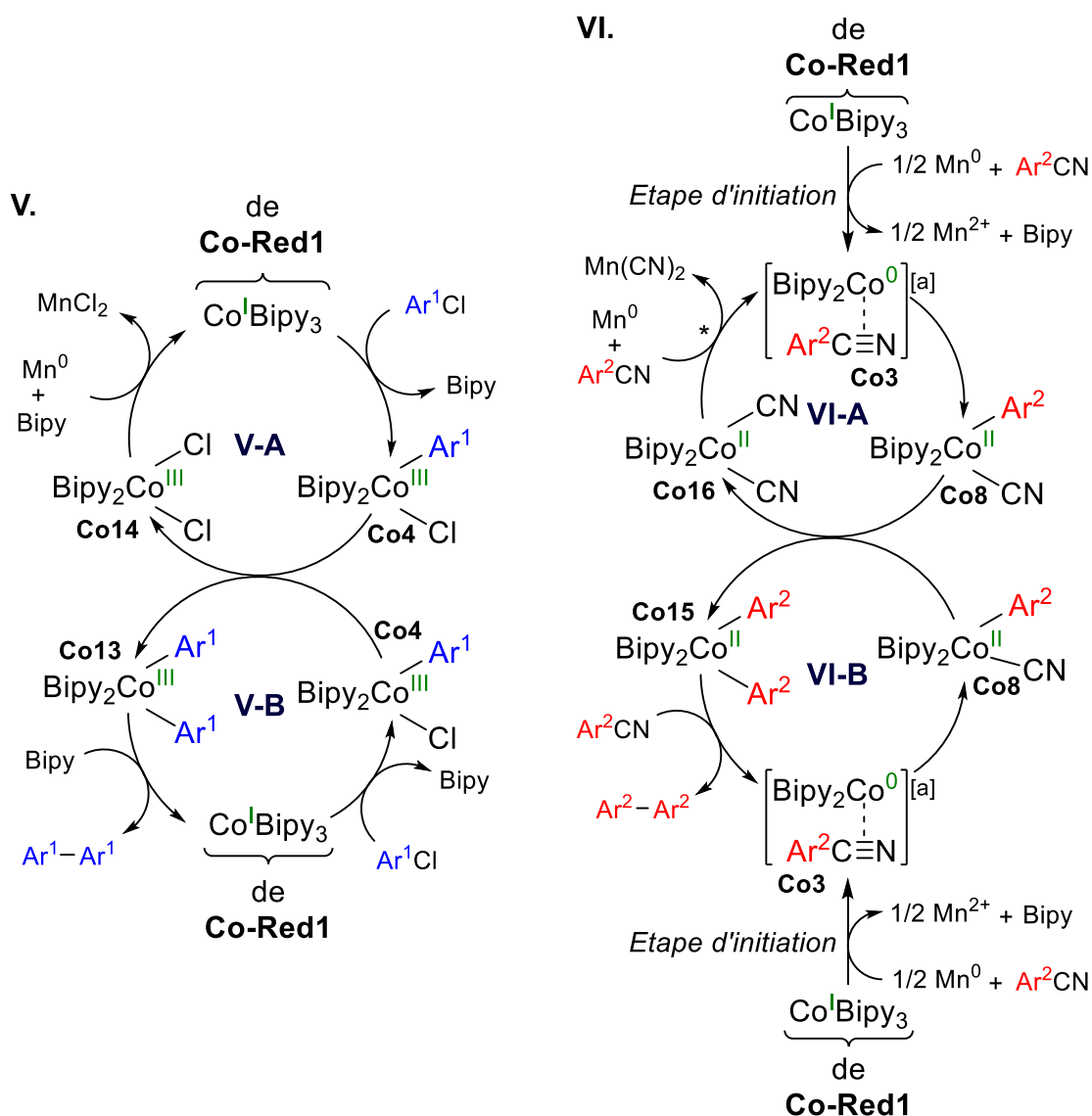
---

<sup>322</sup> De plus amples détails peuvent être trouvés en Partie expérimentale, 4.9, Schéma 172 et Schéma 173.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

de degré d'oxydation formel 0 **Co3**, capable d'activer à nouveau le benzonitrile (Schéma 115, cycle **III-B**), tandis que la réduction de **Co12** par le Mn et la re-coordination du ligand 2,2'-bipyridine régénère le catalyseur Co(I)Bipy<sub>3</sub> (Schéma 115, cycle **III-A**).

Il est à noter que *via* ce mécanisme **III**, tous les produits secondaires, et en particulier les produits d'homocouplage de chaque partenaire de couplage, peuvent être formés relativement facilement, comme l'indique le Schéma 116.



[a] Les degrés d'oxydation sont précisés à titre indicatif puisque le ligand 2,2'-bipyridine est connu pour être un ligand rédox non-innocent qui peut porter la répartition de charge.

Schéma 116 Mécanismes proposés par analogie au mécanisme **III** pour la formation des produits secondaires d'homocouplages de chaque partenaire de couplage

En effet, premièrement, si l'étape d'échange de ligands s'effectue entre deux complexes **Co4**, obtenus après insertion dans la liaison C–Cl, l'élimination réductrice à partir du complexe **Co13**



*Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt*

ainsi formé, fournit le produit d'homocouplage du partenaire halogéné et permet de reformer le catalyseur Co(I)Bipy<sub>3</sub> (Schéma 116, cycle **V-B**), tandis que la réduction par le Mn du second complexe **Co14** issu de l'échange de ligand, permet aussi de régénérer Co(I)Bipy<sub>3</sub> (Schéma 116, cycle **V-A**). Il est d'ailleurs important de souligner que, par ce mécanisme de type échange de ligands, le produit d'homocouplage du partenaire halogéné peut bien s'effectuer en absence de Mn, ce qui est en adéquation avec le résultat de la réaction réalisée en quantité stœchiométrique entre **Co-Red1** et **30** (Chapitre 4, 4.5.1). Bien entendu, un mécanisme par réduction successive, comme proposé précédemment (Schéma 113), pour ce sous-produit est aussi possible.

Par ailleurs, de façon analogue au mécanisme **V**, si l'échange de ligands a lieu entre deux complexes **Co8** obtenus après insertion dans la liaison C–CN du dérivé benzonitrile, le complexe **Co15** ainsi formé, portant les deux ligands aryles, permet, après élimination réductrice, de fournir le produit d'homocouplage du partenaire benzonitrile (Schéma 116, cycle **VI-B**). En revanche, comme pour le mécanisme **IV** précédent, il n'est pas certain que le Mn soit capable de réduire l'autre complexe **Co16**, issu de l'échange de ligand, portant les ligands nitriles, pour régénérer l'espèce catalytique de cobalt(0). Pour le vérifier, il serait intéressant de le synthétiser et tenter de cristalliser l'espèce formée après réduction au Mn. Il pourrait aussi être envisagé de réaliser la réaction en quantité stœchiométrique entre celui-ci et **29** en présence de Mn, similaire à celle réalisée en Schéma 109 et présentée Schéma 117.

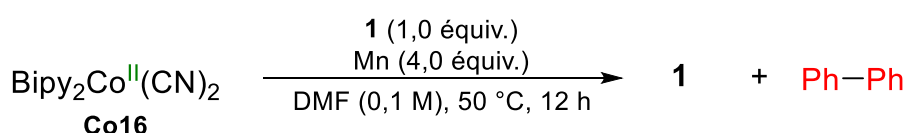
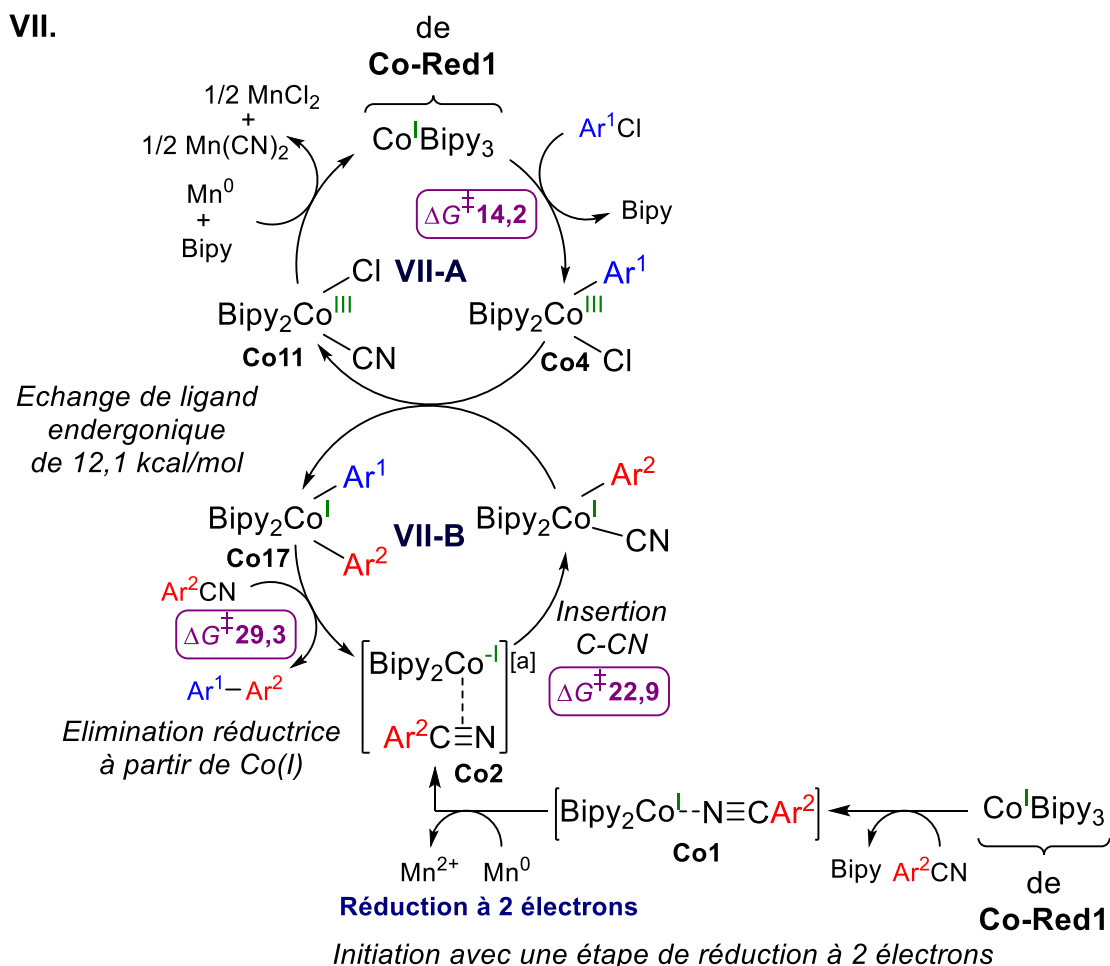


Schéma 117 Réaction stœchiométrique envisagée entre **Co16** et **29** en présence de Mn

Une autre possibilité serait que, **Co16** subisse une réduction mono-électronique (plutôt que bi-électronique) par le Mn et après re-coordination d'un ligand 2,2'-bipyridine, reforme l'espèce active Co(I)Bipy<sub>3</sub>. Ce dernier peut alors soit s'insérer dans une liaison C–Cl, soit subir une nouvelle étape d'initiation, bien que celle-ci soit moins favorisée à faible concentration de partenaire benzonitrile, et à nouveau s'insérer dans une liaison C–CN. Ainsi, d'une quelconque façon, il serait possible de régénérer une espèce catalytique active à partir de ce complexe **Co16**.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

Finalement, bien qu'il n'était déjà pas favorisé du fait de l'étape d'addition oxydante (Schéma 112), le mécanisme **VII**, analogue au mécanisme **III**, mais faisant intervenir **Co2** de degré d'oxydation formel -I, a également été évalué par calculs DFT (Schéma 118).



[a] Les degrés d'oxydation sont précisés à titre indicatif puisque le ligand 2,2'-bipyridine est connu pour être un ligand rédox non-innocent qui peut porter la répartition de charge.

**Schéma 118 Mécanisme analogue au mécanisme III proposé à partir d'un complexe de cobalt de degré d'oxydation formel -I avec  $\Delta G^\ddagger_{323}$  des étapes correspondantes d'insertion/élimination réductrice (kcal/mol) pour  $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeCO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  et  $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$**

Il est intéressant de souligner que ce cycle catalytique est effectivement bien envisageable puisque les calculs DFT convergent. Cependant, en plus d'une étape d'échange de ligand endergonique de 12,1 kcal/mol au lieu de 9,9 kcal/mol pour le mécanisme **III** analogue, l'étape d'élimination réductrice à partir du complexe de cobalt(I) **Co17**, résultant de l'étape d'échange de ligand, est, elle aussi, plus coûteuse en énergie ( $\Delta G^\ddagger_{323} = 29,3$  kcal/mol). Ceci ne semble donc, de nouveau, pas favoriser thermodynamiquement ce cycle catalytique bien que les barrières énergétiques soient tout de même atteignables à 50 °C.

## Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

Enfin, de façon générale pour tous les calculs DFT, il serait nécessaire de calculer les minima d'énergie de point de croisement à chaque changement d'état de spin pour complètement valider le choix des degrés d'oxydation des espèces organocobalt impliquées dans le cycle catalytique.<sup>323</sup>

### 7. Résultats préliminaires sur la nature de l'insertion dans les liaisons C–Cl et C–CN

Toute l'étude précédente a été réalisée, notamment pour les calculs DFT, en considérant que l'insertion dans les liaisons C–Cl et C–CN se faisait par addition oxydante, *ie* par un transfert bi-électronique lors de l'insertion de l'espèce active. Cependant, un transfert mono-électronique et passage par l'intermédiaire d'une espèce radicalaire est également envisageable.<sup>324</sup> C'est ce que nous avons essayé de vérifier dans la partie suivante. Deux méthodes ont été considérées : (i) tentative de piégeage des radicaux formés grâce à des pièges à radicaux et (ii) réaliser la réaction avec des espèces « radicaux clock ».

#### 7.1. Réaction avec des pièges à radicaux

##### 7.1.1. Réaction catalytique avec Galvinoxyl et TEMPO

Nous avons commencé cette étude en réalisant la réaction dans les conditions catalytiques, décrites dans le Tableau 45 en ajoutant dès le départ ou après 3 h de réaction, un excès de divers pièges à radicaux.<sup>325</sup> Si l'insertion est réalisée par transfert mono-électronique, aucun produit de couplage, en particulier **31** mais aussi les produits d'homocouplage de chaque substrat, n'est censé être synthétisé. Par ailleurs, un adduit entre le radical aryle et le piège à radicaux devrait se former et être observé en GC-MS.

---

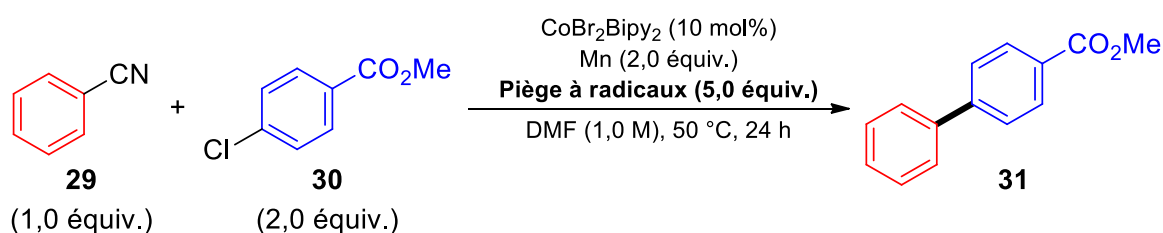
<sup>323</sup> Pour un exemple récent au cobalt : Wang, C.-S.; Di Monaco, S.; Thai, A. N.; Rahman, M. S.; Pang, B. P.; Wang, C.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12878.

<sup>324</sup> Pour un exemple : Zhu, D.; Budzelaar, P. H. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 5759.

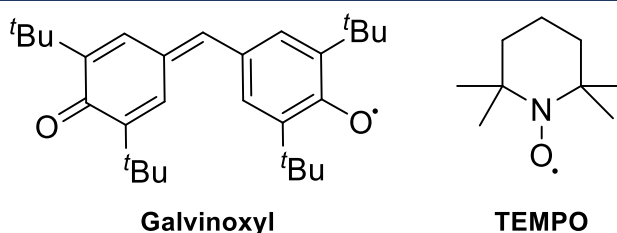
<sup>325</sup> (a) Bartlett, P. D.; Funahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2596; (b) Naik, N.; Braslau, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 667.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

Tableau 45 Comparaison des résultats de la réaction avec divers pièges à radicaux ajoutés dès le début de la réaction



Conditions	Ajout dès le début		Ajout au bout de 3 h de réaction	
	Galvinoxyl	TEMPO	Galvinoxyl	TEMPO
Formation 31	Non	Non	Non	Non
Formation adduit	Non	Non	Non	Non



En présence d'un piège à radicaux dès le début de la réaction, que ce soit le galvinoxyl ou le TEMPO, la réactivité semble être inhibée puisqu'aucun produit de couplage, que ce soit de l'hétérocouplage **31** ou de l'homocouplage des deux partenaires, n'a été observé. De la même façon, lorsque l'excès de ces pièges à radicaux est introduit au bout de 3 h de réaction, la réaction est arrêtée et aucun produit de couplage n'est plus formé après l'ajout. Pour autant, dans tous les cas, aucun adduit de radical aryle piégé n'a pu être détecté en GC-MS.

Même si ces résultats sembleraient plutôt indiquer un transfert mono-électronique pour l'insertion dans chacune des liaisons C–Cl et C–CN, ceux-ci sont à considérer avec précaution. En effet, le galvinoxyl et le TEMPO sont également des oxydants qui peuvent réagir par transfert mono-électronique avec le Mn. Or, si tout le Mn est consommé (par les pièges à radicaux), les espèces actives de cobalt réduits ne peuvent plus être (ré)générées et par conséquent, les produits de couplage, quels qu'ils soient, ne peuvent être formés. Par conséquent, nous avons envisagé de réaliser la réaction en conditions stœchiométriques, sans Mn pour éviter toute interférence avec ce dernier. Cette expérience n'a pu être réalisée qu'avec le partenaire **30** qui est capable de réagir avec **Co-Red1** sans Mn.

### 7.1.2. Réaction stœchiométrique entre Co-Red1 et 30 avec TEMPO

Nous avons donc effectué la réaction entre **Co-Red1** et **30** dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 103), sans Mn mais en présence de 5,0 équivalents de TEMPO, comme l'indique le Schéma 119.

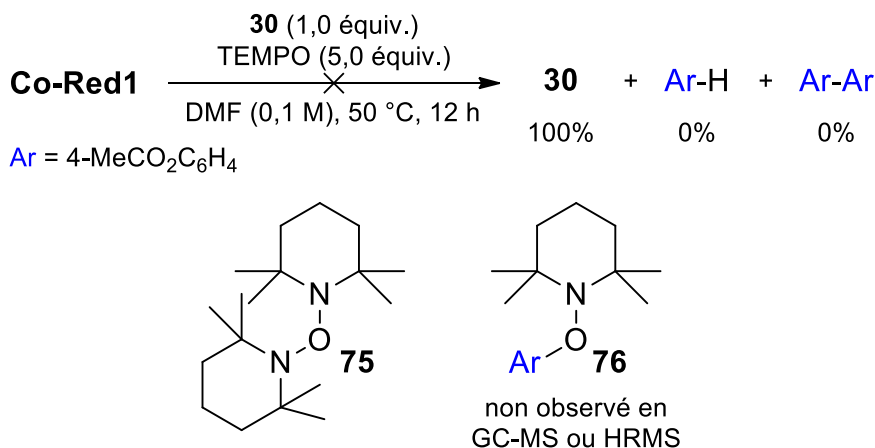


Schéma 119 Réaction stœchiométrique entre Co-Red1 et 30 sans Mn en présence de TEMPO

De façon intéressante, aucune réactivité n'a pu être remarquée et en particulier, aucune trace de produit d'homocouplage de **30**. Seul TEMPO en excès, **30** et **75** ont pu être observés en GC-MS. De la même façon que précédemment, en revanche, aucun adduit tel que **76** n'est présent en GC-MS ou HRMS, que le TEMPO soit introduit dès le début de la réaction ou après 3 h de réaction. Ces résultats pourraient laisser suggérer une activation de la liaison C-Cl par transfert mono-électronique et le passage par un radical aryle, mais des résultats plus probants seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

De façon à obtenir un renseignement pour le partenaire **29** en absence de Mn, nous avons entrepris de réaliser la réaction en ajoutant une espèce inerte face au Mn, et qui pourrait nous renseigner sur le caractère radicalaire ou non de la réaction.

### 7.2. Réaction avec le 9,10-dihydroanthracène

La réaction dans les mêmes conditions catalytiques qu'avec le galvinoxyl ou le TEMPO (Tableau 45), mais cette fois, en introduisant le 9,10-dihydroanthracène a été envisagée.<sup>326</sup> Si une espèce radicalaire libre est formée, le rendement en **31** devrait chuter et au moins une partie de 9,10-dihydroanthracène devrait être transformée en anthracène.

<sup>326</sup> Pour un exemple voir : Miyamoto, K.; Narita, S.; Masumoto, Y.; Hashishin, T.; Osawa, T.; Kimura, M.; Ochiai, M.; Uchiyama, M. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2134.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

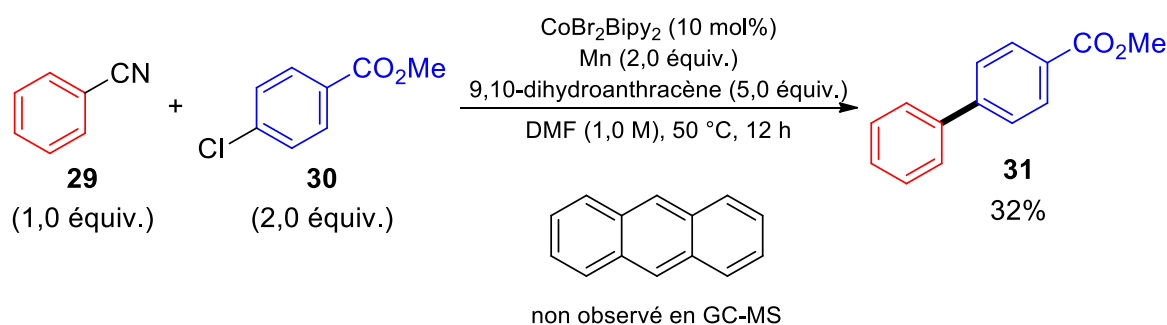
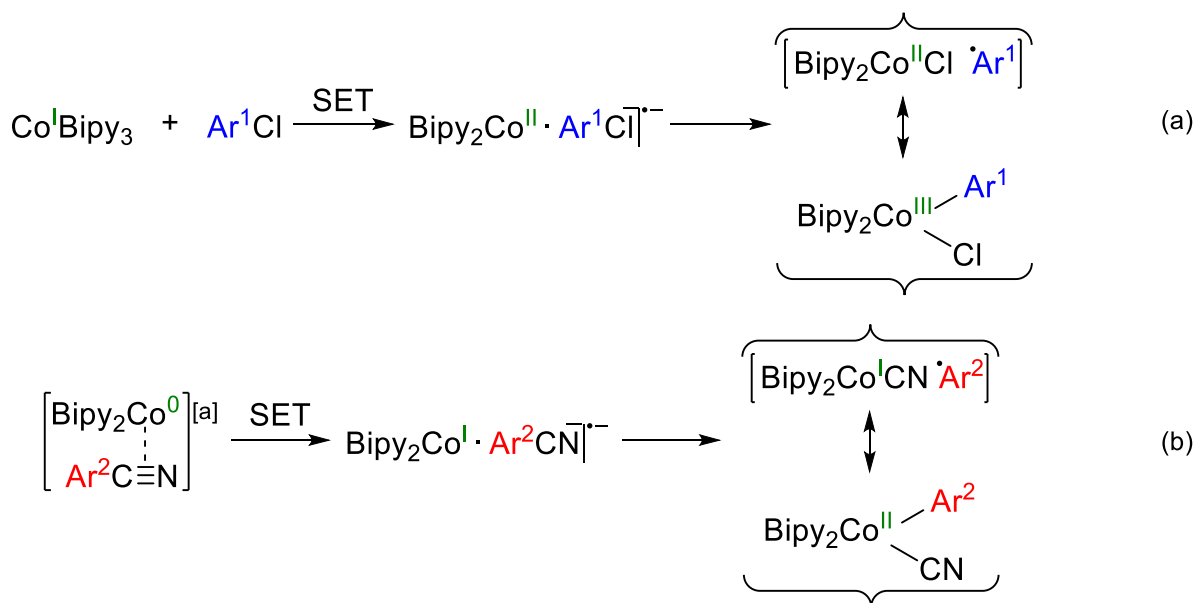


Schéma 120 Réaction étudiée en présence de 1,2-dihydroanthracène

Le Schéma 120 indique que la réaction semble se comporter comme si le 9,10-dihydroanthracène était absent, permettant d'obtenir **31** avec un rendement de 32% similaire à celui observé précédemment (Schéma 101), et aucun sous-produit anthracène n'ayant pu être détecté en GC-MS.

Par conséquent, toutes ces observations donnent des pistes de réflexion mais ne suffisent pas pour affirmer le mode d'insertion par transfert mono- ou bi-électronique dans chacune des liaisons C–Cl et C–CN des partenaires de couplage. En revanche, l'absence d'adduit aryle-TEMPO et d'anthracène à partir du 9,10-dihydroanthracène lors de la réaction, indiquent qu'il n'y a pas d'espèces radicalaires *libres* en solution. Or, les complexes de cobalt sont connus pour jouer un rôle important en chimie radicalaire, et en particulier, les organocobalt(III) et leur capacité à agir comme un radical persistant, lorsqu'il sont entourés des ligands adéquats.<sup>327</sup> Il serait donc possible, que l'activation des différents partenaires s'effectue par transferts mono-électroniques mais que l'espèce radical aryle ainsi formée reste dans la sphère de coordination interne du complexe de cobalt et soit en équilibre avec le produit d'addition oxydante, comme décrit sur le Schéma 121.

<sup>327</sup> Demarteau, J.; Debuigne, A.; Detrembleur, C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 6906.



[a] Les degrés d'oxydation sont précisés à titre indicatif puisque le ligand 2,2'-bipyridine est connu pour être un ligand rédox non-innocent qui peut porter la répartition de charge.

Schéma 121 Possibles espèces organocobalts en équilibre lors de l'insertion dans les liaisons (a) C–Cl et (b) C–CN

Si c'est le cas, il semble donc normal que l'espèce radical aryle ne soit pas piégée par le TEMPO et ne puisse abstraire un radical H<sup>•</sup> du 9,10-dihydroanthracène. Pour tenter de lever le doute sur cette hypothèse, nous avons envisagé de réaliser la réaction avec des substrats radical clock à la place de **29** et **30**. En effet, la réaction de cyclisation radicalaire 5-exo-trig est rapide ( $k = 3,1 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ ).<sup>328</sup> Par conséquent, si cette réaction est plus rapide que l'équilibre présenté Schéma 121, il devrait être possible d'observer du produit de couplage cyclisé. De plus, contrairement au piégeage qui est intermoléculaire, cette réaction de cyclisation radicalaire est intramoléculaire et devrait pouvoir s'effectuer que le radical soit en sphère de coordination interne ou externe du complexe de cobalt.

### 7.3. Réaction avec des « radicaux clock »

#### 7.3.1. Réaction avec le 2-allyloxychlorobenzène et le 2-allyloxybenzonitrile

Nous avons réalisé les premiers essais de réaction avec des dérivés radical clock de type 2-allyloxy **77** et **80**, comme présenté sur le Schéma 122.

<sup>328</sup> Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

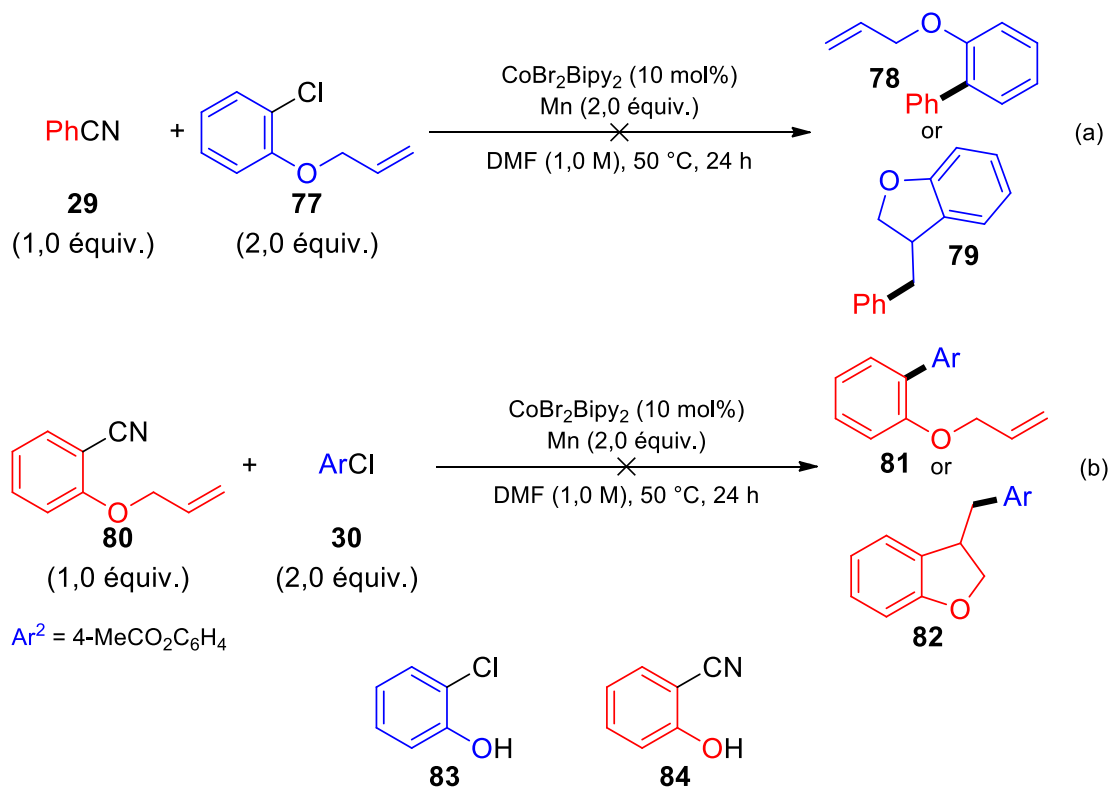


Schéma 122 Réactions de couplage réducteur entre (a) le 2-allyloxychlorobenzène **77** et le benzonitrile **29** ; (b) le 4-chlorobenzoate de méthyle **30** et le 2-allyloxybenzonitrile **80**

Cependant, la réaction entre **29** et **77** (Schéma 122a), comme la réaction entre **30** et **80** (Schéma 122b) n'ont donné aucun des produits **78** et/ou **79** ou **81** et/ou **82** respectivement attendus. En effet, les sous-produits majoritaires observés pour chacune des réactions ont été les deux dérivés phénols **83** et **84**, produits de déallylation des substrats **77** et **80** de départ, ne nous permettant évidemment pas de conclure quant au mode d'activation des liaisons C–Cl et C–CN par les espèces actives de cobalt.

### 7.3.2. Réaction avec le 1-(but-3-èn-1-yl)-2-chlorobenzène et le 2-(but-3-èn-1-yl)benzonitrile

Nous nous sommes alors tournés vers les substrats 1-(but-3-èn-1-yl)-2-chlorobenzène **85** et le 2-(but-3-èn-1-yl)benzonitrile **90** pour effectuer les mêmes réactions, comme indiqué sur le Schéma 123.



Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

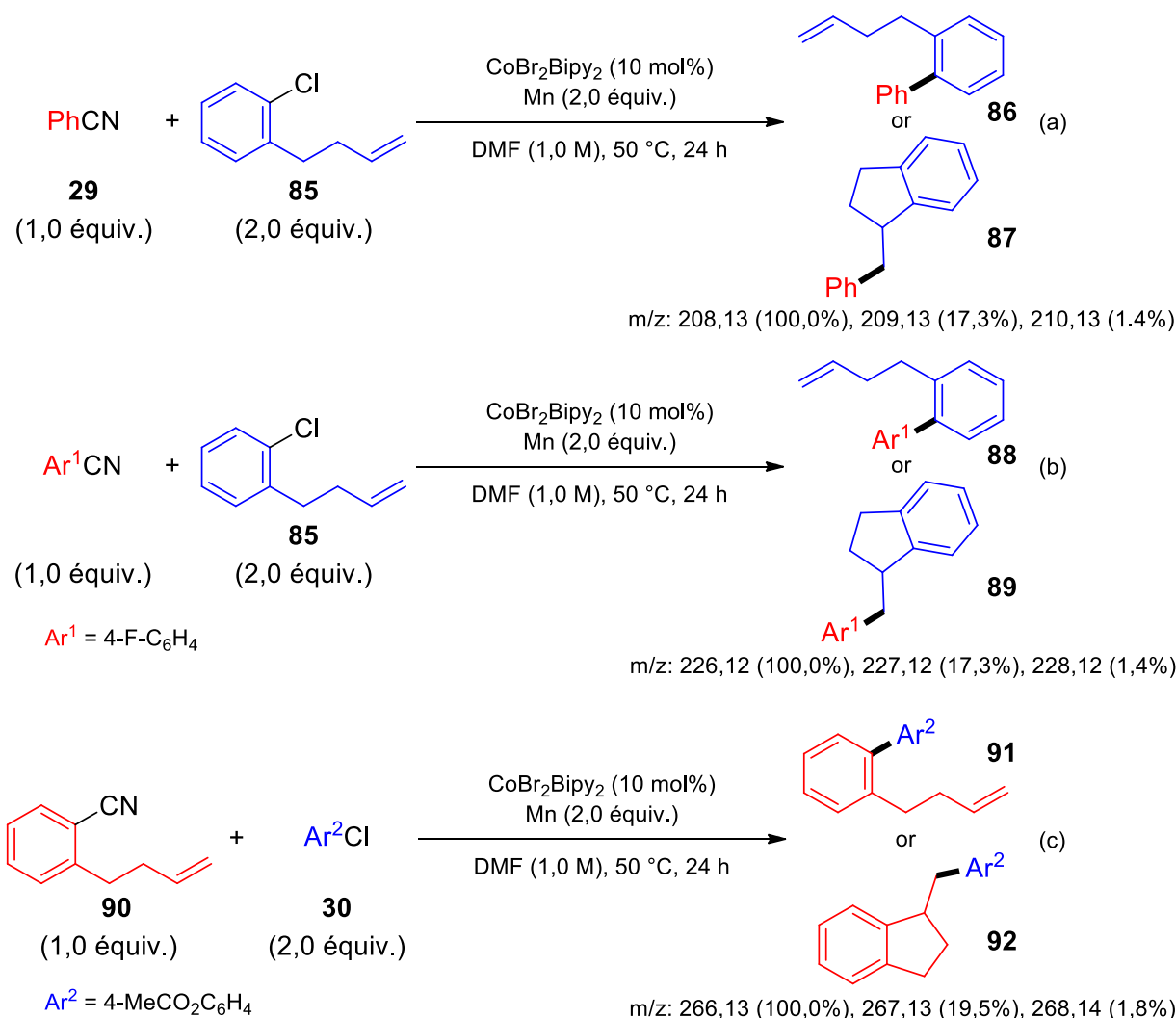


Schéma 123 Réactions de couplage réducteur entre (a) le 1-(but-3-èn-1-yl)-2-chlorobenzène et le benzonitrile ; (b) le 1-(but-3-èn-1-yl)-2-chlorobenzène et le 4-fluorobenzonitrile ; (c) le 4-chlorobenzoate de méthyle et le 2-(but-3-èn-1-yl)benzonitrile

Pour chaque réaction, à chaque fois, deux ions de masse correspondante  $m/z$  208 (**86** et **87**) (Schéma 123a),  $m/z$  226 (**88** et **89**) (Schéma 123b) et  $m/z$  266 (**91** et **92**) (Schéma 123c) respectivement, ont pu être identifiés en GC-MS dans un ratio d'environ 1/4 en GC (temps de rétention croissant), et pouvant être associés aux produits de couplage cyclisés (**87**, **89** ou **92**) (5-exo-trig) et non cyclisés (**86**, **88** ou **91**). Une analyse des fragmentations en méthode par impact électronique (IE) et par ionisation chimique (IC), pour chacun des pics de chaque produit des expériences **b** et **c** (qui ont donné le plus d'indice en fragmentation grâce à la présence des groupements fonctionnels différents de H), a été réalisée en collaboration avec le Dr. Sophie BOURCIER. Les résultats sont rapportés sur le Tableau 46.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

Tableau 46 Analyse des fragmentations obtenus en IE et IC pour chacun des pics obtenus

Expérience	Composé	tr (min)	IE (ions $m/z$ )	IC (ions $m/z$ )
<b>b</b>	<b>88</b>	11,68	266-235-219-129	267-235-189 <sup>[a]</sup> -131-117
	<b>89</b>	12,37	266-235-207-115	267-235- <b>189-163</b>
	<b>91</b>	8,18	226- <b>185</b> -165-91	227- <b>185</b> -147
<b>c</b>	<b>92</b>	8,39	226-211-196- <b>148</b> -133-115-109-91	227- <b>149</b> -131-123-91

[a] Intensité faible.

Parmi les deux réactions **b** et **c**, les fragmentations de **c** nous ont donné le plus de renseignements. En analysant les différentes fragmentations des ions  $M^{++}$  et  $MH^+$  des produits non cyclisé **91** et cyclisé **92** de celui-ci, des ions caractéristiques d'une structure, qui ne peuvent pas être obtenus par fragmentation pour l'autre structure, nous ont permis d'attribuer chaque isomère qui sont présentées sur les Schéma 124 et Schéma 125 respectivement.

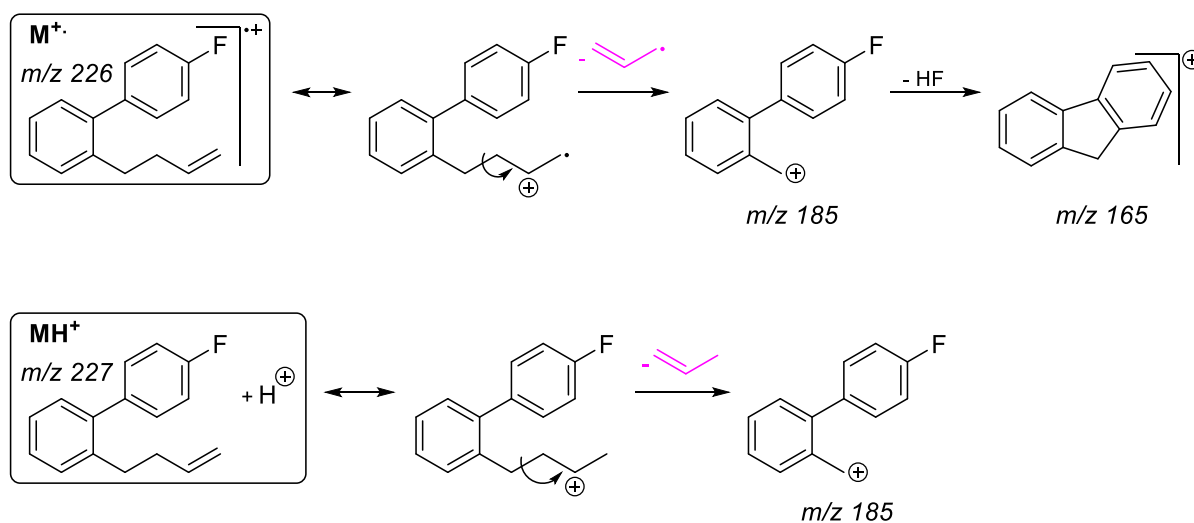


Schéma 124 Fragmentations caractéristiques des ions  $M^{++}$  et  $MH^+$  du produit non cyclisé **91** de **c**

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

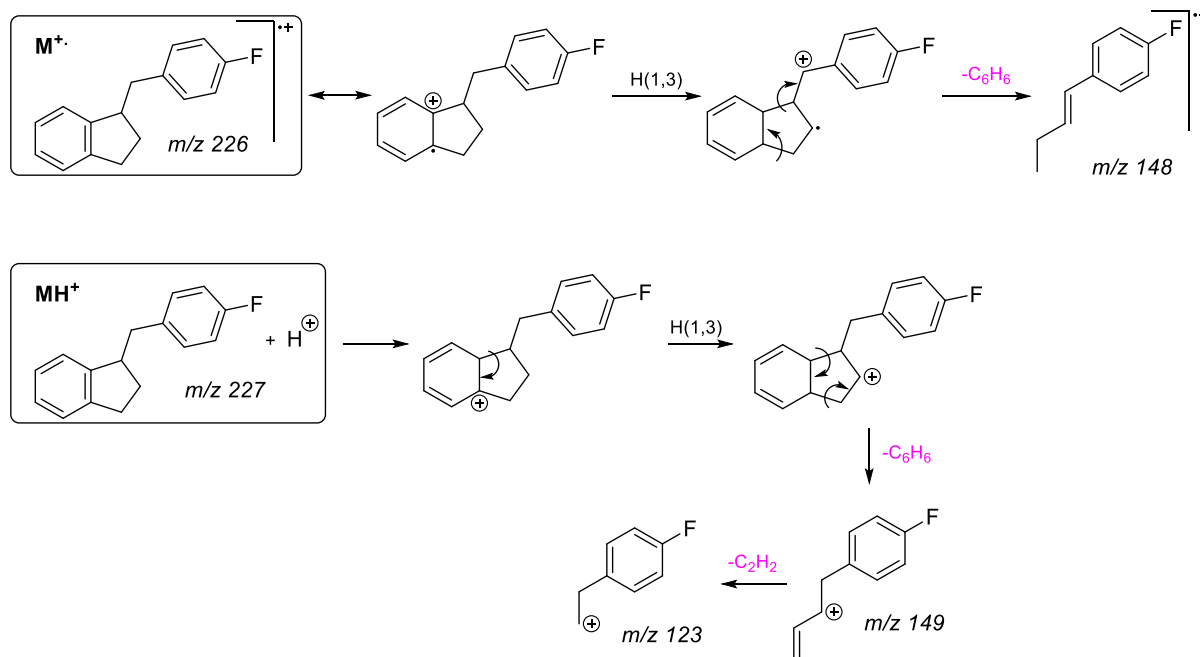


Schéma 125 Fragmentations caractéristiques des ions  $M^{+\bullet}$  et  $MH^+$  du produit cyclisé **92** de **c**

En effet, depuis l'ion  $M^{+\bullet}$  ou  $MH^+$  du composé non cyclisé, la perte du motif propylène fournit l'ion  $m/z$  185. Ceci n'est possible qu'à partir de cet isomère, ce qui nous permet d'attribuer **91** au pic correspondant sur le chromatogramme au temps de rétention 8,18 min. Ainsi, l'autre pic est associé au composé **92** cyclisé. Ceci est confirmé par la présence des ions  $m/z$  148 et  $m/z$  149 sur les spectres respectifs de  $M^{+\bullet}$  et  $MH^+$ , dû à la perte du groupement phényle, qui n'est pas envisageable lors de la fragmentation du composé non cyclisé. Nous n'entrerons pas plus dans les détails, mais les autres fragmentations semblent également correspondre à cette attribution et à ces produits (pour plus de détails Partie expérimentale, 4.10.3.2). Ainsi, cette étude nous indique que le ratio **91/92** en GC est de 1/4, ce qui semble indiquer une possible activation de la liaison C–Cl par transfert mono-électronique par le cobalt.

Concernant les différents composés de **b**, la présence de la fonction  $-CO_2Me$ , facilement ionisable, rend la fragmentation plus difficile à identifier. Cependant, comme pour le spectre de masse précédent, les fragmentations caractéristiques de l'ion  $MH^+$  du composé cyclisé **89** par perte de phényle donnant l'ion  $m/z$  189 puis perte d'éthylène pour fournir l'ion  $m/z$  163, décrites sur le Schéma 126 nous a permis d'attribuer les différentes structures.

Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

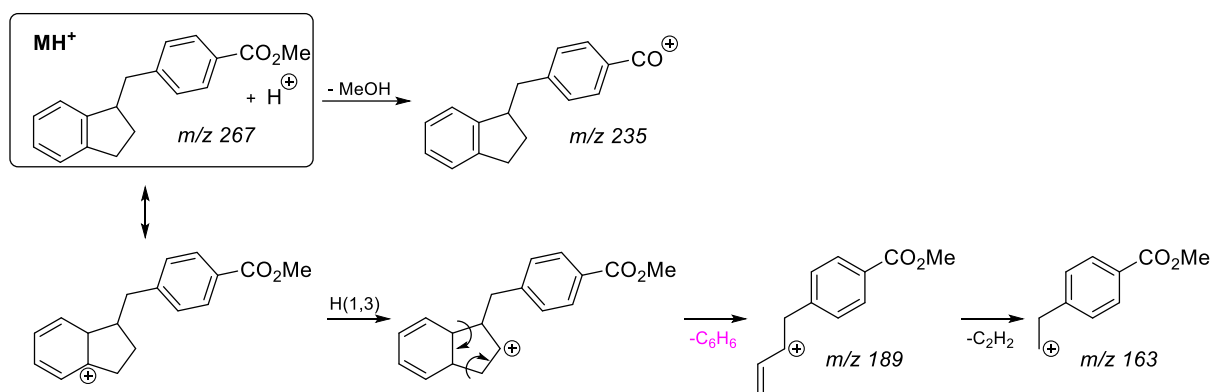


Schéma 126 Fragmentations principale et caractéristique de l'ion  $MH^+$  du composé cyclisé 89 de b

Ainsi, on retrouve, de façon rassurante, une attribution des structures des composés de l'expérience **b**<sup>329</sup> similaire à celle de **c** : le composé non cyclisé **88** au temps de rétention 11,67 min, et le composé **89** cyclisé au temps de rétention 12,37 min. Ces deux produits sont dans un ratio équivalent **88/89** de 1/4 en GC, semblant révéler que l'activation de la liaison C–CN par le cobalt pourrait également être réalisée par transfert mono-électronique. Il est, cependant, important de rappeler que la réaction ne fonctionne que peu en présence de groupements en position *ortho* des fonctions activables de chaque partenaire de couplage (Tableau 33). Par conséquent, ces résultats sont basés uniquement sur des traces de produits observés en GC et GC-MS, et donc à considérer avec précaution.

De façon à obtenir davantage de produit et tenter d'isoler un composé pour s'assurer de la structure, nous avons réalisé les réactions en quantité stœchiométrique avec **Co-Red1** et du Mn, dans les mêmes conditions que celles présentées sur les Schéma 123a, b et c. Malheureusement, pour l'instant, ces essais n'ont pas permis d'isoler de composés avec une RMN exploitable.

Par conséquent, ces résultats ne sont que des résultats préliminaires et nécessitent d'être approfondis pour pouvoir l'affirmer, mais il semblerait tout de même possible que les liaisons C–Cl et C–CN puissent être activées par transfert mono-électronique par le cobalt, ou en tout cas que le passage par un radical aryle en sphère de coordination interne du cobalt puisse être impliqué pour chaque partenaire de couplage.

<sup>329</sup> Pour plus de détails, voir Partie expérimentale, 4.10.3.2.

