



HAL
open science

Nouvelles fonctionnalisations de ferrocènes

Mehdi Tazi

► **To cite this version:**

Mehdi Tazi. Nouvelles fonctionnalisations de ferrocènes. Chimie organique. Université de Rennes, 2019. Français. NNT : 2019REN1S124 . tel-03510304

HAL Id: tel-03510304

<https://theses.hal.science/tel-03510304>

Submitted on 4 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux

Spécialité : « *Chimie Moléculaire et Macromoléculaire* »

Par

Mehdi TAZI

Nouvelles fonctionnalisations de ferrocènes

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 20 décembre 2019

Unité de recherche : UMR6226

Institut des Sciences Chimiques de Rennes

Equipe CORINT

Thèse N° :

Rapporteurs avant soutenance :

Jean-Cyrille Hierso
Anne Harrison-Marchand

Professeur, Université de Bourgogne
Maître de conférences HDR, Université de Rouen

Composition du Jury :

Président :

Dir. de thèse : Florence Mongin
Co-dir. de thèse : William Erb

Professeure, Université de Rennes 1
Maître de conférences, Université de Rennes 1

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à Monsieur Jean-Luc Adam et à Monsieur Marc Fourmigué, tous deux directeurs de l'UMR CNRS 6226 Institut des Sciences Chimiques de Rennes « ISCR » pendant le déroulement de ma thèse.

Je souhaite également remercier Monsieur Vincent Ferrières, responsable de l'équipe Chimie Organique et Interfaces (CORINT), pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire pendant la durée de ma thèse.

Tout d'abord je remercie le Dr. William Erb pour tout ce qu'il m'a appris pendant ces 3 ans. Que la passion et le travail peuvent faire bouger des montagnes, qu'il faut toujours aller de l'avant et garder son humour.

Je remercie, la Pr. Florence Mongin de m'avoir accueilli dans son groupe pour son accompagnement sans faille pendant mon doctorat et ses précieux conseils concernant les techniques de métallation. Elle m'a toujours accordé du temps quand j'en avais besoin, avec le sourire.

Merci à mes deux encadrants qui ont toute ma gratitude, mon estime, et ma considération.

Je suis honoré que Monsieur Jean-Cyrille Hierso, Professeur au sein de l'Université de Bourgogne ait pris part à ce jury en qualité de rapporteur et de président. Je suis également honoré que Madame Anne Harison-Marchand, maître de conférences à l'Université de Rouen ait pris part à ce jury en qualité de rapporteuse.

Je remercie le Ministère de l'Éducation supérieure et de la recherche d'avoir financé ma thèse, merci à l'équipe CORiNT, à l'école doctorale 3M et au LIA d'avoir financé mon séjour en Australie. Merci à The University of Western Australia de m'avoir accueilli.

Je tiens à remercier chaleureusement Pr. Paul Low qui m'a accueilli au sein de son laboratoire à Perth (Australie) à la University of Western Australia. Merci pour l'ambiance très joyeuse et motivante de tous les collègues rencontrés ainsi que son expertise précieuse en électrochimie.

Je tiens à remercier Thierry Roisnel et Vincent Dorcet pour tout le travail réalisé sur les structures tridimensionnelles obtenues par diffraction de rayons X qui apportent une plus-value importante à mes travaux.

Je remercie également le Dr. Yury S. Halauko pour la collaboration que nous avons eu et les calculs de pKa qu'il a réalisés.

Merci à Jean-Luc Fillaut et Nolwenn Tunier pour toute l'aide qu'ils m'ont apporté au long de ma thèse et leur investissement pour le bien-être des doctorants.

Un grand merci également à Nicolas Richy, Murielle Blot, Olivier Mongin, Marina DeMorel, Frédérique Lassagne, Frédérique et Christine Paul pour tous les moments passés ensemble. Je les remercie pour leur aide, leur soutien, leur gentillesse, et leur bonne humeur pleine de rires et de gâteaux.

Je suis également très heureux d'avoir partagé mon couloir au cours de ces 3 années avec Niels, Alphonsine, Seif, Nahida, Manikanta, Rim, Swamy, Salima, Madani, Rouba, Loubna, Sarra, Myron et ceux qui ont rejoint cette famille plus récemment Benji, Joseph, Mélanie, Ismaël et Zhi Peng, ainsi que tous les stagiaires L3 et de Master. Merci pour tous ces moments de joie et de partage.

Je ne remercierai jamais assez Rajaa Benchouaia, LiMiao Shi, Nicolas Rocton et Jessica Flores Gonzales pour leur soutien au quotidien. Ils m'ont grandement accompagné et aidé à aller au bout cette thèse dans les meilleures conditions possibles.

Merci aux membres de l'association LUCA qui m'ont permis de vulgariser et de faire découvrir mon domaine auprès d'un public jeune. Merci également à tous les doctorants de l'équipe MICMAC pour leur joie de vivre et leur courage.

Un grand merci aux membres de l'association ACiD qui l'ont créé et spécialement Thomas Fliinois et Barthélemy Aspe sans qui elle n'aurait pas vu le jour. Merci également aux membres du bureau qui continuent de la faire perdurer, surtout Nicolas Durand et Lucie Lepetit.

Merci également à Stevens Lavillonière, Mathilde Pauton, Vincent Darcq et Léa Verdière pour leur bienveillance, leur soutien et tous les bons moments partagés ensemble.

Je remercie tout particulièrement Kathleen Santamaria pour son soutien, sa joie de vivre et son amour à travers les périodes difficiles. Elle fait de moi une meilleure personne un peu plus chaque jour.

Enfin, tout ceci n'aurait jamais été possible sans le soutiens et l'amour indéfectible de mes grands-parents, Abdelhaq et Michèle, ma mère, Samia, mon père, Samir, ma sœur, Dounia, mes frères Hakim, Anis et Faris, ma belle-mère Aafaf ainsi que tous mes oncles, tantes, cousins et cousines des familles El Abdi et Tazi pour leur soutien depuis toujours et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir emmené si loin.

Je sais que même si je quitte ce laboratoire maintenant, ça restera toujours un peu comme chez moi.

Sommaire

Abréviations	12
Introduction.....	1
Chapitre 1	5
I. Généralités	7
A. Le ferrocène, un aromatique pas comme les autres.....	7
1. L'histoire du ferrocène	7
2. Les propriétés du ferrocène	10
B. Les ferrocènes monosubstitués.....	12
1. La Substitution Electrophile Aromatique (S_EAr)	12
2. La séquence déprotoméallation-piégeage électrophile	13
C. Les ferrocènes polysubstitués	17
1. La chiralité planaire	17
2. Les ferrocènes 1,2-disubstitués.....	20
3. Les ferrocènes 1,3-disubstitués.....	21
D. La migration d'halogène.....	26
1. Les principes de base.....	26
2. Le mécanisme	28
3. Les paramètres	29
a) La base.....	29
b) La température.....	30
c) L'ordre d'addition.....	30
d) L'électrophile	31
e) Le solvant.....	31
f) Les halogènes	32
4. Le ferrocène et la migration d'halogène	32
Chapitre 2	37
II. Synthèse de ferrocèncarboxamides	39
A. Etat de l'art.....	39
1. Présentation de la fonction carboxamide	39

2.	Synthèse des carboxamides	39
3.	Utilisation du carboxamide comme groupe directeur en déprotomé-tallation.....	41
4.	Le groupe directeur carboxamide en série ferrocène.....	42
5.	Migration d'halogène et carboxamide	45
6.	Migration d'halogène et ferrocène	45
7.	Choix du GD et de l'halogène pour la migration	46
B.	Travaux préliminaires	47
C.	Synthèse de précurseurs à la migration d'halogène sans groupement protecteur.....	54
D.	Migration d'halogène : optimisation de la réaction et purification	58
1.	Optimisation de la réaction	58
2.	Optimisation de la purification du 3-iodo- <i>N,N</i> -diisopropylferrocè-necarboxamide (14)	66
E.	Etude complémentaire de la migration d'halogène.....	68
F.	Fonctionnalisation d'un 3-iodoferrocè-necarboxamide.....	74
G.	Conclusion, limites et perspectives	75
Chapitre 3		79
III.	Synthèse de Fluoroferrrocènes.....	81
A.	Etat de l'art.....	81
1.	Molécules fluorées et applications	81
2.	Les propriétés du groupement fluoro dans des réactions impliquant un lithien	85
3.	Les fluoroferrrocènes.....	86
B.	La synthèse du fluoroferrrocène et sa fonctionnalisation en position 2.....	91
1.	La synthèse du fluoroferrrocène	91
2.	Synthèse de fluoroferrrocènes 2-substitués	92
3.	Première migration d'halogène en série fluoroferrrocène	99
C.	Migration d'halogène en série fluoroferrrocène.....	100
1.	Synthèse de fluoroferrrocènes 2,5-disubstitués précurseurs	100
2.	Vers des ferrrocènes 1,2,4-trisubstitués.....	103
3.	Vers des ferrrocènes 1,2,3,4-tétrasubstitués	106
4.	Fluoroferrrocène 1,2,3,4,5-pentasubstitué	111
D.	Conclusion et perspectives.....	115
Chapitre 4		119
IV.	Electrochimie.....	121

A.	Etat de l'art.....	121
1.	Contexte général.....	121
2.	Etude électrochimique des ferrocènes monosubstitués.....	124
3.	Etude électrochimique des ferrocènes polysubstitués.....	127
B.	Etude électrochimique des ferrocènes synthétisés.....	132
1.	Préambule.....	132
2.	Résultats et discussion.....	135
C.	Séparation électrochimique des constituants d'un mélange.....	140
1.	Etat de l'art.....	140
2.	Etude préliminaire UV-visible.....	144
D.	Conclusion et perspectives.....	152
	Conclusion.....	155
	Experimental Part.....	161
	Chapter 2.....	163
	Chapter 3.....	179

Abréviations

CPG : chromatographie en phase gazeuse

DFT : Density Functional Theory (théorie de la fonctionnelle de la densité)

DMF : diméthylformamide

DMFc : décaméthylferrocène

E⁺ : électrophile

E_{1/2} : potentiel du système rédox

Fc : ferrocène

Fc⁺ : ferrocénium

ESC : électrode au calomel saturée

GD : groupement directeur

GP : groupement protecteur

LiDA : diisopropylamidure de lithium

NFSI : *N*-fluorobenzènesulfonimide

RMN : résonance magnétique nucléaire

S_EAr : substitution électrophile aromatique

SM : spectrométrie de masse

THF : tétrahydrofurane

TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

TMP : 2,2,6,6-tétraméthylpiperidino

TMS : triméthylsilyle

RX: rayon X

Introduction

Le ferrocène a vu le jour en 1951 et sa popularité s'est accrue après la détermination de sa structure tridimensionnelle unique pour l'époque. Les nombreuses publications parues depuis ont démontré la diversité des applications possibles, notamment de par ses caractéristiques en oxydo-réduction. En chimie, les propriétés particulières du ferrocène, en comparaison au noyau benzénique plan, ont fait de lui une entité incontournable dans divers domaines tels que la catalyse asymétrique, les sciences des matériaux ou encore la chimie médicinale.

Ma thèse aborde une thématique peu étudiée autour du ferrocène. En effet, depuis sa découverte, la majorité des publications consacrées au ferrocène ont naturellement visé des dérivés qui semblaient être les plus simples d'accès et avec une application directe. Ce sont ainsi les ferrocènes monosubstitués, 1,2-disubstitués et 1,1'-disubstitués qui ont été les plus étudiés tandis que les dérivés 1,3-disubstitués restent sous-représentés (**Figure 1** et **Figure 2**). Alors qu'il existe des voies d'accès au benzènes 1,2- mais aussi 1,3- et 1,4-disubstitués, il apparaît nécessaire de disposer d'une méthode générale de synthèse de dérivés 1,3-disubstitués pour ce composé à cinq atomes de carbones par cycle. En effet, les quelques études effectuées dans ce sens ont révélé des applications d'intérêt. Cependant, le manque d'informations et de données à ce sujet dans la bibliographie actuelle limite l'exploitation de cette disubstitution 1,3 des ferrocènes.

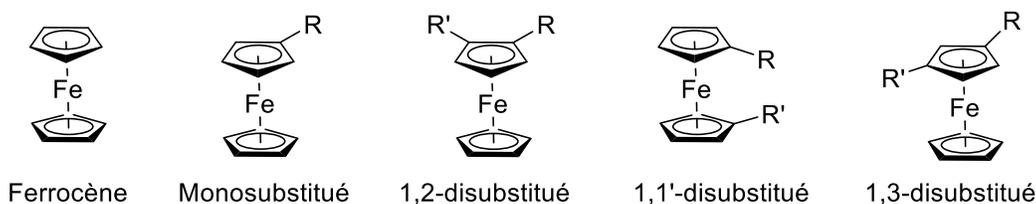


Figure 1. Différents types de structures ferrocéniques.

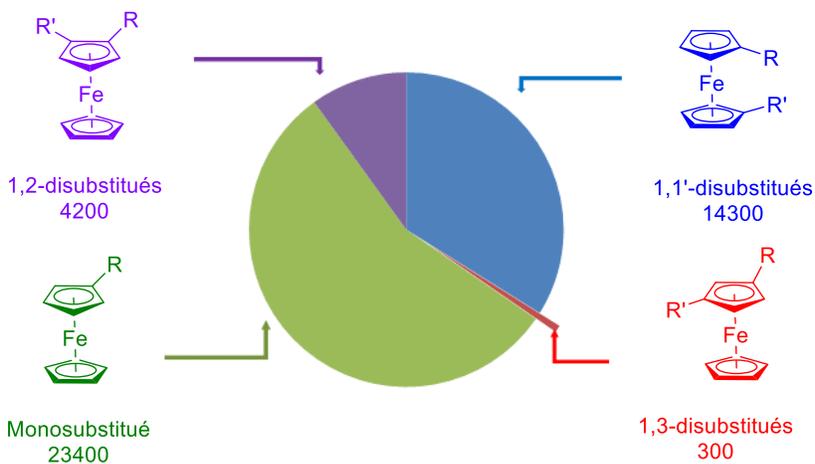


Figure 2. Nombre de publications par type de structure (mai 2019).

C'est dans ce cadre que ma thèse a démarré. L'objectif était de combler ce manque et ainsi d'élargir l'espace chimique disponible en permettant un accès simple, rapide et général à ces composés 1,3-disubstitués. Le projet qui m'a été confié consistait à étendre en série ferrocène certaines réactions déjà existantes sur le noyau benzénique. Il s'agissait d'un projet ambitieux car le ferrocène est loin d'être un simple composé aromatique et ses propriétés physicochimiques sont telles qu'il n'est pas aisé de transposer des réactions fonctionnant en série benzénique. Le caractère rédox spécifique du ferrocène peut notamment être à l'origine de l'instabilité de certains de ses dérivés, nécessitant des ajustements pour s'en accommoder. Il s'agissait donc d'un réel défi dans lequel nous nous sommes lancés.

Afin de répondre à cette problématique, il a fallu déterminer la voie de synthèse la plus pertinente. Ainsi, après avoir pris connaissance des données de la bibliographie, nous avons choisi la migration d'halogène (**Figure 3**). Cette réaction consiste à convertir un substrat substitué 2-halogéné en son isomère 3-halogéné. Elle démarre par une étape de déprotolithiation, et se poursuit par un ensemble d'échanges halogène-lithium intermoléculaires conduisant au composé lithié le plus stable. Cette réaction possède de nombreux avantages, et notamment une bonne économie d'atome, un coût de réaction assez faible et la possibilité d'obtenir des dérivés polysubstitués difficiles à atteindre autrement. Grâce à cette méthode, il serait possible d'accéder facilement aux composés 1,3-disubstitués qui restent, à l'heure actuelle, très peu étudiés en série ferrocénique.

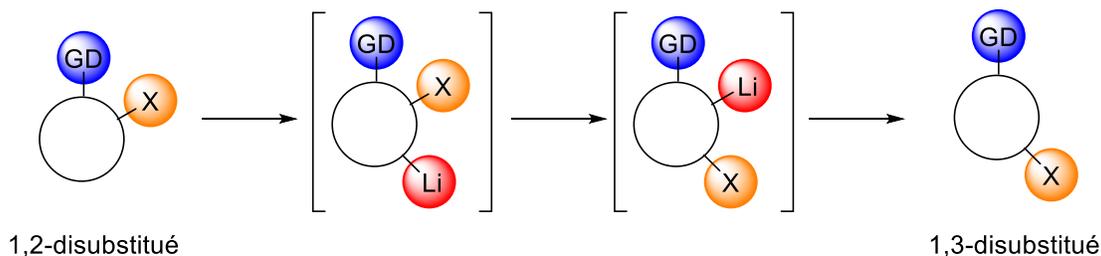


Figure 3. Principe général de la réaction de migration d'halogène. GD = groupe directeur, X = halogène (Br, I).

Dans un premier temps, nous allons commencer par un chapitre sur les généralités autour du ferrocène, et en premier lieu répondre à la question « Qu'est-ce que le ferrocène ? ». Nous évoquerons son histoire ainsi que ses principales propriétés qui en font une molécule aux multiples facettes. Nous aborderons ensuite la synthèse de ferrocènes monosubstitués, en particulier *via* des réactions de substitution électrophile aromatique et de déprotoméallation. Nous continuerons cet exposé par une présentation des ferrocènes polysubstitués où il sera

question de différents types de substitutions et de ce qu'est la chiralité planaire. Enfin, nous développerons plus précisément le concept de migration d'halogène.

Dans un second chapitre, nous analyserons les principales caractéristiques de la fonction carboxamide. Celle-ci devrait faciliter la réaction de migration d'halogène, mais aussi permettre d'envisager différentes réactions de post-fonctionnalisation. Nous débuterons par un état de l'art sur l'utilisation en déprotométtation de cette fonction particulière puis sa relation avec le ferrocène. Suite à cela, une partie sera dédiée aux travaux préliminaires réalisés au laboratoire. La partie suivante concernera la synthèse des précurseurs de la migration d'halogène avant de passer à l'optimisation de cette réaction. Ensuite, nous étudierons la fonctionnalisation des ferrocènes 1,3-disubstitués obtenus. Dans la dernière partie de ce chapitre, nous analyserons les limites du groupement carboxamide tout en identifiant les paramètres clés de la réaction de migration. Ceci nous guidera vers un autre substrat, le fluoroferrocène.

Dans un troisième chapitre dédié au fluoroferrocènes, nous présenterons l'état de l'art de cette famille de molécules encore peu connue. Nous nous concentrerons ensuite sur la synthèse du fluoroferrocène et de ses dérivés 1,2-disubstitués, tous obtenus par des réactions de déprotométtation. Nous poursuivrons par une étude de la migration d'halogène dans cette série, qui nécessite de recourir à un groupement protecteur. Nous aborderons finalement la formation de ferrocènes comportant au moins trois substituants avant d'apporter une conclusion sur nos travaux et de dresser les perspectives pour l'avenir.

Le dernier chapitre s'inscrit dans la continuité de ces synthèses par une étude des propriétés électrochimiques de certains des ferrocènes obtenus. Ces données permettront de rationaliser et potentiellement solutionner certaines difficultés de purification rencontrées au cours de ma thèse. Nous aborderons d'abord un état de l'art de l'électrochimie des composés mono et polysubstitués dérivés du ferrocène. Nous continuerons par une étude des composés synthétisés par voltamétrie cyclique, couplée ou non à de la spectrométrie UV-visible. Enfin, une conclusion sur les différentes données obtenues et leurs significations sera réalisée.

Chapitre 1

I. Généralités

A. Le ferrocène, un aromatique pas comme les autres

1. L'histoire du ferrocène

Le ferrocène est composé de deux cycles cyclopentadiényles (Cp), chacun possédant une charge négative et étant lié à un atome de fer ferreux (Fe^{2+}). Cette intrigante molécule a été découverte en 1951 par Keally et Pauson (**Figure 4**) alors qu'ils faisaient réagir du bromure de cyclopentadiénylmagnésium avec du chlorure ferrique en vue d'obtenir le produit de couplage de Würtz. Au lieu du fulvalène attendu, c'est un composé de formule $\text{FeC}_{10}\text{H}_{10}$ d'une surprenante stabilité, qui a été obtenu.¹ Une structure linéaire a d'abord été proposée (**Figure 5**), mais elle a été rapidement remise en cause par plusieurs scientifiques. Cette même année, l'équipe de Tremaine découvre également le (dicyclopentadiényl)fer,² et soumet son article avant le fameux duo. L'article de Keally et Pauson a finalement été publié trois mois plus tôt que celui de l'équipe de Tremaine qui n'a pas connu le même succès que celui de ses collègues.



Figure 4. Peter L. Pauson.

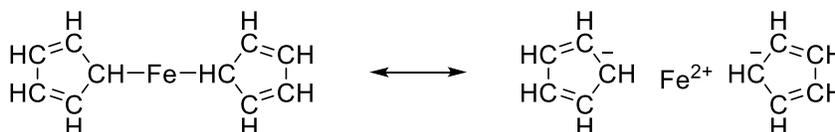


Figure 5. Première structure proposée pour le ferrocène.

L'année suivante, les travaux réalisés par Woodward et Wilkinson (**Figure 6**) de l'Université d'Harvard les ont conduit à envisager une nouvelle structure pour cette molécule atypique.³ En se basant sur les caractéristiques infrarouges de la molécule, ils ont ainsi proposé une première structure très hypothétique à partir des informations qu'ils possédaient à l'époque. Quelques mois plus tard, Fischer et Pfab ont décrit une structure similaire à celle de leurs confrères américains.⁴ Ainsi, en s'appuyant sur la diffraction des rayons X, ils ont proposé une structure dite « sandwich » similaire à celle de Woodward et Wilkinson (**Figure 7**). Ces derniers ont été les premiers à proposer le nom de ferrocène, nom utilisé pour la première fois en 1952 et très

rapidement accepté par les chimistes du monde entier.⁵ Peu de temps après, des analogues de ferrocènes de formule $[M(C_5H_5)_2]$ ont à leur tour émergé et ont adopté le terme générique de métallocène.⁶



Figure 6. De gauche à droite : R. B. Woodward, G. Wilkinson, E. O. Fischer

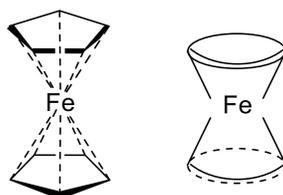


Figure 7. Structures du ferrocène proposées par Woodward et Wilkinson à gauche et par Fischer à droite.

Les travaux de Wilkinson et Fischer ont été récompensés en 1973 par le prix Nobel de chimie pour leurs découvertes et avancées dans le domaine de la chimie organométallique.

Depuis, les applications des dérivés du ferrocène n'ont fait que se multiplier, qu'il s'agisse du domaine de l'optique,⁷ des batteries,⁸⁻¹⁰ de la synthèse de matériaux,¹¹⁻¹⁴ de la catalyse¹⁵⁻¹⁸ ou encore de la médecine.¹⁹⁻²⁴ Cette petite molécule s'est révélée être un eldorado au vu de la quantité et la variété des applications qu'elle engendre (**Figure 8**).

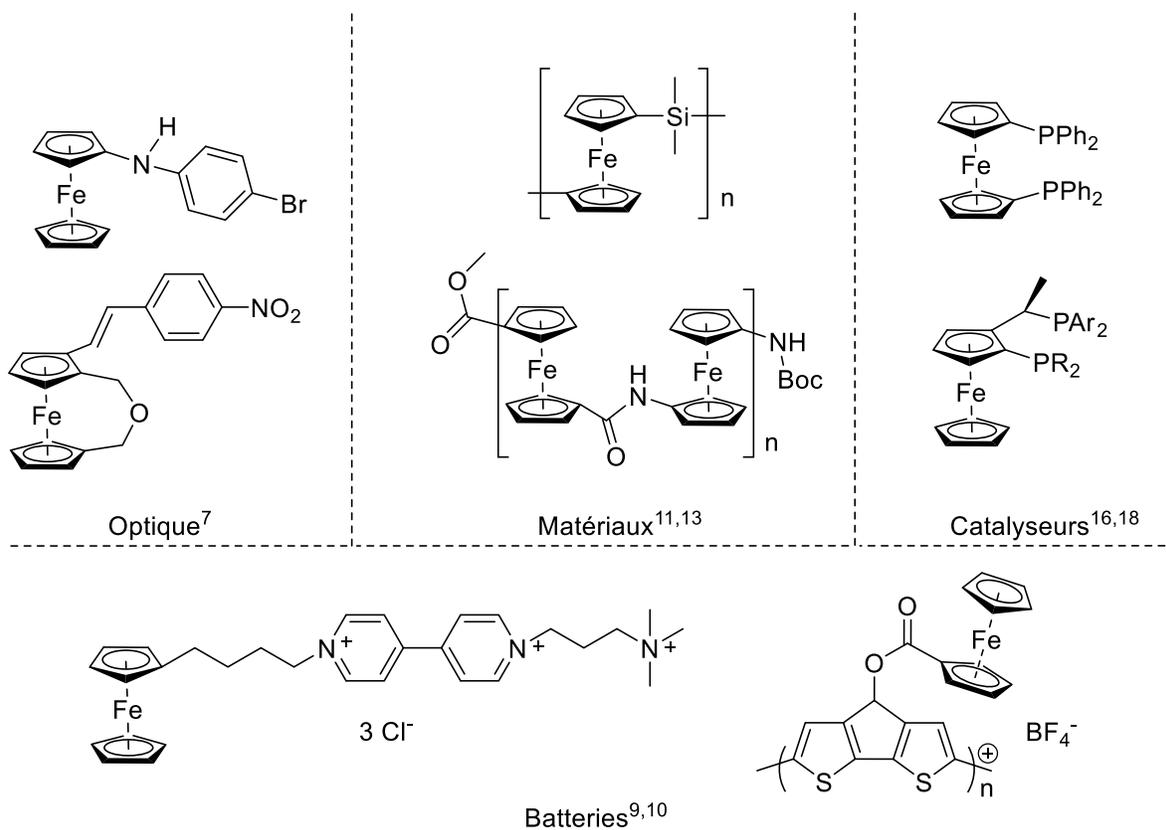


Figure 8. Quelques exemples d'applications du ferrocène.

Après la réaction réalisée par Keally et Pauson en 1951, la synthèse du ferrocène a largement évolué. En effet, à l'heure actuelle, c'est la potasse qui est utilisée pour former l'anion cyclopentadiényle (Cp), qui est lui-même converti en ferrocène en présence du cation ferreux. La source de cations Fe^{2+} la plus fréquente est le dichlorure de fer tétrahydraté (**Schéma 1**). Peu onéreux, d'une grande stabilité et d'une faible toxicité, le ferrocène a été banalisé pour devenir un produit chimique peu cher et accessible à tous.

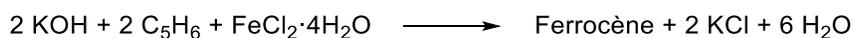


Schéma 1. Synthèse actuelle du ferrocène.

A ce jour, le ferrocène est une molécule incontournable en chimie organométallique. Les travaux le concernant continuent de se diversifier, avec déjà plus de 42 000 publications à son sujet. L'intérêt pour ce composé est notamment dû à ses différentes propriétés.

2. Les propriétés du ferrocène

Le ferrocène possède la particularité de se comporter comme un composé aromatique. En effet, le nombre d'électrons délocalisables est de 6 par Cp ; la règle de Hückel est bien respectée car on a $4n+2$ avec $n=1$, et chaque Cp est donc aromatique.

Dans le cas où les deux cycles du ferrocène ne sont pas reliés de façon covalente, ils sont en rotation permanente l'un par rapport à l'autre.²⁵ En conséquence, il existe une conformation décalée ainsi qu'une forme éclipsée du ferrocène (**Figure 9**, gauche). Cela a des conséquences directes sur les structures cristallines des ferrocènes puisqu'il est parfois possible de voir, par diffraction de rayons X, un désordre important sur l'un des Cp (**Figure 9**, droite).

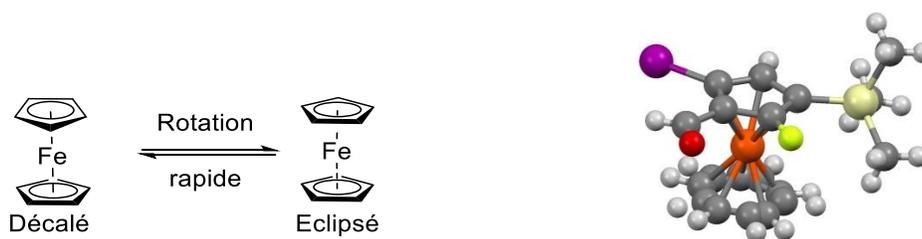


Figure 9. Conformations du ferrocène et structure à l'état solide d'un ferrocène présentant un désordre.

En tant que complexe à 18 électrons, le ferrocène possède une stabilité remarquable, notamment thermique avec une température de fusion à 172,5 °C et une dégradation observable à 400 °C. De plus, il peut être sublimé à 100 °C, ce qui permet de le purifier aisément. Ces propriétés expliquent l'utilisation de la molécule dans la multitude d'applications citées précédemment.

Le ferrocène non substitué est insoluble dans l'eau, mais il peut être dissout dans une large gamme de solvants organiques. Relativement stable vis-à-vis de l'acide sulfurique, il s'oxyde en présence d'acide nitrique pour donner l'ion ferrocénium (**Figure 10**).

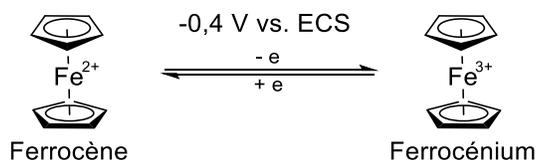


Figure 10. Oxydation réversible du ferrocène en cation ferrocénium.

Etant un cycle à cinq chaînons, l'angle entre deux substituants consécutifs du ferrocène est en moyenne de 72°, supérieur à l'angle correspondant du benzène qui est de 60°. L'angle entre

deux substituants du ferrocène en positions 1 et 3 est de 144° , intermédiaire entre les substitutions 1,3 (120°) et 1,4 (180°) du benzène (**Figure 11**). Cette propriété du ferrocène peut permettre de viser des applications originales. Par exemple, cet angle plus large laisse entrevoir des applications autour de l'élaboration de molécules capables de se lier à des sites actifs au niveau cellulaire.²⁶ De plus, cette plus grande amplitude permet de tolérer plus facilement que dans le cas du benzène la présence simultanée de certains groupements. Il est tout de même important de noter que, malgré cet angle plus grand, la structure tridimensionnelle du ferrocène peut être à l'origine d'une rotation difficile de certains substituants. Grâce à cette structure tridimensionnelle, il est aussi possible d'obtenir des molécules dérivées du ferrocène d'une grande complexité comme le démontre le trimère cyclique développé par Aida²⁷ ou encore la roue moléculaire de Long²⁸ (**Figure 12**).

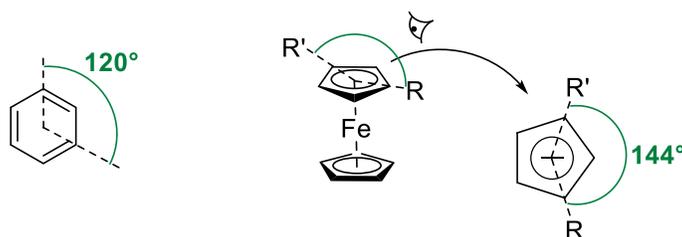


Figure 11. Différence d'angles entre benzène et ferrocène.

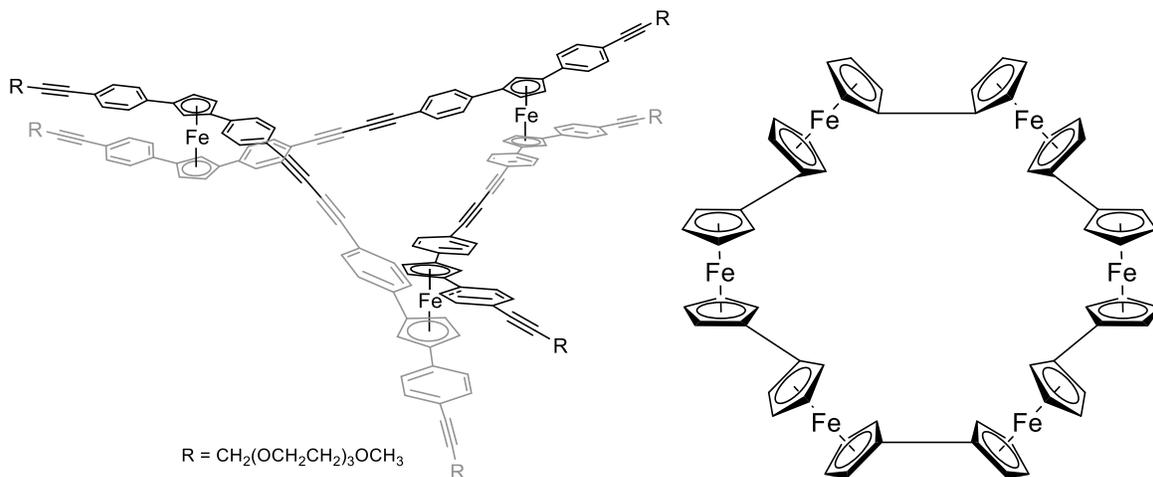


Figure 12. Trimère cyclique à gauche et roue moléculaire à droite.

En présence de certains oxydants, le ferrocène est converti en ferrocénium - avec passage d'un fer ferreux (Fe^{2+}) à un fer ferrique (Fe^{3+}) - soluble en solution aqueuse. La réaction est très

visuelle avec le passage d'une couleur orange, caractéristique du ferrocène, à une couleur bleu foncé correspondant au ferrocénium. L'oxydation peut également se faire par voie électrochimique à +0,4 V par rapport à une électrode au calomel saturée (**Figure 10**). Cette oxydation étant réversible, il en découle que le ferrocène est souvent utilisé comme référence interne en électrochimie.²⁹

Dans certains cas, l'introduction de substituants sur le ferrocène peut conduire à un changement de conformation, de distance entre les Cp et le fer, ou d'angle entre les Cp.^{30,31} Cette souplesse entre les deux cycles cyclopentadiényles permet une grande largesse en termes de substituants insérables et de volume stérique disponible (**Figure 13**).

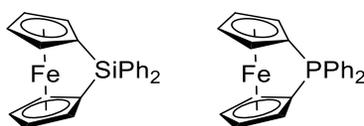


Figure 13. Changement conformationnel du ferrocène.

B. Les ferrocènes monosubstitués

Le ferrocène non substitué possède déjà des applications en électrochimie où il est une référence incontournable.²⁹ En lui ajoutant un substituant, les possibilités en terme d'applications vont être multipliées, qu'il s'agisse du domaine médical²² ou de l'énergie.⁸ Plus encore, les ferrocènes monosubstitués constituent une porte ouverte pour accéder à des dérivés polyfonctionnalisés.

Actuellement, il existe trois réactions permettant d'accéder à des ferrocènes monosubstitués. A partir du ferrocène non substitué, il est possible de réaliser une substitution électrophile aromatique ou une déprotoméallation suivie d'un piégeage électrophile. L'assemblage de deux Cp différents autour du fer est une troisième approche que nous aborderons un peu plus tard.

1. La Substitution Electrophile Aromatique (S_EAr)

Chronologiquement, la première réaction réalisée pour fonctionnaliser le ferrocène a été l'acylation de Friedel-Crafts. Celle-ci, connue depuis 1952 et largement décrite dans la

bibliographie,⁵ est facilement réalisable sur le noyau ferrocène, plus riche en électrons qu'un dérivé aromatique ordinaire. Elle consiste à utiliser un chlorure d'acide en présence de chlorure d'aluminium anhydre comme catalyseur. Rapidement étendue à d'autres électrophiles, la S_EAr est devenue l'une des plus importantes méthodes de synthèse pour la préparation de ferrocènes monosubstitués (**Schéma 2**).

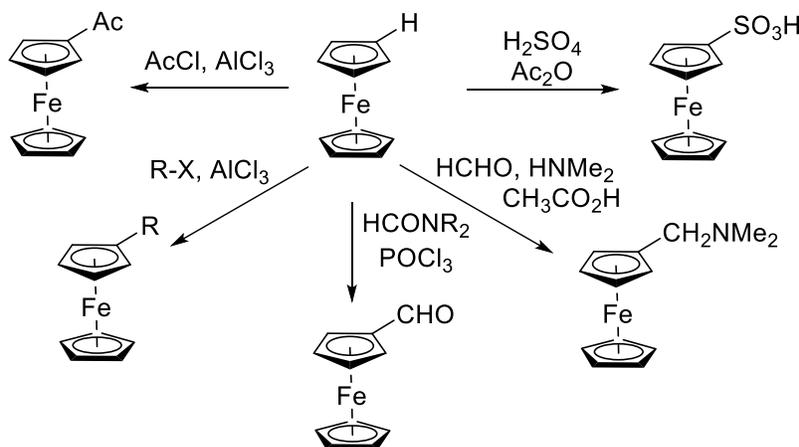


Schéma 2. Exemples de réactions de substitution électrophile aromatique permises en série ferrocénique.

La principale limite de cette réaction en série ferrocène est la gamme d'électrophiles utilisables. En effet, certains électrophiles peuvent également être oxydants, ce qui entraînera la formation de ferrocénium au lieu du produit de S_EAr désiré. C'est notamment le cas de Br_2 qui, du fait de son pouvoir oxydant, ne permet pas d'obtenir le bromoferrocène par cette voie. Il faudra, pour préparer ce dernier, considérer la seconde voie phare de monosubstitution du ferrocène, à savoir la déprotométtallation suivie d'un piégeage électrophile.

2. La séquence déprotométtallation-piégeage électrophile

L'autre méthode de choix pour fonctionnaliser les composés aromatiques consiste à réaliser une déprotolithiation suivie d'un piégeage électrophile.³²⁻³⁵ Compte tenu de l'acidité modérée des hydrogènes aromatiques, il est nécessaire d'utiliser une base très forte pour réaliser cette réaction. Aussi, la première étape est souvent réalisée à l'aide d'un alkylolithium, typiquement un butyllithium (ordre croissant de réactivité : $n\text{-BuLi} < s\text{-BuLi} < t\text{-BuLi}$) (**Figure 14**).

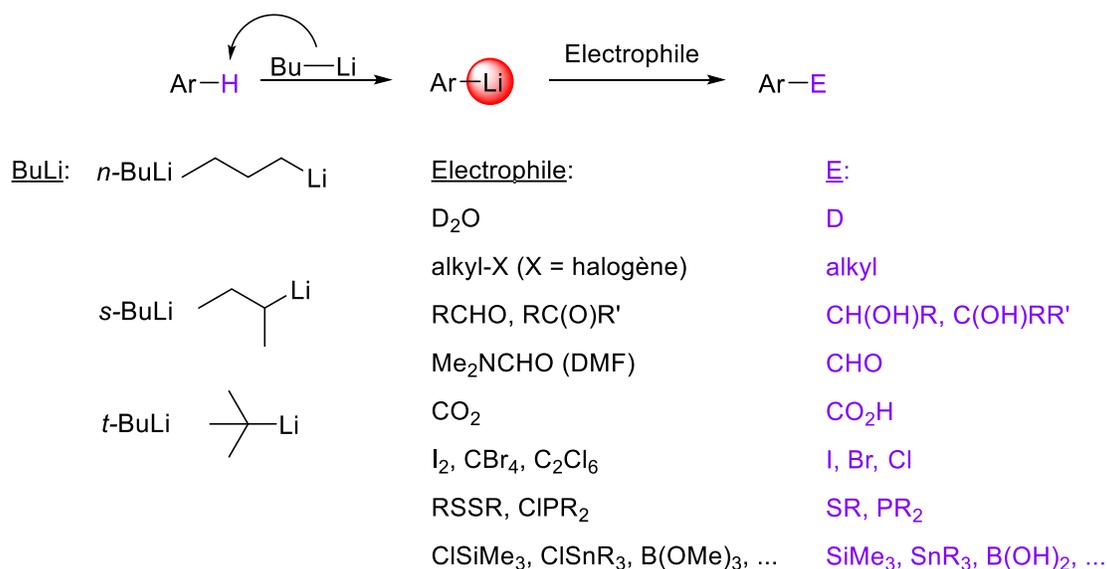


Figure 14. Réaction de déprotolithiation suivie d'un piégeage électrophile en série aromatique.

Outre l'utilisation d'un solvant polaire, il est possible d'ajouter à l'alkyllithium un agent de coordination pour augmenter sa réactivité. Par exemple, on emploie souvent la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) (destruction des oligomères et formation d'un chélate autour du lithium de la base) ou encore le *tert*-butylate de potassium (destruction des oligomères et formation d'un complexe plus réactif) (**Figure 15**).³⁶

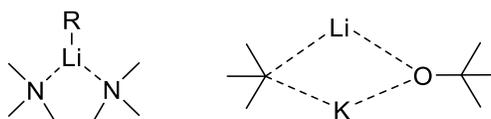


Figure 15. Activation des alkyllithiums par la TMEDA ou le *t*-BuOK.

Une fois la déprotométtallation réalisée, elle est suivie d'un piégeage électrophile dont une liste non exhaustive est présentée plus haut (**Figure 14**). Même si les hydrogènes des ferrocènes sont un peu plus acides que ceux des benzènes correspondants,³⁷ ce sont souvent des alkyllithiens qui sont employés pour mettre en œuvre ces réactions (**Figure 16**).

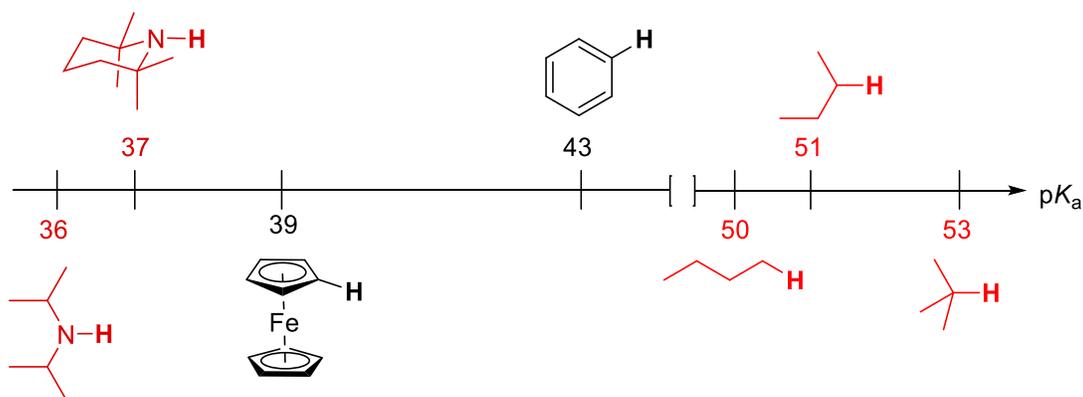


Figure16. Comparaison des valeurs de pK_a (acide/base) pour quelques « acides » (amines secondaires encombrées, ferrocène, benzène et alcanes) conjugués aux bases employées ou générées.

Dans le cas du ferrocène non substitué, les premiers essais de déprotolithiation datent de 1954 avec les travaux de Nesmeyanov et Schroll.^{38,39} D'après ce dernier, sous l'action du *n*-butyllithium dans l'éther, un mélange de mono et dilithien a ainsi été obtenu dans un rapport 70:30, calculé après piégeage par du CO_2 . Quelques années plus tard, Rausch et Goldberg ont décrit des conditions alternatives en jouant sur la nature du solvant ou le nombre d'équivalents d'alkyllithien employé, avec des taux de conversion modestes.^{40,41} En 1990, Kagan a proposé l'utilisation du *t*-butyllithium seul, avec des rendements là encore modestes.⁴² En 1996, une étude de Muller-Westerhoff a montré qu'employer le *sec*- ou le *tert*-butyllithium seul ne permet pas de préparer le lithioferrocène dans de bonnes conditions.⁴³ En effet, outre une mauvaise conversion, des quantités importantes de 1,1'-dilithioferrocène sont aussi formées en plus du lithioferrocène attendu. Cependant, en présence de 0,125 équivalent de *tert*-butylate de potassium, le monolithien est formé de façon satisfaisante dans le tétrahydrofurane (THF) en utilisant le *tert*-butyllithium (**Schéma 3**).

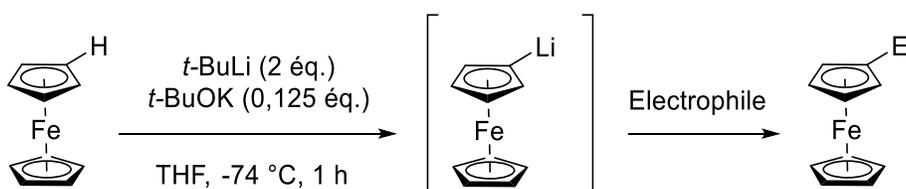


Schéma 3. Conditions optimisées de déprotométtallation du ferrocène.

Après déprotolithiation, de nombreux électrophiles peuvent être utilisés (par exemple ceux du **Schéma 4**), conduisant aux ferrocènes monosubstitués correspondants.

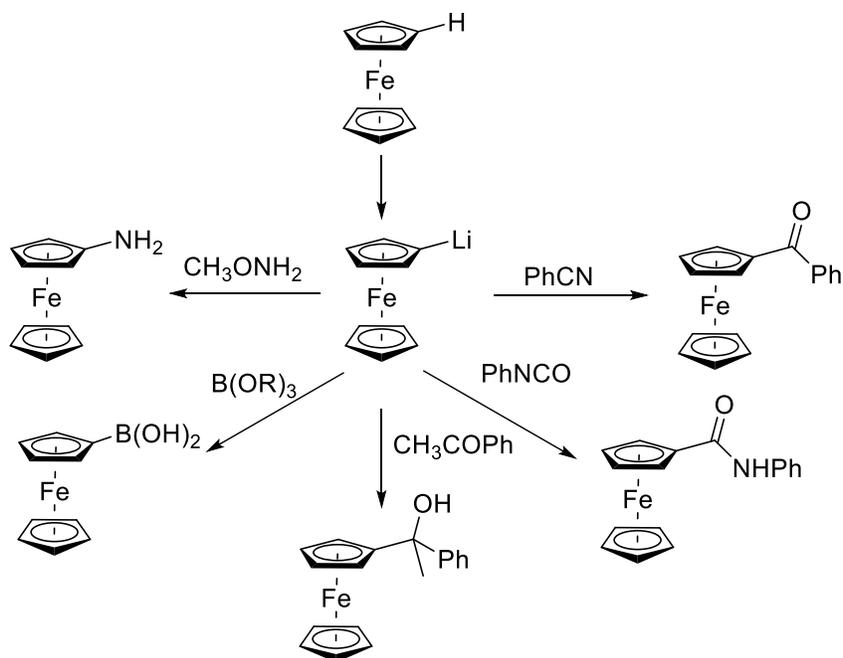


Schéma 4. Déprotométtallation du ferrocène suivie de piégeages électrophiles.

Comme la méthode utilise comme base le *tert*-butyllithium pour accéder à ces nombreux dérivés monosubstitués, on retrouve comme principale limitation la pyrophoricité de ce produit qui en fait un réactif extrêmement dangereux.

En dehors des réactions étudiées ci-dessus qui restent les plus communes, d'autres méthodes permettent la formation de ferrocènes monosubstitués. Les travaux de Plenio le démontrent avec l'introduction d'un groupement pinacolborane sur un ferrocène par activation de liaison C-H à l'aide d'un complexe à base d'iridium.⁴⁴ Les travaux de Laydon, Gubin, Necrasov et Lampard montrent qu'il est également possible de réaliser une fonctionnalisation en passant par le ferrocénium selon une réaction radicalaire avant d'appliquer une réduction pour régénérer le ferrocène.⁴⁵⁻⁵⁰

De nombreux ferrocènes monosubstitués peuvent ainsi être obtenus selon les approches décrites précédemment. Il est intéressant de noter que les deux principales approches sont globalement complémentaires concernant la nature des substituants qu'il est possible d'introduire. Si des applications peuvent être directement envisagées pour ces ferrocènes monosubstitués, il est également concevable de réaliser des réactions de post-fonctionnalisation, soit du substituant nouvellement introduit, soit du noyau ferrocénique. Une limitation restera cependant présente : la sensibilité des dérivés ferrocéniques face à des réactifs oxydants.

C. Les ferrocènes polysubstitués

1. La chiralité planaire

Il existe différents types de polysubstitution sur le ferrocène : elles peuvent ne concerner qu'un seul Cp ou les deux, avec un nombre de substituants allant de deux à dix. En particulier, quand l'un des deux cycles comprend deux groupements différents R^1 et R^2 , il est possible d'obtenir deux régioisomères : les ferrocènes 1,2- et 1,3-disubstitués (**Figure 17**).

Une particularité concerne tout ferrocène comprenant deux substituants de nature différente sur un même cycle comme ceux de la **Figure 17**, il s'agit de la chiralité. On parle dans ce cas de chiralité planaire ou métallocénique. Cette propriété spécifique du ferrocène existe de par sa structure tridimensionnelle.

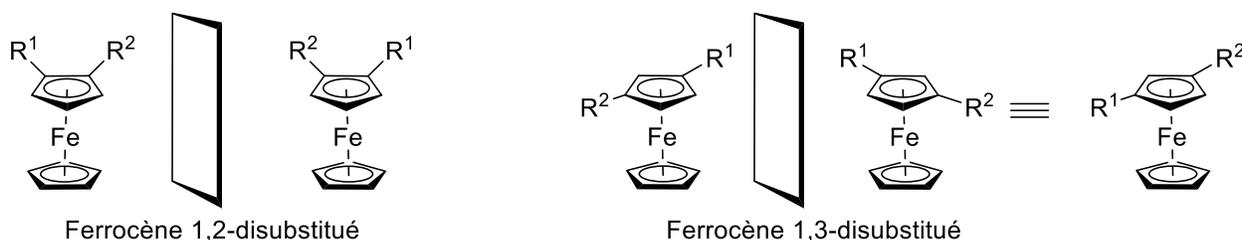


Figure17. Ferrocènes 1,2- et 1,3-disubstitués et chiralité planaire du ferrocène.

Cette chiralité amène naturellement à déterminer la configuration de ces composés. La méthode la plus simple est celle de Schlögl,⁵¹⁻⁵³ que l'on peut décomposer en quatre étapes (**Figure 18**) :

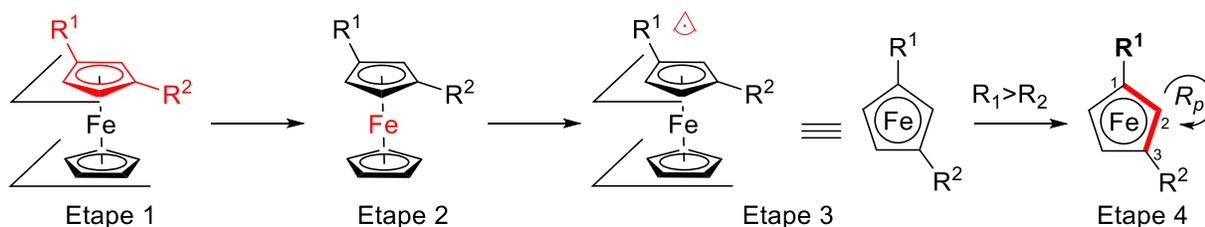


Figure 18. Détermination de la configuration.

1. La première étape consiste à déterminer quel est le plan de chiralité à étudier. Il s'agit du cycle dissymétrique.
2. La seconde étape consiste à définir l'angle de lecture. L'atome lié au plan étudié est choisi (l'atome de fer pour le ferrocène), il s'agit de l'atome pilote. On regarde depuis le haut du plan choisi en 1. vers l'atome de fer.
3. L'angle de vue déterminé, on passe d'une vue hors-plan à une vue dans le plan.
4. Le numéro 1 est le carbone du cycle lié à l'atome avec numéro atomique le plus élevé. On applique ensuite la règle CIP⁵⁴ aux carbones ferrocéniques du cycle pour déterminer les chiffres 2 et 3. On peut maintenant déterminer en fonction du sens de rotation les valeurs R_p pour le sens horaire et S_p pour le sens antihoraire. La lettre p indique la configuration de type chiralité planaire (comme c'est le cas pour les ferrocènes diversement 1,2- et 1,3-disubstitués).

En cas de chiralité multiple, l'ordre de priorité suivant a été défini : chiralité centrale puis axiale puis planaire.

La chiralité planaire du ferrocène peut donc entraîner la formation de mélanges racémiques. Disposer de ferrocènes énantiomériquement purs peut être particulièrement utile pour de nombreuses applications. Par exemple, on peut utiliser en catalyse les ligands Josiphos **A-2**,⁵⁵ ou encore les dérivés de la 4-(diméthylamino)pyridine **B-2**.⁵⁶ La chimie médicinale ne fait pas exception, surtout après le scandale sanitaire du Thalidomide. Pour des dérivés du ferrocène comme la ferroquine **C-2**, molécule antimalaria dont les deux énantiomères ont été isolés,⁵⁷ tout comme pour les récepteurs à œstrogènes **D-2** de Top,²⁶ chaque énantiomère doit subir ses propres études biologiques (**Figure 19**).

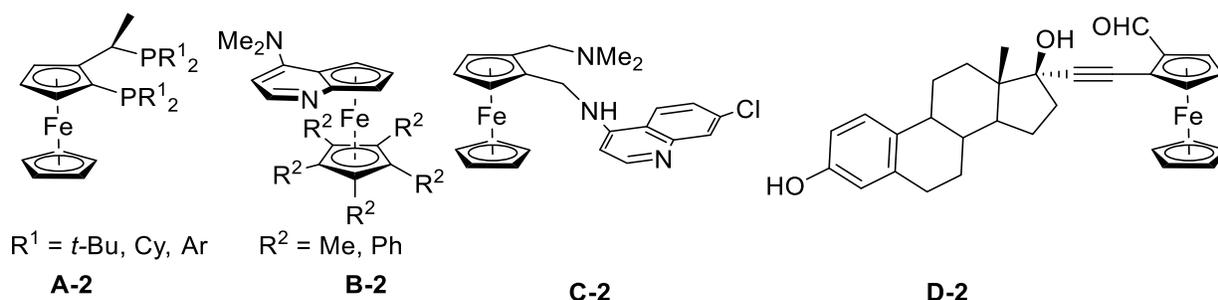


Figure 19. Exemples de ferrocènes chiraux.

La synthèse de composés énantiopurs est bien connue et deux stratégies ont été adoptées en série ferrocène, les deux utilisant la déprotométtallation pour y parvenir (**Schéma 5**).¹⁸

La plus répandue d'entre elles consiste à synthétiser un ferrocène disubstitué par déprotométtallation d'un ferrocène monosubstitué porteur d'un groupement chiral énantiomériquement pur qui joue le rôle de groupement ortho-directeur (GD). L'organolithien formé par déprotolithiation diastéréosélective est ensuite piégé par un électrophile. Les exemples de ces GD sont nombreux. Les plus connus sont l'amine de Ugi développée en 1970,⁵⁸ l'acétal et le sulfoxyde de Kagan synthétisés en 1993,^{59,60} et les oxazolines d'Uemura, Richards et Sammakia publiés la même année par ces trois chercheurs.⁶¹⁻⁶³

L'autre stratégie consiste à utiliser des ligands chiraux ou des bases chirales comme réactifs.⁶⁴ Il s'agit dans ce cas d'une déprotolithiation énantiosélective qui utilise un groupement ortho-directeur achiral avec un chélate alkyllithium-diamine chirale. La chiralité de la diamine couplée à la propriété ortho directrice du groupement achiral permet, dans certains cas, la formation de composés énantiomériquement enrichis voire énantiopurs. La nature du substrat joue un rôle majeur dans cette approche. Ainsi, bien qu'utilisant tous les deux le même ligand, Nozaki en 1970⁶⁵ et Snieckus en 1996⁶⁶ ont obtenu des excès énantiomériques très différents que l'on peut expliquer par la nature différente des GD employés.

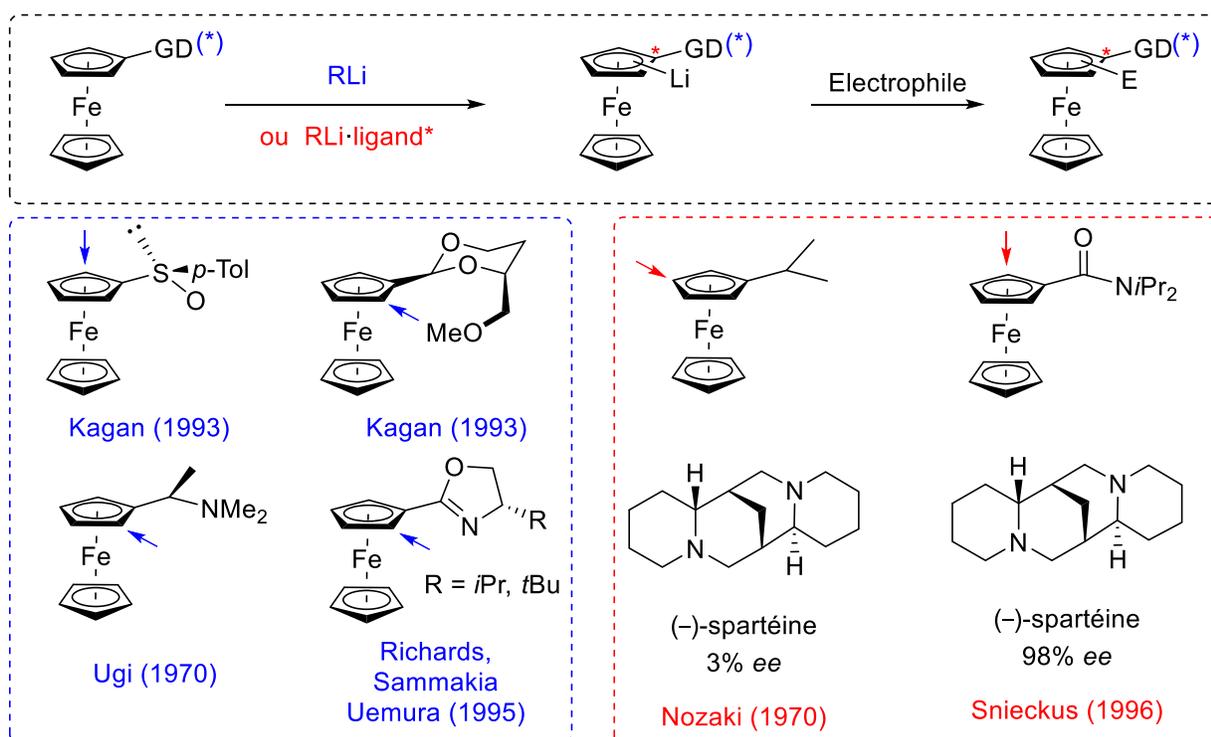


Schéma 5. Synthèse de ferrocènes énantiorenrichis.

2. Les ferrocènes 1,2-disubstitués

Les ferrocènes 1,2-disubstitués ont de nombreux intérêts, notamment en chimie médicinale⁶⁷ ou en catalyse.¹⁵ Pour accéder à ce type de composé, la S_EAr peut sembler intéressante. Cependant, en réalisant l'acétylation de l'éthylferrocène par du chlorure d'acétyle en présence de chlorure d'aluminium, Woodward a dû faire face à une difficulté inattendue : une régiosélectivité très faible. En effet, il a observé un mélange de 1-acétyl-2-éthylferrocène (6%), 1-acétyl-1'-éthylferrocène (17%) et 1-acétyl-3-éthylferrocène (3%).⁶⁸ Richards a quant à lui traité le méthylferrocène par l'anhydride acétique en présence de trifluorure de bore pour obtenir un mélange de 1-acétyl-2-méthylferrocène, 1-acétyl-3-méthylferrocène et 1-acétyl-1'-méthylferrocène avec des rendements respectifs de 10, 13 et 7%.⁶⁹ Les recherches de Makarovskaya sur l'acétylation de l'éthylferrocène ont conduit au même mélange de composés que Woodward ; de meilleurs rendements ont été annoncés pour les 1-acétyl-2-éthylferrocène (20%), 1-acétyl-1'-éthylferrocène (56%) et 1-acétyl-3-éthylferrocène (24%), mais les produits n'ont pas été isolés compte tenu de leurs propriétés physicochimiques très proches.⁷⁰ Ces publications montrent la très faible régiosélectivité de cette stratégie, et expliquent la raison pour laquelle la S_EAr est peu utilisée.

Pour accéder aux ferrocènes 1,2-disubstitués, la voie de synthèse privilégiée est donc la séquence déprotoméallation-piégeage électrophile. Cette voie utilisant comme substrats des ferrocènes monosubstitués emploie du butyllithium. Melzer est le premier à avoir utilisé la déprotoméallation connue en série benzénique pour l'adapter au noyau ferrocénique (**Schéma 6**).⁷¹ En faisant réagir l' α,α -diphénylferrocène-méthanol avec du *n*-butyllithium puis en piégeant le ferrocényllithium intermédiaire par du CO_2 , l'acide carboxylique correspondant a été obtenu avec 73% de rendement après acidification.

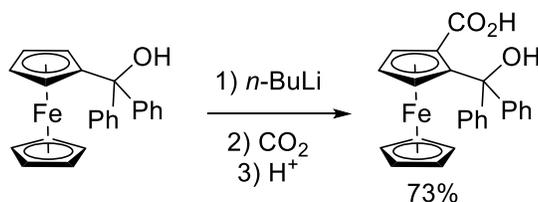


Schéma 6. Synthèse d'un ferrocène 1,2-disubstitué par Melzer.⁷¹

De nombreux composés 1,2-disubstitués peuvent être préparés par cette voie de synthèse. Cependant, l'utilisation d'alkyllithiums est incompatible avec certains groupements directeurs comme le pyrrolidinocarbonyle qui est un carboxamide peu encombré. En effet, Metallinos a

montré lors de ses travaux de thèse que la base lithiée peut attaquer, en plus de la position ortho, le carbone du carbonyle, conduisant à la cétone correspondante (**Schéma 7**).⁷²

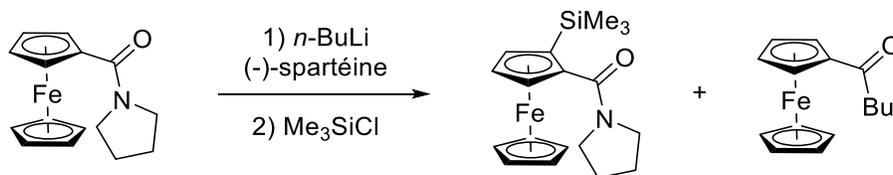


Schéma 7. Groupement ortho-directeur incompatible avec le *n*-BuLi.

Pour pallier ce problème, il est possible d'utiliser, toujours pour une séquence déprotométtation-piégeage, une base bimétallique du type lithium-zinc comme celle développée au sein de mon laboratoire (**Schéma 8**).⁷³ La formation et le fonctionnement de cette base bimétallique seront développés par la suite.

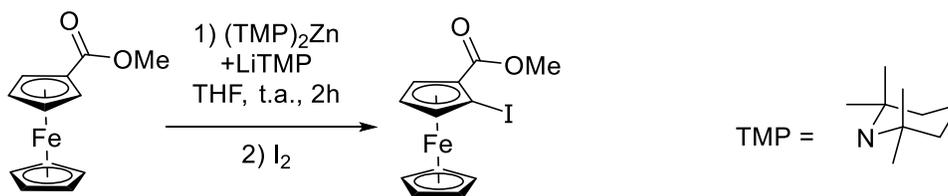


Schéma 8. Synthèse d'un ferrocène 1,2-disubstitué au moyen d'une base bimétallique.

3. Les ferrocènes 1,3-disubstitués

Les ferrocènes 1,3-disubstitués ont un angle entre leurs substituants plus grand que leurs homologues benzéniques (144° par rapport à 120°). Avec cet angle plus large, la gêne stérique que l'on peut rencontrer chez les ferrocènes 1,2-disubstitués est éliminée. Cette caractéristique, couplée à la tridimensionnalité du ferrocène, ouvre la voie à toute une série de composés originaux. Aida a développé dans ce sens la machine moléculaire représentée sur la **Figure 20**. Dans cette pince originale, c'est un ferrocène 1,1',3,3'-tétrasubstitué qui joue le rôle du pivot. L'isomérisation *cis/trans* du groupe azobenzène par irradiation lumineuse engendre la rotation des cycles du ferrocène l'un par rapport à l'autre. Ce mouvement est transmis aux porphyrines placées aux extrémités de la pince et finalement à la bisquinoléine coordonnée dont la rotation autour de la liaison C-C peut ainsi être contrôlée.⁷⁴ L'emploi d'un ferrocène 1,1',2,2'-

tétrasubstitué ne permettrait pas d'avoir les deux porphyrines suffisamment proches pour faire office de pince.

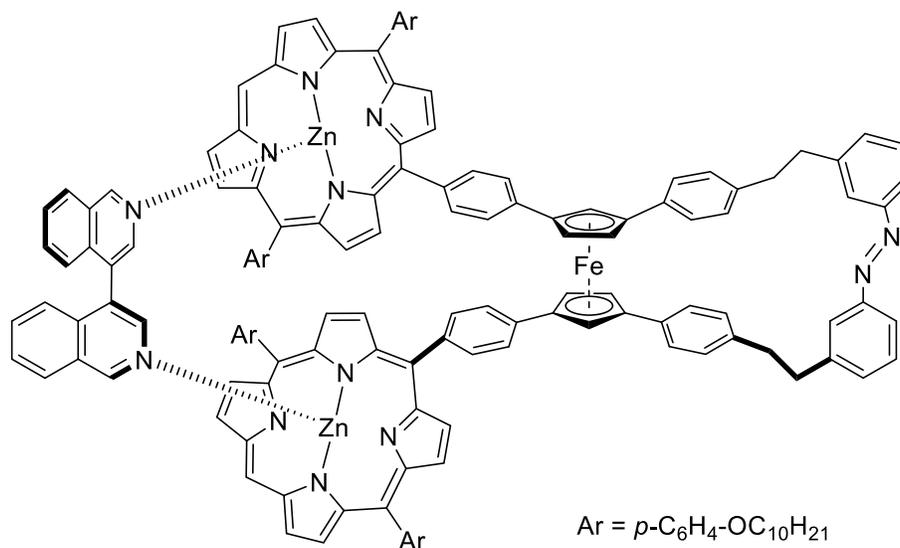


Figure 20. Machine moléculaire développée par Aida.

Tucker a exploité, en plus de l'angle, le caractère rédox du ferrocène pour accéder à des récepteurs électrochimiques d'urées ou de barbituriques. Il a ainsi constaté que le ferrocène 1,3-disubstitué représenté sur la **Figure 21** (R = NHCOEt) est un meilleur chélatant du barbital que son isomère 1,1'-disubstitué.^{75,76}

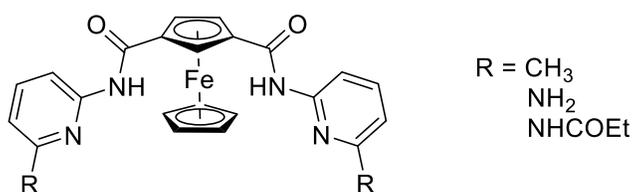


Figure 21. Récepteurs ferrocéniques pour les urées et barbituriques.

Deschenaux a comparé l'aptitude des ferrocènes 1,1'- et 1,3-disubstitués représentés sur la **Figure 22** à passer en phase nématique, caractéristique de certains cristaux liquides. Il en a conclu que les ferrocènes 1,3-disubstitués ont la capacité de former des matériaux thermotropiques, contrairement aux 1,1'- qui ne possèdent aucune propriété allant en ce sens.⁷⁷

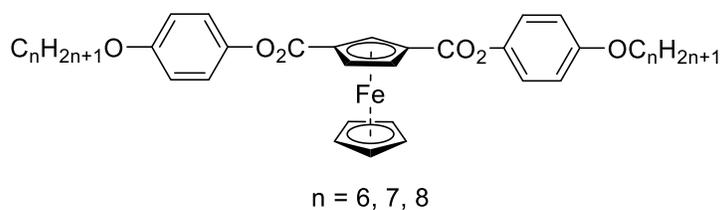


Figure 22. Cristaux liquides développés par Deschenaux.

Différentes méthodes de synthèse permettent d'accéder à ces composés. La première recensée pour avoir conduit à des ferrocènes 1,3-disubstitués est la S_EAr . Cependant, les travaux de Woodward vus précédemment prouvent sa très faible régiosélectivité.⁶⁸ Cette méthode n'a pas beaucoup évolué et, 50 ans plus tard, l'on ne peut pas attendre un rendement supérieur à 30%.⁷⁸ En plus de son faible rendement, les nombreux isomères formés lors de la réaction compliquent la purification, ce qui rend encore moins attrayante cette stratégie de synthèse.

Une voie d'accès alternative consiste à assembler le noyau ferrocène. Cela peut être fait en faisant réagir des fulvènes substitués avec un complexe $[CpFe(p\text{-xylène})]PF_6$ comme l'a montré Hafner (**Figure 23**).⁷⁹ Il est également possible de déprotomer un cyclopentadiène 1,3-disubstitué et de le faire réagir soit avec un complexe $[CpFe(\text{fluorène})]PF_6$ comme montré par Chung,⁸⁰ soit avec du $FeCl_2$. Dans ce dernier cas, en fonction des conditions, il est possible d'obtenir soit un ferrocène 1,3-disubstitué soit un ferrocène 1,1',3,3'-tétrasubstitué comme montré par Broussier.⁸¹ C'est par exemple cette approche qu'a suivi Aida pour préparer sa machine moléculaire ou encore Hierso pour ses composés borés.⁸² Cette dernière approche a par la suite été exploitée avec succès par Hierso pour accéder à une large gamme de ferrocènes polysubstitués.^{83,84} Cette méthode présente cependant l'inconvénient de devoir préparer des substrats correctement substitués, ce qui peut grandement rallonger les étapes de synthèse.

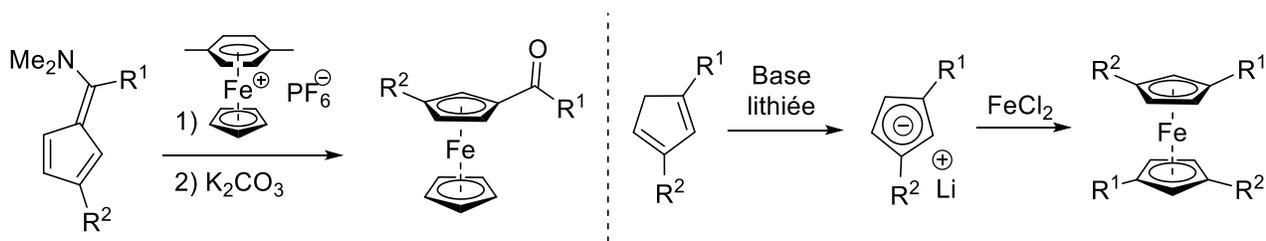


Figure 23. Formation de ferrocènes 1,3-disubstitués par assemblage de Cp selon Hafner (gauche) et Broussier (droite).

Au vu des limitations des précédentes méthodes, c'est la voie déprotomé-tallation-piégeage électrophile qui a été privilégiée pour accéder aux ferrocènes 1,3-disubstitués.

La méthode classique consiste à former un ferrocène 1,2,3-trisubstitué puis à éliminer le groupement central ; cette méthode a été rapportée pour la première fois par Slocum en 1974.⁸⁵ Ainsi, le 1-chloro-2-méthylferrocène a d'abord été engagé dans une séquence de

déprotomé-tallation-piégeage à la benzophénone afin de former le ferrocène-méthanol 2-chloré-3-méthylé ; ce dernier a ensuite été déhalogéné pour obtenir le ferrocène 1,3-disubstitué (**Schéma 9**, gauche). Une stratégie semblable développée par Butler consiste à préparer la diphosphine dibromée représentée à droite du **Schéma 9** en effectuant une double séquence déprotomé-tallation-piégeage sur le 1,1'-dibromoferrocène, réaction effectuée en utilisant comme base le diisopropylamidure de lithium (LiDA).⁸⁶ Dans ce dernier exemple, bien que les produits aient été isolés et caractérisés, le nombre important d'isomères et l'absence de rendement laisse penser que celui-ci n'est pas très élevé.

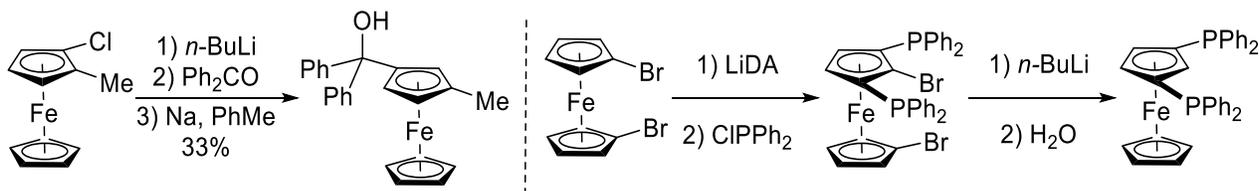


Schéma 9. Approche vers des ferrocènes 1,3-disubstitués selon Slocum (gauche) et Butler (droite).

Weissensteiner s'est inspiré de ces travaux pour mettre en œuvre deux séquences déprotomé-tallation-piégeage successives du bromoferrocène et former le dérivé 2-bromo-1,3-disubstitué. Le brome a finalement été enlevé par échange halogène-métal suivi d'une hydrolyse (**Schéma 10**).⁸⁷ L'intérêt est que le bis-stannane formé peut facilement être fonctionnalisé pour produire différents dérivés. Cependant, ceux-ci resteront toujours symétriques car il est complexe de modifier sélectivement l'un des deux groupements. Le produit final a été obtenu avec un excellent rendement, cependant il n'a pas été possible de totalement le séparer des traces du 1,1'-distannylferrocène également formé.

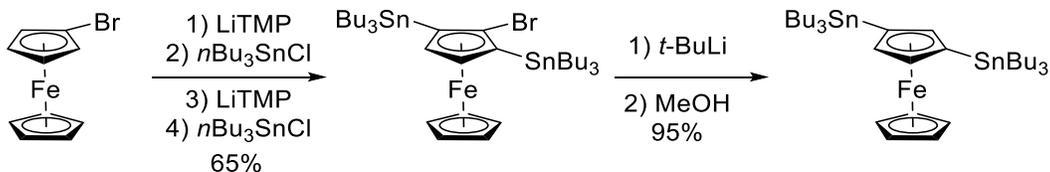


Schéma 10. Synthèse du 1,3-bis(tributylstannyl)ferrocène.

Cette approche a été revue par Nicolosi,⁸⁸ dont les travaux ont inspiré Weissensteiner⁸⁹ et Jaouen.⁹⁰ Ces derniers ont utilisé des ferrocènes avec 2 groupements directeurs nommés GD₁ et GD₂. En partant d'un ferrocène monosubstitué, l'utilisation d'un GD chiral énantio-pur GD₁ a

permis une fonctionnalisation diastéréosélective de la position adjacente pour installer le GD₂. Ce ferrocène disubstitué permet l'introduction régiosélective, par une séquence déprotomé-tallation-piégeage électrophile, d'un troisième groupement E. Le groupement GD₂ est finalement enlevé de ce produit 1,2,3-trisubstitué pour accéder au dérivé 1,3-disubstitué correspondant (

Schéma 11). Cette voie permet donc de préparer des composés énanti enrichis ; cependant, ces synthèses demeurent longues et sont caractérisées par une faible économie d'atomes.

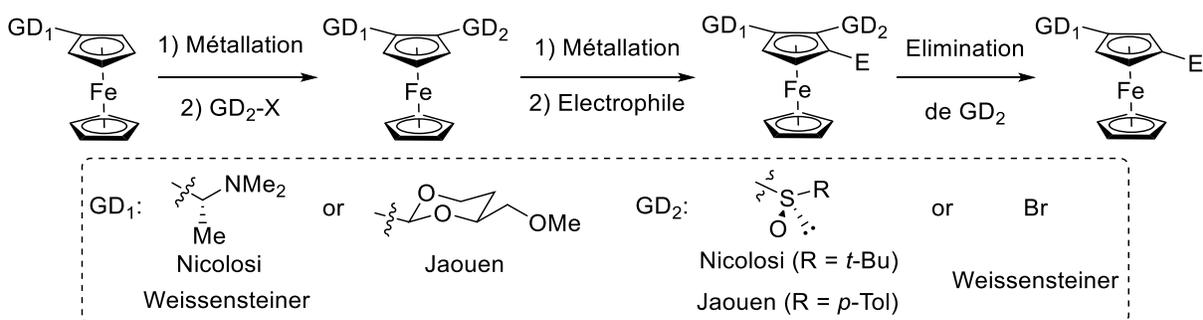


Schéma 11. Synthèse de ferrocènes 1,3-disubstitués selon Nicolosi, Weissensteiner et Jaouen

D'autres approches plus spécifiques existent. L'une d'entre elles consiste en une fonctionnalisation directe d'une position éloignée d'un substituant. Elle a été développée de manière indépendante par Brown⁹¹ et Plenio-Manners^{44,92} (**Schéma 12**). Selon Brown, un sulfure ferrocénique est déprotoné en position 3 sous l'action du *s*-butyllithium ; le piégeage électrophile qui suit aboutit donc au ferrocène 1,3-disubstitué. La réaction se déroule avec une grande régiosélectivité puisque les isomères 1,2- et 1,1'-disubstitués ne sont formés qu'à hauteur de 2 et 4% respectivement. La seconde approche, notamment étudiée par Plenio, se base sur une activation de liaison C-H catalysée par un complexe d'iridium. A partir de ferrocènes monosubstitués, c'est un mélange de ferrocènes 1,3-disubstitués et 1,1',3-trisubstitués qui est obtenu tandis que seuls des ferrocènes 1,1',3-trisubstitués sont isolés, avec des rendements variables, à partir d'un ferrocène 1,1'-disubstitué. Si un effet électronique semble à l'œuvre pour expliquer certaines différences de rendement, la régiosélectivité reste ici plus compliquée à rationaliser. En revanche, c'est probablement un effet stérique qui est à l'origine de la sélectivité observée par Manners lors de la déprotolithiation du 1,1'-di-*tert*-butyl-ferrocène, conduisant à un dérivé 1,1',3,3'-tétrasubstitué après piégeage électrophile. Très rapides, ces approches restent limitées à l'utilisation de substrats ou de conditions spécifiques et aucune version énanti sélective n'a été recensée.

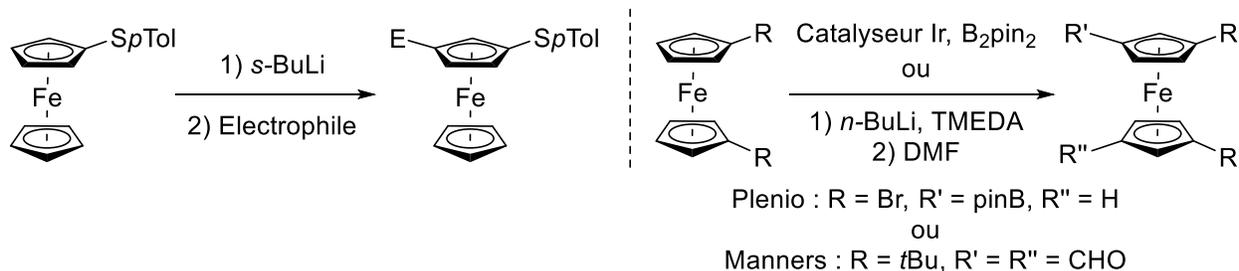


Schéma 12. Synthèse de ferrocènes par contrôle à distance de Brown (gauche) et Plenio-Manners (droite).

La dernière approche concernant les ferrocènes 1,1',3,3'-tétrasubstitués a été rapportée par Mulvey et implique une polydéprotoméallation régiosélective du ferrocène.⁹³⁻⁹⁵ A l'aide de bases bimétalliques Na-Mg et Li-Zn, les dérivés 1,1',3,3'-tétraméallés ont été obtenus (Schéma 13).

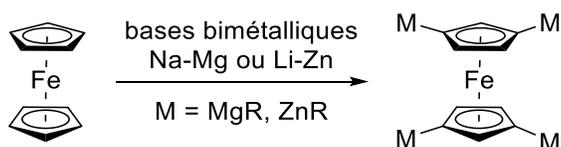


Schéma 13. Synthèse de dérivés 1,1',3,3'-tétraméallés.

Ainsi, il existe de nombreuses voies de synthèse des ferrocènes 1,3-disubstitués. Cependant, chaque méthode dépend des substituants utilisés et aucune ne peut être considérée comme générale, ne permettant pas d'accéder rapidement et/ou efficacement à des ferrocènes possédant seulement deux substituants en positions 1 et 3. De plus, les substituants utilisés ne laissent que peu de place aux possibilités de post-fonctionnalisation.

Parmi toutes ces stratégies, l'utilisation de la réaction de migration d'halogène n'est pas mentionnée. Une stratégie alternative pour accéder à des ferrocènes 1,3-disubstitués basée sur cette réaction peut alors être envisagée. Elle sera développée dans la partie suivante.

D. La migration d'halogène

1. Les principes de base

La réaction de migration d'halogène (ou halogen 'dance' en anglais) consiste à transformer, au moyen d'une base, une molécule halogénoaromatique en un isomère pour lequel la position de l'atome d'halogène du produit final diffère de celle du produit de départ.⁹⁶⁻⁹⁸ Un schéma simplifié de la réaction montre les trois étapes clés dans la réalisation de cette migration (Figure

24). Nous prendrons le modèle du benzène, plus proche du ferrocène que les cycles hétéroaromatiques qui ont été les premiers sujets d'étude. L'aromatique possède un groupement directeur (GD), qui ne réagit pas dans les conditions basiques de la réaction, ainsi qu'un halogène (X). Dans un premier temps, le composé aromatique réagit avec une base (la plus communément utilisée est un amidure de lithium encombré); c'est l'étape de déprotoméallation (échange métal/hydrogène). Pour atteindre l'isomère recherché, cette déprotoméallation doit se faire sur la position voisine de l'halogène. C'est ensuite que démarre le moteur de la réaction de migration d'halogène, avec une succession d'échanges halogène/métal⁹⁹ permettant de parvenir au lithien le plus stable. Ce dernier, qui correspond à l'isomère doublement stabilisé par le GD et l'halogène tous les deux en position ortho, est finalement protoné pour conduire au composé 1,3-disubstitué recherché. De façon intéressante, il est également possible de piéger le lithien final avec un électrophile pour obtenir des dérivés 1,2,3-trisubstitués.

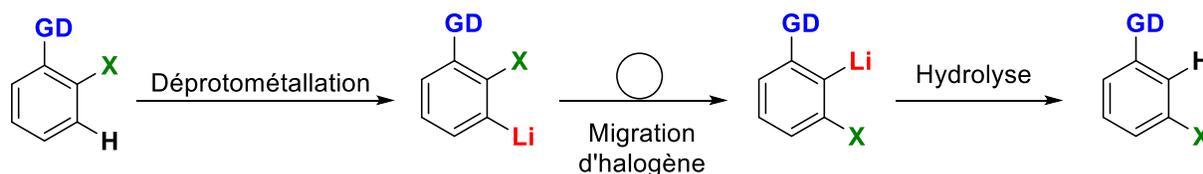


Figure 24. Réaction de migration d'halogène.

La réaction de migration d'halogène est une stratégie de synthèse qui permet de fonctionnaliser des positions d'un système aromatique ou hétéroaromatique difficilement atteignables par d'autres voies. Elle permet à son terme d'entrevoir de nombreuses post-fonctionnalisations grâce à l'halogène présent, notamment avec les méthodes de création de liaisons C-C (Suzuki-Miyaura,¹⁰⁰ Negishi,¹⁰¹ Sonogashira,¹⁰² etc.) ou C-N (Buchwald-Hartwig)¹⁰³ par couplage, bien connues à ce jour. Cette réaction unique pour changer un substituant de position permet de limiter le nombre d'étapes de synthèses avec tous les avantages que cela comporte en termes de quantité de produit, de temps et d'argent. Un autre avantage non négligeable de cette approche est la possibilité d'introduire facilement un électrophile sur la position lithiée. Cependant, la réaction de migration d'halogène est encore trop négligée dans les voies de synthèses imaginées actuellement, et quasi-inexistante en série ferrocénique. Sa découverte fortuite en 1951 par Vaitiekunas ne laissait pas encore entrevoir tout son potentiel.¹⁰⁴ C'est suite à l'obtention inattendue du tétrabromothiophène au lieu du 2-éthynylthiophène lors de la réaction du 2-bromothiophène avec l'acétylure de sodium dans l'ammoniac (**Schéma 14**) que tout a démarré. Il est cocasse que les réactions de migration d'halogène et que le ferrocène aient été décrits la même année, dans le même journal et que,

60 ans plus tard, une thèse réunisse ces deux sujets alors qu'à cette époque, il ne semblait pas y avoir de relation entre eux.

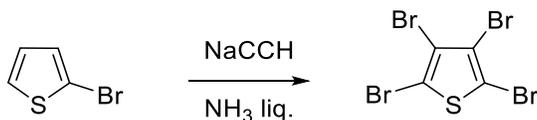


Schéma 14. Découverte de la réaction de migration d'halogène.

2. Le mécanisme

Nous allons maintenant nous intéresser au mécanisme probable de la réaction (**Figure 25**). La première étape est une déprotoméallation qui conduit à l'espèce trisubstituée **F**. C'est alors que démarre réellement la migration d'halogène avec un ensemble d'échanges intermoléculaires halogène/lithium. Dans un premier temps, le lithium du composé trisubstitué **F** s'échange avec l'halogène du produit de départ pour former un produit 2-lithié **H** ainsi qu'un produit 2,3-dihalogéné **G**. Deux voies, nécessitant ce composé **G**, sont alors envisageables. Dans le cas de la **Voie A**, les deux produits trisubstitués **F** et **G** réagissent entre eux par échange halogène/métal pour conduire à la formation du produit trisubstitué attendu **I**, plus stable avec le lithium en position 2, et à la régénération du composé dihalogéné **G**. Dans le cas de la **Voie B**, le produit dihalogéné **G** réagit avec le composé lithié **H**. Il en résulte la formation du composé lithié **I** mais aussi du produit de départ monohalogéné **E**. Bien qu'une étude par DFT suggère que la voie A soit cinétiquement favorisée en partant du 2-bromothiophène,¹⁰⁵ il est possible que la réaction se déroule selon les deux voies en parallèle ou que le mécanisme soit plus complexe en présence de catalyseurs.¹⁰⁶

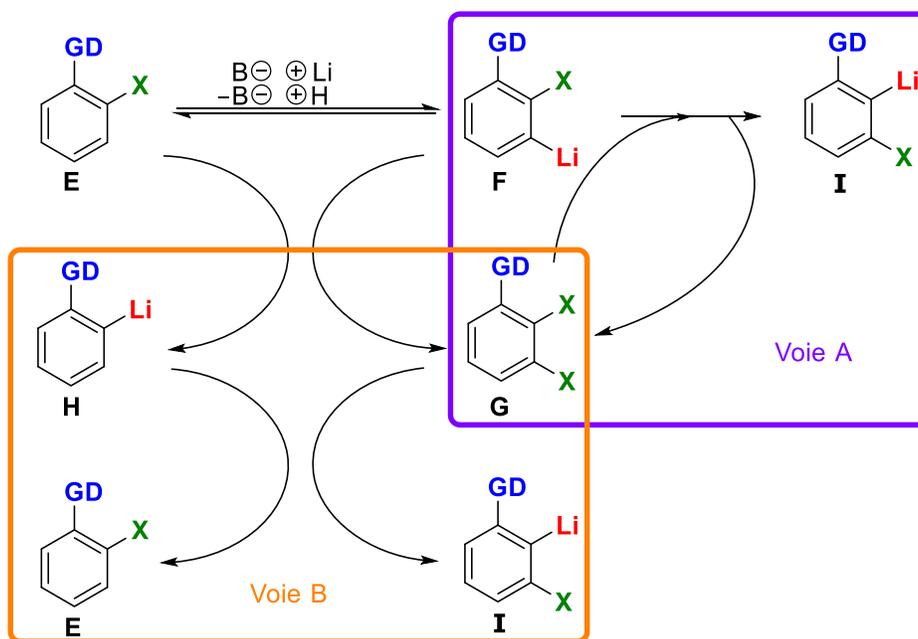


Figure 25. Mécanisme proposé pour la migration d'halogène.

3. Les paramètres

Lors de la réaction de migration d'halogène, les principaux paramètres qui peuvent influencer le cours de la réaction sont la nature et la quantité de base utilisée, la température, l'ordre d'addition des réactifs, l'électrophile et le solvant. En nous basant sur les travaux décrits dans la bibliographie, nous allons étudier ces différents paramètres afin de mieux aborder ce sujet par la suite.

a) La base

L'utilisation d'alkyllithiums comme base est exclue compte tenu de leur capacité à effectuer des échanges halogène/métal. Les amidures de lithium sont beaucoup moins enclins à réaliser des échanges halogène/métal, même si cette possibilité n'est pas exclue comme nous le verrons plus tard ; ce sont donc ces bases qui sont en général utilisées. Parmi les amidures de lithium, les bases actuellement les plus employées pour des réactions en série benzénique sont le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium (LiTMP, pK_a de l'amine = 37,3) et le diisopropylamide de lithium (LiDA, pK_a de l'amine = 35,7).¹⁰⁷ Comparés aux amidures KNH_2 , NaNH_2 et ArNHK utilisés auparavant en série hétéroaromatique, ceux-ci sont plus encombrés et plus basiques, et donc plus aptes à déprotoner un substrat tel qu'un ferrocène. Il apparaît généralement que la base LiTMP permet d'atteindre des rendements plus élevés que le LiDA.⁹⁷

b) La température

La température est un élément majeur de la réaction de migration. L'emploi d'une température trop basse peut empêcher le premier lithien généré en ortho de l'halogène d'évoluer vers son isomère plus stable. Dans ces conditions, c'est un mélange de substrat et de produit issu du piégeage de ce premier lithien qui est obtenu ; c'est ce qui se produit à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour la réaction du **Schéma 15**, avec la formation non souhaitée du produit **K**. Il est donc important d'identifier la température à laquelle on peut facilement convertir le premier lithien généré vers son isomère plus stable ; dans l'exemple décrit,¹⁰⁸ l'isomérisation a lieu vers $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour conduire, après piégeage électrophile, au produit **L** attendu. Cependant, l'emploi d'une température trop élevée n'est pas recommandé non plus car, bien que relativement stabilisé par les deux groupements en ortho, une élimination d'halogénure de lithium n'est pas à exclure si ce lithien est porté à une température proche de l'ambiante. De plus, une température trop élevée peut également favoriser la destruction de la base ou du lithien par réaction avec le solvant de la réaction.

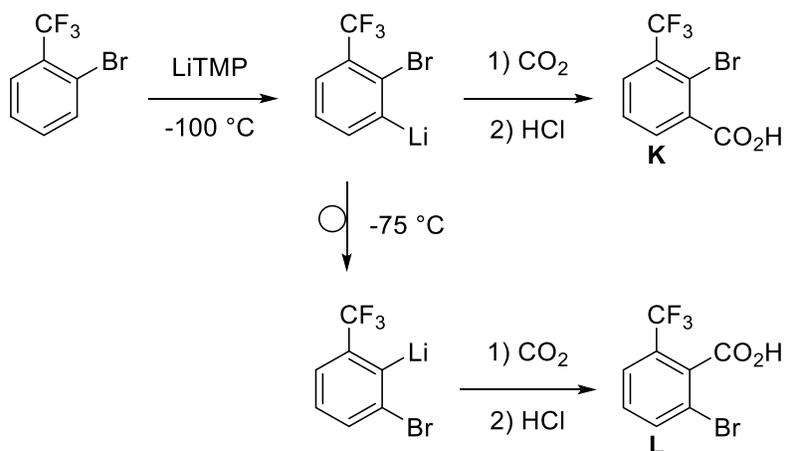


Schéma 15. Influence de la température sur la réaction de migration d'halogène.¹⁰⁸

c) L'ordre d'addition

Il y a deux sens d'addition possible. Le premier est l'addition lente de la solution de base sur la solution du produit de départ. Cette voie permet la formation progressive du premier lithien nécessaire à la migration. C'est la voie qui présente les plus grandes chances de succès.

Si l'inverse est réalisé (produit de départ sur la base), le risque est de ne pas avoir de produit de départ en contact avec le lithien formé, et de bloquer la migration d'halogène.

Bien évidemment, d'autres paramètres peuvent favoriser une voie plutôt que l'autre, et les conditions d'expérimentations peuvent limiter les options.

d) L'électrophile

L'électrophile utilisé a une influence sur le rendement final. Cela peut être dû à différentes raisons telles que l'encombrement stérique ou sa réactivité vis-à-vis d'un organolithien. Par exemple, pour la réaction présentée dans le **Schéma 16**, le CO₂ est un bien meilleur électrophile que la chlorodiphénylphosphine.⁹⁷

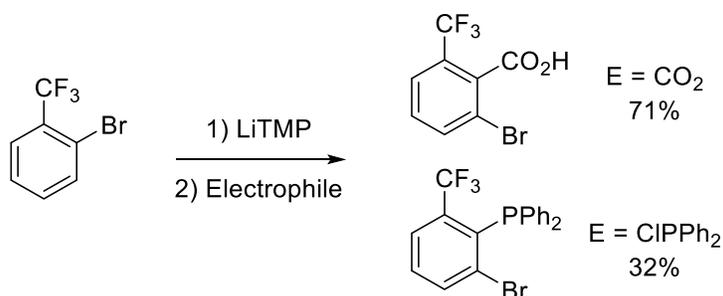


Schéma 16. Influence des électrophiles sur la réaction de migration d'halogène.

e) Le solvant

La nature du solvant peut changer la nature du composé final majoritairement obtenu. Schlosser a étudié la différence qu'il peut y avoir entre le toluène et le THF comme solvant lors de l'action du *n*-butyllithium sur le 2-bromo-1-fluoro-3-iodobenzène.¹⁰⁹ Après 15 minutes de réaction à -100 °C, de la carboglace est ajoutée aux deux milieux réactionnels en vue de former les acides benzoïques correspondant aux lithiens présents. Alors que dans le toluène seul l'échange iode/lithium a lieu, dans le THF le produit lithié subit de plus une migration d'halogène (**Schéma 17**).

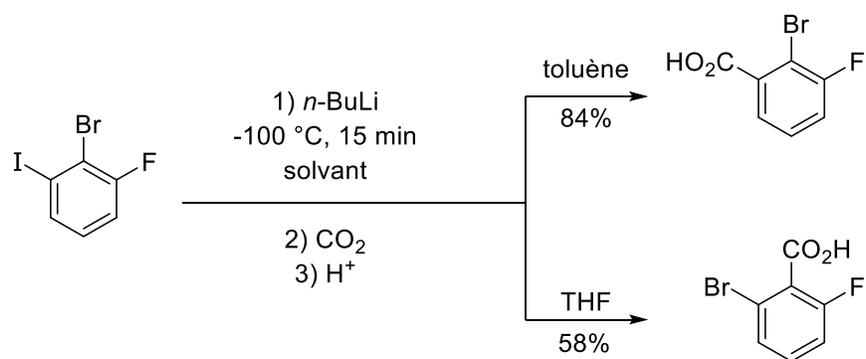


Schéma 17. Influence du solvant sur la réaction de migration d'halogène.¹⁰⁹

f) Les halogènes

La migration d'halogène marche très bien avec l'iode et le brome. Ces deux halogènes sont de très bons « danseurs ». A l'opposé, le chlore ne peut migrer que sur des substrats bien spécifiques, tandis qu'aucune réaction de ce type n'est décrite pour le fluor.^{110,111} Au contraire, ce sont des groupements pour lesquels la capacité à acidifier à courte distance est forte ; on peut donc les utiliser comme GD pour stabiliser un lithien en ortho et ainsi favoriser une réaction de migration d'halogène.

4. Le ferrocène et la migration d'halogène

Avant le développement de cette thèse, aucune étude complète n'avait été effectuée sur la migration d'halogène en série ferrocénique. On recense toutefois deux exemples dans la bibliographie qui sont plutôt prometteurs.

Un premier exemple a été obtenu par mon laboratoire lors d'études de déprotométtallation à l'aide d'une base bimétallique lithium-zinc (**Schéma 18**).⁷³ La réaction entre le bromoferrocène et la base a conduit à la formation majoritaire du produit 1-bromo-2-iodoferrocène désiré. Cependant, le 1-bromo-3-iodoferrocène a aussi été isolé à hauteur de 7%. Le premier exemple pour le ferrocène de migration d'halogène venait d'être décrit.

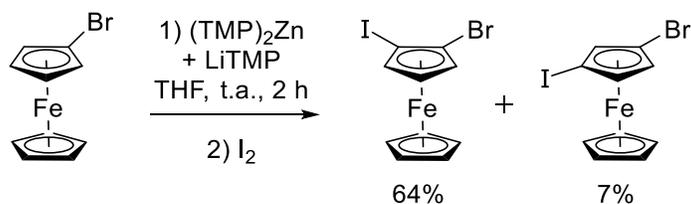


Schéma 18. Première réaction de migration d'halogène en série ferrocène.

Le deuxième et seul autre cas rapporté est issu de travaux de Weissensteiner dont l'objectif était l'ortho-déprotonation d'halogénoferrrocènes.⁸⁷ Quand les mono et dihalogénoferrrocènes ont été traités par LiTMP (1,5 équivalents), des mélanges de 5 à 7 produits ont été observés en fin de réaction. La formation majoritaire du 1,3-diiodoferrrocène ayant été notée à partir du 1,2-diiodoferrrocène, une réaction intermoléculaire de transfert d'iode, équivalent à une réaction de migration d'halogène, fut proposée pour expliquer ce résultat. (Schéma 19). Ce dernier est assez analogue à ce qui avait été observé par Schlosser en série polybromobenzène.¹¹²

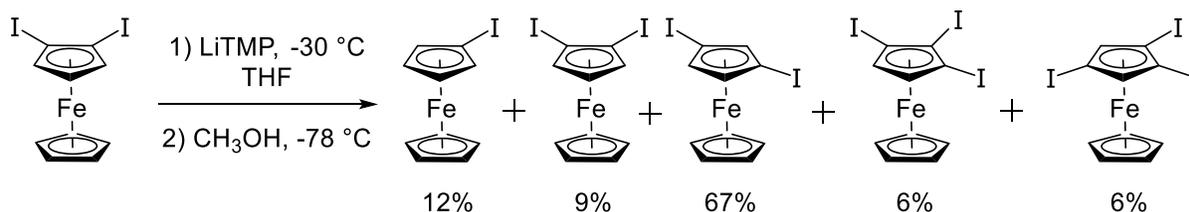


Schéma 19. Réaction de migration d'halogène selon Weissensteiner.

On remarque que différents substrats 1,2-dihalogénés ne fournissent pas le même résultat dans des conditions opératoires identiques, avec le diiodo donnant de bien meilleures conversions en produit isomérisé à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ que le dibromo. En variant la gamme de températures utilisées pour la réaction, il a été possible d'optimiser la formation du 1,3-dibromoferrrocène passant de l'état de traces à un rendement estimé de 38%.

Le grand nombre de produits secondaires formés lors de ces réactions démontre que l'utilisation de dihalogénoferrrocènes, iodés ou bromés, ne permet pas une migration sélective. Il est donc fortement déconseillé d'utiliser deux halogènes capables de migrer dans une réaction de migration d'halogène. Les autres paramètres qui peuvent, dans ce cas précis, être impliqués dans la formation des nombreux sous-produits sont la température (comme il a été démontré avec le 1,2-dibromoferrrocène) et l'excès de LiTMP utilisé (1,5 équivalents).

Afin de simplifier la réaction de migration, l'utilisation combinée d'un halogène échangeable et d'un GD adapté peut être envisageable. Le GD choisi ne devra être ni échangeable (donc brome et iode sont exclus) ni réagir au cours de la réaction de migration (donc fonctions sensibles vis-à-vis des lithiens exclues). Notre réflexion nous a amené à considérer comme GD la fonction carboxamide. Ce GD étant ortho-directeur et relativement inerte vis-à-vis d'une base lithiée, il nous a semblé tout à fait adapté pour entreprendre l'étude de la migration d'halogène en série ferrocène.

Chapitre 2

II. Synthèse de ferrocèncarboxamides

A. Etat de l'art

1. Présentation de la fonction carboxamide

Les carboxamides sont des dérivés d'acides carboxyliques présentant une réactivité propre due à la délocalisation du doublet non liant, situé dans l'orbitale p de l'azote hybridé sp^2 , vers le système π du carbonyle (**Figure 26**). Ce recouvrement orbitalaire permet d'expliquer pourquoi cet amide est plan et pourquoi il est l'un des carbonyles les moins réactifs vis-à-vis d'un nucléophile. En effet, pour avoir lieu, une telle addition nécessite souvent l'activation du carboxamide dans des conditions réactionnelles spécifiques ou à l'aide d'électrophiles forts.^{113,114} La coordination de l'oxygène de la fonction carboxamide à des métaux oxophiles tels que le lithium peut également modifier le caractère électronique de la fonction comme nous le verrons un peu plus tard dans ce chapitre.

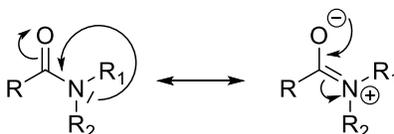


Figure 26. Mésomérie de la fonction carboxamide.

2. Synthèse des carboxamides

Il existe à ce jour deux méthodes générales pour synthétiser la fonction carboxamide, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients.¹¹⁵

La réaction directe entre un acide carboxylique et une amine est possible, mais plus difficile à réaliser qu'à partir de dérivés d'acides plus réactifs en raison de la formation compétitive du sel d'ammonium (**Schéma 20**).¹¹⁶ Des conditions réactionnelles généralement dures doivent alors être employées (hautes températures, longs temps de contact, conditions sans solvant). De plus, ces réactions ne tolèrent pas forcément une grande diversité de substrats, ces derniers devant être thermiquement stables, non volatils ou sublimables. Si des catalyseurs permettant de réaliser ces transformations dans des conditions plus douces ont été développés ces

dernières années,^{117,118} l'approche directe reste assez marginale par rapport à l'emploi de dérivés d'acides plus réactifs.

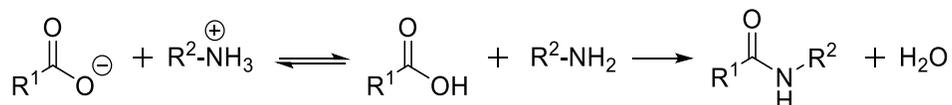


Schéma 20. Réaction d'amidation à partir d'un acide carboxylique.

L'activation de l'acide carboxylique reste donc l'approche la plus souvent suivie. Si de nombreux agents de couplage ont été développés depuis plus de 50 ans, ils restent généralement onéreux ou génèrent des sous-produits qu'il n'est pas toujours facile d'éliminer.¹¹⁹ Nous nous limiterons donc ici à l'activation des acides sous formes de chlorures d'acide. Pour cela, il est possible d'employer différents réactifs (chlorure de thionyle, tri- ou pentachlorure de phosphore, chlorure d'oxalyle, chlorure cyanurique, tétrachlorure de carbone en présence de triphénylphosphine) dans des conditions réactionnelles variées.¹²⁰ La réaction du chlorure d'acide ainsi obtenu avec une amine permet finalement de former l'amide.