## 8. Conclusion et perspectives

En conclusion, à l'issue de ce travail, nous avons pu mettre en évidence plusieurs détails mécanistiques. En effet, nous sommes parvenus à synthétiser et caractériser un complexe de cobalt **Co-Red1** original à valence mixte de cobalt(I) et cobalt(II). Celui-ci est produit par réduction par le Mn et implique une redistribution de ligands 2,2'-bipyridine dont l'équation a pu être déterminée. Bien que celle-ci génère des nanoparticules de cobalt(0), ces-dernières ne sont pas à l'origine de la catalyse, au moins par rapport au dérivé halogéné. Des deux types de fragments  $\text{CoBipy}_3$  présents dans la structure cristalline de **Co-Red1**, seul  $\text{Co(I)Bipy}_3$  a montré être actif envers le dérivé chloré par l'intermédiaire d'études catalytique et stœchiométrique de réactivité avec celui-ci. C'est ce même complexe  $\text{Co(I)Bipy}_3$  qui est à l'origine de l'activation du dérivé benzonitrile, mais pas de façon directe. En effet, par combinaison d'études expérimentales, par calculs DFT et par voltampérométrie cyclique, nous avons mis en évidence qu'une étape d'initiation impliquant, tout d'abord, un échange de ligand entre la 2,2'-bipyridine et le benzonitrile puis une réduction de ce nouveau complexe **Co1** par le Mn, thermodynamiquement favorisée à 1 électron, est nécessaire avant de pouvoir activer le benzonitrile. L'activation de ces deux électrophiles par des complexes de cobalt basse valence de degré d'oxydation différents nous a alors amené à proposer un mécanisme par échange de ligands aryles. Le cycle catalytique le plus probable supporté par calculs DFT fait intervenir l'étape d'élimination réductrice sur un organocobalt(II), permettant ainsi de régénérer directement l'espèce catalytique active envers le benzonitrile, tandis que la réduction par le Mn du sel de cobalt(III), issu de cet échange de ligand, permet de reformer l'espèce  $\text{Co(I)Bipy}_3$  active envers le dérivé chloré. L'implication d'un complexe de cobalt au degré d'oxydation formel -I a aussi été envisagé pour l'activation du benzonitrile, mais, pour l'instant, ne semble pas thermodynamiquement favorisée. Enfin, des résultats expérimentaux préliminaires, à prendre toutefois avec précaution, sembleraient indiquer une activation des liaisons C-Cl et C-CN, par les complexes de cobalt correspondants, par transfert mono-électronique, ou du moins l'implication d'espèces radicales aryles dans la sphère de coordination interne du cobalt.

Même si bon nombre d'indices semblent abonder dans le sens du mécanisme proposé, davantage d'expériences seraient nécessaires pour le confirmer et écarter totalement les autres cycles catalytiques.

#### Chapitre 4 : Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

Tout d'abord, il pourrait être intéressant d'approfondir l'étude électrochimique menée en 5.1.3. En particulier, nous avons pensé à réaliser l'expérience de voltampérométrie cyclique avec Co(II)Bipy<sub>3</sub> de la même façon qu'avec Co(I)Bipy<sub>3</sub> (pré-mélange du complexe Co(II)Bipy<sub>3</sub> avec un excès de benzonitrile dans le DMF à 50 °C pendant 12 h) de façon à pouvoir valider expérimentalement que l'échange de ligands s'effectue bien préférentiellement sur le cobalt(I) et non le cobalt(II). Il serait également envisageable de réaliser des expériences d'électrolyses préparatives à différents potentiels de réduction qui pourraient permettre d'identifier différents produits de réaction. Enfin, il pourrait être particulièrement révélateur de réaliser l'étude de cyclovoltammétrie couplée à de la spectroscopie infrarouge.<sup>330</sup> En effet, la liaison nitrile a un nombre d'onde d'absorption dans l'infrarouge très caractéristique (autour de 2230 cm<sup>-1</sup> pour un système conjugué) si bien qu'il est assez aisé de l'identifier et de caractériser les changements d'environnement autour de cette liaison grâce aux variations de ce nombre d'onde. Une étude électrochimique couplée à de la spectroscopie infrarouge pourrait donc permettre de confirmer la coordination du benzonitrile au complexe de cobalt(I) par échange de ligand et d'évaluer la possible insertion du complexe, après réduction, dans la liaison C–CN.

Par ailleurs, il pourrait être pertinent d'effectuer une étude cinétique de la réaction pour déterminer les ordres partiels de chacun des réactifs et parvenir à identifier l'étape cinétiquement déterminante. L'ordre partiel en CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> ou de façon probablement moins complexe (pas de redistribution de ligand), en **Co-Red1** ou CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub> pourrait également donner davantage de renseignements sur l'implication de l'étape d'échange de ligands, que ce soit pour la formation du produit d'hétérocouplage ou des produits d'homocouplage.<sup>331</sup>

Finalement, si l'espèce de cobalt active envers le dérivé halogéné paraît assez claire, celle envers le dérivé benzonitrile reste encore à préciser. De façon à obtenir davantage de renseignements, nous nous sommes par la suite intéressés à la synthèse et la caractérisation de complexes de cobalt de degré d'oxydation formel inférieur à +I entourés de ligands 2,2'-bipyridine, qui pourraient être capables de s'insérer dans la liaison C–CN.

---

<sup>330</sup> Pour un exemple d'étude par voltampérométrie cyclique couplée à de la spectroscopie infrarouge : Borg, S. J.; Behrsing, T.; Best, S. P.; Razavet, M.; Liu, X.; Pickett, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16988.

<sup>331</sup> Yamamoto, T.; Wakabayashi, S.; Osakada, K. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 223.



***Chapitre 5 : Synthèse, caractérisation et  
étude préliminaire de réactivité de deux  
nouveaux complexes de cobalt à bas  
degré d'oxydation portant  
des ligands 2,2'-bipyridine***





## 1. Rappels bibliographiques

Le degré d'oxydation formel du cobalt dans la grande majorité des complexes ayant été isolés, s'étend de -I à +III. Si les complexes de cobalt au degré d'oxydation +II et +III sont de loin les plus stables et les plus répandus, de plus en plus de groupes de recherche s'intéressent à la synthèse, la stabilisation et à la caractérisation de complexes de cobalt basse valence, en particulier 0 et -I, du fait de leur grand potentiel de réactivité. Ce rappel bibliographique donne un aperçu de complexes mono- et binucléaire de cobalt(0) ainsi que de complexes mononucléaires de cobalt(-I) entourés de divers ligands ayant montré une réactivité intéressante ou ayant pu être appliqué en catalyse.

### 1.1. Complexes de cobalt de degré d'oxydation formel 0 mononucléaires

#### 1.1.1. Ligands phosphines

L'un des premiers<sup>332</sup> complexes de cobalt(0) monomérique portant des ligands phosphines a été synthétisé par Klein en 1971.<sup>333</sup> La réduction d'un sel d'halogénure de cobalt(II) par un amalgame de sodium en présence de 4,0 équivalents de triméthylphosphine dans le THF permet d'obtenir le tétrakis(triméthylphosphine)cobalt(0)  $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$  stable jusqu'à 180-185 °C (Schéma 127).

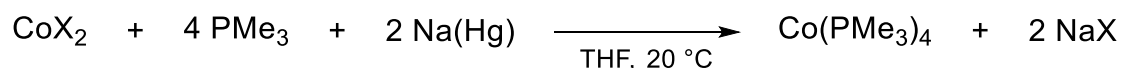


Schéma 127 Synthèse du complexe de tétrakis(triméthylphosphine)cobalt(0)  $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$

Ce complexe peut par la suite servir de précurseur pour synthétiser une multitude de complexes de cobalt(0) hétéroleptiques contenant des ligands phosphines par échange de ligands.<sup>334</sup> Bien que découvert très tôt, ce n'est pourtant qu'assez récemment que ce complexe a été montré capable d'activer des liaisons fortes,<sup>335</sup> telles que par exemple, des liaisons C-H,<sup>336</sup> C-F<sup>337</sup> ou C-CN,<sup>234a</sup> et a surtout été appliqué en catalyse, notamment en

<sup>332</sup> Voir aussi: (a) Chatt, J.; Hart, F. A.; Rosevear, D. T. *J. Chem. Soc.* **1961**, 5504; (b) Kruck, Th.; Lang, W. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1966**, 343, 181.

<sup>333</sup> Klein, H.-F. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1971**, 10, 343.

<sup>334</sup> Par exemple : Klein, H.-F.; Helwig, M.; Koch, U.; Lull, G.; Tadic, M.; Krüger, C.; Hofmann, P. Z. *Naturforsch. B* **1988**, 43, 1427.

<sup>335</sup> Klein, H.-F. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1980**, 19, 362.

<sup>336</sup> Beck, R.; Camadanli, S.; Flörke, U.; Klein, H.-F. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 778, 47.

<sup>337</sup> Camadanli, S.; Beck, R.; Flörke, U.; Klein, H.-F. *Dalton Trans.* **2008**, 5701.

activation C–H.<sup>338,339</sup> En effet, en 2015, le groupe de Petit a révélé la possibilité de réaliser la fonctionnalisation C–H d'imines aromatiques catalysée par  $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$  (Schéma 128).<sup>340</sup>

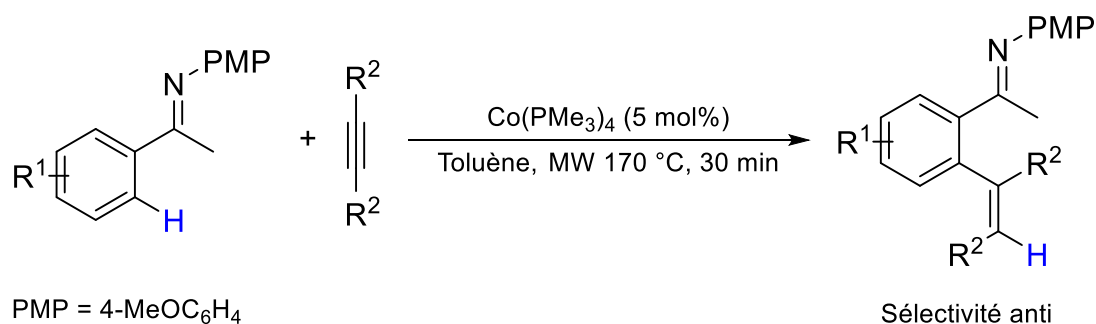


Schéma 128 C–H fonctionnalisation d'imines aromatiques catalysée par  $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$

En plus de conditions réactionnelles très simples sans agent réducteur ou additif, la réaction est rapide et tolère de nombreux substrats, autant du point de vue de l'imine que de l'alcyne. De façon intéressante, alors que les méthodes reportées précédemment catalysées au rhodium<sup>341</sup> ou au cobalt - généré par réduction *in situ* de  $\text{CoBr}_2/\text{P}(\text{3-ClC}_6\text{H}_4)_3$  avec  $t\text{BuCH}_2\text{MgBr}$ <sup>342</sup> - ont montré une sélectivité *syn*, cette méthodologie dévoile une sélectivité *anti* pour ce processus d'hydroarylation. Le grand avantage de ce système utilisant un catalyseur de cobalt bien défini est également de pouvoir étudier le mécanisme de la réaction et le mode d'action du catalyseur plus aisément afin de découvrir d'autres types de réactivité. Ainsi, les auteurs ont pu élargir le spectre de la catalyse de  $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$  en l'appliquant notamment à la dimérisation réductrice d'halogénures de benzyles<sup>343</sup> et à l'alkylation et l'alcénylation d'indoles.<sup>344</sup>

<sup>338</sup> Gao, K.; Yoshikai, N. *Acc. Chem. Res.* 2014, 47, 1208.

<sup>339</sup> Revues et chapitres de livre sur l'activation C–H catalysée au cobalt : (a) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* 2016, 6, 498; (b) Usman, M.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Synthesis* 2017, 49, 1419; (c) Baccalini, A.; Vergura, S.; Dolui, P.; Zaroni, G.; Maiti, D. *Org. Biomol. Chem.* 2019, 17, 10119; (d) Yoshikai, N. (2020). Cobalt-Catalysed C–H Functionalisation. In *Cobalt Catalysis in Organic Synthesis* (eds M. Hapke and G. Hilt); (e) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* 2019, 119, 2192; (f) Loup, J.; Dhawa, U.; Pesciaoli, F.; Wencel-Delord, J.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 12803.

<sup>340</sup> Fallon, B. J.; Derat, E.; Amatore, M.; Aubert, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Perez-Luna, A.; Petit, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 2448.

<sup>341</sup> Lim, S.-G.; Lee, J. H.; Moon, C. W.; Hong, J.-B.; Jun, C.-H. *Org. Lett.* 2003, 5, 2759.

<sup>342</sup> Lee, P.-S.; Fujita, T.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 17283.

<sup>343</sup> Fallon, B. J.; Corcé, V.; Amatore, M.; Aubert, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Perez-Luna, A.; Petit, M. *New J. Chem.* 2016, 40, 9912.

<sup>344</sup> Fallon, B. J.; Derat, E.; Amatore, M.; Aubert, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Perez-Luna, A.; Petit, M. *Org. Lett.* 2016, 18, 2292.

### 1.1.2. Ligands *N,N*-hétérocycles

La stabilisation d'un complexe de cobalt(0) a également pu être obtenue à l'aide de ligands de type *N,N*-hétérocycles. En effet, le groupe de Klabunde décrit en 1981 la synthèse de  $[\text{Co}(0)\text{Bipy}_2]$ .<sup>345</sup> Celle-ci a cependant été entreprise par trois méthodes différentes, impliquant la maîtrise d'un dépôt en phase gaz de cobalt(0), peu évidentes à mettre en place pour un usage courant. La caractérisation complète du complexe par spectroscopie (RMN, RPE, IR, UV-visible et magnétisme) a été réalisée par les auteurs, mais aucune structure cristalline de ce complexe n'a été révélée. Du fait du paramagnétisme, caractéristique d'un complexe à 17 électrons, les auteurs n'ont, d'ailleurs, pu observer aucun signal en RMN. De plus, ce complexe s'est révélé silencieux en RPE entre 77 et 300 K, du fait d'une relaxation supposée comme étant trop rapide par les auteurs. L'étude électrochimique dans l'acétonitrile de ce complexe a dévoilé son instabilité dans ce solvant et l'établissement de l'équilibre de dismutation décrit Schéma 129, indiquant donc l'existence du complexe de degré d'oxydation formel -I du cobalt  $[\text{CoBipy}_2]^-$  en solution, déjà observé entre autres par le groupe d'Anson.<sup>314,316</sup>



Schéma 129 Équilibre de dismutation de  $\text{CoBipy}_2$  dans l'acétonitrile

Il est intéressant de noter que ce dernier a d'ailleurs été synthétisé à partir d'un précurseur de complexe de cobalt(-I) en 2014 et co-cristallisé avec de l'antracène et une molécule de potassium/cryptand.<sup>346</sup> De façon intéressante, l'existence de  $\text{CoBipy}_2$  sous forme de dimère en solution dans l'acétonitrile a été évoquée par les auteurs mais écartée par des considérations de conductivité en solution, ce qui n'exclut cependant pas cette possibilité dans d'autres solvants.

Bien que ce complexe  $[\text{CoBipy}_2]$  soit une évidente source de cobalt(0), ce n'est qu'en 2016 que le groupe de Lin s'intéresse de nouveau à ce type de complexe.<sup>347</sup> Une synthèse plus évidente par réduction de deux complexes de  $\text{Co}(\text{Me}_2\text{Bipy})\text{Cl}_2$  par  $\text{NaBEt}_3\text{H}$  (donneur d'hydrure) a effectivement fourni le complexe monomérique tétraédrique  $\text{Co}(\text{Me}_2\text{Bipy})_2$ , qui a pu être

<sup>345</sup> Groshens, T. G.; Henne, B.; Bartak, D.; Klabunde, K. *J. Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 3629.

<sup>346</sup> Brennessel, W. W.; Ellis, J. E. *Acta Cryst.* **2014**, *C70*, 828.

<sup>347</sup> Zhang, T.; Manna, K.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3241.

cristallisé, et des nanoparticules de cobalt(0). Il est d'ailleurs intéressant de souligner que l'élimination réductrice rapide de H<sub>2</sub> à partir de Co(<sup>Me</sup>2Bipy)H<sub>2</sub> est donc accompagnée d'une redistribution intermoléculaire des ligands 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine (Schéma 130a).

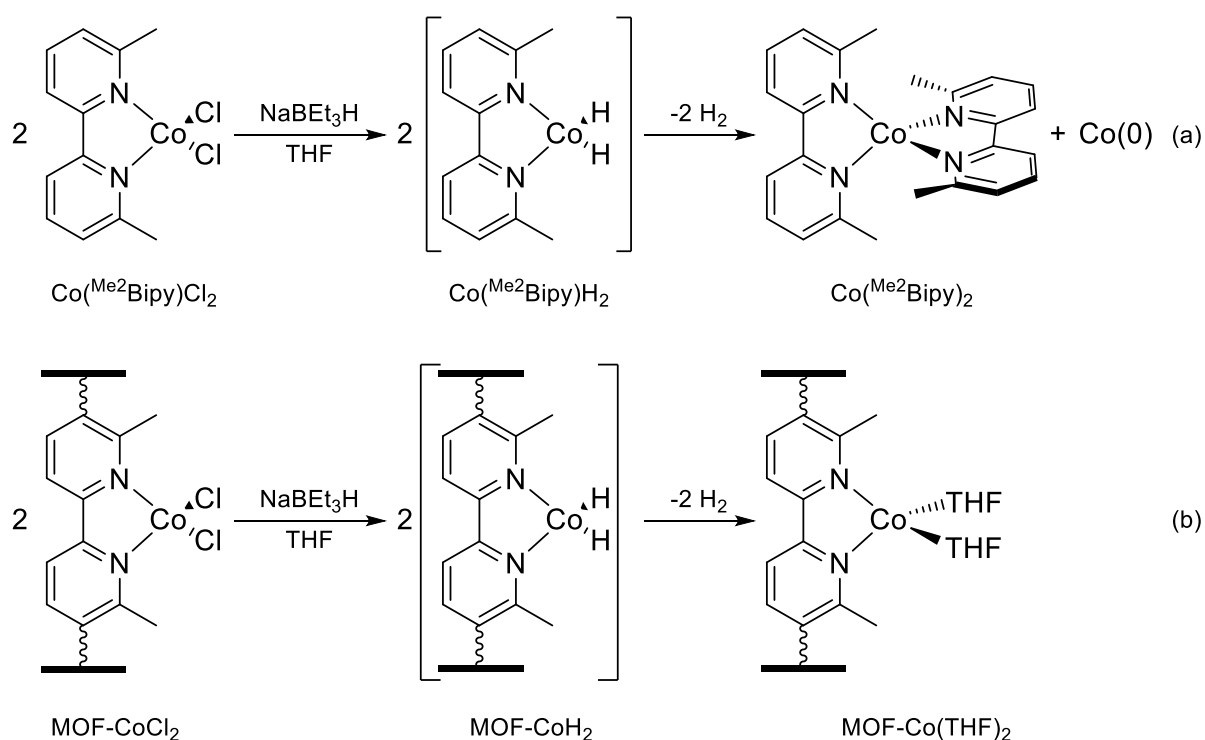


Schéma 130 (a) Réduction de Co(<sup>Me</sup>2Bipy)Cl<sub>2</sub> par NaBEt<sub>3</sub>H, (b) réduction de MOF-CoCl<sub>2</sub> par NaBEt<sub>3</sub>H

Les auteurs ont alors montré que l'incorporation du ligand 2,2'-bipyridine dans une structure moléculaire de type MOF encombrée permettait d'empêcher cette redistribution intermoléculaire de ligands lors de la réduction (Schéma 130b), laissant ainsi des sites de coordination de l'atome de cobalt vacants. Une étude comparative de la réactivité de ces deux complexes MOF-Co(THF)<sub>2</sub> et Co(<sup>Me</sup>2Bipy)<sub>2</sub> pour l'hydrogénation d'alcènes avec H<sub>2</sub>, l'hydroboration d'alcènes, cétones et aldéhydes ainsi que la borylation de liaison C–H d'arènes a montré une bien meilleure activité du premier par rapport au deuxième, vraisemblablement désactivé par la formation d'un complexe tétraédrique par cette redistribution intermoléculaire de ligands.

### 1.1.3. Ligands NHC

Les ligands NHC sont des ligands  $\sigma$ -donneurs forts qui peuvent être aisément modulés par la modification du corps hétérocycle ainsi que par la variation des substituants, aussi bien

par effet électronique que stérique.<sup>348</sup> Par conséquent, il n'est pas étonnant de penser qu'ils puissent être capables de stabiliser des complexes de cobalt basse valence. En effet, plusieurs groupes ont rapporté la synthèse et la caractérisation de complexes de cobalt(0) lié à divers types de NHC et de coordinences diverses, stables en conditions anaérobiques.<sup>349</sup>

Les premiers complexes de cobalt(0) chélatés à des ligands NHC ont été rapportés en 2014 par les groupes de Bertrand<sup>350</sup> et Roesky.<sup>351</sup> Ce sont des complexes de cobalt di-coordinés avec des ligands NHC de type alkylaminocarbènes cycliques (cAAC). Ceux-ci ont été synthétisés à partir des précurseurs de cobalt(I) correspondants par réduction avec  $KC_8$  ou abstraction du ligand chlorure puis réduction avec  $Na(Hg)$  (Schéma 131).

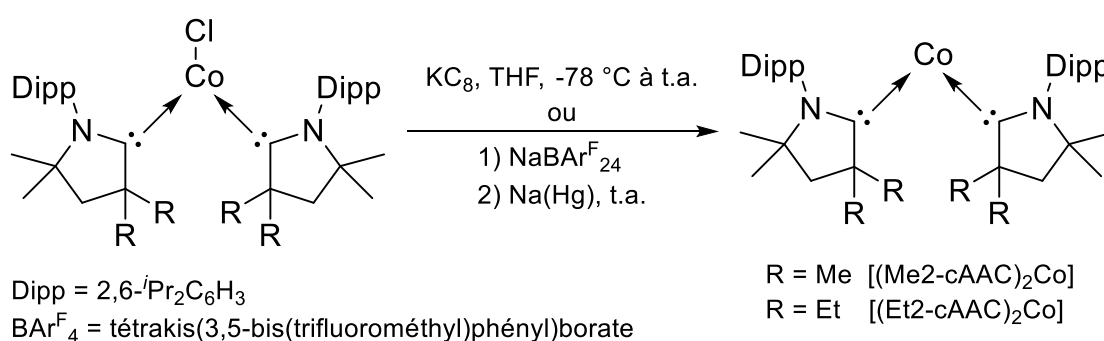


Schéma 131 Synthèse de complexes de cobalt(0) di-coordinés par des ligands NHC de type alkylaminocarbènes cycliques

Malgré la géométrie coudée et les sites de coordination vacants du cobalt dans ces complexes, il semblerait que ceux-ci possèdent un potentiel de réactivité quelque peu limité puisqu'à part l'activation de dérivés bromés, aucune réactivité avec les composés diazo ou alcynes testés n'a été observée, et seule une modification de l'environnement de coordination est effectuée.<sup>352</sup> Ceci est éventuellement due à la présence de deux ligands cAAC mésomères accepteurs, réduisant la densité électronique de l'atome de cobalt et ainsi sa réactivité.

Une méthode relativement efficace pour isoler des complexes de cobalt(0)/NHC tri-coordinés présentant un seul ligand NHC est la réduction *in situ*, le plus souvent par  $Na(Hg)$  ou  $KC_8$ , d'un

<sup>348</sup> Revues sélectionnées : (a) Huynh, H. V. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9457; (b) Sau, S. C.; Hota, P. K.; Mandal, S. K.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 1233 et références citées.

<sup>349</sup> Danopoulos, A. A.; Simler, T.; Braunstein, P. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 3730.

<sup>350</sup> Ung, G.; Rittle, J.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G.; Peters, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8427.

<sup>351</sup> Mondal, K. C.; Roy, S.; De, S.; Parameswaran, P.; Dittrich, B.; Ehret, F.; Kaim, W.; Roesky, H. W. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11646.

<sup>352</sup> Wang, P.; Cheng, J.; Wang, D.; Yang, C.; Leng, X.; Deng, L. *Organometallics* **2020**, *39*, 2871.

sel d'halogénures de cobalt en présence du ligand NHC et d'un alcène,<sup>353</sup> comme le vinyle de triméthylsilane (vtms), le 1,3-divinyltétraméthylsiloxane (dvtms) ou encore le cycloocta-1,5-diène (COD) entre autres (Schéma 132).<sup>354</sup>

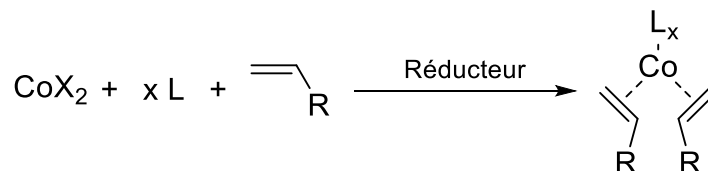


Schéma 132 Synthèse de complexe de cobalt(0) par réduction et piégeage à l'aide d'alcènes

Cette méthode<sup>355,356</sup> a été particulièrement employée depuis 2014 par le groupe de Deng pour avoir accès à de multiples complexes de cobalt(0) mono-NHC portant une multitude de ligands NHC (Schéma 133).<sup>357,358,359,360</sup>

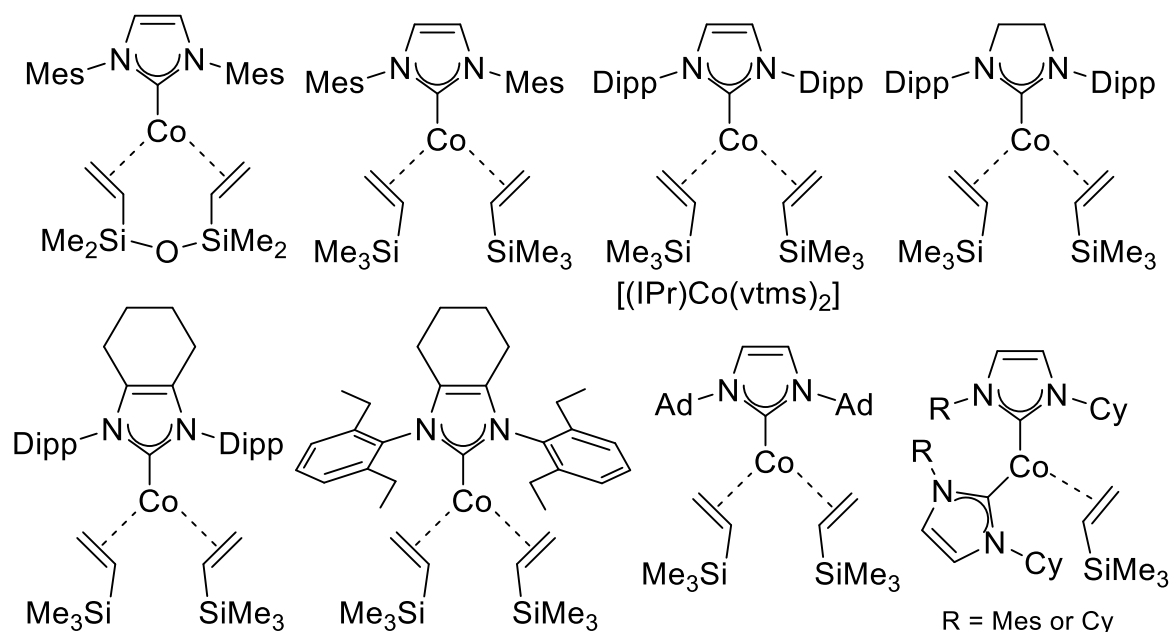


Schéma 133 Complexes de cobalt(0) portant des ligands NHC synthétisés par piégeage à l'aide d'alcènes

<sup>353</sup> Pour un exemple de piégeage par un alcyne par réduction avec H<sub>2</sub> : Enachi, A.; Baabe, D.; Zaretske, M.-K.; Schweyen, P.; Freytag, M.; Raeder, J.; Walter, M. D. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 13798.

<sup>354</sup> Liu, Y.; Cheng, J.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 244.

<sup>355</sup> À partir du cobaltocène avec K et de l'éthène : Jonas, K.; Deffense, E.; Habermann, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1983**, 22, 716.

<sup>356</sup> À partir de CoCl<sub>2</sub> et PMe<sub>3</sub> (2,0 équiv.) avec Mg et de l'éthène ou une autre oléfine : (a) Klein, H.-F.; Groß, J.; Witty, H.; Neugebauer, D. *Z. Naturforsch. B* **1984**, 39, 643; (b) Klein, H. F.; Fabry, L.; Witty, H.; Schubert, U.; Lueken, H.; Stamm, U. *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 683.

<sup>357</sup> Zhang, L.; Liu, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15525.

<sup>358</sup> Du, J.; Wang, L.; Xie, M.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12640.

<sup>359</sup> Sun, J.; Gao, Y.; Deng, L. *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 10775.

<sup>360</sup> Yao, X.-N.; Du, J.-Z.; Zhang, Y.-Q.; Leng, X.-B.; Yang, M.-W.; Jiang, S.-D.; Wang, Z.-X.; Ouyang, Z.-W.; Deng, L.; Wang, B.-W.; Gao, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 373.

Il est important de mentionner que la préférence du ratio 1/2 de ligands NHC/alcène semble être dictée par l'encombrement stérique. En effet, cette méthode de synthèse avec le ligand NHC portant des substituants cyclohexyles peu encombrants a majoritairement donné le complexe de cobalt coordonné à deux ligands NHC au lieu d'un seul.<sup>359</sup> Ces complexes mono-NHC ont alors été montrés capables d'activer des azotures<sup>361</sup> encombrés permettant l'isolation et la caractérisation de complexes de cobalt assez rares au degré d'oxydation +IV et +V<sup>357</sup> ainsi que l'accès à des complexes de cobalt(II) de faible indice de coordination de 2<sup>358</sup> qui se sont révélés être d'excellents aimants monomoléculaires.<sup>360</sup> De façon intéressante, récemment, ces types de complexe mono-NHC ont également montré pouvoir s'insérer par addition oxydante dans la liaison  $Csp^2-NO$  du 2,4,6-tri(*tert*butyl)nitrosobenzène ( $Ar^*NO$ ) par un mécanisme de type  $\alpha$ -élimination par l'intermédiaire du complexe  $[(IPr)Co(Ar^*NO)_2]$  (Schéma 134).<sup>362</sup>

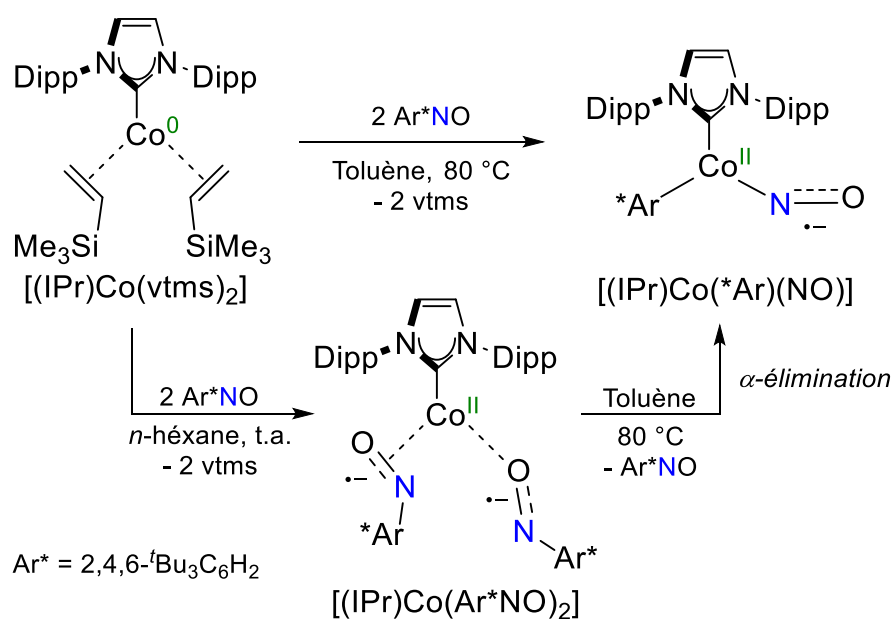


Schéma 134 Activation de la liaison  $Csp^2-NO$  avec  $[(IPr)Co(vtms)_2]$  par addition oxydante *via*  $\alpha$ -élimination à partir de l'intermédiaire  $[(IPr)Co(Ar^*NO)_2]$

Cette méthode de synthèse par réduction et piégeage *in situ* par un alcène a également prouvé être utile pour synthétiser des complexes de cobalt(0) mono-NHC bien définis et évaluer leur possible implication comme espèce catalytique d'une transformation. En effet, de cette façon, le groupe de Bedford a pu isoler le complexe de cobalt(0)

<sup>361</sup> Pour un exemple de réactivité avec des silanes ou phosphines aryles primaires encombrés : Wang, D.; Chen, Q.; Leng, X.; Deng, L. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 15600.

<sup>362</sup> Wang, D.; Leng, X.; Ye, S.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7731.



[(SIPr)Co(norbornène)<sub>2</sub>] et montrer son activité comme catalyseur pour le couplage de Suzuki catalysé au cobalt d'halogénures d'aryles (Schéma 135).<sup>363</sup>

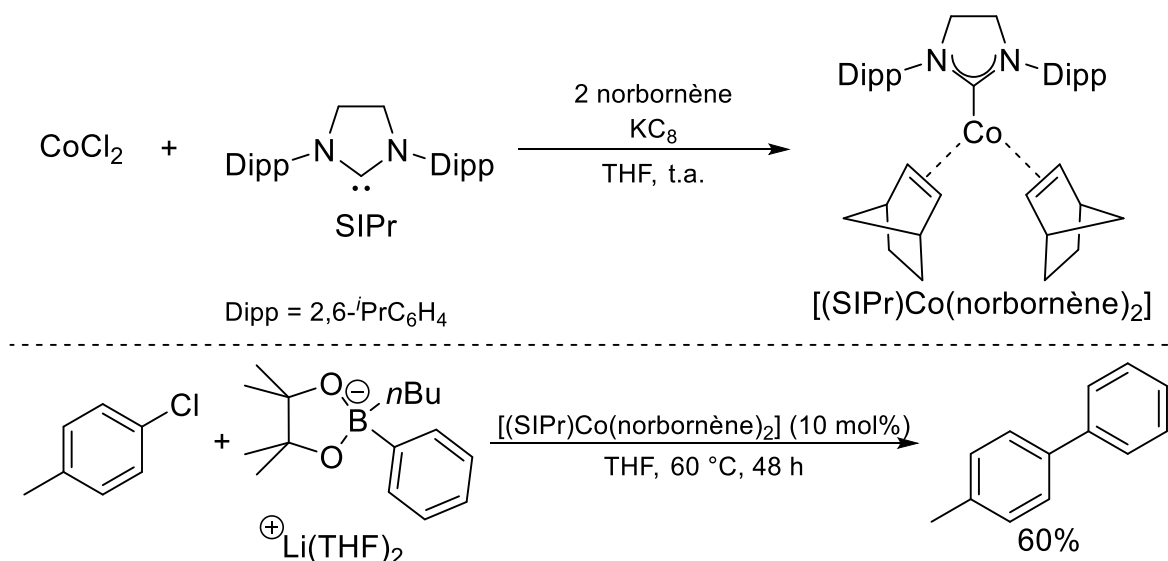


Schéma 135 Synthèse par piégeage de [(SIPr)Co(norbornène)<sub>2</sub>] et évaluation de son implication pour le couplage de Suzuki catalysé au cobalt d'halogénures d'aryles

Il est également intéressant de remarquer que cette méthode a pu être étendue à des complexes de cobalt(0) contenant des ligands autres que NHC. En effet, le groupe de Chirik est parvenu à synthétiser et isoler deux complexes de cobalt(0) avec des ligands phosphines bidentes par réduction au Zn dans le MeOH et piégeage à l'aide de COD (Schéma 136).<sup>364</sup>

<sup>363</sup> Asghar, S.; Taylor, S. B.; Elorriaga, D.; Bedford, R. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16367.

<sup>364</sup> Friedfeld, M. R.; Zhong, H.; Ruck, R. T.; Shevlin, M.; Chirik, P. J. *Science* **2018**, *360*, 888.

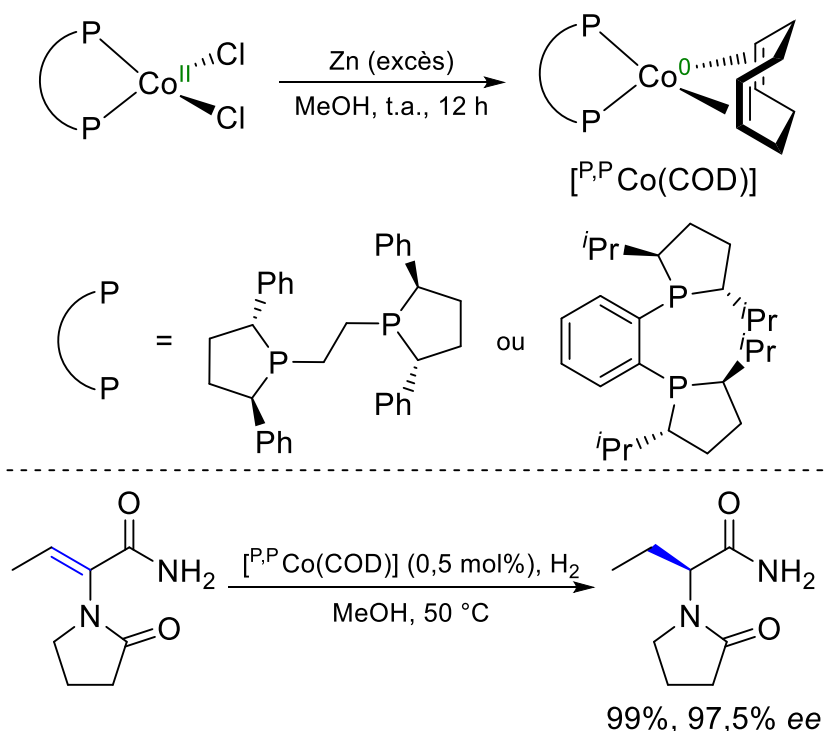


Schéma 136 Synthèse de complexes de cobalt(0)/phosphines par réduction au Zn dans le MeOH et piégeage avec COD

Ceci a alors permis aux auteurs de montrer qu'il est possible de réduire le complexe cobalt(II)/phosphine en complexe de cobalt(0)/phosphine avec du Zn dans le MeOH et l'éventuelle intervention de ce dernier comme espèce catalytique pour l'hydrogénation asymétrique d'énamides catalysée au cobalt. De la même manière, le groupe de Mashima a pu accéder à un complexe de cobalt(0) avec un ligand phénanthroline  $[(i\text{Pr}_3\text{Ph}_2\text{Phen})\text{Co}(\text{dvtms})]$  par réduction avec EtMgBr et piégeage avec dvtms (Schéma 137).<sup>365</sup>

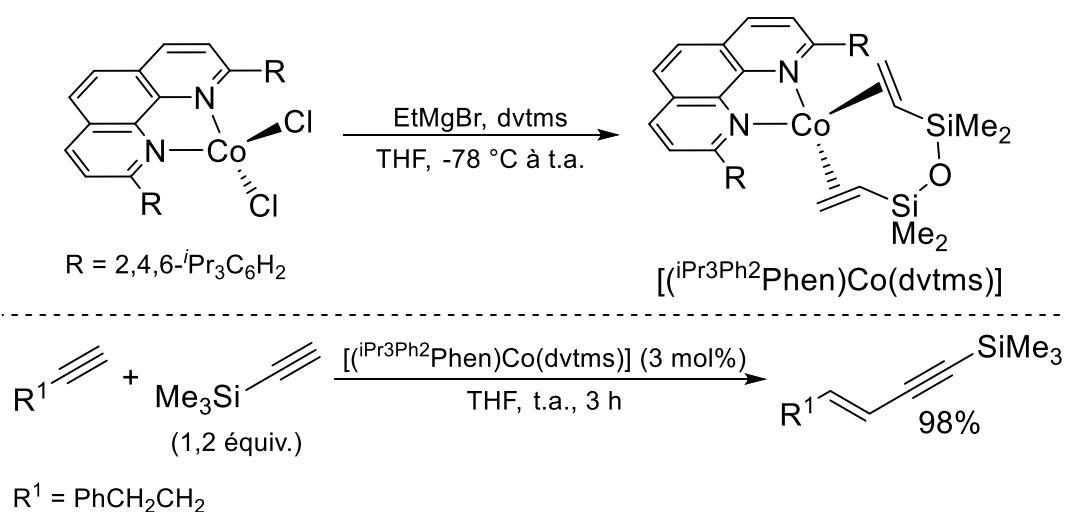


Schéma 137 Synthèse de  $[(i\text{Pr}_3\text{Ar}_2\text{Phen})\text{Co}(\text{dvtms})]$  par réduction avec EtMgBr et piégeage avec dvtms

<sup>365</sup> Ueda, Y.; Tsurugi, H.; Mashima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1552.

L'étude structurale et par calculs DFT de celui-ci ont permis aux auteurs de confirmer le degré d'oxydation 0 du cobalt dans ce complexe. Enfin, l'emploi de  $[(iPr^3Ar^2Phen)Co(dvtms)]$  comme pré-catalyseur pour la réaction étudiée, sans agent de réduction, a semblé valider l'activité catalytique de celui-ci pour la dimérisation croisée d'alcyne terminaux catalysée au cobalt. Il semble important de préciser que de façon analogue aux ligands NHC, les ligands phosphine et phénanthroline de ces complexes sont encombrés, permettant ainsi d'éviter la décomposition par réduction et la formation d'espèce de cobalt(0) bi-ligandées par redistribution intermoléculaire de ligands, qui sont généralement moins actives, comme observé par Lin *et al.*<sup>347</sup>

## 1.2. Complexes de cobalt de degré d'oxydation formel 0 binucléaires

Depuis les travaux pionniers de Cotton dans les années 60,<sup>366</sup> l'étude des complexes binucléaires et en particulier de la liaison métal–métal est devenue un domaine de recherche particulièrement fructueux.<sup>367</sup> En plus du caractère électronique particulier et divers de cette liaison,<sup>367b,368</sup> l'intérêt d'étudier ces complexes binucléaires provient du fait qu'ils révèlent des réactivités inédites que leurs analogues mononucléaires n'ont pas.<sup>369</sup> Bien qu'il existe une multitude de complexes binucléaires de cobalt, nous ne nous intéresserons ici qu'aux complexes dont les deux atomes métalliques sont des atomes de cobalt au degré d'oxydation formel 0 et ne présentant pas de ligands pontés. Cette partie sera également l'occasion de préciser les différents types d'interaction possible entre les deux atomes de cobalt de ces complexes binucléaires.

### 1.2.1. Ligands carbonyles

Le complexe de cobalt(0) binucléaire le plus connu est sans aucun doute l'octacarbonyle de dicobalt  $Co_2CO_8$ . La première structure cristalline de ce complexe a été rapportée en 1964 et présente une structure avec deux ligands carbonyles pontés (Figure 32, gauche).<sup>370</sup> Bien que l'existence d'un deuxième conformère sans ligand ponté avait déjà été avérée par

---

<sup>366</sup> Cotton, F. A.; Curtis, N. F.; Harris, C. B.; Johnson, B. F. G.; Lippard, S. J.; Mague, J. T.; Robinson, W. R.; Wood, J. S. *Science* **1964**, *145*, 1305.

<sup>367</sup> (a) Pauling, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1976**, *12*, 4290; (b) Duncan Lyngdoh, R. H.; Schaefer, H. F.; King, R. B. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 11626.

<sup>368</sup> Cotton, F. A. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 225.

<sup>369</sup> (a) Powers, I. G.; Uyeda, C. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 936; (b) Farley, C. M.; Uyeda, C. *Trends Chem.* **2019**, *1*, 497 références citées.

<sup>370</sup> Sumner, G. G.; Klug, H. P.; Alexander, L. E. *Acta Cryst.* **1964**, *17*, 732.

spectroscopie infrarouge<sup>371</sup> ou données computationnelles,<sup>372</sup> celui-ci n'a pu être cristallisé que par co-cristallisation avec C<sub>60</sub> en 2009 (Figure 32, droite).<sup>373</sup>

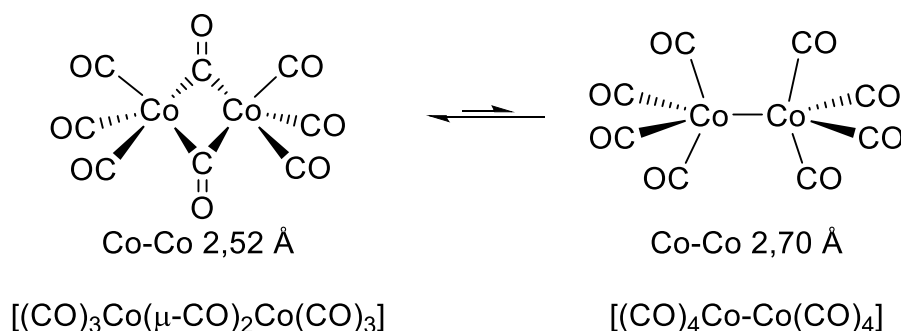


Figure 32 Conformères de Co<sub>2</sub>CO<sub>8</sub> (gauche) ligands carbonyles pontés, (droite) sans ligand carbonyle ponté

Les distances Co–Co ont été trouvées de 2,70 Å pour [(CO)<sub>4</sub>Co–Co(CO)<sub>4</sub>]<sup>373</sup> et de 2,52 Å pour le conformère majoritaire [(CO)<sub>3</sub>Co(μ-CO)<sub>2</sub>Co(CO)<sub>3</sub>].<sup>370</sup> Ce dernier a d'ailleurs été montré comme ne possédant pas de liaison Co–Co.<sup>374</sup> Ce complexe Co<sub>2</sub>CO<sub>8</sub> est particulièrement connu pour être un pré-catalyseur efficace de l'hydroformylation d'alcènes,<sup>375</sup> d'activation de H<sub>2</sub> via la formation d'une espèce catalytique HCo(CO)<sub>4</sub>, ou pour catalyser la réaction de Pauson-Khand.<sup>376</sup> Mais il a également montré d'autres réactivités et applications intéressantes et diverses. En effet, récemment, le groupe de Dong a rapporté qu'il était possible, à partir de ce précurseur, de réaliser la réaction de couplage intramolécule d'alcynes et de benzocyclobuténones par activation C–C de ces dernières (Schéma 138).<sup>377</sup>

<sup>371</sup> Bor, G. *Spectrochim. Acta*, **1963**, *19*, 2065; (b) Manning, A. R. *J. Chem. Soc. A*, **1968**, 1135.

<sup>372</sup> Aullón, G.; Alvarez, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2001*, 3031.

<sup>373</sup> Garcia, T. Y.; Fettingner, J. C.; Olmstead, M. M.; Balch, A. L. *Chem. Commun.* **2009**, 7143.

<sup>374</sup> Green, J. C.; Green, M. L. H.; Parkin, G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11481.

<sup>375</sup> Revues sélectionnées : (a) Hebrard, F.; Kalck, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4272; (b) Franke, R.; Selent, D.; Börner, A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5675.

<sup>376</sup> Revues sélectionnées : (a) Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800; (b) Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32.

<sup>377</sup> Zhu, Z.; Li, X.; Chen, S.; Chen, P.-h.; Billett, B. A.; Huang, Z.; Dong, G. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 845.