Pour obtenir un carboxamide primaire, il faut utiliser de l'ammoniaque ; pour obtenir un amide secondaire, il faut utiliser une amine primaire et un amide tertiaire se fait à partir d'une amine secondaire (**Schéma 21**). Si l'amine (nucléophile) réagit avec le chlorure d'acide pour former l'amide, une partie (en tant que base) est aussi piégée par l'acide chlorhydrique formé. En conséquence, l'amine doit être utilisée en excès. Si cette dernière est peu disponible ou coûteuse, une alternative consiste à ajouter 1 à 2 équivalents d'une amine tertiaire qui jouera ce rôle de base. Cette réaction de formation de carboxamides a l'avantage d'être assez générale (à condition toutefois que le substrat soit compatible avec les conditions utilisées pour le passage au chlorure d'acide) et de ne poser aucune complication particulière.^{32,121}

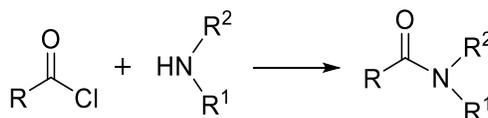


Schéma 21. Synthèse d'amides à partir d'un chlorure d'acide.

D'autres voies plus exotiques, récemment répertoriées par Pires de Lima,¹²² utilisent des catalyseurs métalliques ou non pour former le carboxamide à partir d'aldéhydes, de cétones ou encore d'oximes (**Schéma 22**).

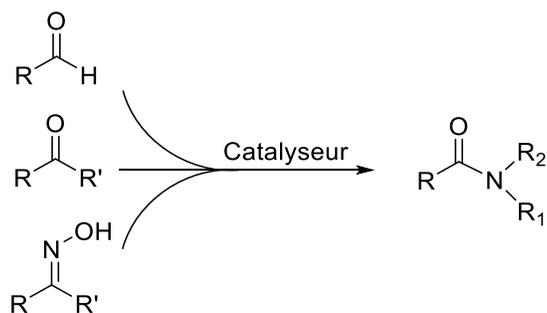


Schéma 22. Synthèses moins courantes d'amides.

3. Utilisation du carboxamide comme groupe directeur en déprotométtallation

Comme présenté au chapitre précédent, la déprotométtallation induite par un groupement directeur est l'une des méthodes les plus efficaces pour effectuer une fonctionnalisation régiosélective dans le cas d'un système aromatique substitué.³³⁻³⁵

Dans le cas du carboxamide, sa classe (primaire, secondaire ou tertiaire), son encombrement stérique (variable en fonction de la nature des groupements sur l'azote : Me, Et, *i*Pr, etc.) et son caractère électronique vont impacter le déroulement de la réaction. Les carboxamides primaires et secondaires sont moins utilisés car ils peuvent être attaqués par la base (**Figure 27**).

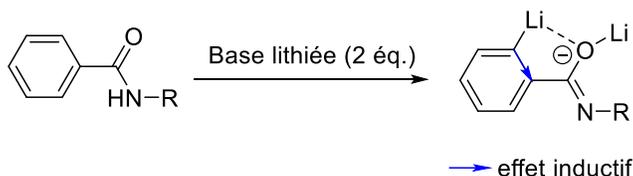


Figure 27. Déprotonation des amides primaires (R = H) et secondaires (R ≠ H).

Cette plus grande stabilité des carboxamides tertiaires en font de bons groupes directeurs en déprotométtallation. L'oxygène de la fonction carboxamide peut ainsi coordonner une base lithiée

et être à l'origine de la déprotonation de positions voisines de l'amide (effet acidifiant et de proximité). De même, cette coordination peut contribuer à stabiliser un substrat déprotoné (**Figure 28**).

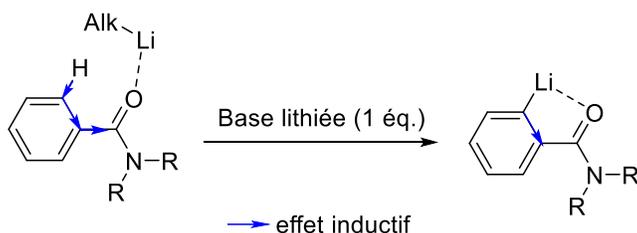


Figure 28. Déprotonation des amides tertiaires.

Ainsi, Beak a montré en série benzénique la capacité de la fonction carboxamide à diriger régiosélectivement la réaction de métallation en position ortho (**Schéma 23**). Cette possibilité a été largement exploitée, notamment par Snieckus, comme le montrent les nombreux travaux sur le sujet.^{33,123–126} Du fait de son encombrement stérique important, et donc de sa bonne résistance aux attaques nucléophiles, le groupement diisopropylcarboxamide a été largement utilisé comme groupement directeur en série benzénique.

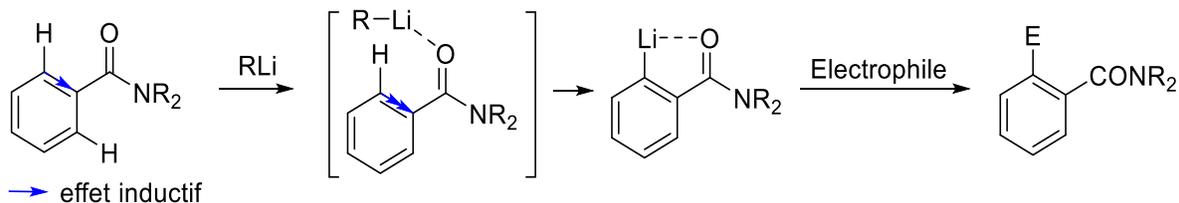


Schéma 23. Réaction de métallation ortho-dirigée par un carboxamide tertiaire.

4. Le groupe directeur carboxamide en série ferrocène

Slocum a été l'un des pionniers de l'étude de la réactivité de ferrocènescarboxamides en déprotométtallation.¹²⁷ Ainsi, en traitant un amide secondaire par un excès de *n*-butyllithium, il a observé la formation de 30% du *N*-éthyl-*N*-méthyl-2-méthyl-ferrocènescarboxamide et de 50% de *N*-éthyl-*N*-méthylferrocènescarboxamide après piégeage par du diméthylsulfate (**Schéma 24**). Les rendements en *N*-éthyl-*N*-méthyl-2-méthyl-ferrocènescarboxamide chutant dès que les

temps de déprotométtation dépassent 10 min, il a suggéré que le dianion n'était pas stable dans ces conditions réactionnelles. Ainsi, même si ce n'est pas un alkyllithium qui serait employé dans ce cas, l'utilisation d'un carboxamide secondaire en migration d'halogène ne nous a pas semblé être un bon choix. C'est pourquoi nous avons préféré l'emploi d'un amide tertiaire dans ce but.

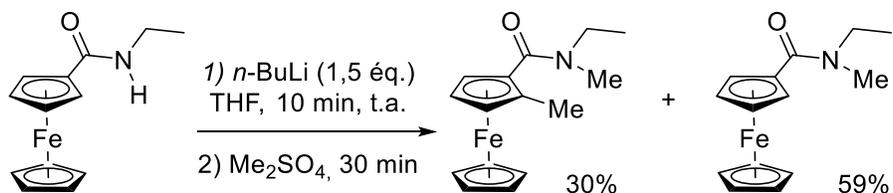


Schéma 24. Ferrocénecarboxamide secondaire et déprotométtation.

Tout comme en série benzénique, les carboxamides tertiaires et notamment le diisopropylcarboxamide se sont imposés comme de très bons groupements directeurs en série ferrocénique.¹²⁸⁻¹³⁰ En outre, quand ils sont encombrants, ces groupements peuvent permettre d'accéder à des composés énantiomériquement purs. Si Simpkins a montré que l'utilisation d'un amidure de lithium chiral dans ce but était délicate,¹³¹ Snieckus a obtenu d'excellents résultats en employant un chélate entre le *n*-BuLi et la (-)-spartéine pour déprotométtaler le *N,N*-diisopropylferrocénecarboxamide (Schéma 25). Ainsi, après piégeage électrophile, de nombreux ferrocènes 1,2-disubstitués ont pu être obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (81 à 99%).¹³² Des résultats comparables ont également été obtenus pour la déprotolithiation énantiométrique du *N*-cumyl-*N*-éthylferrocénecarboxamide, qui présente l'avantage d'être suffisamment encombré pour diriger la réaction de manière énantiométrique, et d'apporter une bonne solubilité dans l'éther à basse température.¹³³

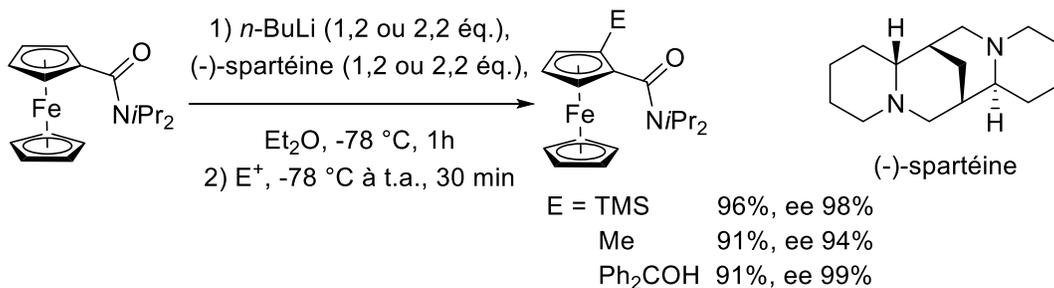


Schéma 25. Méttallation ortho-dirigée énantiométrique utilisant la (-)-spartéine.

A partir du *N*-cumyl-*N*-éthylferrocèncarboxamide, O'Brien a montré qu'il était possible d'accéder sélectivement à l'un ou l'autre des deux énantiomères en fonction du ligand utilisé, soit au S_p (ratio $S_p:R_p$ de 98:2) avec la (-)-spartéine, soit au R_p (ratio $S_p:R_p$ de 11:89) avec la (+)-spartéine surrogata (**Schéma 26**).¹³⁴

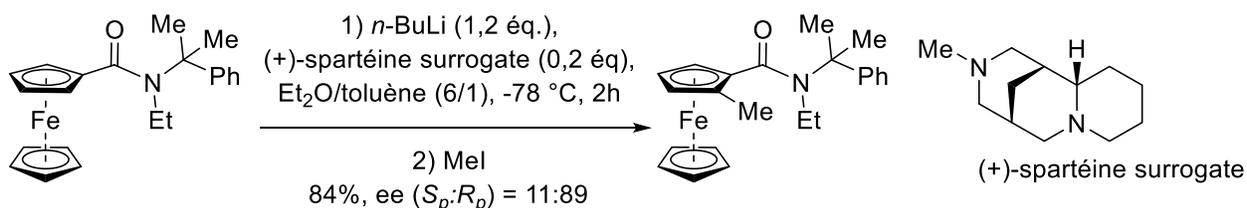


Schéma 26. Synthèse énantiosélective utilisant la (+)-spartéine surrogata.

Les travaux de Metallinos durant sa thèse montrent l'importance de l'encombrement stérique dans la capacité du groupement carboxamide à diriger la métallation de façon énantiosélective (**Schéma 27**).⁷² Ainsi, plus l'encombrement est important, plus l'excès énantiomérique est élevé.

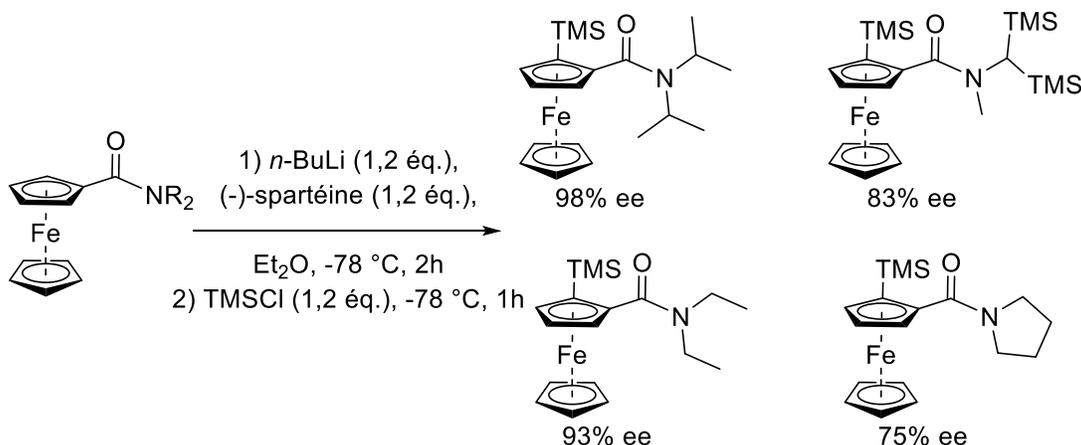


Schéma 27. Influence de l'encombrement stérique sur l'énantiosélectivité.

Il est également possible d'accéder à des ferrocènes 1,1',2,2'-tétrasubstitués énantioenrichis par déprotolithiation du 1,1'-*N,N,N',N'*-tétraisopropylferrocènedicarboxamide (**Schéma 28**).¹³⁵ Dans ce cas, les meilleurs résultats ont été obtenus en réalisant les deux fonctionnalisations de façon séquentielle puisque la double déprotolithiation conduit majoritairement au composé méso tétrasubstitué.

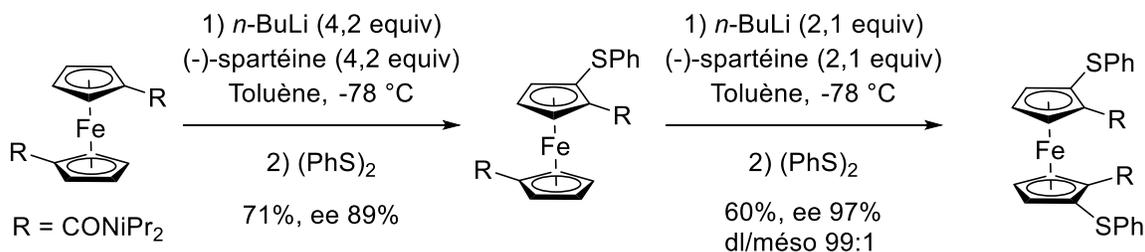


Schéma 28. Synthèse énantiosélective d'un ferrocène tétrasubstitué.

5. Migration d'halogène et carboxamide

Les propriétés ortho-directrice du carboxamide ont déjà été utilisées pour favoriser la migration d'halogène en série pyridinique, comme démontré par Quéguiner¹³⁶ et exploité en synthèse totale par Sammakia.¹³⁷ Selon le premier, le traitement du 3-iodo-*N,N*-diisopropyl-2-pyridinecarboxamide par un excès de diisopropylamidure de lithium (LiDA) à -75 °C suivi d'un piégeage électrophile permet de former les dérivés 4-iodés fonctionnalisés en position 3 avec de bons rendements de 80 à 97% (**Schéma 29**). Suivant une approche similaire, le second convertit la pyridine 2,3,4-trisubstituée en son isomère 2,4,5-trisubstitué avec un rendement de 88%. Ce sont, à notre connaissance, les seuls exemples de migration d'halogène utilisant un carboxamide comme groupement directeur.

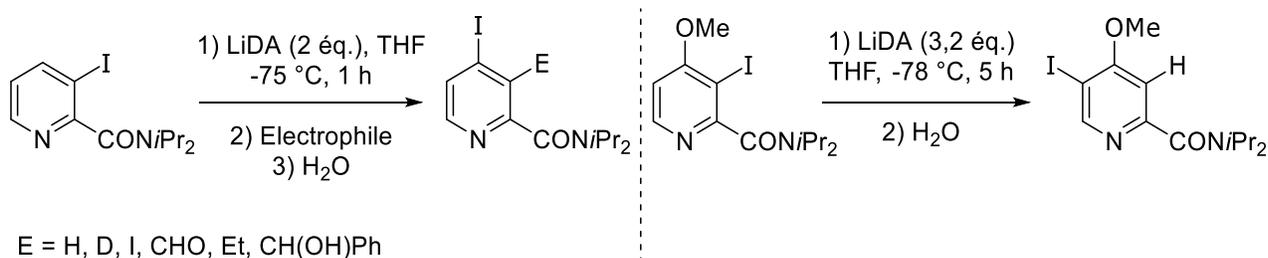


Schéma 29. Migration d'halogène en série pyridinique avec le diisopropylcarboxamide comme GD.

6. Migration d'halogène et ferrocène

Comme décrit dans le chapitre précédent, la migration d'halogène en série ferrocène n'a jamais été développée. Dans les quelques exemples publiés où elle a été observée, les conditions utilisées et les groupements directeurs présents ne sont pas propices à sa réalisation.

Par exemple, les halogènes jouant le rôle de groupements directeurs étant également susceptibles de migrer, ils ont contribué à la formation d'un très grand nombre de sous-produits difficilement séparables en fin de réaction.⁸⁷ Notre approche repose donc sur l'emploi d'un carboxamide tertiaire, connu pour être un très bon groupe ortho-directeur dans la déprotométtallation d'aromatiques.¹²³ Comparé aux halogènes jusque-là utilisés, il permettra une plus grande stabilisation de l'organolithien intermédiaire et par conséquent un meilleur contrôle de la réaction (**Schéma 30**).

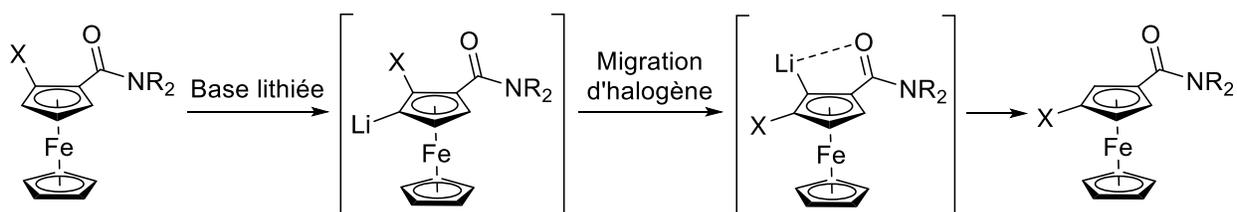


Schéma 30. Utilisation du groupe carboxamide comme GD lors d'une réaction de migration d'halogène.

7. Choix du GD et de l'halogène pour la migration

Le choix de l'halogène est assez simple à faire. Le fluor ne permet en effet pas de réaliser les échanges halogène/métal qui sont à la base de la migration tandis que les échanges chlore/lithium ne sont décrits que sur des substrats activés.¹³⁸ D'après les différents exemples de la bibliographie, les dérivés bromés et iodés peuvent tous deux être employés avec succès en migration d'halogène. Cependant, les dérivés iodés étant généralement plus réactifs que les bromés dans des réactions métallo-catalysées, nous choisirons ceux-ci pour avoir plus de possibilités de fonctionnalisation ultérieure.¹³⁹

Concernant le choix du carboxamide, nous étudierons dans un premier temps le *N,N*-diisopropylferrocénecarboxamide, stable vis-à-vis des bases lithiées employées et des organolithiens générés. Cependant, pour étudier l'influence de l'encombrement stérique sur la migration d'halogène, nous pourrions par la suite étendre notre étude à des carboxamides moins encombrés (Et, Me...) en gardant en tête la possible attaque nucléophile de la base ou du ferrocényllithium sur le carboxamide,⁷² et la possible déprotonation des groupes méthyles (**Schéma 31**).¹⁴⁰

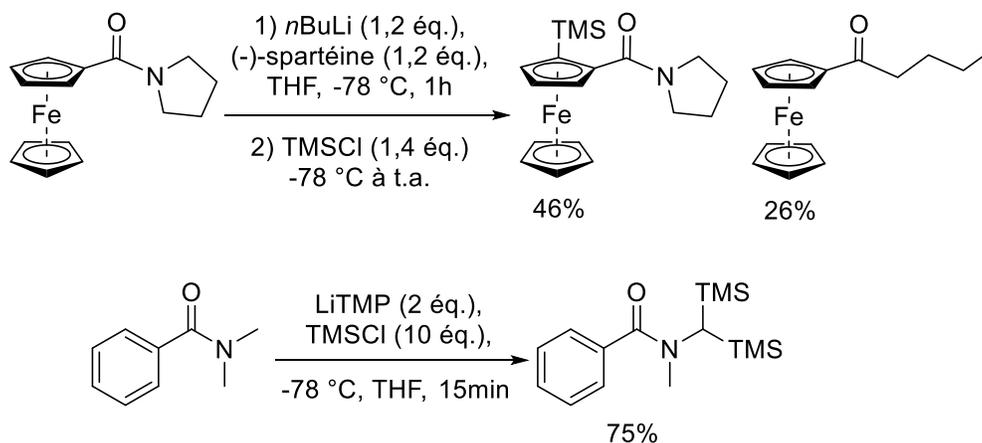


Schéma 31. Réactions compétitives lors d'une déprotolithiation utilisant comme GD un carboxamide tertiaire moins encombré.

B. Travaux préliminaires

La voie la plus simple vers un ferrocène 1,3-disubstitué implique de faire la migration à partir de l'isomère 1,2-disubstitué. Cependant, l'un des risques potentiels de l'étape de migration d'halogène repose sur la première étape de déprotométallation. Celle-ci pourrait en effet s'effectuer sur deux positions : adjacente à l'iode comme souhaité ou adjacente au carboxamide. Une solution consisterait donc à bloquer la position indésirable avec un groupe triméthylsilyle (TMS), ne laissant qu'une position possible pour la déprotométallation, l'encombrement stérique généré par le groupe silylé protégeant également sa position adjacente (**Figure 29**). Ce groupe TMS, stable dans les conditions de migration d'halogène, pourrait être facilement introduit après déprotométallation et retiré en employant les conditions typiques de déprotection des silanes, à savoir l'emploi de fluorures.¹³¹

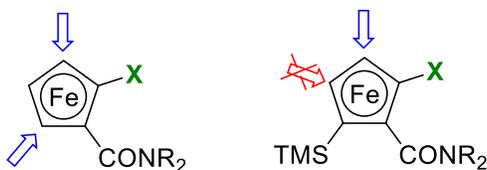


Figure 29. Positions de déprotonation possibles.

Ainsi, selon cette approche, le composé attendu 1,3-disubstitué **A** serait obtenu par déprotection du ferrocène 1,2,4-trisubstitué **B** issu de la réaction de migration d'halogène réalisée à partir du composé 1,2,3-trisubstitué **C**. Ce dernier serait formé à partir du 2-

triméthylsilylferrocène-carboxamide **D** par une séquence déprotomé-tallation-piégeage avec un halogène. Lui-même serait synthétisé suite à une déprotomé-tallation du ferrocène-carboxamide monosubstitué **E**, obtenu à partir du ferrocène **F** (**Figure 30**).

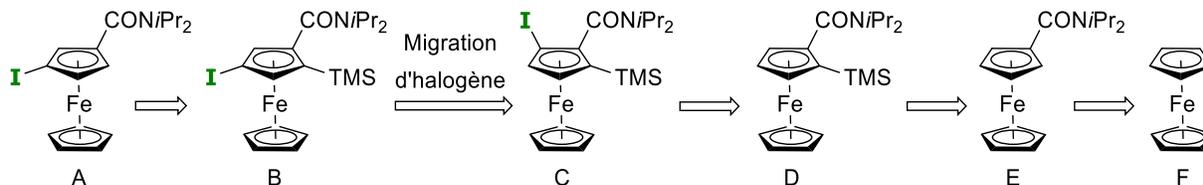


Figure 30. Rétrosynthèse envisagée.

Nous nous sommes tout d’abord intéressés à la préparation du substrat **C**, la voie de synthèse des composés **D** et **E** étant déjà décrite dans la bibliographie.^{132,141}

Cette stratégie comporte cependant un risque. En effet, la métallation de ce carboxamide silylé a déjà été réalisée en série ferrocène et a lieu sur le second cycle cyclopentadiényle avec le *n*-BuLi (**Schéma 32**).¹³² Cependant, l’emploi d’additifs ou d’autres bases telles que des amidures n’a jamais été évalué pour cette transformation.

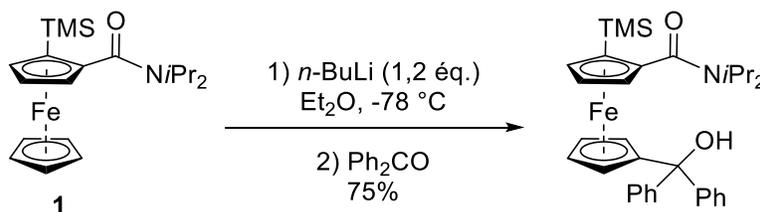


Schéma 32. Fonctionnalisation en 1' par métallation du ferrocène-carboxamide **1**.¹³²

Lors des travaux préliminaires, nous avons ainsi réalisé la déprotomé-tallation de **1** avec pour objectif de modifier la régiosélectivité observée par Metallinos et mimer celle d’Overman avec les oxazolines.¹⁴² Une fois le produit silylé disubstitué **1** obtenu, nous devons ensuite réaliser la métallation et le piégeage au diiode pour accéder au précurseur de la migration d’halogène.

L’emploi de *n*, *s* et *t*-BuLi, avec ou sans TMEDA ou *t*-BuOK comme additif, n’a cependant pas permis de modifier l’issue de la réaction. Nous avons par la suite évalué la base bimétallique Li-Zn développée au laboratoire (formation dans un premier temps de LiTMP à partir de *n*-BuLi et TMPH puis introduction de ZnCl₂ avec un ratio Li-Zn de 3:1 pour former autant de LiTMP que de

Zn(TMP)₂ dans le milieu réactionnel).⁷³ Encore une fois, la fonctionnalisation de l'autre cycle a été observée malgré ces nouvelles conditions (**Schéma 33**).

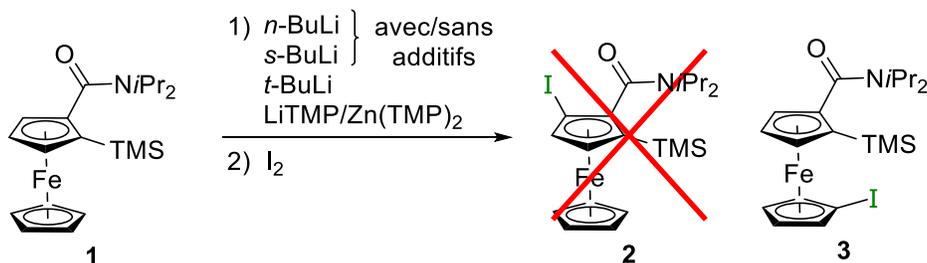


Schéma 33. Essais préliminaires de déprotométtation du composé 1.

La position adjacente au groupe TMS du composé **1** est donc bien bloquée comme prévu, mais la position adjacente au carboxamide semble non réactive dans ces conditions contrairement à nos attentes. Ces résultats peuvent être expliqués par l'encombrement stérique important lié à la présence du TMS dans le voisinage du carboxamide. Ainsi en raison de la gêne stérique due à la proximité du groupe TMS et des isopropyles du carboxamide, comme visible sur un cliché de diffraction des rayons X (**Figure 31**, vue du haut), la rotation du carboxamide serait bloquée. Ainsi, le groupe carbonyle ne pourrait pas revenir dans le plan du Cp pour diriger une *ortho*-méttation sur la position voisine. Beak a décrit une tendance similaire en série benzénique où le *N,N*-diisopropylbenzamide voit sa réactivité diminuer 1800 fois par l'introduction d'un groupe TMS en *ortho* (C=O du carboxamide orienté presque perpendiculairement au plan avec un angle de 103°).¹⁴³ En série ferrocénique, on retrouve cette caractéristique avec un angle de torsion CH-C-C=O de 95°, comme le montre un cliché de diffraction de rayons X (**Figure 31** vue de côté). On constate sans ambiguïté que l'atome d'oxygène est orienté vers le Cp du bas ce qui est idéal pour orienter l'approche d'une base vers ce dernier.

Des effets de groupements peuvent également être invoqués. Le carboxamide n'étant pas dans le plan du Cp, son effet inductif attracteur n'est plus aussi important pour faciliter la méttation en augmentant l'acidité des hydrogènes plus labiles liés au même cycle aromatique que lui. À l'opposé, le TMS a un effet inductif légèrement donneur qui peut contrebalancer cet effet déjà affaibli du carboxamide.¹⁴⁴ Les effets de substituant s'opposant, la méttation du cycle supérieur serait défavorisée pour le composé **1**.

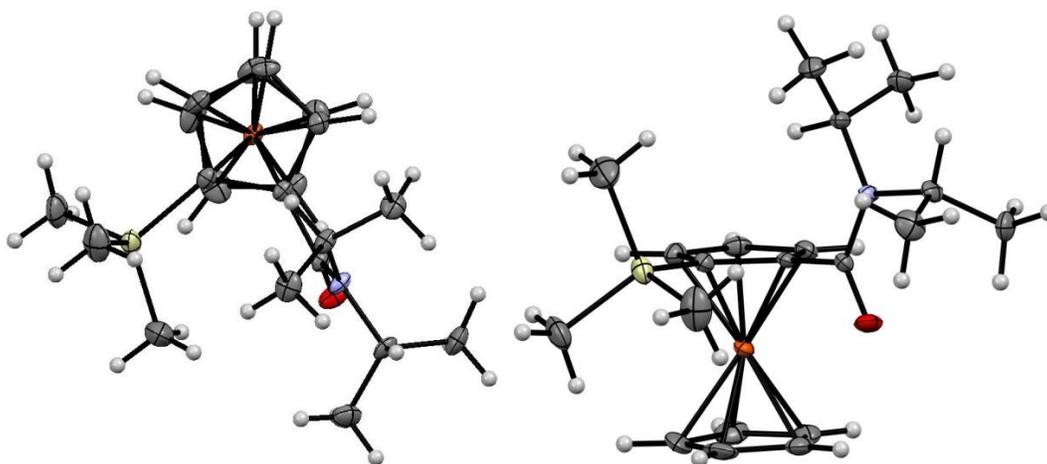


Figure 31. Clichés de diffraction par rayons X du composé **1**.
Code couleur : azote en bleu clair, fer en orange, oxygène en rouge et silicium en jaune.

Cette approche ne nous permettant pas d'accéder au composé recherché pour notre étude, nous nous sommes affranchis du groupe protecteur pour nous consacrer au 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide. Cependant, le comportement de celui-ci face à un amidure de lithium restait inconnu. Notamment quelle serait la position de déprotométtation : la position adjacente au carboxamide ou à l'iode ?

Comme nous l'avons vu précédemment, pour pouvoir stabiliser un lithien sur sa position adjacente, la liaison C=O du carboxamide doit pouvoir être dans le plan du Cp correspondant.^{143,145,146} Bien qu'une telle rotation semble peu probable en raison de la gêne stérique qui serait générée entre l'iode et les groupes isopropyles de la fonction carboxamide, nous avons voulu nous en assurer avant d'aller plus loin dans cette étude.

Pour évaluer expérimentalement la rotation autour des liaisons C-C, nous avons initialement suivi les modifications de l'allure des spectres RMN ¹H du *N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide (**6**) et du 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide (**10**) en faisant varier la température lors de l'acquisition du signal (**Figure 32**). En effet, en chauffant, on apporte l'énergie nécessaire pour favoriser la libre rotation de liaisons qui sont stériquement contraintes.^{147,148} C'est la combinaison de la surmontée de la barrière de rotation-vitesse accrue qui contribue à l'évolution des spectres en fonction de la température. On remarque, pour le composé *N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide, un dédoublement du pic à 1,1 ppm correspondant aux méthyles des groupes isopropyles quand la température augmente. On arrive également à distinguer les CH des isopropyles, confondus avec la ligne de base à température ambiante à 3,41 et 4,59 ppm. Le fait que la coalescence des signaux correspondant aux méthyles ait déjà eu

lieu à température ambiante suggère un certain degré de libre rotation de liaisons simples de la fonction carboxamide à cette température.

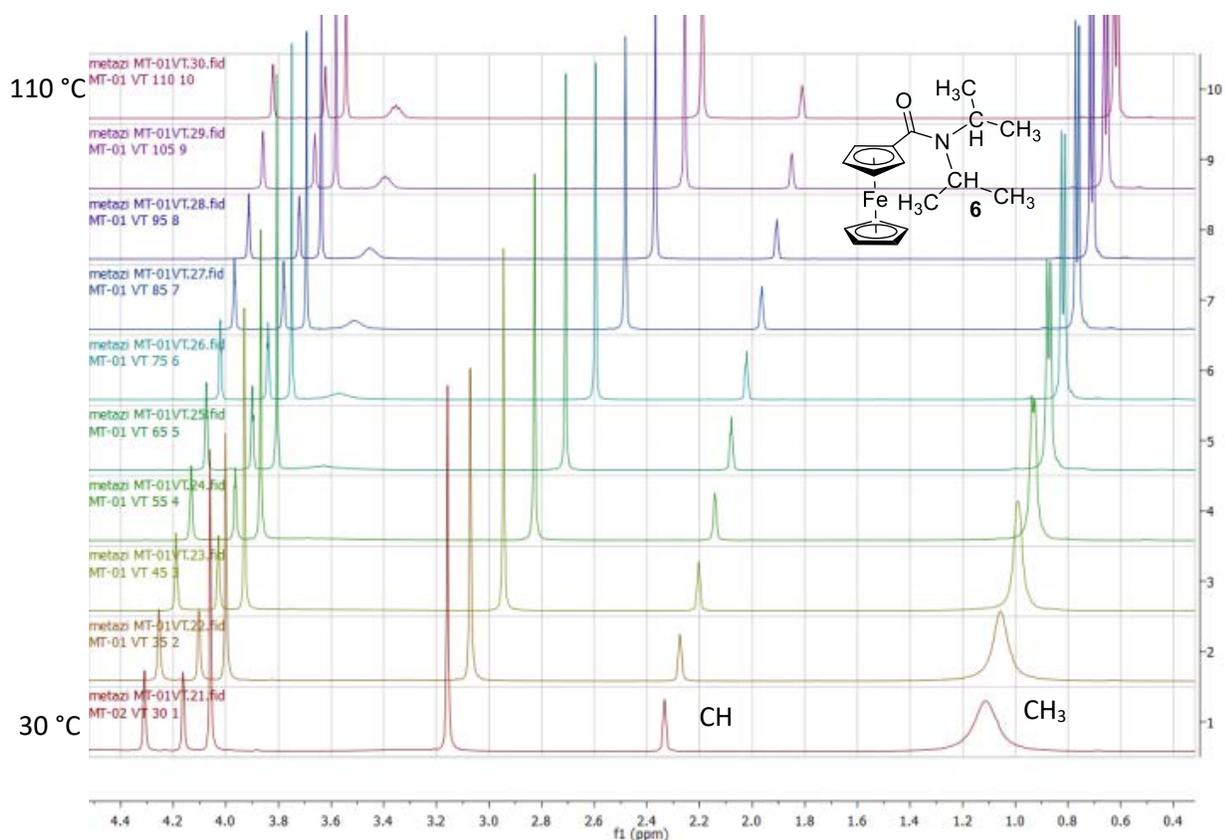


Figure 32. Spectres RMN ¹H du *N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide (6) avec variation de température de 30 à 110 °C dans le DMSO.

Le spectre ¹H du 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide (10) à température ambiante s'avère différent de celui du *N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide (6) (Figure 33). On observe en effet pour les méthyles des isopropyles trois singulets intégrant respectivement pour 6, 3 et 3 protons indiquant la non équivalence de ces groupements. Lors du chauffage, ces signaux se rapprochent jusqu'à coalescence du signal aux environs de 55 °C. La libre rotation de la fonction carboxamide pour ce composé semble donc bien plus limitée que pour le dérivé non iodé.

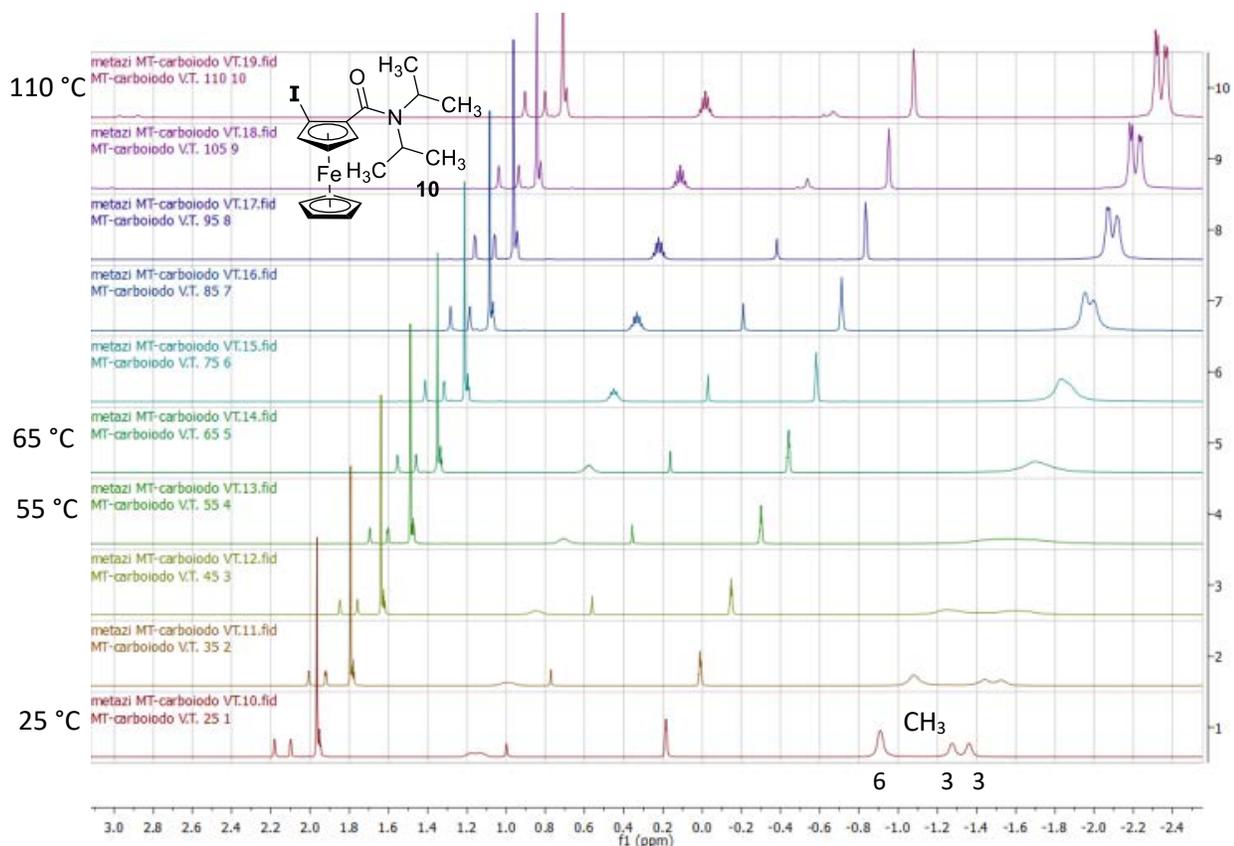


Figure 33. Spectres RMN ^1H du 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide (**10**) avec variation de température de 25 à 110 °C dans le DMSO.

Nous avons alors voulu quantifier la barrière énergétique à franchir pour ramener la liaison C=O dans le plan du Cp. Ainsi, dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Yury S. Halauko (Minsk, Biélorussie), nous avons obtenu les diagrammes d'énergie correspondants (**Figure 34**). Ces diagrammes représentent les profils d'énergie en fonction de la rotation autour de la liaison $\text{C}_1\text{-C(O)}$ calculés par pas de 20° avec, pour angle 0° , l'oxygène orienté vers le Cp du bas.

Les conformations de plus basse énergie correspondent à celles obtenues par diffraction de RX où la gêne stérique est la plus petite. Dans ces conformations, l'angle $\text{C}_2\text{-C}_1\text{-C=O}$ est de 40° pour le *N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide (**6**) (liaison C=O orientée entre l'atome de fer et le plan du Cp), et de 270° pour le 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide (**10**) (liaison C=O dirigée vers l'atome de fer).

Pour le *N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide (**6**), un maximum local de $24 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ est observé quand la liaison C=O est dans le plan du Cp (angle de 100°) tandis qu'un second maximum de $36 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ est noté lorsque la liaison C=O est perpendiculaire (angle de 180°) et orientée vers le

haut du Cp. Ce maximum d'énergie résulte probablement de la gêne stérique générée entre les groupes isopropyles et le cycle non substitué du ferrocène.

Pour le 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocénecarboxamide (**10**), deux maximums sont observés : un premier à 30 kJ.mol⁻¹ correspondant à une conformation avec le C=O orienté vers l'iode (angle de 0°) et un second à 50 kJ.mol⁻¹ où le C=O est dans le plan du Cp et à l'opposé de l'iode (angle de 180°).

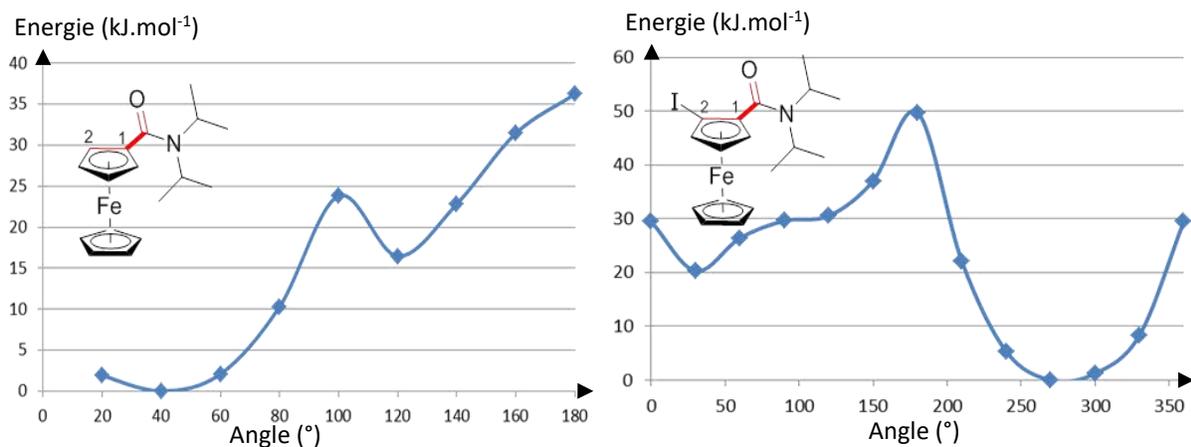


Figure 34. Diagramme énergétique (kJ.mol⁻¹) du *N,N*-diisopropylferrocénecarboxamide (**6**) (à gauche) et du 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocénecarboxamide (**10**) (à droite) en fonction de l'angle de torsion C₂-C₁-C=O.

On peut déduire de cette étude que l'énergie nécessaire pour orienter la liaison C=O dans le plan du Cp ne peut être atteinte que si les positions adjacentes au carboxamide ne sont pas substituées. Ainsi, le C=O ne devrait pas pouvoir stabiliser le 2-iodo-5-lithioferrocénecarboxamide par coordination du lithium, permettant de nous affranchir de la nécessité d'un groupe protecteur de cette position.

Notre substrat de choix pour l'étude de la réaction de migration d'halogène sera donc le 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocénecarboxamide (**10**).

C. Synthèse de précurseurs à la migration d'halogène sans groupement protecteur

Nous envisageons ainsi d'accéder à une série de composés 1,3-disubstitués à partir de leurs isomères 1,2-disubstitués par la réaction de migration d'halogène présentée précédemment. Ces derniers peuvent être obtenus par fonctionnalisation des ferrocènes-carboxamides correspondants.

La synthèse des ferrocènes-carboxamides peut s'effectuer de deux manières (voie A¹⁴¹ ou voie B¹⁴⁹) à partir du ferrocène, toutes deux commençant par une réaction de déprotomé-tallation à l'aide de *t*-BuLi en présence d'une quantité catalytique de *t*-BuOK (**Schéma 34**)⁴³ :

Voie A : Après déprotomé-tallation, un piégeage par du CO₂ suivie d'une hydrolyse acide conduit à l'acide ferrocène-carboxylique **5**. Celui-ci est ensuite transformé en son chlorure d'acide par action du chlorure d'oxalyle en présence de DMF avant de réagir finalement avec l'amine désirée.

Voie B : De façon plus directe, après déprotomé-tallation, un piégeage par le chlorure de carbamoyle correspondant à l'amide recherché est réalisé.

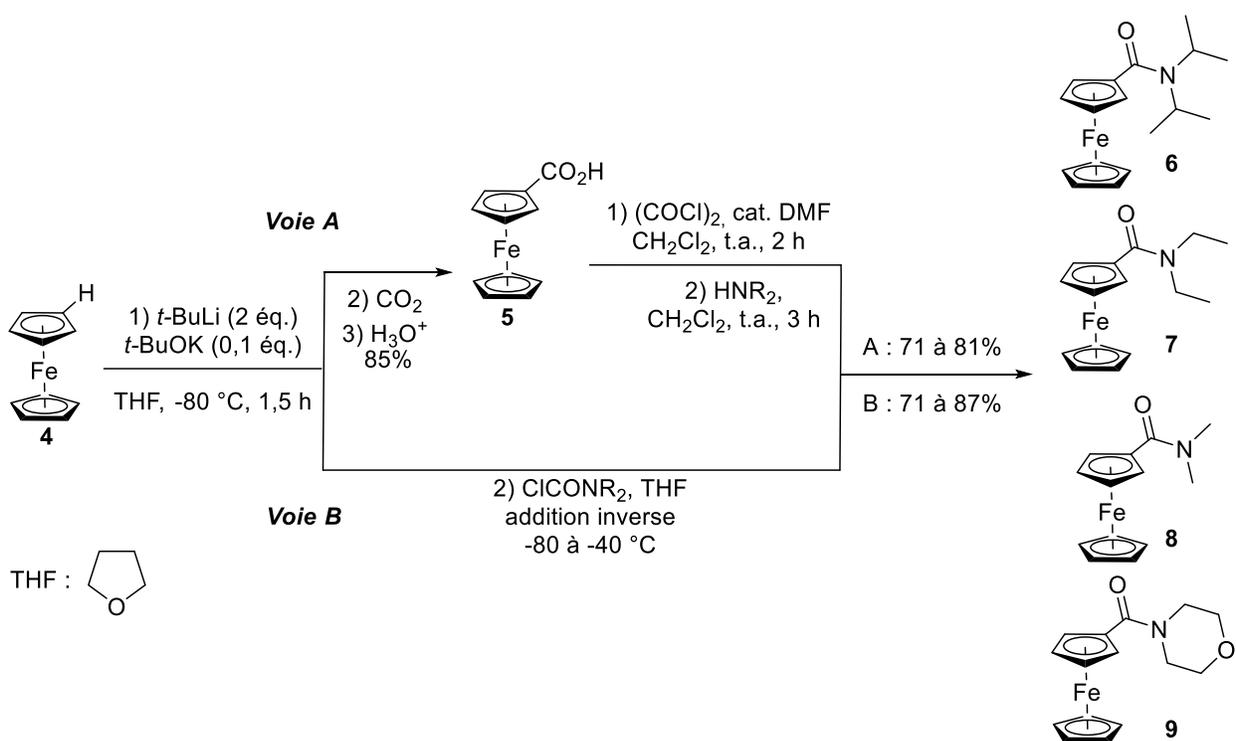


Schéma 34. Voies de synthèse des différents ferrocènes-carboxamides.

Les rendements pour l'obtention des amides, calculés à partir du ferrocène, ont été indiqués dans le

Tableau 1. Globalement, la **Voie B** a toujours donné de meilleurs résultats que la **Voie A** et c'est donc cette première qui a été suivie quand du produit de départ a dû être resynthétisé.

Entrée	Produit	Voie	Rendement (%)
1	6	A	68
2	6	B	71
3	7	A	69
4	7	B	87
5	8	A	60
6	8	B	77
7	9	A	60
8	9	B	76

Tableau 1. Rendement global des voies A et B.

La qualité du *t*-BuOK, qui a une tendance à capter très rapidement l'eau dans l'air ambiant (surtout en Bretagne), est d'une importance capitale dans la réaction. Il nous le faut anhydre pour réaliser cette réaction dans les meilleures conditions. Pour répondre à cette problématique, la solution la plus efficace qui s'est offerte à nous a été de le sublimer juste avant chaque réaction.

On remarque que les produits sont stables une fois formés et peuvent rester à l'air libre et exposés à la lumière sans risque de dégradation par l'air ou la lumière. Cette facilité de conservation a rendu plus aisé la mise en place des réactions suivantes, sensibles à l'eau. Il a même été possible d'obtenir des cristaux qui montrent qu'à l'état solide tous ces carboxamides adoptent une conformation éclipsée (**Figure 35**).

En comparant ceux-ci, on note que, parmi les quatre carboxamides, seul le diéthyl voit son C=O orienté vers le haut mais au plus proche du plan, avec un angle de torsion C-C-C=O de $-22,9^\circ$. Le composé diméthyl a, lui, un angle de torsion de $35,7^\circ$. C'est le diisopropyl qui a l'angle de torsion le plus grand avec $66,6^\circ$. Quant au composé morpholino, il a un angle de torsion intermédiaire de $46,2^\circ$, avec le C=O orienté vers le fer du ferrocène. Plus l'angle de torsion est faible, plus il est simple pour l'oxygène d'être dans le plan du Cp et par conséquent de diriger la lithiation sur la position adjacente.

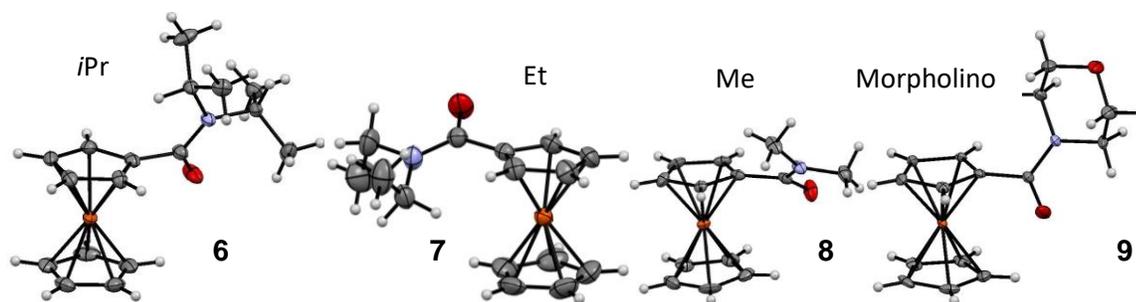


Figure 35. Cliché RX des différents ferrocènescarboxamides synthétisés.

Nous sommes alors dans de bonnes conditions pour démarrer la synthèse des composés 1,2-disubstitués.

Pour y parvenir, deux méthodes ont été testées. La première voie de synthèse envisagée a été une déprotolithiation par le chélate *n*-butyllithium-TMEDA dans l'éther diéthylique à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.^{132,141} Cependant, si ces conditions réactionnelles conduisent au composé **10** avec un très bon rendement, elles ne sont pas compatibles avec des carboxamides moins encombrés. Ainsi, dans le cas du composé **7**, de nombreux sous-produits non isolés issus de l'addition nucléophile du *n*-butyllithium sur le carboxamide ont été observés (Schéma 35). Les rendements étant moins satisfaisants pour les carboxamides moins encombrés que pour le diisopropyl, nous avons été amenés à employer une base bimétallique présentant une meilleure compatibilité fonctionnelle.

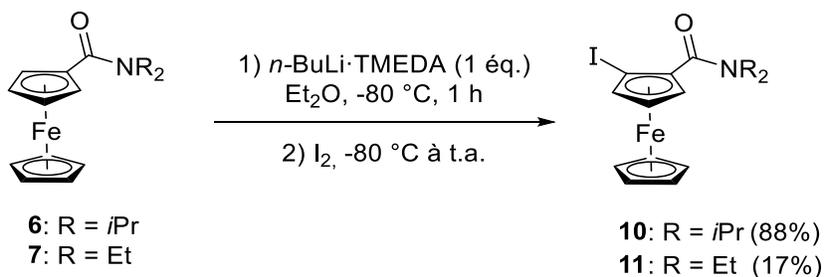


Schéma 35. Première approche vers des 2-iodoferrocènescarboxamides *N,N*-disubstitués.

La deuxième méthode utilise une base développée au laboratoire et préparée *in situ* à partir de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ et de LiTMP dans un ratio 1:3, et qui correspond à un mélange 1:1 de LiTMP et de $\text{Zn}(\text{TMP})_2$.^{150,151} Dans un premier temps, nous avons ainsi préparé la base LiTMP en additionnant du *n*-BuLi à une solution de TMPH. Ensuite, nous avons introduit le $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ pour former la base bimétallique $\text{LiTMP-Zn}(\text{TMP})_2$ (

Schéma 36).^{152,153}

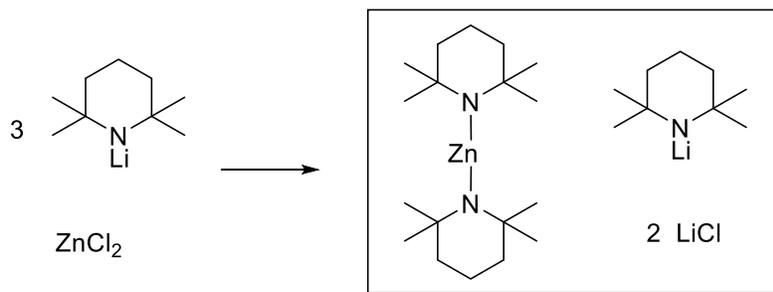


Schéma 36. Formation de la base bimétallique Li-Zn.

Cette base bimétallique évite la coexistence dans le milieu réactionnel d'un organolithien et d'une fonction sensible, et donc la formation de produits non souhaités. Nous avons ainsi accédé à quatre 2-iodoferrocènescarboxamides *N,N*-disubstitués avec des rendements allant de 78 à 90% (Schéma 37).

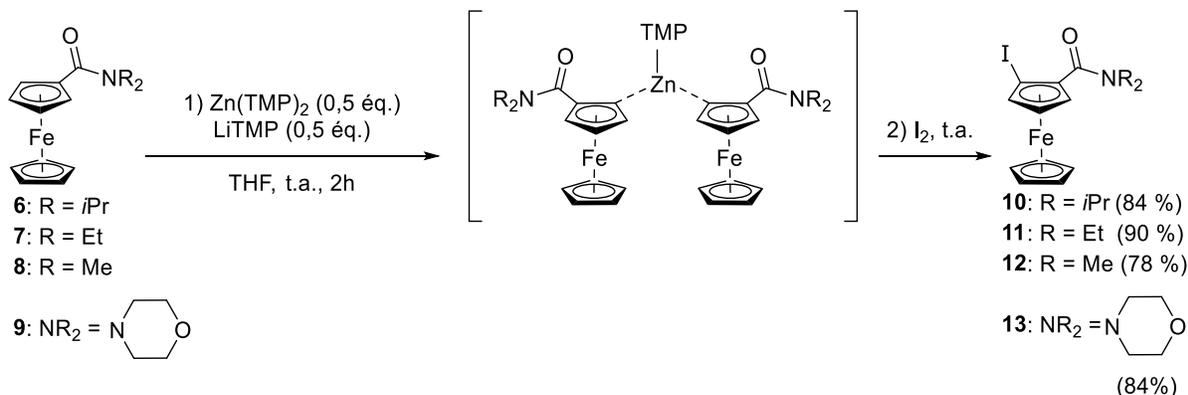


Schéma 37. Seconde approche vers des 2-iodoferrocènescarboxamides *N,N*-disubstitués.

Les composés disubstitués ainsi obtenus semblent être, eux aussi, stables à l'air et à la lumière. Cette synthèse de produits 1,2-disubstitués étant maintenant réalisée avec succès, il est temps de passer à notre étape clé : la migration d'halogène.

D. Migration d'halogène : optimisation de la réaction et purification

1. Optimisation de la réaction

L'optimisation de la réaction de migration d'halogène a été effectuée sur le 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocèncarboxamide (**10**) ; ce groupement étant le plus stable, il est en effet moins enclin aux réactions secondaires. De plus, des réactions de migration d'halogène ont déjà été développées à l'aide de ce groupement par Queguiner sur la pyridine.¹³⁶ Une fois les conditions optimisées sur le produit **10**, nous les appliquerons aux autres *N,N*-dialkyl-2-iodoferrocèncarboxamides **11**, **12** et **13**.

Dès les premiers essais de migration d'halogène, nous nous sommes heurtés à des problèmes de purification, la majorité des produits formés coéluant. Ce n'est qu'au bout d'une colonne chromatographique ayant nécessité 15 L d'éluant de faible polarité pour purifier 439 mg de produit de départ que nous avons pu séparer et identifier les produits majoritaires. Ainsi, en plus du produit de départ **10** n'ayant pas réagi, du composé déiodé **6** et du composé attendu **14**, nous avons suspecté la présence du composé **15** (isolé à l'état de traces) ainsi que des composés dihalogénés **16** (Schéma 38).

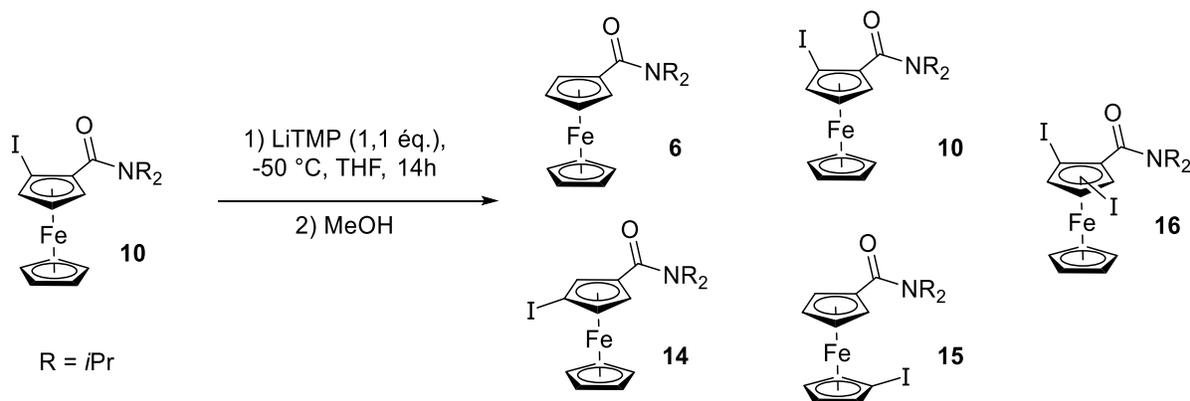


Schéma 38. Produits issus de la migration d'halogène à partir de **10**.

Les produits majoritaires identifiés, nous nous sommes dirigés vers la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM) pour analyser nos mélanges réactionnels. Cette technique permet en effet une quantification rapide, bien qu'approximative, des proportions relatives des différents composés présents dans le brut réactionnel à partir d'une faible quantité de produit. Il nous faut pour cela identifier sans ambiguïté chaque pic du

chromatogramme. Ayant isolé et caractérisé les principaux produits présents en fin de réaction après colonne, il a été facile d'obtenir leurs temps de rétention respectifs (**Figure 36**). De plus, la combinaison des informations obtenues grâce à la spectrométrie de masse avec les données RMN nous a permis de valider les structures proposées.

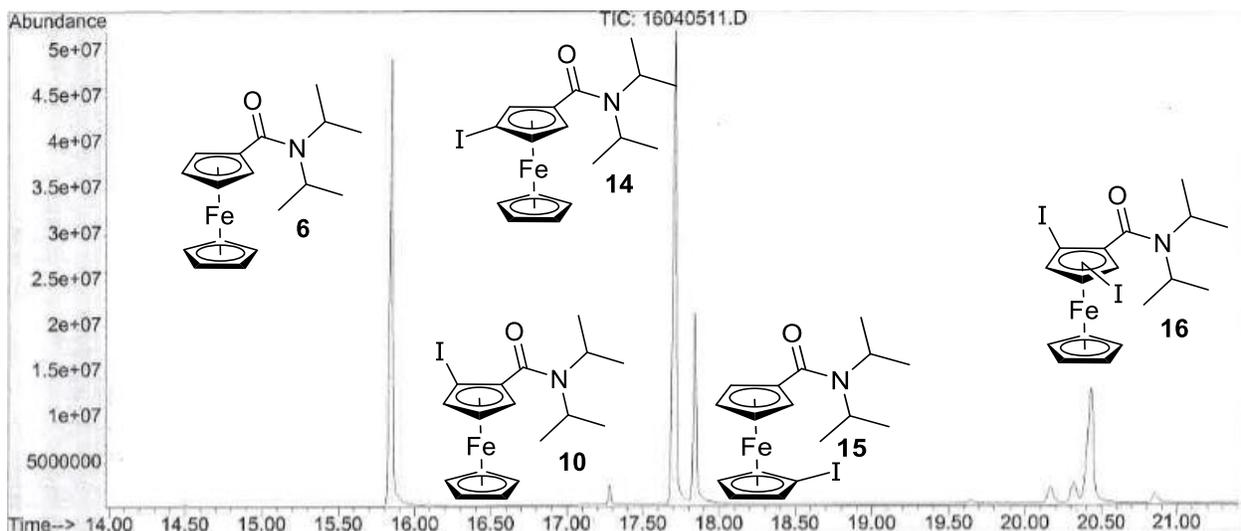


Figure 36. Spectre CPG après optimisation (méthode 3).

Nous avons alors, grâce au suivi par CPG-SM, pu optimiser les conditions réactionnelles de la migration d'halogène en modifiant divers paramètres. L'influence de la température, la nature et la quantité de base ainsi que les temps de réaction a été évaluée.

Il est important de noter que les pourcentages indiqués dans la suite de ce chapitre ne sont pas des rendements mais des proportions approximatives. Ils permettent toutefois de se rendre compte de l'influence des conditions réactionnelles sur l'issue de la réaction.

De manière générale, en plus du produit de départ **10** n'ayant pas réagi, nous avons remarqué la formation du 3-iodo-N,N-diisopropylferrocène-carboxamide (**14**) attendu ainsi que celle du produit déiodé **6**. Il est arrivé que des produits diiodés **16** et 1'-iodé **15** soient identifiés, mais ces composés ne se formant pas dans toutes les conditions, nous nous sommes focalisés sur ceux étant majoritaires.

Nous avons tout d'abord étudié l'influence de la température en réalisant un suivi réactionnel pour évaluer la proportion des différentes espèces au cours du temps. Pour cela, nous avons traité le 2-iodoferrocène-carboxamide **10** avec du LiTMP (1,1 équivalent) dans le THF pendant 3

h à différentes températures (-30 °C, -50 °C, -60 °C et -80 °C) avant hydrolyse. Ainsi, des échantillons du milieu réactionnel ont été prélevés à intervalles réguliers et soumis à une analyse CPG-SM après hydrolyse à l'aide de méthanol.

Les plus grandes proportions en composé d'intérêt ont été observées à -50 °C avec 53% (**Figure 37**).

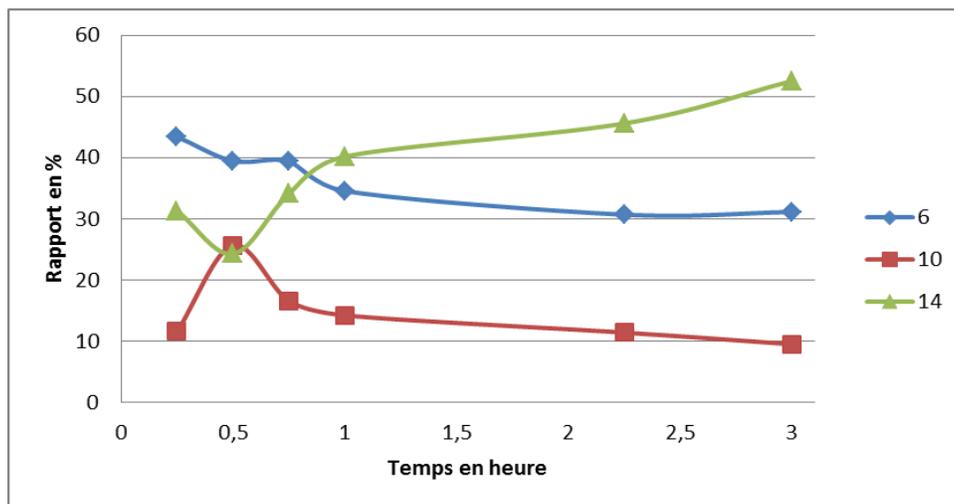


Figure 37. Variation des quantités de produit à -50 °C en fonction du temps.

Cependant, quelques incohérences ont été notées durant cette étude, telles que les proportions des composés **10** et **14** après 30 min de réaction (**Figure 37**). Ces résultats pourraient être expliqués par l'hétérogénéité du milieu réactionnel pour des températures inférieures à -50 °C. Il est aussi possible d'évoquer, comme source d'erreur, une remontée très rapide en température lors du prélèvement. En effet, les réactions de métallation et d'échange halogène/métal étant sensibles à la température, la composition de l'échantillon prélevé peut ne pas être représentative de celle du milieu réactionnel.

Cependant, malgré ces imprécisions, le produit attendu **14** semble majoritaire à une température de -50 °C, tandis qu'il reste minoritaire pour les autres essais. En conséquence, nous avons retenu cette température de -50 °C qui apparaît comme optimale pour la formation du 3-iodo-*N,N*-diisopropylferrocèncarboxamide et sera donc conservée pour la suite des manipulations.

Il nous a ensuite fallu trouver une solution afin de pallier ce problème de variation de température lors du prélèvement. Pour la suite de notre étude, nous avons donc préféré stopper les réactions à des temps donnés. Bien que demandant un travail plus conséquent, la

précision et la reproductibilité des résultats s'en sont trouvées renforcées, aucun changement de température n'ayant lieu avant hydrolyse.

Nous avons alors optimisé le temps de réaction. Ainsi, la réaction a été répétée dans les mêmes conditions (1,1 équivalent de LiTMP, -50 °C), en réalisant une hydrolyse après 5 min, 15 min, 30 min, 6 h, 14 h et 20 h (**Figure 38**). Il apparaît clairement que la proportion du produit attendu **14** augmente au cours du temps pour atteindre environ 60% au bout de 14 h de réaction avant de diminuer si la réaction se poursuit trop longtemps. La proportion en composé déiodé **6** a tendance à augmenter jusqu'à 30 min avant de diminuer régulièrement et augmenter à nouveau après les 14 h de réaction optimale. La proportion de produit de départ **10** reste faible, ce qui montre qu'il réagit très vite avec seulement 16% au bout de 5 min. Ainsi, la réaction de déprotoméallation qui amorce la migration d'halogène apparaît particulièrement rapide tandis que les échanges halogène/métal conduisant à **14** semblent être bien plus lents dans ces conditions réactionnelles. La diminution de **14** après 14 h de réaction pourrait indiquer un manque de stabilité de l'espèce lithiée pour des temps réactionnels longs.

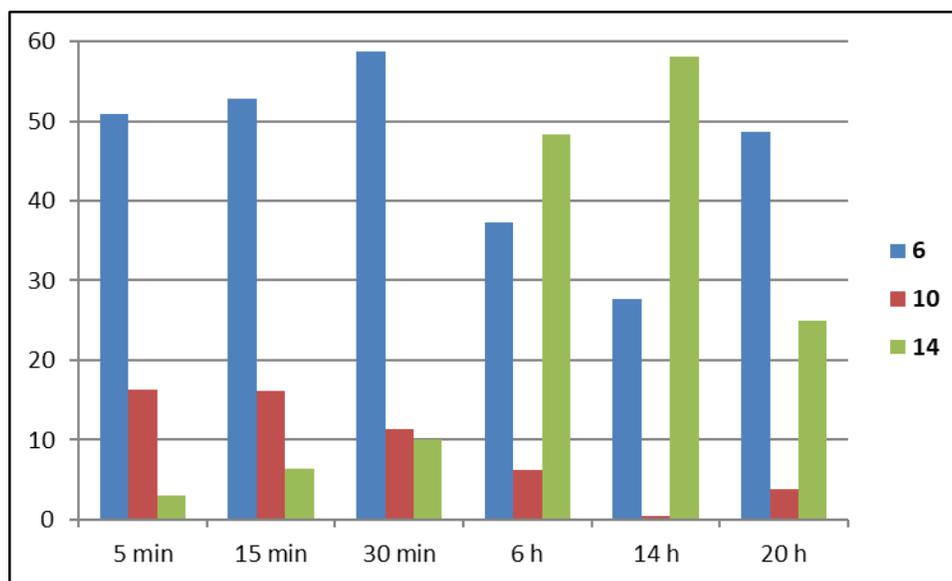


Figure 38. Recherche du temps optimal de réaction.

En gardant un temps de réaction de 14 h, nous avons ensuite évalué l'influence de la nature de l'amidure de lithium employé comme base dans la réaction de migration d'halogène. Nous avons ainsi remplacé le LiTMP (pK_a de l'amine = 37,1) par le diisopropylamidure de lithium (LiDA, pK_a de l'amine = 35,7).¹⁰⁷ Bien que faible, on peut supposer que la différence de pK_a entre ces deux bases a une influence sur l'issue de la réaction. En effet, dans les conditions réactionnelles optimisées, le LiTMP s'est avéré légèrement meilleur que le LiDA, pourtant

souvent utilisé dans la réaction de migration en série (hétéro)aromatique (**Figure 39**). Des tentatives avec le LiDA ont également été réalisées à des temps de réaction différents (6 h et 60 h) avec des résultats moins bons. Nous avons par la suite décidé de ne plus utiliser cette base.

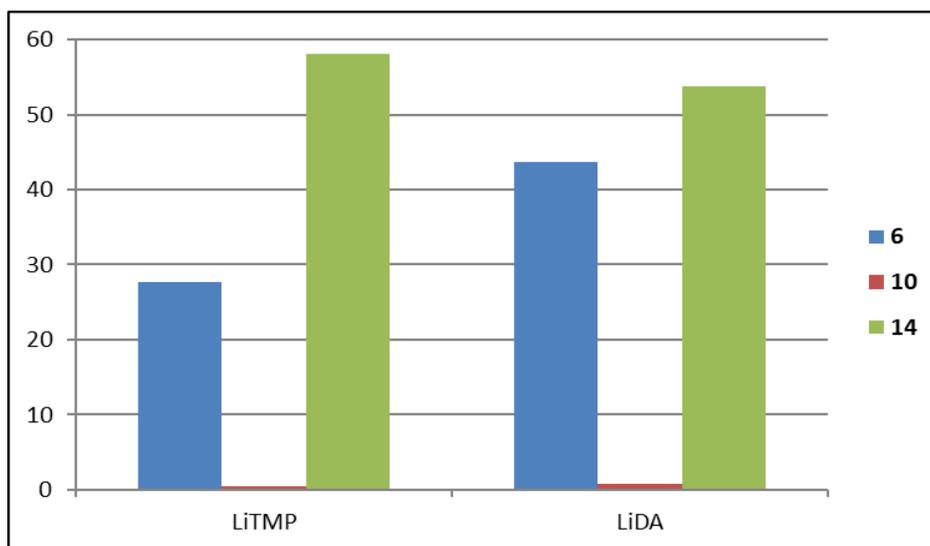


Figure 39. Comparaison LiTMP / LiDA.

Toutes ces réactions montrent une proportion importante, parfois majoritaire, du produit déiodé **6**. Pour tenter de réduire celle-ci, nous avons finalement fait varier la quantité de base employée entre 0,5 et 2 équivalents. Cependant, si la formation du produit attendu semble très minoritaire avec une quantité substœchiométrique de base, les quantités de produit déiodé et de produit de départ restent importantes. L'emploi de 2 équivalents de base ne permet pas d'améliorer la conversion et s'avère même contreproductif, la proportion de **14** diminuant nettement par rapport à l'emploi de 1,1 équivalent (**Figure 40**).

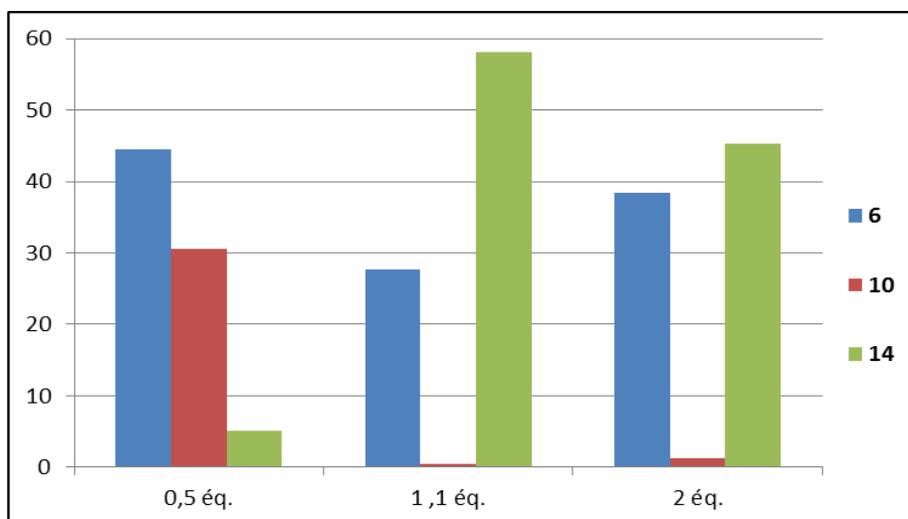


Figure 40. Réaction de migration d'halogène avec différents équivalents de LiTMP.

Comme précisé précédemment, la séparation de **14** des différents produits formés lors de la migration d'halogène est particulièrement délicate. En effet, en raison de polarités très proches, il a fallu employer un éluant très peu polaire (heptane/acétate d'éthyle 99:1) pour optimiser la séparation, ce qui s'est soldé par l'usage de 15 L de solvant à partir de 439 mg de produit de départ pour obtenir 81 mg de produit pur.

Travailler sur des composés plus polaires permettrait d'augmenter la gamme d'éluants qu'il est possible d'employer pour les purifications. La polarité des ferrocènes-carboxamides augmentant avec la diminution de la taille des groupes alkyles, nous avons alors appliqué nos conditions optimales de migration d'halogène (1,1 équivalents de LiTMP dans le THF à -50 °C pendant 14 h) aux composés **11-13** (Schéma 39). Ceci nous permettra de plus étudier l'influence des carboxamides moins encombrés sur cette isomérisation.

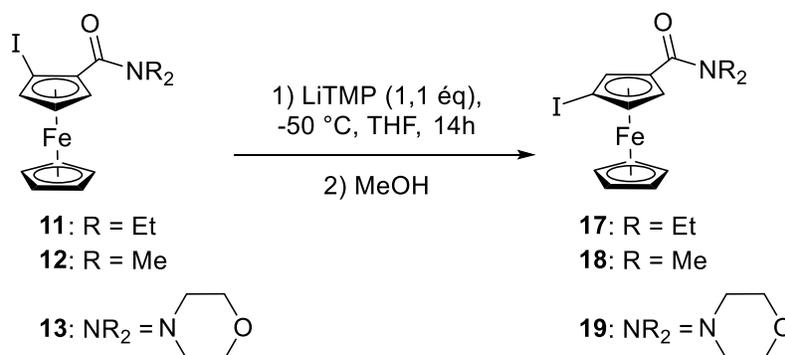


Schéma 39. Réaction de migration d'halogène avec différents carboxamides.

Par CPG-MS, on observe des résultats assez similaires dans les conditions optimales de migration d'halogène développées pour le groupement diisopropyl, avec des proportions relatives de 48% pour le diéthyl **17**, 53% pour le diméthyl **18** et 61% pour le composé morpholino **19** (**Figure 41**). Pour ce dernier, une conversion moins importante est cependant notée, tout comme la présence de dérivés mono- et polyiodés en plus grandes proportions.

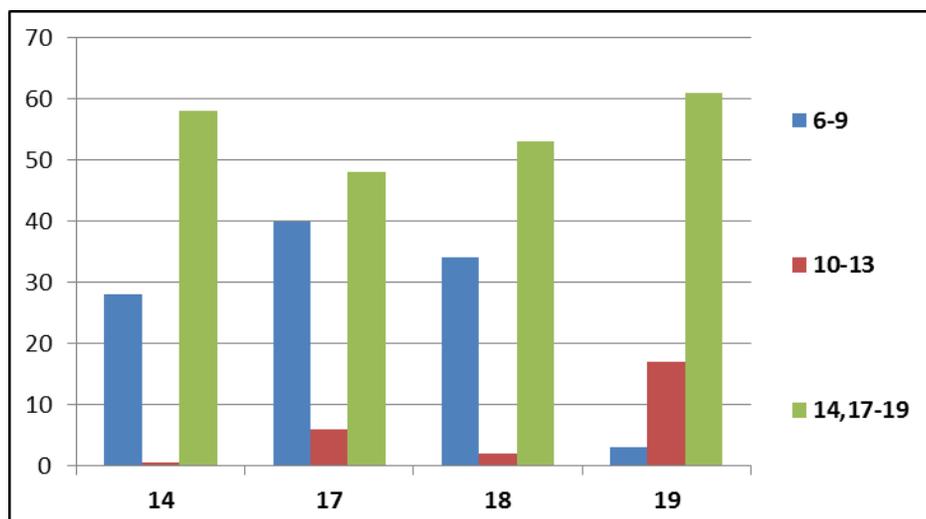


Figure41. Proportion des produits après migration d'halogène sur les différents 2-iodoferrocènecarboxamides.

Malgré des résultats très prometteurs en CG-SM, nous nous sommes heurtés à des problèmes de stabilité de la plupart de ces ferrocènes 1,3-disubstitués lorsqu'il a fallu les isoler. Ainsi, contrairement au composé diisopropylique, les *N,N*-dialkylferrocènecarboxamides **17-19** se sont révélés beaucoup moins stables et seuls les composés **14** et, dans une moindre mesure, **17** ont pu être isolés purs. Dans l'optique d'augmenter nos chances d'isoler nos produits instables, et d'étudier leur comportement, nous avons réalisé deux expériences supplémentaires.

Le groupement diméthylcarboxamide conduisant à une proportion satisfaisante de produit 1,3-disubstitué **18**, nous avons voulu étudier l'influence de la température sur son évolution. On remarque, à une température plus basse (-70 °C), que la proportion de produit attendu croit nettement pour atteindre 69% contre 53% à -50 °C. L'encombrement stérique, et donc la rotation autour de la liaison C(Cp)---C=O, semble donc avoir une grande influence sur l'issue de la réaction. On peut en déduire qu'en favorisant la conformation possédant le carbonyle dans le plan du Cp, conformation pour laquelle le carbonyle peut plus facilement stabiliser le lithien formé par coordination, la réaction peut être avantageusement réalisée à plus basse température (**Figure 42**).

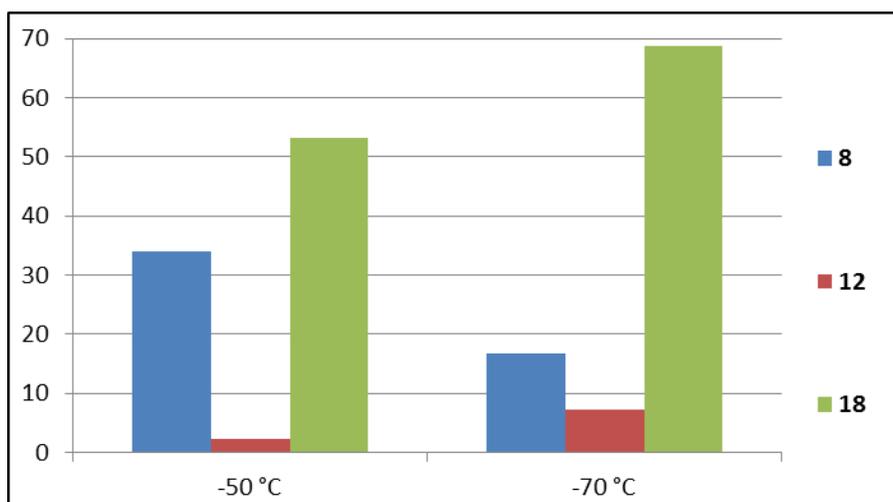


Figure 42. Réaction de migration d'halogène de 7 à -50 °C et -70 °C.

Réalisé tout d'abord à petite échelle (1,0 mmol), nous avons augmenté les quantités de matière à 4,0 mmol pour les substrats *N,N*-diéthyl-2-iodoferrocènegarboxamide (**11**) et 1-iodo-2-(4-morpholinocarbonyl)ferrocène (**13**). De façon particulièrement satisfaisante, le rapport CPG-SM de leurs isomères 1,3-disubstitués a considérablement augmenté pour atteindre 80% pour le produit iodé diéthylique **17** et 91% pour le produit iodé morpholino **19** (Figure 43). En travaillant sur plus grosse échelle, les réactions parasites semblent devenir négligeables.

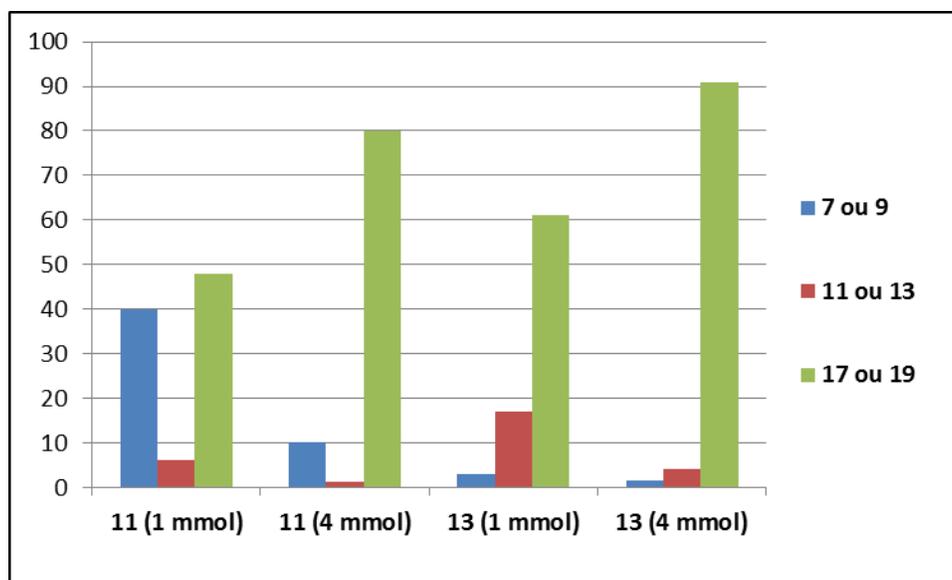


Figure 43. Réaction de migration d'halogène à partir de 1 mmol et 4 mmol des 2-iodoferrocènegcarboxamides 11 et 13.

Ainsi, des améliorations notables ont été observées en CPG-SM avec une diminution des quantités de produits indésirables et une importante proportion en ferrocène 1,3-disubstitué. Toutefois, ces progrès observés par l'appareil n'ont pas pu être traduits en rendements suite à leur dégradation en sortie de colonne. L'instabilité de **18** et **19**, uniquement observés par CPG-SM, reste à ce jour inexplicquée.

2. Optimisation de la purification du 3-iodo-*N,N*-diisopropylferrocènegcarboxamide (**14**)

Il s'avère donc que seul le groupe diisopropylcarboxamide combine bon résultat en migration d'halogène et stabilité de l'isomère 1,3-disubstitué. Cependant, la purification de **14** reste coûteuse en temps et solvant.

Il nous a donc fallu trouver un moyen de résoudre ce problème afin de pouvoir isoler facilement et à moindre coût le composé **14**. Dans un premier temps, nous avons testé la séparation sur plaque de silice préparative avec plusieurs éluants dans le but de mimer une séparation sur colonne. Cependant, quels que soient les mélanges d'éluants testés, la purification n'a jamais été concluante. Nous avons donc envisagé d'adapter la classique purification sur colonne.

Celle-ci est en effet faisable mais demande trop de solvant. C'est pourquoi nous avons décidé de recycler l'éluant par distillation. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser comme éluant un mélange formant un azéotrope, c'est à dire dont les proportions de la composition de vapeur

sont les mêmes que celle du liquide. Le caractère azéotropique de l'éluant permet ainsi de garder sa composition constante au cours de la purification.

Dans un souci de praticité, nous avons réalisé le montage de colonne à recyclage présenté **Figure 44**.^{154,155} Le solvant est tout d'abord porté à ébullition et va se condenser au niveau du réfrigérant. Il descend ensuite en tête de colonne et va permettre l'élution du produit. En fin de colonne, un robinet permet soit de collecter, soit de diriger le solvant contaminé par les différents sous-produits dans le ballon de distillation où il est de nouveau distillé pour effectuer un nouveau cycle.

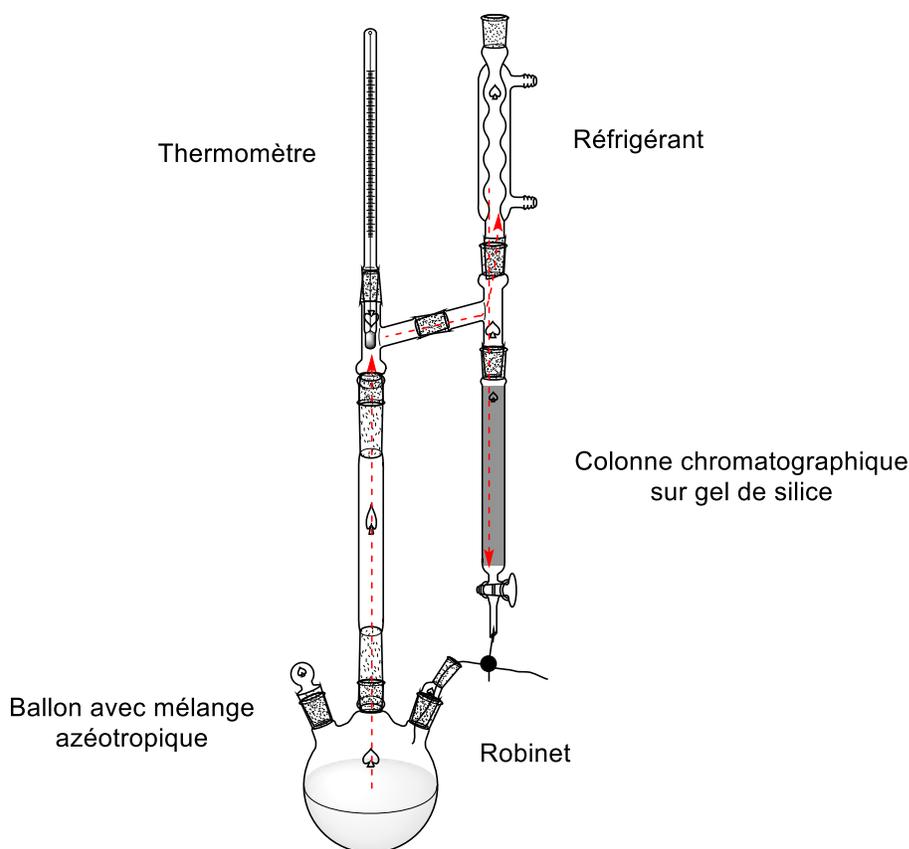


Figure 44. Montage de colonne à recyclage utilisé pour purifier 14.

Après différents essais par CCM, les meilleures séparations ont ainsi été obtenues avec un mélange cyclohexane/acétate d'isopropyle (78:22). Ce système a donc été employé dans la purification par chromatographie avec recyclage du solvant. Ainsi, à l'aide de ce système et à

partir de 439 mg de produit de départ, il a été possible d'obtenir 130 mg de produit pur à l'aide de seulement 2 L d'éluant contre 81 mg obtenus avec une colonne conventionnelle nécessitant 15 L d'éluant.

Ainsi, en réalisant la réaction de migration à partir de **10** et **11** sur une échelle de 4 mmol, les composés **14** et **17** ont été isolés par cette technique chromatographique avec des rendements de 53 et 32% respectivement (**Schéma 40**).

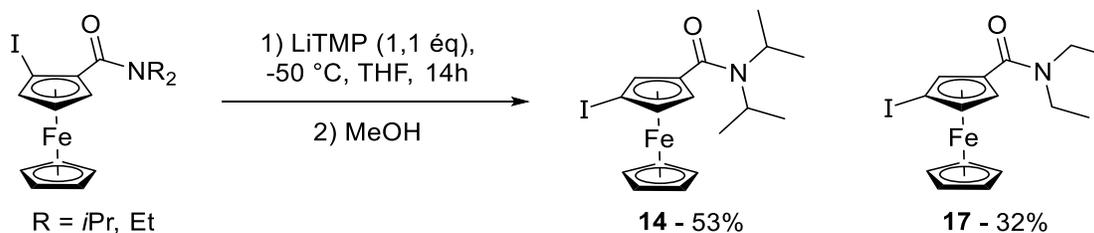


Schéma 40. Conditions optimales de la réaction de migration d'halogène.

Ces résultats nous ont amenés à nous poser beaucoup de questions sur cette migration d'halogène notamment sur la nature des produits secondaires observés et quelles informations nous apportent-ils ?

E. Etude complémentaire de la migration d'halogène

En effet, dans la plupart de nos réactions, on a pu remarquer la formation de produits mono et diiodés indésirables et/ou instables. Pour tenter de déterminer leur structure, nous avons réalisé quelques expériences complémentaires.

Dans plusieurs expériences (notamment en utilisant un excès de base), nous avons observé la formation d'un isomère de **10** et **14** avec moins de 10% de rendement estimé par CPG-SM. Isolé seulement à l'état de traces limitant sa caractérisation complète, nous avons pu valider sa structure en réalisant la déprotection du silyle du 1'-iodo-*N,N*-diisopropyl-2-(triméthylsilyl)ferrocénecarboxamide par traitement avec 1,1 équivalent de *t*-BuOK dans le DMSO pendant 1 h (**Schéma 41**).

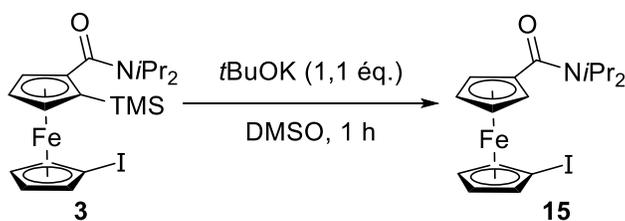


Schéma 41. Déprotection du composé 3.

Nous avons également cherché à obtenir plus d'informations sur de potentiels diiodures susceptibles de se former lors de la migration d'halogène. Comme nous ne pouvions isoler aucun de ces produits secondaires, nous avons exploité les spectres ^{13}C RMN des fractions les contenant.

Dans un premier temps, nous avons complètement assigné les signaux de RMN ^1H et ^{13}C des ferrocène (Fc-H), iodoferrocène (Fc-I), **6**, **10** et **14** (Tableau 2).

Produit	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	Cp
Fc-H	68,1	68,1	68,1	68,1	68,1	68,1
Fc-I	39,9	74,6	68,9	68,9	74,6	71,2
6	81,3	70,0	68,9	68,9	70,0	69,8
10	92,6	40,5	73,6	67,7	66,8	72,7
14	82,8	75,6	39,6	75,2	71,1	73,0

Tableau 2. Valeurs des déplacements chimiques des carbones.

Nous avons alors déduit les incréments correspondants en comparant la valeur des carbones du ferrocène (Fc-H) avec celles des ferrocènes monosubstitués. L'introduction d'un iode fait ainsi chuter de 28,2 ppm la valeur du carbone qui le porte alors que celle du diisopropylcarboxamide l'augmente de 13,2 ppm (Tableau 3). On remarque également que la présence de ces deux substituants fait augmenter légèrement le déplacement chimique des autres carbones. Il est connu, pour les dérivés du ferrocène, que les C^β sont plus sensibles à la présence d'un groupe fortement électroattracteur alors que les C^α sont plus sensibles à la présence d'un groupe électrodonneur.^{156,157} Les valeurs de déplacements chimiques enregistrées tendraient donc à montrer le faible caractère acidifiant de la fonction *N,N*-diisopropylcarboxamide, ce que nous reverrons par la suite.

Substituant	C ^{ipso}	C ^α	C ^β	C ^{Cp}
CONiPr ₂	+13,2	+1,9	+0,8	+1,7
I	-28,2	+6,5	+0,8	+3,1

Tableau 3. Incréments de déplacements chimiques dus aux fonctions CONiPr₂ et I.

Le carbone C1 apparait comme particulièrement sensible au nombre et à la position d'atomes d'iode sur le même Cp. Il semble donc possible de se baser sur la valeur de son déplacement chimique pour tenter une identification des ferrocènes polyiodés.

Il est cependant important de noter que la prédiction précise des déplacements chimiques ne peut se faire sur la base seule de cette table d'incrément et que d'autres effets doivent être pris en compte. En effet, sur la seule base du tableau 3, le C1 du composé **10** devrait avoir un déplacement chimique proche de 87,8 ppm (81,3 + 6,5 ppm) alors qu'il est observé à 92,6 ppm. Nous pouvons cependant combiner valeurs expérimentales et incréments pour dresser la tendance d'évolution du déplacement chimique de C1 (**Schéma 42**).

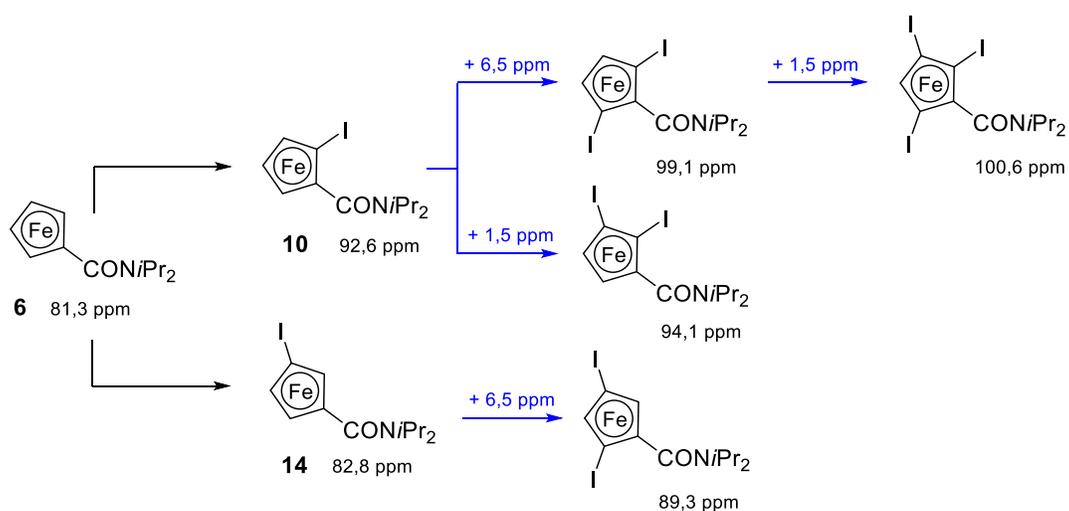


Schéma 42. Prédiction des déplacements chimiques de C1. Les flèches en bleu correspondent aux incréments.

Les données RMN ¹³C de la fraction contenant le mélange de polyiodoferrocènes nous ont permis de déduire que le pic à 97,2 ppm est caractéristique du principal polyiodure formé. D'après notre schéma ci-dessus, la formation du ferrocénecarboxamide diiodé en position 2,5 semble plausible.

De manière à confirmer sa présence, nous avons tenté de préparer ce 2,5-diiodoferrocénecarboxamide **20** à partir de **10** en utilisant LiTMP (3 équivalents) avec un

piégeage *in situ* à l'aide de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (1 équivalent).¹⁵⁸ La RMN de la fraction contenant les composés polyiodés montre la présence de deux pics, à 97,2 et 98,1 ppm. La présence du composé **20**, indique que la déprotométtallation cinétique de **10**, favorisée à côté de la fonction carboxamide, semble possible (**Figure 45**).

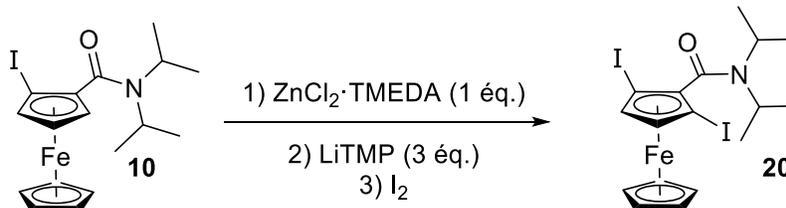


Figure 45. Synthèse du diiodocarboxamide **20** en présence d'un piège *in situ*.

Si nous suspectons fortement la présence de **20** parmi les ferrocènes diiodés qui se forment, nous n'avons pas pu aller plus loin dans notre étude. Cependant, cette dernière tend à montrer que, contrairement à ce que nous supposions, la déprotométtallation de **10** ne conduit pas à un lithien unique.

Toutes ces observations nous ont amenés à examiner les résultats à travers le prisme des valeurs de $\text{p}K_a$ de dérivés clés du ferrocène. En 1973, Denisovich et Gubin ont décrit le ferrocène comme étant plus acide que le benzène, avec une valeur de $\text{p}K_a$ de 39 ± 3 par polarographie.³⁷ A notre connaissance, aucun autre calcul de $\text{p}K_a$ n'a depuis été réalisé en série ferrocénique. En collaboration avec le Dr. Yury Halauko (Minsk, Biélorussie), nous avons donc entrepris les premiers calculs de $\text{p}K_a$ dans cette famille pour les composés les plus pertinents, à savoir **6**, **10**, **14** et **22** en solution dans le THF (**Figure 46**). Ces calculs ont été réalisés par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT en anglais) en utilisant un modèle déjà validé.¹⁵⁹

Il est ainsi possible d'observer les effets des substituants pris séparément ou combinés, en prenant également en compte l'orientation du carboxamide, sur les valeurs de $\text{p}K_a$ du ferrocène. Alors que l'iode est connu pour exercer ses effets acidifiants à courte et à longue distance, la fonction carboxamide acidifie plus modérément comme déjà évoqué lors de notre étude RMN ^{13}C . Concernant le composé **10**, l'hydrogène à côté de l'iode serait légèrement plus acide que celui à côté du carboxamide. De plus, pour le composé **14**, l'hydrogène situé entre l'iode et le carboxamide ne serait pas le plus acide, sauf dans la conformation **14_s** qui n'est pas la plus stable.

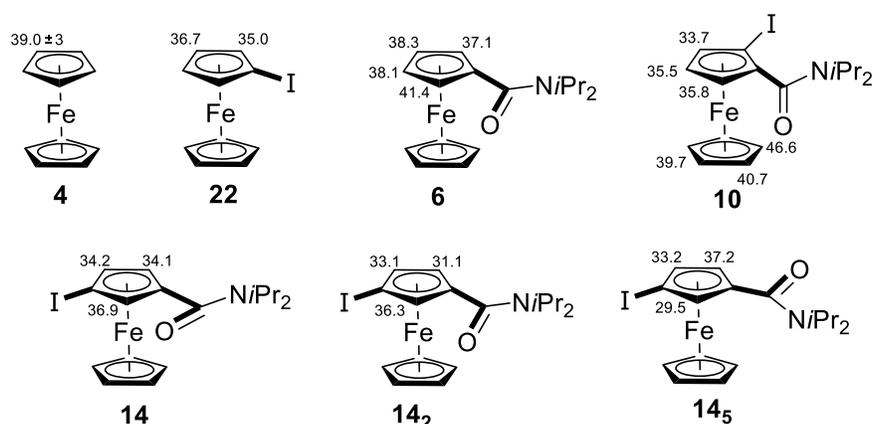


Figure 46. Valeurs de pK_a calculées.

Afin d'être au plus proche des conditions expérimentales impliquant la présence d'espèces lithiées, nous avons également étudié l'effet d'une interaction lithium-oxygène sur l'acidité des hydrogènes du ferrocène. Une nouvelle série de calculs a donc été réalisée en prenant LiF comme modèle. On voit que le carboxamide, une fois coordonné au métal, devient un groupe directeur plus fort, augmentant l'acidité des hydrogènes sur les positions adjacentes du Cp. Trois angles ont été choisis pour ces calculs, l'oxygène orienté vers le bas (**10**), orienté vers la position 2 (**14₂**) et vers la position 5 (**14₅**) (Figure 47).

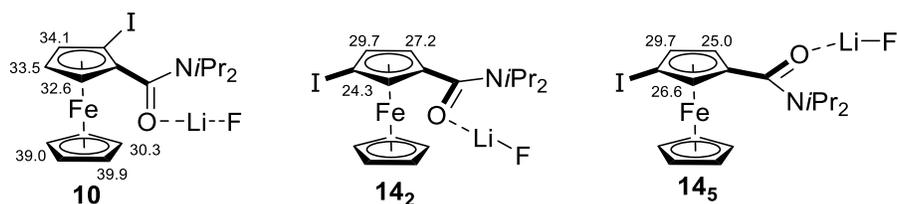


Figure 47. pK_a calculés avec coordination du C=O au lithium.

On peut noter que, lors de la coordination du carboxamide au lithium, la position 1' du ferrocène **10** est fortement acidifiée rendant sa déprotonation plus favorable, expliquant pourquoi le 1'-iodo-*N,N*-diisopropylferrocèncarboxamide est observé dans nos conditions expérimentales. En outre, par rapport au site voisin de l'iode, la position adjacente au carboxamide est un peu plus activée. Cela expliquerait la déprotonation compétitive en C5, comme en témoigne la formation du 2,5-diiodoferrocèncarboxamide.

Après coordination du carboxamide au métal, la position C2 du 3-iodoferrocèncarboxamide **14** est fortement activée ; cela nous permet d'expliquer pourquoi les équilibres entre les

différents lithioferrocènes sont orientés vers la formation du 3-iodo-2-lithioferrocèncarboxamide attendu.

Les résultats précédents permettent de rationaliser les déprotoméllations compétitives (position adjacente au groupe directeur, cycle non substitué) observées expérimentalement. En revanche, ils n'expliquent pas la formation du produit déiodé **6** lors des différents essais de migration. D'après le mécanisme de la réaction (**Schéma 43**), **6** pourrait se former par hydrolyse du lithien **23** par de la TMPH par exemple. Celle-ci pourrait être formée *in situ* lors de l'étape de déprotoméllation ou alors être générée par une lente hydrolyse du LiTMP lorsque des grands temps de réactions sont appliqués.

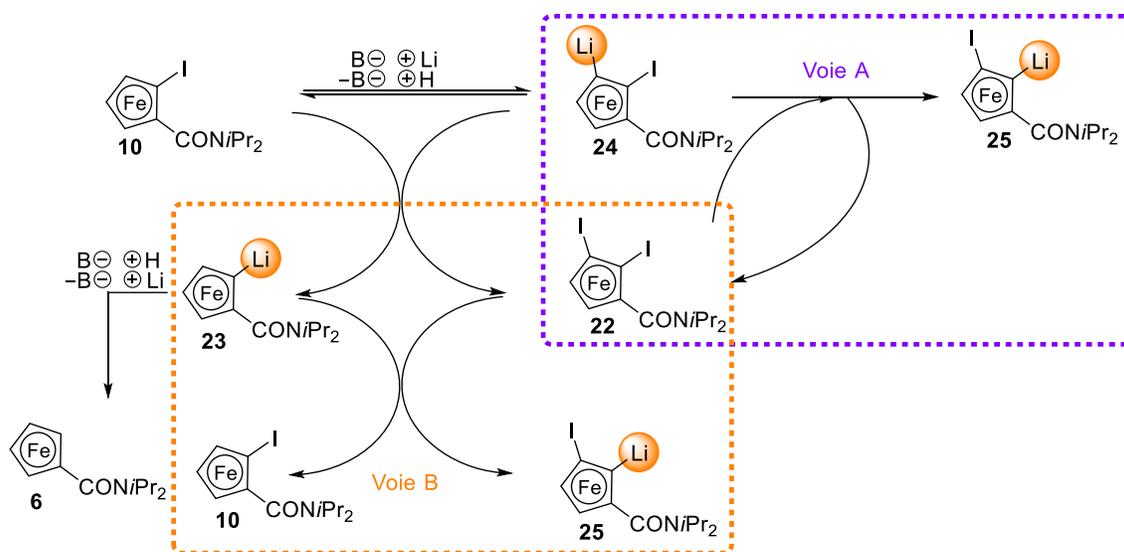


Schéma 43. Mécanisme de la réaction de migration d'halogène.