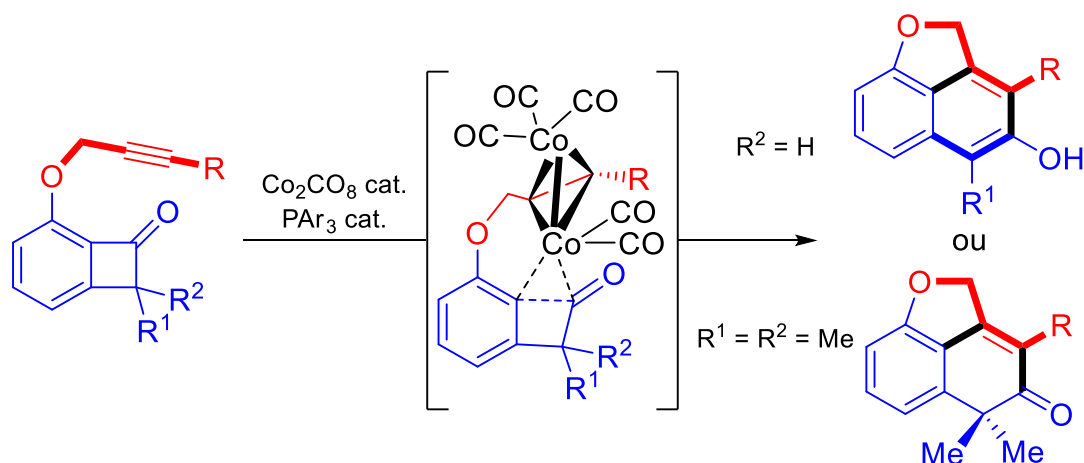


Schéma 138 Réaction de couplage intramoléculaire par activation C-C de benzocyclobuténones avec des alcynes à partir d'un précurseur de  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  via un adduit dicobalt-alcyne catalytiquement actif

Pour cette transformation, de façon analogue à la réaction de Pauson-Khand, le pré-catalyseur  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  se lie tout d'abord à l'alcyne de façon à former un adduit tétraédrique de dicobalt-alcyne stable. C'est alors cet adduit qui est catalytiquement actif pour effectuer la réaction. La stabilité de celui-ci et la réversibilité de sa formation en font d'ailleurs aussi un bon groupement protecteur d'alcynes et un intermédiaire utile pour la réaction de Nicholas.<sup>378,379</sup> Par ailleurs, ce type d'adduit dicobalt-alcyne a prouvé avoir une activité thérapeutique anti-cancéreuse prometteuse lorsque celui-ci est dérivé de l'acide acétylsalicylique (Figure 33).<sup>380</sup>

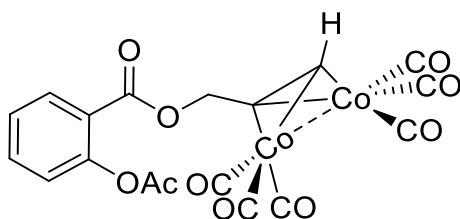


Figure 33 Adduit dicobalt-alcyne dérivé de l'acide acétylsalicylique

De façon intéressante, l'étude par calculs DFT de l'interaction Co-Co dans les adduits de ce genre de complexe a montré un caractère diradicalaire pour la liaison Co-Co plutôt qu'une liaison simplement covalente (Figure 34).<sup>381</sup>

<sup>378</sup> Teobald, B. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133.

<sup>379</sup> Omae, I. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 318.

<sup>380</sup> (a) Ott, I.; Schmidt, K.; Kircher, B.; Schumacher, P.; Wiglenda, T.; Gust, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 622; (b) Ott, I.; Abraham, A.; Schumacher, P.; Shorafa, H.; Gastl, G.; Gust, R.; Kircher, B. J. *Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1903.

<sup>381</sup> Overgaard, J.; Clausen, H. F.; Platts, J. A.; Iversen, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3834.

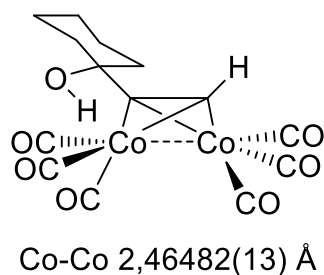
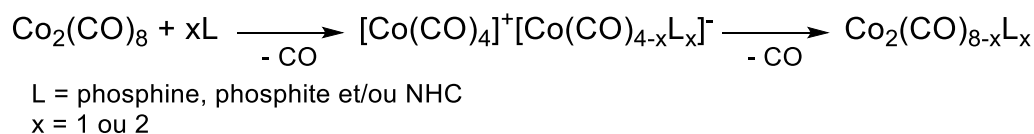


Figure 34 Adduit dicobalt-alcyne étudié par calculs DFT – caractère diradicalaire de la liaison Co–Co

Enfin,  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  est également le précurseur utilisé pour synthétiser la plupart des complexes de cobalt(0) binucléaires homo- ou hétéroleptiques rapportés dans la littérature. Ceux-ci sont généralement préparés par échange de ligands carbonyles avec d'autres ligands donneurs tels que des ligands phosphines ou phosphites,<sup>382</sup> et plus récemment, des ligands NHC.<sup>383</sup> La formation de ces complexes passe par la génération intermédiaire d'un sel par perte d'un ligand carbonyle, qui est ensuite rapidement converti en espèce binucléaire, à haute température, en perdant un autre ligand carbonyle (Schéma 139).



Exemples sélectionnés :

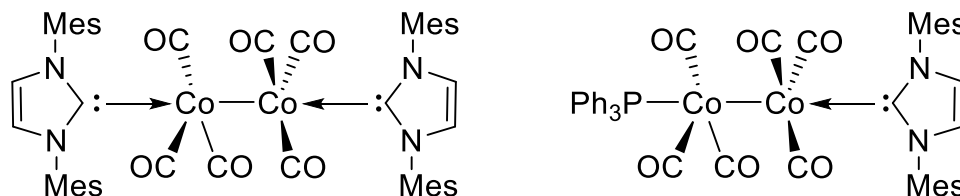


Schéma 139 Préparation de dimères de cobalt(0) par échange de ligands carbonyles par des ligands phosphines, phosphites ou NHC

Ces dérivés de  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  montrent parfois d'excellentes activités catalytiques pour les réactions d'hydroformylation ou de Pauson-Khand.<sup>375,376</sup>

Enfin, par une méthode similaire, un complexe original *syn*-perméthylpentalène tétracarbonyle de dicobalt a également pu être préparé (Figure 35).<sup>384</sup>

<sup>382</sup> (a) Manning, A. R. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 1135; (b) Ibers, J. A. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *14*, 423; (c) Haumann, M.; Meijboom, R.; Moss, J. R.; Roodt, A. *Dalton Trans.* **2004**, 1679.

<sup>383</sup> (a) Gibson, S. E.; Johnstone, C.; Loch, J. A.; Steed, J. W.; Stevenazzi, A. *Organometallics* **2003**, *22*, 5374; (b) van Rensburg, H.; Tooze, R. P.; Foster, D. F.; Slawin, A. M. Z. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2468.

<sup>384</sup> Ashley, A. E.; Balázs, G.; Cowley, A. R.; Green, J. C.; O'Hare, D. *Organometallics* **2007**, *26*, 5517.

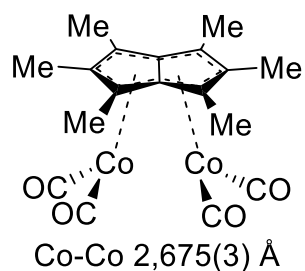


Figure 35 Synthèse d'un complexe original *syn*-perméthylpentalène de dicobalt carbonyle

Il nous a semblé intéressant de mentionner ce dernier pour le type d'interaction existant entre les deux atomes de cobalt. En effet, bien que l'étude de ce complexe par calculs DFT ait réfuté l'existence d'une liaison Co–Co, l'interaction faible de type électrostatique<sup>385</sup> existant entre les deux atomes de cobalt implique une coopérativité métal–métal qui pourrait s'avérer utile en catalyse.

### 1.2.2. Ligands NHC

À notre connaissance, un seul complexe de cobalt(0) binucléaire ne portant pas de ligands carbonyles a été décrit dans la littérature. En effet, le groupe de Roesky rapporte en 2014 la synthèse d'un complexe binucléaire de cobalt(0) stabilisé par deux ligands NHC de type cAAC (Schéma 140).<sup>386</sup>

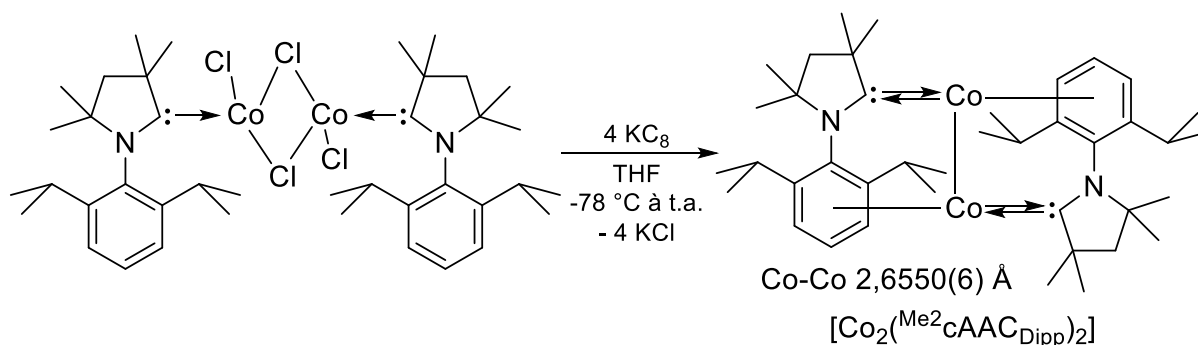


Schéma 140 Synthèse d'un complexe binucléaire de cobalt(0) stabilisé par deux ligands NHC de type cAAC

Ce complexe [Co<sub>2</sub>(<sup>Me2</sup>cAAC<sub>Dipp</sub>)<sub>2</sub>] est composé de deux atomes de cobalt au degré d'oxydation 0 présentant tous deux une coordination de type demi-sandwich. Effectivement, chacun des atomes de cobalt est lié, d'une part, par un carbène <sup>Me2</sup>cAAC: et, d'autre part, coordonné selon une interaction  $\eta^6$  au cycle aromatique du fragment de type diisopropylaniline du deuxième

<sup>385</sup> Kerridge, A. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 16428.

<sup>386</sup> Mondal, K. C.; Samuel, P. P.; Roesky, H. W.; Carl, E.; Herbst-Irmer, R.; Stalke, D.; Schwederski, B.; Kaim, W.; Ungur, L.; Chibotaru, L. F.; Hermann, M.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1770.

ligand  $\text{Me}^2\text{cAAC}_{\text{Dipp}}$ . Bien qu'aucune réactivité de ce complexe n'ait été rapportée pour l'instant, la faible coordinence de chaque atome de cobalt et l'existence d'une liaison simple entre les deux atomes de cobalt supporté par calculs DFT, laissent envisager un potentiel de réactivité intéressant, notamment dans la cadre de l'activation de petites molécules par coopérativité métal–métal.

### 1.3. Complexes de cobalt de degré d'oxydation formel -I

La possibilité de stabiliser des atomes métalliques de degré d'oxydation négatif de façon à former des complexes relativement nucléophiles a également trouvé un grand intérêt dans la communauté scientifique.<sup>387</sup> Le cobalt ne fait pas exception et des complexes anioniques de cobalt portant divers types de ligands ont été rapportés.

#### 1.3.1. Ligands carbonyles et phosphines

La plupart des complexes anioniques hétéroleptiques portant des ligands carbonyles ou phosphines sont préparés par métathèse de ligands à partir des mono-anions  $[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$  et  $[\text{Co}(\text{PMe}_3)_4]^-$ .<sup>388</sup> Ces derniers sont synthétisés par réduction avec un réducteur alcalin des précurseurs correspondants  $\text{Co}_2\text{CO}_8$ <sup>389</sup> et  $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$ <sup>390</sup> respectivement, dans un solvant étheré (Schéma 141).

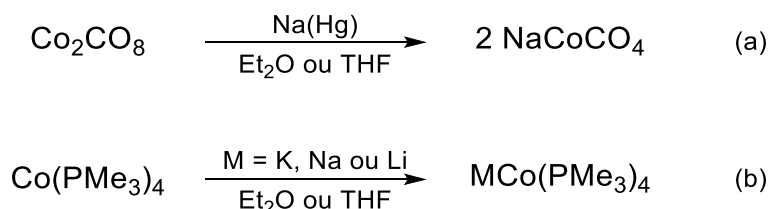


Schéma 141 Synthèse des anions  $[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$  et  $[\text{Co}(\text{PMe}_3)_4]^-$  par réduction respective de  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  et  $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$  par un métal alcalin dans un solvant étheré

Ces complexes sont des réducteurs, bases et nucléophiles forts, et peu d'applications en catalyse ont finalement été mentionnées.<sup>335,391</sup>

<sup>387</sup> Ellis, J. E. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3167.

<sup>388</sup> (a) Ungvary, F.; Wojcicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6848; (b) Chiusoli, G.P. and Catellani, M. (2007). *Carbonyl Complexes by Ligand-Exchange Reactions*. In *Inorganic Reactions and Methods* (eds J.J. Zuckerman and A.P. Hagen).

<sup>389</sup> Kerr, W.J. (2001). Sodium Tetracarbonylcobaltate. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, (Ed.) et références citées.

<sup>390</sup> Hammer, R.; Klein, H.-F. *Z. Naturforsch. B* **1977**, *32*, 138.

<sup>391</sup> (a) Heck, R. F.; Breslow, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1097; (b) King, R. B. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 417; (c) Ellis, J. E. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *86*, 1; (d) Beck, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1991**, *30*, 168.



### 1.3.2. Ligands $\pi$ -accepteurs

Pour temporiser la nucléophilie et stabiliser le cobalt au degré d'oxydation formel -I, les ligands de type  $\pi$ -accepteurs se sont avérés très efficaces. En 1980, le groupe de Jonas a rapporté une façon élégante de synthétiser ces types de complexe par la réduction du cobaltocène à l'aide d'un réducteur métallique alcalin en présence de ligands alcènes COD<sup>392</sup> ou éthène (Schéma 142).<sup>393</sup>

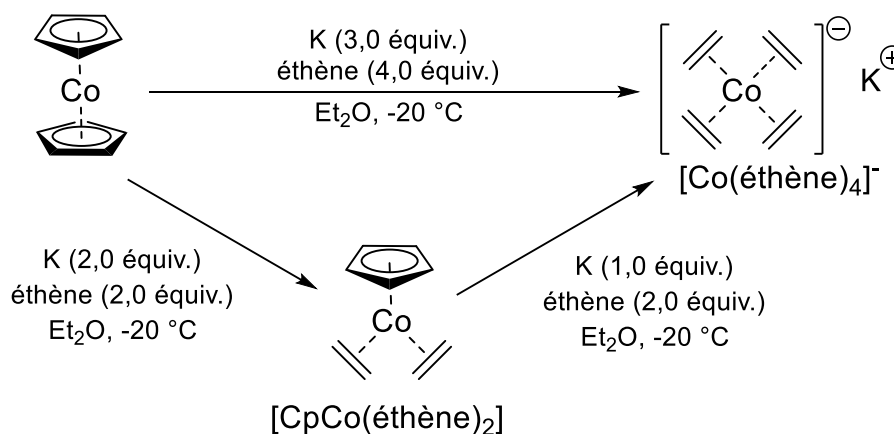


Schéma 142 Synthèse de complexes de cobalt(-I)-oléfines par réduction du cobaltocène à l'aide d'un réducteur métallique alcalin en présence d'oléfines

La force motrice de cette réaction est la formation d'un complexe à 18 électrons à partir du cobaltocène à 19 électrons. L'utilisation de deux équivalents de réducteur au lieu de trois permet d'ailleurs également d'isoler le complexe de cobalt(I) [CpCo(éthène)<sub>2</sub>].<sup>355,394</sup> En 2002, cette méthode a été transposée à des ligands de type arènes par le groupe d'Ellis qui a révélé qu'en partant d'un simple sel d'halogénures de cobalt(II), la réduction par du potassium anthracène fournit le cobaltate d'anthracène [Co(anthracène)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> (Schéma 143).<sup>395</sup>

<sup>392</sup> Jonas, K.; Mynott, R.; Krüger, C.; Sekutowski, J. C.; Tsay, Y.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1976**, *15*, 767.

<sup>393</sup> Jonas, K.; Krüger, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1980**, *19*, 520.

<sup>394</sup> Revues sélectionnées pour des exemples de réactivité (a) Jonas, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1985**, *24*, 295; (b) Bönemann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1985**, *24*, 248; (c) Weding, N.; Hapke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4525.

<sup>395</sup> Brennessel, W. W.; Young, Jr., Victor G.; Ellis, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1211.

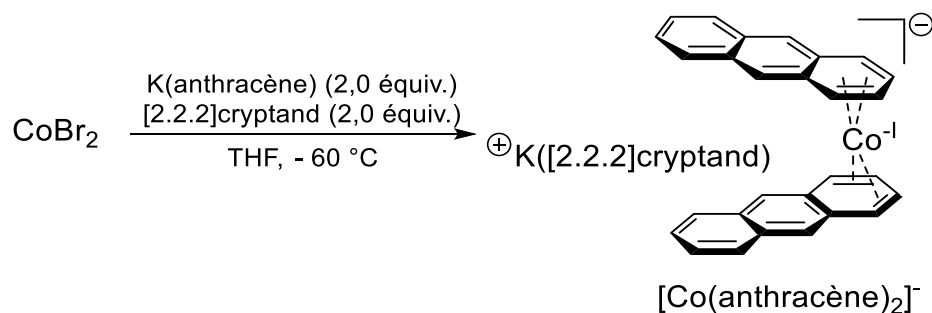


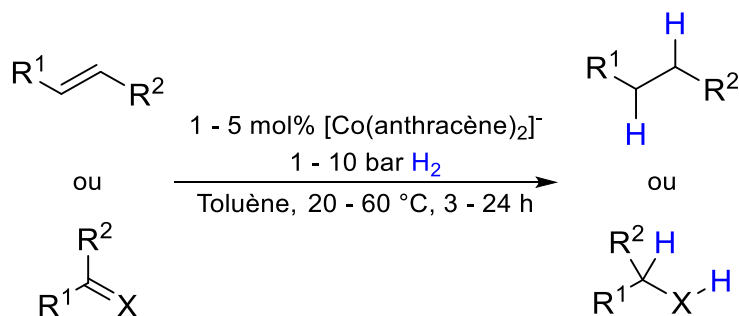
Schéma 143 Synthèse de  $[Co(anthracène)_2]^-$  par réduction de  $CoBr_2$  par  $K(anthracène)$  en présence de  $[2.2.2]cryptand$

Cette synthèse a alors pu être adaptée en modifiant l'antracène par un autre arène et/ou toute sorte d'oléfines.<sup>396</sup> Ces complexes de cobalt(-I) nus se sont également avérés être de très bons précurseurs pour la synthèse d'une multitude de complexes de cobalt(-I) homo- et hétéroleptiques, lié à toute sorte de ligands, par simple métathèse de ligands.<sup>346,397</sup> Les études structurale et spectroscopique de tous ces complexes anioniques ont révélé des complexes où le cobalt pouvait être au degré d'oxydation 0 (et donc avec un ligand réduit) tout comme au degré d'oxydation -I (et donc avec un ligand neutre) dépendamment des types de ligands.<sup>387,397</sup> Bien qu'aisément accessibles par ces méthodes de synthèse, ces complexes de cobalt basse valence bien définis n'ont étrangement été qu'assez peu étudiés en réactivité. Ce n'est, finalement, que récemment, que ceux-ci ont été révélés comme étant des pré-catalyseurs prometteurs pour la catalyse homogène d'hydrogénation d'alcynes, d'alcènes, de cétones ou encore d'imines par le groupe de von Wangelin (Schéma 144).<sup>398</sup>

<sup>396</sup> Brennessel, W. W.; Young Jr., V. G.; Ellis, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7268.

<sup>397</sup> Brennessel, W. W.; Ellis, J. E. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9076.

<sup>398</sup> Gärtner, D.; Welther, A.; Rad, B. R.; Wolf, R.; Jacobi von Wangelin, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3722.



Formation du pré-catalyseur

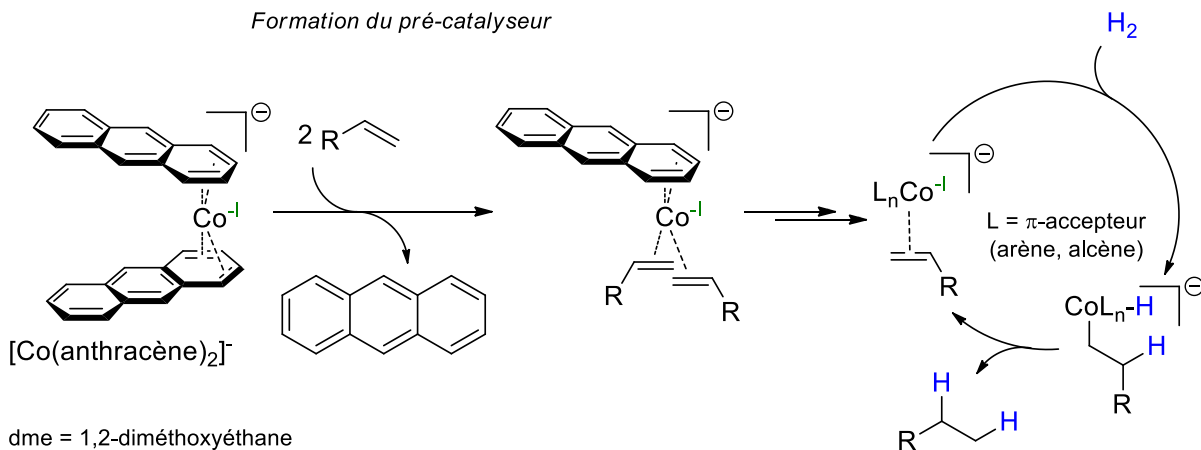


Schéma 144 Hydrogénation de substrats π-accepteurs par catalyse homogène à partir d'un pré-catalyseur [Co(anthracène)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> par une étape clé d'échange de ligand

En effet, l'hydrogénation efficace de ces divers substrats insaturés a pu être réalisée dans des conditions relativement douces (1 à 10 bar de H<sub>2</sub>, température inférieure à 60 °C) et avec une charge catalytique généralement faible entre 1 et 5 mol% de [Co(anthracène)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>. Des études de RMN et de spectrométrie de masse ont montré un échange de ligand arène par deux substrats vinyliques permettant de générer une espèce cobaltate capable d'activer H<sub>2</sub> et ainsi de réaliser la réaction d'hydrogénation.<sup>399</sup>

### 1.3.3. Ligands NHC

Enfin, en plus des ligands carbonyles, phosphines ou oléfines,<sup>400</sup> les ligands de type NHC ont également été utilisés pour stabiliser un cobalt au degré d'oxydation -I.<sup>352</sup> En effet, le groupe de Deng a rapporté la synthèse de trois complexes de cobalt(-I) [(ICy)<sub>2</sub>Co(N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>M<sup>+</sup>

<sup>399</sup> Büschelberger, P.; Gärtner, D.; Reyes-Rodriguez, E.; Kreyenschmidt, F.; Koszinowski, K.; Jacobi von Wangelin, A.; Wolf, R. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3139.

<sup>400</sup> Pour un exemple avec des ligands isocyanures : Carpenter, A. E.; Margulieux, G. W.; Millard, M. D.; Moore, C. E.; Weidemann, N.; Rheingold, A. L.; Figueroa, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9412.

portant deux ligands NHC et lié à deux ligands N<sub>2</sub> par réduction du précurseur de cobalt(0) [(ICy)<sub>3</sub>Co(N<sub>2</sub>)] par un réducteur métallique (M = K, Rb ou Cs) (Schéma 145).<sup>401</sup>

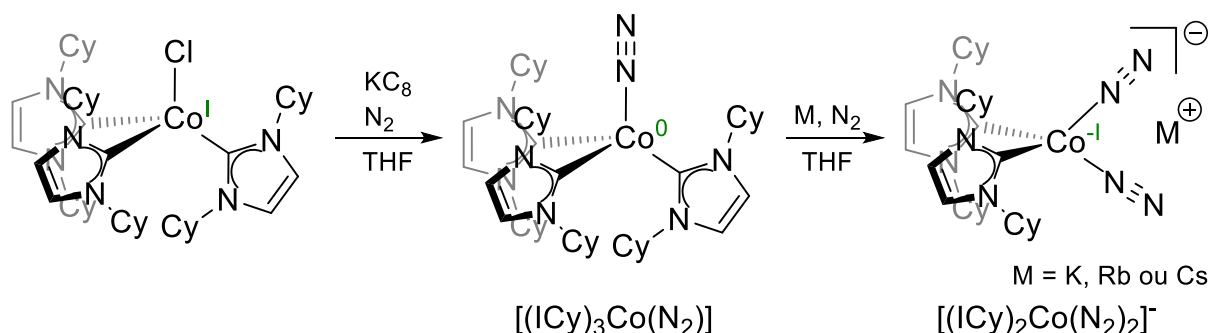


Schéma 145 Synthèse du complexe de cobalt(-I) [(ICy)<sub>2</sub>Co(N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> par réduction du complexe [(ICy)<sub>3</sub>Co(N<sub>2</sub>)] avec K, Rb ou Cs

De façon remarquable, ces cobaltates<sup>402</sup> ont montré permettre la fonctionnalisation de N<sub>2</sub> à l'aide d'acide triflique ou du chlorure de triméthylsilyle, dans des rendements relativement élevés pour ce type de réaction, signe de la forte activation de N<sub>2</sub>.<sup>403</sup> Un mécanisme pour cette fonctionnalisation par un intermédiaire cobalacycle ou cobalt-diazène a été proposé, mais n'a pas encore été clarifié (Schéma 146).

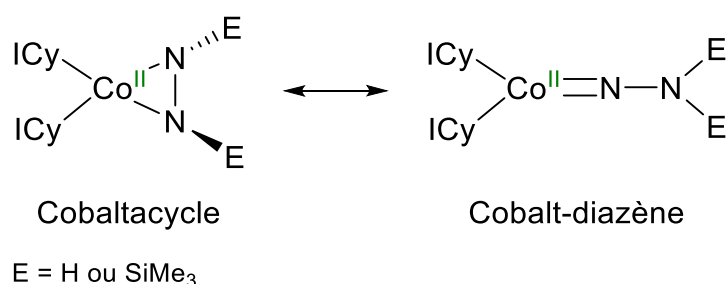


Schéma 146 Mécanismes probables de fonctionnalisation de N<sub>2</sub> par l'acide triflique ou le chlorure de triméthylsilyle

Finalement, avec la diversité des ligands pouvant stabiliser le cobalt à bas degré d'oxydation, la simplification des synthèses ainsi que la caractérisation approfondie d'une grande variété de complexes de cobalt basse valence, permettant une meilleure compréhension de leurs propriétés, il ne serait pas étonnant que davantage d'applications

<sup>401</sup> Gao, Y.; Li, G.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2239.

<sup>402</sup> Pour d'autres complexes cobaltates lié à N<sub>2</sub> : avec des ligands phosphines : (a) Aresta, M.; Nobile, C. F.; Rossi, M.; Sacco, A. *J. Chem. Soc. D: Chem. Comm.* **1971**, 781; (b) Klein, H.F.; Hammer, R.; Wenninger, J.; Friedrich, P.; Huttner, G. *Z. Naturforsch.* **33 b**, **1978**, 1267; avec des métalloligands du groupe 13 : (c) Betley, T. A.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10782; (d) Rudd, P. A.; Planas, N.; Bill, E.; Gagliardi, L.; Lu, C. C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 3898; (e) Clouston, L. J.; Bernales, V.; Carlson, R. K.; Gagliardi, L.; Lu, C. C. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 9263.

<sup>403</sup> Pour la stabilisation de H<sub>2</sub> par un cobaltate lié à un métalloligand du groupe 13 : (a) Vollmer, M. V.; Xie, J.; Lu, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6570; et l'hydrogénation de CO<sub>2</sub> : (b) Vollmer, M. V.; Ye, J.; Linehan, J. C.; Graziano, B. J.; Preston, A.; Wiedner, E. S.; Lu, C. C. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2459.

catalytiques de ces complexes bien définis à fort potentiel de réactivité voient prochainement le jour.

## 2. Synthèse de deux nouveaux complexes de cobalt à bas degré d'oxydation portant des ligands 2,2'-bipyridine Co-Red2 et Co-Red3

### 2.1. Synthèse de [CoBipy<sub>2</sub>]<sub>2</sub> Co-Red2

La synthèse d'un premier complexe de cobalt de bas degré d'oxydation est décrite sur le Schéma 147.

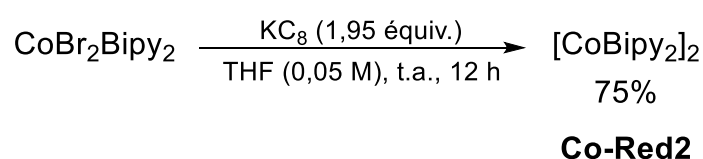


Schéma 147 Synthèse du complexe de cobalt réduit Co-Red2

Laisser agiter CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> en présence de 1,95 équivalents de KC<sub>8</sub> dans le THF (0,05 M) à température ambiante pendant 12 h fournit 75% du dimère [CoBipy<sub>2</sub>]<sub>2</sub> **Co-Red2** de couleur bleu foncé intense.

Il est important que la quantité de KC<sub>8</sub> soit en défaut (1,95 équiv.) par rapport au nombre d'électrons à transférer souhaité, ici 2 électrons. En effet, un excès de ce réducteur produit un complexe davantage réduit.

### 2.2. Synthèse de [CoBipy<sub>2</sub>][K(thf)<sub>4</sub>] Co-Red3

La synthèse<sup>404</sup> de celui-ci est présentée Schéma 148.

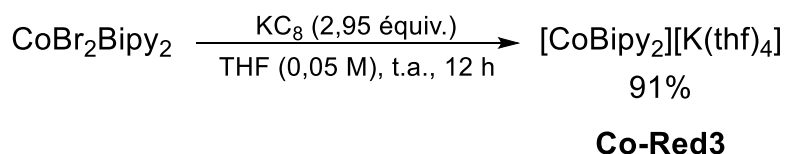


Schéma 148 Synthèse du complexe de cobalt réduit Co-Red3

<sup>404</sup> Pour une synthèse d'un analogue de ce complexe homoleptique de cobalt/2,2'-bipyridine par échange de ligand à partir d'un précurseur de cobalt(-I) voir référence 346. Celui-ci co-cristallise avec du potassium/cryptand et de l'antracène.

Effectivement, faire réagir  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  en présence, cette fois de 2,95 équivalents de  $\text{KC}_8$  dans le THF (0,05 M) à température ambiante pendant 12 h produit 91% du complexe  $[\text{CoBipy}_2][\text{K}(\text{thf})_4]$  **Co-Red3** violet foncé intense.

Cette observation semble être en adéquation avec ce que nous avons pu observer en voltammétrie cyclique - bien que celle-ci ait été effectuée dans le DMF et non le THF. En effet, pour rappel, le voltammogramme de  $\text{Co(II)Bipy}_3$ , et de la même façon de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$ <sup>314</sup> révèle une vague à deux électrons pour le couple  $\text{Co(I)}/\text{Co(-I)}$ . Il est intéressant de noter que l'on n'observe pas ou peu de mélange de **Co-Red2** et **Co-Red3** lorsque  $\text{KC}_8$  est introduit à 1,95 équivalents. Ainsi, bien que la vague du couple  $\text{Co(I)}/\text{Co(-I)}$  soit à deux électrons, ie le couple  $\text{Co(0)}/\text{Co(-I)}$  a un potentiel rédox plus élevé ou égal à celui du couple  $\text{Co(I)}/\text{Co(0)}$ , il semblerait, dans le THF, que les transferts mono-électronique soient bien successifs. Tout  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  est réduit en **Co-Red2** avant d'être réduit davantage en **Co-Red3**. Il serait intéressant de vérifier si la réduction de **Co-Red2** avec 1,0 équivalent de  $\text{KC}_8$  permet également de former **Co-Red3** ou aboutit à la formation d'un autre complexe.

De nouveau, il est important de bien surveiller la quantité de  $\text{KC}_8$  utilisée. En effet, l'utilisation d'un excès de  $\text{KC}_8$  tel que 5,0 équivalents engendre, cette fois encore, la formation d'une autre espèce d'une couleur intense violette. Bien que nous n'ayons pas réussi à la cristalliser et qu'aucun signal n'ait été observé en RMN dia- ou paramagnétique, nous pensons qu'il pourrait s'agir du ligand 2,2'-bipyridine réduit sous sa forme radicalaire anionique ou anionique, par la couleur caractéristique.<sup>307</sup>

### 3. Caractérisation

Une fois les synthèses optimisées pour ces deux complexes, nous nous sommes intéressés à la caractérisation structurale à l'état solide de chacun de ces complexes par diffractions des rayons X. Celle-ci a également été complétée par une analyse en solution par spectrométrie RMN.

#### 3.1. Par diffraction des rayons X

##### 3.1.1. Analyse par diffraction des rayons X de $[\text{CoBipy}_2]_2$ **Co-Red2**

Après filtration, une solution concentrée du complexe **Co-Red2** dans le THF stocké à -35 °C pendant trois jours a permis l'obtention de cristaux de qualité suffisante pour être analysés par diffraction des rayons X. La structure de **Co-Red2** est présentée sous deux angles

différents dans la Figure 36 et une autre représentation de celle-ci avec le squelette carboné des ligands 2,2'-bipyridine en modèle « fil de fer » pour une meilleure appréhension de la géométrie du dimère et de la position des ligands 2,2'-bipyridine est donnée en Figure 37.

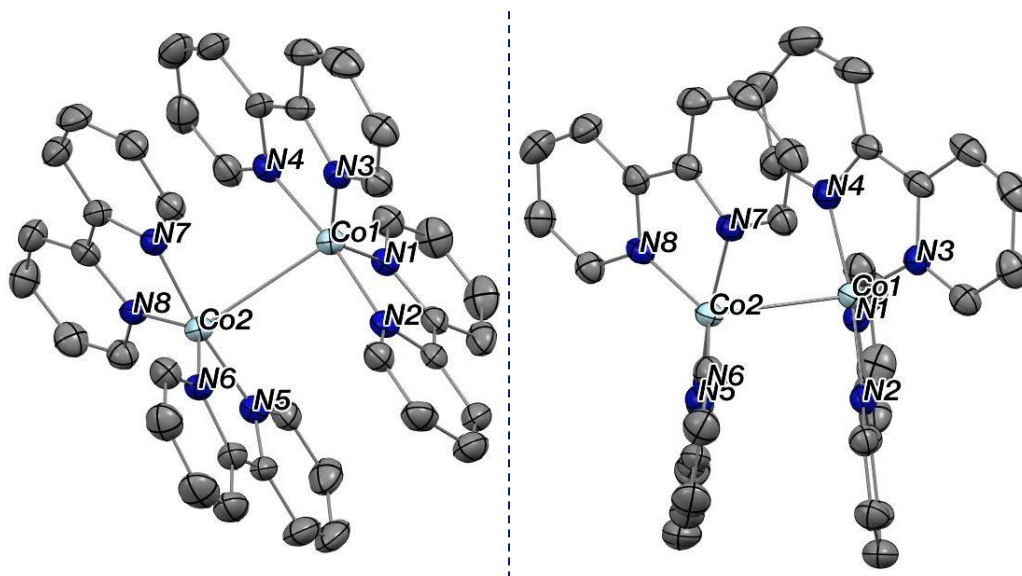


Figure 36 ORTEP du complexe de cobalt réduit Co-Red2 (unité asymétrique) sous deux angles de vue différents. Pour plus de clarté, une molécule de THF et les atomes d'hydrogène ont été omis.

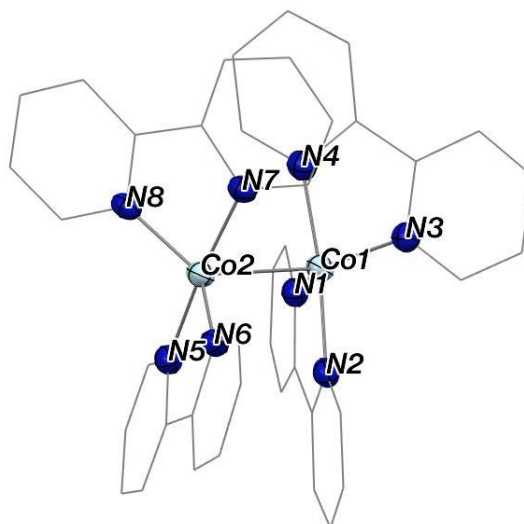


Figure 37 ORTEP du complexe de cobalt réduit Co-Red2 (unité asymétrique). Pour plus de clarté, une molécule de THF et les atomes d'hydrogène ont été omis, et le squelette carboné des ligands 2,2'-bipyridine a été représenté en modèle « fil de fer »

Ce complexe cristallise dans le groupe d'espace  $P2_1/n$ . L'angle dièdre entre les plans contenant N1-Co1-N2 et N3-Co1-N4 est de  $45,04^\circ$  et celui entre les plans N5-Co2-N6 et N7-Co2-N8 est de  $45,28^\circ$  (Schéma 119, gauche). L'angle dièdre d'un tétraèdre étant de  $70,53^\circ$  et celui d'un plan-carré de  $0^\circ$ , on en déduit que chaque fragment  $\text{CoBipy}_2$  de **Co-Red2** adopte une

géométrie pseudo-tétraédrique, avec des valeurs pour les angles N1-Co1-N3 et N2-Co1-N4 de 136,9(2)° et 172,8(2)° respectivement pour le premier fragment, et de 173,3(1)° et 136,6(2)° pour N5-Co2-N7 et N6-Co2-N8 respectivement pour le deuxième fragment. En comparaison, un complexe similaire monomérique de cobalt de degré d'oxydation formel 0 lié à deux ligands 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine rapporté en introduction<sup>347</sup> possède une géométrie tétraédrique avec un angle dièdre de 72,04°.

Il est par ailleurs à noter que ces deux fragments ne sont pas symétriques. En effet, l'angle de torsion moyen entre le plan contenant un azote d'un ligand 2,2'-bipyridine d'un fragment et les deux cobalts, et le plan contenant les deux cobalts et l'azote correspondant du ligand 2,2'-bipyridine de l'autre fragment est de 38(1)° (Figure 38, droite), permettant peut-être de minimiser la répulsion des nuages électroniques des ligands de chaque fragment.

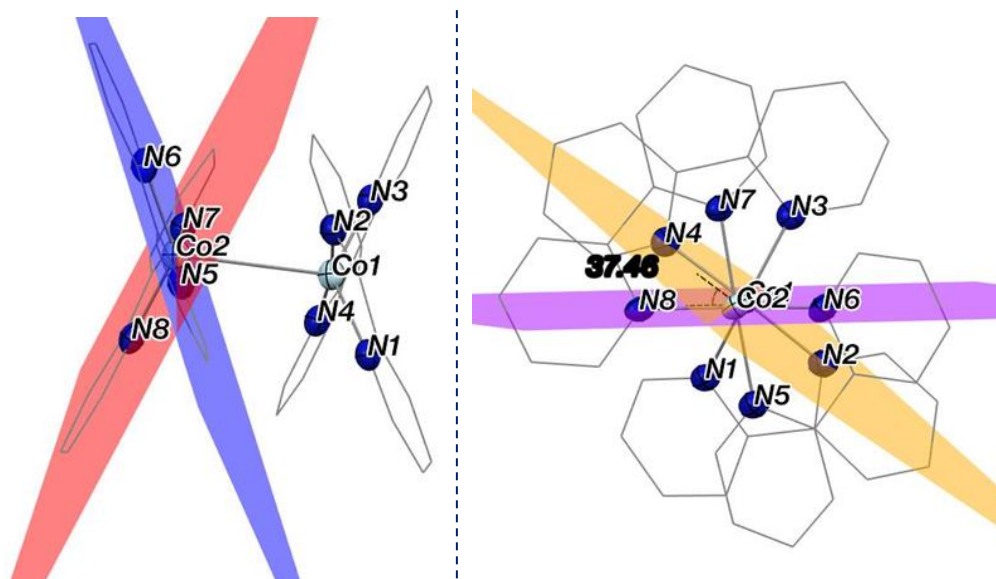


Figure 38 ORTEP de Co-Red2 avec représentation (gauche) de l'angle dièdre entre les plans N5-Co2-N6 et N7-Co2-N8 ; (droite) de l'angle de torsion entre les plans N4-Co1-Co2 et N8-Co1-Co2

La distance Co–Co dans **Co-Red2** est de 2,890(9) Å. La Figure 39 rappelle la distance Co–Co de complexes binucléaires de cobalt de degré d'oxydation formel 0 décrits dans la littérature.<sup>405</sup>

<sup>405</sup> Kumar, J.; Gorantla, N. V. T. S. M.; Roy, S.; Paesch, A. N.; Herbst-Irmer, R.; Stalke, D.; Anusha, C.; De, S.; Parameswaran, P.; Roesky, H. W.; Mondal, K. C. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 8221.



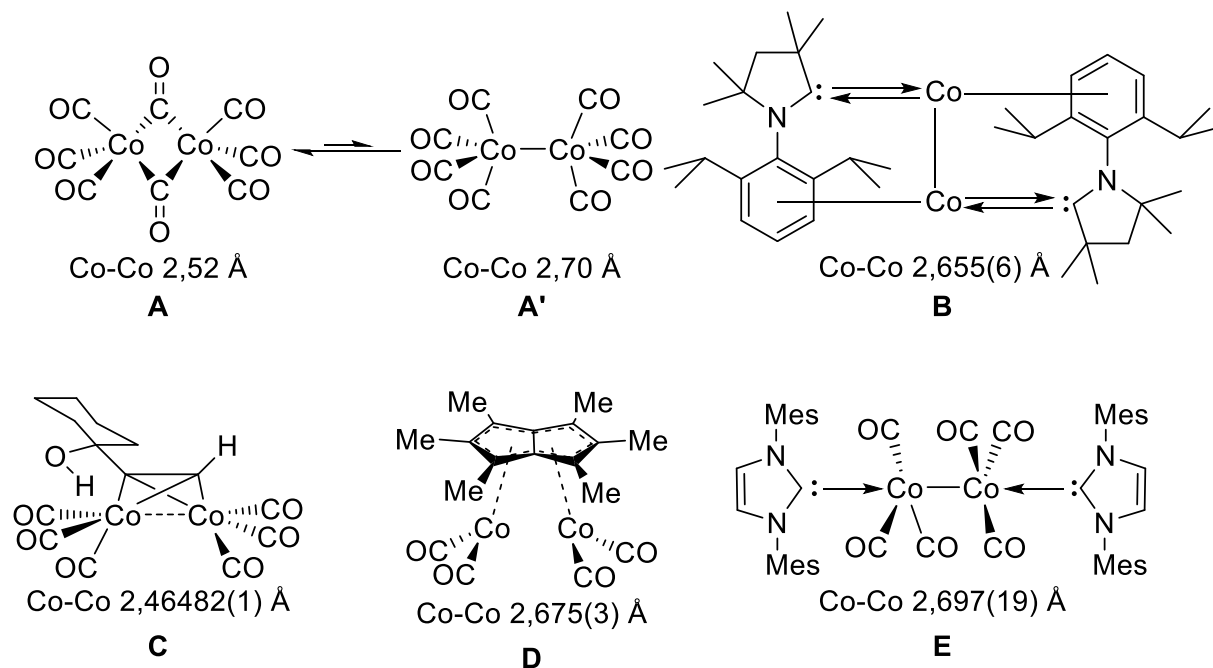


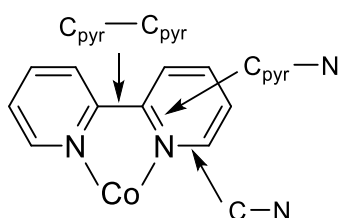
Figure 39 Distance interatomique Co–Co dans une sélection de complexes binucléaires de cobalt de degré d'oxydation formel 0 (A,<sup>370</sup> A',<sup>373</sup> B,<sup>386</sup> C,<sup>381</sup> D<sup>384</sup> et E<sup>357,383</sup>)

La distance interatomique Co–Co rapportée pour ce type de complexes binucléaires est comprise entre 2,46 et 2,70 Å avec la distance Co–Co dans le complexe  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  la plus longue pour l'instant rapportée lorsqu'il est en conformation non pontée (A').<sup>373</sup> Par ailleurs, il semble important de rappeler que différents types de liaison ont été décrits pour ces complexes. En effet, alors que celle-ci a été montrée comme étant une liaison Co–Co simple dans B,<sup>386</sup> elle serait à caractère diradicalaire dans C<sup>381</sup> et uniquement une interaction faible de type électrostatique dans D.<sup>384</sup> Par conséquent, la distance interatomique Co–Co dans **Co-Red2**, plus longue au minimum de 0,19 Å par rapport à tous ces complexes, semblerait trop élevée pour correspondre à une liaison, quel que soit son type. Néanmoins, les ligands liés à chacun des atomes de cobalt de ces complexes sont de nature électronique bien différente des ligands 2,2'-bipyridine de **Co-Red2**, rendant les comparaisons difficiles. Par ailleurs, il est important de noter que les rayons de covalence du cobalt bas spin et haut spin sont de 1,23(3) Å et 1,50(7) Å respectivement,<sup>406</sup> ce qui implique un recouvrement orbitalaire (et donc une liaison) possible dans **Co-Red2** lorsque le cobalt est en configuration haut spin, mais moins probable si celui-ci est en configuration bas spin.

<sup>406</sup> Cordero, B.; Gómez, V.; Platero-Prats, A. E.; Revés, M.; Echeverría, J.; Cremades, E.; Barragán, F.; Alvarez, S. *Dalton Trans.* **2008**, 2832.

Il semble important de rappeler que le ligand 2,2'-bipyridine est un ligand rédox non-innocent qui peut être porteur de charge négative plus ou moins localisée selon son état d'oxydation (Figure 23). Ainsi, tant sous sa forme libre que lorsqu'il est chélaté à un métal, celui-ci peut être présent sous trois formes : neutre **Bipy**, mono-réduite radicalaire anionique **Bipy<sup>•-</sup>** et même di-réduite di-anionique **Bipy<sup>2-</sup>**. Comme précisé précédemment, les longueurs de liaisons C<sub>pyr</sub>-N, C-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> sont caractéristiques de cet état d'oxydation.<sup>307</sup> Le Tableau 47 rapporte les valeurs moyennes de ces liaisons caractéristiques pour les trois formes du ligand 2,2'-bipyridine libre **Bipy**, **Bipy<sup>•-</sup>** et **Bipy<sup>2-</sup>** qui seront comparées aux mêmes distances caractéristiques de chaque ligand 2,2'-bipyridine des deux fragments [CoBipy<sub>2</sub>] de **Co-Red2** qui seront notés Bipy<sup>A</sup>, Bipy<sup>B</sup>, Bipy<sup>C</sup> et Bipy<sup>D</sup> par la suite. L'évaluation de ces longueurs de liaisons avec celles d'un complexe de cobalt, **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K**, présentant une sphère de coordination possédant des analogies avec **Co-Red2**, tant géométriques que dans la nature des ligands, et dont le degré d'oxydation du ligand 2,2'-bipyridine a été clairement identifié, sera également effectuée.<sup>311</sup>

Tableau 47 Valeurs moyennes des longueurs des liaisons caractéristiques C<sub>pyr</sub>-N, C-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> (Å) pour les ligands **Bipy**, **Bipy<sup>•-</sup>**, **Bipy<sup>2-</sup>** et **Bipy<sup>x</sup>** de **Co-Red2**, ainsi que du complexe **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K** décrit dans la littérature



Complexe	Bipy	Bipy <sup>•-</sup>	Bipy <sup>2-</sup>	Co-Red2				CoBipy(Mes) <sub>2</sub> K
				Bipy <sup>A</sup>	Bipy <sup>B</sup>	Bipy <sup>C</sup>	Bipy <sup>D</sup>	
C <sub>pyr</sub> -N	1,346(2)	1,390(2)	1,436(4)	1,390(5)	1,380(8)	1,382(1)	1,384(7)	1,382(2)
C-N	1,341(1)	1,337(1)	1,343(4)	1,368(9)	1,37(1)	1,371(9)	1,364(6)	1,364(2)
C <sub>pyr</sub> -C <sub>pyr</sub>	1,490(3)	1,431(3)	1,399(6)	1,417(6)	1,433(6)	1,429(6)	1,421(6)	1,429(4)

Pour rappel, lorsque l'on compare les liaisons C<sub>pyr</sub>-N, C-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> pour le ligand 2,2'-bipyridine sous ses trois formes **Bipy**, **Bipy<sup>•-</sup>** et **Bipy<sup>2-</sup>**, on peut tout d'abord observer une perte progressive de l'aromaticité du ligand, qui présente des liaisons C=N, avec un caractère de liaison double C=N et de liaison simple C-N de plus en plus marqué, et caractérisé par une liaison C<sub>pyr</sub>-N plus longue lorsque celui-ci est davantage réduit. En effet, alors que C<sub>pyr</sub>-N et C-N sont quasiment identiques pour le ligand **Bipy**, elles diffèrent d'environ 0,05 Å dans

**Bipy**<sup>•-</sup> et d'à peu près 0,09 Å dans **Bipy**<sup>2-</sup>.<sup>407</sup> De plus, la liaison C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub>, dont la variation de longueur est la plus caractéristique de l'état d'oxydation du ligand 2,2'-bipyridine, est significativement raccourcie à mesure que le ligand 2,2'-bipyridine est réduit passant de 1,490(3) Å pour **Bipy** à 1,431(3) Å pour **Bipy**<sup>•-</sup> jusqu'à 1,399(6) Å pour **Bipy**<sup>2-</sup>. Par comparaison, les valeurs des longueurs des liaisons C<sub>pyr</sub>-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> de chaque Bipy<sup>x</sup> de **Co-Red2** sont bien plus proches de celles de **Bipy**<sup>•-</sup> que de celles des deux autres formes de ce ligand. La différence de 0,016 Å entre les moyennes des valeurs des liaisons C<sub>pyr</sub>-N et C-N de Bipy<sup>x</sup> semble également montrer une perte partielle de l'aromaticité de ces dernières. Par ailleurs, les valeurs des trois liaisons caractéristiques C<sub>pyr</sub>-N, C-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> de chaque Bipy<sup>x</sup> de **Co-Red2** sont comparables à celles rapportées pour **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K**. Or, l'analyse structurale couplée à l'étude des propriétés magnétiques et à des calculs DFT ont indiqué un complexe de cobalt lié à un ligand 2,2'-bipyridine sous forme **Bipy**<sup>•-</sup> pour ce dernier. Par conséquent, il semblerait que tous les ligands 2,2'-bipyridine de **Co-Red2** soient donc réduits mono-électroniquement, ce qui correspondrait à un complexe binucléaire composé de deux atomes de cobalt au degré d'oxydation +II pour **Co-Red2**, pouvant ainsi être noté [Co<sup>II</sup>(Bipy<sup>•-</sup>)<sub>2</sub>].