Pour étudier la stabilité du lithien **23** en présence de TMPH, nous avons réalisé la réaction inverse et tenté de métaller **6** par du LiTMP dans des conditions proches de la migration d'halogène (**Schéma 44**). Un lithien stable s'accumulerait dans le milieu réactionnel et conduirait à **10** après piégeage au diiode. Cependant, seulement 7% de **10** ont été obtenus dans ces conditions, indiquant la faible stabilité de **23** en présence de TMPH. Cette faible stabilité pourrait avoir un grand impact sur l'issue de la réaction puisque l'hydrolyse de **23** avant sa réaction avec le diiodo **22** consommerait le substrat **10** vers une voie non productive impactant les deux mécanismes de la migration. Des échanges iode/lithium réalisés par le LiTMP pourraient également avoir lieu.¹¹²

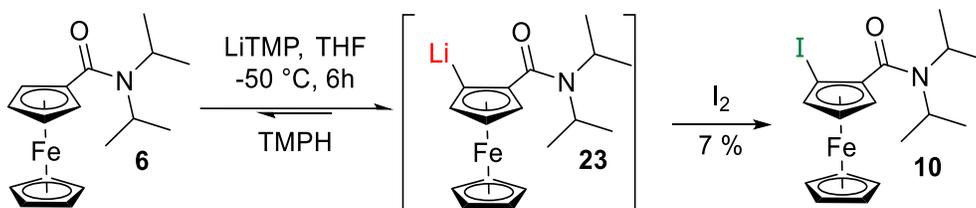


Schéma 44. Réaction-test pour évaluer la stabilité du lithien 23.

La faible stabilité de ce lithien nous a également poussés à nous interroger sur la stabilité des autres espèces lithiées impliquées dans la migration d'halogène. Si la stabilité de **24** face à l'hydrolyse est difficile à évaluer, il est plus facile d'étudier celle de **25**. Il suffirait en effet de remplacer la méthanolyse classique par une deutériolyse. Ainsi, l'ajout de DCl-D₂O a été effectué après migration d'halogène (Schéma 45) ; il ne nous a permis d'isoler que 30% de **26** avec un rapport H/D de 1:1, indiquant clairement que le lithien **25** s'hydrolyse dans le temps en présence de TMPH.

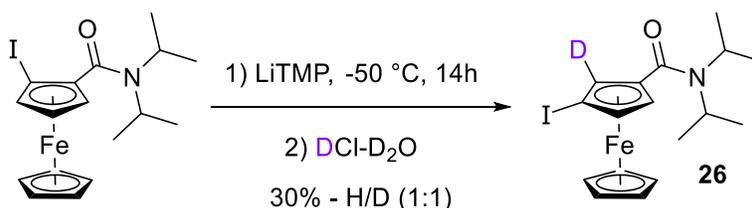


Schéma 45. Migration d'halogène et piégeage au DCl-D₂O.

Ainsi, il apparaît clairement qu'en plus de problèmes de régiosélectivité de l'étape de déprotoméallation, l'instabilité de certaines espèces lithiées complique encore plus la migration d'halogène sur ces ferrocénecarboxamides.

F. Fonctionnalisation d'un 3-iodoferrocénecarboxamide

Afin d'obtenir de nouveaux dérivés ferrocéniques 1,3-disubstitués, nous avons envisagé de fonctionnaliser **14** à l'aide de différentes réactions (Schéma 46). Pour se faire, nous avons d'abord profité de l'atome d'iode pour réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura permettant la formation d'une liaison carbone-carbone.^{160,161} Ainsi, nous avons traité **14** par les acides 4-

méthoxyphényl- et 4-(trifluorométhyl)phénylboroniques en présence de complexes de palladium et de fluorure de césium comme base au reflux du toluène.^{162,163}

Les produits **27** et **28** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 77% et 26%. Ces rendements n'ont pas été optimisés, l'objectif étant juste de démontrer la faisabilité de la réaction sur ce nouveau dérivé.

Puisque nous avons réussi à post-fonctionnaliser le composé **14** sur l'atome d'iode, il serait intéressant de faire de même avec le groupement carboxamide. Ainsi, en se basant sur la réduction effectuée par Manoury sur le *N,N*-diméthylferrocène-carboxamide, le 1-(*N,N*-diisopropylaminométhyl)-3-iodoferrocène (**29**) a été préparé par réduction de la fonction carboxamide à l'aide du complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ avec 68% de rendement.¹⁶⁴

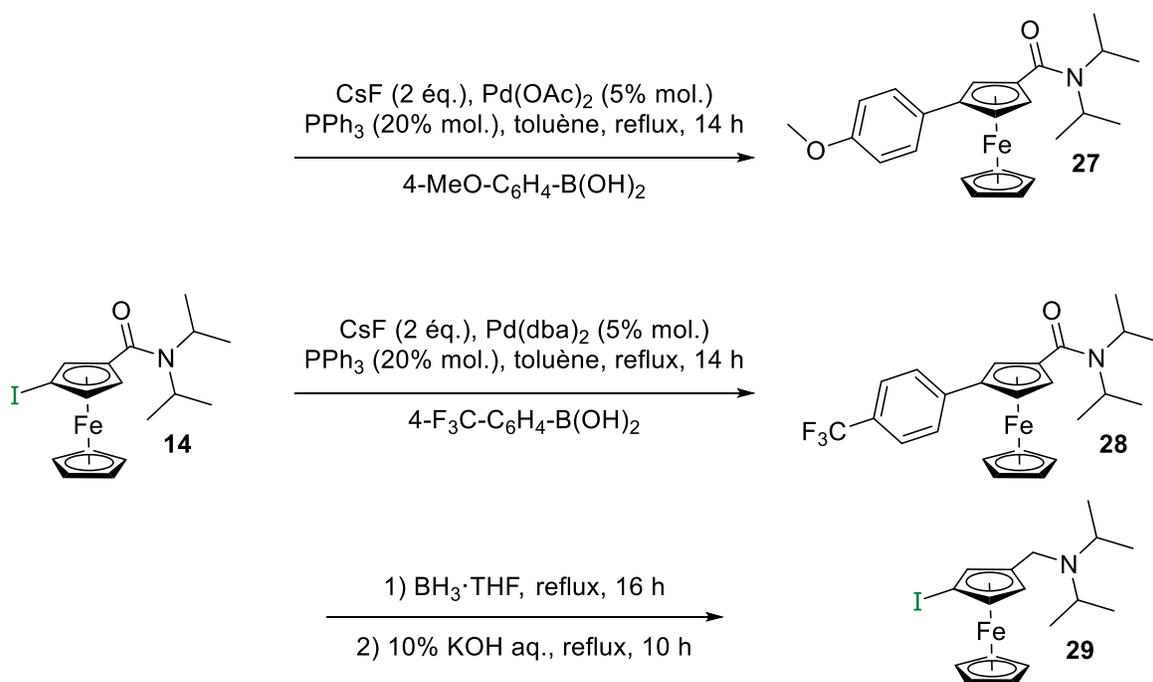


Schéma 46. Post-fonctionnalisation du composé **14**.

G. Conclusion, limites et perspectives

Au cours de cette première partie de thèse, nous avons étudié la réaction de migration d'halogène de différents *N,N*-dialkyl-2-iodoferrocène-carboxamides. Malgré la faible stabilité des 3-iodoferrocène-carboxamides moins encombrés, nous avons optimisé la réaction et la purification en isolant le 3-iodo-*N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide (**14**). Nous avons de plus

proposé des pistes de réflexion pour expliquer la formation de certains produits secondaires. Il est ainsi possible de citer une faible stabilité de certains lithiens face à l'hydrolyse *in situ* et des réactions de déprotométtallation peu régiosélectives.

Cependant, il a été possible de fonctionnaliser le ferrocène 1,3-disubstitué obtenu pour accéder à des composés biaryliques ou à un dérivé aminé. Nous pouvons imaginer dorénavant une multitude de fonctionnalisations sur ce nouveau composé : acétylation de l'amine formée par réduction du carboxamide, couplages métallo-catalysés de Suzuki ou de type Ullmann pour, par exemple, réaliser de l'homocouplage ou introduire un nucléophile. Bien évidemment, une optimisation serait à effectuer pour complaire aux spécificités de cette molécule.

Après cette étude approfondie avec le groupement carboxamide, nous avons recherché un autre groupement qui faciliterait l'accès à des ferrocènes 1,3-disubstitués, voire polysubstitués. Une limite rencontrée dans cette migration d'halogène est la formation de diiodures indésirables, notamment en raison de l'acidité relativement élevée calculée en C5 sur le 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocène-carboxamide (**10**). En utilisant un groupement protecteur comme le deutérium pour bloquer cette position contre la déprotonation,¹⁶⁵ on pourrait favoriser la formation du 3-iodo-2-lithioferrocène-carboxamide attendu.

La déiodation compétitive et la reprotonation du lithioferrocène se sont révélées être les principaux problèmes de la réaction. Dans ce sens, et au vu des résultats de pK_a de l'iodoferrocène, nous avons pensé que l'utilisation d'un halogène pourrait nous être bénéficiaire. L'atome d'iode ou de brome n'étant pas envisageable car conduisant à un trop grand nombre de produits secondaires comme l'a montré Weissensteiner,⁸⁷ nous avons comme possibilités le chlore ou le fluor. Le fluor étant plus petit, il ne cause pas de gêne stérique ; il est aussi plus électronégatif et acidifie fortement à courte distance comme le montre les résultats obtenus issus de la chémoinformatique qui corroborent notre théorie (**Figure 48**). Les ferrocényllithiums seraient ainsi plus stabilisés et, avec la présence d'un groupement protecteur comme le triméthylsilyle qui bloquerait les positions 4 et 5, la réaction de migration serait favorisée (**Figure 49**). C'est pour ces raisons que la suite de ma thèse a concerné le fluoroferrocène et ses dérivés.

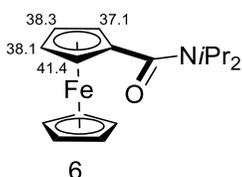


Figure 48. Calcul préliminaire de pK_a .

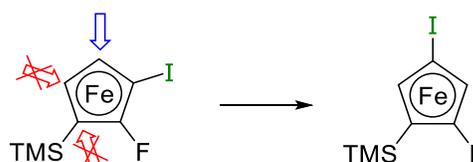
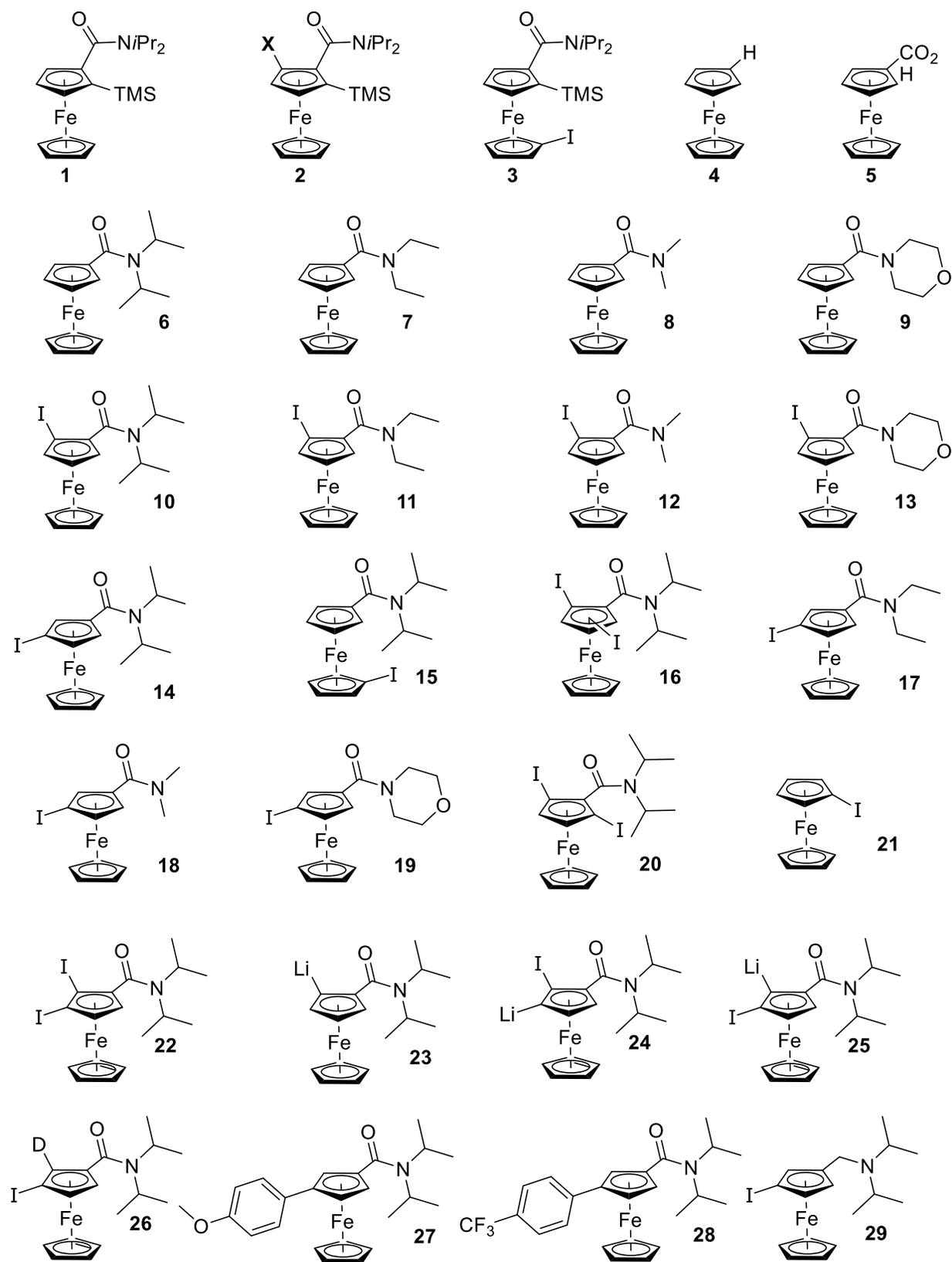


Figure 49. Nouvelle stratégie.



Chapitre 3

III. Synthèse de Fluoroferrocènes

Dans le chapitre précédent nous avons vu que l'utilisation d'un groupement directeur permet de favoriser le contrôle de la migration d'halogène. Cependant, une déiodation compétitive et la formation de dérivés diiodés ont été identifiées comme étant deux limitations importantes. Ces résultats nous ont conduits à penser d'une part que l'acidité des hydrogènes des ferrocènes utilisés n'était pas suffisante pour assurer la formation efficace d'un ferrocényllithium, et d'autre part qu'il était nécessaire de bloquer la position libre à côté du GD pour que ce ferrocényllithium soit formé de façon régiosélective. En conséquence, nous avons choisi le fluor comme substituant acidifiant à courte distance¹⁶⁶ (et donc aux bonnes propriétés ortho-directrices) pour stabiliser le ferrocényllithium attendu, et sélectionné le triméthylsilyle comme groupement protecteur pour les positions 4 et 5 (**Figure 50**).



Figure 50. Position de déprotométtallation.

A. Etat de l'art

1. Molécules fluorées et applications

Bien qu'il n'existe que peu de molécules naturelles fluorées, les molécules organiques incorporant au moins un atome de fluor ont trouvé des applications dans de nombreux domaines de la chimie. Des polymères avec le célèbre Teflon[®] jusqu'à la production d'énergie à l'aide de cellules solaires basées sur des molécules fluorées, les succès sont nombreux. Cependant, c'est peut-être en agrochimie et en chimie médicinale que les dérivés fluorés ont trouvé le plus d'applications.^{167,168} Ainsi, en 2018, 28% des médicaments approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) contenaient du fluor. En effet, l'incorporation d'atomes de fluor peut permettre de moduler les propriétés physico-chimiques d'une molécule biologiquement active.

Très électroattracteur, le fluor peut permettre de faire varier l'acidité de groupes fonctionnels proches, permettant de modifier la biodisponibilité d'un principe actif. Par exemple, l'introduction d'un atome de fluor sur la position β de l'amine **A-1**, ciblant les récepteurs de la

sérotonine, permet d'augmenter sa biodisponibilité (**Figure 51**).¹⁶⁹

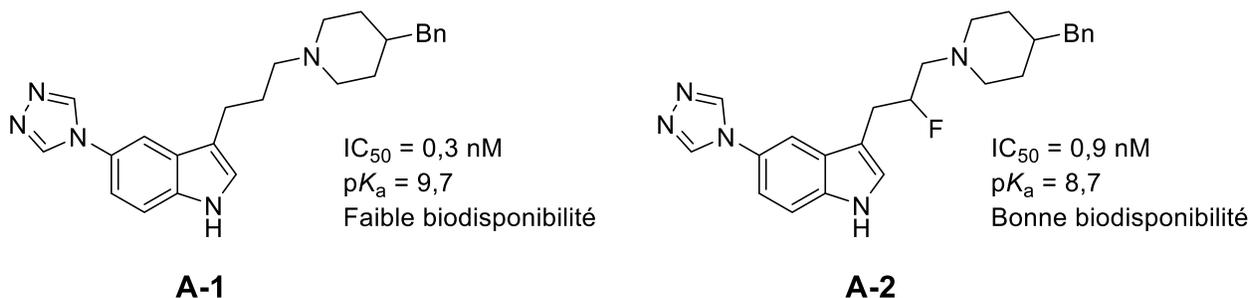


Figure 51. Influence du fluor sur la biodisponibilité.¹⁶⁹

L'ajout d'un atome de fluor sur une molécule peut également entraîner des modifications conformationnelles permettant d'optimiser son insertion dans le site actif de l'enzyme que l'on cherche à inhiber. Cet effet est notamment observé avec la préparation d'analogues fluorés de l'Indinavir **B-1**, un inhibiteur de la protéase du VIH-1. Ainsi l'isomère syn,syn-**B-2**, conserve l'activité du composé de référence tandis que l'isomère anti, anti-**B-3**, est environ 15 fois moins actif. Un effet similaire est noté avec l'isomère syn,anti **C-2**, 8 fois plus actif que la molécule non fluorée **C-1** tandis qu'une importante chute de l'activité est observée avec l'isomère anti,syn **C-3** (**Figure 52**).¹⁷⁰

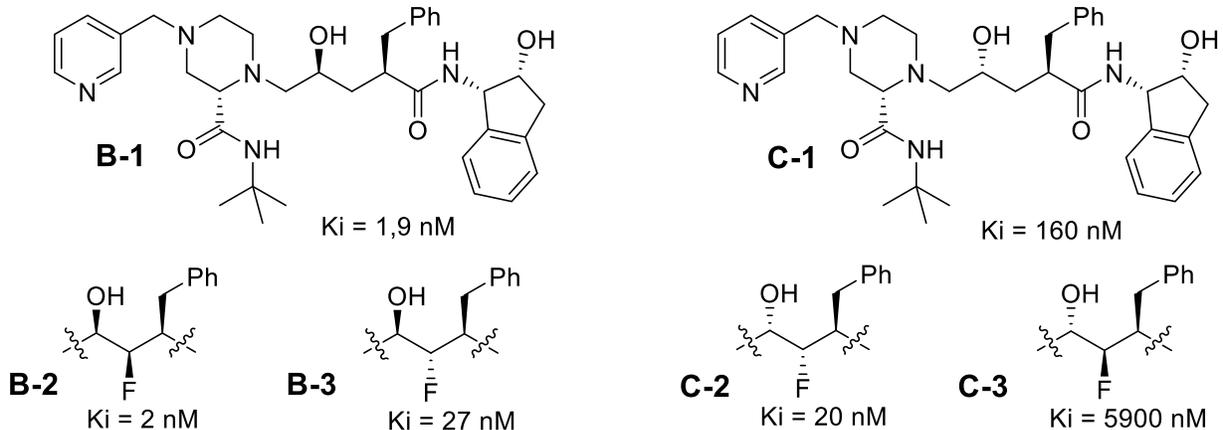


Figure 52. Influence de la conformation de molécules fluorées sur l'activité biologique.¹⁷⁰

Une influence similaire se retrouve dans l'insecticide Cyfluthrine, 5 fois plus actif que son analogue non fluoré Cyperméthrine. Il est en effet proposé que l'atome de fluor force le groupement phénoxy à adopter une conformation favorable aux interactions avec le site actif de la cible. Notons que le remplacement du fluor par du chlore entraîne une chute de l'activité biologique (**Figure 53**).¹⁷¹

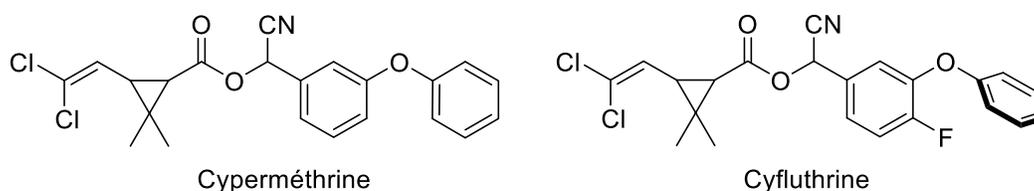


Figure 53. Influence du fluor sur la conformation.

En raison de son électronégativité, l'atome de fluor peut également réaliser des liaisons hydrogènes permettant d'améliorer l'activité d'un composé, sous réserve que celui-ci soit placé à la bonne position. Ainsi, pour les composés **D**, la présence d'un fluor en position 2 est nécessaire pour avoir une bonne activité sur la dipeptidyl peptidase IV, cible de traitements du diabète de type II (**Figure 54**). Des liaisons hydrogène avec deux acides aminés du site actif, révélées par diffraction de rayons X, permettent d'expliquer cette activité.¹⁷²

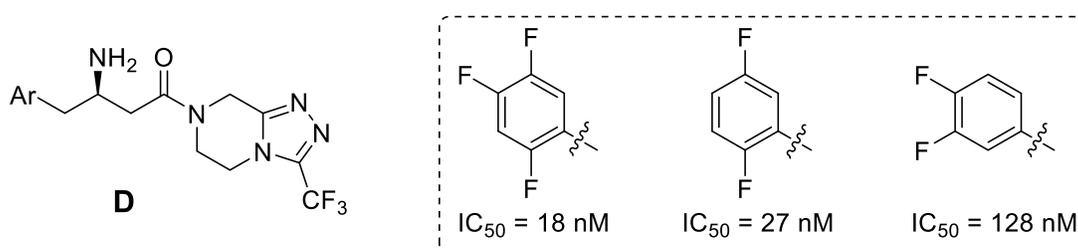


Figure 54. Influence de la position du fluor sur l'activité biologique.

L'ajout d'un atome de fluor permet également de bloquer une position susceptible d'être métabolisée dans l'organisme. Le principe actif peut alors rester plus longtemps dans le corps pour exercer son action thérapeutique. Le développement de l'Ezétimibe® constitue un bon exemple de cette approche. En effet, le composé **E-1**, bien que présentant une bonne activité en traitement des hypercholestérolémies, subit dans l'organisme diverses réactions de métabolisation. Pour limiter celles-ci, plusieurs aménagements fonctionnels, dont l'ajout d'atomes de fluor, ont été réalisés pour aboutir au composé **E-2**, 400 fois plus actif (**Figure 55**).^{173,174}

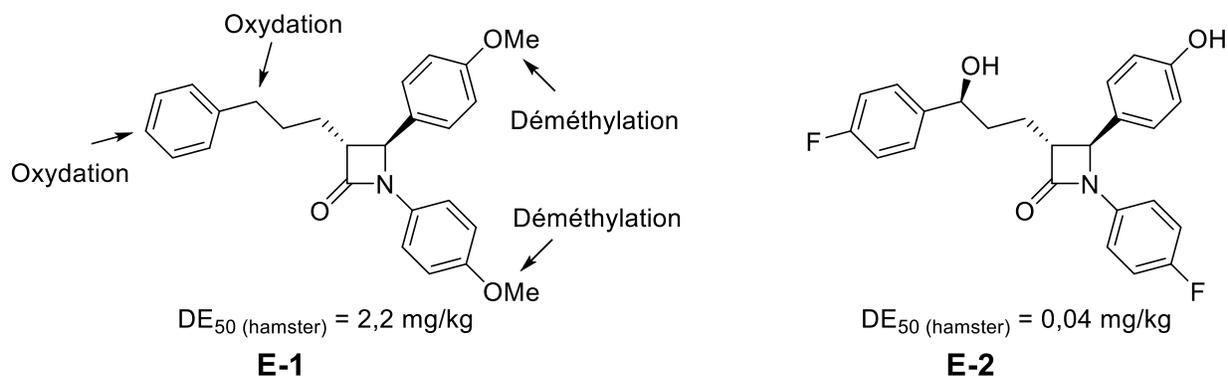


Figure 55. Développement de l'Ezétimibe®.

Finalement, il est aussi possible de mettre à profit l'un des isotopes du fluor en imagerie médicale. En effet, le fluor-18 possède un temps de demi-vie assez long ($t_{1/2} = 110$ min) et se désintègre en émettant des positons qui peuvent être détectés par un dispositif adéquat.¹⁷⁵ Ainsi, en incorporant le ^{18}F dans une molécule biologiquement active ciblant un processus donné, il devient possible de mesurer en trois dimensions l'activité d'un organe. Si le ^{18}F fluorodésoxyglucose (**Figure 56**) est utilisé depuis plusieurs années pour visualiser des cellules cancéreuses par tomographie par émission de positons, les avancées sur les différentes techniques de fluoration permettent désormais d'accéder à des molécules radiomarquées variées.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

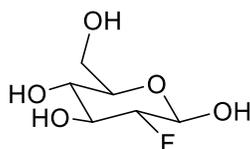


Figure 556. Fluorodésoxyglucose utilisé en tomographie par émission de positons (PET).

Ces quelques exemples montrent l'importance du fluor en chimie médicinale et comment les propriétés de composés biologiquement actifs peuvent être modulées par son introduction.

S'il apparaît possible d'incorporer un atome de fluor sur de très nombreux composés aliphatiques et (hétéro)aromatiques, les molécules biologiquement actives présentant à la fois un noyau ferrocène et un atome de fluor restent rares. Il est ainsi possible de trouver un anticancéreux potentiel développé par Kelly¹⁷⁹ ou, par exemple, un anti-amibien développé par Parveen¹⁸⁰ (**Figure 57**). Cependant, il n'existe à notre connaissance aucun exemple de ferrocène fluoré qui aurait été testé pour des applications en chimie médicinale.

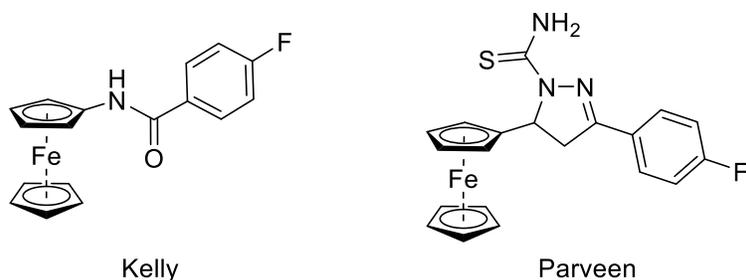


Figure 57. Molécules d'intérêt contenant un fluor et un ferrocène.

2. Les propriétés du groupement fluoro dans des réactions impliquant un lithien

De nombreuses études montrent les propriétés ortho-directrices du fluor en déprotométtallation (**Schéma 47**).^{166,181} Par exemple, sur le fluorobenzène et les fluorohalogénobenzènes, c'est systématiquement la position adjacente au fluor qui est déprotométtalée. L'influence d'un substituant iodé ou bromé en position ortho, méta ou para ne permet pas d'inverser la régiosélectivité observée.

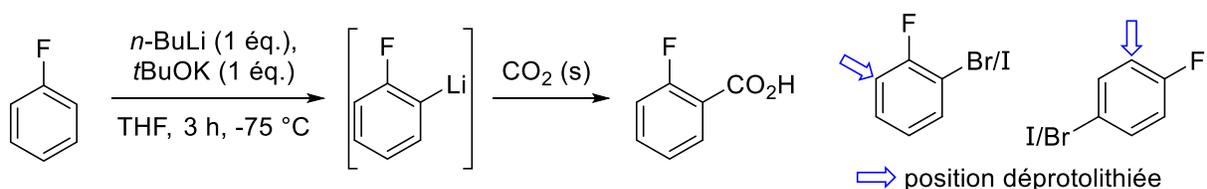


Schéma 47. Le fluor comme groupe ortho-directeur.

Schlosser a montré que le groupement fluoro peut aussi jouer le rôle de groupement directeur lors d'une réaction de migration d'halogène.¹⁸² A partir de **F-1**, la déprotométtallation de la position adjacente au fluor est favorisée par rapport à l'échange iode/lithium par l'emploi de LiDA (DA = diisopropylamino). Le composé **F-2** est ainsi isolé après piégeage à l'iode. Une seconde déprotométtallation est ensuite réalisée par le même amidure de lithium sur la seule position et une réaction de migration d'halogène, favorisée par l'effet acidifiant à courte distance du fluor, a ensuite lieu. Le composé **F-3** est finalement isolé après piégeage par du CO₂ et acidification.

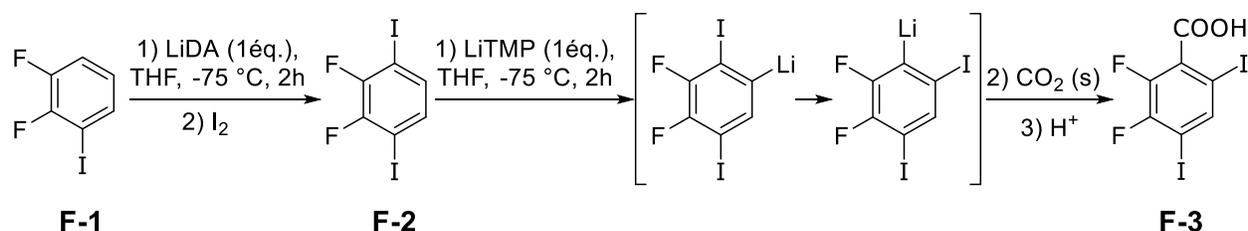


Schéma 48. Réaction de migration d'halogène dirigée par le fluor.

3. Les fluoroferrocènes

Nous avons vu que la présence concomitante du fluor et du ferrocène dans une même molécule laisse entrevoir un certain potentiel d'applications. Cependant, on note l'absence de liaison ferrocène-fluor dans tous ces exemples, ce qui peut être lié au petit nombre de dérivés du fluoroferrocène décrits.¹⁸³ Le fluoroferrocène est le dernier des halogénoferrrocènes à avoir été découvert, sa première synthèse décrite par Hedberg et Rosenberg datant de 1971. A partir du bromoferrocène, un échange halogène/métal suivi d'un piégeage par le fluorure de perchlore a ainsi donné le composé attendu avec 10% de rendement (**Schéma 49**).¹⁸⁴

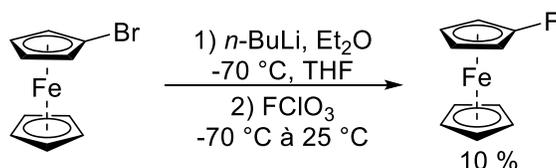


Schéma 49. Première synthèse du fluoroferrocène.

Les composés fluoroferrocéniques n'ont pas connu d'essor à ce jour ; l'une des raisons peut être l'explosion observée par Peet et Rockett lors de l'emploi du même électrophile pour intercepter le composé lithié généré à partir du (diméthylamino)méthylferrocène.¹⁸⁵ Cet incident ayant causé brûlures et coupures au manipulateur, cet électrophile de fluoration n'a pas été étudié plus en détail.

Plus tard, Popov a rapporté la réaction d'un ferrocénylmercure avec l'hypofluorite d'acétyle pour former le fluoroferrocène avec 42% de rendement.^{186,187} Malgré une nette amélioration du rendement précédent, cette voie n'a pas non plus été développée par la suite, certainement à cause de la toxicité du composé mercurique utilisé (**Schéma 50**).

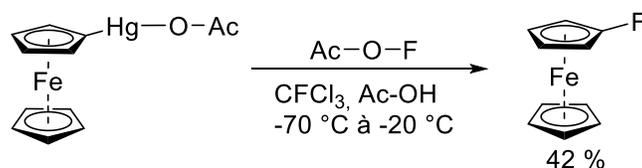


Schéma 50. Synthèse du fluoroferrocène de Popov.

Suite aux quelques tentatives précédentes de fluoration, aucune avancée ne semble avoir eu lieu jusqu'au développement des agents de fluoration modernes que sont le selectfluor, les fluoropyridiniums et le *N*-fluorobenzènesulfonimide (NFSI), par exemple.¹⁸⁸ Ceux-ci présentent des degrés de réactivité variés pouvant notamment être caractérisés par leur électrophilie.¹⁸⁹ Il apparaît ainsi que l'ajout de substituants électro-attracteurs sur les fluoropyridiniums augmente leur réactivité face à un nucléophile tandis que le NFSI, neutre, s'avère bien moins réactif que le selectfluor. Il faut cependant également tenir compte du potentiel rédox de ces composés (**Figure 58**). En effet, s'ils sont de bons agents de fluoration, ils sont également oxydants et des problèmes de compatibilité avec le ferrocène, facilement oxydable, peuvent se poser.

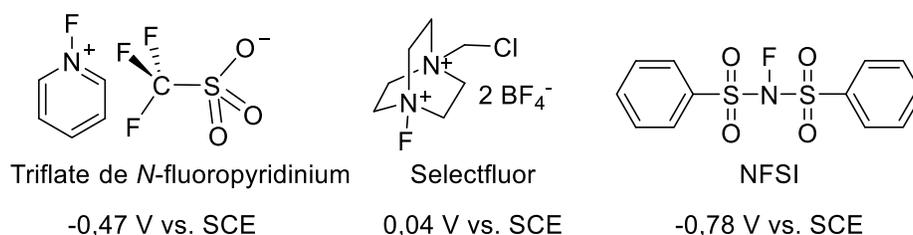
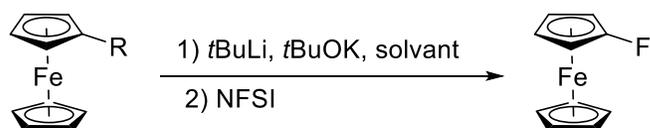


Figure 58. Potentiel rédox de quelques agents de fluoration électrophile.

Sünkel,¹⁹⁰ Metzler-Nolte¹⁹¹ et Long¹⁹² se sont tous trois intéressés à la synthèse du fluoroferrocène. Il apparaît que, dans tous les cas, la déprotométtallation du ferrocène est réalisée avec du *t*-BuLi en présence d'une quantité catalytique de *t*-BuOK. Différents agents de fluoration électrophile ont ensuite été évalués pour piéger le lithioferrocène. Seules des traces de produits attendus ont été observées avec le triflate de *N*-fluoropyridinium ou le selectfluor, probablement en raison de leur caractère oxydant marqué tandis que l'emploi de NFSI a permis d'observer la formation du fluoroferrocène attendu. Des différences dans les conditions de piégeage électrophile sont cependant à noter, notamment concernant le solvant ou la température de réaction. Ainsi Sünkel et Long ajoutent directement le NFSI solide à une solution de lithioferrocène tandis que c'est en solution que Metzler-Nolte emploie l'électrophile. Des rendements de 30 à 50% sont alors obtenus. La quantité de NFSI employée, sa méthode d'ajout

ne semble pas avoir une grande influence tant que le milieu réactionnel n'est pas laissé au contact d'un excès de NFSI pendant une longue période.

La différence la plus marquante réside dans la technique de purification. Pour Sünkel, il s'agit d'une simple purification par chromatographie, cependant inefficace pour séparer le ferrocène n'ayant pas réagi qui contamine donc le fluoroferrocène à hauteur de 5 à 20%. Metzler-Nolte combine chromatographie sur alumine et HPLC pour obtenir un composé présentant un très bon degré de pureté. Finalement, Long propose de combiner chromatographie et lavage aqueux oxydant. Cette dernière technique permet d'oxyder sélectivement le ferrocène et laisse intact le fluoroferrocène (moins oxydable). Le ferricinium formé se solubilise dans la phase aqueuse et est donc facilement éliminé. Le fluoroferrocène est ainsi obtenu sans avoir recours à de coûteux équipements. L'oxydation n'est cependant pas toujours aussi sélective que voulue, et la faible différence de potentiels rédox entre le ferrocène et le fluoroferrocène pourrait expliquer les rendements plus faibles notés lorsque cette technique de purification est mise en œuvre. Il est également important de noter la formation compétitive de ferrocénylphénylsulfone (jusqu'à 10%) issue de l'attaque du lithioferrocène sur l'un des azotes du NFSI comme décrit par Long. De façon intéressante, Metzler-Nolte a finalement montré qu'il était possible de réaliser l'échange halogène-métal à partir du bromoferrocène pour former le fluoroferrocène, cette fois avec un rendement de 79%.



Sünkel

R = H ; Chromatographie
50% rdt
Contamination ferrocène (5 à 20%)

Metzler-Nolte

R = H ; HPLC
42% rdt
R = Br ; Chromatographie
79% rdt

Long

R = H ; Chromatographie
et lavage oxydant
32% rdt

Schéma 51. Comparaison des voies de synthèse du fluoroferrocène.

A notre connaissance, le seul exemple de fluoroferrocène 1,1'-disubstitué a été décrit par Long.¹⁹² Ainsi, après une double déprotométtallation dans des conditions classiques (chélate *n*-BuLi-TMEDA), le seul agent de fluoration qui semble aujourd'hui compatible avec les lithioferrocènes, le NFSI, est ajouté. Le 1,1'-difluoroferrocène est ainsi isolé avec un rendement de seulement 2% que l'optimisation de la synthèse (nature du solvant, échange halogène/métal au lieu de déprotométtallation) n'a pas permis d'améliorer. Notons que les différentes étapes de

purification peuvent également expliquer ce faible rendement. Le procédé combine en effet lavage oxydant, qui peut présenter un risque de faible sélectivité d'oxydation, et chromatographie sur colonne, où l'évaporation du solvant est toujours délicate quand il s'agit de travailler avec des composés volatils comme c'est le cas ici.

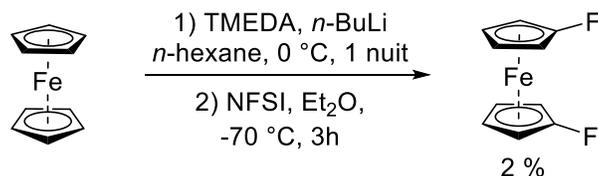


Schéma 52. Synthèse du 1,1'-difluoroférocène.

En comparaison, la chimie des fluoroferrocènes 2-substitués apparaît bien plus développée. Le premier exemple de cette famille a été décrit par Sünkel. En faisant réagir le 2-pyridylferrocène avec du *n*-BuLi à -78 °C , puis en piégeant le lithien formé par le NFSI, il accède au produit attendu avec 27% de rendement (**Schéma 53**).¹⁹³ En plus de l'addition du butyllithium sur la pyridine, il apparaît que le NFSI ne semble pas être un aussi bon électrophile que des agents d'halogénéation classiques. En effet, les dérivés iodés, bromés et chlorés correspondants ont été obtenus avec de bien meilleurs rendements, 76, 77 et 79% respectivement, dans des conditions similaires.

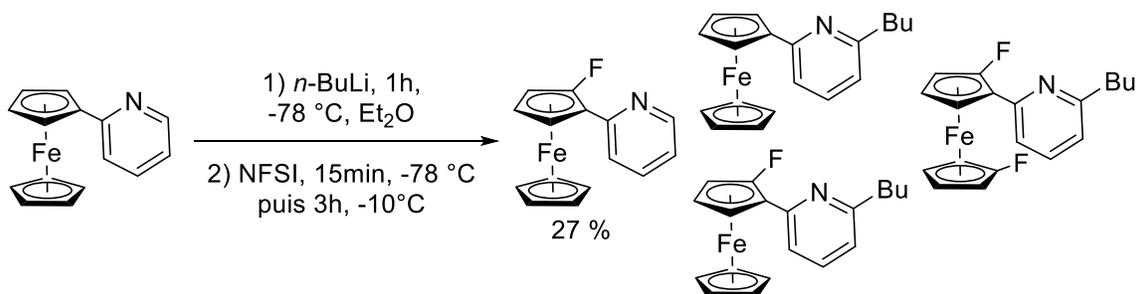


Schéma 53. Synthèse du premier fluoroferrocène 2-substitué.

Dans son travail consacré à la synthèse du fluoroferrocène vue précédemment, Sünkel a également proposé un accès à des polyfluoroferrocènes par une succession de séquences déprotoméallation au LiTMP-piégeage électrophile au NFSI (**Schéma 54**).¹⁹⁰ Dans un premier temps, le 1,2-difluoroferrocène a été obtenu avec un rendement estimé de 75%, en mélange

avec d'autres polyfluoroferrrocènes. Les différents fluoroferrrocène présents peuvent s'expliquer par la température de métallation trop élevée, mais surtout en raison de l'excès de base employé. En effet, après ajout du NFSI, il est possible qu'une faible quantité du 1,2-difluoroferrrocène formé *in situ* soit directement déprotométallé et conduise au 1,2,3-trifluoroferrrocène après un nouveau piégeage. En répétant la séquence trois autres fois, il a été possible de former le 1,2,3,4,5-pentafluoroferrrocène avec un faible rendement de 7%. Ce composé a pu être isolé parmi « plusieurs espèces non identifiées » par chromatographie sur colonne et complètement caractérisé. Le nombre conséquent de sous-produits formés à chaque étape explique le faible rendement en pentafluoroferrrocène.

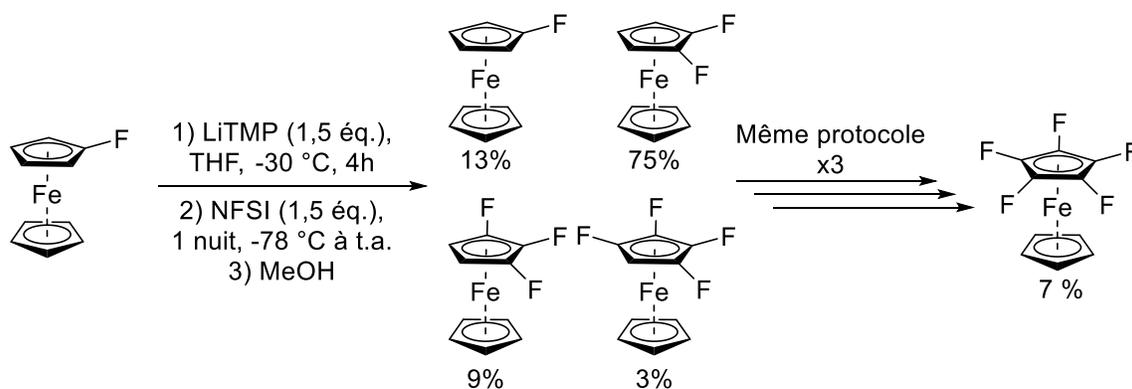


Schéma 54. Synthèse de polyfluoroferrrocènes selon Sünkel.

Une autre voie de synthèse basée sur l'échange halogène/métal a été proposée par Werner et Butenschön pour accéder au 1-bromo-2-fluoroferrrocène.¹⁹⁴ Ainsi, en traitant le 1,2-dibromoferrrocène avec du *n*-BuLi dans le THF à -78 °C avant piégeage par le NFSI, le 1-bromo-2-fluoroferrrocène est obtenu avec un rendement de 60% (Schéma 55). On note dans cette réaction la présence importante de bromoferrrocène (30%). Puisque le 1-bromo-2-iodoferrrocène est isolé avec un rendement de 98% dans les mêmes conditions, il semble que l'étape problématique ne soit pas l'échange brome/lithium mais plutôt le piégeage électrophile.

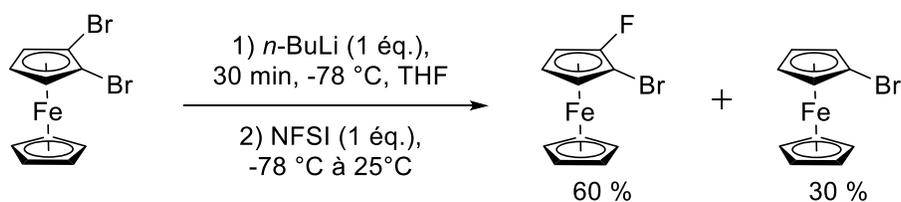


Schéma 55. Synthèse du 1-bromo-2-fluoroferrrocène.

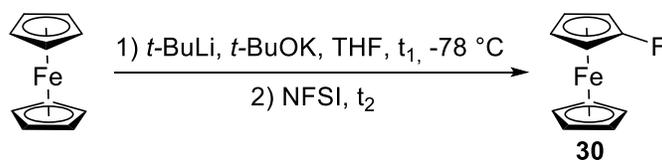
Cette étude bibliographique exhaustive montre que si la synthèse du fluoroferrrocène est bien décrite par déprotométtallation suivie d'un piégeage avec le NFSI, peu d'études concernent sa fonctionnalisation. De ce fait, le but de cette partie de thèse a été d'étudier comment préparer facilement des fluoroferrrocènes polysubstitués. En effet, en raison tant de l'intérêt du fluor que de celui du ferrrocène en chimie médicamenteuse, le développement de telles méthodologies permettrait à terme d'accéder à de nouveaux analogues fluoroferrrocéniques de molécules biologiquement actives. Celles-ci pourraient bénéficier d'une lipophilie améliorée (effet du fluor et du ferrrocène) tandis que des substituants judicieusement choisis permettraient de favoriser des interactions principe actif-cible biologique.

En nous basant sur les données de la bibliographie, nous allons dans un premier temps optimiser une synthèse du fluoroferrrocène sur grande échelle. Une fois cette réaction maîtrisée, nous étudierons l'accès à des fluoroferrrocènes 2-substitués par déprotométtallation avant de pousser notre étude vers la formation de ferrrocènes polysubstitués.

B. La synthèse du fluoroferrrocène et sa fonctionnalisation en position 2

1. La synthèse du fluoroferrrocène

Pour étudier la famille des fluoroferrrocènes plus en détail, nous avons besoin d'une quantité raisonnable de fluoroferrrocène comme produit de départ. Nous nous sommes alors lancés dans l'optimisation de la synthèse de ce composé. En repartant des conditions opératoires de Metzler-Nolte (*t*-BuOK/*t*-BuLi/NFSI, 0,125/2/2,5éq., THF/Et₂O),¹⁹¹ nous avons fait varier différents paramètres réactionnels en utilisant toujours le NFSI, seul agent de fluoration compatible avec le ferrrocène. L'optimisation de la réaction nous a alors permis d'identifier les conditions optimales décrites **Schéma 56**.



Concentration THF : **0,6** - 0,1 mol/L

t_1 : **1h** ou 2h

Addition : **lithien sur NFSI** ou NFSI sur le lithien

Solvant : **THF** ou Et₂O

T : **-20 °C** ou -30 °C

t_2 : **5min** ou 30min.

Schéma 56. Optimisation de la synthèse du fluoroferrocène ; les conditions optimales sont notées en rouge.

Une attention particulière a été portée à la méthode de purification : une première filtration du milieu réactionnel sur alumine (comme proposé par Metzler-Nolte) permet d'éliminer le NFSI résiduel et les autres sous-produits polaires. Ensuite une purification sur silice nous permet d'éliminer le phénylsulfonylferrocène, déjà observé par Long et présent en quantité non négligeable en fin de réaction (10%). Il faut finalement éliminer le ferrocène n'ayant pas réagi par lavage oxydant comme proposé par Long (FeCl₃, 0,1 M). Il est ainsi possible d'isoler le fluoroferrocène avec des rendements reproductibles de 50 à 60% sur une échelle de 50 à 100 mmol (6,6g à 9,9g).

2. Synthèse de fluoroferrocènes 2-substitués

Parce que le fluoroferrocène n'est pas sensible à l'attaque nucléophile, l'utilisation d'amidures de lithium tels que LiTMP et LiDA n'est pas une obligation. Dans l'objectif d'obtenir uniquement une monofonctionnalisation du fluoroferrocène, nous avons préféré employer un alkylolithien. Nous avons choisi le *s*-BuLi, une base connue pour déprotomer efficacement le fluorobenzène.¹⁹⁵ En effet, comme les positions adjacentes au fluor partagent une acidité sensiblement équivalente (**Figure 59**), cette base devrait être capable d'effectuer une déprotoméallation irréversible, ce qui n'est pas le cas du LiTMP employé par Sünkel.¹⁹⁰

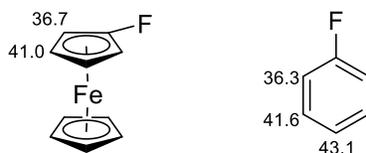


Figure 59. Valeur théorique de pK_a des fluorofercène et fluorobenzène calculés par Yuri Halauko (Biélorussie).

Dans un premier temps, nous avons voulu vérifier les résultats décrits dans la bibliographie. Nous avons donc engagé le fluorobenzène dans une séquence déprotométtation au *s*-BuLi-piégeage au diode et observé la formation quantitative du 1-iodo-2-fluorobenzène (**Schéma 57**).

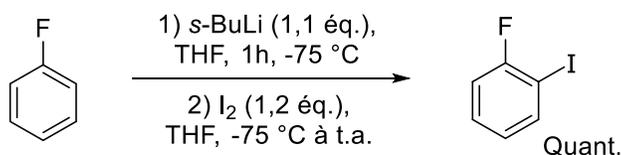


Schéma 57. Tentative d'ortho-métallation du fluorobenzène.

Pour confirmer la compatibilité des conditions de réaction avec le ferrocène, nous recourons à l'eau lourde (D_2O) pour piéger le lithien **31** intermédiaire (**Schéma 58**). Dans ces conditions, le ferrocène **32** est isolé avec 98% de rendement et plus de 95% d'incorporation du deutérium. Ce résultat montre que les conditions de réaction sont adéquates pour la formation du lithien **31**.

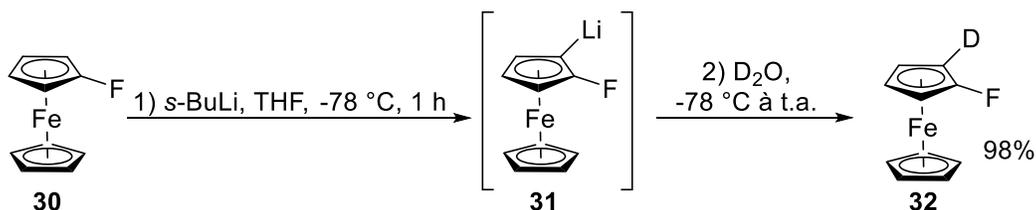


Schéma 58. Synthèse du 1-deutéro-2-fluorofercène (**32**).

Dans la famille des composés dihalogénés (**33-36**), nous avons réussi à former tous les 1-fluoro-2-halogénoferrocènes possibles (**Schéma 59**). L'utilisation de diode comme électrophile après déprotométtation a conduit au ferrocène **33** avec un rendement de 96%. Il est important de préciser que, en plus d'une purification par chromatographie, des lavages oxydants se sont

avérés nécessaires pour éliminer les traces de fluoroferrocène résiduelles. Cependant, des conditions optimales de lavages sont délicates à déterminer (volume, concentration de la solution oxydante) et nous poussent à envisager d'autres méthodes plus efficaces qui seront évoquées dans le chapitre 4.

Pour la synthèse du produit bromé, nous avons écarté Br_2 comme électrophile compte tenu de sa capacité à oxyder le ferrocène et fait le choix de CBr_4 . La formation du composé chloré a été faite avec C_2Cl_6 , un agent de chloration électrophile compatible avec les organolithiens. Dans ces deux situations, les rendements sont très satisfaisants avec plus de 90% de produit isolé. Notre approche semble donc plus intéressante que celle suivie par Butenschön qui conduisait au produit **35** avec un rendement de seulement 60% (Schéma 55).¹⁹⁴

Nous avons également préparé le 1,2-difluoroferrocène déjà décrit par Sünkel,¹⁹⁰ mais dans des conditions différentes. Dans notre cas, l'emploi de *s*-BuLi en quantité stœchiométrique évite la formation de produit secondaire, contrairement à l'emploi d'un excès de LiTMP comme décrit. Il est ainsi possible d'isoler le produit pur avec un rendement de 72%.