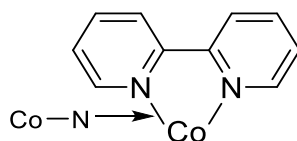
Comme précisé Chapitre 3, 4.2.1.2, la variation de la distance entre l'atome de cobalt et l'atome d'azote de la 2,2'-bipyridine (Co-N) est caractéristique du degré d'oxydation du métal. Nous avons donc voulu confirmer l'hypothèse précédente en comparant les valeurs de la distance Co-N de **Co-Red2** avec divers complexes dont l'atome de cobalt a été révélé comme étant de degré d'oxydation +II. Le Tableau 48 rapporte les valeurs moyennes de la distance Co-N obtenue pour Co(II)Bipy<sub>3</sub> de **Co-Red1** et **Co-Red2**. Celles-ci sont également comparées à la même distance obtenue pour **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K** dont le degré d'oxydation du cobalt est également de +II.<sup>311</sup>

---

<sup>407</sup> Par comparaison, la valeur moyenne d'une liaison simple C-N est d'environ 1,47 Å et celle d'une liaison double C=N (non délocalisée) est de 1,28 Å.

Chapitre 5 : Synthèse, caractérisation et étude préliminaire de réactivité de deux nouveaux complexes de cobalt à bas degré d'oxydation portant des ligands 2,2'-bipyridine

Tableau 48 Comparaison des valeurs moyennes des distances interatomiques Co–N (Å) des différents complexes Co(II)Bipy<sub>3</sub> de Co-Red1, Co-Red2, et CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K



Complexe	Co(II)Bipy <sub>3</sub>	Co-Red2	CoBipy(Mes) <sub>2</sub> K
Co–N	2,124	1,896(5)	1,937(1)

Il peut tout d'abord être remarqué que l'écart de 0,23 Å entre la distance Co–N de **Co-Red2** et celle de Co(II)Bipy<sub>3</sub> (2,124 Å) de **Co-Red1** est significatif pour des complexes dont le degré d'oxydation du cobalt semble être similaire. La différence de géométrie de ces deux complexes, chaque fragment de **Co-Red2** étant pseudo-tétraédrique tandis que Co(II)Bipy<sub>3</sub> est octaédrique, et la présence d'un ligand 2,2'-bipyridine supplémentaire sont sans doute responsables de cette variation. De plus, la réduction des deux ligands 2,2'-bipyridine dans **Co-Red2** alors que ceux-ci sont sous leur forme neutre dans Co(II)Bipy<sub>3</sub> de **Co-Red1**, pourrait également expliquer cet écart.<sup>311</sup> En revanche, la valeur moyenne de la distance Co–N dans **Co-Red2** (1,896(5) Å) est de l'ordre de grandeur de celle rapportée pour **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K** (1,937(1) Å), ce qui semble abonder dans le sens de l'hypothèse d'une structure [Co<sup>II</sup>(Bipy<sup>•-</sup>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> pour **Co-Red2**, conclue précédemment. Cependant, la contraction de la distance interatomique Co–N de **Co-Red2** de 0,041 Å par rapport à celle de **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K**, ne peut être complètement négligée. Cet écart peut être due à la différence de type et de nature électronique des ligands liés au cobalt. En effet, en plus du ligand 2,2'-bipyridine, ce dernier présente deux ligands mésityles de type X mésomère et inductif donneurs, dont les effets électroniques sont bien distincts de ceux du ligand 2,2'-bipyridine et pouvant par conséquent, influencer sur la distance Co–N. De façon similaire à précédemment, la différence de géométrie, plan carré pour **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K**, accentue peut-être encore davantage cette variation. Par ailleurs, il semble important de mentionner que la structure binucléaire de **Co-Red2** et l'éventuelle présence d'une interaction entre les deux atomes de cobalt pourrait probablement aussi jouer un rôle dans la contraction de la liaison Co–N par rapport aux deux autres complexes considérés. Enfin, pour pouvoir pousser jusqu'au bout la comparaison et statuer sur la structure électronique réelle de **Co-Red2**, il serait également nécessaire de considérer l'état de spin (haut spin et bas spin)<sup>406</sup> de l'atome de cobalt, ainsi que les différents

types de couplages ferro- et/ou antiferromagnétiques, dans chacun de ces complexes, qui peuvent aussi avoir une influence sur la distance interatomique Co–N.

### 3.1.2. Analyse par diffraction des rayons X de $[CoBipy_2][K(thf)_4] Co-Red3$

De manière comparable au complexe **Co-Red2**, des cristaux de qualité satisfaisante du complexe **Co-Red3** ont été obtenus à partir d'une solution concentrée dans le THF après 3 jours stockée à  $-35^{\circ}C$ . La structure de **Co-Red3** est donnée Figure 40 sous deux angles différents.

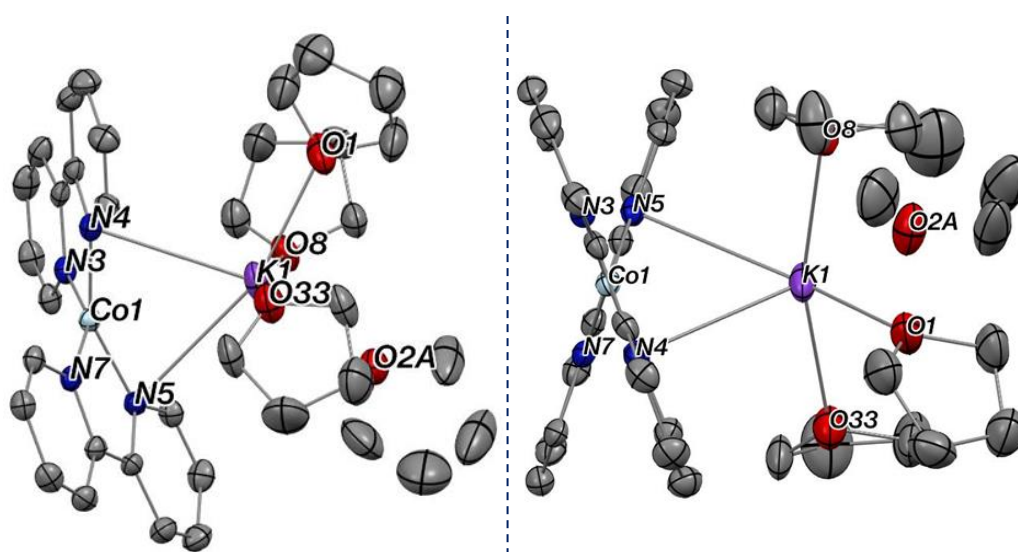


Figure 40 ORTEP du complexe de cobalt réduit Co-Red3 (unité asymétrique) sous deux angles de vue différents. Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été omis

Ce complexe cristallise dans le groupe d'espace  $C2/c$ .<sup>404</sup> De manière comparable à **Co-Red2**, l'angle dièdre entre les plans contenant N3-Co1-N4 et N5-Co1-N7 est de  $40,03^{\circ}$  (Figure 41), si bien que le complexe **Co-Red3** possède également une géométrie pseudo-tétraédrique avec deux angles N3-Co1-N7  $154,5(2)^{\circ}$  et N4-Co1-N5  $153,1(2)^{\circ}$  supérieurs à  $109^{\circ}$ .

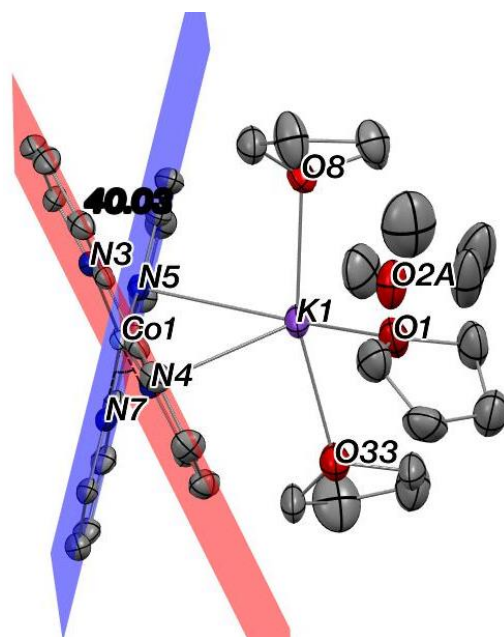
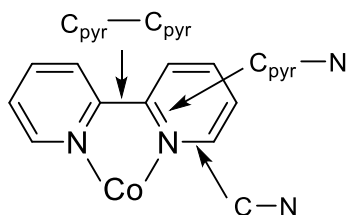


Figure 41 ORTEP de Co-Red3 avec représentation de l'angle dièdre entre les plans N3-Co2-N4 et N5-Co2-N7

De façon analogue à **Co-Red2**, nous avons ensuite entrepris une étude structurale comparative des distances  $C_{\text{pyr}}-\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ,  $C_{\text{pyr}}-C_{\text{pyr}}$  et  $\text{Co}-\text{N}$  de **Co-Red3**, de manière à déterminer une tendance de la structure électronique de ce complexe.

Le Tableau 49 rassemble les valeurs moyennes des longueurs des liaisons  $C_{\text{pyr}}-\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{N}$  et  $C_{\text{pyr}}-C_{\text{pyr}}$  de chaque ligand 2,2'-bipyridine de **Co-Red3**, notés  $\text{Bipy}^{\text{A}'}$  et  $\text{Bipy}^{\text{B}'}$ . Celles-ci seront comparées aux valeurs moyennes des longueurs de ces mêmes liaisons dans **Bipy**, **Bipy $^{\bullet-}$**  et **Bipy $^{2-}$** ,<sup>307</sup> ainsi que dans **Co-Red2** et **CoBipy(Mes) $_2$ K**.<sup>311</sup>

Tableau 49 Valeurs moyennes des longueurs des liaisons caractéristiques  $C_{\text{pyr}}-\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{N}$  et  $C_{\text{pyr}}-C_{\text{pyr}}$  (Å) pour les ligands **Bipy**, **Bipy $^{\bullet-}$** , **Bipy $^{2-}$**  et **Bipy $^{\text{X}}$**  de Co-Red3, ainsi que du complexe Co-Red2 et CoBipy(Mes) $_2$ K décrit dans la littérature



Complexe	Bipy	Bipy $^{\bullet-}$	Bipy $^{2-}$	Co-Red2	Co-Red3		CoBipy(Mes) $_2$ K
					Bipy $^{\text{A}'}$	Bipy $^{\text{B}'}$	
$C_{\text{pyr}}-\text{N}$	1,346(2)	1,390(2)	1,436(4)	1,384(6)	1,41(1)	1,40(2)	1,382(2)
$\text{C}-\text{N}$	1,341(1)	1,337(1)	1,343(4)	1,368(9)	1,378(6)	1,374(2)	1,364(2)
$C_{\text{pyr}}-C_{\text{pyr}}$	1,490(3)	1,431(3)	1,399(6)	1,425(7)	1,415(5)	1,413(5)	1,429(4)

Tout d'abord, il peut être observé assez facilement une perte partielle de l'aromaticité de chacun ligands Bipy<sup>X'</sup> de **Co-Red3**, caractérisée par des longueurs de liaisons C<sub>pyr</sub>-N et C-N distinctes d'environ 0,028 Å dans Bipy<sup>A'</sup> et de 0,036 Å dans Bipy<sup>B'</sup>. Par ailleurs, ces liaisons sont allongées par rapport à celles de **Co-Red2** et **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K**, et ont des longueurs dont les valeurs sont situées entre celles des valeurs des longueurs des liaisons correspondantes dans **Bipy<sup>•-</sup>** et **Bipy<sup>2-</sup>**. Confirmant cette même tendance, la liaison C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> des ligands 2,2'-bipyridine de **Co-Red3** est plus courte que celle des complexes **Co-Red2** et **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K** de 0,011 Å et 0,015 Å respectivement, se situant à l'intermédiaire des valeurs des liaisons C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> de **Bipy<sup>•-</sup>** et **Bipy<sup>2-</sup>**.

À ce stade, il semble intéressant de mentionner une étude du complexe **CoBipy<sub>3</sub>** réalisée par le groupe de Wiegardt.<sup>309</sup> Pour plus de clarté, les valeurs moyennes des liaisons C<sub>pyr</sub>-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> de chaque ligand 2,2'-bipyridine de ce complexe, notés Bipy<sup>A''</sup>, Bipy<sup>B''</sup> et Bipy<sup>C''</sup> sont rapportées dans le Tableau 50 et comparées à celles des ligands **Bipy**, **Bipy<sup>•-</sup>** et **Bipy<sup>2-</sup>**. Il est cependant important de préciser que ce complexe n'a pas été synthétisé par les auteurs et que les valeurs dans le Tableau 50 ne sont pas celles d'une structure cristalline obtenue par diffraction des rayons X, mais calculées lors d'une étude computationnelle de la géométrie optimisée du complexe.

Tableau 50 Valeurs moyennes des longueurs des liaisons caractéristiques C<sub>pyr</sub>-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> (Å) pour les ligands Bipy, Bipy<sup>•-</sup>, Bipy<sup>2-</sup> et Bipy<sup>X''</sup> de CoBipy<sub>3</sub>

Complexe	Bipy	Bipy <sup>•-</sup>	Bipy <sup>2-</sup>	CoBipy <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>		
				Bipy <sup>A''</sup>	Bipy <sup>B''</sup>	Bipy <sup>C''</sup>
C <sub>pyr</sub> -N	1,346(2)	1,390(2)	1,436(4)	1,354	1,356	1,380
C <sub>pyr</sub> -C <sub>pyr</sub>	1,490(3)	1,431(3)	1,399(6)	1,450	1,446	1,413

[a] Valeurs obtenues par étude computationnelle de la géométrie optimisée du complexe. [b] Valeur moyenne des deux liaisons C<sub>pyr</sub>-N.

Lorsque l'on étudie ces valeurs de liaisons pour chaque ligand Bipy<sup>X''</sup> de **CoBipy<sub>3</sub>**, on remarque aisément deux types de ligands 2,2'-bipyridine. En effet, d'une part, les valeurs des liaisons C<sub>pyr</sub>-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> dans Bipy<sup>C''</sup> sont respectivement de 1,380 Å et 1,413 Å et sont proches des valeurs obtenues pour **Bipy<sup>•-</sup>**, amenant ainsi les auteurs à considérer ce ligand 2,2'-bipyridine sous sa forme radicalaire anionique. D'autre part, les longueurs des liaisons C<sub>pyr</sub>-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> des deux autres ligands 2,2'-bipyridine sont semblables et sont de 1,354 Å et 1,450 Å et de

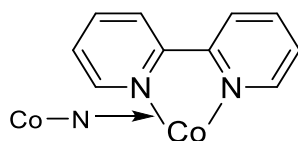
1,356 Å et 1,446 Å pour Bipy<sup>A</sup> et Bipy<sup>B</sup> respectivement, plaçant celles-ci à une valeur intermédiaire des longueurs de liaisons obtenues pour **Bipy** et **Bipy<sup>•-</sup>**. Les auteurs de l'étude en ont alors déduit que cela était représentatif de la moyenne arithmétique de la présence d'un ligand **Bipy** et d'un ligand **Bipy<sup>•-</sup>**, suggérant, par conséquent, la délocalisation d'un électron sur ces deux ligands 2,2'-bipyridine. Ainsi, ils ont conclu pour ce complexe **CoBipy<sub>3</sub>**, à la délocalisation partielle d'un total de deux électrons sur trois ligands 2,2'-bipyridine et par conséquent à la structure électronique [Co<sup>II</sup>(Bipy<sup>•-</sup>)<sub>2</sub>(Bipy)], comportant un atome de cobalt au degré d'oxydation réel de +II.

Ainsi, par analogie, l'observation de valeurs de liaisons C<sub>pyr</sub>-N, C-N et C<sub>pyr</sub>-C<sub>pyr</sub> situées à des valeurs intermédiaires de ces mêmes liaisons dans **Bipy<sup>•-</sup>** et **Bipy<sup>2-</sup>**, pour les deux ligands Bipy<sup>X</sup> de **Co-Red3**, pourrait être interprétée comme la moyenne arithmétique de la présence d'un ligand 2,2'-bipyridine sous sa forme radicalaire anionique **Bipy<sup>•-</sup>** et sous sa forme dianionique **Bipy<sup>2-</sup>**. Cela signifierait alors la délocalisation d'un total de trois électrons sur les deux ligands 2,2'-bipyridine et la présence d'un atome de cobalt au degré d'oxydation +II également dans **Co-Red3**, impliquant alors la structure électronique suivante [Co<sup>II</sup>(Bipy<sup>•-</sup>)(Bipy<sup>2-</sup>)]K(thf)<sub>4</sub>.

Enfin, de manière analogue à ce qui a été expliqué lors de l'étude de **Co-Red2**, l'écart de 0,021 Å entre la distance interatomique Co-N de **Co-Red2** (1,896(5) Å) et de **Co-Red3** (1,875(4) Å), pour des complexes qui comporteraient tous deux des atomes de cobalt au degré d'oxydation +II, serait peut-être dû aux propriétés électroniques différentes des ligands 2,2'-bipyridine, davantage réduits dans **Co-Red3** que dans **Co-Red2** (Tableau 51). En effet, une différence similaire de 0,038 Å entre les distances interatomiques Co-N de **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>** et **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K** (tous deux avec des atomes de cobalt au degré d'oxydation +II) avait été observée par les auteurs de l'étude de ces complexes due à la réduction mono-électronique du ligand 2,2'-bipyridine dans **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K** et non dans **CoBipy(Mes)<sub>2</sub>**.<sup>311</sup>



Tableau 51 Comparaison des valeurs moyennes des distances interatomiques Co-N (Å) des différents complexes Co-Red2, Co-Red3, CoBipy(Mes)<sub>2</sub> et CoBipy(Mes)<sub>2</sub>K



Complexe	Co-Red2	Co-Red3	CoBipy(Mes) <sub>2</sub>	CoBipy(Mes) <sub>2</sub> K
Co-N	1,896(5)	1,875(4)	1,975(2)	1,937(1)

Il semble important de préciser que le groupe d'Ellis a également rapporté une structure cristalline de [CoBipy<sub>2</sub>](K[2.2.2]cryptand) co-cristallisé avec de l'antracène dont les paramètres structuraux sont très similaires à **Co-Red3**.<sup>404</sup> Ils n'ont cependant pas déterminé la structure électronique de celui-ci, ne nous permettant pas de faire d'analogie.

### 3.2. Par RMN

L'analyse de ces complexes à l'état solide a été complétée par une étude en solution par RMN.

#### 3.2.1. Étude de [CoBipy<sub>2</sub>]<sub>2</sub> Co-Red2 par RMN

La RMN <sup>1</sup>H paramagnétique de **Co-Red2** dans le thf-d<sub>8</sub> à 20 °C est présentée Figure 42.

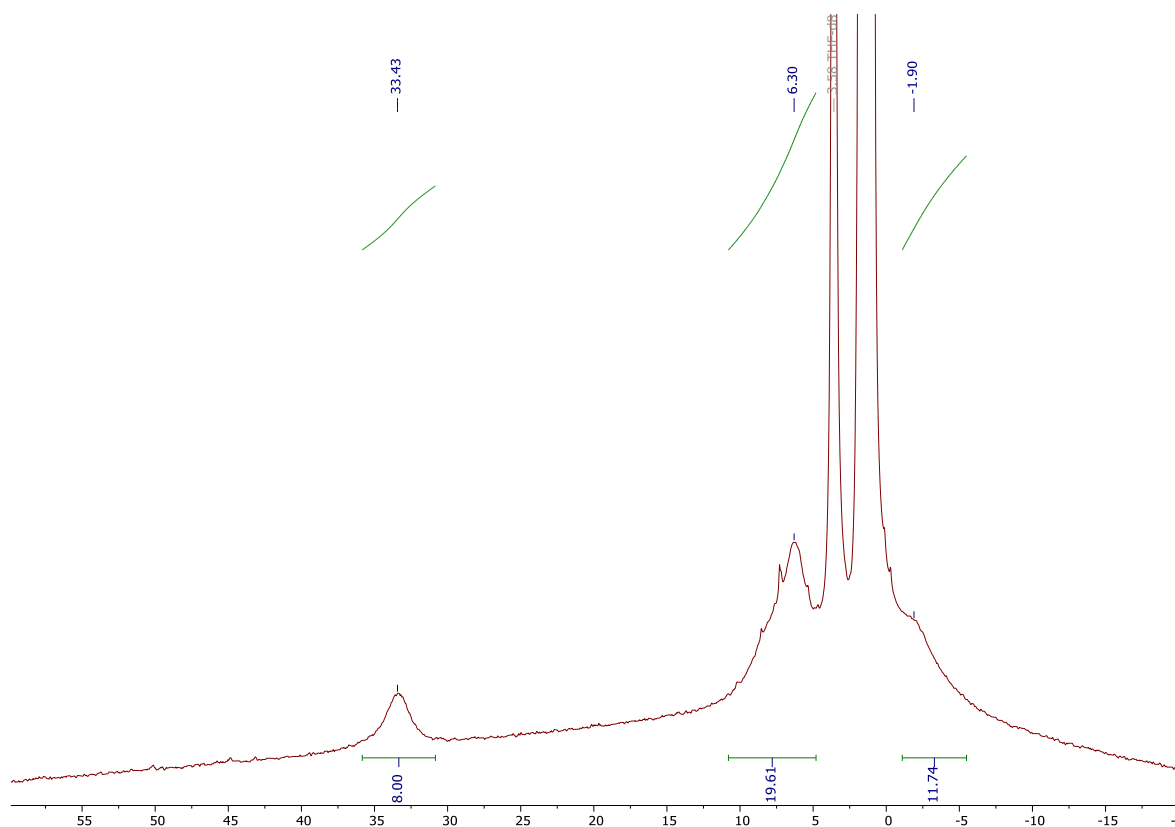


Figure 42 RMN <sup>1</sup>H paramagnétique de Co-Red2 dans le thf-d<sub>8</sub> à 20 °C

On observe 3 signaux larges paramagnétiques pour les 32 protons des ligand 2,2'-bipyridine : un signal à 33,43 ppm intégrant pour 8 protons, un deuxième signal à 6,30 ppm et un dernier signal à -1,90 ppm, tous deux chevauchant les signaux du thf-d8, et intégrant pour 16 protons et 8 protons respectivement. Cependant, en raison de la nature paramagnétique de **Co-Red2**, l'attribution formelle des protons aux signaux qui lui correspondent n'est pas triviale ne peut pas se faire aussi facilement que par analogie avec le spectre RMN  $^1\text{H}$  diamagnétique du ligand 2,2'-bipyridine libre.

Par la suite, nous avons voulu étudier le comportement électronique en solution de **Co-Red2** à l'aide d'une analyse RMN  $^1\text{H}$  en température variable dont les spectres dans le thf-d8 entre -80 et 50 °C par incrément de 10 °C sont présentés Figure 43.

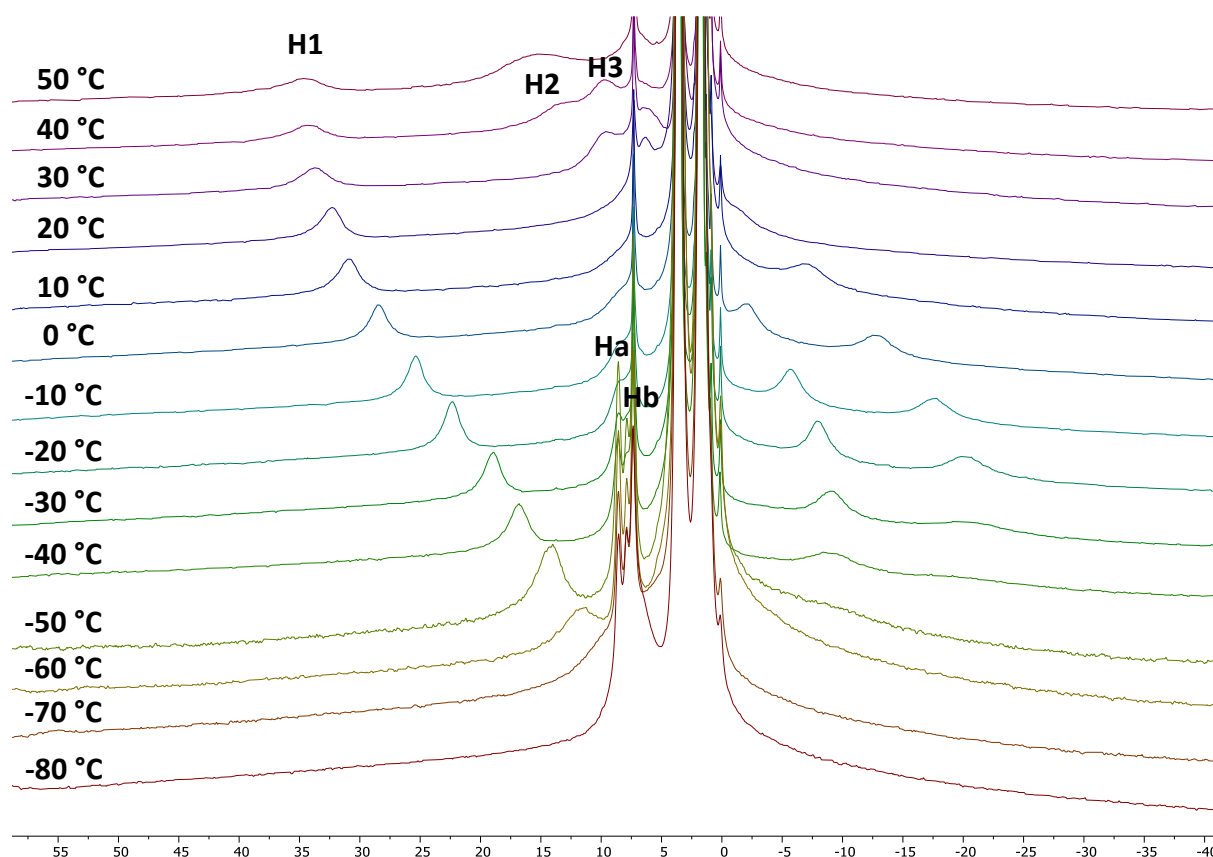


Figure 43 RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique en température variable de Co-Red2 dans le thf-d8 entre -80 et 50 °C par incrément de 10 °C

De ces spectres, nous pouvons faire plusieurs observations :

- (i) de façon générale, plus la température augmente et plus les signaux des protons sont déblindés, comme le suggère la loi de Curie.

- (ii) les différents signaux paramagnétiques ne sont pas être observés à la même température. Alors que le signal de **H1** est présent à -60 °C, celui de **H2** ne semblent visible qu'à -40 °C et celui de **H3** commence à être perceptible à -30 °C et n'est clairement observable qu'à -20 °C.
- (iii) comme il peut être remarqué sur la Figure 44 représentant une expansion de la zone entre -12 et 16 ppm, à faible température, deux signaux **Ha** et **Hb** sont présents entre 8 et 10 ppm et ne sont plus visibles avec la remontée en température, coïncidant avec l'observation des signaux **H3** et **H2** respectivement. Bien que l'attribution de ces protons ne soit pas connue avec certitude, il peut être postulé qu'à plus faible température des changements conformationnels soient à l'origine des différences de résonances observées. L'apparent diamagnétisme des protons **Ha** et **Hb** indiquerait également peut-être un changement de comportement magnétique du complexe **Co-Red2** à plus faible température.

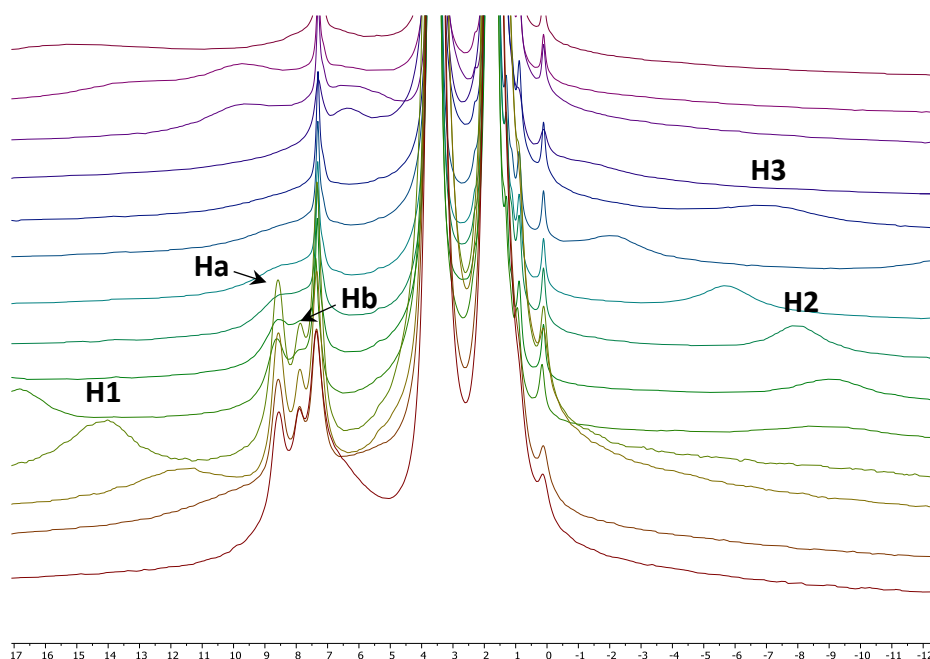


Figure 44 Expansion de la zone comprise entre -12 et 16 ppm – Disparition des signaux de Ha et Hb et apparition des signaux de H1, H2 et H3 à mesure que la température augmente

- (iv) enfin, à 50 °C, les signaux s'élargissent, semblent moins intenses, et il peut surtout être observé la superposition des signaux **H2** et **H3**, confirmée par l'intégration du signal pour 24 protons sur le spectre présenté Figure 45. L'intensité plus faible des signaux est peut-être signe de début de dégradation de **Co-Red2** à cette température.

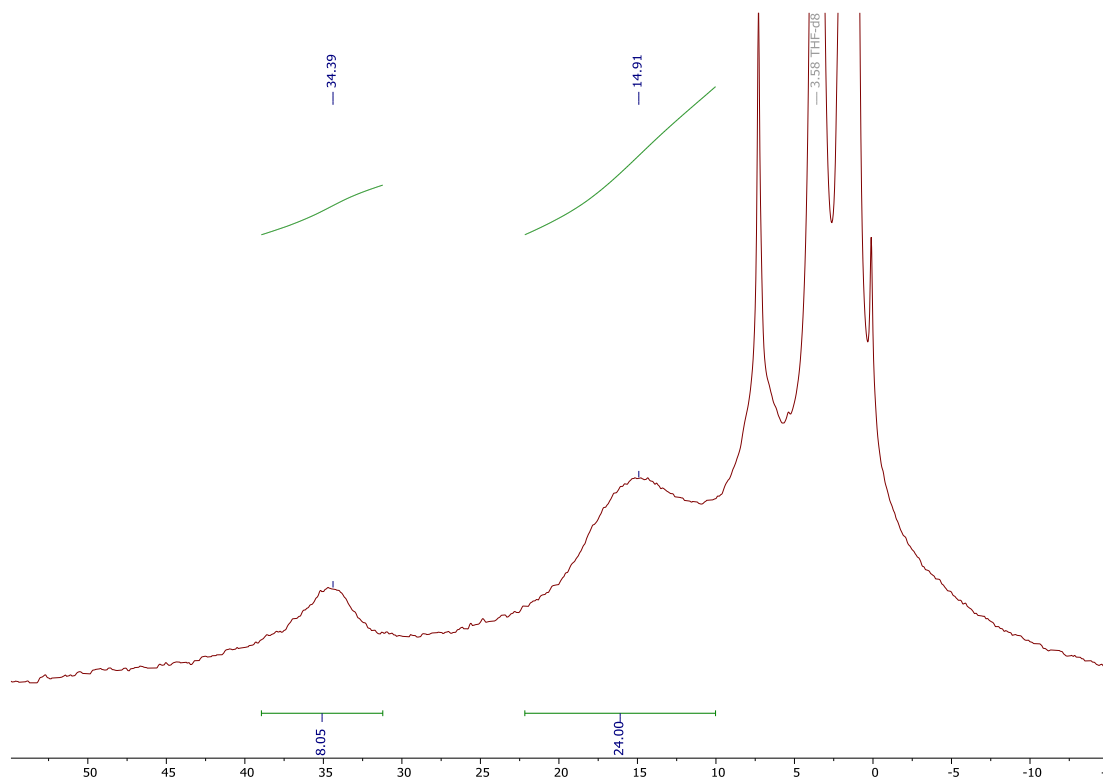


Figure 45 RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique de Co-Red2 dans le thf-d8 à 50 °C

Le tracé de la courbe du déplacement chimique des signaux de **Co-Red2** en fonction de l'inverse de la température est présenté Figure 46.

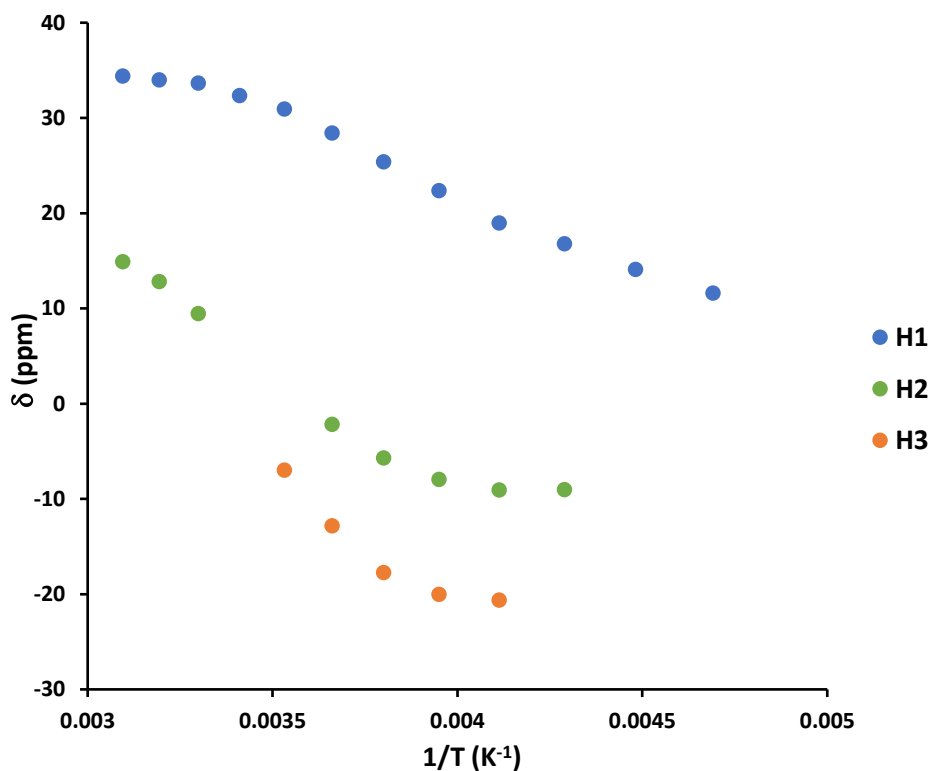


Figure 46 Courbe du déplacement chimique en fonction de  $1/T$  pour chaque proton de Co-Red2

Le report des déplacements chimiques des différents groupes de protons des ligands de **Co-Red2** en fonction de l'inverse de la température met en lumière un comportement magnétique particulier pour de ce complexe. En effet, l'impossibilité de tracer une droite passant par chacun des groupes de points indique que le composé **Co-Red2** ne respecte la loi de Curie. Ceci peut-être indicatif d'un état multi-configurationnel de ce complexe, ce qui ne semblerait pas étonnant du fait de la présence probable de ligands 2,2'-bipyridine réduits, ou de changement d'état de spin du cobalt.

### 3.2.2. Étude de $[\text{CoBipy}_2][\text{K}(\text{thf})_4] \text{Co-Red3}$ par RMN

Le même travail a été effectué avec **Co-Red3**. Tout d'abord, le spectre RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique dans le thf-d8 à 20 °C est donné Figure 47.

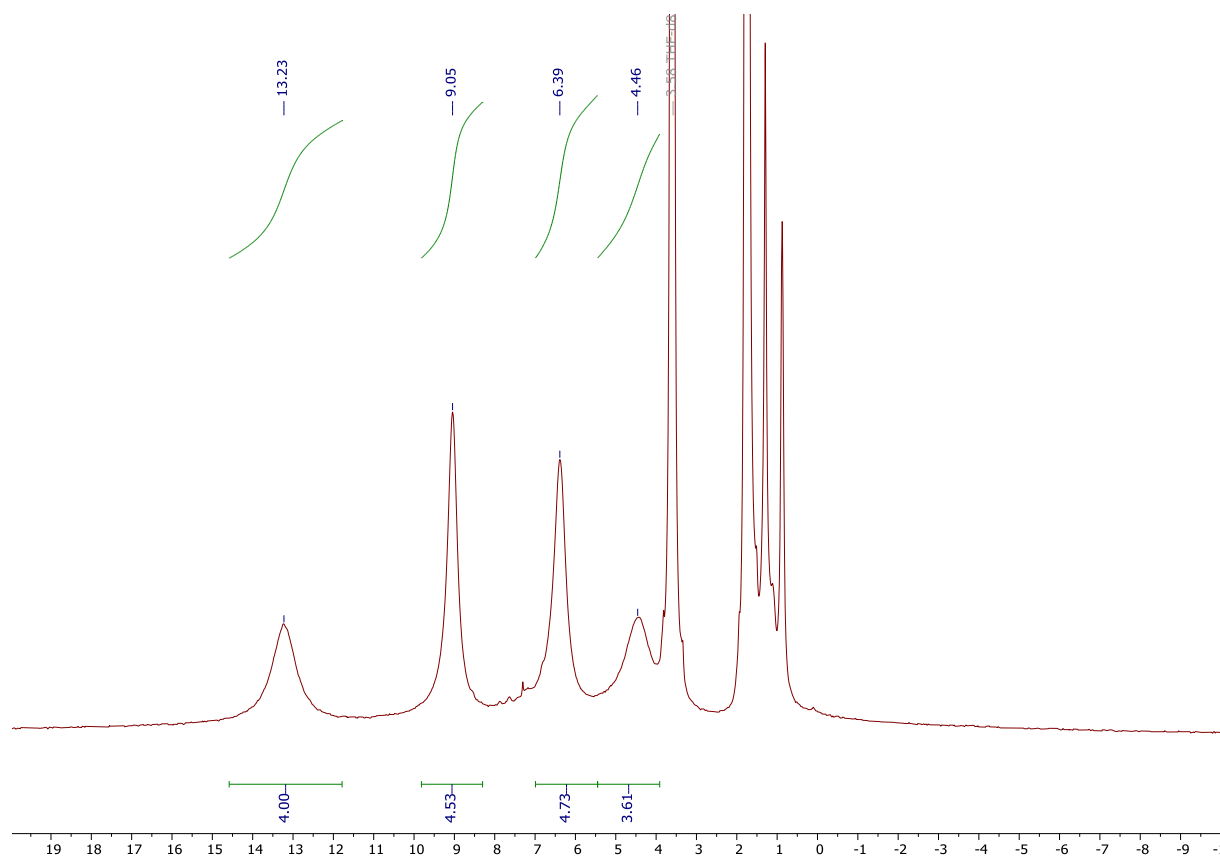


Figure 47 RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique de **Co-Red3** dans le thf-d8 à 20 °C

Sur ce spectre, il peut être remarqué 4 signaux larges paramagnétiques pour 16 protons des ligands 2,2'-bipyridine de **Co-Red3** : un signal à 13,23 ppm, un autre à 9,05 ppm et deux signaux à 6,39 et 4,46 ppm intégrant chacun pour 4 protons. De façon analogue aux spectres paramagnétiques précédents, l'attribution certaine de ces signaux aux protons correspondants est rendue difficile par la nature paramagnétique de **Co-Red3**.

L'analyse RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique en température de **Co-Red3** dans le thf-d8 entre -80 et 50 °C par incrément de 10 °C est présenté Figure 48.

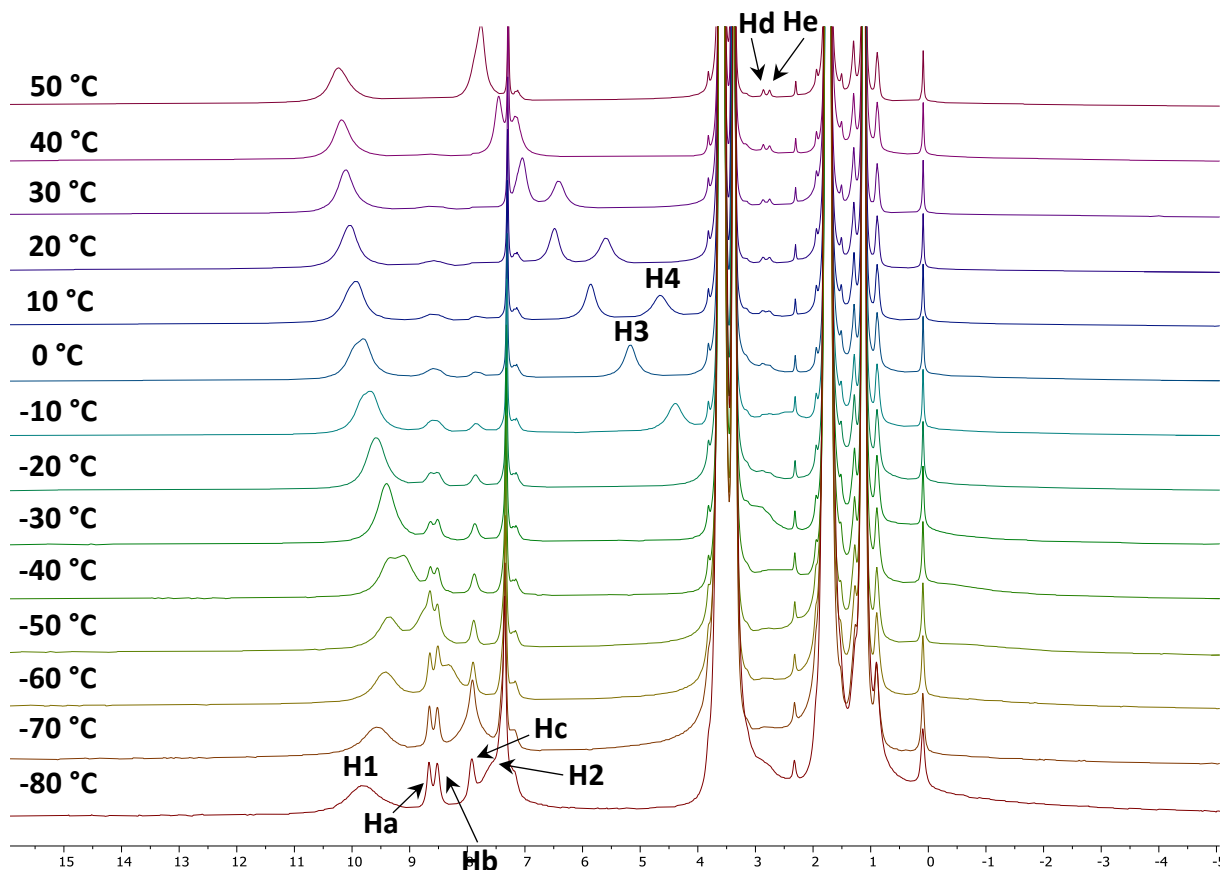


Figure 48 RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique en température variable de **Co-Red3** dans le thf-d8 entre -80 et 50 °C par incrément de 10 °C

Plusieurs remarques peuvent être effectuées à partir de ces spectres :

- (i) de façon générale, les signaux sont de plus en plus déblindés à mesure que la température augmente de -80 à 50 °C, comme le précise la loi de Curie.
- (ii) si l'on se concentre sur les zones entre 7,5 et 9 ppm et 2,5 et 3 ppm, on observe la disparition des signaux **Ha**, **Hb** et **Hc** à mesure que la température augmente, tandis que les signaux **Hd** et **He** sont de plus en plus visibles. Nous ne savons pas encore vraiment si ces deux groupes signaux sont corrélés l'un à l'autre, mais la différence d'intensité de **Ha**, **Hb** et **Hc** par rapport à **Hd** et **He** semble indiquer qu'ils ne le soient pas. Il est à noter que le déplacement de ces signaux n'est pas influencé par le changement de température, ce qui ne semble pas cohérent avec la nature

paramagnétique de **Co-Red3** (loi de Curie) et laisse penser que ces signaux ne correspondent pas aux protons de **Co-Red3**.

- (iii) chacun des protons **H1** à **H4** n'est pas influencé par la température de façon similaire. En effet, on observe que **H2** est déblindé entre -80 et -40 °C alors que **H1** lui est blindé, aboutissant à la superposition de ces deux signaux à -30 °C. Ces signaux superposés sont alors ensuite déblindés de façon identique à mesure que la température augmente. Du fait de la superposition avec le signal du benzène à basse température puis ceux des protons **Ha** à **Hc**, le suivi du déplacement du groupe de protons **H2** est plus compliqué et est précisé Figure 49.

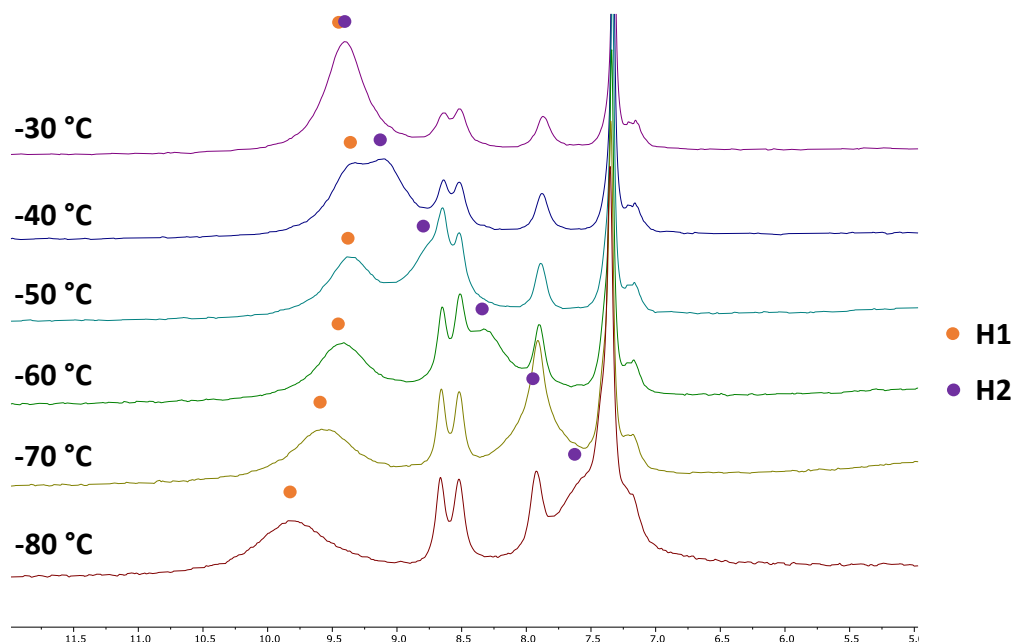


Figure 49 Agrandissement de la zone entre 5 ppm et 12 ppm de façon à mieux observer le déplacement de H2

De la même manière, **H4** est plus déblindé que **H3** lorsque la température augmente, résultant également en une superposition de ces deux signaux à 50 °C, si bien qu'à cette température, seuls deux signaux sont visibles, les superpositions des signaux de **H1** et **H2** à 10,23 ppm et de **H3** et **H4** à 7,77 ppm, intégrant pour 8 protons chacun (Figure 50).

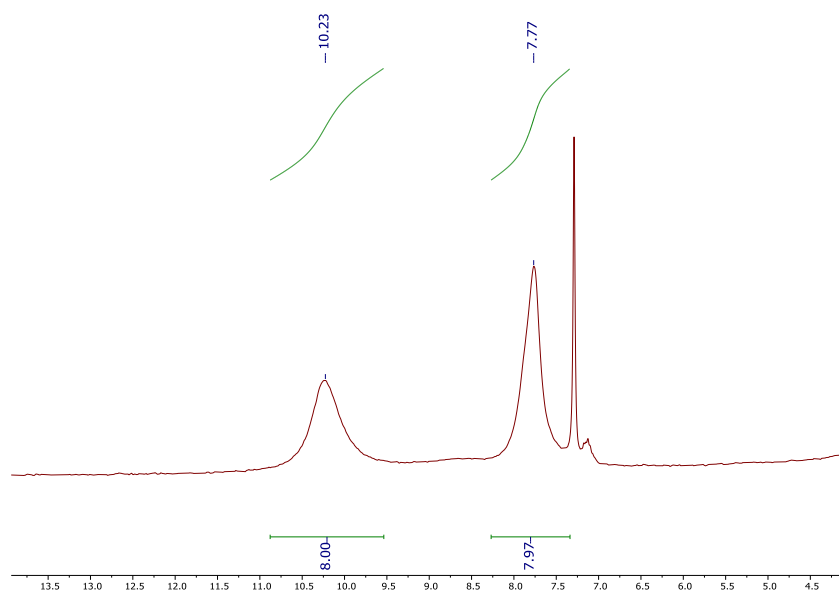


Figure 50 RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique de Co-Red3 dans le thf-d8 à 50 °C

- (iv) Enfin, il est intéressant de remarquer que le spectre enregistré à 20 °C (Figure 51, gauche) et celui à 20 °C après remontée en température (Figure 51, droite) ne sont pas les mêmes. En effet, à la fois les déplacements chimiques sont différents mais de façon encore plus remarquable, les deux signaux de **H1** et **H2** sont superposés à 20 °C lors de la remontée en température, comme l'indique la valeur de l'intégration (droite), alors qu'à 20 °C (Figure 51, gauche), ces deux signaux sont bien distincts. Ceci peut être dû à une différence de conformation de **Co-Red3**, qui ne sera pas la même que celui-ci soit laissé à 20 °C ou qu'il subisse des variations de température (augmentation dans ce cas, mais peut-être aussi diminution).

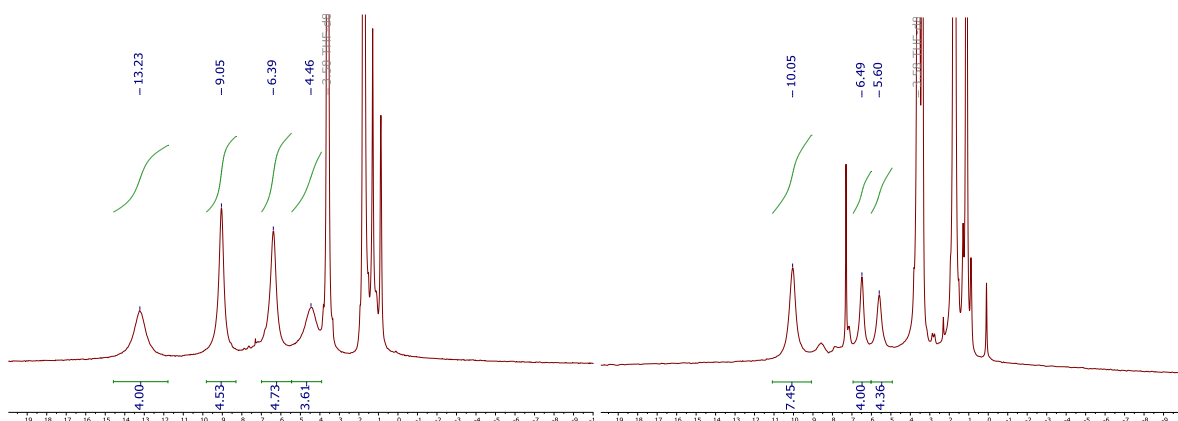


Figure 51 Comparaison des spectres RMN  $^1\text{H}$  paramagnétique de Co-Red3 dans le thf-d8 à 20 °C (gauche) et à 20 °C après remontée en température (droite)

Le report des déplacements chimiques des différents groupes de protons des ligands de **Co-Red3** en fonction de l'inverse de la température est présenté Figure 52.



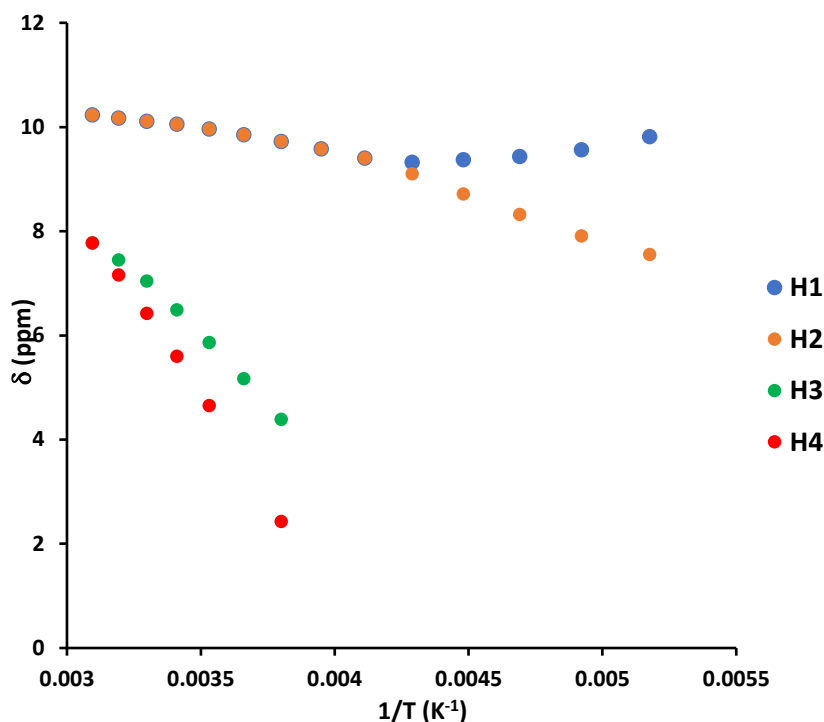


Figure 52 Courbe du déplacement chimique en fonction de  $1/T$  pour chaque proton de Co-Red3

De façon analogue à **Co-Red2**, l'impossibilité que nous rencontrons à tracer une droite entre les points des différents groupes de protons souligne que le comportement électronique de **Co-Red3** ne respecte pas la loi de Curie. Les mêmes conclusions concernant l'état multi-configurationnel de ce complexe ou une possible transition de spin du cobalt lors de la remontée en température peuvent être tirées.

### 3.3. Étude préliminaire de réactivité de Co-Red2 et Co-Red3 avec différents électrophiles

Nous nous sommes enfin intéressés à évaluer la réactivité de ces deux complexes **Co-Red2** et **Co-Red3**, et notamment leur capacité à activer des liaisons fortes, dont les résultats préliminaires sont présentés ci-après.

### 3.4. Réactivité de Co-Red2 et Co-Red3 avec le benzonitrile 29

Dans la continuité du travail présenté dans le Chapitre 4 précédent et considérant la similarité entre l'espèce active postulée alors pour le benzonitrile et les deux complexes **Co-Red2** et **Co-Red3** davantage réduits et ne comportant que deux ligands 2,2'-bipyridine, nous avons voulu vérifier si ces derniers étaient bien capables d'activer des dérivés benzonitriles.

### 3.4.1. Avec le benzonitrile **29** seul

Nous avons donc mis en présence chacun des deux complexes **Co-Red2** et **Co-Red3** à réagir avec respectivement 3,0 équivalents et 2,0 équivalents de benzonitrile **29** dans le THF (0,01 M) à 50 °C pendant 12 h. Les résultats sont présentés sur le Schéma 149.

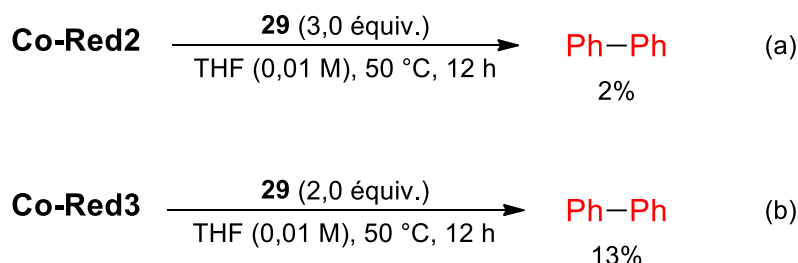


Schéma 149 Réactions dans le THF (0,01 M) à 50 °C pendant 12 h entre le benzonitrile (2,0 équiv.) et (a) Co-Red2, (b) Co-Red3

Il peut être remarqué que les deux complexes permettent bien la formation de biphenyle avec des rendements de 2% dans le cas de **Co-Red2** et de 13% pour **Co-Red3**. Puisque le benzonitrile a été introduit en excès, nous avons déterminé la quantité de benzonitrile ayant été consommé par rapport au complexe, comme représenté Schéma 150.

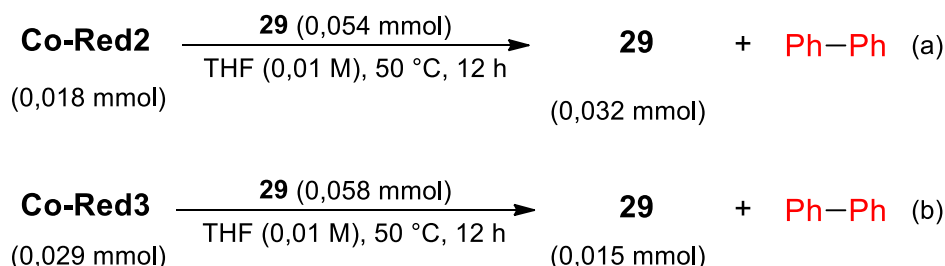


Schéma 150 Quantité de benzonitrile ayant été consommé (en mmol) par (a) Co-Red2, (b) Co-Red3

Dans le cas de **Co-Red2**, il reste en fin de réaction 0,032 mmol de benzonitrile **29**, signifiant que 0,022 mmol de benzonitrile ont été consommés, pour fournir du biphenyle, comme vu précédemment, laissant suggérer que la grande majorité de **29** a été transformé en benzène, produit d'hydrodécyanation de celui-ci. Ce qu'il est intéressant de remarquer, c'est que davantage de benzonitrile par rapport à la quantité de complexe **Co-Red2** introduit a réagi (0,022 par rapport à 0,018 mmol, *ie* environ 125% de conversion de **29** par rapport à **Co-Red2** et 62% par rapport au monomère CoBipy<sub>2</sub>). La même remarque peut également être faite pour **Co-Red3**. En effet, 0,043 mmol de **29** ont été consommés, de la même façon pour fournir du biphenyle et sûrement du benzène (en quantité majoritaire). De façon analogue à **Co-Red2**, on remarque à nouveau que plus de benzonitrile a réagi par rapport à la quantité de **Co-Red3**

introduite (0,043 par rapport à 0,029 mmol, ie 148% de conversion du benzonitrile par rapport à **Co-Red3**).

Les réactions ont été effectuées sur petites quantités et ajouté à cela les incertitudes de manipulation éventuelles, il serait intéressant de réitérer cette étude de façon à confirmer le résultat. Cependant, il semble tout de même que, d'une certaine manière, il y ait régénération de l'espèce active, expliquant ainsi la consommation de plus de 100% du benzonitrile par rapport aux deux complexes **Co-Red2** et **Co-Red3**. Ceci serait d'ailleurs en adéquation avec un mécanisme par échange de ligand, comme proposé pour la réaction précédente.

### 3.4.2. Avec le benzonitrile **29**, le 4-chlorobenzoate de méthyle **30** et **Co-Red1**

Assurés de la possibilité d'activer le benzonitrile **29** à l'aide de ces deux complexes, nous nous sommes ensuite intéressés à déterminer s'il était possible, à partir de ces deux complexes **Co-Red2** et **Co-Red3** ainsi que de **Co-Red1**, de former du produit d'hétérocouplage **31** à partir de **29** et du 4-chlorobenzoate de méthyle **30**, en quantité stœchiométrique et sans Mn. En effet, puisque **Co-Red1** n'est pas actif avec **29**, cela reviendrait à mimer en stœchiométrique, les deux cycles catalytiques décrits en mécanisme III (Schéma 115), avec **Co-Red1** activant **30** d'une part, et **Co-Red2** ou **Co-Red3** pouvant activer **29**, d'autre part. Les résultats de ces essais sont présentés sur le Schéma 151.

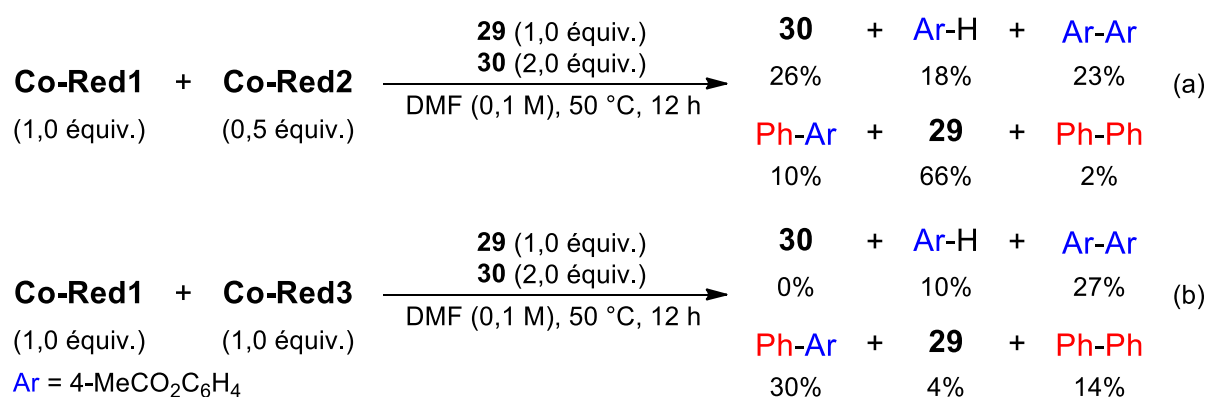


Schéma 151 Réactions dans le DMF (0,1 M) à 50 °C pendant 12 h entre **29** (1,0 équiv.), **30** (2,0 équiv.), **Co-Red1** (1,0 équiv.) et (a) **Co-Red2** (0,5 équiv.), (b) **Co-Red3** (1,0 équiv.)

Ainsi, lorsque l'on fait réagir, en absence de Mn, 1,0 équivalent de **Co-Red1**, 1,0 équivalent de **29**, 2,0 équivalents de **30** dans le DMF à 50 °C pendant 12 h avec 0,5 équivalent de **Co-Red2** (Schéma 151a) ou 1,0 équivalent de **Co-Red3** (Schéma 151b), on obtient bien la formation de produit d'hétérocouplage avec un rendement de 10% et 30% respectivement. Dans les deux

cas, il peut aussi être observé la formation de tous les produits secondaires également présents lors de la réaction dans les conditions optimisées, à savoir les produits d'homocouplage des deux substrats **29** et **30** ainsi que leurs produits de défonctionalisation. Le meilleur rendement et de manière générale, la meilleure réactivité de **Co-Red3** par rapport à **Co-Red2** est probablement dû à la moins bonne stabilité de ce dernier dans le DMF. Il est d'ailleurs possible qu'en solution dans le DMF, **Co-Red2** dismute pour former un complexe de cobalt au degré d'oxydation global -I similaire à **Co-Red3**, et que ce soit celui-ci qui soit actif lors de cette réaction, comme il a été vu en introduction (Schéma 129).<sup>314,316,345</sup>

Si ce résultat est encourageant, il est toutefois nécessaire de l'interpréter avec prudence et il serait judicieux de réaliser quelques réactions de contrôle pour valider le mécanisme postulé dans la partie précédente, parmi lesquelles, d'une part, la réaction stœchiométrique de **30** seul avec **Co-Red2** et **Co-Red3** pour déterminer si ces derniers sont également capables d'activer les dérivés halogénés, ce que nous pensons fort probable. D'autre part, la même réaction décrite précédemment (Schéma 151) sans **Co-Red1** serait très certainement à envisager. Si celle-ci permet également de produire du produit d'hétérocouplage, alors le chemin réactionnel par échange de ligands ne serait pas le seul possible pour la réaction. En effet, il pourrait très bien être imaginé que, dans le cas de **Co-Red3** par exemple, **Co-Red3** s'insère dans la liaison C-CN de **29**, formant ainsi un complexe [Bipy<sub>2</sub>Co(I)(Ph)(CN)], pouvant alors s'insérer, après libération d'un ligand 2,2'-bipyridine, dans la liaison C-Cl de **30**, pour produire [BipyCo(III)(Ph)(CN)(Ar)(Cl)]. Celui-ci, par élimination réductrice fournirait alors le produit d'hétérocouplage **31** (Schéma 152).

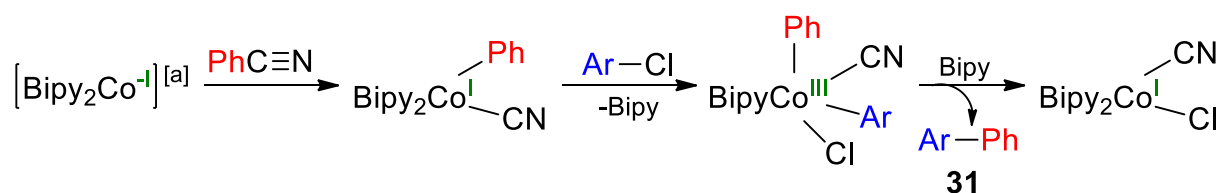


Schéma 152 Chemin réactionnel possible pour la formation du produit d'hétérocouplage

Le même mécanisme avec **Co-Red2** paraît cependant fort peu probable puisque celui-ci ferait intervenir un complexe de cobalt(IV) peu commun. Si, en revanche, aucun produit d'hétérocouplage n'est formé, l'hypothèse d'un mécanisme par échange de ligands deviendrait de plus en plus probable.


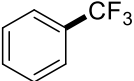
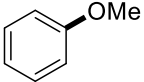
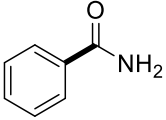
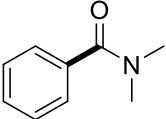
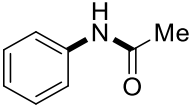
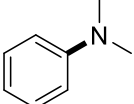
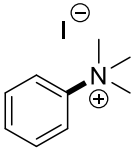
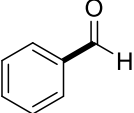
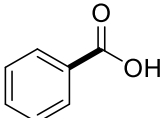
Ayant pu montrer que **Co-Red2** et **Co-Red3** étaient effectivement bien capables de s'insérer dans la liaison C–CN du benzonitrile, nous avons finalement voulu savoir quels types d'électrophiles ces deux complexes étaient capables d'activer.

### 3.5. Réactivité de Co-Red2 et Co-Red3 avec d'autres types d'électrophiles

Nous nous sommes donc intéressés à faire réagir **Co-Red2** et **Co-Red3** dans le THF à température ambiante pendant 12 h avec toute une gamme d'électrophiles plus ou moins facilement activables (2,0 équivalents) dont les résultats sont présentés dans le Tableau 52. La réaction de chacun des deux complexes **Co-Red2** et **Co-Red3** avec le fluorobenzène, l' $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluène ou l'anisole n'a montré aucune réactivité de l'électrophile et aucune formation de biphényle. Dans la continuité de notre travail sur l'activation d'amides (Chapitre 1), nous avons voulu savoir s'il était possible d'activer des amides moins distordus que les glutarimides ou les *N*-Boc amides. De façon assez peu surprenante, le benzamide n'a montré aucun signe d'activation ni par l'un ni par l'autre des complexes. La faible distorsion induite par les deux groupements méthyle du *N,N*-diméthylbenzamide n'a pas suffi à permettre l'activation de ce dernier par **Co-Red2** ou **Co-Red3**. L'acétanilide semble, lui aussi, intouché, que ce soit par insertion dans la liaison C–N de type amide ou amine. L'activation de cette dernière par un métal de transition serait d'ailleurs particulièrement intéressante étant donné l'omniprésence de la fonction amine dans la nature. Cependant, dans notre cas, ni la *N,N*-diméthylaniline ni son analogue, le sel d'iodure de triméthylanilinium plus activé, n'ont semblé montrer de la réactivité avec l'un ou l'autre de ces deux complexes. Pour ce dernier, l'utilisation d'un sel d'iodure insoluble dans le THF est peut-être responsable de cette absence de réactivité. Il pourrait être envisagé de réitérer l'expérience dans un autre solvant plus polaire ou avec un sel plus soluble tel qu'un sel de triflate.

Chapitre 5 : Synthèse, caractérisation et étude préliminaire de réactivité de deux nouveaux complexes de cobalt à bas degré d'oxydation portant des ligands 2,2'-bipyridine

Tableau 52 Réactions entre Co-Red2 ou Co-Red3 et divers électrophiles plus ou moins facilement activables

$\text{Co-Red}_n \xrightarrow[\text{THF (0,01 M), t.a., 12 h}]{\text{électrophile (2,0 équiv.)}} \text{produits}$ n = 2 ou 3		
Électrophile	Co-Red2	Co-Red3
	-	-
	-	-
	-	-
	-	-
	-	-
	-	-
	-	-
	-	-
	+	+
	-	+

En revanche, 88% et 85% du benzaldéhyde introduit au départ a été consommé par **Co-Red2** et **Co-Red3** respectivement. Deux nouveaux pics sont également observés en GC et GC-MS dont un pourrait correspondre aux deux produits de l'équilibre céto-énolique représenté

Figure 53. Ceci montre la possibilité d'activer la liaison C–H de l'aldéhyde à température ambiante par ces deux complexes et la capacité de ceux-ci à pouvoir réaliser la réaction d'homocouplage.

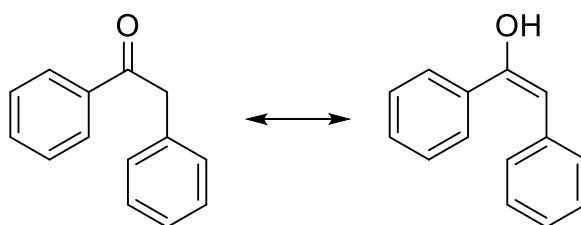


Figure 53 Produits formés par activation du benzaldéhyde par Co-Red2 et Co-Red3

Enfin, si **Co-Red2** ne semble pas pouvoir réagir avec l'acide benzoïque, ce dernier est totalement consommé en présence de **Co-Red3**. Pour le moment, l'observation d'aucun pic en GC ou GC-MS (notamment pas de biphényle) ne nous a cependant pas permis d'obtenir plus de renseignement sur cette réactivité. Le changement de couleur du mélange réactionnel semble indiquer qu'un échange de ligand ait eu lieu et une cristallisation de ce potentiel nouveau complexe est actuellement en cours.

#### 4. Conclusions et perspectives

En conclusion, dans cette partie, nous avons donc mis en place une synthèse simple et robuste de deux nouveaux complexes **Co-Red2** et **Co-Red3** de charge globale nulle et -1 respectivement. Des cristaux ont pu être obtenus et l'étude structurale comparative de ces deux complexes avec des complexes similaires décrits et étudiés dans la littérature a permis de déterminer une tendance pour la structure électronique de ces-derniers. En effet, **Co-Red2** semblerait posséder deux atomes de cobalt de degré d'oxydation +II entourés chacun de deux ligands 2,2'-bipyridine sous forme radicalaire anionique  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Bipy}^{\bullet-})_2]_2$ , tandis que les ligands 2,2'-bipyridine de **Co-Red3** sembleraient être davantage réduits que dans **Co-Red2**, laissant suggérer la délocalisation de trois électrons sur les deux ligands liés à un atome de cobalt également au degré d'oxydation +II  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Bipy}^{\bullet-})(\text{Bipy}^{2-})]\text{K}(\text{thf})_4$ . Enfin, la déviation à la loi de Curie de ces deux complexes laisse suggérer des comportements magnétiques particuliers et sans doute intéressant pour ceux-ci. Par ailleurs, les premiers essais de réactivité ont montré la possibilité pour ces deux complexes d'activer le benzonitrile, ce qui semble être en accord avec le mécanisme proposé en Chapitre 3 (Schéma 115). La possibilité de former du produit d'hétérocouplage **31** en l'absence de Mn à partir de **29** et **30** avec **Co-Red1** d'une part, et **Co-**

**Red2** ou **Co-Red3** d'autre part, est encourageante mais nécessiterait des réactions contrôlées pour valider le mécanisme par échange de ligands présenté précédemment. Enfin, de tous les électrophiles testés en réactivité à température ambiante avec ces deux complexes, seuls le benzaldéhyde et l'acide benzoïque ont semblé montrer un potentiel d'activation. Ceci laisse augurer une sélectivité intéressante de **Co-Red2** et **Co-Red3** pour les dérivés du benzonitrile pour le développement de transformations futures.

Il semble essentiel de préciser que les structures électroniques proposées pour **Co-Red2** et **Co-Red3** ne sont basées que sur une étude structurale comparative, qui donne une tendance mais ne suffit certainement pas pour conclure de façon certaine sur ces structures. De plus, les déviations à la loi de Curie, révèlent un comportement peu classique de la structure électronique de ces deux complexes. Pour une meilleure compréhension et une description moins ambiguë de ces particularités électroniques, une étude approfondie des propriétés magnétiques de ces espèces en spectrométrie SQUID, ainsi qu'une étude de la résonance paramagnétique électronique (RPE) sur une gamme plus large de température pourrait fournir de nombreuses informations sur la structure électronique de ces complexes. En particulier, il semble important de préciser que les deux complexes monomériques  $[\text{CoBipy}_2]^{345}$  et  $[\text{Co}^{\text{Me}_2\text{Bipy}}_2]^{347}$  ont révélé être silencieux en RPE même à 77 K, probablement dû à des processus de relaxation trop rapides. Il serait donc particulièrement intéressant de vérifier si la structure binucléaire de **Co-Red2** permettrait de modifier cette propriété. Il serait également souhaitable de réaliser des calculs DFT pour modéliser la répartition de la densité électronique dans chacun de ces complexes. Ceci serait d'ailleurs tout particulièrement approprié pour déterminer le caractère de l'interaction Co–Co dans **Co-Red2** (liaison simple,<sup>386</sup> diradicalaire<sup>381</sup> ou interaction faible de type électrostatique<sup>384</sup>). Enfin, de par la nature rédox non-innocent des ligands 2,2'-bipyridine, l'hypothèse d'une structure électronique multi-configurationnelle<sup>408</sup> pour chacun de ces deux complexes serait également à envisager et des calculs théoriques par la méthode MCSCF (Multi Configuration Self Consistent Field) seraient pertinents.

Par ailleurs, la synthèse et la caractérisation de ces complexes de cobalt bien définis seraient également une opportunité pour étudier encore plus le mécanisme du couplage

---

<sup>408</sup> Halbach, R. L.; Nocton, G.; Amaro-Estrada, J. I.; Maron, L.; Booth, C. H.; Andersen, R. A. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 12083.



réducteur développé précédemment. En effet, l'utilisation de ces précurseurs de complexes de cobalt basse valence pourrait permettre la préparation d'intermédiaires organocobalt aryliques stables par insertion dans la liaison C–CN d'un dérivé benzonitrile. En particulier, plusieurs groupes ont déjà mentionné l'effet stabilisateur de la présence d'un groupement fluoré en  $\alpha$  de la fonction à activer.<sup>234,263</sup> L'un des premiers essais envisagés serait donc la formation des organocobalts [Bipy<sub>2</sub>Co(II)(Ar)(CN)] ou [Bipy<sub>2</sub>Co(I)(Ar)(CN)], où Ar = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> à partir de **Co-Red2** et **Co-Red3** et le 2-fluorobenzonitrile. La formation de produit d'hétérocouplage lors de la réaction stœchiométrique entre ce type d'organocobalt, **Co-Red1** et un dérivé halogéné sans Mn pourrait fortement appuyer le mécanisme par échange de ligand proposé précédemment (Schéma 153).

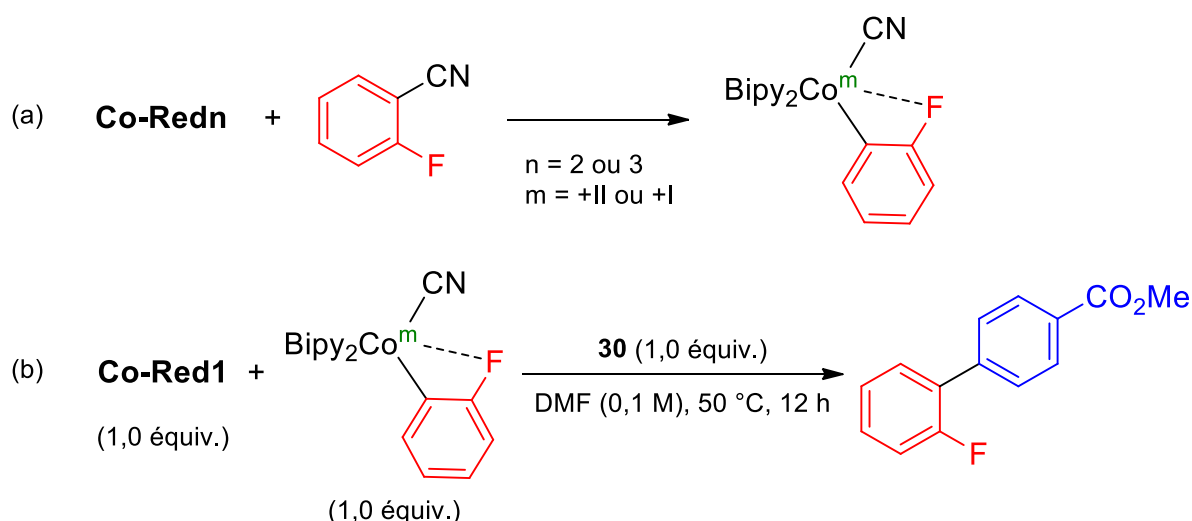


Schéma 153 (a) Formation d'organocobalts par réaction stœchiométrique entre Co-Red2 ou Co-Red3 et le 2-fluorobenzonitrile ; (b) Réaction stœchiométrique envisagée pour vérifier le mécanisme par échange de ligands

De plus, l'activation avérée de la fonction nitrile par ces complexes de cobalt bien définis ouvre la porte au développement d'une multitude de réactions rédox-neutres induites ou catalysées par ceux-ci. On peut imaginer par exemple, la dérivation de la fonction nitrile en groupement méthyle à l'aide de triméthylaluminium ou tout autre espèce organométallique méthylique. De façon plus intéressante, la transformation du motif nitrile en fluor en une étape, dans des conditions douces, par insertion dans la liaison C–CN puis transmétallation avec un réactif source de fluor électrophile ou nucléophile,<sup>409</sup> à base d'azote, de soufre ou autres, pourrait être une méthode pertinente pour la synthèse rapide de molécules fluorées,

<sup>409</sup> Revues sélectionnées : (a) Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765; (b) Campbell, M. G.; Ritter, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612.

souvent biologiquement actives, sans passer par l'utilisation d'un substrat halogéné. Une transformation similaire en motif trifluorométhyle<sup>410</sup> serait également envisageable avec le réactif de Togni ou d'Umemoto par exemple.<sup>411</sup> Par ailleurs, d'autres essais de réactivité (à plus haute température, d'autres types d'électrophiles, C-H activation...) pourraient dévoiler le potentiel synthétique de ces deux complexes (Schéma 154).

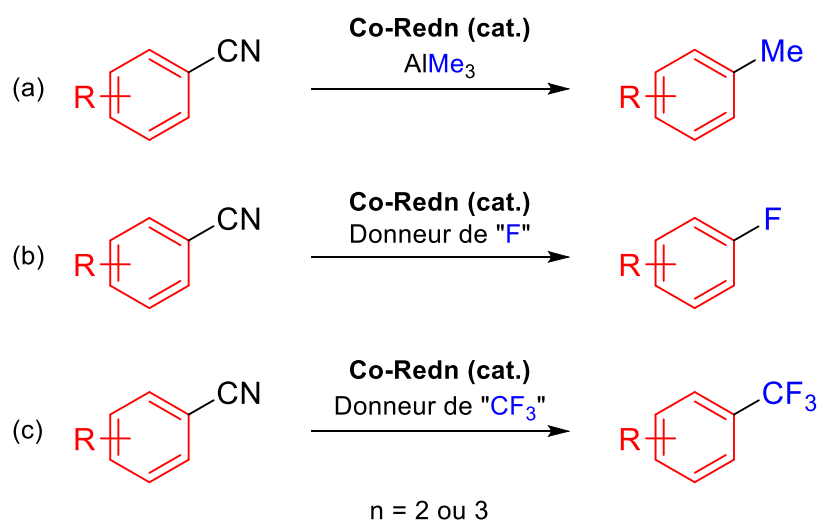


Schéma 154 Réactions rédox-neutres envisagées (a) Méthylation ; (b) Fluoration ; (c) Trifluorométhylation

Enfin, il serait intéressant d'étudier le potentiel de l'interaction Co-Co dans **Co-Red2** en réactivité. On peut penser, en particulier, à une possible synergie entre les deux fragments CoBipy<sub>2</sub> et une coopérativité métal-métal pouvant permettre d'activer de petites molécules telles que H<sub>2</sub>, par exemple, et ainsi envisager le développement de méthode d'hydrogénation de substrats insaturés à partir d'un système catalytique simple.

<sup>410</sup> Revues sélectionnées : (a) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475; (b) Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16806; (c) Zhang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580.

<sup>411</sup> Hu, W.-Q.; Pan, S.; Xu, X.-H.; Vicic, D. A.; Qing, F.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, doi : 10.1002/anie.202004116.



## Conclusion et perspectives

Si le potentiel catalytique du cobalt est déjà bien affirmé en réactions de couplage « classiques » rédox-neutres et réducteurs avec des dérivés halogénés, l'application de ces méthodologies à de nouveaux électrophiles plus inertes et plus abondants possède de nombreux avantages mais n'en est encore qu'à ses débuts. Ces travaux de thèse ont ainsi permis de participer aux efforts de recherche dans ce contexte en mettant au point des méthodologies de couplage à partir d'électrophiles peu communs pour ces types de réaction.

En effet, tout d'abord, la capacité des complexes de cobalt à activer des amides distordus, déjà révélée au laboratoire, a été mise au service du développement de réactions de couplage de type Negishi. Une première méthode, attrayante par sa praticité, permet de coupler des organozinciques aromatiques, préparés à l'aide d'un simple sel de bromure de cobalt, avec des amides de type *N*-acylglutarimides stables très distordus, sans ajout de catalyseur ou de ligand, dans des conditions douces et robustes pour former des diarylcétones. L'adaptation de cette méthodologie à la synthèse de cétones de type aryle/alkyle a été permise par la seule modification du solvant permettant d'exacerber la réactivité de l'halogénure d'alkylzinc, et qui s'avère également prometteuse pour la préparation de cétones aliphatiques.

Par ailleurs, la mise en place d'une méthodologie de couplage réducteur à partir d'un partenaire de type benzonitrile a permis de dévoiler une réactivité catalytique encore inconnue des complexes de cobalt, à savoir la possibilité d'activer des liaisons C–C non contraintes de type  $Csp^2$ –CN.<sup>412</sup> Bien qu'il ne soit pas déterminant pour l'activation de cette dernière, l'utilisation de l'acide de Lewis  $AlMe_3$  s'est, cependant, révélée cruciale pour orienter la difficile sélectivité de ce type de couplage envers le produit de couplage croisé. De cette façon, des rendements satisfaisants en biaryles dissymétriques ont pu être obtenus, toutefois, nécessitant parfois un ajustement des propriétés électroniques de chacun des partenaires de couplage, ou la variation de la nature du partenaire halogéné utilisé, de façon à accorder la réactivité des substrats en faveur de la formation du produit d'hétérocouplage.

---

<sup>412</sup> Papier sous revision en vue d'une publication dans ACS Catalysis.

L'étude du champ d'application de cette méthodologie a également été l'occasion de remarquer une réactivité inattendue à partir d'un substrat benzonitrile particulier, le 4-chlorobenzoate de méthyle. En effet, à partir du même système catalytique, la modification de paramètres clés tels que le solvant ou le nombre d'équivalents de 4-chlorobenzoate de méthyle, a permis de favoriser une nouvelle transformation consistant au transfert de la fonction nitrile de ce dernier à un dérivé bromure d'aryle de façon efficace, révélant ainsi un nouvel agent de cyanation carboné simple et peu toxique. Après quelques essais d'optimisation judicieux supplémentaires pour s'assurer des conditions optimales de ce couplage réducteur, notamment concernant l'agent de cyanation, l'étude du champ d'application de ce transfert à divers substrats sera effectuée, en particulier pour l'étendre à des réactifs plus abondants que des dérivés bromés. Celle-ci sera grandement facilitée par la compréhension de la réactivité des substrats en fonction de la nature de leurs groupements fonctionnels grâce à l'analyse approfondie précédente.

Cette intrigante activation des dérivés benzonitrile à partir du précurseur de cobalt  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  a été l'occasion d'étudier le mécanisme du couplage réducteur pour la formation de dérivés biaryles dissymétriques, et tout particulièrement d'identifier les espèces de cobalt basse valence étant actives envers chacun des partenaires de couplage. Alors qu'un complexe  $\text{Co(I)Bipy}_3$ , entité composant le complexe **Co-Red1** issu de la réduction/redistribution de ligands lors de la réduction de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  par le Mn, réagit avec le dérivé halogéné, l'intervention de celui-ci dans l'activation du benzonitrile est moins directe. En effet, une étape d'initiation, constituée du déplacement d'un ligand 2,2'-bipyridine de  $\text{Co(I)Bipy}_3$  par le benzonitrile suivi d'une étape de réduction mono- ou bi-électronique par le Mn de ce nouveau complexe formé, semble être à l'origine de la formation d'une nouvelle espèce de cobalt réduite permettant d'activer ce substrat. L'implication de ces deux complexes de cobalt de degrés d'oxydation différents a motivé la considération d'un mécanisme par échange de ligands ou transmétallation, différent de celui rapporté généralement par réduction successive. Si davantage d'expériences seraient nécessaires pour confirmer celui-ci, une étude de cette possibilité de mécanisme par calculs DFT a au moins permis de valider sa faisabilité et de discriminer entre les deux alternatives d'étape de transmétallation pouvant être impliquées. En outre, bien que l'implication d'une espèce de cobalt(0) active envers le benzonitrile est thermodynamiquement favorisée, celle d'un complexe de cobalt(-I), toutefois plus exigeante énergétiquement, est aussi envisageable. Finalement, des résultats

préliminaires quant au mode d'activation des liaisons C–Cl et C–CN par le cobalt, ont suggéré la possibilité d'une activation par transfert mono-électronique de ces dernières et le passage potentiel par des espèces radicales aryles, mais nécessiteraient d'être approfondis.

Enfin, la synthèse de deux nouveaux complexes de cobalt basse valence portant des ligands 2,2'-bipyridine a été effectuée. D'une part, un complexe binucléaire de cobalt de charge nulle  $[\text{CoBipy}_2]_2$  (**Co-Red2**) et d'autre part, un complexe mononucléaire  $[\text{Co}(\text{Bipy})_2]\text{K}(\text{thf})_4$  (**Co-Red3**), possédant une espèce de cobalt mono-anionique, ont été révélés. Les caractérisations à l'état solide et en solution de ces deux complexes ont dévoilé des propriétés électroniques particulières, grandement influencées par la présence des ligands 2,2'-bipyridine rédox non-innocents. Si l'étude structurale comparative de **Co-Red2** a laissé suggérer une structure électronique impliquant la réduction mono-électronique de tous les ligands 2,2'-bipyridine de ce complexe  $[\text{Co}^{\text{I}}(\text{Bipy}^{\cdot-})_2]_2$ , celle de **Co-Red3** a permis d'émettre l'hypothèse de la délocalisation partielle de 3 électrons sur les deux ligands 2,2'-bipyridine ainsi réduites  $[\text{Co}^{\text{I}}(\text{Bipy}^{\cdot-})(\text{Bipy}^{2-})]\text{K}(\text{thf})_4$ , supposant donc la présence d'atomes de cobalt au degré d'oxydation +II pour ces deux complexes. De plus, les déviations à la loi de Curie de ces deux espèces laissent espérer des propriétés magnétiques singulières intéressantes. Toutefois, si ces résultats sont relativement indicatifs, ils ne donnent qu'une tendance des propriétés électroniques, et une étude approfondie des propriétés magnétiques de ces espèces en spectrométrie SQUID, ainsi qu'une étude de la résonance paramagnétique électronique RPE sur une gamme plus large de température seraient primordiales pour complètement les caractériser. Pour **Co-Red2** en particulier, l'analyse computationnelle de la répartition de la densité électronique renseignerait probablement sur la nature covalente, di-radicalaire ou électrostatique de l'interaction entre les deux atomes de cobalt. Par ailleurs, encouragée par la proximité structurale de ces complexes avec l'espèce de cobalt réduite active envers le benzonitrile supposée au chapitre précédent, l'étude stœchiométrique de réactivité a en effet dévoilé l'activation effective de ce substrat par ces deux complexes ainsi que la formation de produit d'hétérocouplage en présence du partenaire halogéné et de **Co-Red1**. Enfin, des résultats préliminaires avec d'autres types d'électrophiles semblent indiquer un potentiel réactionnel sélectif intéressant envers les dérivés benzonitrile et benzaldéhyde mais nécessitent d'être approfondis.

La recherche de nouveaux types d'électrophiles toujours plus accessibles pouvant être activés sélectivement par des métaux de transition, est très attrayante. En plus de leur grande accessibilité, ces fonctions, généralement relativement inertes, présentent l'avantage de pouvoir être installées tôt en synthèse et d'être résistantes à de nombreuses conditions réactionnelles avant de se révéler réactives pour des dérivations tardives de molécules, laissant ainsi envisager une grande simplification et une diversification intéressantes des synthèses existantes. Cependant, la relative robustesse de ces liaisons accroît le défi de leur activation par les métaux de transition. Le facile accès à des complexes de métaux à bas degré d'oxydation bien définis ainsi que l'étude de leurs propriétés, de leur mode d'activation et de leur potentiel réactionnel semblent alors primordiaux pour la recherche dans ce domaine. En particulier, l'étude de réactivité des complexes de cobalt à bas degré d'oxydation dévoilés au dernier chapitre mériterait d'être approfondie à partir d'électrophiles tels que des éthers ou des amines particulièrement stables et omniprésents dans la nature. En plus des perspectives présentées en fin de ce chapitre, la découverte de ces nouveaux précurseurs de complexes de cobalt basse valence ouvre donc la porte à la synthèse d'une multitude d'autres complexes par métathèse de ligands de diverse nature, et dont l'étude, d'abord structurale puis en réactivité, s'avère prometteuse pour la compréhension des modes d'activation de ces nouveaux électrophiles et le développement de méthodologies originales.

## ***Partie expérimentale***





## 1. Materials and methods

### 1.1. Materials

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out either using vacuum line, Schlenk and cannula techniques or in an MBraun inert atmosphere (nitrogen) dry box unless otherwise noted. All glassware was stored 24 h in a pre-heated oven prior to use. All salts or metal salts were dried prior to use and  $\text{CoBr}_2$  salt was stored in a pre-heated oven.  $\text{BPh}_3$  was purchased from Sigma-Aldrich and sublimed before used.  $\text{AlMe}_3$  was used as a 2 M solution in toluene, purchased from Sigma-Aldrich in a 100 mL Sure/Seal™ packaging.  $\text{AlMe}_2\text{Cl}$  and  $\text{AlEt}_3$  were used as a 1 M solution in hexanes, purchased from Sigma-Aldrich in a 100 mL Sure/Seal™ packaging. *N,N*-dimethylformamide (DMF) was deoxygenated and stored on activated 4 Å molecular sieves two days prior to use. THF was dried with a M-Braun MB-SPS 800 solvent purification system.  $\text{CDCl}_3$  was stored on activated 4 Å molecular sieves two days prior use.  $\text{CD}_3\text{CN}$  was dried over calcium hydride, deoxygenated and transferred to a flask under reduced pressure. THF-d8 was dried over sodium/benzophenone, deoxygenated and transferred to a flask under reduced pressure.

### 1.2. Methods

#### 1.2.1. Column Chromatography

Column chromatography was performed on Biotage IsoleraPrime with Biotage SNAP cartridge KP-Sil 25g as silica gel column.

#### 1.2.2. Crystal structure analysis

Single crystals were mounted on a Kapton loop using a Paratone N oil on Nonius diffractometer. An APEX II CCD BRUKER detector and a graphite Mo-K $\alpha$  monochromator were used for the data acquisition. All measurements were done at 150 K and a refinement method was used for solving the structure. The structure resolution was accomplished using the SHELXT-2014<sup>413</sup> program and the refinement was done with the SHELXL-2014<sup>414</sup> program. The structure solution and the refinement were achieved with the PLATON and Olex2 softwares.<sup>415</sup> Finally, pictures of the compound structure were obtained using the MERCURY software.

---

<sup>413</sup> Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Cryst. Phys., Diffr., Theor. Gen. Crystallogr.* **2015**, *71*, 3.

<sup>414</sup> Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2015**, *71*, 3.

<sup>415</sup> (a) Spek, A. L. J. *Appl. Chem.* **2003**, *36*, 7-13; (b) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. J. *Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339.

During the refinement steps, all atoms - except hydrogens - were refined anisotropically. The position of the hydrogens was determined using residual electronic densities, which are calculated by a Fourier difference. Finally, in order to obtain a complete refinement, a weighting step followed by multiples loops of refinement was done. CIF files were deposited on the CCDC database with numbers 2021485 and 2021486.