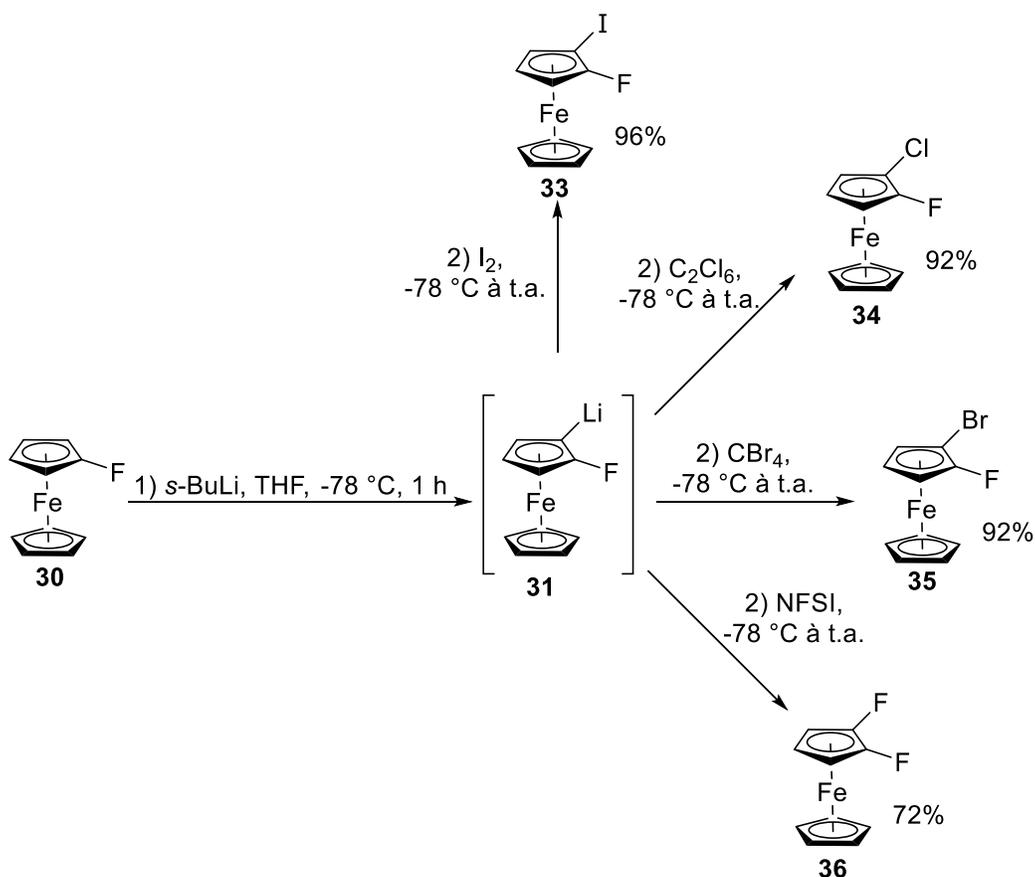


Schéma 59. Synthèse des 1-fluoro-2-halogénoferrocènes.

Par la suite, des électrophiles permettant d'introduire des éléments de la troisième période du tableau périodique ont été employés. Le composé silylé **37** a ainsi été formé avec un excellent rendement de 96% en utilisant le chlorure de triméthylsilyle comme électrophile. Le groupement TMS étant un excellent groupement protecteur, il est aisé de penser à de futures fonctionnalisations de **37**.

La formation de la phosphine a été plus laborieuse que pour les autres dérivés. Après piégeage du lithien **31** par la chlorodiphénylphosphine, la purification de la phosphine **38** s'est avérée complexe compte tenu de son instabilité relative et de sa polarité proche d'autres sous-produits. Pour remédier à ce problème, nous avons formé intermédiairement la phosphine-borane **38'** par ajout du complexe $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ directement au milieu réactionnel. La phosphine-borane a été facilement purifiée avant de libérer la phosphine **38** en présence d'un excès de diéthylamine.

Ensuite, le composé soufré **39** a pu être isolé avec un rendement quantitatif (**Schéma 60**). Il s'avère cependant peu soluble dans les solvants peu polaires qui donnent les meilleurs résultats du point de vue de la séparation par chromatographie. La purification s'en trouve donc compliquée. Le groupement thiophényle a cependant l'avantage d'être résistant aux attaques des bases lithiées et il est donc possible d'envisager une fonctionnalisation ultérieure de ce substrat.

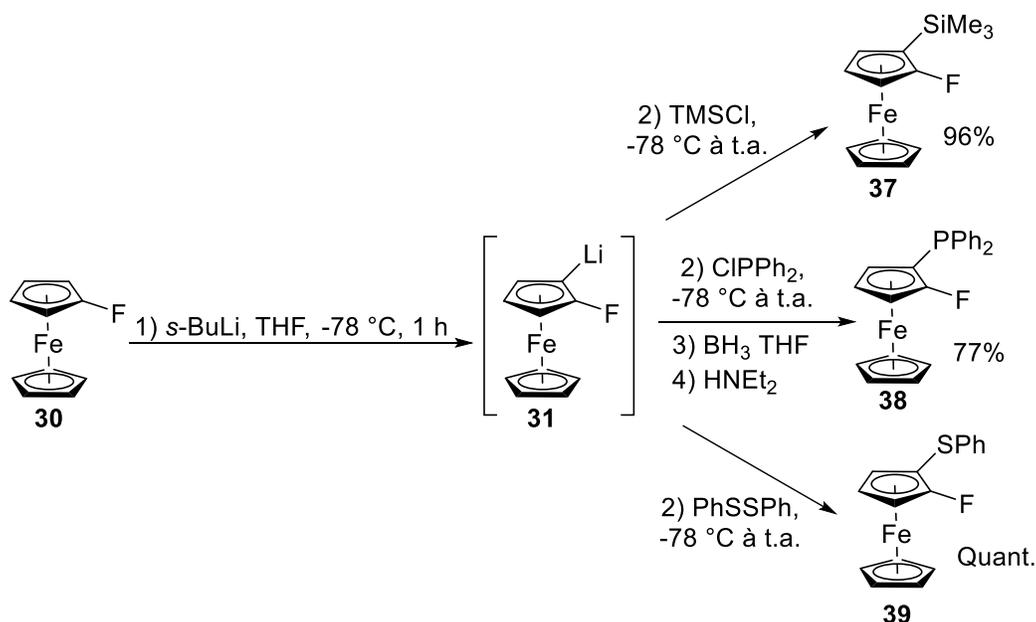


Schéma 60. Synthèse des ferrocènes **37**, **38** et **39**.

Nous avons réussi à obtenir des cristaux des composés **38** et **38'** qui montrent quelques différences structurales entre les deux produits (**Figure 60**). Si les liaisons C-P restent sensiblement identiques pour les deux composés, **38** est sous forme éclipsée tandis que **38'** est décalée. On pourra noter que si les angles Ph-P-Ph (100,7°) et Ph-P-Fc (100,5° et 103,5°) s'ouvrent un peu lors de la quaternarisation du phosphore (103,7° pour Ph-P-Ph, 104,3° et 103,7° pour Ph-P-Fc), il n'y a pas de réarrangement notable dans la structure à l'état solide.

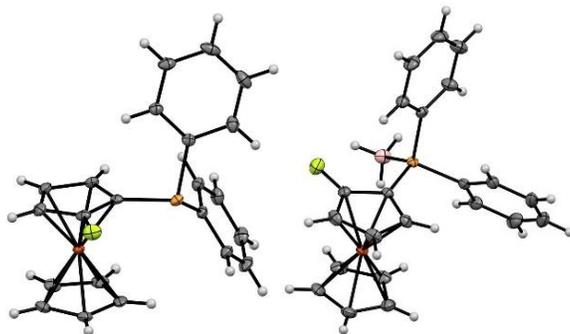


Figure 60. Structures de **38** (gauche) et **38'** (droite) obtenues par diffraction RX.

Différents alcools ont ensuite été obtenus par addition des cétones correspondantes sur le lithien avec des rendements aux environs de 70%. La benzophénone et la fluorénone ont ainsi été utilisées avec succès comme électrophiles pour accéder aux alcools tertiaires **40** et **41**.

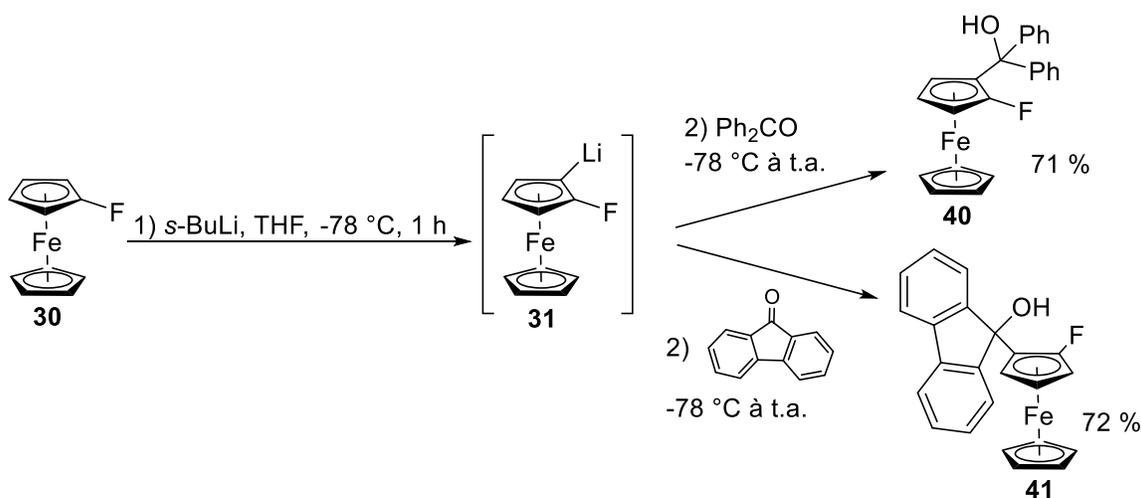


Schéma 61. Synthèse d'alcools tertiaires fluoroferrocéniques.

En utilisant des aldéhydes comme électrophiles, nous avons formé des alcools présentant deux éléments de chiralité (centrale et planaire), et donc obtenus sous la forme de deux diastéréoisomères. Bien que difficilement séparables par chromatographie sur silice, nous avons été en mesure d'isoler les deux diastéréoisomères de **42**, **43** et **44** dans les proportions indiquées ci-dessous. Si un diastéréoisomère est parfois formé de façon majoritaire, les composés sont bien évidemment obtenus sous la forme d'un mélange racémique (S,S_p et R,R_p ou R,S_p et S,R_p).

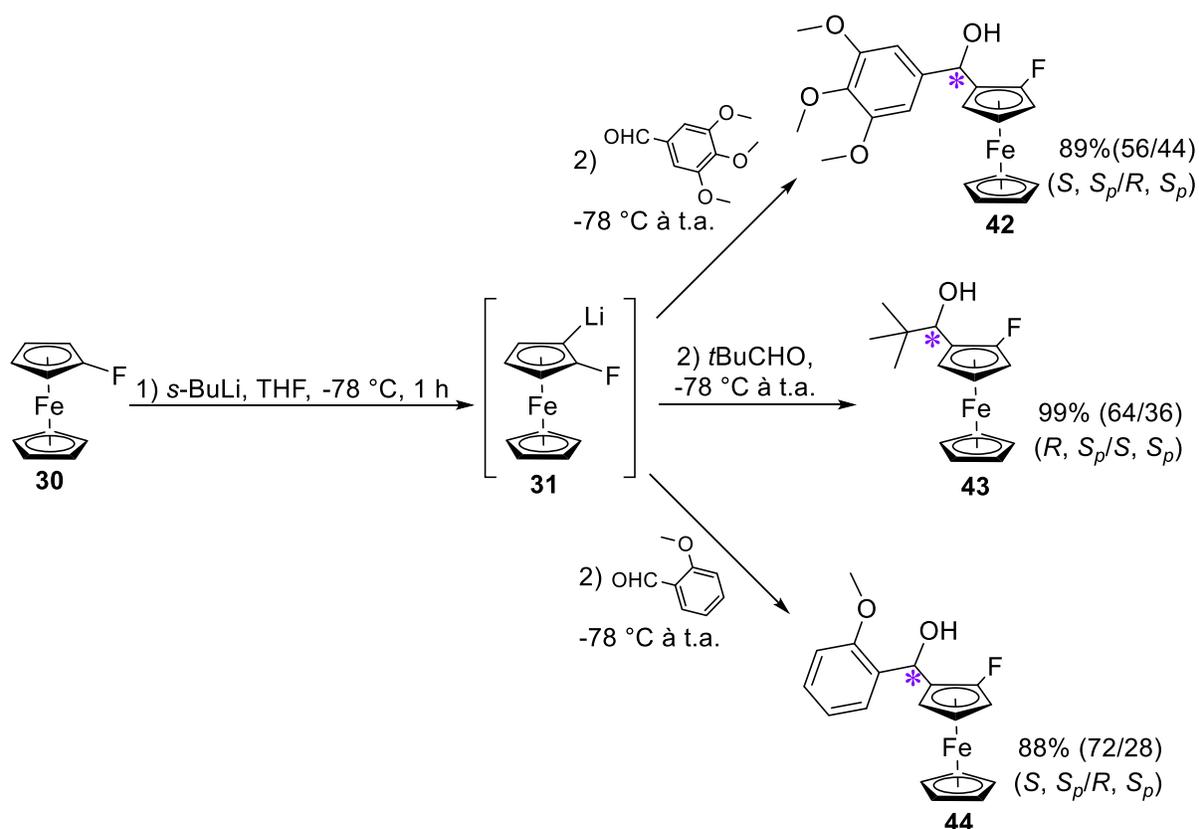


Schéma 62. Synthèse de 2-fluoroférocènes méthanol α -substitués.

Les rapports diastéréoisomériques ont pu être calculés sur les produits purifiés après caractérisation sans ambiguïté des isomères S, S_p par diffraction RX (Figure 61).

Ces derniers ont des points communs, les trois abordent une forme éclipsée ; les longueurs de la liaison $\text{C}_{\text{Cp}}\text{-C}_{\text{OH}}$ sont similaires (1,5 Å) et la fonction alcool est systématiquement orientée vers le fer. La différence se trouve alors au niveau de l'angle dièdre entre le plan du Cp et l'oxygène

de l'alcool, pour lequel **42** et **44** sont très proches avec respectivement 21.2° et $26,3^\circ$ alors que **43'** a un angle de 41° .

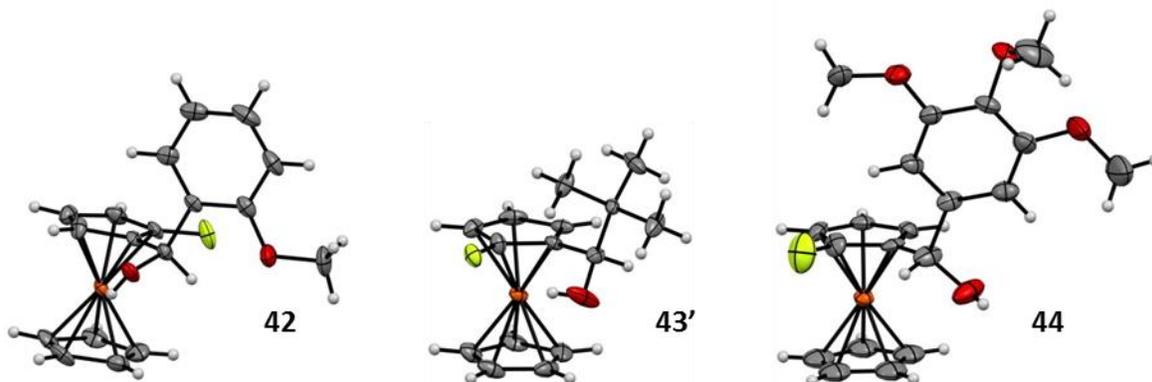


Figure 61. Structure RX des fluoroferrocènes **42**, **43'** et **44**.

Une dernière famille de fluoroferrocènes substitués par des groupes carboxyles et carbonyles a finalement été préparée.

Tout d'abord, en employant le *N,N*-diméthylformamide (DMF) comme électrophile, nous avons pu accéder à l'aldéhyde **45** avec un excellent rendement (**Schéma 63**). La présence de l'aldéhyde augmente radicalement la polarité de la molécule, simplifiant sa purification. Cependant, son obtention nécessite une attention particulière et notamment une remontée en température lente. De plus, une fois l'aldéhyde isolé, il reste peu stable et se dégrade facilement si des conditions de stockage adaptées ne sont pas adoptées (à froid et à l'abri de l'air).

Nous avons ensuite obtenu l'acide carboxylique **46** en piégeant le lithien **31** cette fois par un électrophile gazeux, du CO_2 , généré *ex situ* à partir de carbonate de potassium et d'acide sulfurique ou directement employé à partir d'un cylindre.

Finalement, la cétone **47** a été obtenue en interceptant le lithien avec un chlorure d'acide, avec cependant le moins bon rendement de cette série. Si les organolithiens peuvent conduire à des produits de double addition quand on les fait réagir avec des chlorures d'acide, notre rendement reste tout de même intéressant. Cela pourrait être expliqué par le caractère électrophile moins marqué de la cétone liée au ferrocène riche en électrons. Il a été possible d'obtenir des cristaux de **44** et ainsi de déterminer sa structure à l'état solide, montrant que l'oxygène de la cétone est proche du plan du Cp ($7,6^\circ$) (**Figure 62**). Cette orientation indique qu'il serait possible de réaliser une déprotométtallation non seulement en ortho du fluor mais également en ortho de la cétone. Une possible réaction de la fonction carbonyle avec un organolithien reste cependant une réaction parasite potentielle.

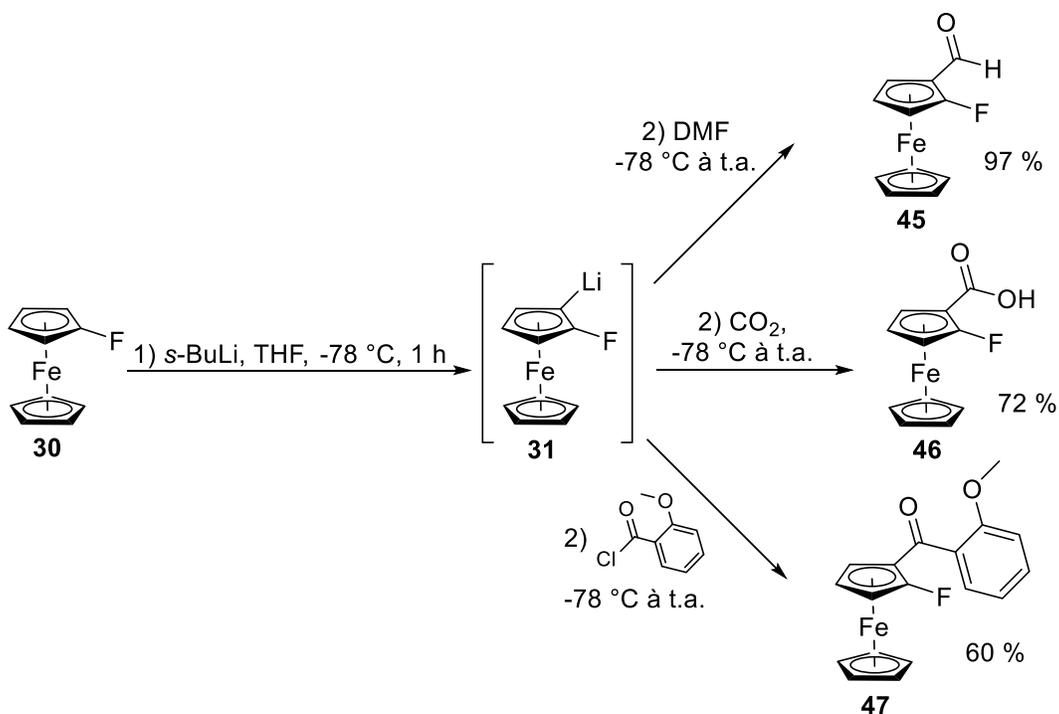


Schéma 63. Synthèse des fluoroferrocènes 45-47.

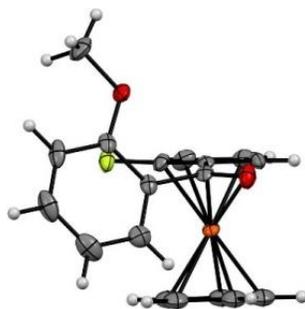
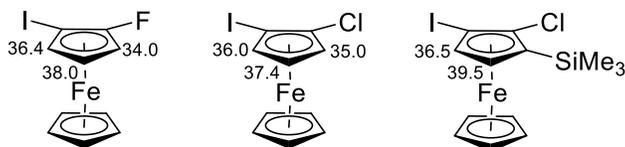


Figure 62. Structure de 47 à l'état solide.

3. Première migration d'halogène en série fluoroferrocène

Une fois l'ensemble des fluoroferrocènes 1,2-disubstitués formés, nous avons voulu faire réagir le composé iodé **33** dans les conditions de migration d'halogène. Cependant, des travaux réalisés en parallèle au laboratoire par le Dr. Madani Hedidi sur le 1-chloro-2-iodoferrocène ont montré la nécessité de protéger la position adjacente en série chloroferrocène. Les pK_a des fluoro- et chloroferrocènes étant proches (**Figure 63**), il est raisonnable de penser que l'ajout d'un groupe protecteur sur le 1-fluoro-2-iodoferrocène est également nécessaire. De plus, les

calculs de pK_a montrent qu'introduire un groupe TMS ne modifie que très peu l'acidité de l'hydrogène adjacent à l'iode qui pourrait ainsi être déprotoné par un amidure de lithium.



C. Migration d'halogène en série fluoroferrocène

1. Synthèse de fluoroferrocènes 2,5-disubstitués précurseurs

Pour accéder aux substrats requis pour la migration d'halogène, nous avons engagé des substrats judicieusement choisis dans une nouvelle séquence de déprotoméallation-piégeage. Nous avons opté pour le chlorure **34**, le silane **37** et le sulfure **39**, tous trois compatibles avec l'utilisation de *s*-BuLi et capables de jouer le rôle de groupement protecteur (GP). Nous avons également cherché à utiliser à notre avantage l'acidité à courte distance du fluor pour trouver des conditions permettant d'obtenir des ferrocènes trisubstitués à partir du 1-fluoro-2-iodoferrocène (**33**).

Dans ce but, nous avons reproduit les conditions utilisées pour accéder aux fluoroferrocènes 2-substitués et, notre objectif final étant d'étudier la réaction de migration d'halogène sur cette série, nous n'avons employé que des sources d'halogènes comme électrophiles (**Tableau 4**). Dans la majorité des cas, les rendements en produits isolés ont été supérieurs à 80 %. Les produits chlorés portant un halogène lourd **49** et **50** (entrées 2 et 3) semblent tout à fait adaptés pour une étude de la réaction de migration d'halogène avec l'iode et le brome comme bons groupes migrateurs. Le composé silylé **37** a conduit au produit **51** de façon quantitative (entrée 4) tandis que l'emploi de CBr_4 n'a permis d'isoler que 61% de ferrocène **52** (entrée 5). Quant au dérivé iodé **53**, formé quantitativement à partir du réactif soufré **38**, il s'est avéré être tout aussi difficile à purifier que son précurseur.

Entrée	Produit de départ	Electrophile (E')	Produit final		Rendement (%)
1		C ₂ Cl ₆ (Cl)		48	84
2	34 	CBr ₄ (Br)		49	85
3		I ₂ (I)		50	88
4	37 	I ₂ (I)		51	Quantitatif
5		CBr ₄ (Br)		52	61
6	39 	I ₂ (I)		53	Quantitatif

Tableau 4. Synthèse de ferrocènes 1,2,3-trisubstitués.

Une façon plus rapide de préparer un ferrocène trisubstitué a été décrite par Richards (**Schéma 64**).¹⁹⁶ En partant de ferrocèneoxazolines, il a réalisé une première séquence déprotoméallation-piégeage avec le chlorure de triméthylsilyle. Après purification, les mêmes conditions de déprotonation ont été employées avec cette fois un piégeage par le chlorure de diphenylphosphine pour conduire aux ferrocènes trisubstitués avec des rendements de 47% (R = *i*Pr) et 62% (R = Me). Une approche monotope enchaînant déprotoméallation et piégeage est également possible pour conduire aux mêmes produits finaux avec de bien meilleurs rendements.

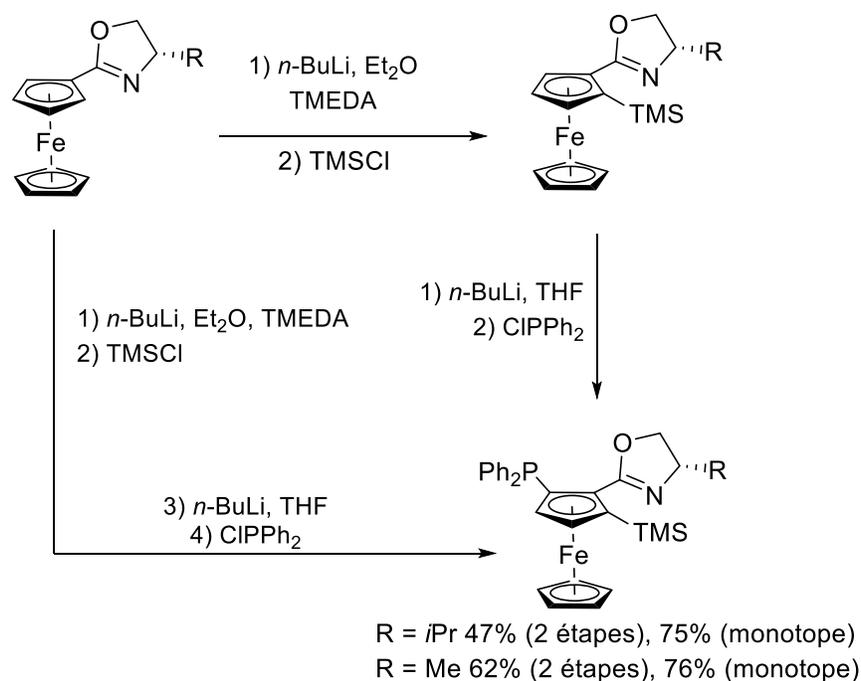


Schéma 64. Apport d'une réaction monotope pour accéder à des ferrocènes trisubstitués.

Pour s'affranchir d'une étape de purification longue, nous nous sommes inspirés de cette approche. Après avoir utilisé le *s*-BuLi comme base et le TMSCl comme premier électrophile pour une première fonctionnalisation, une seconde séquence déprotomé-tallation-piégeage électrophile a permis d'accéder aux ferrocènes trisubstitués correspondants (Schéma 65). Dans ces conditions, nous avons obtenu le produit iodé trisubstitué **51** avec un rendement de 83%. En revanche, pour son analogue bromé **52**, le rendement n'a été que de 55% malgré l'emploi de conditions identiques. L'accès à ce type de ferrocènes trisubstitués semble donc plus efficace en utilisant l'iode que le tétrabromure de carbone comme électrophile.

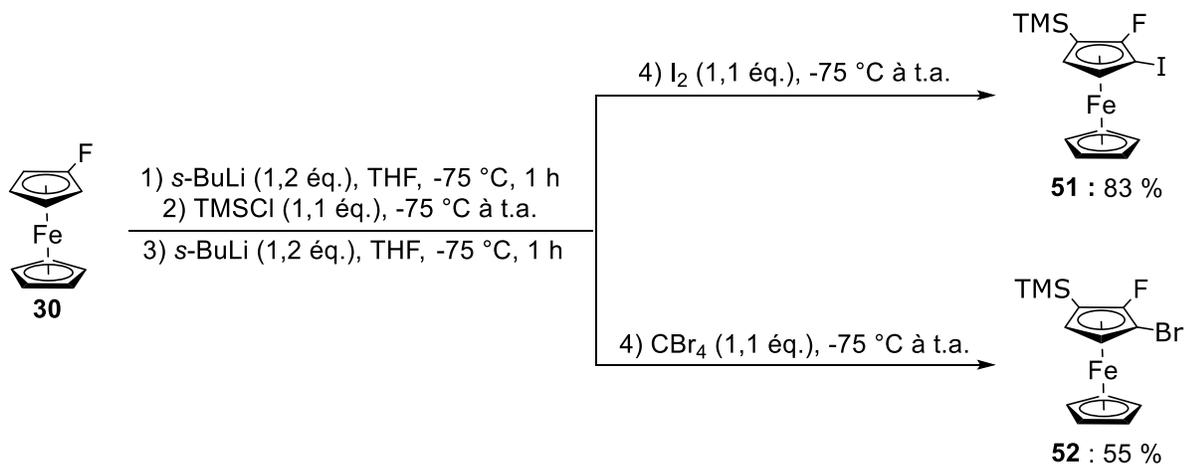


Schéma 65. Synthèse monotope des ferrocènes **51** et **52**.

Un dernier ferrocène 1,2,3-trisubstitué a pu être obtenu à partir du 1-fluoro-2-iodoferrocène (**54**). Comme l'utilisation d'un alkylolithium pour déprotométabler ce produit est exclue, compte tenu de la présence d'un halogène lourd, nous nous sommes tournés vers l'amidure LiTMP dans le THF à 0 °C (**Schéma 66**). Afin de rendre la réaction plus efficace, nous avons employé le chélate ZnCl₂·TMEDA comme piège *in situ*.¹⁹⁷ Dans ces conditions et après iodolyse, le ferrocène symétrique **54** a été isolé avec un rendement quantitatif.

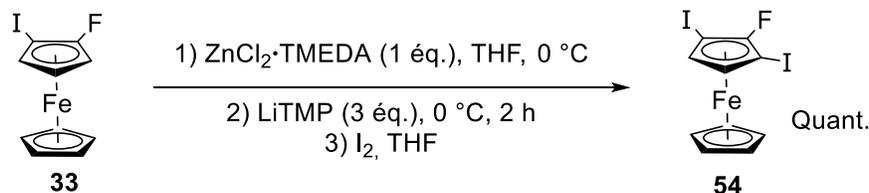


Schéma 66. Synthèse du 2-fluoro-1,3-diodoferrocène (**54**).

Ces ferrocènes trisubstitués possédant à la fois un halogène lourd (I ou Br), un bon groupe directeur (F) et un groupe protecteur (Cl, Me₃Si, PhS) ont ensuite été engagés dans la réaction de migration d'halogène pour accéder à des dérivés ferrocéniques originaux.

2. Vers des ferrocènes 1,2,4-trisubstitués

Plusieurs exemples de migration d'halogène en série fluorobenzène sont décrits dans la bibliographie. Parmi les exemples les plus proches de notre étude, Schlosser a par exemple démontré l'usage du groupe triéthylsilyle comme groupe protecteur lors de la synthèse d'un benzène tétrasubstitué. Ainsi le traitement du 1-bromo-2-fluoro-3-triéthylsilylbenzène par un équivalent de LiTMP permet d'observer la formation du produit de migration après piégeage par du CO₂ (**Schéma 67**).¹⁰⁹ Le fluor démontre ici clairement sa capacité à contrôler la réaction de migration d'halogène.

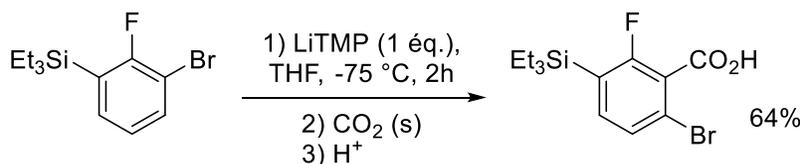


Schéma 67. Migration d'halogène en série fluorobenzène avec groupement protecteur.

Schlosser a également montré qu'il était possible de s'affranchir de la présence d'un groupe protecteur pour des substrats judicieusement choisis. Il est ainsi possible de convertir le 2-fluoro-1,3-diiodobenzène en son isomère 2-fluoro-1,4-diiodobenzène dans des conditions réactionnelles identiques avec un rendement de 65% (**Schéma 68**).¹⁹⁸

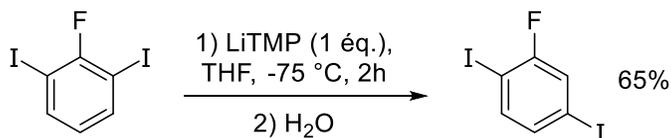


Schéma 68. Migration d'halogène en série fluorobenzène sans groupement protecteur.

Ces deux exemples nous rendent particulièrement confiants dans la réussite du contrôle de la réaction de migration d'halogène en série fluoroferrrocène.

Du fait de la plus grande réactivité des fluoroferrrocènes comparés aux ferrrocénecarboxamides du chapitre 2, des temps de réaction plus courts sont à prévoir dans des conditions de migration d'halogène similaires.

Ainsi, afin de former des fluoroferrrocènes 2,4-disubstitués, nous avons commencé par traiter le ferrrocène 1,2,3-trisubstitué **51** avec LiTMP dans le THF à -50 °C, comme décrit précédemment pour le 2-iodo-*N,N*-diidopropylcarboxamide (**14**) (**Schéma 69**). Alors que la migration d'halogène à partir de **14** demandait 14 h de réaction, il ne faut plus que 2 h pour observer la conversion complète de **51** en son isomère **55**. Ces résultats, bien meilleurs, résultent de l'acidification plus forte des positions adjacentes au fluor, conduisant à une meilleure stabilité de l'intermédiaire lithié.

Des conditions similaires ont alors été appliquées aux substrats **52** et **54**, et les fluoroferrrocènes 2,4-disubstitués **56** et **57** ont alors été isolés avec des rendements respectifs de 63 et 90% après méthanolyse. Il est intéressant de noter que, même en présence d'un excès de base, une seule migration a lieu à partir de **54**.

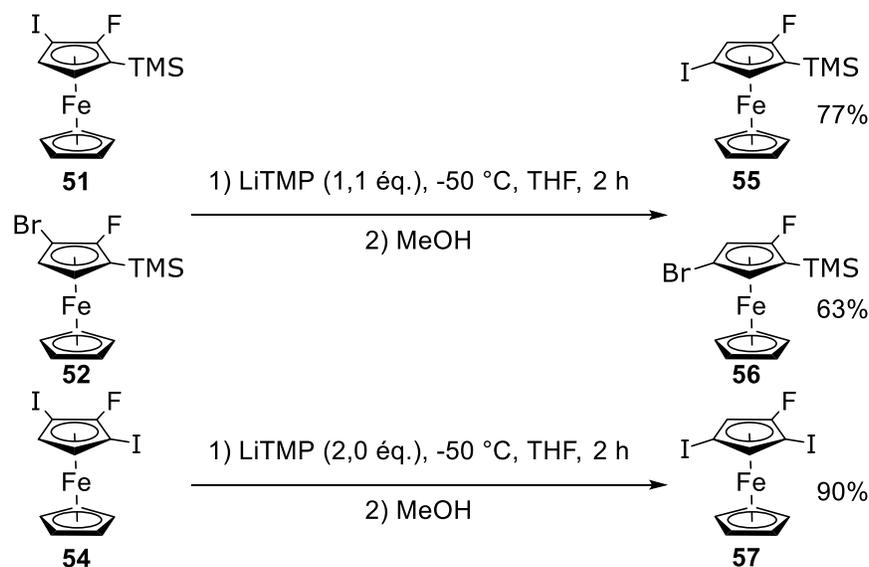


Schéma 69. Migration d'halogène à partir de fluoroferrocènes 2,5-disubstitués.

On remarque que le produit déiodé, fortement présent en série carboxamide, a seulement été identifié dans les bruts réactionnels comme un produit minoritaire, validant le choix du fluor comme groupe directeur acidifiant. Le groupement TMS joue également son rôle de groupe protecteur en empêchant la déprotonation compétitive à l'origine de produits indésirables. Cependant, pour pouvoir réellement être considéré comme un groupe protecteur, ce groupe silylé doit pouvoir être enlevé en fin de synthèse

Une telle déprotection permettrait ainsi d'accéder à des fluoroferrocènes 3-substitués originaux et difficiles d'accès par les méthodes actuelles. De ce but, nous avons traité les fluoroferrocènes 2,4-disubstitués **55** et **56** par du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). Après 30 min de réaction dans le THF à température ambiante, les produits dihalogénés attendus **58** et **59** ont été isolés avec de bons rendements (**Schéma 70**).

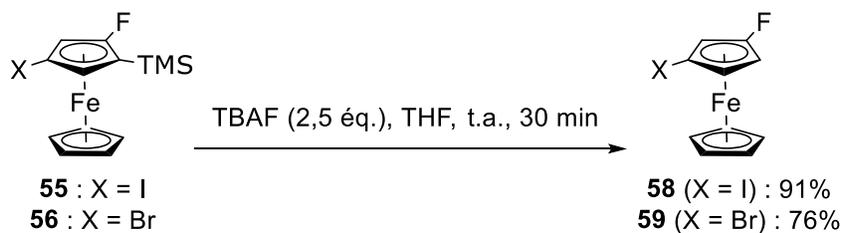


Schéma 70. Accès aux fluoroferrocènes 3-substitués.

La migration d'halogène étant bien mieux contrôlée en série ferrocène, nous avons voulu l'appliquer à la synthèse de dérivés plus complexes, notamment tétra- voir pentasubstitués.

3. Vers des ferrocènes 1,2,3,4-tétrasubstitués

Réussir à synthétiser des ferrocènes 1,2,3,4-tétrasubstitués est une étape importante dans la découverte de nouvelles structures pour étendre l'espace chimique. Ce challenge est encore plus grand car les ferrocènes contenant quatre substituants différents ne sont pas courants.

Parmi les rares exemples décrits dans la bibliographie, il est notamment possible de citer les travaux de Jaouen et Top.⁹⁰ Pour préparer un composé de ce type, l'acétal de Kagan est tout d'abord engagé dans deux séquences déprotométtallation-piégeage électrophile pour introduire successivement un groupe triméthylsilyle (qui va permettre d'orienter la seconde déprotométtallation) et le sulfoxyde décrit par Kagan. Une dernière déprotométtallation, réalisée cette fois avec du LiDA, sur la position adjacente du sulfoxyde permet finalement de former le composé attendu après piégeage par le chlorure de tributylétain. Notons que l'emploi de groupes directeurs chiraux permet ici de contrôler la diastéréosélectivité des déprotométtallations.

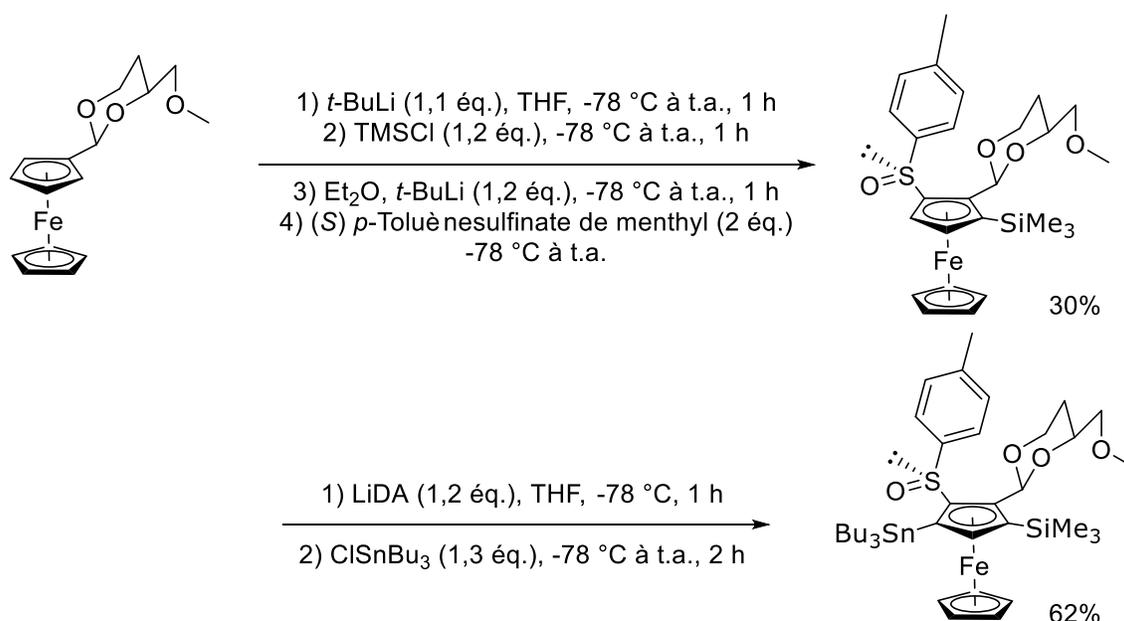


Schéma 71. Synthèse d'un ferrocène tétrasubstitué selon Jaouen et Top.

Il est également possible de citer les travaux de Pugin et Feng qui suivent une approche similaire à celle décrite précédemment. En partant de l'amine de Ugi, un groupement diphenylphosphino est tout d'abord introduit de façon diastéréosélective (**Schéma 72**).¹⁹⁹ Une seconde déprotoméallation suivie d'un piégeage par le 1,2-dibromotétrafluoroéthane permet ensuite de former le dérivé trisubstitué. En présence d'un excès de LiTMP, une dernière déprotoméallation de la position adjacente au brome a lieu, et l'ajout de chlorure de triméthylsilyle permet finalement d'obtenir le ferrocène tétrasubstitué avec un rendement de 75%.

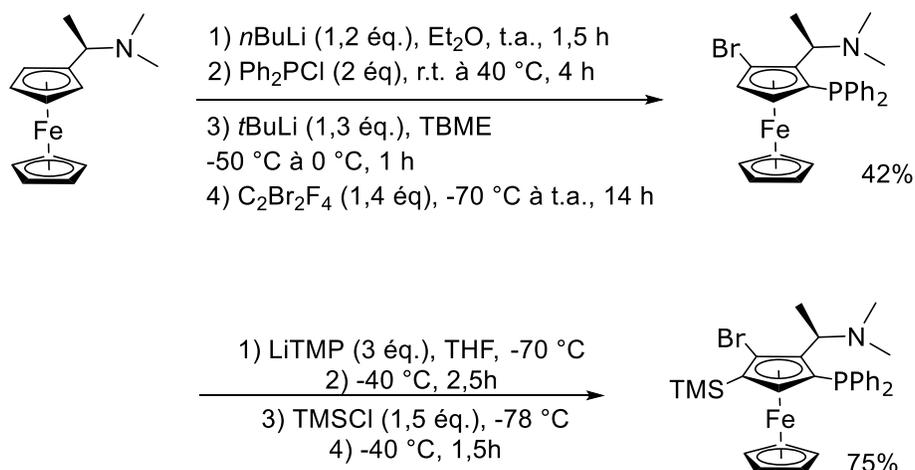


Schéma 72. Synthèse diastéréosélective d'un ferrocène tétrasubstitué selon Pugin et Feng.

Sur ce ferrocène tétrasubstitué, il est intéressant de noter qu'il est possible de remplacer le brome par un autre groupement. Pour cela, un échange brome/lithium est tout d'abord réalisé en présence de *n*-butyllithium avant que du DMF ne soit ajouté comme électrophile. Bien que le produit ait été caractérisé par RMN (¹H, ¹³C et ³¹P), aucun rendement en produit isolé n'est décrit. Comme il est probable que le lithien intermédiaire soit peu stable en raison du groupe triméthylsilyle, il est possible que le rendement de cette réaction soit assez faible.

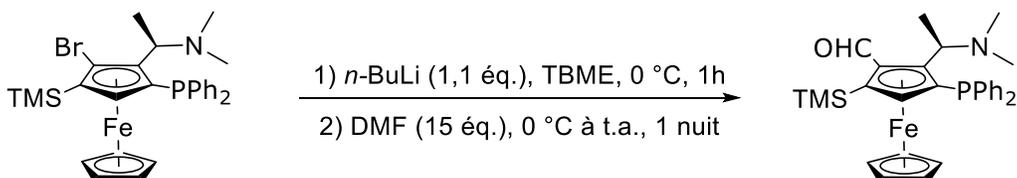


Schéma 73. Séquence échange brome/lithium pour préparer un ferrocène tétrasubstitué selon Pugin et Feng.

A notre connaissance ce sont les seuls ferrocènes tétrasubstitués comprenant quatre substituants différents sur un même cycle préparés par des réactions de déprotoméallation. D'autres ferrocènes tétrasubstitués où trois substituants sur quatre sont différents ont aussi été préparés par Erker.²⁰⁰

Il apparaît donc clairement que développer un accès vers des ferrocènes hétéro 1,2,3,4-tétrasubstitués est particulièrement important. Pour cela, nous sommes partis de deux familles de composés trisubstitués : les 1,2,3-trihalogénoferrocènes et le 2-fluoro-1-iodo-3-(triméthylsilyl)ferrocène (**51**).

Dans un premier temps, nous avons envisagé de réaliser la simple déprotoméallation du ferrocène **48**, incapable de donner lieu à une migration d'halogène (**Schéma 74**). Ainsi, lorsque ce composé a été traité par LiTMP à -50 °C pendant 2 h avant l'ajout de DMF, nous avons observé la formation de l'aldéhyde **60**. Cependant, si celui-ci a pu être caractérisé par RMN, sa stabilité est problématique et il s'est dégradé très rapidement. On peut suspecter que l'orientation de la liaison C=O joue un rôle dans l'instabilité de **60** comme évoqué au chapitre précédent sur les ferrocénecarboxamides. En effet, si la liaison se trouvait dans le plan du Cp, la conjugaison de l'aldéhyde avec le cycle pourrait diminuer les interactions Cp-Fe et donc compromettre la stabilité de l'organométallique. Si c'était le cas, il devrait être possible de forcer une orientation différente de l'aldéhyde en l'entourant de deux substituants.

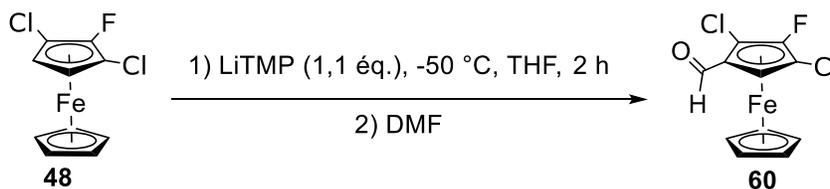


Schéma 74. Première réaction de tétrasubstitution.

C'est pourquoi nous nous sommes ensuite intéressés à la fonctionnalisation des ferrocènes **49** et **50**. En effet, une réaction de migration d'halogène suivie d'un piégeage par le DMF permettrait de former les ferrocènes **61** ou **62** où l'aldéhyde, entouré de deux halogènes, pourrait ne pas être conjugué avec le Cp, augmentant la stabilité du composé (**Schéma 75**). Cependant, si les composés attendus ont bien été observés après migration d'halogène dans nos conditions habituelles, ces derniers se sont dégradés lors de leur purification.

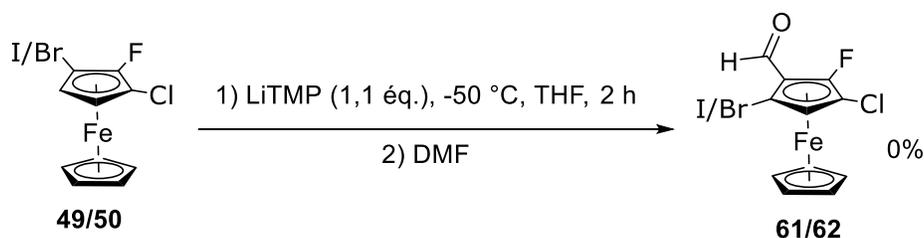


Schéma 75. Tentative de réaction de migration d'halogène à partir des produits 49 et 50.

Etant donné l'instabilité des composés, la synthèse de ferrocénecarboxaldéhydes trihalogénés semble complexe. De plus, étant donné la bonne capacité du chlore à entrer en compétition pour l'orientation de la déprotoméallation sur le site adjacent, nous avons finalement préféré nous tourner vers le substrat **51** possédant un groupement TMS à la place du chlore, et qui a donné les meilleurs résultats en migration d'halogène jusque-là.

En nous basant sur les conditions de migration d'halogène développées précédemment, nous avons pu obtenir de nombreux fluoroferrocènes 2,3,5-trisubstitués à partir d'un même substrat simplement en faisant varier la nature de l'électrophile ajouté en fin de réaction (**Schéma 76**).

Ainsi, l'emploi de CO₂ et DMF comme électrophiles a permis d'obtenir les ferrocènes **63** et **64** avec de bons rendements (59 et 60%, respectivement). Les alcools **65** et **66** ont pu être isolés avec des rendements satisfaisants bien que moins bons que lors de la préparation des fluoroferrocènes 2-substitués. Malgré nos efforts, nous n'avons pas pu séparer les deux diastéréoisomères de **65** bien que l'un d'eux ait cristallisé comme nous le verrons par la suite. Si la phosphine **67** a pu être isolée avec un très bon rendement, quelques limites de cette réaction ont été identifiées. En effet, le dérivé soufré **68** n'a pu être obtenu qu'à l'état de traces en raison de difficultés de purification dues à sa faible solubilité. De même, le carboxamide **69** a été isolé avec un faible rendement. Ce résultat peut être attribué à la réactivité particulière du chlorure de carbamoyle employé comme électrophile ainsi qu'à la réactivité potentielle du diméthylcarboxamide formé face à une base. L'emploi d'un chlorure d'acide ou du chlorure de diisopropylcarboxamide comme électrophile n'a en revanche pas permis d'observer la formation de la cétone **70** ou du carboxamide **71**. La réactivité de la cétone dans les conditions de réactions ou des facteurs stériques défavorables pour la formation de **71** pourraient permettre d'expliquer ces résultats.

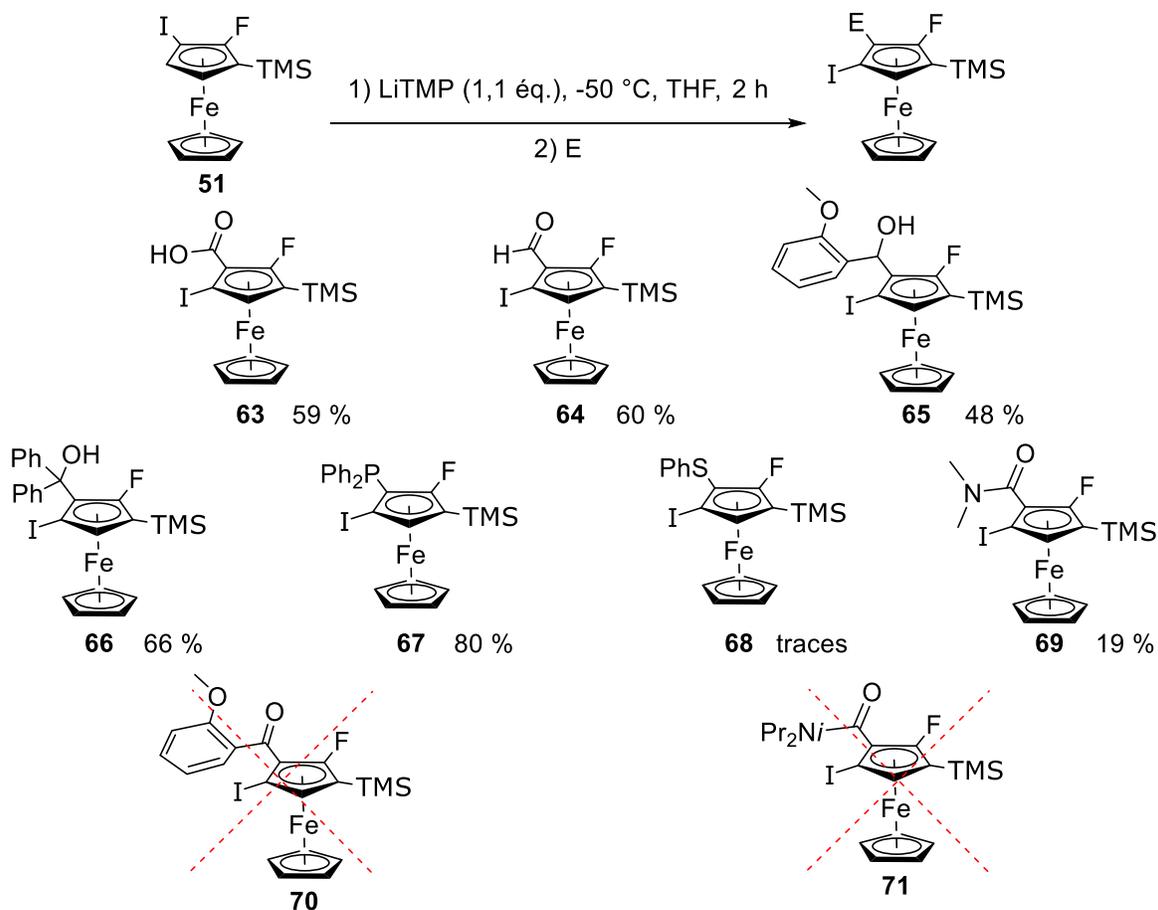


Schéma 76. Synthèse de ferrocènes tétrasubstitués.