### 1.2.3. Density Functional Theory (DFT) calculations

All structures were optimized using the Gaussian 09 software package<sup>416</sup> at the M06L<sup>417</sup> level of density functional theory (DFT). The 6-31G(d,p) basis set was used for all elements. Thermal corrections to the Gibbs free energy were obtained at the same level of theory at 323.15 K. This level was also chosen to obtain the solvation energy in DMF using the PCM model. The value presented herein are Gibbs free energies ( $\Delta G_{323}$ , kcal/mol). Benzonitrile and methyl 4-chlorobenzoate were used as model substrates. Three possible mechanisms were analyzed (Schéma 172, Schéma 173 and Schéma 174). High and low spin of the cobalt complexes have been systematically investigated, only the best options are displayed. The very large free energy values correspond to the heterogeneous reduction of cobalt species by Mn, which liberates about 250 kcal/mol per electron reduction. Large reduction values have been reported in several studies.<sup>418</sup>

### 1.2.4. Electrochemistry

The working electrode was a 3-mm diameter glassy carbon (GC) electrode disk (Tokai) carefully polished and ultrasonically rinsed in absolute ethanol before use. The electrode was then ultrasonically rinsed in absolute ethanol and dried over a stream of compressed air before use. The counter electrode was a platinum wire (Goodfellow) and the reference electrode an aqueous calomel electrode (Radiometer Analytical). All experiments were carried out under saturated argon solutions obtained after 15 minutes of gas bubbling. Cyclic

---

<sup>416</sup> Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A. Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; and Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

<sup>417</sup> Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101.

<sup>418</sup> See inter alia : Zhu, B.; Yan, L.-K.; Yao, L.-S.; Ren, H.; Li, R.-H.; Guan, W.; Su, Z.-M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7959.

voltammograms were obtained with a Metrohm AUTOLAB instrument with positive feedback compensation of the ohmic drop in all cases. Experiments were made in DMF purchased from ACROS Organics, 99.8%, Extra Dry, AcroSeal and used without purification and using a 100 mM solution of tetrabutylammonium tetrafluoroborate in DMF as supporting electrolyte.

#### 1.2.5. Gas chromatography (GC)

GC was performed on a Bruker Scion 436-GC equipped with a split-mode, capillary injection system and flame ionization detectors using a SGE apolar IDBP5 (15m x 0.25mm (0.25 $\mu$ m)) column.

#### 1.2.6. High-Resolution Mass Spectrometry (HR-MS)

HR-MS analyses were carried out with a quadrupol time-of-flight mass spectrometer (Q-TOF premier) equipped with a Z-spray electrospray source (Waters, Saint-Quentin-en-Yvelines, France). Solutions were infused into the ESI source with a syringe pump at an infusion rate of 10  $\mu$ L.min<sup>-1</sup>. Ion source parameters were adjusted as followed: the cone voltage (Vcone) at 25 V, the capillary voltage was set to 3.0 kV. Typical values for the other source parameters were 4 V for the extraction cone and 2.1 V for the ion guide. Source and desolvation temperatures were set to 80 °C and 250 °C, respectively. Nitrogen was used as both nebulizing and desolvation gas. Argon was used as the collision gas at a flow of 0.26 mL.min<sup>-1</sup>, corresponding to a pressure of 4.10<sup>-3</sup> mbar. The accurate mass and the elemental composition for all ions were obtained using the instrument MassLynx software.

#### 1.2.7. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy

NMR spectra were recorded on a Bruker AC-300 SY spectrometer operating at 300.0 MHz for <sup>1</sup>H and 75.0 MHz for <sup>13</sup>C or on a Bruker Avance DPX 400 instrument operating at 400 MHz <sup>1</sup>H and 100 MHz for <sup>13</sup>C. The following abbreviations were used to describe peak patterns when appropriate: vbr = very broad, br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet and m = multiplet. Chemical shifts (H, C) are quoted in parts per million (ppm) and are referenced to the residual solvent peak (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$ H= 7.26 and  $\delta$ C= 77.2).

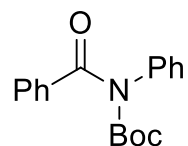
## 2. Chapitre 2 : Activation de la liaison amide pour des couplages de type Negishi catalysés au cobalt

### 2.1. Couplage de type Negishi entre un amide aromatique et un arylzincique

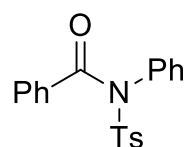
#### 2.1.1. General procedure for the synthesis of *N*-acylimide (1, 11 and 12)

A 20-mL reaction tube was charged with the corresponding imide (glutarimide, 250 mg; succinimide, 218 mg; saccharine, 403 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (24.5 mg, 0.2 mmol, 0.1 equiv.), Et<sub>3</sub>N (0.5 mL, 3.6 mmol, 1.8 equiv.) and DCM (2 mL) and sealed. A solution of the corresponding acid chloride (2.0 mmol) in DCM (2 mL) was then added dropwise at room temperature and the resulting mixture was stirred overnight. The reaction was diluted with DCM and washed three times with an aqueous solution of HCl (2 M) and brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated at 40 °C under vacuum. The crude product was purified by recrystallization in toluene (typically 1 mL). NMR data of **1**, **11** and **12** match the reported ones.<sup>224</sup>

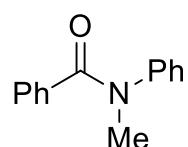
#### 2.1.2. General procedure for the synthesis of phenyl *N*-phenyl, *R* amides (*R* = Boc (13), Ts (14), Me (15))



**tert-butyl benzoyl(phenyl)carbamate (13)**: The same procedure (2.1.1) was used with aniline (205 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.) instead of the imide. The crude product was used in the subsequent step without further purification. To a flask containing the crude material from the previous step was added DMAP (24.5 mg, 0.2 mmol, 0.1 equiv) followed by acetonitrile (10 mL, 0.2 M). Boc<sub>2</sub>O (568 mg, 2.6 mmol, 1.3 equiv) was added in one portion and the reaction vessel was flushed with N<sub>2</sub>, then the reaction mixture was allowed to stir at 23 °C for 16 h. The reaction was quenched by addition of 10 mL saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, transferred to a separatory funnel with EtOAc (30 mL) and H<sub>2</sub>O (30 mL), and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude residue was purified by flash chromatography (eluent: petroleum ether / EtOAc, 9/1) to yield the amide as a white solid. NMR data match the reported ones.<sup>224</sup>



***N*-phenyl-*N*-tosyl benzamide (14):** The same procedure (2.1.1) was used with aniline (205 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.) instead of the imide. To a mixture of NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.3 mmol) in dry THF (2 ml) was added a solution of crude *N*-phenylbenzamide (2 mmol) in THF (1 ml) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. To this mixture was added a solution of TsCl (1.3 mmol) in dry THF (2 ml) *via* a syringe. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h and quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to give crude product, which was purified by column chromatography on silica gel to afford the pure product. NMR data match the reported ones.<sup>224</sup>



***N*-phenyl-*N*-methyl benzamide (15):** The same procedure (2.1.1) was used with *N*-Me aniline (236 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.) instead of the imide. The mixture was then diluted with EtOAc and 1.0 M HCl. The organic layer was washed with brine, over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude oil was purified by flash chromatography (eluent: petroleum ether / EtOAc, 5/1) to yield the amide as a white solid. NMR data match the reported ones.<sup>224</sup>

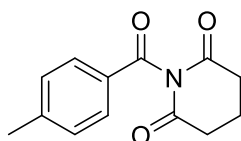
### 2.1.3. Procedure for the synthesis of *p*-tolylzinc bromide for control reaction

**By transmetalation with the corresponding Grignard reagent:**<sup>29a</sup> In an oven-dried 100-mL Schlenk, Mg turnings (2.43 mg, 100 mmol, 2.0 equiv.), and LiCl (2.12 mg, 50 mmol, 1.0 equiv.) were weighed. The Schlenk was sealed, evacuated and backfilled with N<sub>2</sub> (3 times) and let stir (activation of Mg). THF (10 mL) was added at r.t. and stirred for 5 minutes. Dibromoethane (470 mg, 1.0 mmol, 0.05 equiv.) was added at once to activate the Mg. The mixture was then cooled to 0 °C and *p*-tolylbromide (8.55 g, 50 mmol, 1.0 equiv.) in solution in THF (40 mL) was added dropwise. The mixture was removed from the ice bath and allowed to stir for 1 h at rt. After complete conversion the remaining Mg was allowed to settle down and the resulting

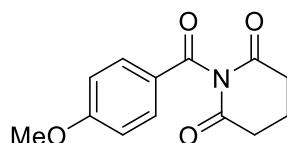
Grignard solution was separated and canulated to a new dried and argon flushed flask and then titrated by iodination.<sup>419</sup> In a flame-dried tube of 20-mL containing anhydrous ZnCl<sub>2</sub> (682 mg, 5 mmol, 1.0 equiv. vs Grignard) previously flame-dried in THF (5 mL), 5 mL of the Grignard (C = 1 M) was added dropwise and stir at room temperature until completion of the reaction. The resulted zinc compound was then titrated by iodination.<sup>419</sup>

**By transmetalation with the corresponding lithium reagent:** An oven-dried 20-mL reaction tube was charged with *p*-tolylbromide (1.71 mg, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) and dry THF (4.7 mL). The tube was cooled to -78 °C and *n*-butyllithium (1.6 M in hexanes) (6.3 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise *via* syringe. The solution was stirred at -78 °C for 3 h and then titrated by iodination.<sup>419</sup> In a flame-dried tube of 20-mL containing anhydrous ZnCl<sub>2</sub> (682 mg, 5 mmol, 1.0 equiv. vs lithium reagent) previously flame-dried was added THF (5 mL), and 5 mL of the lithium reagent (C = 1 M) was then added dropwise and stir at room temperature until completion of the reaction. The resulted zinc compound was then titrated by iodination.<sup>419</sup>

#### 2.1.4. Characterisation data of substrates

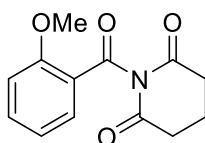


**1-(4-methylbenzoyl)piperidine-2,6-dione:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 170.5, 146.2, 130.1, 129.7, 129.0, 32.1, 21.7, 17.2.

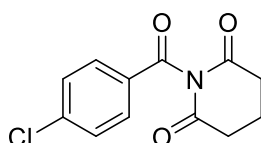


**1-(4-methoxybenzoyl)piperidine-2,6-dione:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.08 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 169.5, 165.0, 132.6, 124.3, 114.4, 55.6, 32.2, 17.3.

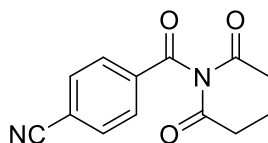
<sup>419</sup> Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2006**, 890.



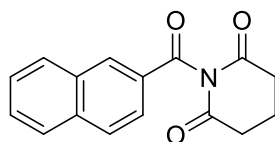
**1-(2-methoxybenzoyl)piperidine-2,6-dione:**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.58–7.47 (m, 1H), 7.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 2.03 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 168.6, 159.3, 136.4, 133.5, 121.2, 120.7, 112.3, 56.2, 32.3, 17.3.



**1-(4-chlorobenzoyl)piperidine-2,6-dione:**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 2.73 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.09 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 170.0, 141.5, 131.3, 130.1, 129.4, 32.2, 17.3.



**1-(4-cyanobenzoyl)piperidine-2,6-dione:**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J_{\text{AB}} = 8.2$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J_{\text{AB}} = 8.2$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J = 6.4$  Hz, 4H), 2.13 (p,  $J = 6.4$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1, 170.1, 135.1, 132.9, 130.3, 117.8, 117.5, 32.3, 17.3.



**1-(2-naphthoyl)piperidine-2,6-dione:**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.95–7.82 (m, 4H), 7.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.78 (t,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 2.13 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1, 171.0, 136.3, 132.6, 132.3, 129.7, 129.4, 129.1, 129.0, 127.8, 127.1, 124.6, 32.3, 17.4.

#### 2.1.5. General procedure for the organozinc formation and Negishi-type coupling of amides

A 20-mL reaction tube was charged with  $\text{CoBr}_2$  (109 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv.) and zinc powder (981 mg, 20.0 mmol, 4.0 equiv.) and sealed. MeCN (5 mL) was then added, followed by allyl chloride (163  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol, 0.4 equiv.) and TFA (50  $\mu\text{L}$ ). After 15 min at room

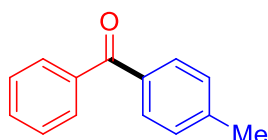


temperature, the bromoarene (5.0 mmol) was added in one portion and the reaction was stirred at room temperature until complete conversion of the bromoarene (typically 1 hour). 1 mL of the resulting slurry was taken via a syringe equipped with a filter. The clear orange solution was then added into a 20-mL reaction tube containing the amide derivative (0.5 mmol) and the resulting solution was stirred overnight at room temperature. A precipitate appeared during the reaction. The resulting mixture was taken and injected directly on a silica gel column chromatography for purification (eluent: petroleum ether / ethyl acetate).

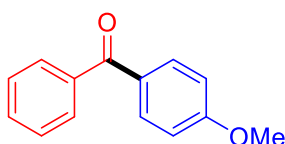
#### 2.1.6. One-pot procedure

A 20-mL reaction tube was charged with  $\text{CoBr}_2$  (55 mg, 0.25 mmol, 0.1 equiv.) and zinc powder (490 mg, 10.0 mmol, 4.0 equiv.) and sealed. MeCN (2.5 mL) was then added, followed by allyl chloride (82  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 0.4 equiv.) and TFA (25  $\mu\text{L}$ ). After 15 min at room temperature, the 4-bromotoluene (315  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol, 1.0 equiv.) was added in one portion and the reaction was stirred at room temperature for 1 h. 1-(benzoyl)piperidine-2,6-dione (434.4 mg, 2.0 mmol, 0.8 equiv.) was then added to the resulting solution, which was then stirred overnight at room temperature. The resulting slurry was filtered through a pad of celite and rinsed with DCM. The latter was removed at 40 °C under vacuum and the resulting solution was taken and injected directly on a silica gel column chromatography for purification (eluent: petroleum ether / EtOAc, 1/0 to 8/2) affording 360 mg of 4-methylbenzophenone.

#### 2.1.7. Characterisation data of products

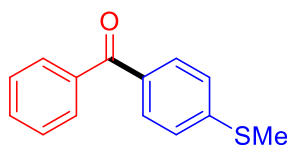


**4-methylbenzophenone (3) [134-84-9]:** eluant (petroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 92 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 – 7.62 (m, 4H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.8, 142.7, 137.5, 134.4, 131.7, 129.8, 129.5, 128.6, 127.8, 21.2.

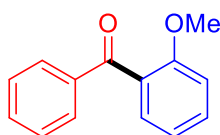


**4-methoxybenzophenone (4) [611-94-9]:** eluant (petroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 96 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 1H),

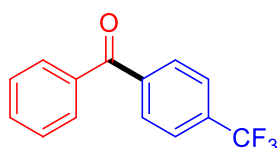
7.51 – 7.41 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.5, 163.1, 138.2, 132.5, 131.8, 130.1, 129.7, 128.1, 113.5, 55.4.



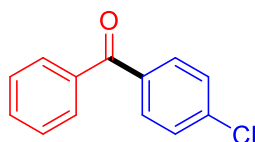
**4-methylthiobenzophenone (5) [23405-48-3]:** eluant (petroleum ether/EtOAc, 1/0 to 7/3), 78 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 – 7.70 (m, 4H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.8, 145.2, 137.8, 133.6, 132.2, 130.6, 129.8, 128.2, 124.8, 14.8.



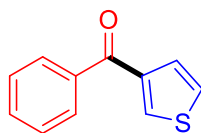
**2-methoxybenzophenone (6) [2553-04-0]:** eluant (petroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 71 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 4H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 3.72 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.4, 157.3, 137.7, 132.9, 131.8, 129.8, 129.5, 128.2, 120.4, 111.4, 99.9, 55.5.



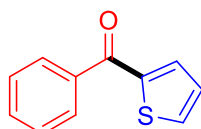
**4-trifluoromethylbenzophenone (7) [728-86-9]:** eluant (petroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 54 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 3H), 7.68 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.6, 140.7, 136.7, 133.7 ( $J = 32$  Hz), 133.1, 130.1 ( $J = 4$  Hz), 128.5, 125.4 ( $J = 8$  Hz), 123.7 ( $J = 271$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.0.



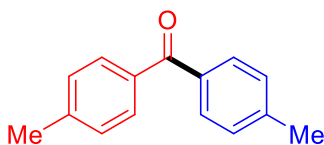
**4-chlorobenzophenone (8) [134-85-0]:** eluant (petroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 38 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 – 7.68 (m, 4H), 7.66 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.4, 138.8, 137.2, 135.8, 132.6, 131.4, 129.9, 128.6, 128.4.



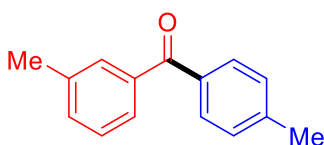
**3-benzoylthiophene (9) [6453-99-2]:** éluant (pétroleum ether/EtOAc, 1/0 to 7/3), 55 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.0, 141.3, 138.6, 134.0, 132.3, 129.4, 128.6, 128.4, 126.2.



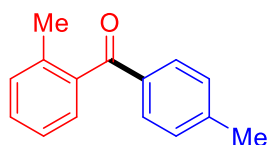
**2-benzoylthiophene (10) [135-00-2]:** éluant (pétroleum ether/EtOAc, 1/0 to 7/3), 61 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.2, 143.5, 138.0, 134.8, 134.2, 132.2, 129.1, 128.4, 127.9.



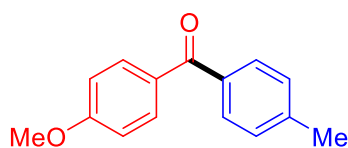
**4,4'-dimethylbenzophenone (16) [611-97-2]:** éluant (pétroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 90 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J$ = 8.0 Hz, 4H), 7.26 (d,  $J$ = 8.0 Hz, 4H), 2.42 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.1, 142.8, 135.1, 130.0, 128.8, 21.5.



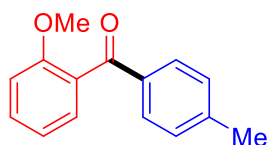
**3,4'-dimethylbenzophenone (17) [13152-94-8]:** éluant (pétroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 94 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.6, 143.0, 137.9, 137.8, 134.9, 132.8, 130.2, 130.2, 128.8, 127.9, 127.1, 21.5, 21.3.



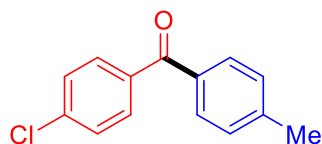
**2,4'-dimethylbenzophenone (18) [1140-16-5]:** éluant (pétroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 99 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.3, 144.0, 138.9, 136.4, 135.0, 130.8, 130.2, 129.9, 129.1, 128.2, 125.1, 21.6, 19.8.



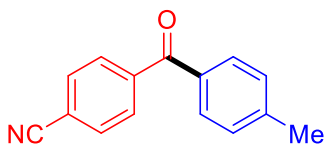
**4-methoxy-4'-methylbenzophenone (19) [23886-71-7]:** éluant (pétroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 105 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.2, 162.9, 142.5, 135.3, 132.3, 130.3, 129.9, 128.8, 113.4, 55.3, 21.5.



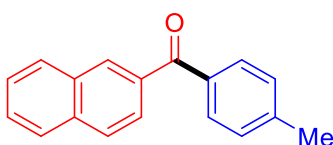
**2-methoxy-4'-methylbenzophenone (20) [28137-36-2]:** éluant (pétroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 109 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.07 – 6.91 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.40 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.2, 157.2, 143.9, 135.2, 131.7, 130.1, 129.4, 129.1, 129.0, 120.4, 111.4, 55.6, 21.7.



**4-chloro-4'-methylbenzophenone (21) [5395-79-9]:** éluant (pétroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 70 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 – 7.66 (m, 4H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.2, 143.5, 138.5, 136.2, 134.5, 131.3, 130.1, 129.1, 128.5, 21.6.



**4-cyano-4'-methylbenzophenone (22) [35776-95-5]:** eluant (petroleum ether/EtOAc, 1/0 to 7/3), 51 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J_{\text{AB}} = 8.3$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J_{\text{AB}} = 8.3$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.7, 144.3, 141.5, 133.5, 132.0, 130.2, 130.0, 129.2, 118.0, 115.3, 21.6.



**$\beta$ -naphthyl-4-methylphenyl-ketone (23) [136935-71-2]:** eluant (petroleum ether/EtOAc, 1/0 to 8/2), 117 mg,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 4H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.5, 143.2, 135.1, 132.2, 131.6, 130.3, 129.3, 129.0, 128.2, 128.6, 127.8, 126.7, 125.8, 21.7.

## 2.2. Couplage de type Negishi entre un amide aromatique et un alkylzincique

### 2.2.1. General procedures for the preparation of pentylzinc bromide

**By transmetalation with the corresponding Grignard reagent:** see 2.1.3 with pentyl bromide.

**By insertion of Zn metal in THF in the presence of LiCl:**<sup>59</sup> A flame-dried 50-mL Schlenk was charged with Zn powder (650 mg, 10.0 mmol, 2.0 equiv.) and anhydrous LiCl (420 mg, 10.0 mmol, 2.0 equiv.). The Schlenk was then heated with a heat gun for 10 min under high vacuum, cooled to room temperature, and then backfilled with  $\text{N}_2$ . Dry THF (5.0 mL) and 1,2-dibromoethane (22  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol, 0.05 equiv.) were added via syringe and the reaction mixture was heated at 60  $^\circ\text{C}$  for 20 min. After cooling to room temperature, freshly distilled TMSCl (6  $\mu\text{L}$ , 0.05 mmol, 0.01 equiv.) followed by a solution of  $\text{I}_2$  (6.4 mg, 0.025 mmol, 0.005 equiv) in THF (25  $\mu\text{L}$ , 1.0 M) were added via syringe and the reaction mixture was heated again at 60  $^\circ\text{C}$  for 20 min. After cooling to room temperature, pentylbromide (755 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise *via* syringe over 1 min. A flame-dried air condenser was attached to the flask under  $\text{N}_2$  and the reaction was heated at 50  $^\circ\text{C}$  for 18 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and allowed to stand for 1 h before the supernatant fluid was transferred to a flame-dried Schlenk *via* syringe and then titrated by iodination.<sup>419</sup>

**By insertion of Zn metal in DMA:**<sup>58</sup> A flame-dried 50-mL Schlenk under N<sub>2</sub> was charged with Zn powder (650 mg, 10.0 mmol, 2.0 equiv.), I<sub>2</sub> (64 mg, 0.25 mmol) and dry DMA (10 mL). The mixture was stirred at room temperature until the red color of I<sub>2</sub> disappeared (ca. 2 minutes). Pentylbromide (755 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and allowed to stand for 1 h before the supernatant fluid was transferred to a flame-dried Schlenk *via* syringe and then titrated by iodination.<sup>419</sup>

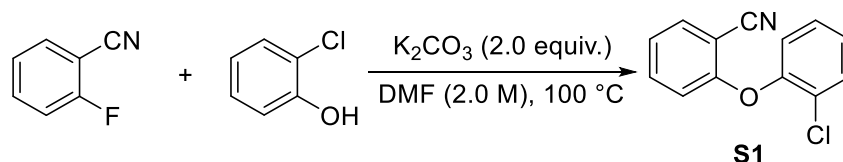
### 2.2.2. General procedure for the Negishi-type coupling of amides

A 20-mL reaction tube was charged with CoBr<sub>2</sub> (11 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv.) and 1-(benzoyl)piperidine-2,6-dione **1** (54.5 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) and sealed. The tube was evacuated and backfilled with N<sub>2</sub> three times before 0,5 mL of dioxane was added. A solution of pentylzinc bromide **24** was then added (2,0 equiv.) and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 12 h.

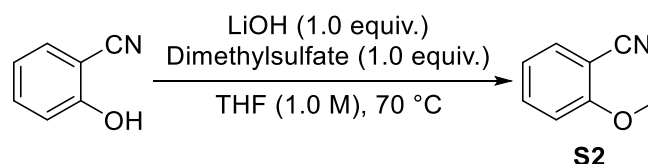
### 3. Activation de liaison $Csp^2$ -CN

#### 3.1. Formation de biaryles dissymétriques par réaction de couplage réducteur à partir de dérivés benzonitriles catalysée au cobalt

##### 3.1.1. Synthetic procedures of substrates

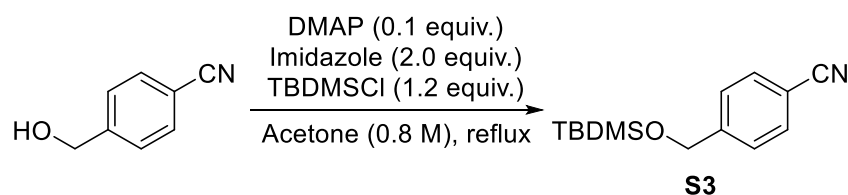


Compound **S1** was prepared based on the literature procedure.<sup>254</sup>  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.07 g, 15 mmol, 1.5 equiv.) was added to a DMF solution (2.0 M) of 2-fluorobenzonitrile (1.82 g, 15 mmol, 1.5 equiv.) and 2-chlorophenol (1.29 g, 10 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred overnight at 100 °C and  $\text{H}_2\text{O}$  was then added. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (petroleum ether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 100/0 to 90/10) affording the desired product **S1** as a white solid (2.14 g, 93% yield). NMR data match the reported ones.<sup>254</sup>

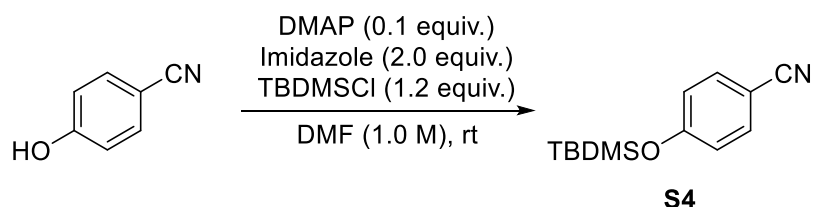


Compound **S2** was prepared based on the literature procedure.<sup>420</sup> In a 20-mL vial, 2-hydroxybenzonitrile (596 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) was treated with  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (120 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (5 mL) at room temperature for 10 min. Dimethylsulfate (630 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) was added and the mixture stirred for 1 h at 70 °C. The solvent was distilled off, the residue treated with 5% aq NaOH (100 mL) and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  to afford the product. NMR data match the reported ones.<sup>420</sup>

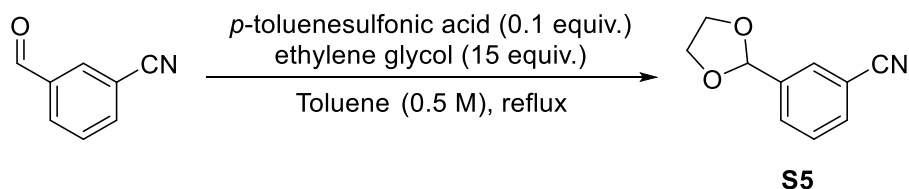
<sup>420</sup> Basak, A.; Nayak, M. K.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4883.



Compound **S3** was prepared based on the modified literature procedure.<sup>421</sup> In a 20 mL vial, to a solution of 4-cyanobenzyl alcohol (666 mg, 5.0 mmol, 1 equiv.) in dry DMF (15 mL) was added imidazole (851 mg, 12.5 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (61 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (904 mg, 6.0 mmol, 1.2 equiv.), and the resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was then treated with a 5 % aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution, extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 90/10) to obtain the title compound (1.21 g, 98% yield). NMR data match the reported ones.<sup>421</sup>



Compound **S4** was prepared based on the modified literature procedure.<sup>421</sup> In a 20 mL vial, to a solution of 4-hydroxybenzyl alcohol (596 mg, 5.0 mmol, 1 equiv.) in dry DMF (15 mL) was added imidazole (851 mg, 12.5 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (61 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (904 mg, 6.0 mmol, 1.2 equiv.), and the resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was then treated with a 5 % aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution, extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 90/10) to obtain the title compound (1.14 g, 98% yield). NMR data match the reported ones.<sup>288</sup>



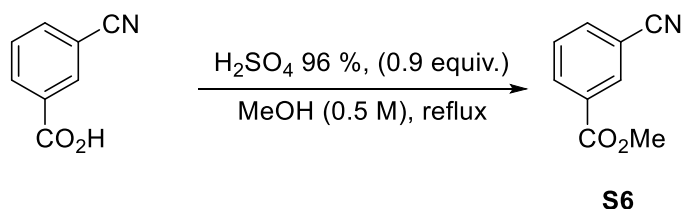
Compound **S5** was prepared based on the literature procedure.<sup>422</sup> To a solution of 3-formyl-benzonitrile (667 mg, 5.0 mmol, 1 equiv.) in dry toluene (10 mL), 4-toluenesulfonic acid

<sup>421</sup> Xia, Q.; Wang, Q.; Yan, C.; Dong, J.; Song, H.; Li, L.; Liu, Y.; Wang, Q.; Liu, X.; Song, H. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10871.

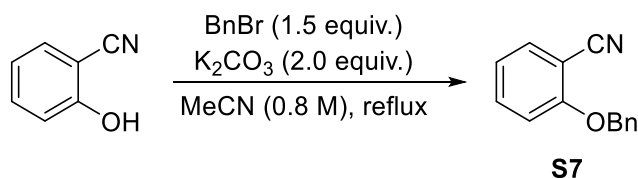
<sup>422</sup> MERCK SERONO S.A. WO2009/43889, 2009, A2.



monohydrate (95 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv.) and ethylene glycol (4.1 mL, 75 mmol, 15 equiv.) were added and the mixture was heated to reflux in a Dean-Stark apparatus overnight. The toluene was concentrated and the reaction mixture purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc, 100/0 to 75/25) to afford the title compound as a colorless liquid (657 mg, 75%). NMR data match the reported ones.<sup>288</sup>



Compound **S6** was prepared based on the literature procedure.<sup>423</sup> A solution of 3-cyanobenzoic acid (736 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) and 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.25 mL, 4.5 mmol, 0.9 equiv.) in dry MeOH (10 mL) was refluxed (70 °C) for 3 h. MeOH was partially evaporated and the residue was poured into water (10 mL) and extracted with EtOAc (4 × 15 mL). The combined organic extracts were washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 × 10 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. Evaporation of the organic solvent gave pure methyl 3-cyanobenzoate as a colorless oil which slowly crystallized in the cold (782 mg, 98% yield). NMR data match the reported ones.<sup>424</sup>



Compound **S7** was prepared based on the literature procedure.<sup>425</sup> In a 20 mL vial, 2-hydroxybenzonitrile (596 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), potassium carbonate (1.38 g, 10 mmol, 2.0 equiv.) and benzyl bromide (0.89 mL, 7.5 mmol, 1.5 equiv.) were solubilized in acetonitrile (6 mL) and the vial was sealed. The mixture was refluxed overnight (90 °C) and cooled to room temperature. Salts were filtered and the filtrate was evaporated. The residue was treated by 1 M HCl and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash chromatography

<sup>423</sup> Pignataro, L.; Carboni, S.; Civera, M.; Colombo, R.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6633.

<sup>424</sup> Martinelli, J. R.; Watson, D. A.; Freckmann, D. M. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7102.

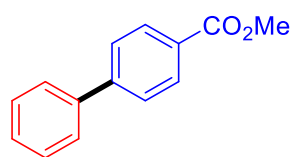
<sup>425</sup> GENFIT US2006/79696, 2006, A1.

(petroleum ether/EtOAc, 100/0 to 80/20) affording the title compound as a white solid (816 mg, 78% yield). NMR data match the reported ones.<sup>426</sup>

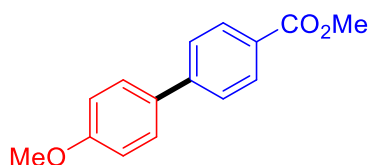
### 3.1.2. General procedure for cross-coupling reaction

In an oven-dried, 20-mL reaction tube, benzonitrile derivative (1.0 mmol, 1.0 equiv.), halogenoaryl derivative (2.0 mmol, 2.0 equiv.), Mn powder (110 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) and CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> (53 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) were added and the tube was evacuated and filled with N<sub>2</sub> three times. A solution of AlMe<sub>3</sub> in toluene (2 M) (0.25 mL, 0.5 mmol, 0.5 equiv.) and DMF (1 mL) were added under N<sub>2</sub> and the mixture was sonicated until a dark grey color appears (activation of Mn powder also possible with few drops of TMSCl) and allowed to stir at 50 °C for 24 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure before being purified by flash chromatography.

### 3.1.3. Characterisation of products

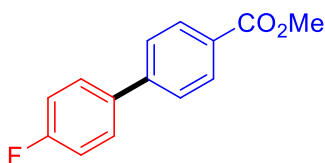


**Methyl 4-phenylbenzoate (31) [720-75-2]:** eluant (petroleum ether/ Et<sub>2</sub>O, 95/5 to 90/10), 168 mg, 79% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.72 – 7.56 (m, 4H), 7.55 – 7.35 (m, 3H), 3.95 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 145.6, 139.9, 130.1, 128.94, 128.90, 128.2, 127.3, 127.0, 52.1.

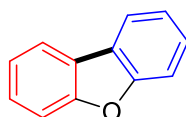


**Methyl 4-(4'-methoxyphenyl)benzoate (36) [729-17-9]:** eluant (petroleum ether/ DCM, 100/0 to 50/50), 133 mg, 55% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 159.9, 145.3, 132.5, 130.2, 128.5, 128.3, 126.6, 114.5, 55.5, 52.2.

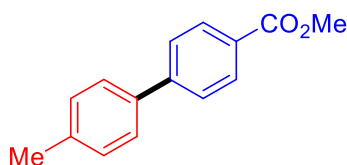
<sup>426</sup> Sapegin, A.; Krasavin, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 5234.



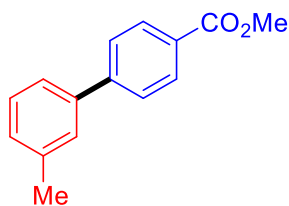
**Methyl 4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (47) [80254-87-1]:** eluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 90/10), 102 mg, 44% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 4H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 3.93 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9, 162.9 (d, *J* = 247.8 Hz), 144.5, 136.1 (d, *J* = 3.4 Hz), 130.1, 128.89 (d, *J* = 8.1 Hz), 128.88, 126.8, 115.8 (d, *J* = 21.5 Hz), 52.1. <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -114.2.



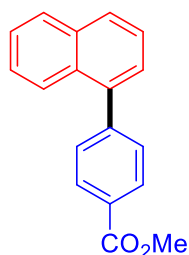
**Dibenzofuran (54) [132-64-9]:** eluant (petroleum ether), 130 mg, 77% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.2, 127.2, 124.3, 122.7, 120.70, 111.7.



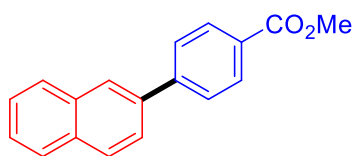
**Methyl 4-(4-tolyl)benzoate (35) [49742-56-5]:** eluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 90/10), 157 mg, 69% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 145.6, 138.1, 137.1, 130.1, 129.7, 128.6, 127.1, 126.8, 52.1, 21.2.



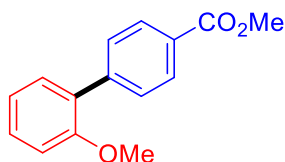
**Methyl 3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (34) [89900-94-7]:** eluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 95/5), 177 mg, 78% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 145.8, 140.0, 138.6, 130.1, 129.0, 128.88, 128.80, 128.0, 127.1, 124.4, 52.1, 21.6.



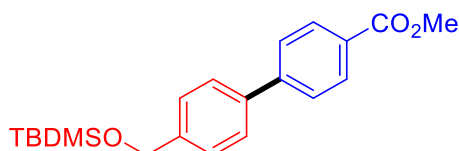
**Methyl 4-(naphthalen-1-yl)benzoate (46) [229467-26-9]:** éluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 95/5), 134 mg, 51% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.97 – 7.86 (m, 3H), 7.64 – 7.39 (m, 6H), 4.01 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 145.6, 139.1, 133.8, 131.3, 130.2, 129.7, 129.1, 128.5, 128.4, 127.0, 126.4, 126.0, 125.6, 125.4, 52.3.



**Methyl 4-(naphthalen-2-yl)benzoate (48) [205823-29-6]:** éluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 95/5), 75 mg, 28% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 3H), 7.72 – 7.83 (m, 3H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 3.97 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 145.5, 137.3, 133.6, 133.0, 130.2, 128.9, 128.7, 128.4, 127.7, 127.3, 126.6, 126.5, 126.4, 125.2, 52.2.

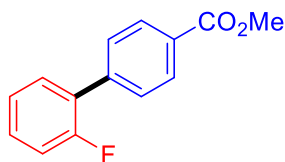


**Methyl 2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (53) [89901-00-8]:** éluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 95/5), 50 mg, 20% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31 – 7.41 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.83 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 156.4, 143.4, 130.8, 129.56, 129.53, 129.4, 129.3, 128.5, 120.9, 111.3, 55.6, 52.1.

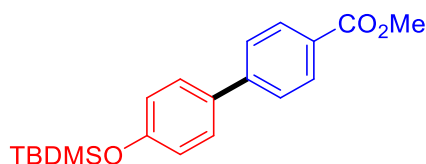


**Methyl 4-(4'-((tert-butyldimethyl)silyloxymethyl)phenyl)benzoate (68):** éluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 95/5), 218 mg, 61% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz,

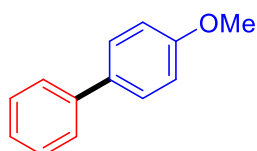
2H), 7.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 145.5, 141.6, 138.6, 130.1, 128.7, 127.1, 126.9, 126.6, 64.7, 52.1, 26.0, 18.5, -5.2. Exact mass: measured: 357.1879; calculated: 357.1880.



**Methyl 2'-fluorobiphenyl-4-carboxylate (45) [80254-85-9]:** eluant (petroleum ether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 100/0 to 95/5), 162 mg, 70% yield,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.63 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 2H), 7.45 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.35 (tdd,  $J = 7.2, 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 2H), 3.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 159.7 (d,  $J = 248.8$  Hz), 140.4 (d,  $J = 1.3$  Hz), 130.7 (d,  $J = 3.1$  Hz), 129.8 (d,  $J = 8.4$  Hz), 129.7, 129.2, 129.0 (d,  $J = 3.2$  Hz), 128.0 (d,  $J = 13.1$  Hz), 124.5 (d,  $J = 3.7$  Hz), 116.3 (d,  $J = 22.6$  Hz), 52.2.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117.5.

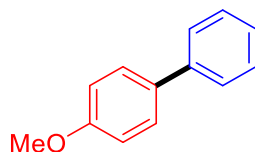


**Methyl 4-(4'-((tert-butyldimethyl)silyloxy)phenyl)benzoate (70):** eluant (petroleum ether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 100/0 to 95/5), 165 mg, 48% yield,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 156.1, 145.3, 133.0, 130.1, 128.3, 128.2, 126.5, 120.6, 52.1, 25.7, 18.3, -4.3. Exact mass: measured: 343.1723; calculated: 343.1724.



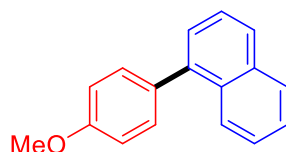
**4-methoxy-1,1'-biphenyl (42, X = Cl) [613-37-6]:** eluant (petroleum ether), 59 mg, 32% yield,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 – 7.52 (m, 4H), 7.43 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.1, 140.8, 133.8, 128.7, 128.2, 126.8, 126.7, 114.2, 55.4.

**(42, X = Br):** purified like **(42, X = Cl)**, 109 mg, 59% yield. NMR data match the reported one **(42, X = Cl)**.

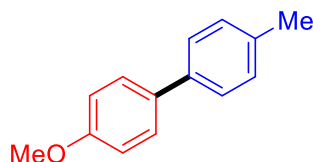


**(41) X = Cl:** purified like **(42)**, 50 mg, 27% yield. NMR data match the reported one **(42)**.

**X = Br:** purified like **(42)**, 94 mg, 51% yield. NMR data match the reported one **(42)**.

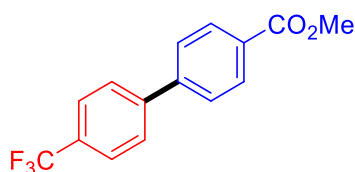


**1-(4-methoxyphenyl)naphthalene (40) [27331-33-5]:** eluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 98/2), 125 mg, 53% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0, 139.93, 133.9, 133.1, 131.9, 131.2, 128.3, 127.4, 127.0, 126.1, 126.0, 125.8, 125.5, 113.7, 55.4.



**4-methoxy-4'-methyl-1,1'-biphenyl (44, X = Cl) [53040-92-9]:** eluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 98/2), 40 mg, 20% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 2.39 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.9, 138.0, 136.4, 133.7, 129.5, 128.0, 126.6, 114.2, 55.4, 21.1.

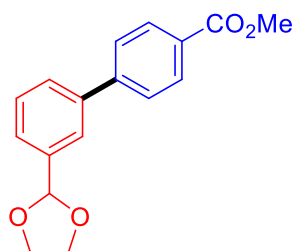
**(44, X = Br):** purified like **(44, X = Cl)**, 83 mg, 42% yield. NMR data match the reported one **(44, X = Cl)**.



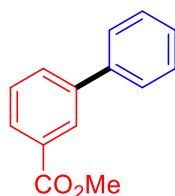
**Methyl 4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (49, X = Cl) [127783-73-7]:** eluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 98/2 to 95/5), 28 mg, 10% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (d, *J*

= 8.3 Hz, 2H), 7.71 (s, 4H), 7.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.95 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 144.0, 143.5, 130.3, 130.1 (q,  $J = 32.6$  Hz), 129.8, 127.6, 127.2, 125.9 (q,  $J = 3.8$  Hz), 124.1 (q,  $J = 272.0$  Hz) 52.2.

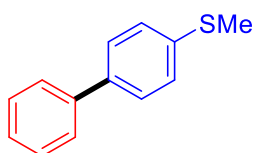
**(49, X = Br):** purified like **(49, X = Cl)**, 149 mg, 53% yield. NMR data match the reported one **(49, X = Cl)**.



**Methyl 4-[3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]benzoate (67):** eluant (petroleum ether/DCM, 50/50 to 100/0), 176 mg, 62% yield,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.69 – 7.54 (m, 6H), 5.88 (s, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 145.2, 140.9, 137.8, 130.1, 129.0, 127.3, 127.11, 127.05, 103.4, 65.4, 52.2. Exact mass: measured: 285.1120; calculated: 285.1121.

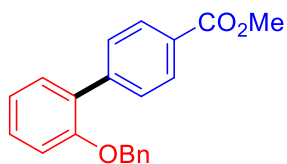


**Methyl 3-phenylbenzoate (50) [16606-00-1]:** eluant (petroleum ether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 100/0 to 95/5), 117 mg, 55% yield,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 7.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 141.5, 140.1, 131.6, 130.7, 128.91, 128.88, 128.4, 128.3, 127.8, 127.2, 52.2.



**4-(Methylthio)biphenyl (43, X = Cl) [19813-76-4]:** eluant (petroleum ether), 10 mg, 5% yield,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 – 7.52 (m, 4H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 2.54 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.5, 138.0, 137.6, 128.8, 127.5, 127.2, 126.91, 126.86, 15.9.

(**43**, X = Br): purified like (**43**, X = Cl), 84 mg, 42% yield. NMR data match the reported one (**43**, X = Cl).



**Methyl 4-(2-phenylmethoxyphenyl)benzoate (69):** eluant (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 95/5 to 90/10), 152 mg, 48% yield, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 7H), 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 155.6, 143.4, 136.9, 130.9, 130.1, 129.7, 129.4, 129.3, 128.53, 128.48, 127.8, 127.0, 121.4, 113.3, 70.4, 52.1. Exact mass: measured: 319.1323; calculated 319.1329.



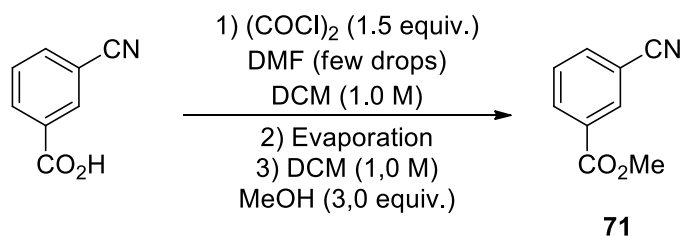
## 3.1.4. X-Ray data

Tableau 53 Crystal data for CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>

Compound	CoBr <sub>2</sub> Bipy <sub>2</sub>
Empirical formula	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub> CoN <sub>4</sub>
Formula weight	531.12
Temperature / K	150(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c
a / Å	8.5670(7)
b / Å	14.5739(10)
c / Å	15.6200(11)
α / °	90
β / °	97.596(2)
γ / °	90
Volume / Å <sup>3</sup>	1933.1(2)
Z	4
ρ <sub>calc</sub> / g.cm <sup>-3</sup>	1.825
μ / mm <sup>-1</sup>	5.034
F(000)	1044.0
Crystal size / mm <sup>3</sup>	0.30 × 0.24 × 0.18
Radiation	MoKα (λ = 0.71069)
2θ range for data collection / °	5.262 to 55.01
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -18 ≤ k ≤ 18, 20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	23711
Independent reflections	4435 [R <sub>int</sub> = 0.0664, R <sub>sigma</sub> = 0.0550]
Data/restraints/parameters	4435/0/244
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.002
Final R indexes [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0369, wR <sub>2</sub> = 0.0693
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.0640, wR <sub>2</sub> = 0.0776
Largest diff. peak/hole / e.Å <sup>-3</sup>	0.65/-0.50
CCDC number	2021485

### 3.2. Cyanation de dérivés bromoaryles par un agent de cyanation dérivé du benzonitrile catalysé au cobalt

#### 3.2.1. Preparation of methyl 3-cyanobenzoate



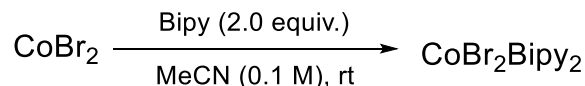
To a solution of 3-cyanobenzoic acid (1.47 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (1.0 M) was added  $(\text{COCl})_2$  (1.27 mL, 15.0 mmol, 1.5 equiv.) and few drops of DMF. The reaction mixture was allowed to stir until full consumption of the starting material and then DCM and excess of  $(\text{COCl})_2$  was removed by evaporation under reduced pressure. Fresh anhydrous DCM (1.0 M) was added and MeOH (3.0 equiv.) was poured into the solution mixture. After evaporation of the solvents under reduced pressure, petroleum ether was added to solubilize **56** and filtered to remove potential 3-cyanobenzoic acid unreacted and the by-product from reaction between  $(\text{COCl})_2$  remaining and MeOH. Evaporation of petroleum ether gave pure methyl 3-cyanobenzoate as a white solid (1.58 g, 98% yield). NMR data match the reported ones.<sup>424</sup>

#### 3.2.2. General procedure for the cyanation reaction

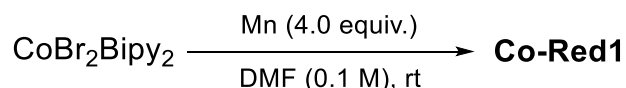
In an oven-dried, 20-mL reaction tube, methyl 3-cyanobenzoate **71** (322 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.), Mn powder (110 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) and  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (53 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) were added and the tube was evacuated and filled with  $\text{N}_2$  three times. Bromobenzene **72** (105  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{AlMe}_3$  (2.0 M in toluene) (0.25 mL, 0.5 mmol, 0.5 equiv.) and DMPU/DMA (1/1) (1.0 M) were added under  $\text{N}_2$ . The reaction tube was put onto an aluminium heating block at 50 °C and 3 drops of  $\text{TMSCl}$  were added in order to activate Mn before allowing the reaction mixture to stir for 24 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc and *n*-pentadecane (100  $\mu\text{L}$ ) was added. A sample of the reaction was taken out, filtered through a pad of silica into a GC-vial and submitted to GC.