Comme précisé précédemment, nous avons pu obtenir un cristal du diastéréoisomère S,R_p de l'alcool **65** où les conformations éclipsées et décalées sont observées à l'état solide (**Figure 64**). Pour ce composé, tout comme pour l'alcool **66**, il apparaît que les fonctions OH sont dirigées vers l'atome de fer avec des angles de torsion C₁-C-C-O de 56 et 58° respectivement. La cristallisation de la phosphine **67** à l'air libre s'est accompagnée de son oxydation en oxyde de phosphine, caractérisé par diffraction de rayons X. Sa structure à l'état solide présente un certain nombre de similitudes (angles et longueurs de liaisons) avec la phosphine-borane **38'** (**Figure 60**). Il est intéressant de noter que les fonctions acide carboxylique et aldéhyde des composés **63** et **64** se trouvent dans le plan du Cp malgré la présence de deux halogènes sur les positions adjacentes. Il semble donc, contrairement à ce que nous supposons, que l'orientation de la liaison C=O ne soit pas un facteur affectant la stabilité de la molécule. Celle-ci est donc probablement plus affectée par la nature des substituants fixés sur le ferrocène.

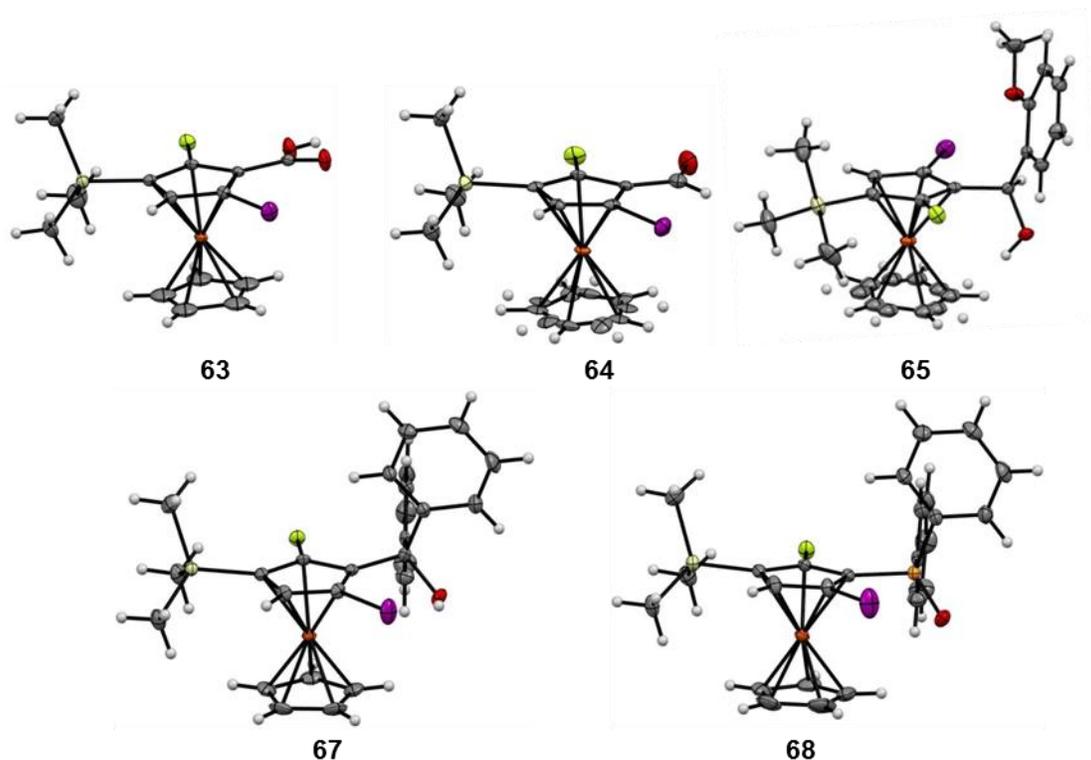


Figure 64. Image de diffraction par RX des ferrocènes tétrasubstitués.

Bien que des limites existent quant au choix des électrophiles qu'il est possible d'utiliser dans cette approche, nous avons tout de même réussi la synthèse d'une nouvelle famille de molécules. Cette étape étant un succès, nous avons voulu aller encore plus loin en préparant un ferrocène pentasubstitué.

4. Fluoroférocène 1,2,3,4,5-pentasubstitué

La chimie des ferrocènes hétéro 1,2,3,4,5-pentasubstitués est encore plus réduite que celle des ferrocènes tétrasubstitués puisqu'il n'existe à notre connaissance aucun exemple de tels composés décrits dans la bibliographie. Nous pouvons en revanche évoquer quelques exemples de ferrocènes pentasubstitués présentant plusieurs fois la même fonction chimique. Nous n'évoquerons pas ici les ferrocènes présentant un cycle perméthylé, ce dernier ne permettant pas d'envisager de fonctionnalisation.

Nous pouvons commencer par les pentahalogénoferrocènes préparés par Rosenberg (X = Cl),²⁰¹ Butler (X = Br)²⁰² et Sünkel (X = F) (**Figure 65**).¹⁹⁰ Ces composés sont préparés par des

séquences successives de déprotomé-tallation-piégeage électrophile. Cependant, en raison des substrats et des conditions opératoires mises en œuvre, des produits secondaires sont souvent obtenus, compliquant les purifications et conduisant à des chutes de rendement.

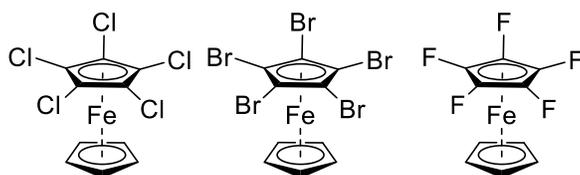


Figure 65. Ferrocènes pentahalogénés.

L'intérêt synthétique de ces ferrocènes est limité même s'il semble possible de réaliser des échanges halogène-métal contrôlés sur des substrats spécifiques. Sünckel a ainsi réussi à remplacer des atomes de chlore par des groupes thiométhyles. Il s'agit cependant de la seule réaction de ce type sur des ferrocènes pentahalogénés (Figure 66).¹³⁸

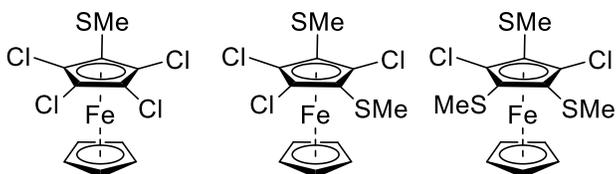


Figure 66. Méthylthioferrocènes obtenus à partir du pentachloroferrocène.

Sünckel a très récemment décrit un nouvel exemple de ferrocène pentasubstitué en partant du bromoferrocène. Toujours en employant des séquences déprotomé-tallation-piégeage électrophile, le tétra(méthylthio)bromoferrocène a pu être isolé (Schéma 77).²⁰³ Notons cependant une baisse de rendement à chaque fois qu'un substituant est ajouté au Cp. Il est également possible d'employer du disulfure de diphenyle à la place du disulfure de diméthyle selon cette approche.

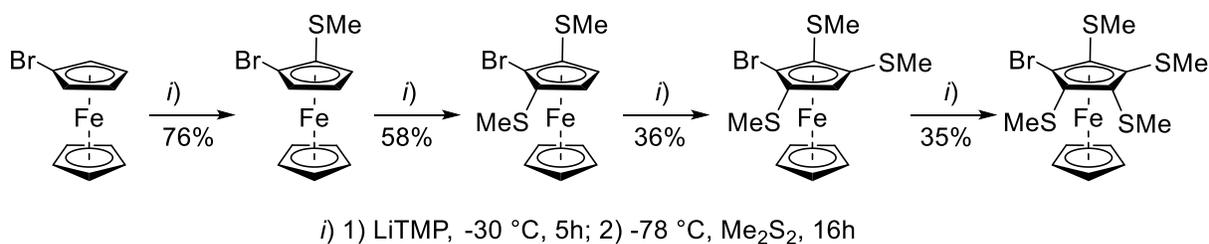


Schéma 77. Approche vers un ferrocène pentasubstitué selon Sünkel.

Bien que les synthèses précédentes soient assez courtes, elles conduisent souvent à la formation de sous-produits à l'origine de problèmes de purification et n'ont pas permis d'introduire plus de deux substituants différents sur le ferrocène. Les approches le permettant sont bien plus longues, telles que celle en 8 étapes proposée par Bunz pour préparer un triéthynylferrocène (**Figure 67**).²⁰⁴ En effet, de nombreuses étapes de manipulation fonctionnelle sont requises pour s'assurer de la compatibilité des fonctions présentes avec les conditions de déprotométabolisation mises en œuvre.

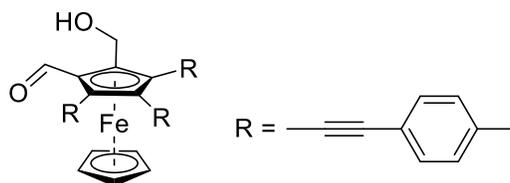


Figure 67. Ferrocène pentasubstitué de Bunz.

Au même titre qu'il est possible d'assembler des Cp pour former des ferrocènes 1,3-disubstitués, il est également possible d'employer un ion cyclopentadiényle pentasubstitué pour accéder au ferrocène correspondant, comme montré par Broussier.²⁰⁵

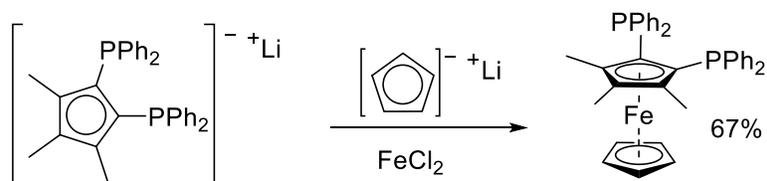


Schéma 78. Synthèse d'un ferrocène pentasubstitué par assemblage du noyau.

Souvent longues et générant de nombreux sous-produits, les synthèses de ferrocènes 1,2,3,4,5-pentasubstitués ne permettent actuellement pas de former de nombreux dérivés originaux pour étendre l'espace chimique. Nous avons donc voulu appliquer la migration d'halogène à la synthèse du premier exemple d'un ferrocène hétéro 1,2,3,4,5-pentasubstitué. L'obtention d'un fluoroferrocène avec cinq substituants différents sur le même cycle constitue le point culminant de ces travaux.

Pour atteindre ce dernier objectif, nous ne pouvons partir de l'un des ferrocènes tétrasubstitués que nous avons préparés. En effet, la plupart sont substitués par des fonctions incompatibles avec l'emploi de bases lithiées. De plus, un groupe TMS est présent sur toutes ces molécules, bloquant toute tentative de déprotométtallation directe. Il faudrait donc remplacer le groupe silylé par un groupe directeur et seulement alors tenter une dernière déprotométtallation, rallongeant d'autant la synthèse. Nous avons donc fait le choix du substrat **53** comme point de départ vers un ferrocène pentasubstitué. En effet, le groupe phénylthio peut jouer le rôle de groupe protecteur tout en étant compatible avec les réactions de déprotométtallation, y compris sur sa position adjacente.

Nous avons donc commencé par réaliser une migration d'halogène à partir de **53** dans nos conditions habituelles. En utilisant le chlorure de triméthylsilyle comme premier électrophile, nous avons pu isoler le fluoroferrocène 2,3,5-trisubstitué **72** avec un rendement de 45% (**Schéma 79**). Si des facteurs stériques peu favorables pourraient expliquer ce modeste rendement, le groupe silylé, désormais placé entre deux halogènes, ne devrait plus être un frein à la synthèse de notre cible. Nous avons donc réalisé une dernière séquence déprotométtallation-piégeage électrophile à partir de **72**. Afin de ne pas risquer une baisse de rendement pour des raisons stériques, nous avons utilisé un petit électrophile, le DMF. Comme attendu, aucune migration d'halogène n'a lieu ici et le ferrocène pentasubstitué **73** a été isolé avec 64% de rendement. Ce dernier montre par ailleurs une bonne stabilité dans les conditions habituelles de manipulation, probablement en raison d'une balance favorable entre substituants attracteurs et donneurs.

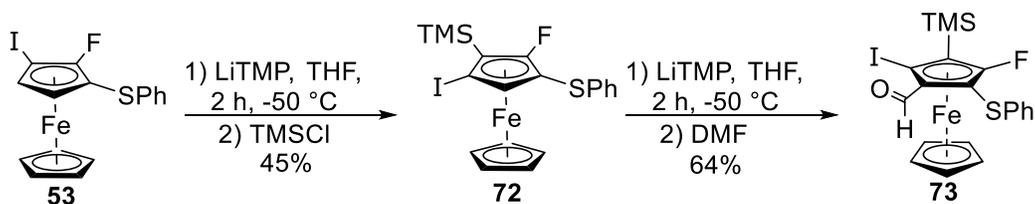


Schéma 79. Synthèse d'un ferrocène hétéro 1,2,3,4,5-pentasubstitué.

Nous avons finalement réussi à obtenir des cristaux des composés **72** et **73** pour l'analyse par diffraction de rayons X (**Figure 68**). A l'état solide, le composé **73** se trouve dans une conformation éclipsée, tout comme les ferrocènes pentasubstitués décrits par Sünkel.^{138,203} De plus, contrairement au penta(méthylthio)ferrocène, le Cp substitué de **73** apparaît légèrement déformé avec des angles compris entre 103,8 et 112,8°. Notons finalement que le C=O de l'aldéhyde de **73** est soit dirigé vers le soufre, soit vers l'iode à l'état solide.

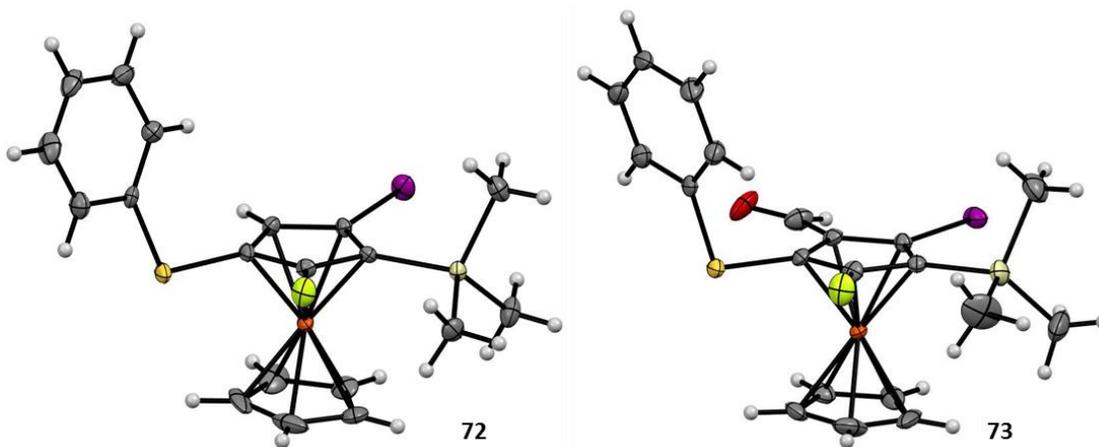


Figure 68. Structures RX de **72** et **73**.

D. Conclusion et perspectives

Nous avons montré, à travers cette étude, qu'il est possible de synthétiser facilement de nombreux ferrocènes. Nous avons tout particulièrement réussi à contrôler, pour la première fois, la migration d'halogène en série ferrocénique. La combinaison de réactions de déprotoméallation et de migration d'halogène nous a même permis d'accéder à des composés tétrasubstitués et surtout au premier exemple de ferrocène hétéro 1,2,3,4,5-pentasubstitué. Nous avons ainsi pu préparer une bibliothèque d'une quarantaine de ferrocènes alors que pendant les 65 dernières années on en comptait moins d'une dizaine.

Il serait particulièrement intéressant de poursuivre ce travail vers des composés originaux en introduisant plus de diversité par les groupes fonctionnels, nécessitant une réflexion autour de l'ordre d'introduction des substituants (**Figure 69**). Cet ordre d'introduction constitue autant une limite qu'une opportunité pour développer de nouvelles approches synthétiques (emploi ou développement de nouveaux agents de fluoration électrophile originaux).

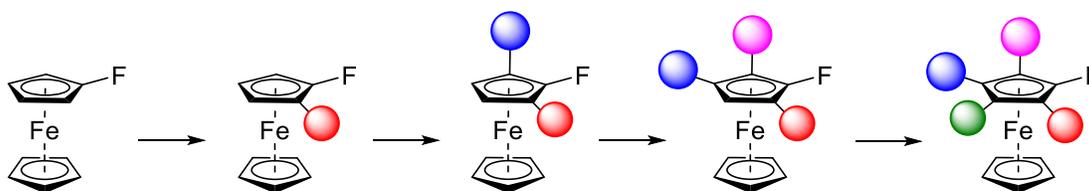


Figure 69. Fonctionnalisations du fluoroferrocène vers des composés hétéro 1,2,3,4,5-pentastitués.

L'étude des fluoroferrocènes est loin d'être terminée et de nombreux aspects n'ont pas encore développés, telle que la déprotométtation énantiosélective si l'on employait des bases chirales. Il serait également possible d'introduire de façon diastéréosélective un atome de fluor sur un ferrocène portant un groupe directeur chiral. La maîtrise de cette chimie permettrait à terme d'envisager des applications en chimie médicinale en construisant des analogues de la sérotonine ou encore de la Cyfluthrine avec le fluoroferrocène au centre de ces composés (Figure 70).

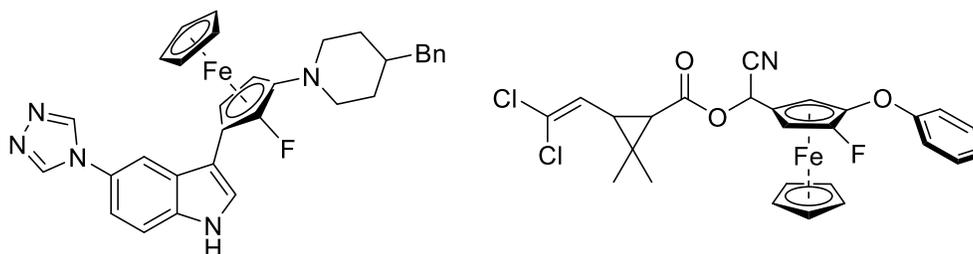
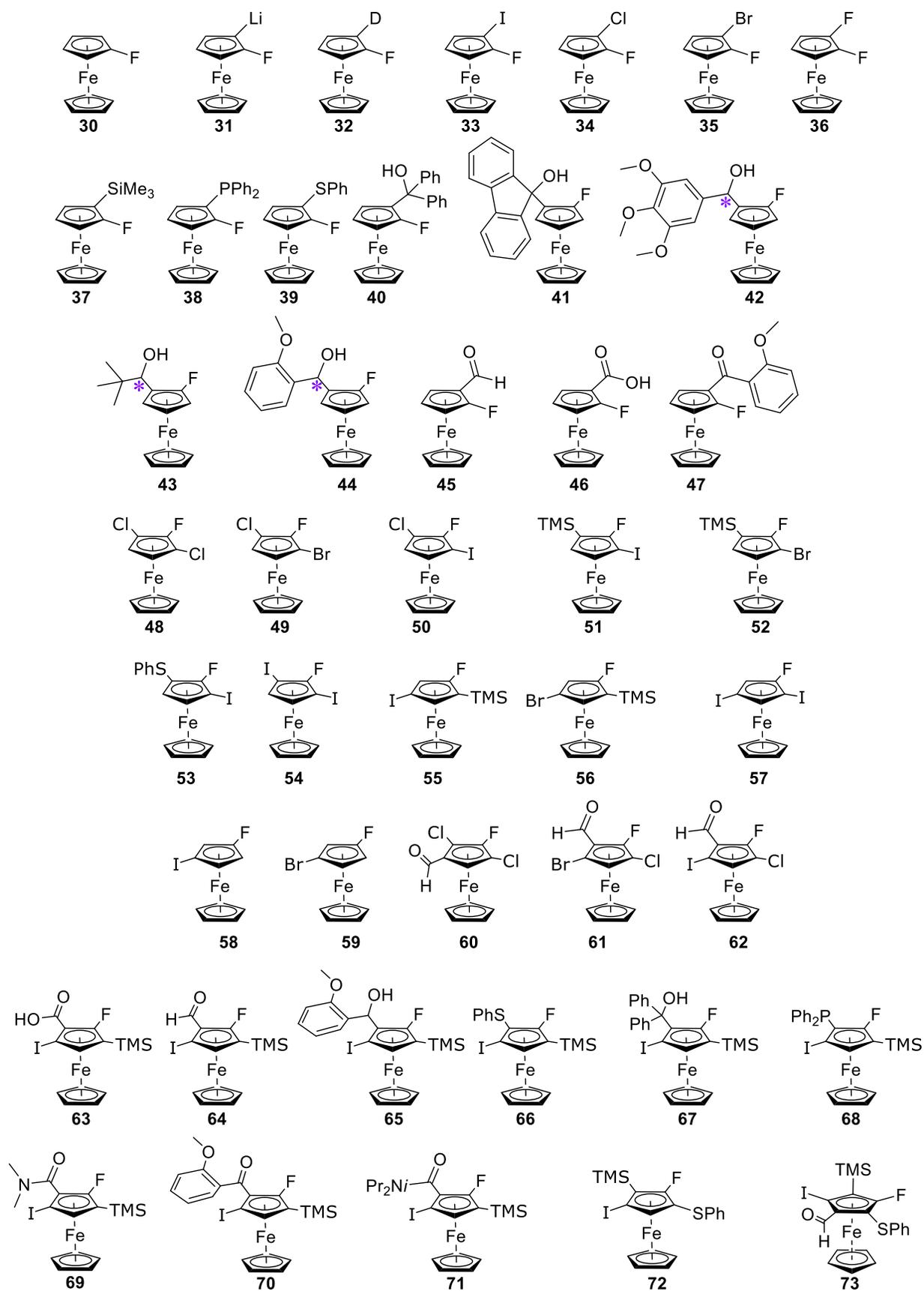


Figure 70. Analogues de molécules d'intérêt biologique.

Notre réussite n'est toutefois pas sans fausse note. En effet, les purifications ont souvent été complexes, des produits de polarités similaires ou de faible solubilité pouvant également se former en plus du produit attendu. Des progrès dans ce domaine permettraient de faciliter l'accès à certains dérivés ferrocéniques. Sachant que l'introduction de différents substituants fait varier le potentiel rédox, nous pourrions en tirer profit pour des applications qui seront développées dans le chapitre suivant.



Chapitre 4

IV. Electrochimie

Dans les chapitres précédents, nous avons développé des approches vers des ferrocènes originaux difficiles d'accès par les voies classiques. Nous avons alors voulu exploiter cette diversité pour comprendre l'influence de la nature et de la position de substituants sur les propriétés rédox du ferrocène et étudier une technique de purification basée sur ces différences de propriétés. Une étude électrochimique de plusieurs des ferrocènes synthétisés a alors été réalisée dans l'équipe du Pr. Low (University of Western Australia), lors d'un séjour d'un mois dans son équipe en Australie.

A. Etat de l'art

1. Contexte général

Le transfert d'électron entre deux espèces (oxydante et réductrice) est un processus particulièrement important, non seulement en chimie,²⁰⁶ mais également dans le domaine du vivant.²⁰⁷ Il faut donc être capable d'étudier et comprendre ce processus et de classer les espèces impliquées pour pouvoir prédire leur réactivité. Un tel classement peut être réalisé en analysant le potentiel rédox des couples oxydant/réducteur. Ce dernier correspond au potentiel électrique à appliquer à une espèce pour observer un transfert d'électron ; il est donc logique de penser que sa valeur sera dépendante de la richesse électronique de l'espèce en question.

Pour des molécules organiques, cette valeur dépend fortement de la nature des groupes fonctionnels présents. Notons que, pour une molécule organique fonctionnalisée, il est possible d'observer soit directement le couple rédox de la fonction chimique (fonction réactive), soit l'influence de cette fonction sur le couple rédox de la molécule (fonction non réactive). C'est pourquoi il est préférable de comparer des valeurs de potentiels dans une même famille de molécules. Il est cependant possible de voir qu'en passant du benzaldéhyde au chlorure de benzoyle puis à la série aniline, phénol et iodobenzène, il devient de plus en plus difficile de réaliser une oxydation (**Figure 71**).²⁰⁸ Riche en électrons, le ferrocène est naturellement plus proche des aromatiques électroniquement enrichis que de ceux appauvris.

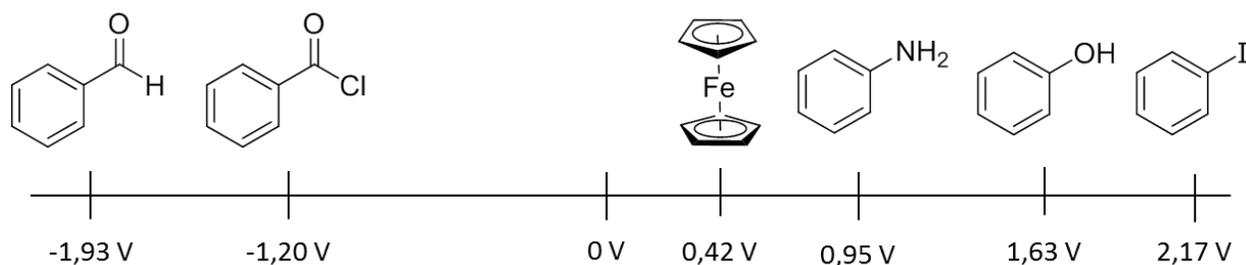


Figure 71. Potentiels rédox de quelques familles de molécules, E vs. l'ECS (Electrode au calomel saturée).²⁰⁸

La détermination du potentiel rédox d'une molécule peut notamment se faire par voltamétrie cyclique, une technique qui repose sur l'oxydation et la réduction d'un composé par transfert d'électron(s) en imposant un potentiel variable (E) par le biais d'une électrode. L'enregistrement des variations d'intensité (i) du courant au cours de l'analyse permet d'obtenir un voltamogramme qui n'est autre que la représentation de la fonction $i = f(E)$. Le potentiel varie entre deux valeurs limites de façon répétée, permettant d'observer au cours d'un même cycle l'oxydation et la réduction du composé étudié.

L'équation de Nernst (**Équation 1**) permet de rationaliser les valeurs de potentiels mesurées. Elle établit en effet le lien entre le potentiel mesuré (E), le potentiel standard du couple mis en jeu (E^0) et les concentrations, variables au cours de l'analyse, en oxydant [Ox] et en réducteur [Red].

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Ox]}{[Red]}$$

R : Constante des gaz parfaits
 F : Constante de Faraday
 T : temps
 n : nombre d'électrons échangés

Équation 1. Equation de Nernst.

Dans le cas du ferrocène (Fc), un seul électron est échangé lors de l'oxydation en ferrocénium (Fc^+) et l'équation s'écrit alors :

$$E = E^0 + \frac{RT}{F} \ln \frac{[Fc^+]}{[Fc]}$$

Équation 2. Equation de Nernst avec échange d'un électron.

Lorsqu'on applique un potentiel croissant à une solution de ferrocène, on observe l'oxydation à proximité de l'électrode et l'intensité du courant augmente jusqu'à un maximum ($i_{p,a}$) pour lequel les concentrations [Fc] et $[Fc^+]$ sont identiques (**Figure 72**). Par la suite, l'intensité

diminue car l'approche du ferrocène à proximité de l'électrode devient plus difficile au fur et à mesure que $[Fc^+]$ augmente. On inverse alors le potentiel et on observe une nouvelle variation d'intensité, passant par un minimum ($i_{p,c}$) pour lequel les concentrations $[Fc]$ et $[Fc^+]$ sont de nouveaux identiques.

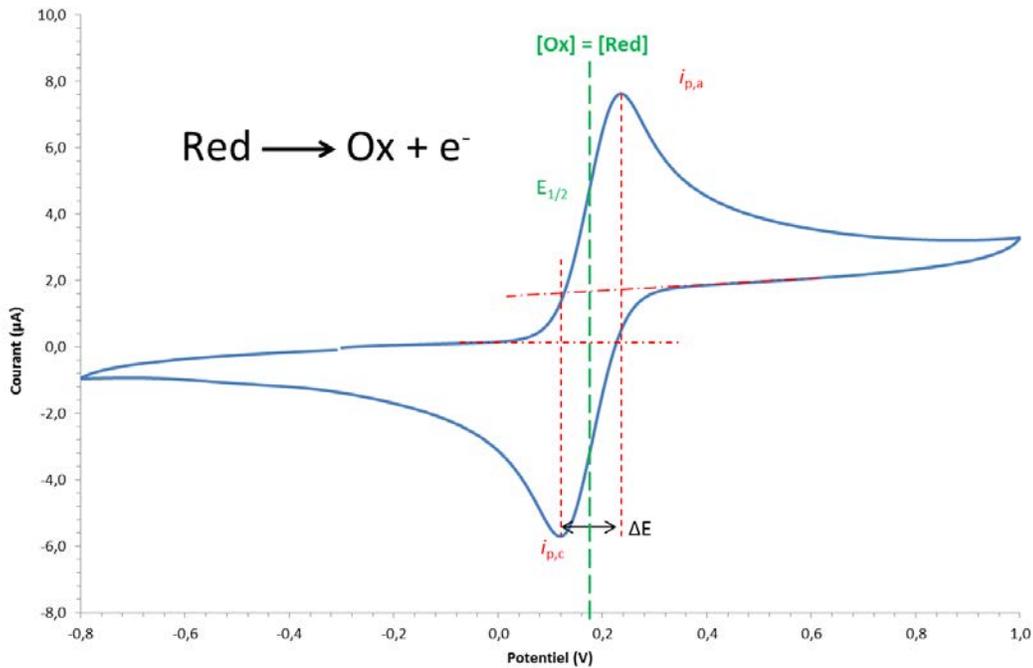


Figure 72. Voltammogramme obtenu par voltamétrie cyclique d'un composé dont l'oxydation et la réduction sont réversibles.

$i_{p,a}$: intensité maximale du courant anodique ou courant de pic anodique ; $i_{p,c}$: intensité maximale du courant cathodique ou courant de pic cathodique ; $E_{p,a}$: potentiel correspondant au maximum du courant anodique ou potentiel de pic anodique ; $E_{p,c}$: potentiel correspondant au maximum du courant cathodique ou potentiel de pic cathodique ; ΔE : $E_{p,a} - E_{p,c}$

D'après l'équation de Nernst, lorsque $[Fc] = [Fc^+]$, $E = E^0$. Le fait que les maxima ne soient pas superposés est la conséquence de la diffusion des espèces en solution, conduisant à de faibles variations de leurs concentrations. Pour déterminer le potentiel standard E^0 , on fait la moyenne des valeurs de potentiels de ces maxima avec $E^0 \approx E_{1/2} = (E_{p,a} + E_{p,c})/2$.

L'allure même du voltammogramme donne des indications sur la réversibilité du transfert électronique. En effet, si le transfert est réversible, on observera sur celui-ci une symétrie entre la vague de réduction et celle d'oxydation (Figure 73, a). Un aplatissement des pics sera caractéristique d'un transfert quasi-réversible (Figure 73, b) tandis que la disparition de l'un des maxima indiquera un transfert non réversible (Figure 73, c). Notons que la vitesse de balayage offre un moyen direct de contrôle du régime cinétique des réactions (régime réversible, quasi-réversible, irréversible).

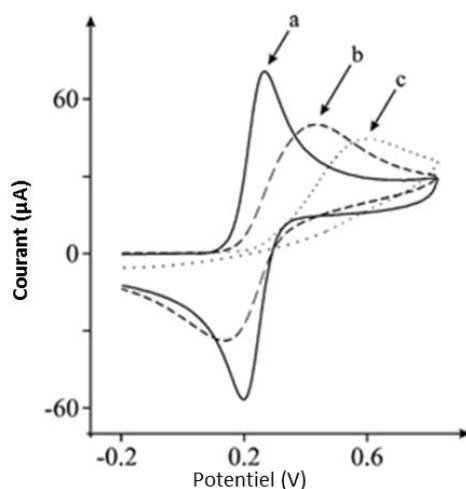


Figure 73. Voltammogrammes d'espèces réversible (gauche) et irréversible (droite).²⁰⁹

De façon à pouvoir comparer les potentiels rédox entre eux, on les exprime par rapport à une référence, qui peut être externe (ESH : électrode standard à hydrogène, ECS : électrode au calomel saturée) ou interne (ferrocène ou décaméthylferrocène, par exemple), et il est commun de passer d'une référence à une autre en appliquant un terme correctif (**Figure 74**).

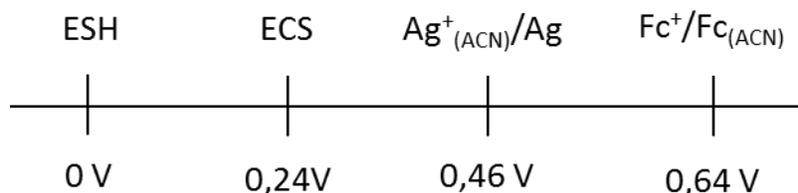


Figure 74. Exemples de références (ACN = acétonitrile).

2. Etude électrochimique des ferrocènes monosubstitués

D'un point de vue expérimental, des études de voltamétrie peuvent être réalisées à l'aide d'un appareillage comprenant une cuve équipée de trois électrodes (de travail, de référence et contre électrode) servant à faire les mesures, et remplie d'un solvant additionné d'un électrolyte support assurant le passage du courant entre les électrodes (**Figure 75**). Ce dernier, souvent un ammonium soluble en solvant organique, doit être électriquement et chimiquement

inerte dans les conditions de la mesure. La cuve est finalement équipée d'une arrivée de gaz inerte qui, en plus de permettre la désoxygénation du solvant pour éviter la formation de l'anion $O_2^{\circ-}$, a également un rôle d'agitation du milieu entre les mesures.

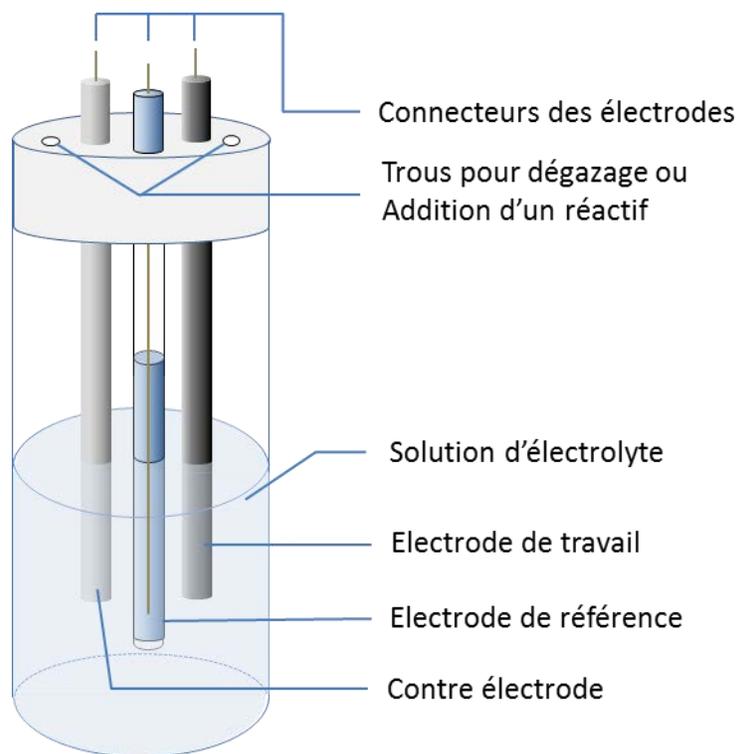


Figure 75. Illustration du matériel d'analyse électrochimique.

Le système est complété par un potentiostat qui va contrôler les trois électrodes évoquées précédemment. Il se charge d'appliquer une différence de potentiel (en volt) entre l'électrode de travail et l'électrode de référence tout en mesurant le courant (en ampère) qui traverse le circuit formé entre l'électrode de travail et la contre électrode. La variation de cette différence de potentiel va entraîner des variations d'intensité (pics d'oxydation ou de réduction des espèces présentes) enregistrées par le potentiostat pour donner les voltammogrammes présentés ci-dessus.

Une fois le montage réalisé, une première mesure est réalisée sans le substrat pour s'assurer qu'aucune vague d'oxydation ou de réduction issue de contaminants n'est observable. Le substrat est ensuite ajouté et l'intensité du courant traversant la solution est mesurée alors qu'une variation de potentiel, à une vitesse choisie par le manipulateur, est imposée par le potentiostat.

L'ajout d'un substituant sur le ferrocène modifie le potentiel rédox de ce dernier et, bien que les ferrocènes monosubstitués aient été largement décrits dans la bibliographie, les études électrochimiques ont été réalisées dans des conditions souvent différentes d'une publication à l'autre. Il existe toutefois quelques tables rassemblant des potentiels rédox enregistrés dans les mêmes conditions, permettant de mieux comprendre les effets de substituants sur le ferrocène.^{210,211} Le fait d'avoir deux tables avec des composés identiques permet réaliser l'importance des conditions d'analyse pour réaliser des comparaisons. Par exemple Herberhold utilise un milieu organique et le ferrocène comme référence (**Figure 76**) alors que Forrow utilise un milieu aqueux et exprime les potentiels rédox par rapport à l'électrode au calomel saturé (**Figure 77**).

La nature du groupement fonctionnel et sa capacité à être conjugué avec le cycle Cp ont une grande influence sur la valeur du potentiel. Par exemple, du ferrocène au ferrocène-carboxaldéhyde, la différence est particulièrement marquée, avec une variation de 0,28 V, alors que les valeurs sont proches pour le ferrocèncarboxaldéhyde et l'acide carboxylique (**Figure 76**). De même, le ferrocénol a un potentiel de -0,20 V alors qu'une fois un CH₂ mis entre le ferrocène et la fonction alcool le potentiel augmente d'environ 0,40 V. Une tendance similaire est notée pour l'aminoferrocène et le diméthylaminométhylferrocène (**Figure 77**).

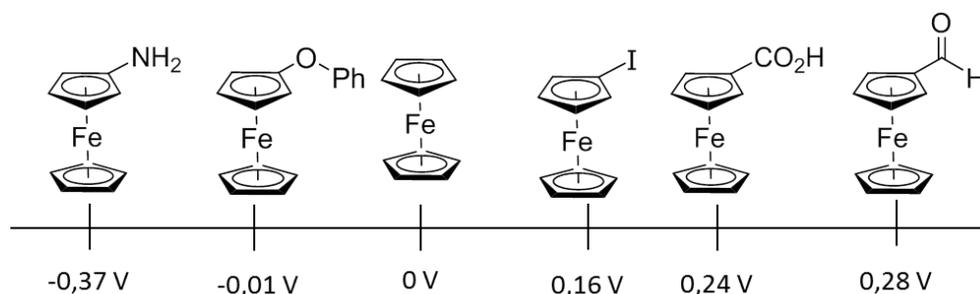


Figure 76. Potentiels rédox de ferrocènes monosubstitués selon Herberhold.²¹⁰ Conditions : NaClO₄ 0,1M dans CH₃CN. E vs. Fc

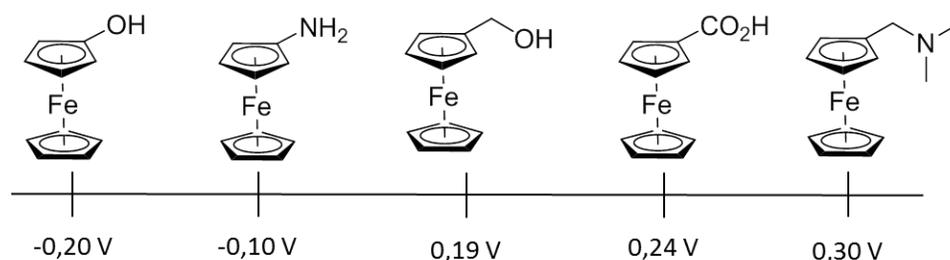


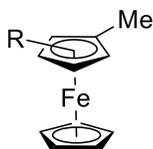
Figure 77. Potentiels rédox de ferrocènes monosubstitués selon Forrow.²¹¹ Conditions : D-glucose 0,1M dans H₂O. E vs. ESC.

Ces informations permettent un début de compréhension générale sur la relation entre le substituant employé et le potentiel rédox du ferrocène monosubstitué correspondant. La conjugaison des groupements semble avoir un rôle important à jouer ; ainsi, quand un substituant est espacé du Cp par une chaîne alkyle, son effet sur le potentiel est moindre. Cependant, les conditions variant d'une publication à l'autre, il n'est pas aisé de se baser sur la bibliographie actuelle pour rationaliser les données générées par les études électrochimiques de ferrocènes monosubstitués.

3. Etude électrochimique des ferrocènes polysubstitués

Alors que les propriétés électrochimiques des ferrocènes monosubstitués sont largement décrites dans la bibliographie, les ferrocènes polysubstitués n'ont pas connu pas le même succès.

Nesmeyanov est à notre connaissance le premier à avoir abordé le sujet en mesurant les potentiels rédox de différents ferrocènes 1,1'-, 1,2- et 1,3-disubstitués (**Tableau 5**).²¹² Il a ainsi remarqué que, pour certains substituants, les ferrocènes 1,2- et 1,3-disubstitués peuvent avoir des valeurs de potentiels rédox assez différentes, alors que des valeurs plus proches sont notées entre les composés 1,1'- et 1,3-disubstitués. Par exemple, dans le cas des 2-, 3- et 1'-méthylferrocèncarboxamides, des différences plus importantes sont notées entre les dérivés 1,2- et 1,3-disubstitués qu'entre les dérivés 1,3- et 1,1'-disubstitués. Nesmeyanov propose que la gêne stérique entre deux substituants adjacents soit à l'origine des résultats observés. En éloignant les substituants, moins il y a cette gêne stérique et plus les effets des substituants respectifs peuvent s'exprimer.



Position	2	3	1'	2	3
R	CONH ₂	CONH ₂	CONH ₂	Et	Et
E _{1/2} (V)	-0,40	-0,43	-0,42	-0,14	-0,15

Tableau 5. Potentiels rédox de ferrocènes disubstitués selon Nesmeyanov. Conditions : méthode d'oxydation potentiométrique par titration avec K₂Cr₂O₇ dans un mélange CH₃CO₂H-HClO₄. E vs. ECS.

Dans le cas de chaînes alkyles courtes, Nesmeyanov a décrit deux exemples qui montrent que la position des substituants a moins d'importance (**Figure 78**).

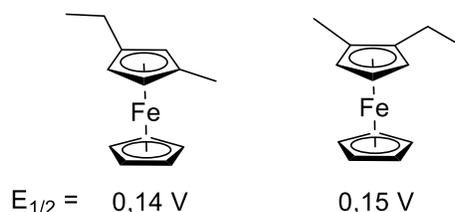


Figure 78. Potentiels rédox de ferrocènes disubstitués par des chaînes alkyles. Conditions : méthode d'oxydation potentiométrique par titration avec $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ dans un mélange $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H-HClO}_4$. E vs. ECS.

De la même manière, lors de l'étude d'un mélange de bis(hydroxyméthyl)ferrocènes isomères, Forrow n'a pas observé de différence entre les dérivés 1,2- et 1,1'-disubstitués (**Figure 79**).²¹¹ Le groupement alcool étant en bout de chaîne (et espacé du ferrocène par un carbone sp^3), son comportement vis-à-vis d'un substituant voisin semble peu différent de celui d'un alkyle.

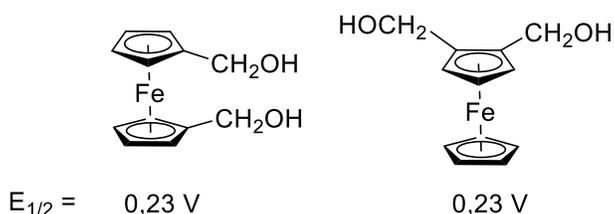
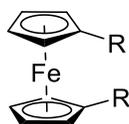


Figure 79. Potentiels rédox de ferrocènes disubstitués selon Forrow. Conditions : D-glucose 0,1M dans H_2O . E vs. ESC.

Xiaozeng s'est focalisé sur des ferrocènes 1,1'-disubstitués par des groupements identiques, à savoir alcool, cétone, ester, acide carboxylique et aldéhyde (**Tableau 6**).²¹³ Il résulte de cette étude que plus un groupement est électroattracteur, plus le potentiel rédox du ferrocène est élevé. On peut noter que la fonction aldéhyde se distingue des autres groupements attracteurs (cétone, ester et acide carboxylique) par un potentiel plus grand ; celui-ci pourrait s'expliquer par une plus grande facilité de l'aldéhyde (moins stériquement encombré) à être dans le plan du Cp et donc à appauvrir en électrons le ferrocène.



R	H	CH ₂ OH	COCH ₃	CO ₂ CH ₃	CO ₂ H	CHO
E _{1/2} (V)	0,41	0,42	0,83	0,85	0,83	0,95

Tableau 6. Potentiels rédox de ferrocènes disubstitués selon Xiaozeng. Conditions : (Et)₄NClO₄ 0,1 M. E vs. ECS.

Jahn a réalisé une comparaison entre des ferrocènes monosubstitués et 1,1'-disubstitués (**Tableau 7**).²¹⁴ Tout d'abord, il a confirmé que l'effet électroattracteur du substituant introduit contribue à augmenter le potentiel rédox. Ainsi, la présence de fonctions cétone et ester augmente nettement le potentiel (+0,21 V ou +0,22 V, respectivement) ; l'introduction d'halogènes est proche de celle d'un phénylthio (entre +0,13 et +0,16 V) alors qu'un groupement phosphino a moins d'impact (+0,08 V). De manière générale, à l'exception du phénylthio et de l'iodo, nous constatons une bonne additivité de l'effet des substituants.

Substituants	Monosubstitués		1,1'-disubstitués	
	E _{exp} (V)	Effet du 1 ^{er} substituant (V)	E _{exp} (V)	Effet du 2 nd substituant (V)
COPh	0,69	0,21	0,92	0,22
CO ₂ <i>i</i> Pr	0,70	0,22	0,91	0,22
PPh ₂	0,56	0,08	0,65	0,09
SPh	0,61	0,13	0,68	0,10
Cl	0,62	0,14	0,77	0,15
Br	0,63	0,15	0,80	0,16
I	0,64	0,16	0,74	0,13

Tableau 7. Potentiels rédox de ferrocènes selon Jahn. Conditions : 0,1 M NBu₄PF₆ dans CH₃CN. E (Fc) = 0,48 V. E vs. Ag/AgCl

Hierso a comparé le potentiel rédox de ferrocènes 1,1'- 1,1',3- et 1,1',3,3'-polysubstitués de manière à réaliser une purification sélective sur laquelle nous reviendrons.²¹⁵ Comme évoqué précédemment, l'addition successive de groupements électroattracteurs (en l'occurrence, le brome) conduit à une augmentation du potentiel rédox de la molécule (**Figure 80**). L'ajout d'un premier brome augmente le potentiel de 0,17 V tandis que l'ajout du second brome le rehausse de 0,16 V. On note donc ici aussi un effet d'additivité des substituants.

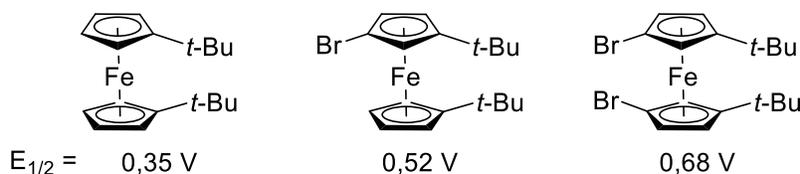


Figure 80. Potentiels rédox de ferrocènes polysubstitués selon Hierso. Conditions : TEABF₄ dans CH₃CN. E vs. ECS.

Heinze décrit un autre exemple permettant d'évaluer l'effet d'additivité sur le potentiel (**Figure 81**).²¹⁶ L'introduction successive d'esters méthyliques sur le ferrocène a permis de montrer une tendance non linéaire de l'effet des substituants. Plus le nombre de groupements ajoutés est important, moins la variation de potentiels est grande : 0,26 V lors du passage au ferrocène monosubstitué contre 0,20 V pour le passage au ferrocène tétrasubstitué.

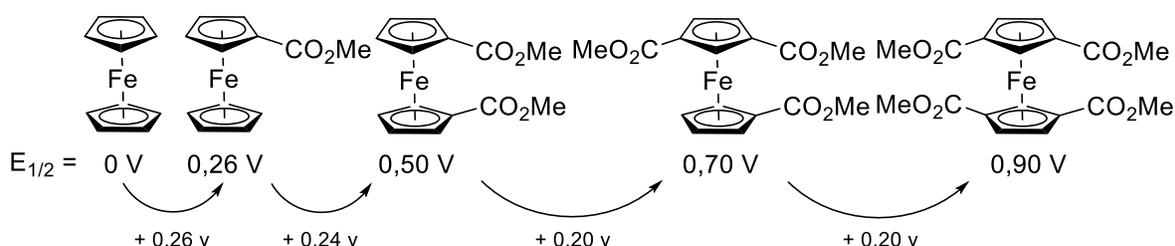


Figure 81. Potentiels rédox de ferrocènes polysubstitués selon Heinze. Conditions : [NBu₄][B(C₆F₅)₄] dans CH₂Cl₂. E vs. FcH/FcH⁺.

Des travaux ont également été réalisés sur des ferrocènes polyhalogénés. On peut citer les études de Long sur des 1,1'-difluoro- et 1,1'-dichloroferrocènes,¹⁹² de Metzler-Nolte sur des 1-fluoro-1'-halogénoferrrocènes,¹⁹¹ de Lay sur le pentachloroferrocène,²¹⁷ et de Sünkel sur le pentafluoroferrrocène (**Figure 82**).¹⁹⁰ Ces études réalisées, dans des conditions proches établissent un lien direct entre la présence d'halogènes et le potentiel du ferrocène. Cependant, alors que l'électronégativité augmente dans le sens I < Br < Cl < F, les potentiels observés ont une évolution différente, à savoir F < I < Cl < Br. Long a tenté de rationaliser cette évolution pour les mono- et dihalogénoferrrocènes par des calculs DFT (Density Fonctional Theory = Théorie de la fonctionnelle de la densité), et a observé que plus l'orbitale Haute Occupée (HO) du système ferrocénique est basse, plus l'oxydation est difficile et donc le potentiel rédox est élevé. Pour les ferrocènes dihalogénés, il y a un phénomène d'additivité après addition du premier substituant puis du second avec quelques variations. Dans les cas du brome et du chlore, le phénomène d'addition est respecté, une baisse de 0,02 V est observable pour l'iode et le potentiel pour le fluor est plus important de 0,04 V par rapport à ce qui est attendu. Ces variations restent faibles

et ne modifient pas profondément le comportement des dihalogénoferrocènes. A contrario, les pentafluoro et pentachloroferrocènes ne respectent pas cette règle d'additivité et voient leur potentiel moins élevé qu'attendu par cette technique de prévision.