#### 4. Étude mécanistique de la formation de biaryle dissymétrique à partir de dérivés benzonitriles par réaction de couplage réducteur catalysée au cobalt

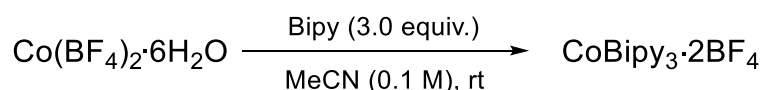
##### 4.1. Preparation of pre-catalysts



**CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>**: To a solution of CoBr<sub>2</sub> (4.38 g, 20 mmol, 1.0 equiv.) in dry MeCN (200 mL) was added Bipyridine (6.25 g, 40 mmol, 2.0 equiv.) and the reaction mixture was vigorously stirred for 1 h (a red precipitate appears). Et<sub>2</sub>O was added and the red precipitate was filtered using a fritted funnel and washed with MeCN (x3) and Et<sub>2</sub>O (x3). Crystals suitable for X-ray diffraction were grown from liquid diffusion of Et<sub>2</sub>O to a saturated solution in methanol (8.5 g, 80% yield).

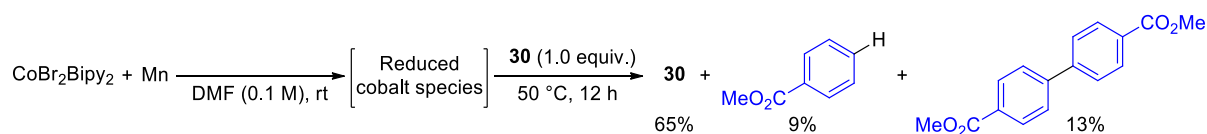


**Co-Red1**: In the glovebox, a solution of CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> (133 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (2.5 mL) was stirred overnight with Mn powder (55 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv.). The dark blue solution obtained was then filtered and crystals suitable for X-ray diffraction (see Section 6.) were grown from liquid diffusion of toluene to this solution in DMF (120 mg, 65 % yield corresponding to nearly quantitative yield considering the stoichiometry of 2,2'-bipyridine ligand). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 121.13 (vbr s, 18H), 83.71 (vbr s, 6H), 54.43 (br s, 18H), 48.51 (br s, 18H), 42.77 (s, 18H), 37.66 (vbr s, 6H), 17.60 (vbr s, 6H), 8.83 (s, 6H).

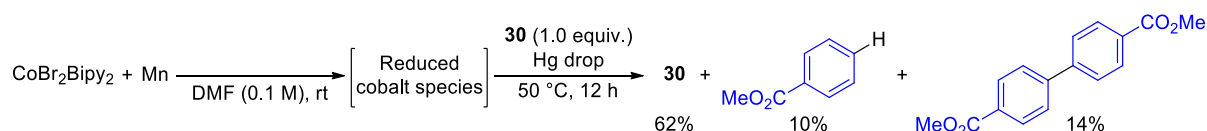


**CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub>**:<sup>309</sup> To a solution of Co(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (341 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry MeCN (10 mL) was added Bipyridine (469 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv.) and the reaction mixture was vigorously stirred overnight at room temperature. Et<sub>2</sub>O was then added and the yellow precipitate was filtered using a fritted funnel and washed Et<sub>2</sub>O (x3).

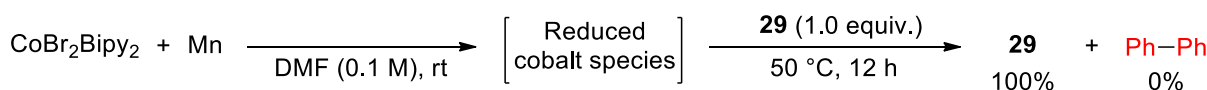
## 4.2. Nature of the catalysis: heterogeneous vs homogeneous catalysis

Schéma 155 Reaction of methyl 4-chlorobenzoate **30** with *in situ* formed reduced cobalt species without Hg(0)

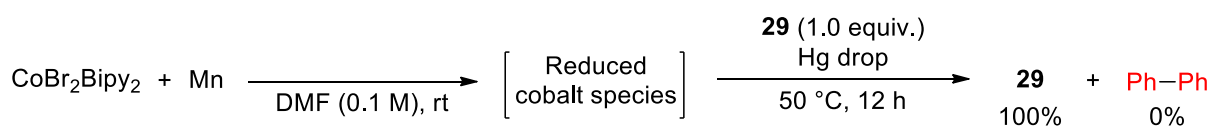
In a glovebox, a solution of  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (26 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.5 mL) was stirred overnight with Mn powder (11 mg, 0.2 mmol, 4.0 equiv.). The dark blue solution of reduced cobalt species obtained was then filtered to remove excess of Mn powder and added to a 2-mL vial containing methyl 4-chlorobenzoate **30** (9.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) and *n*-pentadecane (10  $\mu\text{L}$ ). The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir overnight at 50 °C for 12 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

Schéma 156 Reaction of methyl 4-chlorobenzoate **30** with *in situ* formed reduced cobalt species with Hg(0)

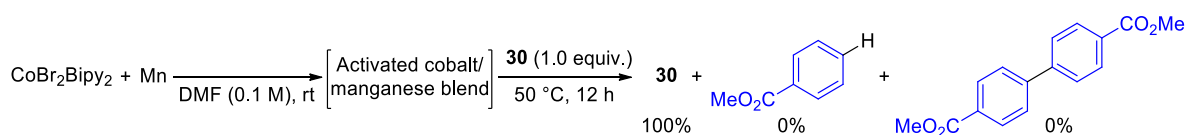
In a glovebox, a solution of  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (26 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.5 mL) was stirred overnight with Mn powder (11 mg, 0.2 mmol, 4.0 equiv.). The dark blue solution of reduced cobalt species obtained was then filtered to remove excess of Mn powder and added to a 2-mL vial containing methyl 4-chlorobenzoate **30** (9.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), a drop of Hg and *n*-pentadecane (10  $\mu\text{L}$ ). The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir overnight at 50 °C for 12 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

Schéma 157 Reaction of benzonitrile **29** with *in situ* formed reduced cobalt species without Hg(0)

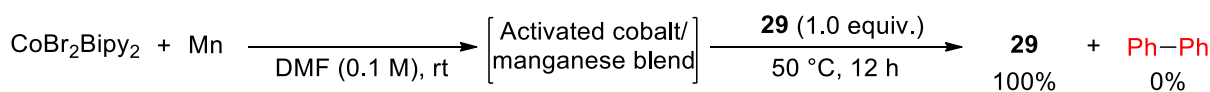
In a glovebox, a solution of  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (26 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.5 mL) was stirred overnight with Mn powder (11 mg, 0.2 mmol, 4.0 equiv.). The dark blue solution of reduced cobalt species obtained was then filtered to remove excess of Mn powder and added to a 2-mL vial containing benzonitrile **29** (5.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) and *n*-pentadecane (10  $\mu\text{L}$ ). The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir overnight at 50 °C for 12 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

Schéma 158 Reaction of benzonitrile **29** with *in situ* formed reduced cobalt species with Hg(0)

In a glovebox, a solution of  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (26 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.5 mL) was stirred overnight with Mn powder (11 mg, 0.2 mmol, 4.0 equiv.). The dark blue solution of reduced cobalt species obtained was then filtered to remove excess of Mn powder and added to a 2-mL vial containing benzonitrile **29** (5.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), a drop of Hg and *n*-pentadecane (10  $\mu\text{L}$ ). The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir overnight at 50  $^\circ\text{C}$  for 12 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

Schéma 159 Reaction of methyl 4-chlorobenzoate **30** with activated Mn powder

In a glovebox, a solution of  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (26 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.5 mL) was stirred overnight with Mn powder (11 mg, 0.2 mmol, 4.0 equiv.). The dark blue solution of reduced cobalt species was decanted then removed and the remaining activated Mn powder was rinsed several times with DMF. Then methyl 4-chlorobenzoate **30** (9.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10  $\mu\text{L}$ ) were added. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir overnight at 50  $^\circ\text{C}$  for 12 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

Schéma 160 Reaction of benzonitrile **29** with activated Mn powder

In a glovebox, a solution of  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (26 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.5 mL) was stirred overnight with Mn powder (11 mg, 0.2 mmol, 4.0 equiv.). The dark blue solution of reduced cobalt species was decanted then removed and the remaining activated Mn powder was rinsed several times with DMF. Then benzonitrile **29** (5.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10  $\mu\text{L}$ ) were added. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir overnight at 50  $^\circ\text{C}$  for 12 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

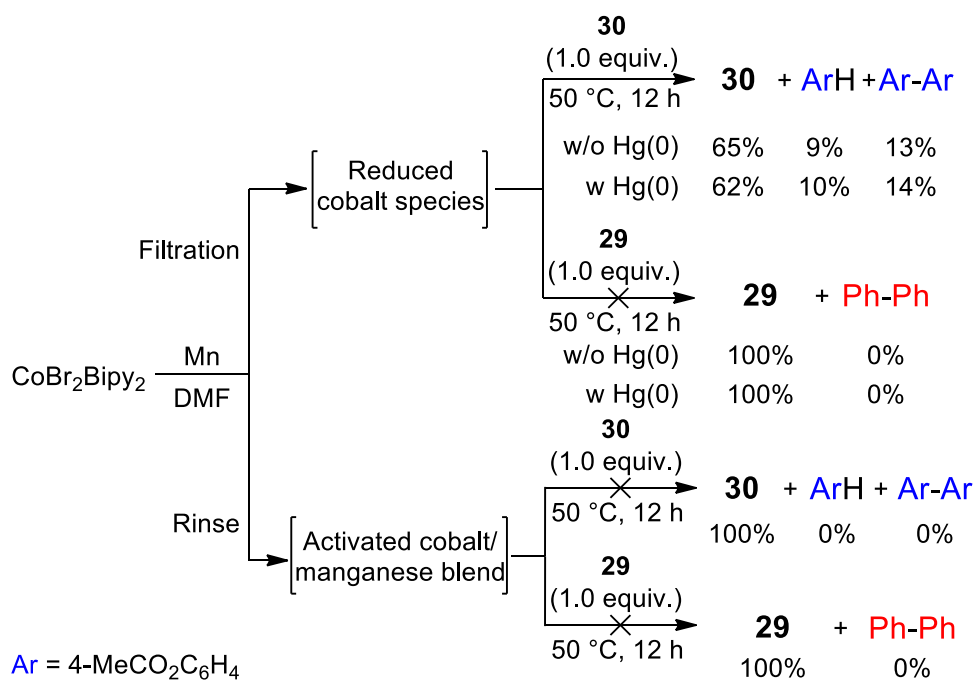
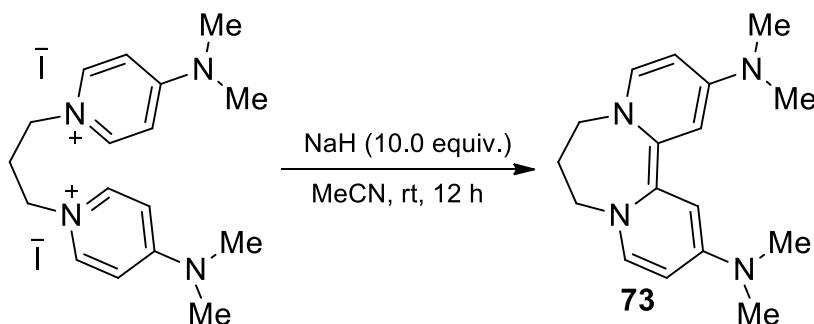


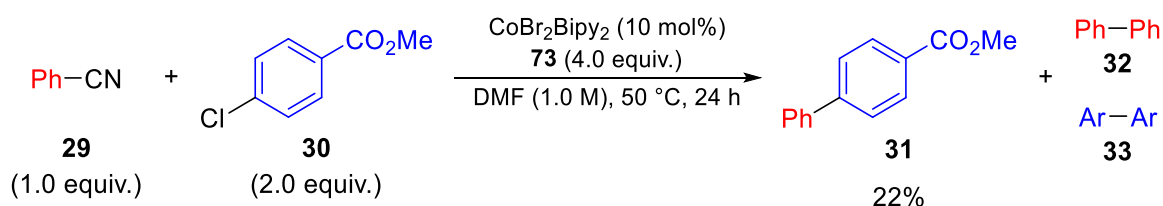
Schéma 161 Summary of homogeneous vs heterogeneous experiments

### 4.3. Involvement of an organomanganese reagent formed *in situ*

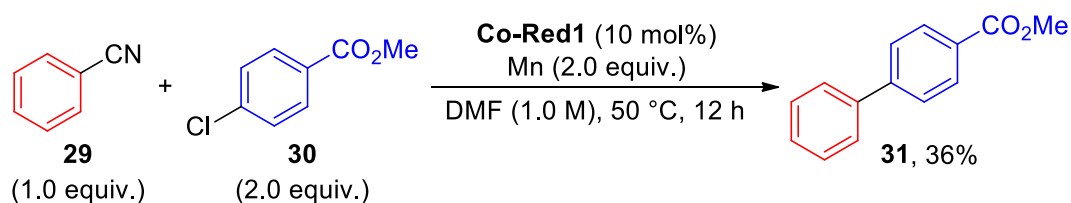
#### 4.3.1. General procedure for the preparation of *N,N,N',N'*-tetramethyl-7,8-dihydro-6H-dipyrido[1,2-a;2',1'-c][1,4]diazepine-2,12-diamine **73**



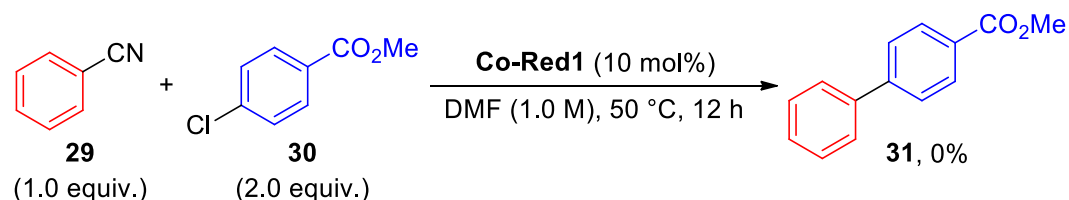
In a glovebox, a 20-mL reaction tube was charged with 1,3-bis(*N,N*-dimethyl-4-aminopyridinium)propane diiodide (2.7 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), NaH (1.2 g, 50 mmol, 10.0 equiv.) and MeCN (10 mL) and let stir for 12 h. The mixture was precipitated with pentane, filtered and the resulting solid was washed with MeCN and pentane before being dried under vacuum overnight to give *N,N,N',N'*-tetramethyl-7,8-dihydro-6H-dipyrido [1,2-a;2',1'-c] [1,4] diazepine-2,12-diamine **73** (1.1 g, 80%) as a purple-black, moisture-sensitive and oxygen-sensitive powder. NMR data match the reported one.<sup>304</sup>

4.3.2. Procedure for the coupling of **29** and **30** with **73**

In a glovebox, benzonitrile **29** (51 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), methyl 4-chlorobenzoate **30** (171 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), **73** (568 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv.),  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (26 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), *n*-pentadecane (100  $\mu\text{L}$ ) and DMF (0.5 mL) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir at 50  $^\circ\text{C}$  for 24 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

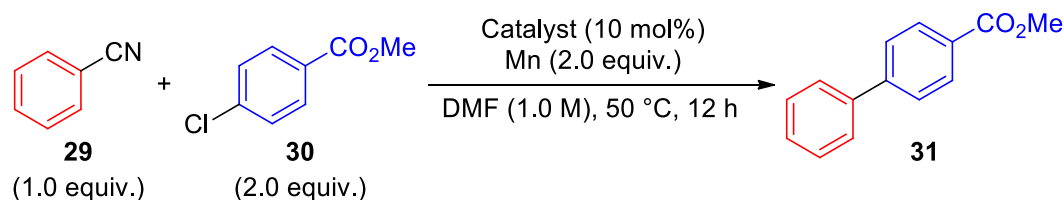
4.4. Catalytic reactions with  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$ , **Co-Red1** and  $\text{CoBipy}_3 \cdot 2\text{BF}_4$  as pre-catalystSchéma 162 Catalytic reaction with well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** with Mn powder

In a glovebox, in a 20-mL reaction tube, methyl 4-chlorobenzoate **30** (341 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.), Mn powder (110 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.), crystals of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** (98 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), benzonitrile **29** (102 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), *n*-pentadecane (100  $\mu\text{L}$ ) and DMF (1 mL) were added. The vial was taken out of the glovebox, sonicated and the reaction mixture was allowed to stir at 50  $^\circ\text{C}$  for 12 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

Schéma 163 Catalytic reaction with well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** without Mn powder

In a glovebox, in a 20-mL reaction tube, methyl 4-chlorobenzoate **30** (341 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.), crystals of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** (98 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), benzonitrile **29** (102 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), *n*-pentadecane (100  $\mu\text{L}$ ) and DMF (1 mL) were added. The vial was taken out of the glovebox, sonicated and the reaction mixture

was allowed to stir at 50 °C for 12 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

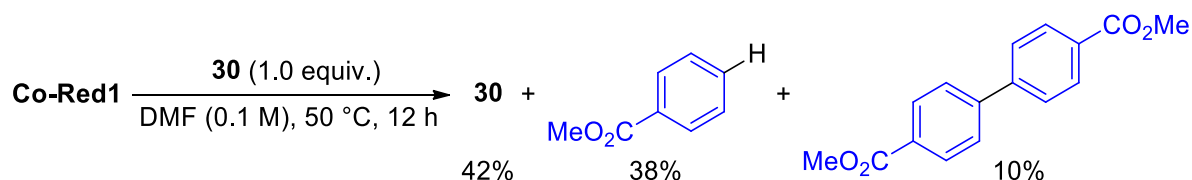
Tableau 54 Reactivity of CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>, CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub> and Co-Red1

Entry	Catalyst	Yield <sup>a</sup> (%)
1	CoBr <sub>2</sub> Bipy <sub>2</sub>	33
2	CoBipy <sub>3</sub> •2BF <sub>4</sub>	33
3	<b>Co-Red1</b>	36

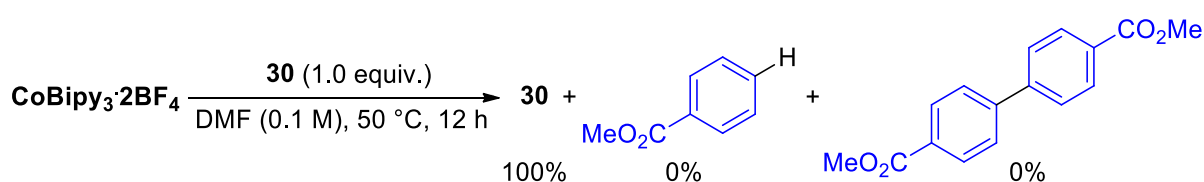
<sup>a</sup>Determined by GC using *n*-pentadecane as internal standard.

In an oven-dried, 20-mL reaction tube, methyl 4-chlorobenzoate **30** (341 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.), Mn powder (110 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) and pre-catalyst (0.1 mmol, 10 mol%) (CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub>, 53 mg; CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub>, 70 mg) were added. The tube was evacuated and filled with N<sub>2</sub> three times. Benzotrile **29** (102 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), *n*-pentadecane (100 μL) and DMF (1 mL) were added under N<sub>2</sub> and the mixture was activated with 3 drops of TMSCl, sonicated until a dark blue color appears and allowed to stir at 50 °C for 12 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, filtered over a plug of silica and submitted to GC.

#### 4.5. Stoichiometric reactions with Co-Red1 and CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub>

Schéma 164 Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complex Co-Red1 with methyl 4-chlorobenzoate **30**

In a glovebox, crystals of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** (49 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), methyl 4-chlorobenzoate **30** (9.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10 μL) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir at 50 °C for 12 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

Schéma 165 Stoichiometric reaction of CoBipy<sub>3</sub>•2BF<sub>4</sub> with methyl 4-chlorobenzoate **30**



In a glovebox,  $\text{CoBipy}_3 \cdot 2\text{BF}_4$  (35.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), methyl 4-chlorobenzoate **30** (9.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10  $\mu\text{L}$ ) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir at 50 °C for 12 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

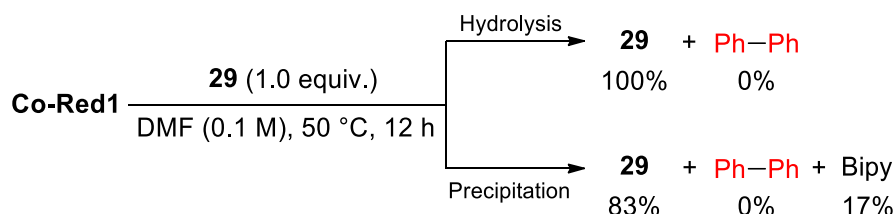


Schéma 166 Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** with benzonitrile **29**

In a glovebox, crystals of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** (49 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), benzonitrile **29** (5.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10  $\mu\text{L}$ ) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir at 50 °C for 12 h. The vial was brought back into the glovebox and a sample of the mixture was diluted with toluene in order to precipitate cobalt complexes. The toluene supernatant containing organic molecules was then submitted to GC. Another sample of the mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

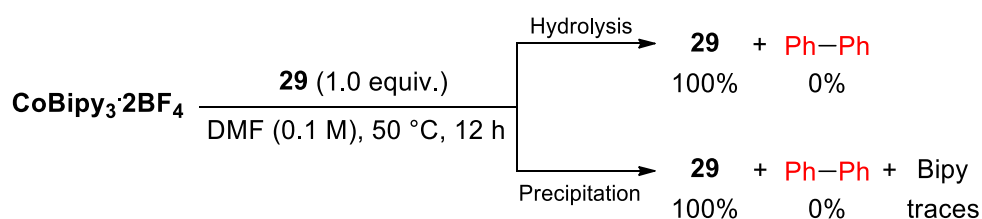
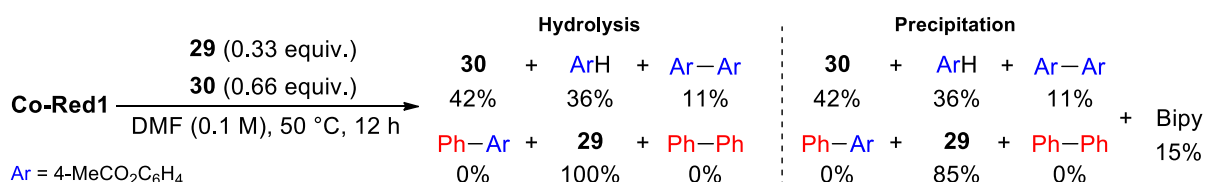


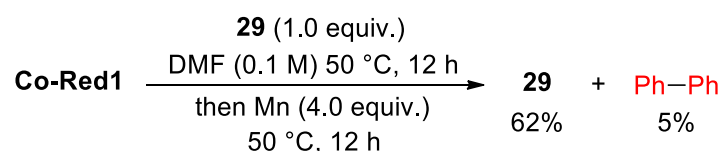
Schéma 167 Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** with benzonitrile **29**

In a glovebox,  $\text{CoBipy}_3 \cdot 2\text{BF}_4$  (35.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), benzonitrile **29** (5.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10  $\mu\text{L}$ ) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir at 50 °C for 12 h. The vial was brought back into the glovebox and a sample of the mixture was diluted with toluene in order to precipitate cobalt complexes. The toluene supernatant containing organic molecules was then submitted to GC. Another sample of the mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.



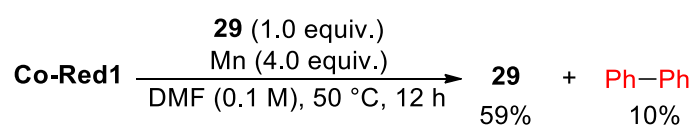
**Schéma 168** Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** with methyl 4-chlorobenzoate **30** and benzonitrile **29**

In a glovebox, crystals of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** (49 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), methyl 4-chlorobenzoate **30** (5.6 mg, 0.033 mmol, 0.66 equiv.), benzonitrile **29** (2.0 mg, 0.017 mmol, 0.33 equiv.), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10 μL) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir at 50 °C for 12 h. The vial was brought back into the glovebox and a sample of the mixture was diluted with toluene in order to precipitate cobalt complexes. The toluene supernatant containing organic molecules was then submitted to GC. Another sample of the mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.



**Schéma 169** Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** with benzonitrile **29** followed by addition of Mn powder

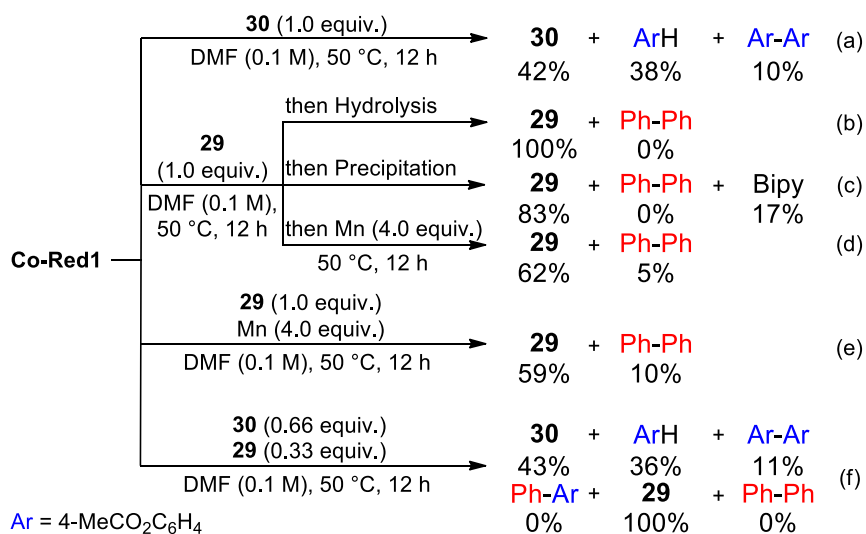
In a glovebox, crystals of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** (49 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), benzonitrile **29** (5.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10 μL) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and allowed stirring at 50 °C for 12 h. The vial was brought back into the glovebox and Mn powder (11.0 mg, 0.2 mmol, 4.0 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir at 50 °C for 12 h. A sample of the mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.



**Schéma 170** Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** with benzonitrile **29** and Mn powder

In a glovebox, crystals of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** (49 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), Mn (11.0 mg, 0.2 mmol, 4.0 equiv.), benzonitrile **29** (5.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10 μL) were added into a 2-mL vial. The vial was

taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir at 50 °C for 12 h. A sample of the mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.



<sup>a</sup>Mn powder was directly mixed with Co-Red and 29.

Schéma 171 Summary of stoichiometric reactions with well-defined reduced cobalt complex Co-Red1

## 4.6. X-Ray data

### 4.6.1. Precisions on the structure solving of Co-Red species:

The first point to notify is that a solvent mask was used, and 300 electrons were found in a volume of 716 Å<sup>3</sup> in 2 voids mostly localized around the Br atom non-coordinated to the Mn atom (**Br3**). This was considered consistent with the presence of 4 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO molecules (4 DMF) which account for 320 electrons (DMF being the solvent of reduction and crystallization). However, no good way to model those DMF molecules has been found because they are located around **Br3**, which is on a special position with several symmetry elements.

Second, in this space group (P6<sub>3</sub>22) the relation between the number of molecules in the cell (Z) and the number of molecules in the asymmetric unit (Z') is Z = 12 Z'. Then, as in every structure solving, the choice of Z' value is influenced by what is defined as the chemical formula. This problem is easily solved in the case of a monomeric complex fully included in the asymmetric unit (occupancy numbers equal to 1 for all atoms) so that Z' is defined as 1 to get an integer formula. In this case, it is more complicated since the symmetry operations give us 5 different entities with non-integer occupancy numbers (3 Co species, 1 Mn and 1 Br) as depicted in Figure 20, Figure 21 and Figure 22. Therefore, we chose a value of Z' = 1/6 equal

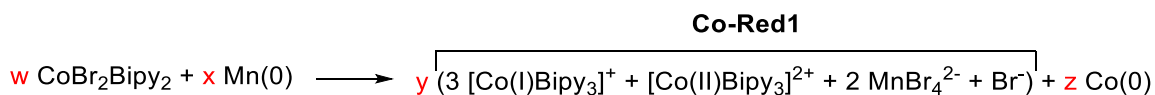
to the lowest occupancy number to get an integer chemical formula of the compound: [4 (C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>CoN<sub>6</sub>) ; 2 (Br<sub>4</sub>Mn) ; Br], *ie* [4 CoBipy<sub>3</sub>; 2 (Br<sub>4</sub>Mn); Br] which is depicted in Figures S4 and S5. This allowed us to get a better view of the structure in order to attribute oxidation states. Indeed, this formula must have a sum of charges equal to zero to respect the electroneutrality of the overall structure. Moreover, considering characteristic bond distances that are different in similar cobalt complexes of different oxidation states of the cobalt atom (see Tableau 55), this led us to the following conclusion for this crystal structure: **Co-Red1**: [(2+1) [C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Co(I)N<sub>6</sub>]<sup>+</sup> ; 1 [C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Co(II)N<sub>6</sub>]<sup>2+</sup> ; 2 [Br<sub>4</sub>Mn(II)]<sup>2-</sup> ; Br<sup>-</sup>], *ie* [3 Co(I)Bipy<sub>3</sub>; 1 Co(II)Bipy<sub>3</sub> ; 2 MnBr<sub>4</sub><sup>2-</sup> ; Br<sup>-</sup>].

Tableau 55 Crystal data for Co-Red1

Compound	Co-Red1
Empirical formula	C <sub>120</sub> H <sub>96</sub> Br <sub>9</sub> Co <sub>4</sub> Mn <sub>2</sub> N <sub>24</sub>
Formula weight	2938.99
Temperature / K	150.15
Crystal system	hexagonal
Space group	P6 <sub>3</sub> 22
a / Å	13.2935(5)
b / Å	13.2935(5)
c / Å	40.9000(16)
$\alpha$ / °	90
$\beta$ / °	90
$\gamma$ / °	120
Volume / Å <sup>3</sup>	6259.4(5)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}$ / g.cm <sup>-3</sup>	1.559
$\mu$ / mm <sup>-1</sup>	3.642
F(000)	2914.0
Crystal size / mm <sup>3</sup>	0.48 × 0.32 × 0.04
Radiation	MoK $\alpha$ ( $\lambda$ = 0.71073)
2 $\theta$ range for data collection / °	4.06 to 60.196
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 18, -17 ≤ k ≤ 13, -57 ≤ l ≤ 46
Reflections collected	37195
Independent reflections	6096 [R <sub>int</sub> = 0.0468, R <sub>sigma</sub> = 0.0381]
Data/restraints/parameters	6096/0/242
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.022
Final R indexes [I > 2 $\sigma$ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0343, wR <sub>2</sub> = 0.0796
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.0443, wR <sub>2</sub> = 0.0829
Largest diff. peak/hole / e.Å <sup>-3</sup>	0.52/-0.32
CCDC number	2021486

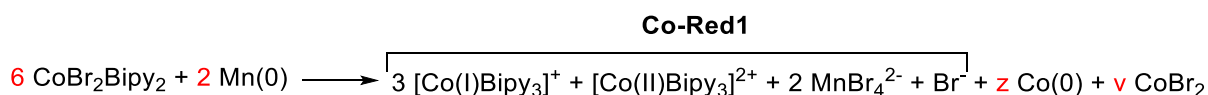
#### 4.7. Précisions sur la détermination de l'équation de réduction/redistribution de ligands de $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$ en Co-Red1 par le Mn

En accord avec l'étude d'Anson *et al.*,<sup>314</sup> le phénomène de réduction/redistribution implique la formation de  $\text{Co}(0)$ , ce qui nous amène donc à postuler que la formation de **Co-Red1** par réduction au manganèse de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  suit l'Équation 3.



Équation 3 Équation préliminaire de réduction/redistribution de ligands de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  en Co-Red1 par le Mn

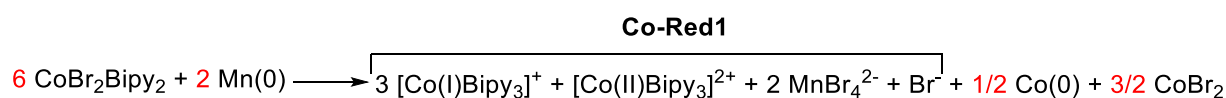
La résolution de la structure cristalline nous a donné accès à la masse molaire de **Co-Red1** ( $\text{MW} = 2938,91 \text{ g.mol}^{-1}$ ) et nous a alors permis de calculer le rendement de la cristallisation qui s'élève à 65% (en prenant comme référence le cobalt). Si l'on prend comme référence le ligand 2,2'-bipyridine, le rendement devient alors quasiment quantitatif (98%). Par conséquent, nous pouvons en déduire que  $\frac{(3+1)y}{w} = \frac{2}{3}$  (le rendement de la réduction en entité cobalt est à peu près égal à 2/3), autrement dit  $w = 6y$ . Le même raisonnement à partir du rendement en entité 2,2'-bipyridine nous donne bien sûr le même résultat ( $\frac{(3 \times 3 + 3)y}{w} = 1$ , ie  $w = 6y$ ). On choisit alors de fixer  $y = 1$ . Ceci nous permet alors de déterminer  $x = 2$ , de façon à respecter la stœchiométrie en atome de Mn. Par le même raisonnement, la conservation des atomes de cobalt imposerait  $z = 2$ . Cependant, dans ce cas, l'équation ne serait pas équilibrée en atome de brome, ce qui nous amène à penser à la formation d'une autre espèce qui n'a pas été cristallisée et qui n'avait pas lieu d'être observée lors des expériences réalisées par Anson *et al.*, composée de cobalt et de brome. L'espèce la plus probable pouvant être formée est le sel de bromure de cobalt  $\text{CoBr}_2$ , provenant de la simple distribution de deux ligands 2,2'-bipyridine à partir de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$ . Ainsi, on peut écrire l'Équation 4 intermédiaire.



Équation 4 Équation intermédiaire de réduction/redistribution de ligands de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  en Co-Red1 par le Mn

La conservation des atomes de brome implique  $12 = 2 \times 4 + 1 + 2 \times v$ , ie  $v = \frac{3}{2}$  et, le même raisonnement pour les atomes de cobalt amène à  $6 = 3 + 1 + z + \frac{3}{2}$ , à savoir

$z = 1/2$ . Par conséquent, on peut écrire l'Équation 5 finale de réduction/redistribution de ligands de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  en **Co-Red1** par le Mn :



Équation 5 Équation finale de réduction/redistribution de ligands de  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  en **Co-Red1** par le Mn

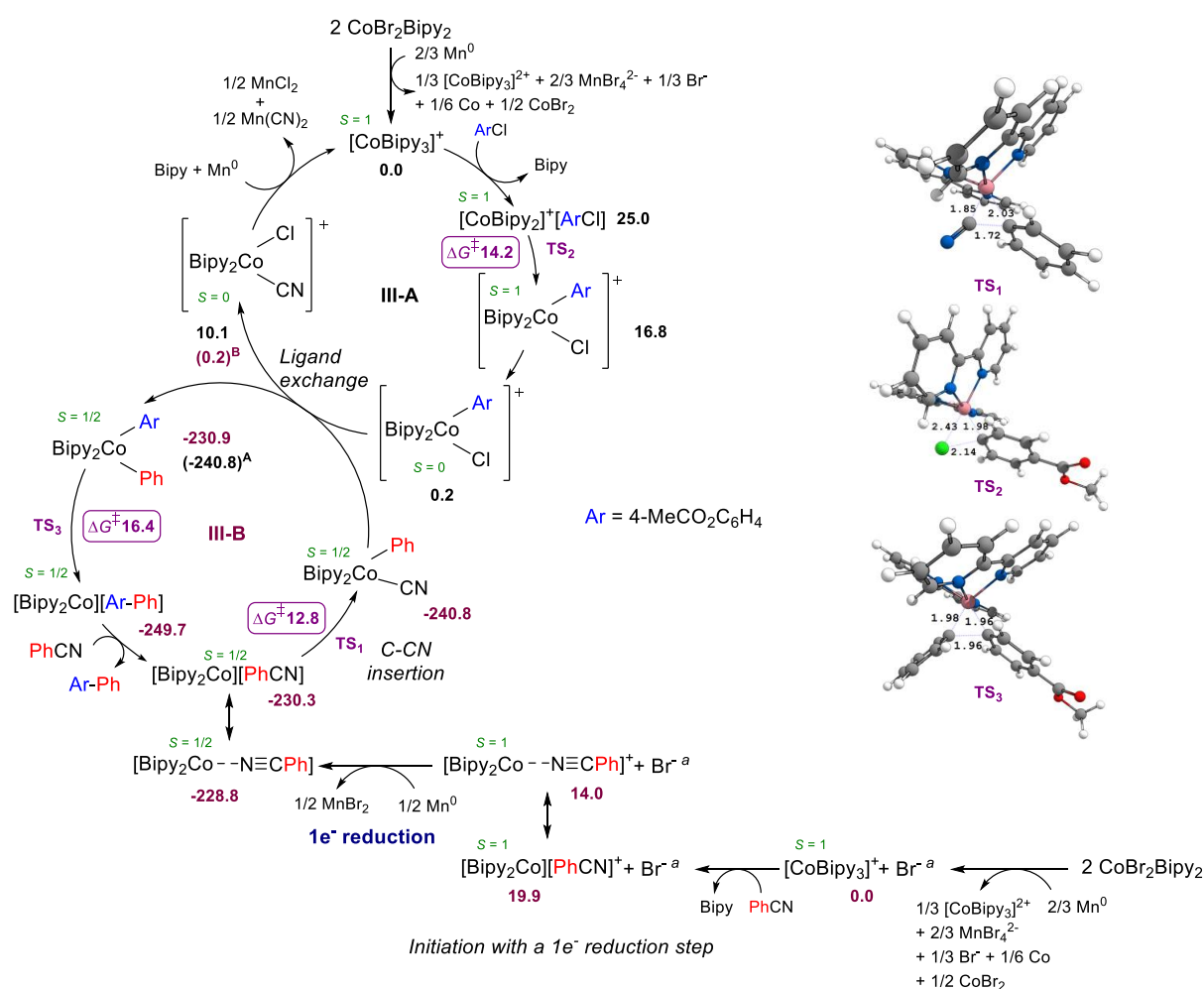
Après vérification, cette équation respecte bien la stœchiométrie de chaque entité et conserve bien le nombre d'électrons.

#### 4.8. Cyclic voltammetry

**Procedure of preparation of A:** In the glovebox,  $\text{CoBipy}_3\cdot 2\text{BF}_4$  (11.6 mg, 0.0167 mmol, 1.0 equiv.) and Mn (47.0 mg, 0.334 mmol, 20 equiv.) were added to a 2-mL vial equipped with a stirring bar and 0.5 mL of DMF was added. The vial was taken out of the glovebox, sonicated (activation of Mn, TMSCl can also be added) and the mixture was allowed to stir for 12 h at room temperature. The vial was taken back into the glovebox, the dark blue supernatant characteristic of reduced cobalt  $\text{Co}^{\text{I}}\text{Bipy}_3$  was filtered off remaining Mn to another vial and taken out of the glovebox to perform cyclic voltammetry experiments.

**Procedure of preparation of B:** In the glovebox,  $\text{CoBipy}_3\cdot 2\text{BF}_4$  (11.6 mg, 0.0167 mmol, 1.0 equiv.) and Mn (47.0 mg, 0.334 mmol, 20 equiv.) were added to a 2-mL vial equipped with a stirring bar and 0.5 mL of DMF was added. The vial was taken out of the glovebox, sonicated (activation of Mn, TMSCl can also be added) and the mixture was allowed to stir for 12 h at room temperature. The vial was taken back into the glovebox, the dark blue supernatant characteristic of reduced cobalt  $\text{Co}^{\text{I}}\text{Bipy}_3$  was filtered off remaining Mn to another vial and PhCN was added (0.3 mL, 3.0 mmol, 180 equiv.). The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir for an additional 12 h before performing cyclic voltammetry experiments.

## 4.9. Computational data for the mechanism of the reaction studied



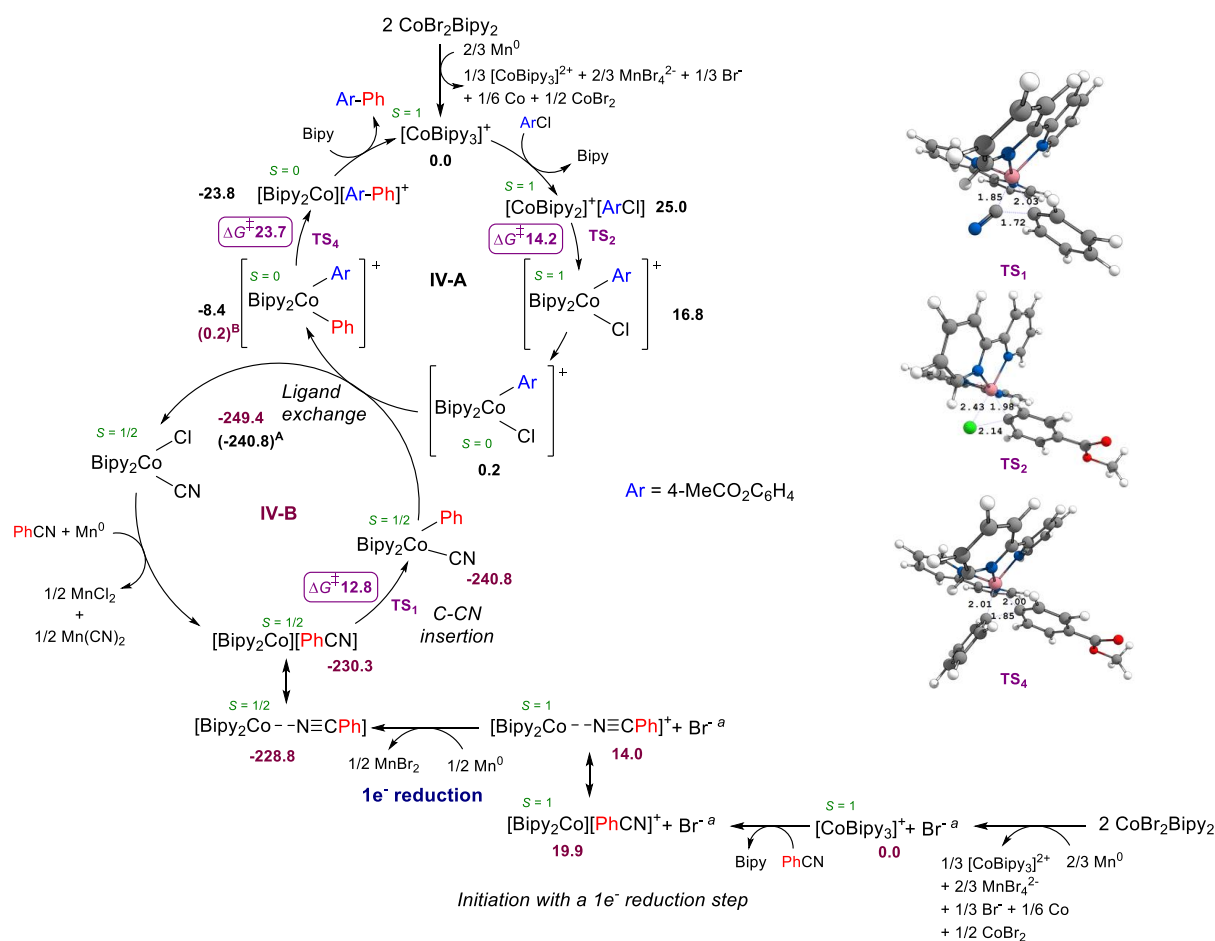
<sup>a</sup>Br<sup>-</sup> has been used as counterion to compute the energy of the reduction step.

**Schéma 172** Proposed mechanism III supported by DFT calculations involving a 1e<sup>-</sup> reduction step during the initiation and reductive elimination occurring in cycle III-B

In the third mechanism (III, Schéma 172), an initiation phase starts by the reduction of CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> by Mn which, after ligand redistribution, gives [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (bottom part). Exchange of one 2,2'-bipyridine ligand by benzonitrile is, as one would expect, an endergonic process. Two isomers were computed, one in which the nitrile is a π ligand as in [Bipy<sub>2</sub>Co][PhCN] (19.9 kcal/mol), and one in which the nitrile is a σ ligand as in [Bipy<sub>2</sub>Co⋯N≡CPh]<sup>+</sup> (14.0 kcal/mol). The latter is more stable by 5.9 kcal/mol and its formation from [CoBipy<sub>3</sub>]<sup>+</sup> is endergonic by 14.0 kcal/mol. After a second reduction step by Mn by 1e<sup>-</sup>, the same kind of isomers can be envisaged, with this time a thermodynamic preference of 1.5 kcal/mol for the π bonded complex (-230.3 kcal/mol). Only from the latter formal Co(0) complex could the oxidative addition be modeled. This step requires 12.8 kcal/mol of free energy of activation and is exergonic by 10.5 kcal/mol to give the formal Co(II) species Bipy<sub>2</sub>Co(Ph)(CN) located at -240.8



kcal/mol on the potential energy surface (PES). This complex belongs to the catalytic cycle **B**. On the other hand, catalytic cycle **A** is initiated by the same reduction of  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  by Mn, which affords  $[\text{CoBipy}_3]^+$  after ligand redistribution (top part). Replacement of a 2,2'-bipyridine ligand by the arylchloride provides the  $\pi$  complex  $[\text{Bipy}_2\text{Co}]^+[\text{ArCl}]$  (25.0 kcal/mol). The oxidative addition could be modeled in the triplet and the singlet states, with a significant preference of 11.0 kcal/mol for the triplet transition state. This step thus faces a barrier of 14.2 kcal/mol and is exergonic by 8.2 kcal/mol, placing  $[\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{Ar})(\text{Cl})]^+$  at 16.8 kcal/mol on the PES in its triplet state. This complex is yet considerably more stable in the singlet state, with a free energy of 0.2 kcal/mol only. Ligand exchange between  $[\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{Ar})(\text{Cl})]^+$  (cycle **III-A**) and  $\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{Ph})(\text{CN})$  (cycle **III-B**) furnishes  $[\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{CN})(\text{Cl})]^+$  (cycle **III-A**) and  $\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{Ph})(\text{Ar})$  (cycle **III-B**). Relatively to **III-A**, this exchange is endergonic by 9.9 kcal/mol (from 0.2 to 10.1 kcal/mol). Relatively to **III-B**, this step is obviously also endergonic by 9.9 kcal/mol (from -240.8 to -230.9 kcal/mol). The final reductive elimination to give  $[\text{Bipy}_2\text{Co}][\text{ArPh}]$  requires 16.4 kcal/mol of free energy of activation and is exergonic by 18.8 kcal/mol. On one hand, closing the catalytic cycle **III-B** implies the exchange of the  $\text{PhAr}$   $\pi$  ligand by  $\text{PhCN}$ , which is endergonic by 19.4 kcal/mol (from -249.7 to -230.3 kcal/mol) and can then proceed a new catalytic cycle **III-B**. On the other hand, reduction of  $[\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{CN})(\text{Cl})]^+$  by Mn and coordination of 2,2'-bipyridine ligand regenerates the active species  $[\text{CoBipy}_3]^+$  of cycle **III-A**.

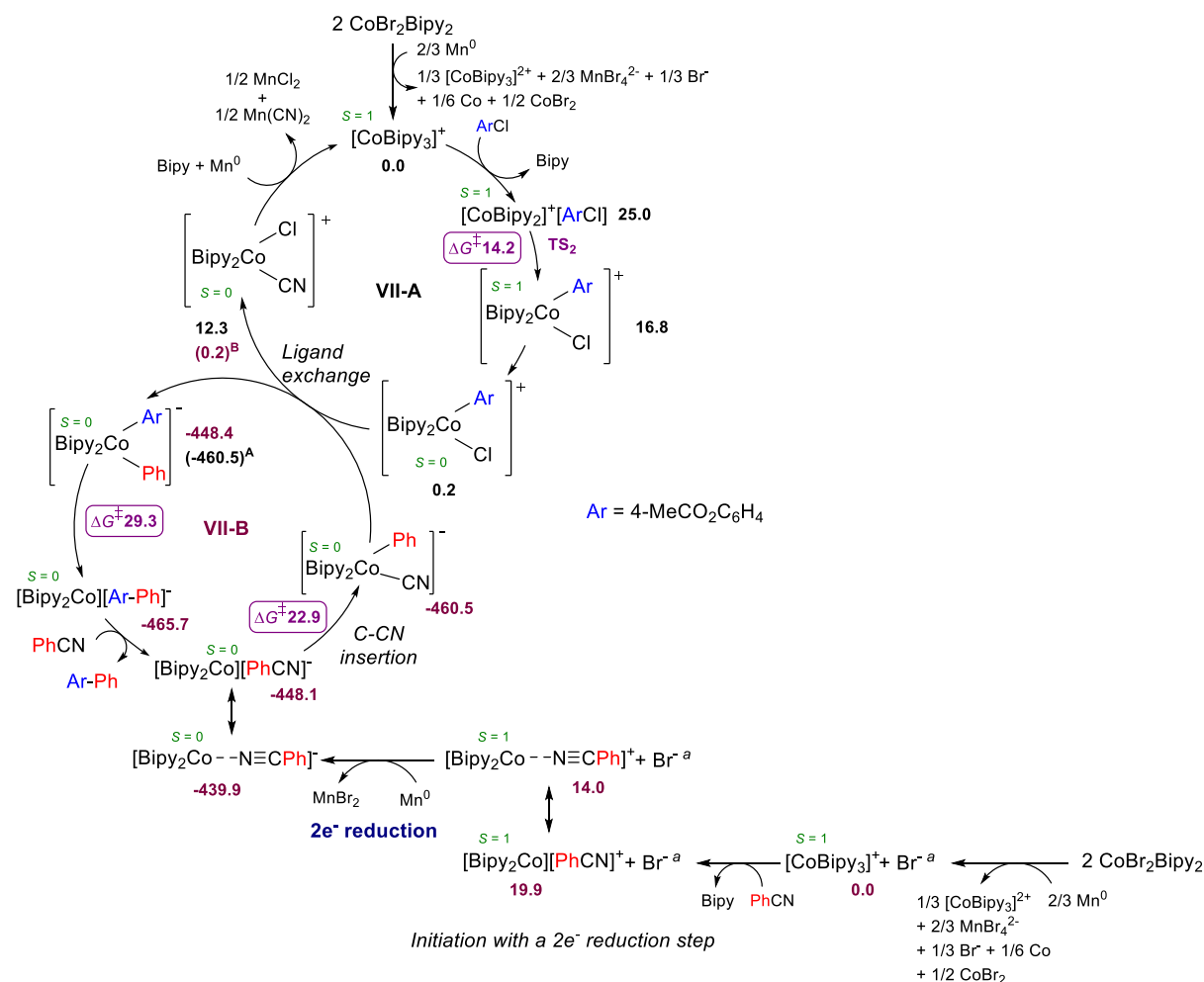


<sup>a</sup>Br<sup>-</sup> has been used as counterion to compute the energy of the reduction step.

**Schéma 173 Proposed mechanism IV supported by DFT calculations involving a 1e<sup>-</sup> reduction step during the initiation and reductive elimination occurring in cycle IV-A**

In the second mechanism (IV, Schéma 173), we find the same initiation phase (bottom) than in mechanism III (Schéma 172) with a 1e<sup>-</sup> reduction step by Mn of  $[\text{Bipy}_2\text{Co}\cdots\text{N}\equiv\text{CPh}]^+$  into  $[\text{Bipy}_2\text{Co}\cdots\text{N}\equiv\text{CPh}]$  followed by isomerisation into the corresponding  $\pi$  bonded complex. The initiation of cycle IV-A is also the same as before (top). The main difference between mechanism III and IV is the ligand exchange which, in mechanism IV, injects the diaryl complex in cycle IV-A, meaning that it is a formal Co(III) complex instead of a formal Co(II) complex. The exchange is now exergonic by 8.6 kcal/mol, placing  $[\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{Ph})(\text{Ar})]^+$  at -8.4 kcal/mol (cycle IV-A) and  $\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{Cl})(\text{CN})$  at -249.4 kcal/mol (cycle IV-B) on the PES. The reductive elimination from  $[\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{Ph})(\text{Ar})]^+$  requires 23.7 kcal/mol of free energy of activation, which is higher than the one computed for the corresponding formal Co(II) complex in mechanism III (16.4 kcal/mol). In addition, for mechanism IV, it is not yet clear if Mn is able to reduce  $\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{Cl})(\text{CN})$  by 2e<sup>-</sup> into formal Co(0) species. We believe it might only reduce to formal Co(I) species, as the crystal structure **Co-Red1** obtained, tends to show it. This would then

necessitate the initiation phase all over again which might not be favoured at a low concentration of PhCN. Even though it cannot be ruled out (the more so as the kinetics of the ligand exchanges cannot be computed), this mechanism seems less favoured than the one depicted in Schéma 172 and Schéma 115.



<sup>a</sup>Br<sup>-</sup> has been used as counterion to compute the energy of the reduction step.

**Schéma 174 Proposed mechanism VII supported by DFT calculations involving a 2e<sup>-</sup> reduction step during the initiation and reductive elimination occurring in cycle VII-B**

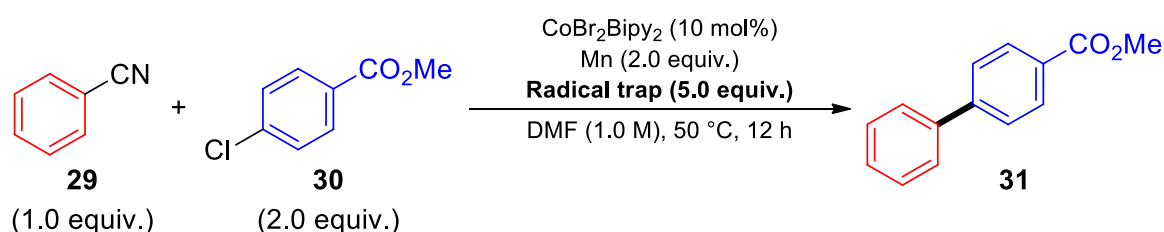
Of note, cyclic voltammogram of **B** formed in situ (Figure 30) indicates a 2e<sup>-</sup> reduction wave, revealing that the redox-potential of formal Co(0)/Co(-I) species is higher than the one of formal Co(I)/Co(0) species. It is then possible that the reduction of [CoBipy<sub>2</sub>PhCN] into [CoBipy<sub>2</sub>PhCN]<sup>-</sup> by Mn occurs faster than the oxidative addition of the former into the Csp<sup>2</sup>-CN bond. Therefore, this led us to consider the involvement of formal Co(-I) species, arising from a 2e<sup>-</sup> reduction step by Mn in the initiation phase (Schéma 174). However, the oxidative addition step from [(Bipy<sub>2</sub>Co)(PhCN)]<sup>-</sup> to form [(Bipy<sub>2</sub>Co)(Ph)(CN)]<sup>-</sup> species (22.9 kcal/mol) (Schéma 174) is energetically higher by 10.1 kcal/mol than the corresponding step from formal

Co(0) species (12.8 kcal/mol) (Schéma 172 et Schéma 173). Moreover, the final reductive elimination step from the formal Co(I) complex  $[\text{Bipy}_2\text{Co}(\text{Ph})(\text{Ar})]^-$  faces a quite high energetic barrier of 29.3 kcal/mol (Schéma 174). As a result, overall, the activation of the  $\text{Csp}^2\text{-CN}$  bond is more thermodynamically favourable from the formal Co(0) species  $[(\text{Bipy}_2\text{Co})(\text{PhCN})]$ , leading us to propose the mechanism in Schéma 172 et Schéma 115. However, if formation of formal Co(-I) species is kinetically preferred over formal Co(0) species, a mechanism involving formal Co(-I) species is indeed possible, although more energetically demanding.

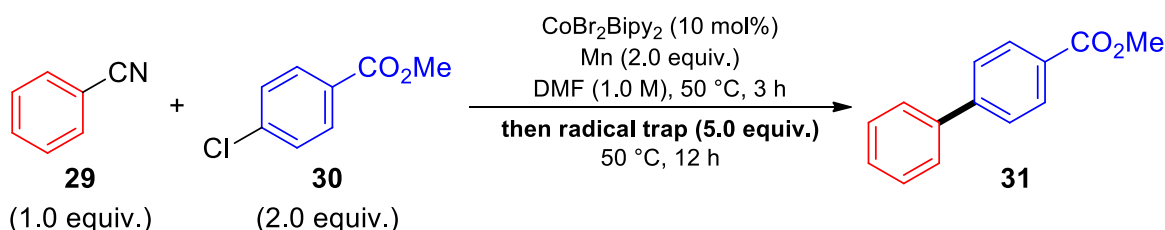
#### 4.10. Evaluation of the activation mode of coupling partners

##### 4.10.1. With radical traps TEMPO and Galvinoxyl

###### 4.10.1.1. Procedures of the catalytic reaction with radical traps



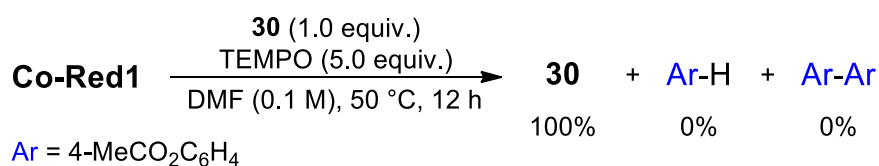
In an oven-dried, 20-mL reaction tube, methyl 4-chlorobenzoate **30** (171 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), Mn powder (55 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.),  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (26 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) and radical trap (2.5 mmol, 5.0 equiv.) (TEMPO, 391 mg; Galvinoxyl, 1,05 g) were added. The tube was evacuated and filled with  $\text{N}_2$  three times. Benzonitrile **29** (51 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), *n*-pentadecane (100  $\mu\text{L}$ ) and DMF (0,5 mL) were added under  $\text{N}_2$  and the mixture was sonicated and allowed to stir at 50 °C for 12 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, filtered over a plug of silica and submitted to GC.



In an oven-dried, 20-mL reaction tube, methyl 4-chlorobenzoate **30** (171 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), Mn powder (55 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.) and  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (26 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) were added. The tube was evacuated and filled with  $\text{N}_2$  three times. Benzonitrile **29** (51 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), *n*-pentadecane (100  $\mu\text{L}$ ) and DMF (0,5 mL) were added under  $\text{N}_2$

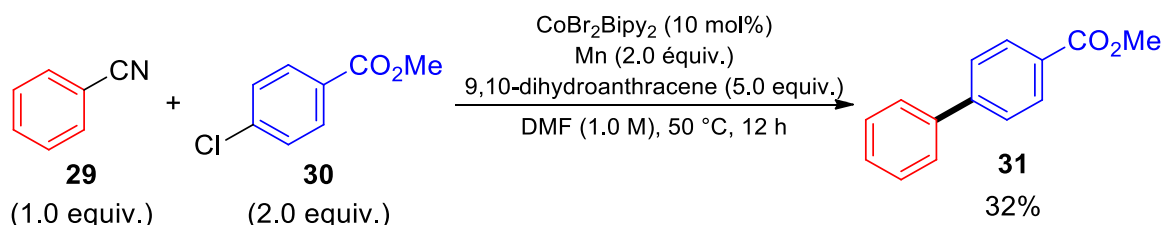
and the mixture was sonicated and allowed to stir at 50 °C for 3 h. On the one hand, an aliquot of the reaction was taken out, diluted with EtOAc, filtered over a plug of silica and submitted to GC. On the other hand, radical trap (2.5 mmol, 5.0 equiv.) (TEMPO, 391 mg; Galvinoxyl, 1,05 g) diluted in a minimum amount of DMF was then added to the rest of the reaction mixture and this one was allowed to stir at 50 °C for additional 12 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, filtered over a plug of silica and submitted to GC.

#### 4.10.1.2. Procedure of the stoichiometric reaction with radical traps



In a glovebox, crystals of well-defined reduced cobalt complex **Co-Red1** (49 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), methyl 4-chlorobenzoate **30** (9.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), TEMPO (39 mg, 0.25 mmol, 5.0 equiv.), DMF (0.5 mL) and *n*-pentadecane (10 μL) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and the mixture was allowed to stir at 50 °C for 12 h. A sample of the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

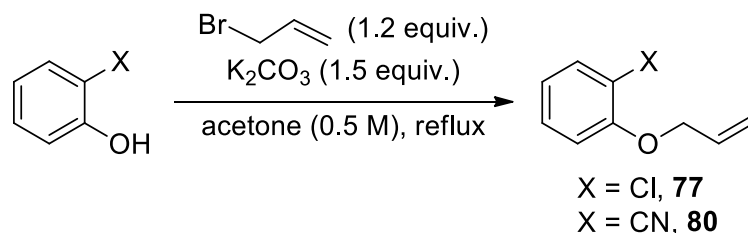
#### 4.10.2. Procedures of the catalytic reaction with 9,10-dihydroanthracene



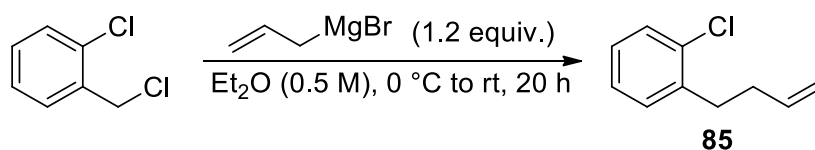
In an oven-dried, 20-mL reaction tube, methyl 4-chlorobenzoate **30** (341 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.), Mn powder (110 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.), CoBr<sub>2</sub>Bipy<sub>2</sub> (53 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) and 9,10-dihydroanthracene (901 mg, 5.0 mmol, 5.0 equiv.) were added. The tube was evacuated and filled with N<sub>2</sub> three times. Benzonitrile **29** (102 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), *n*-pentadecane (100 μL) and DMF (1 mL) were added under N<sub>2</sub> and the mixture was sonicated and allowed to stir at 50 °C for 12 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, filtered over a plug of silica and submitted to GC.

## 4.10.3. With radical clocks

## 4.10.3.1. Procedures of the synthesis of substrates



Compounds **77** and **80** were prepared based on the modified literature procedure.<sup>427</sup> A mixture of one of phenol (2-chlorophenol, 1.29 g; 2-hydroxybenzotrionitrile, 1.19 g, 10 mmol, 1.0 equiv.), allylbromide (1.04 mL, 12 mmol, 1.2 equiv.) and anhydrous  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.45 g, 15 mmol, 1.5 equiv.) in dry acetone (20 mL) was refluxed under  $\text{N}_2$  for 3 h (reactions monitored by TLC). The reaction mixture was then cooled to room temperature, filtered to remove solid residue and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography (eluent petroleum ether/EtOAc, 9/1) to get the pure products **77**<sup>427</sup> and **80**.<sup>428</sup>



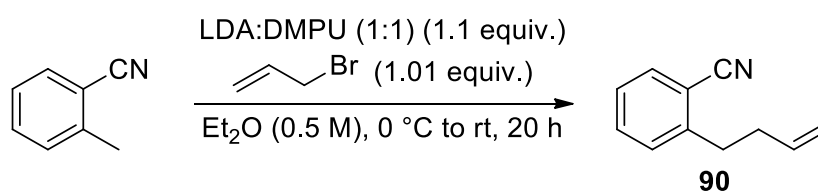
Compound **85** was prepared based on the modified literature procedure.<sup>429</sup> In an oven-dried 100-mL schlenk, Mg turnings (2.43 mg, 100 mmol, 2.0 equiv.) were weighed. The schlenk was sealed, evacuated and backfilled with  $\text{N}_2$  (3 times) and let stir (activation of Mg). Dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) was added at r.t. and stirred for 5 minutes. Dibromoethane (470 mg, 1.0 mmol, 0.05 equiv.) was added at once to activate the Mg. The mixture was then cooled to 0 °C and allylbromide (6.05 g, 50 mmol, 1.0 equiv.) in solution in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) was added dropwise. The mixture was removed from the ice bath and allowed to stir for 1 h at rt. After complete conversion (>95%) the remaining Mg was allowed to settle down and the resulting Grignard solution was separated and canulated to a new dried and argon flushed flask. Titration with iodine gave a Grignard with a concentration of 0.99 M.

<sup>427</sup> Taskinen, E. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 2* **2001**, 1824.

<sup>428</sup> Sayyed, I. A.; Thakur, V. V.; Nikalje, M. D.; Dewkar, G. K.; Kotkar, S. P.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2831.

<sup>429</sup> Bigi, M. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7831.

In an oven-dried round bottom flask, evacuated and back filled with N<sub>2</sub> (3 times), 2-chlorobenzylchloride (5.64 g, 35 mmol, 0.7 equiv.) was dissolved in dry Et<sub>2</sub>O (40 mL). The solution was cooled to 0 °C in an ice bath and 1 M allylmagnesium bromide (42 mL, 42 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise *via* syringe. The solution was warmed to room temperature and stirred for 20h. The reaction was quenched with 20 mL of saturated NH<sub>4</sub>Cl at 0 °C. After which, 20 mL of Et<sub>2</sub>O was added. The organic layer was collected and washed with 15 mL H<sub>2</sub>O. The organic layer was then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The product was purified via flash chromatography (petroleum ether) to give a colorless oil (4.7 g, 80% yield). NMR data match the reported ones.<sup>429</sup>



Compound **90** was prepared based on the modified literature procedure.<sup>430</sup> An oven-dried 250-mL three-necked round-bottomed flask equipped with a rubber septum, an addition funnel, an N<sub>2</sub> inlet, and a magnetic stirring bar was charged with diisopropylamine (2.3 mL, 16.5 mmol, 1.1 equiv.) in dry THF (22 mL). The flask was cooled to -78 °C and *n*-butyllithium (1.6 M in hexanes) (10.3 mL, 16.5 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise *via* syringe during 10 min. The solution was stirred at -78 °C for 10 min and DMPU (2.0 mL, 16.5 mmol, 1.1 equiv.) was added *via* syringe. The solution was stirred for 15 min at -78 °C and a solution of 2-methylbenzonitrile (1.77 mL, 15.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (7.5 mL) was added dropwise from the addition funnel during 10 min. The reaction was stirred for 15 min at -78 °C and a solution of allylbromide bromide (1.32 mL, 15.15 mmol, 1.01 equiv.) in dry THF (7.5 mL) was added dropwise from the addition funnel. The reaction was stirred for 30 min at -78 °C, warmed to -20 °C, and quenched by addition of 20 mL of 5% NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was transferred to a separating funnel, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined organic layers were washed with 5% NaCl, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum. The resulting oil was purified by flash chromatography (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, 100/0 to 90/10) to afford the desired product (2.2 g, 90%). NMR data match the reported ones.<sup>430</sup>

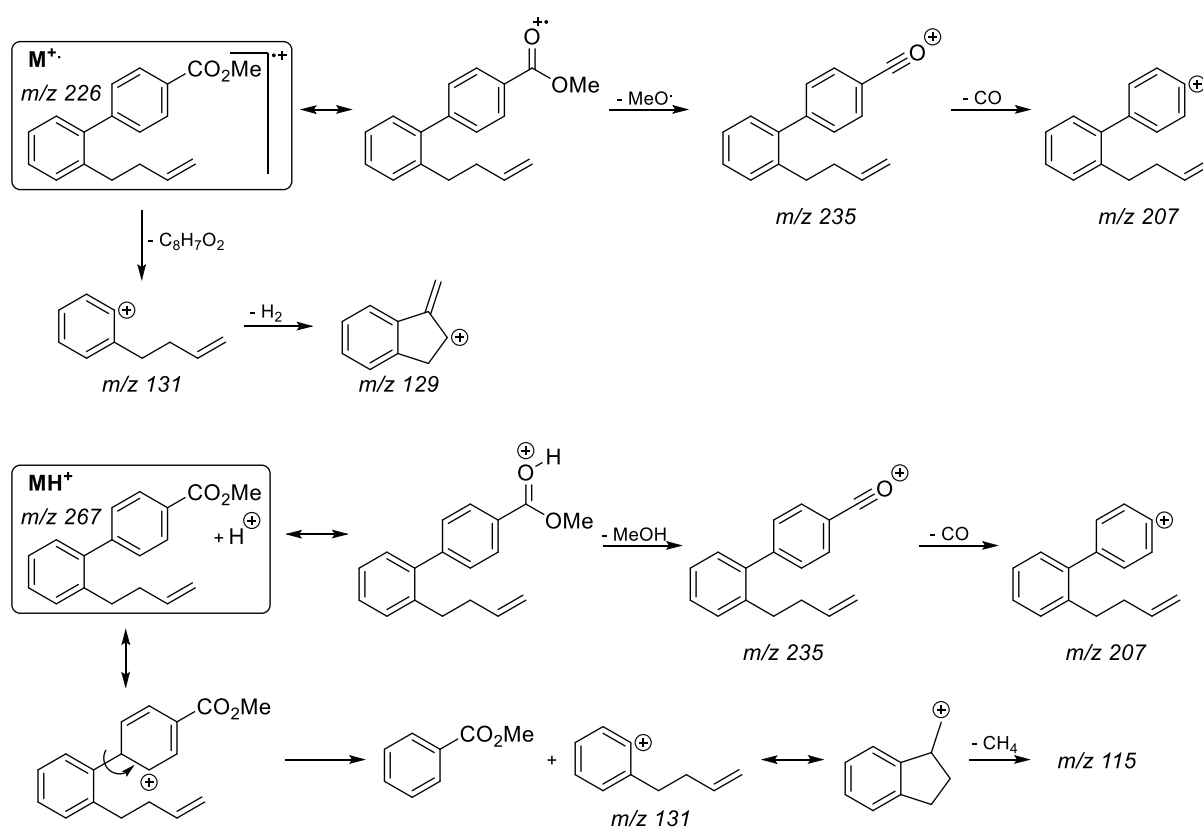
<sup>430</sup> Bunce, R. A.; Johnson, L. B. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 407.

## 4.10.3.2. Mass spectra

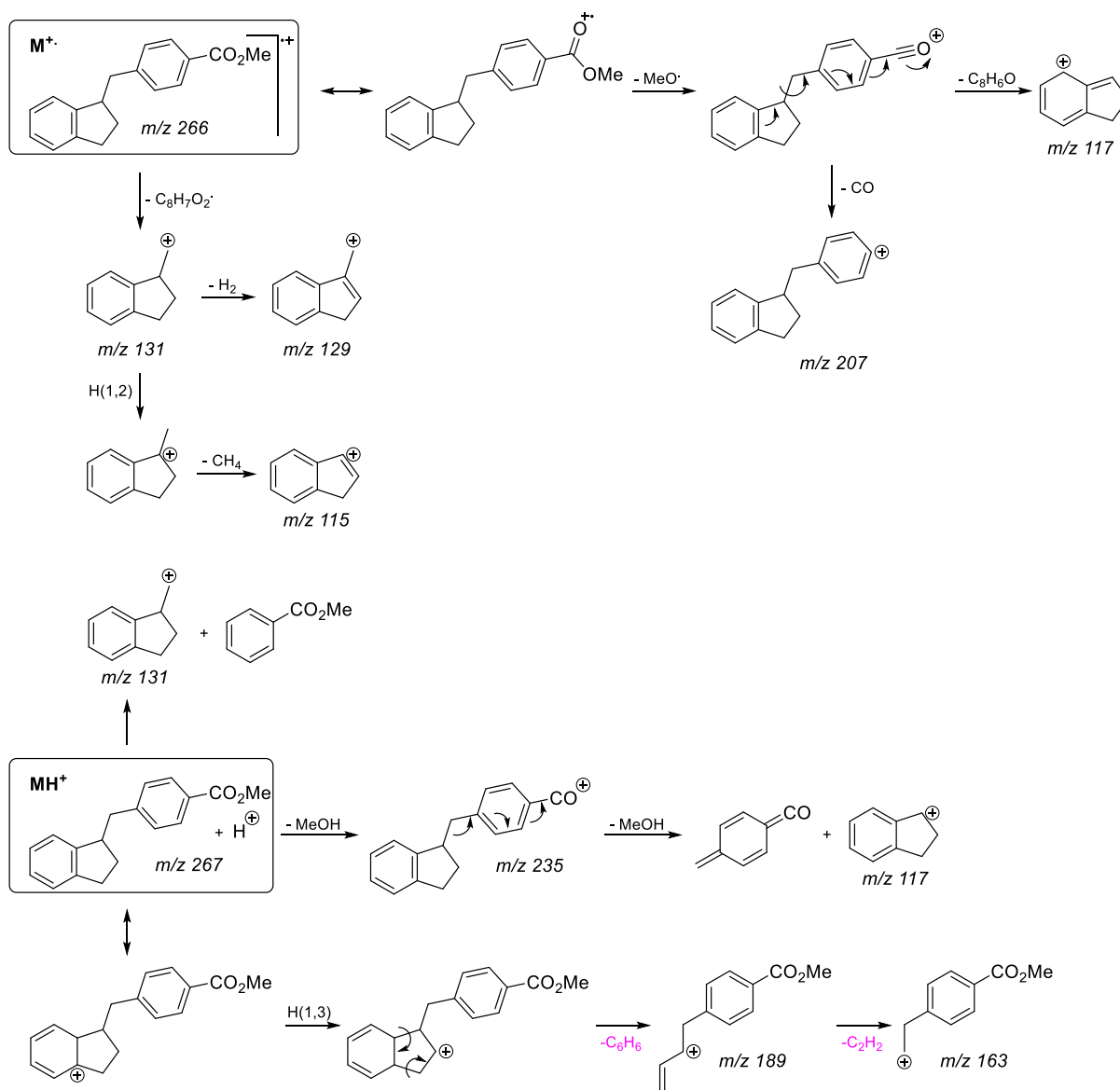
Tableau 56 Analyse des fragmentations obtenus en IE et IC pour chacun des pics obtenus

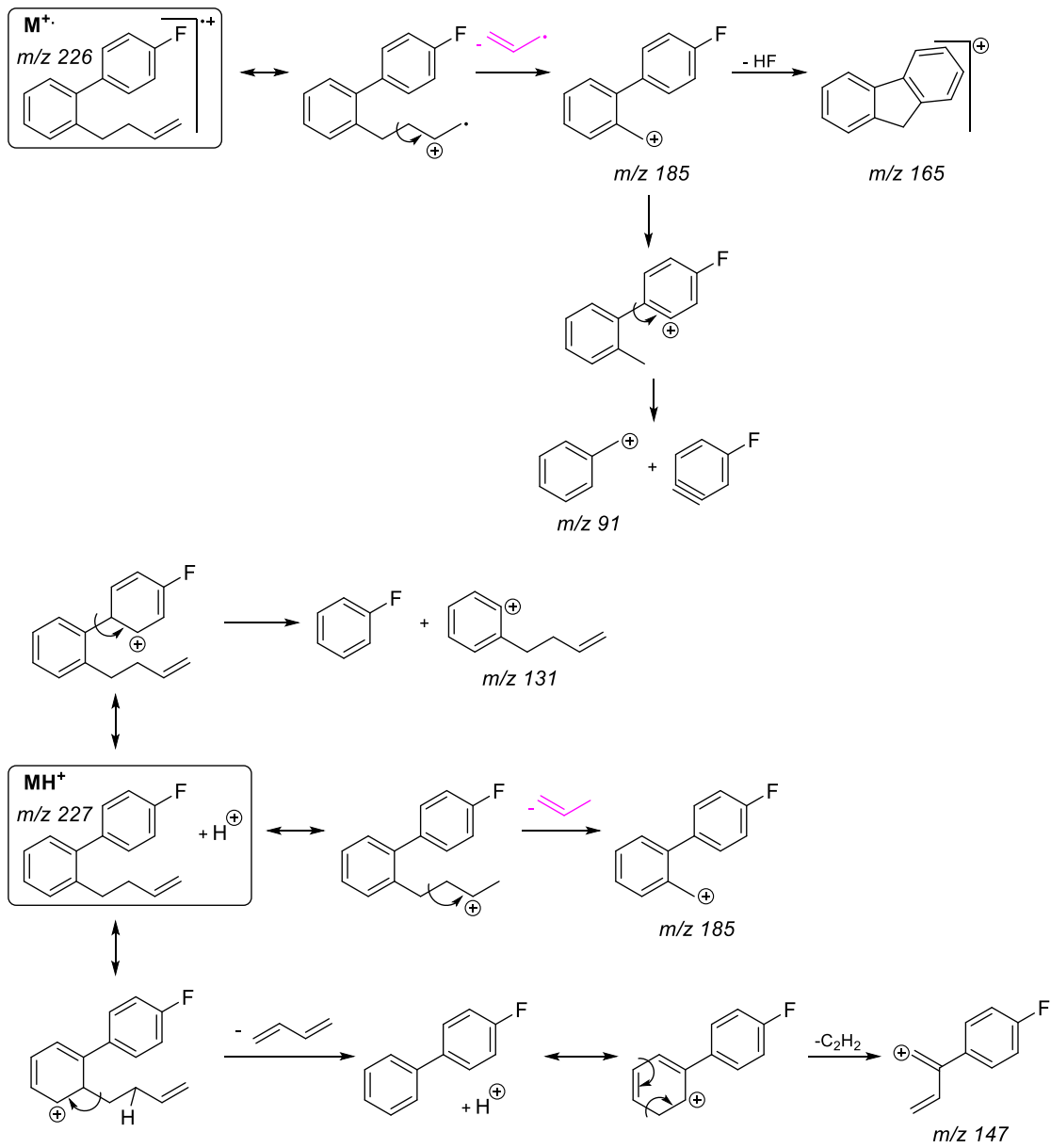
Expérience	Composé	tr (min)	IE (ions $m/z$ )	IC (ions $m/z$ )
<b>b</b>	<b>88</b>	11,68	266-235-219-129	267-235-189 <sup>[a]</sup> -131-117
	<b>89</b>	12,37	266-235-207-115	267-235- <b>189-163</b>
<b>c</b>	<b>91</b>	8,18	226- <b>185</b> -165-91	227- <b>185</b> -147
	<b>92</b>	8,39	226-211-196- <b>148</b> -133- 115-109-91	227- <b>149</b> -131-123-91

[a] Intensité faible.

Schéma 175 Fragmentations des ions  $M^{+\bullet}$  et  $MH^+$  du produit non cyclisé 88 de b



Schéma 176 Fragmentations des ions  $M^{+\bullet}$  et  $MH^+$  du produit cyclisé 89 de b

Schéma 177 Fragmentations des ions  $M^+$  et  $MH^+$  du produit non cyclisé 91 de c

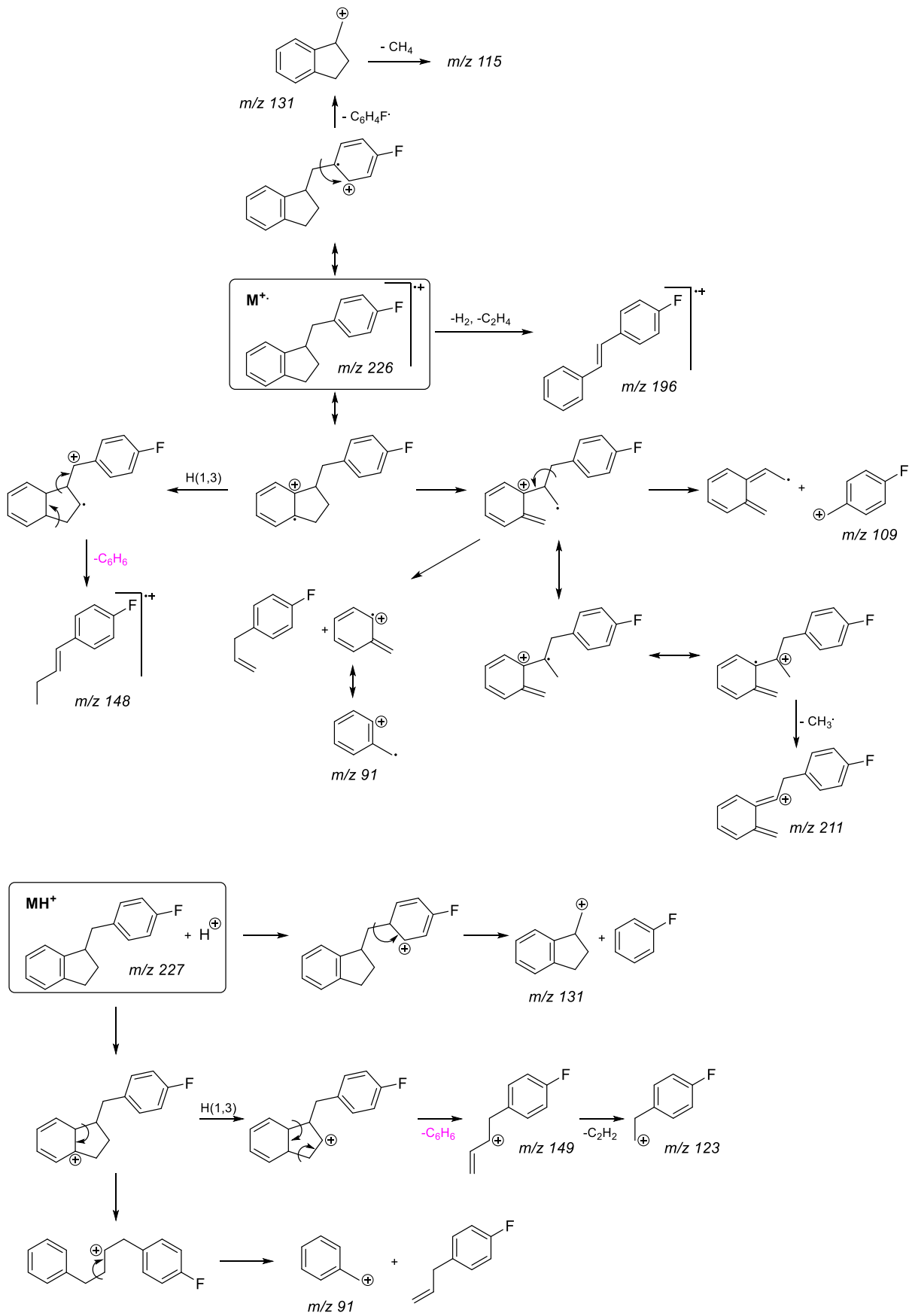
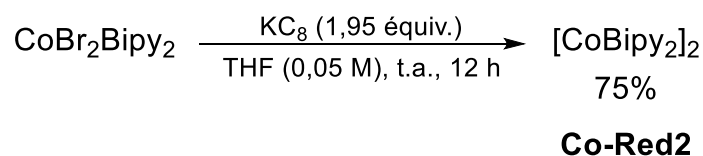


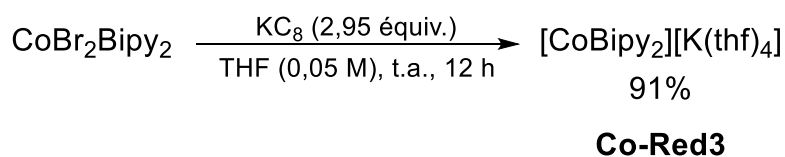
Schéma 178 Fragmentations des ions  $M^{+}$  et  $MH^+$  du produit cyclisé 92 de c

## 5. Chapitre 5 : Synthèse, caractérisation et étude préliminaire de réactivité de deux nouveaux complexes de cobalt à bas degré d'oxydation portant des ligands 2,2'-bipyridine

### 5.1. Synthesis of Co-Red2 and Co-Red3



In the glovebox, a solution of  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (100 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) in THF (5 mL) was stirred overnight with  $\text{KC}_8$  (49 mg, 0.37 mmol, 1.95 equiv.). The dark blue solution obtained was then filtered and crystals suitable for X-ray diffraction (Figure 36 et Figure 37) were grown from vapor diffusion of pentane to this solution in THF at  $-40^\circ\text{C}$  (106 mg, 75 % yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, thf-d8)  $\delta$  33.43 (vbr s, 8H), 6.30 (vbr s, 16H), -1.90 (vbr s, 8H).



In the glovebox, a solution of  $\text{CoBr}_2\text{Bipy}_2$  (100 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) in THF (5 mL) was stirred overnight with  $\text{KC}_8$  (72 mg, 0.56 mmol, 2.95 equiv.). The dark blue solution obtained was then filtered and crystals suitable for X-ray diffraction (Figure 40) were grown from vapor diffusion of pentane to this solution in THF at  $-40^\circ\text{C}$  (121 mg, 91 % yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, thf-d8)  $\delta$  13.23 (vbr s, 4H), 9.05 (vbr s, 4H), 6.39 (vbr s, 4H), 4.46 (vbr s, 4H).

## 5.2. X-Ray data

Tableau 57 Crystal data for Co-Red2 and Co-Red3

Compound	Co-Red2	Co-Red3
<b>Empirical formula</b>	C <sub>40</sub> H <sub>32</sub> Co <sub>2</sub> N <sub>8</sub> ,C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	C <sub>36</sub> H <sub>47</sub> CoKN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
<b>Formula weight</b>	814.70	697.80
<b>Temperature / K</b>	150.0	150.0
<b>Crystal system</b>	monoclinic	monoclinic
<b>Space group</b>	P2 <sub>1</sub> /n	C2/c
<b>a / Å</b>	12.0881(8)	41.429(6)
<b>b / Å</b>	15.1891(10)	9.5423(13)
<b>c / Å</b>	21.1459(13)	18.289(3)
<b>α / °</b>	90	90
<b>β / °</b>	92.496(2)	100.072(5)
<b>γ / °</b>	90	90
<b>Volume / Å<sup>3</sup></b>	3878.9(4)	7118.7(17)
<b>Z</b>	4	8
<b>ρ<sub>calc</sub> / g.cm<sup>-3</sup></b>	1.395	1.302
<b>μ / mm<sup>-1</sup></b>	0.901	0.642
<b>F(000)</b>	1688.0	2952
<b>Crystal size / mm<sup>3</sup></b>	0.34 × 0.23 × 0.02	0.26 × 0.22 × 0.06
<b>Radiation</b>	MoKα (λ = 0.71069)	MoKα (λ = 0.71073)
<b>2θ range for data collection / °</b>	4.78 to 52.042	4.614 to 54.204
<b>Index ranges</b>	-14 ≤ h ≤ 14, -17 ≤ k ≤ 18, 26 ≤ l ≤ 26	-52 ≤ h ≤ 36, -12 ≤ k ≤ 12, -22 ≤ l ≤ 23
<b>Reflections collected</b>	49299	31996
<b>Independent reflections</b>	7621 [R <sub>int</sub> = 0.0798, R <sub>sigma</sub> = 0.0621]	7836 [R <sub>int</sub> = 0.0595, R <sub>sigma</sub> = 0.0574]
<b>Data/restraints/parameters</b>	7621/30/496	7836/333/515
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	1.046	1.074
<b>Final R indexes [I &gt; 2σ(I)]</b>	R <sub>1</sub> = 0.0550, wR <sub>2</sub> = 0.1278	R <sub>1</sub> = 0.0743, wR <sub>2</sub> = 0.1741
<b>Final R indexes [all data]</b>	R <sub>1</sub> = 0.0987, wR <sub>2</sub> = 0.1487	R <sub>1</sub> = 0.1049, wR <sub>2</sub> = 0.1884
<b>Largest diff. peak/hole / e.Å<sup>-3</sup></b>	0.584/-1.114	0.95/-0.95

## 5.3. Réactivité de Co-Red2 et Co-Red3 avec le benzonitrile 29

## 5.3.1. Avec le benzonitrile 29 seul

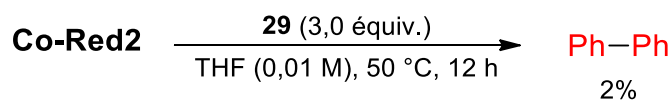


Schéma 179 Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complex Co-Red2 with benzonitrile 29

In a glovebox, **Co-Red2** (13 mg, 0.018 mmol, 1.0 equiv.), benzonitrile **29** (5.6 mg, 0.054 mmol, 3.0 equiv), THF (2 mL) and *n*-pentadecane (10  $\mu$ L) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and allowed stirring at 50  $^\circ$ C for 12 h. A sample of the mixture was taken out, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

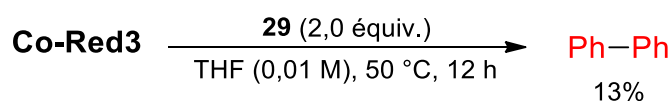


Schéma 180 Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complex Co-Red3 with benzonitrile 29

In a glovebox, **Co-Red2** (19 mg, 0.027 mmol, 1.0 equiv.), benzonitrile **29** (5.6 mg, 0.054 mmol, 2.0 equiv), THF (2 mL) and *n*-pentadecane (10  $\mu$ L) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and allowed stirring at 50  $^\circ$ C for 12 h. A sample of the mixture was taken out, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

## 5.3.2. Avec le benzonitrile 29, le 4-chlorobenzoate de méthyle 30 et Co-Red1

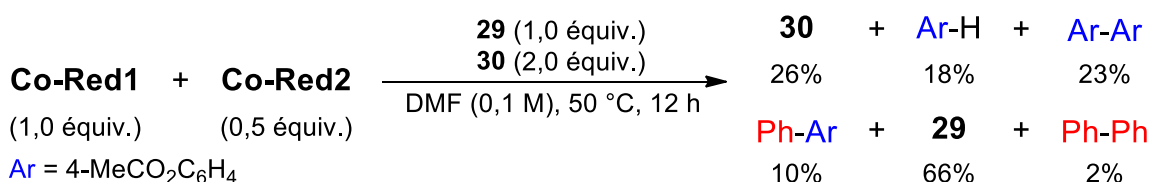


Schéma 181 Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complexes Co-Red1 and Co-Red2 with benzonitrile 29 and 4-methylchlorobenzoate 30

In a glovebox, **Co-Red1** (24 mg, 0.025 mmol, 1.0 equiv.), **Co-Red2** (9 mg, 0.013 mmol, 1.0 equiv.), benzonitrile **29** (2.3 mg, 0.025 mmol, 1.0 equiv), 4-methylchlorobenzoate **30** (4.5 mg, 0.05 mmol, 2.0 equiv), DMF (0.25 mL) and *n*-pentadecane (5  $\mu$ L) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and allowed stirring at 50  $^\circ$ C for 12 h. A sample of the mixture was taken out, diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

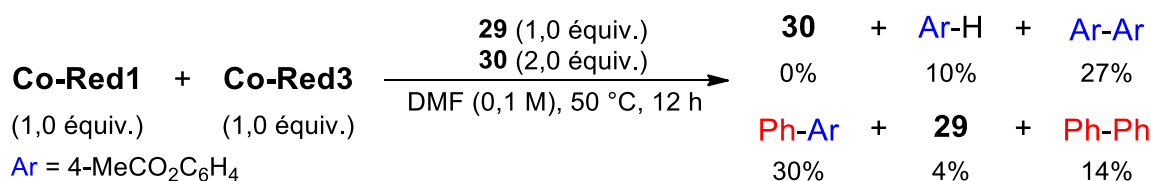


Schéma 182 Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complexes Co-Red1 and Co-Red3 with benzonitrile **29** and 4-methylchlorobenzoate **30**

In a glovebox, **Co-Red1** (24 mg, 0.025 mmol, 1.0 equiv.), **Co-Red3** (18 mg, 0.025 mmol, 1.0 equiv.), benzonitrile **29** (2.3 mg, 0.025 mmol, 1.0 equiv), 4-methylchlorobenzoate **30** (4.5 mg, 0.05 mmol, 2.0 equiv), DMF (0.25 mL) and *n*-pentadecane (5  $\mu$ L) were added into a 2-mL vial. The vial was taken out of the glovebox and allowed stirring at 50  $^\circ$ C for 12 h. A sample of the mixture was taken out, diluted with EtOAc, filtered through a pad of silica and submitted to GC.

#### 5.4. Réactivité de Co-Red2 et Co-Red3 avec d'autres types d'électrophiles

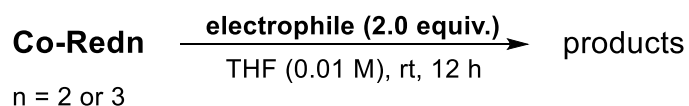


Schéma 183 Stoichiometric reaction of well-defined reduced cobalt complexes Co-Red2 or Co-Red3 with different electrophiles

In a glovebox, a stock-solution in THF (3 mL) of electrophile (0,086 mmol, 6.0 equiv.) with *n*-pentadecane (15  $\mu$ L) was prepared. Then a 5-mL vial was charged with well-defined reduced cobalt complex **Co-Red<sub>n</sub>** (10 mg, 0,014 mmol, 1,0 equiv.) and 1 mL of the stock-solution of electrophile was added. The vial was taken out of the glovebox and allowed stirring at rt for 12 h. A sample of the mixture was taken out, filtered through a pad of silica and submitted to GC.





**Titre :** Activation d'électrophiles peu communs pour des couplages catalysés au cobalt : réactions et mécanisme

**Mots clés :** Catalyse, Cobalt, Activation C–CN, Réactions de couplage

**Résumé :** Ces projets de recherche ont permis d'aboutir au développement de nouvelles réactions de couplage catalysées par un métal relativement abondant, le cobalt, en employant des partenaires électrophiles plus disponibles naturellement ou facilement synthétisables à partir de composés issus de la biomasse. Le premier chapitre est consacré à la mise en place de couplages de type Negishi par activation de dérivés amides pour former divers types de cétones dissymétriques à l'aide de protocoles simples et robustes. Le second chapitre dévoile les premiers exemples d'activation catalytique de la liaison C–CN de dérivés benzonitriles par le cobalt avec la mise en place (i) d'une méthodologie de couplage croisé d'électrophiles de type benzonitrile et halogénure d'aryle pour la formation de biaryles dissymétriques et (ii) d'une méthode de cyanation de dérivés halogénés à partir d'un agent de cyanation carboné simple et non toxique. Par ailleurs, la compréhension

des processus mis en jeu lors des réactions de couplage catalysées par des métaux de transition est indispensable tant à l'amélioration de celles-ci qu'à la conception de nouvelles méthodologies. Par conséquent, la troisième partie de cette thèse détaille l'étude mécanistique menée pour comprendre le fonctionnement du couplage réducteur précédemment développé et qui suggère, par diverses expériences, entre autres caractérisation d'espèce active et voltampérométrie cyclique, supporté par calculs DFT, un mécanisme faisant intervenir un échange de ligands à partir de deux espèces de cobalt à bas degré d'oxydation différents. Enfin, la volonté déterminer plus précisément une espèce de cobalt active envers le partenaire benzonitrile a alors mené à la découverte de deux nouveaux complexes de cobalt basse valence encore jamais décrits dont la réactivité envers diverses espèces électrophiles, en particulier benzonitrile, a été évaluée.

**Title :** Activation of uncommon electrophiles for cobalt-catalysed couplings : reactions and mechanism

**Keywords :** Catalysis, Cobalt, C–CN Activation, Coupling reactions

**Abstract :** This research project led to the development of new coupling reactions catalysed by relatively abundant metal, cobalt, and involving coupling partners more available or easily synthesised from biomass sources. The first chapter is dedicated to the implementation of Negishi-type couplings through the activation of amide derivatives in order to form diverse asymmetrical ketones with simple and robust setups. The second chapter reveals the first examples of catalytic coupling reactions involving C–CN activation from benzonitrile derivatives with cobalt and includes the setting-up of (i) a cross-electrophile coupling between benzonitriles and aryl halides in order to synthesize various biaryl compounds and (ii) a cyanation method of halogenated arenes thanks to a simple carbonated non-toxic cyanating agent. Besides, the understanding of the

processes involved in metal-catalysed coupling reactions is crucial for both the improvement of known methodologies and the design of new ones. Therefore, the third chapter details the mechanistic study carried out to better understand the aforementioned cross-electrophile coupling. Mechanistic insights obtained including characterisation of active species as well as cyclic voltammetry, and supported by DFT calculations, suggest a mechanism involving a ligand exchange step from two different low-valent cobalt species of different oxidation states. Finally, the desire determine more precisely an active cobalt species towards benzonitrile derivatives led to the discovery of two new low-valent cobalt complexes, which reactivity towards various electrophiles, including benzonitriles, has been evaluated.