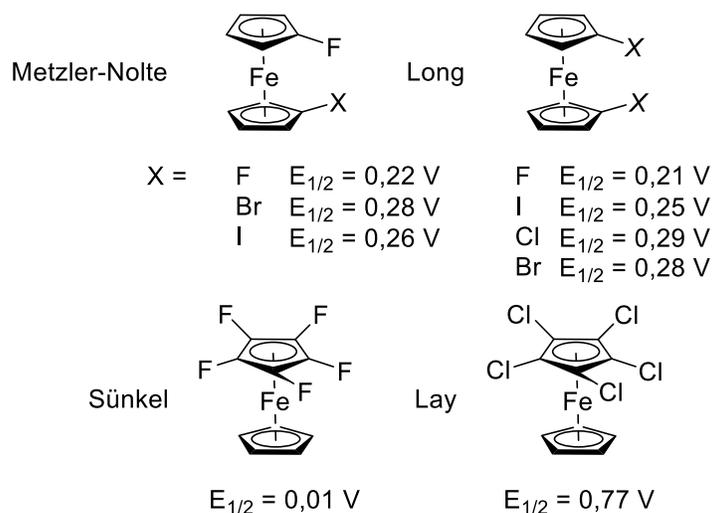


Figure 82. Ferrocènes polyhalogénés étudiés par Long et Metzler-Nolte (en haut) et par Lay et Sünkel (en bas). Conditions : NBu_4PF_6 0,1M in CH_3CN . E vs. Fc.

Il est finalement possible de citer les travaux de Sauvage qui, à l'opposé des précédents, ajoute des groupements qui ont pour effet de diminuer le potentiel.²¹⁸ Plus le ferrocène est substitué par des alkyles plus son potentiel est bas (**Figure 83**). On retrouve ici le phénomène d'additivité avec des alkyles de petite taille. L'impact du groupement méthyle sur le potentiel reste sensiblement le même, et ce peu importe le nombre de groupements ajoutés.

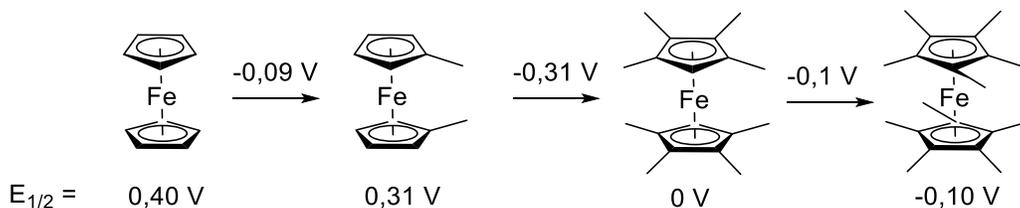


Figure 83. Potentiels rédox de ferrocènes polysubstitués selon Sauvage. Conditions : 0,1 M NBu_4PF_6 dans Me_3CN . E vs. ECS.

B. Etude électrochimique des ferrocènes synthétisés

1. Préambule

Dans un premier temps, nous effectuons une mesure du bruit de fond pour identifier d'éventuelles sources d'erreurs provenant des conditions d'analyse (**Figure 84 A**). Si aucun signal d'oxydation ou de réduction n'est observé, nous pouvons alors ajouter l'échantillon à analyser dans la cuve (ici **4**). Après une homogénéisation par bullage de la solution, nous réalisons une première acquisition pour observer l'ensemble du voltamogramme (**Figure 84 B**).

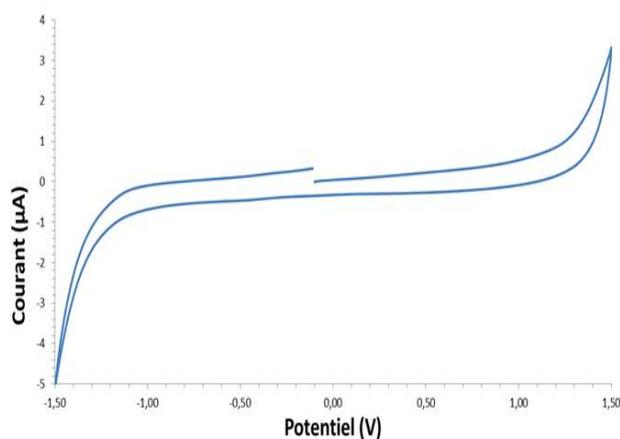
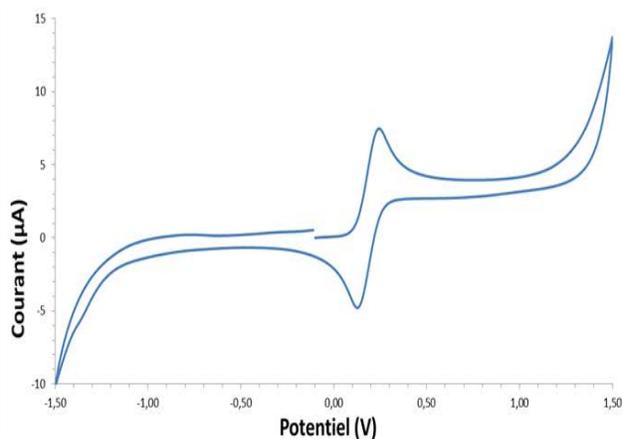


Figure 84. A. Bruit de fond.



B. Première mesure de potentiel.

L'ensemble du voltamogramme n'étant pas nécessaire, l'acquisition est à nouveau réalisée sur une gamme réduite de potentiel (**Figure 85**).

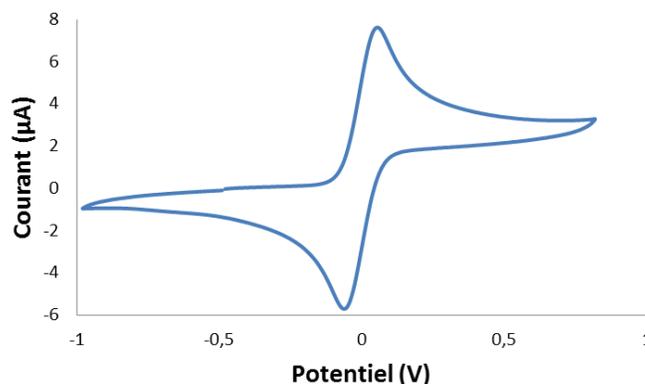


Figure 85. Zone d'intérêt du voltamogramme.

Ensuite, nous réalisons des acquisitions à différentes vitesses de balayage (0,1 V/s, 0,2 V/s, 0,4 V/s et 0,8 V/s) (**Figure 86**). En effet, comme précisé précédemment, faire varier les vitesses de balayage permet de s'assurer de la réversibilité de l'oxydation. Pour cela, on se réfère à l'équation de Randles-Sevcik :

$$i_p = 0,4463nFAC \left(\frac{nFvD}{RT} \right)^{1/2}$$

i_p = courant maximum
 n = nombre d'électrons transférés
 A = aire de l'électrode
 F = Constante de Faraday
 D = coefficient de diffusion
 C = Concentration
 v = vitesse de balayage
 R = constante des gaz parfaits
 T = Température

Équation 3. Equation de Randles-Sevcik.

D'une acquisition à l'autre, seule la vitesse de balayage (v) et l'intensité varient, et l'équation peut alors s'écrire $i_p = c.(vitesse)^{1/2}$ avec c une constante. Si, en rapportant nos valeurs expérimentales de i_p en fonction de $(vitesse)^{1/2}$, on obtient une droite, alors l'équation est vérifiée et le système est considéré comme réversible. Dans notre cas, on obtient en effet une droite avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,99 indiquant la réversibilité du système sur l'ensemble ces vitesses de balayage (**Figure 86**).

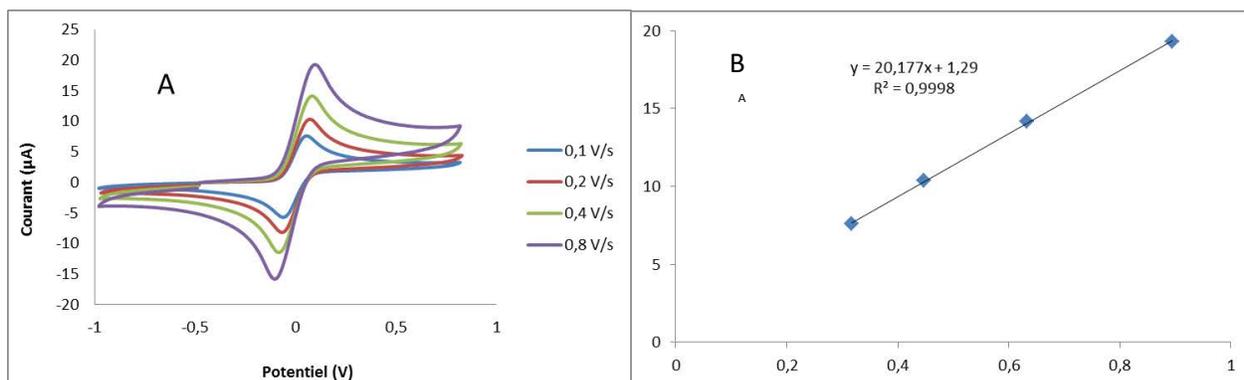


Figure 86. A. Voltammogrammes à différentes vitesses de balayage. B. Vérification de l'équation de Randles-Sevcik.

Une fois les variations de vitesses de balayage faites, on utilise de nouveau une vitesse de balayage de 0,1 V/s. Nous ajoutons alors une référence interne dans la solution, dans notre cas le décaméthylferrocène (DMFc). Cette référence interne a été calibrée au préalable par rapport au ferrocène. Nous pouvons dorénavant déterminer un facteur de correction qui correspond à la différence entre le potentiel du DMFc de l'analyse et sa valeur réelle par rapport au couple Fc/Fc⁺. On calcule ainsi le potentiel du substrat étudié directement par rapport au couple Fc/Fc⁺. Une fois le facteur de correction déterminé, nous l'appliquons au voltammogramme de la **Figure 87 A** et obtenons alors le voltammogramme définitif de notre composé et son potentiel par rapport à Fc/Fc⁺ (**Figure 87 B**).

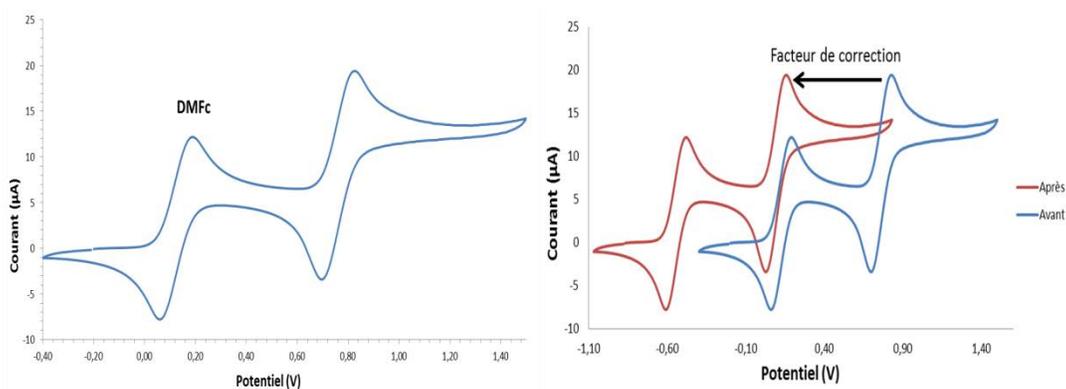
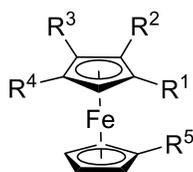


Figure 87. A Voltammogramme du composé 6 et du DMFc.

B. Attribution d'un facteur de correction.

2. Résultats et discussion

Le protocole d'acquisition et de traitement des résultats établi, nous avons déterminé le potentiel rédox de 29 ferrocènes différemment substitués (**Tableau 8**). Pour augmenter la diversité structurale, en plus des composés obtenus lors de cette thèse, nous avons également étudié des ferrocènes préparés au laboratoire lors d'autres projets.



Produit	R ¹ , R ²	E _{1/2} (V)	Produit	R ¹	E _{1/2} (V)
33	F, I	0,28	30	F	0,13
37	F, TMS	0,12	6	CONiPr ₂	0,1
47	F, C(O)-2-OMeC ₆ H ₄	0,32	-	TMS	0,02
43 - Dia 1	F, CH(OH)tBu	0,12	-	CO ₂ Me	0,26
43 - Dia 2	F, CH(OH)tBu	0,11	7	CONEt ₂	0,12
39	F, SPh	0,25	Produit	R ¹ , R ³	E _{1/2} (V)
45	F, CHO	0,43	58	F, I	0,31
38	F, PPh ₂	0,22	14	CONiPr ₂ , I	0,25
34	F, Cl	0,29	-	CO ₂ Me, I	0,41
35	F, Br	0,29	17	CONEt ₂ , I	0,28
36	F, F	0,24	Produit	R ¹ , R ⁵	E _{1/2} (V)
-	F, CONiPr ₂	0,18	-	CO ₂ Me, I	0,4
10	CONiPr ₂ , I	0,19	-	CONiPr ₂ , I	0,24
1	CONiPr ₂ , TMS	0,05	Produit	R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴	E _{1/2} (V)
-	CO ₂ Me, I	0,37	55	TMS, F, H, I	0,3
-	CONEt ₂ , I	0,21	51	TMF, F, I, H	0,27

Tableau 8. Potentiels rédox des différents ferrocènes étudiés.

Ces résultats obtenus, nous avons cherché à les rationaliser en étudiant le comportement des groupements les uns par rapport aux autres, et aussi en fonction de leur position sur le ferrocène. A noter que nous n'avons pas enregistré le potentiel rédox de l'iodoferrocène et que

nous avons utilisé la valeur déterminée par Long ($E_{1/2} = 0,16$ V) dans des conditions expérimentales similaires.²¹⁹

L'introduction d'un groupement diisopropylcarboxamide sur le ferrocène augmente son potentiel rédox de 0,10 V (ce qui peut s'expliquer par l'effet électroattracteur de celui-ci). Cependant, si l'on part d'un ferrocène monosubstitué (fluoroferrrocène, iodoferrocène et triméthylsilylferrocène), l'introduction de cette même fonction carboxamide en position 2 ne conduit pas à une telle augmentation du potentiel (**Figure 88**). En effet, le nouveau potentiel enregistré n'est que de 0,05 V dans le cas du fluoro et de 0,03 V dans le cas de l'iodo et du silane.

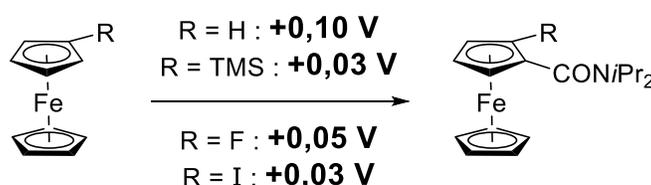


Figure 88. Effet du groupe diisopropylcarboxamide sur le potentiel rédox du ferrocène et de ferrocènes monosubstitués.

L'introduction d'un fluor sur le ferrocène augmente son potentiel rédox de 0,13 V, ce qui est un peu plus que dans le cas du groupement diisopropylcarboxamide compte tenu de l'électronégativité forte d'un halogène. Nous retrouvons cette même particularité des ferrocènes 1,2-disubstitués en introduisant un fluor sur différents ferrocènes monosubstitués (**Figure 89, partie droite**). Cependant, cette fois-ci, la différence observée entre les passages du ferrocène au fluoroferrrocène et des ferrocènes monosubstitués aux fluoroferrrocènes 2-substitués est moins notable que pour le carboxamide. En effet, alors que l'apport d'un fluor augmente le potentiel du ferrocène de 0,13 V, l'augmentation est en moyenne d'environ 0,10 V à partir des quatre ferrocènes étudiés (triméthylsilylferrocène, *N,N*-diisopropylferrocèncarboxamide, iodoferrocène et fluoroferrrocène). Cette non-additivité des effets de substituant, quand ils sont placés à proximité, est plus ou moins importante selon les substituants impliqués. Le fluor étant nettement plus petit que le carboxamide, on peut facilement imaginer qu'il interagira moins que le carboxamide avec un substituant voisin. Ceci est cohérent avec les résultats obtenus puisqu'on remarque que c'est dans le cas du 1-fluoro-2-triméthylsilylferrocène et du 2-fluoro-*N,N*-diisopropylferrocèncarboxamide, pour lesquels on s'attend à avoir le plus d'interactions, que les potentiels obtenus sont les plus éloignés de ceux que l'on pourrait prédire en ajoutant simplement 0,13 V aux potentiels des ferrocènes monosubstitués correspondants.

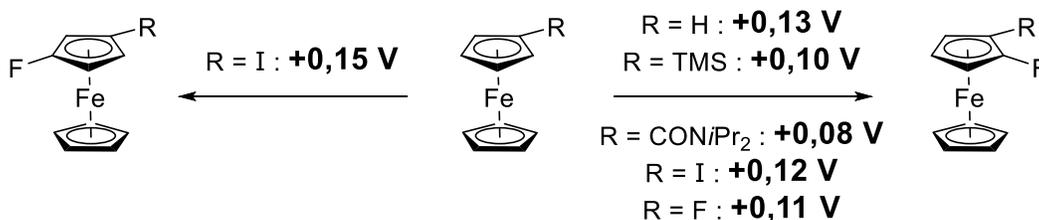


Figure 89. Effet du groupe fluoro sur le potentiel rédox du ferrocène et de ferrocènes monosubstitués.

Cette diminution du potentiel, quand deux groupements sont côte à côte, semble se confirmer avec les ferrocènes silylés décrits **Figure 90**. Si l'introduction d'un groupe triméthylsilyl sur le ferrocène augmente son potentiel rédox de +0,02 V, on note en revanche une diminution de celui-ci lorsque le groupe silylé est introduit en position 2 du fluoroferrocène. Une tendance similaire est notée lorsque que le triméthylsilyle est introduit sur un fluoriodoferrocène, sans distinction de la position de l'iode. Cet exemple montre une fois encore la non-additivité des effets des différents groupements sur le potentiel rédox d'une molécule dans le cas des ferrocènes 1,2-disubstitués.

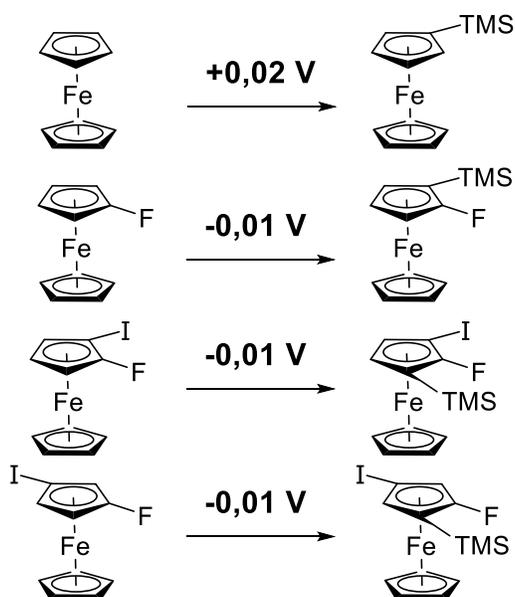


Figure 90. Effet du groupe triméthylsilyle sur le potentiel rédox du ferrocène et de ferrocènes monosubstitués.

Nous avons ensuite regardé si cet impact est exclusif à la position 2 ou s'il est plus étendu, et tout d'abord dans le cas où un carboxamide est introduit. L'introduction de la fonction

diisopropylcarboxamide sur le ferrocène non substitué augmente le potentiel de 0,10 V, comme nous l'avons déjà dit, alors que le potentiel additionnel n'est que de 0,05 V à partir du fluoro et de 0,03 V à partir de l'iodo et du silane. La situation est différente si cette fonction carboxamide est introduite en position 3 ou 1' d'un ferrocène monosubstitué; en effet, à partir de l'iodoferrocène, l'introduction de cette fonction en 3 ou 1' provoque une augmentation du potentiel de 0,09 V et 0,08 V, respectivement, ce qui est plus proche des 0,10 V observés en introduisant cette fonction sur le ferrocène non substitué (**Figure 91**).

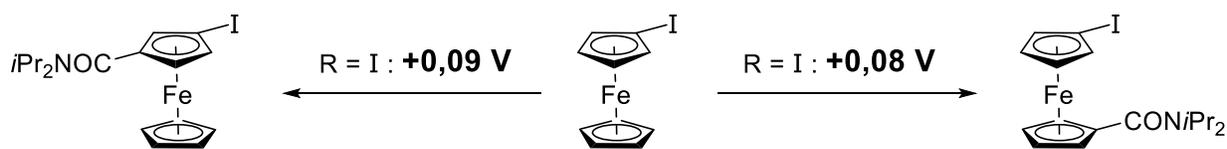


Figure 91. Effet du groupe diisopropylcarboxamide en position 3 et 1' sur le potentiel rédox de l'iodoferrocène.

De façon similaire, si le fluor est introduit en position 3 de l'iodoferrocène, on retrouve une augmentation de 0,15 V relativement proche de ce qui est observé à partir du fluoroferrocène (0,13 V), confirmant l'impact de la position de substitution sur le ferrocène (**Figure 89**).

Nous pouvons aussi comparer l'influence de l'iode sur le potentiel rédox d'un ferrocène monosubstitué lorsqu'il est placé sur les positions 2 ou 3 (**Figure 92**). Quand on introduit un groupement iodo en position 2, l'impact sur le potentiel du ferrocène (en moyenne 0,12 V) dépend du substituant déjà présent, et semble relativement lié à l'encombrement stérique qui pourrait empêcher le substituant d'exercer pleinement son effet électroattracteur. Ce qui est frappant c'est que, quel que soit le groupement monosubstitué de départ, l'influence de l'iode en position 3 apparait très proche pour les quatre groupements testés. Ainsi, la modification du potentiel rédox par le substituant introduit dépend de la position qu'il va occuper par rapport au(x) substituant(s) déjà présent(s) sur le ferrocène.

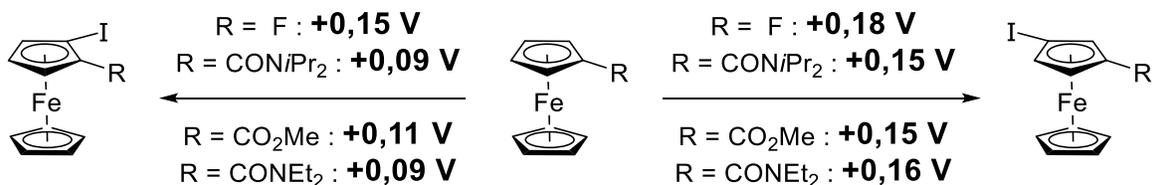


Figure 92. Effet d'un groupe iodo en position 2 et 3 sur le potentiel rédox de ferrocènes monosubstitués.

On notera que les deux diastéréoisomères du 2-fluoro- α -(*tert*-butyl)ferrocène-méthanol **43** ont sensiblement le même potentiel rédox, des résultats comparables à ceux obtenus pour les deux énantiomères de l'amine de Ugi comme décrit par Forrow.²¹¹

Les fluoroferrocènes 1,2-disubstitués représentent une nouvelle famille de composés dont nous voulions extraire autant d'informations que possible. Outre l'effet de position, les groupements modifient le potentiel du ferrocène en fonction de leur capacité à se conjuguer avec le Cp et de leur propriété électroattractrice (**Figure 93**). Les alcools ferrocéniques, ainsi que le silane, ont les plus faibles potentiels comme ils ne sont pas électroattracteurs et ne conjuguent pas avec le Cp. Les groupements PPh₂, SPh, I, Cl et Br suivent l'ordre observé par Jahn.²¹⁴ Ces fonctions ont des propriétés électroattractrices du même ordre de grandeur, ce qui explique que leurs potentiels soient proches. Avec les potentiels les plus élevés, on retrouve les fonctions carbonylées (cétone et aldéhyde) qui possèdent la capacité d'être électroattractrices et conjuguées, et donc de stabiliser le ferrocène. Ces résultats corroborent les données de Herberhold avec le ferrocèncarboxaldéhyde qui a un potentiel (0,28 V) nettement supérieur à celui de l'iodoferrocène (0,16 V).²¹⁰ Cette étude permet ainsi de mieux rationaliser les effets de substituant en fonction des deux caractéristiques que nous venons de voir.

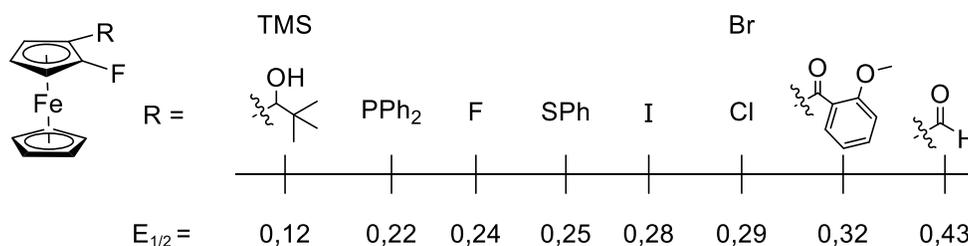


Figure 93. Classement des fluoroferrocènes 1,2-disubstitués par ordre croissant de potentiels rédox.

Alors que Nesmeyanov considérait au départ l'effet des substituants sur le potentiel comme étant additif,²¹² nous avons démontré à travers cette étude que ce n'est pas toujours le cas. Il faut prendre en compte un facteur de correction, qu'il reste à déterminer, qui tient compte de la position des substituants sur le ferrocène. Après avoir observé un potentiel inférieur à ses attentes dans le cas des ferrocèncarboxamides 1,2-disubstitués, Nesmeyanov a émis l'hypothèse que cette diminution provient de l'encombrement stérique important du groupement adjacent. Ainsi, l'orientation de la liaison C=O ne serait plus dans le plan du Cp, diminuant l'effet accepteur d'électrons de l'amide. En nous appuyant sur les clichés obtenus par RX, nous observons en effet que pour notre 2-iodoferrocèncarboxamide **10** la liaison C=O est orientée vers le fer à cause de l'encombrement stérique de l'iode (**Figure 94**). En revanche, dans

le cas du 3-iodoferrocèncarboxamide **14**, il n'y a plus de gêne stérique et le carboxamide voit sa liaison C=O plus proche du plan du Cp. Ces constatations vont dans le sens de l'hypothèse de Nesmeyanov concernant les groupements carboxamides. Cependant, bien que cet effet stérique ait une importance, il n'explique pas les résultats en série fluoroferrocène ; d'autres effets devront donc être avancés.

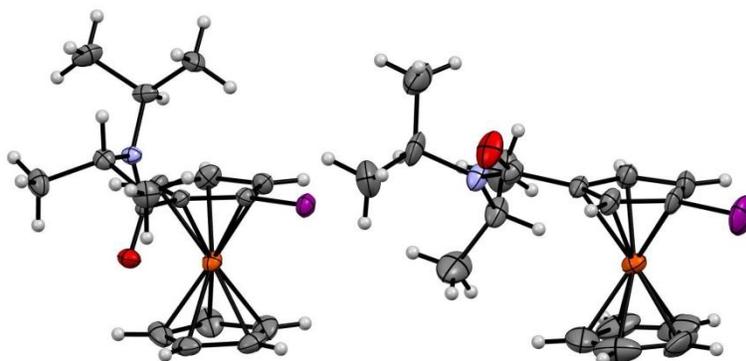


Figure 94. Clichés RX de **10** ($E_{1/2} = 0,19$ V) et **14** ($E_{1/2} = 0,25$ V).

Certaines synthèses présentées dans les chapitres précédents ont conduit à la formation de mélanges de produits difficilement séparables par chromatographie. Comme évoqué brièvement dans le chapitre précédent, nous avons alors parfois eu recours à des lavages oxydants pour obtenir un produit pur. Si l'emploi de cette technique est resté, pour nous, très empirique jusque-là, nous allons étudier par la suite comment l'améliorer à l'aide des potentiels rédox mesurés.

C. Séparation électrochimique des constituants d'un mélange

1. Etat de l'art

La technique de purification se basant sur les différences de propriétés rédox du ferrocène est la purification oxydante. Cette méthode consiste à oxyder sélectivement un ou plusieurs dérivé(s) ferrocénique(s) d'un mélange pour les séparer d'un ferrocène neutre.

Cette purification peut être réalisée en employant un oxydant chimique soluble dans l'eau qui, par lavages, va oxyder un ferrocène dissout dans un solvant organique. Le ferricénium formé se dissout alors en phase aqueuse tandis que le ferrocène non oxydé reste en phase organique

(Figure 95). Cependant, cette technique montre rapidement ses limites puisque, pour chaque produit, une étude comprenant différents oxydants, à des concentrations et des volumes différents devraient être réalisées. Une autre façon d'aborder la purification oxydante consiste à imposer un potentiel à une électrode, permettant ainsi de s'affranchir de l'oxydant chimique et des multiples paramètres à étudier. La purification peut alors s'avérer plus simple à mettre en œuvre, puisqu'il n'y a 'plus' qu'à trouver le potentiel à imposer, ce qui peut être fait en enregistrant les potentiels rédox des différents constituants du mélange (purs ou mélangés). Si l'écart entre le potentiel rédox du produit recherché et celui des autres composés présents est suffisant, alors la purification oxydante est possible. Dans le cas contraire, l'oxydation a peu de chance d'être sélective et c'est là la principale limite de cette technique.

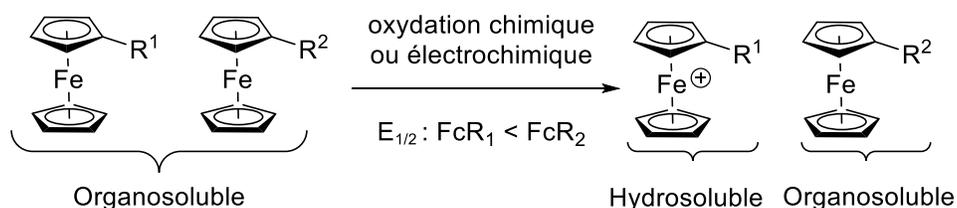


Figure 95. Principe de séparation par oxydation sélective.

Dans le cas où le ferrocène qui nous intéresse se trouve avoir un potentiel rédox plus bas que les autres ferrocènes substitués d'un mélange, l'oxydation ne semble pas pouvoir apporter de solution. McMillin a réussi à pallier ce problème en réalisant des purifications oxydante et réductrice (Figure 96).²²⁰ A partir d'un mélange de trois produits, il effectue une première oxydation de FcCp^* et FcCp^*_2 à l'aide de 1,4-benzoquinone, permettant d'isoler le ferrocène neutre. Les deux ferricéniums sont alors réduits à l'aide d'ascorbate de sodium. Une seconde oxydation de FcCp^*_2 permet cette fois d'isoler FcCpCp^* neutre tandis qu'une seconde réduction permet finalement d'obtenir FcCp^*_2 .

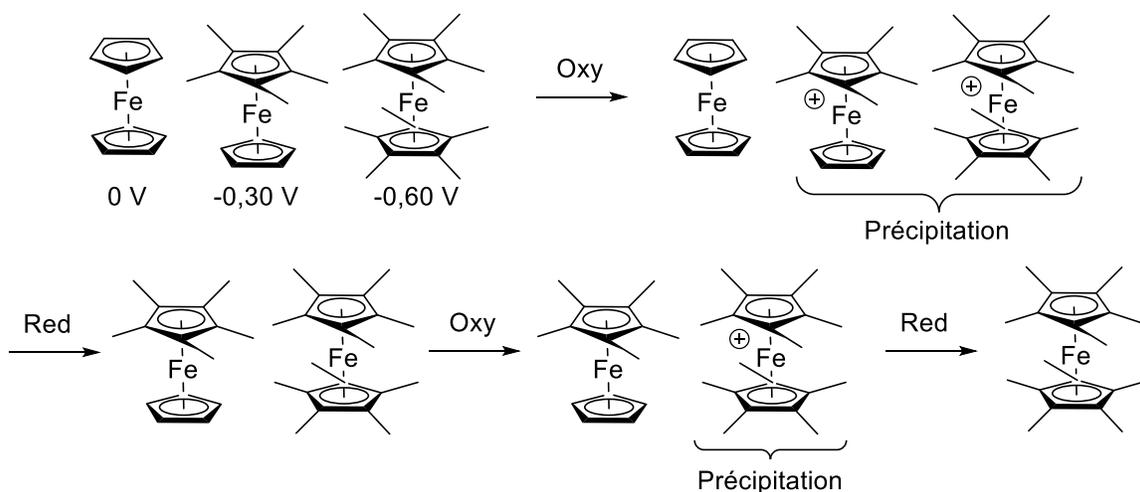


Figure 96. Purification de McMillin.

C'est par purification oxydante que Kubiak a séparé l'iodoferrocène du ferrocène à partir duquel on le prépare (**Schéma 80**).²²¹ En réalisant des lavages successifs à l'aide d'une solution saturée de chlorure ferrique (FeCl_3), il réussit en effet à extraire le ferrocène par oxydation en ferricénium soluble dans l'eau. Ceci est possible car ces deux composés ont un écart de potentiel rédox de 0,17 V, permettant ainsi une oxydation sélective.

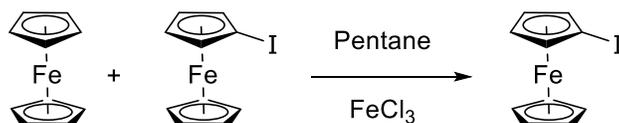
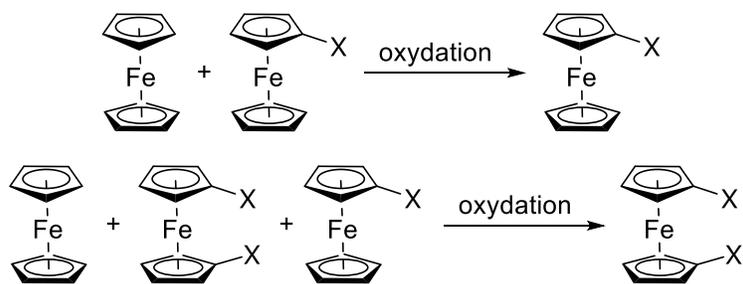


Schéma 80. Purification de l'iodoferrocène par lavage oxydant.

Long a isolé un halogénoferrocène à partir d'un mélange composé de ferrocène et d'halogénoferrocène monosubstitué.^{192,219} Il est allé plus loin en montrant que la concentration en FeCl_3 à employer dépend du produit à purifier et donc de son potentiel rédox. Plus ce dernier est élevé, et plus la concentration en agent oxydant doit également l'être. Il montre que l'utilisation d'une concentration en FeCl_3 de 2,0 M rend la purification du 1,1'-dibromoferrocène beaucoup plus rapide que pour une concentration de 0,5 M (**Tableau 9**). Les volumes de solution oxydante sont également importants puisqu'en les augmentant, le nombre de lavage peut être diminué. Nous avons pu noter une tendance similaire lors de nos propres essais de purification oxydante.



X = I, Br, Cl, F

Produits	$E_{1/2}$ (V)	V (mL)	[FeCl ₃] (M)
FcI	0,16	1 x 200	0,2
FcI ₂	0,29	60 x 20 10 x 200	0,5
FcBr	0,17	2 x 200	0,2
FcBr ₂	0,32	4 x 200 + 2 x 200 2 x 200	0,5 + 2 saturé
FcF	0,1	3 x 50	0,1
FcF ₂	0,24	3 x 50	0,5
FcCl	0,16	2 x 200	0,2
FcCl ₂	0,32	2 x 200	3

Tableau 9. Conditions de purification par lavage oxydant.

Une étude menée par Hierso se base sur cette capacité d'oxydation du ferrocène. Cependant, plutôt que de mettre en œuvre des lavages oxydants, il opte pour une purification par voie électrochimique après avoir rencontré des difficultés techniques lors des lavages (formation de précipités, formation d'émulsions) (**Schéma 81**).²¹⁵ Ainsi, lors de la synthèse du 1,1'-dibromo-3,3'-di-(*tert*-butyl)ferrocène, le brut réactionnel contient, en plus du produit attendu, le dialkylferrocène de départ ainsi qu'un intermédiaire monobromé. Une analyse électrochimique de ce mélange révèle des potentiels bien distincts pour chaque ferrocène. Afin d'oxyder sélectivement les produits non désirés, il faut imposer un potentiel plus élevé que le potentiel rédox des ferrocènes à éliminer ; le potentiel doit être précisément ajusté car une faible différence peut conduire à une oxydation partielle. Dans le cas présent, un potentiel de 0,60 V conduit à l'oxydation complète du ferrocène disubstitué mais à celle partielle du trisubstitué. Un potentiel légèrement plus important de 0,63 V permet d'isoler avec une pureté supérieure à 99% le produit désiré.

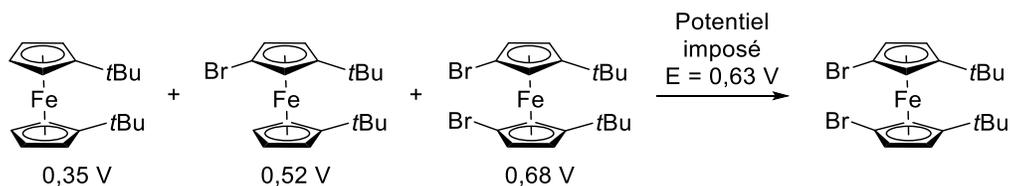


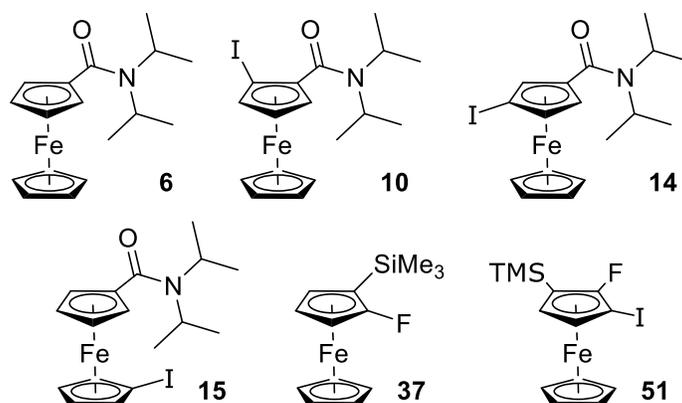
Schéma 81. Purification par voie électrochimique.

Cette voie de purification sans utiliser la moindre technique chromatographique est une avancée notable mais qui reste encore sous-exploitée. Nous avons alors voulu appliquer, de façon rationnelle, cette méthode de purification aux composés préparés précédemment. Nous avons pour cela réalisé une étude basée sur le couplage entre la voltamétrie cyclique et la spectrométrie UV-visible.

2. Etude préliminaire UV-visible

Dans cette étude, nous allons chercher à suivre l'évolution des spectres d'absorption UV-visible de ferrocènes lorsque l'on fait varier le potentiel d'une électrode, dans le but d'observer le passage du ferrocène au ferricénium correspondant.²¹⁶ Par manque de temps, nous avons dû sélectionner seulement quelques substrats parmi ceux dont nous avons déjà enregistré les voltamogrammes et nous avons commencé par enregistrer les spectres UV-visibles de ceux-ci.

Nous avons ainsi déterminé les bandes d'intérêt de chaque produit (**Tableau 10**). On remarque que les longueurs d'onde de 330 et 440 nm, caractéristiques du ferrocène,²²² sont observables dans la majorité des composés. Certains produits ont d'autres bandes qui leur sont propres et permettent de les différencier des autres. C'est le cas de la bande à 710 nm observable dans **51** mais pas dans **37**.



Produit	$E_{1/2}$ (V)	Longueur d'onde spécifique (nm)
Fc	0	330, 440
6	0,1	340, 445
10	0,19	440
14	0,25	450
15	0,24	440
37	0,12	440
51	0,27	445

Tableau 10. Résultats des analyses par spectrométrie UV-visible.

Une fois les spectres UV-visibles de ces quelques produits enregistrés, nous nous sommes intéressés à leur étude spectro-électrochimique. Le système d'analyse présenté en **Figure 97** est situé dans le spectromètre de façon à limiter l'impact de la lumière lors de l'acquisition des spectres. L'électrode de référence est à un endroit différent de l'électrode de travail et de la contre électrode, combinées. La solution d'électrolyte est à 0,1 M, ce qui est la même concentration que lors de nos analyses par voltamétrie cyclique.

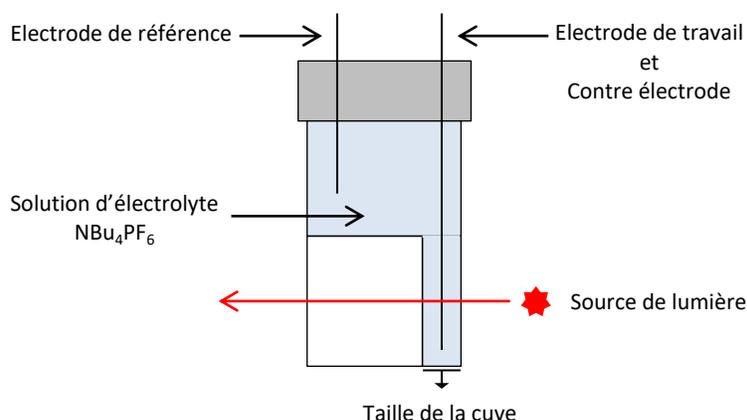


Figure 97. Schéma de la cuve d'analyse en voltamétrie cyclique couplée à de la spectrométrie UV-visible.

Dans un premier temps, on effectue une analyse du bruit de fond en présence d'une solution d'électrolyte, de manière à vérifier que les paramètres ne sont pas faussés et repositionner la ligne de base du spectromètre. Il est important de vider et bien nettoyer la cuve une fois cette étape terminée afin de ne pas modifier la concentration du produit à analyser.

Suite à cela on introduit une solution comprenant un mélange d'électrolyte à 0,1 M et de produit à analyser à une concentration (C) précise. Cette dernière concentration est en effet importante car, d'après la loi de Beer-Lambert, l'absorbance (A) est proportionnelle à la concentration (C), à la longueur de la cuve (l) et au coefficient d'extinction molaire (ϵ) :

$$A = \epsilon l C$$

Ainsi, si la concentration est trop élevée, le signal d'absorbance sera saturé et, si la concentration est trop faible, le signal sera en revanche trop faible pour être exploité. Nous avons donc cherché à obtenir une absorbance de l'ordre de grandeur de 1. On choisit pour cela un coefficient d'extinction molaire $\epsilon = 200 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ à 440 nm pour le ferrocène et, sachant que la longueur de la cuve est de 0,2 cm, nous faisons donc l'opération suivante :

$$C = \frac{A}{\epsilon l}$$

Nous avons ainsi une concentration de 25 mM pour arriver à une absorbance de l'ordre de grandeur de 1. Bien que les conditions ne soient pas les mêmes que celles ayant permis le calcul de ϵ , la valeur de l'absorbance ne sera pas exactement de 1. Nous nous approchons tout de même de la valeur souhaitée, ce qui permet d'éviter une saturation permanente du signal.

Une fois la solution NBU_4PF_6 /substrat préparée, elle est introduite dans la cuve d'analyse. Connaissant le potentiel rédox de chacun des composés, nous démarrons l'analyse à un

potentiel imposé inférieur au début de la vague d'oxydation. Nous augmentons ensuite le potentiel par paliers de 0,05 V après lesquels nous attendons une stabilisation du spectre UV-visible. En effet, après augmentation du potentiel, il est courant que l'allure du spectre varie alors que les concentrations des différentes espèces en solution s'homogénéisent. Le spectre valable pour un potentiel donné est celui obtenu quand plus aucune variation n'est observée (**Figure 98**).

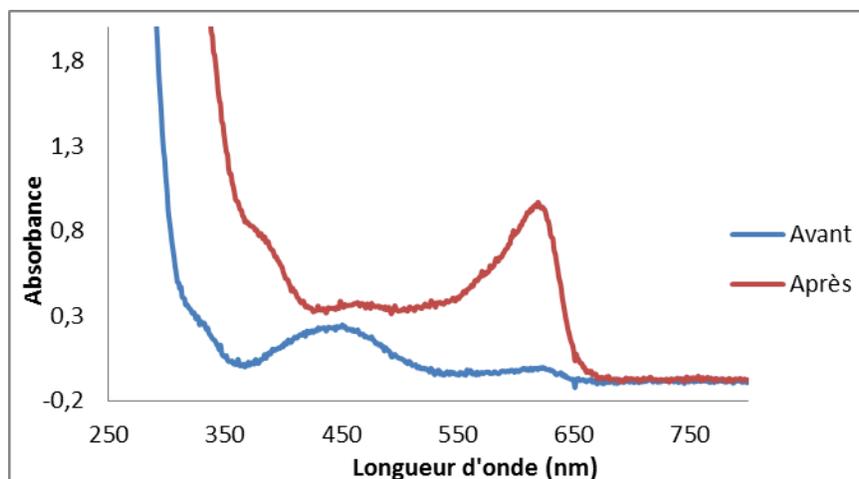


Figure 98. Absorbance avant et après stabilisation du spectre UV.

Une fois le spectre stabilisé, nous pouvons augmenter le potentiel au palier suivant de façon à couvrir toute la gamme de potentiels rédox accessible. On notera l'aspect particulier du spectre en voltamétrie cyclique en dents de scie entre chaque palier de 0,05 V (**Figure 99**). Ces chutes ohmiques résultent de la diminution de la concentration en Fc (transformé en ferricénium Fc^+) à proximité de l'électrode. Ce phénomène est identique à celui observé en voltamétrie cyclique classique où l'intensité du courant diminue une fois franchie la barrière de potentiel ($i_{p,a}$).

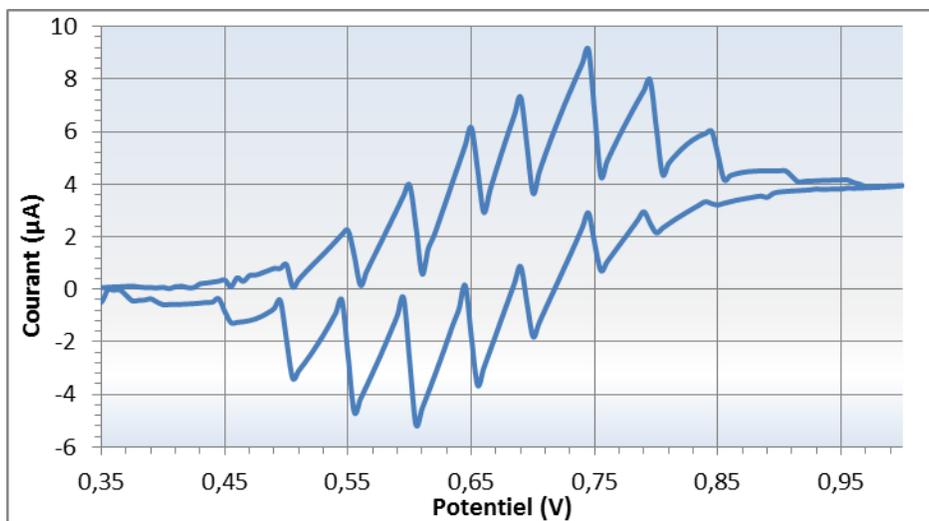


Figure 99. Voltamogramme obtenu pendant l'analyse en spectrométrie UV-visible de 10.

Nous réalisons de la sorte l'analyse de l'ensemble des produits sélectionnés. La superposition des spectres indique une nette évolution dans le milieu. L'augmentation du potentiel et l'oxydation du ferrocène en ferrocénium sont marquées par une augmentation de l'absorbance aux longueurs d'onde spécifiques (**Figure 100**). L'absorbance augmente alors à 630 nm et celle observée à 440 nm devient négligeable face au bruit de fond. A l'opposé, la diminution du potentiel au moment de la réduction du ferrocénium en ferrocène conduit cette fois à une diminution de l'absorbance à 630 nm et la bande à 440 nm est à nouveau visible. Le spectre d'origine est alors presque identique à celui observé en fin de réduction, preuve de la réversibilité du transfert électronique pour le ferrocène ici étudié. Pour des raisons de lisibilité, seule une partie des spectres représentant l'allure générale de l'évolution est représentée. Les potentiels indiqués représentent les potentiels imposés et les spectres sont ceux obtenus une fois stabilisé.

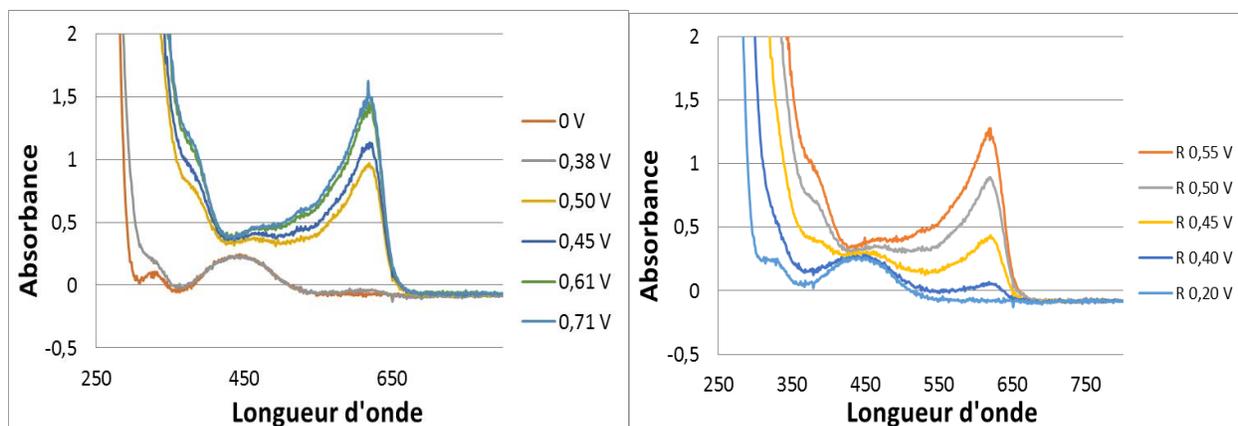


Figure 100. Spectre UV-visible du ferrocène à différents potentiels imposés (oxydation à gauche, réduction à droite).

Les spectres du ferrocèncarboxamide **6** montrent une bande caractéristique à 560 nm (**Figure 101**). Cette bande, observable sous la forme d'un épaulement du spectre à cette longueur d'onde, visible seulement sur le composé oxydé, correspond au ferrocénium carboxamide. On note que le produit a une absorbance supérieure au ferrocène dans la région des 300 nm, ce qui les différencie.

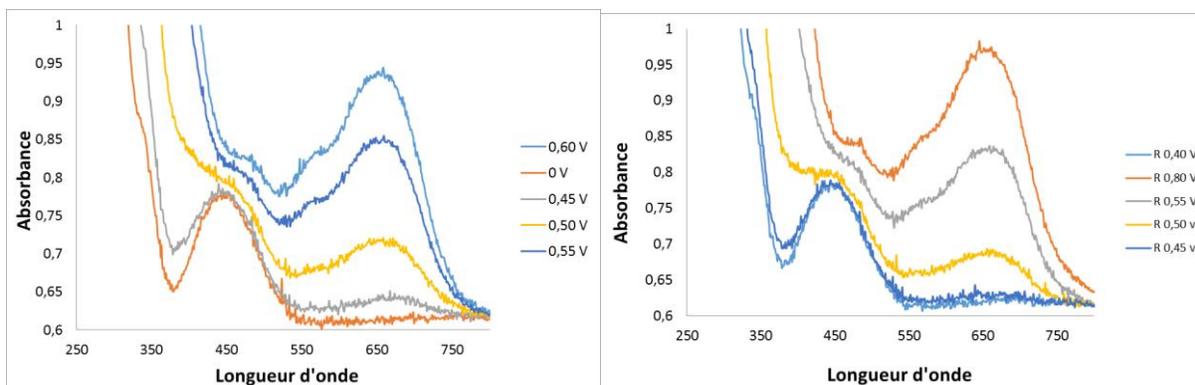


Figure 101. Spectre UV-Visible de **6** à différents potentiels imposés (oxydation à gauche, réduction à droite).

Les ferrocèncarboxamides iodés possèdent une bande d'absorption légèrement différente qui se situe à 600 nm. Cette longueur d'onde semble être caractéristique des iodoferrocèncarboxamides. En effet il est facile de la repérer sur les spectres du produit **14** où elle se détache des bandes d'absorption du ferrocène (**Figure 102**). On retrouve cette bande pour les produits **10** et **15**.

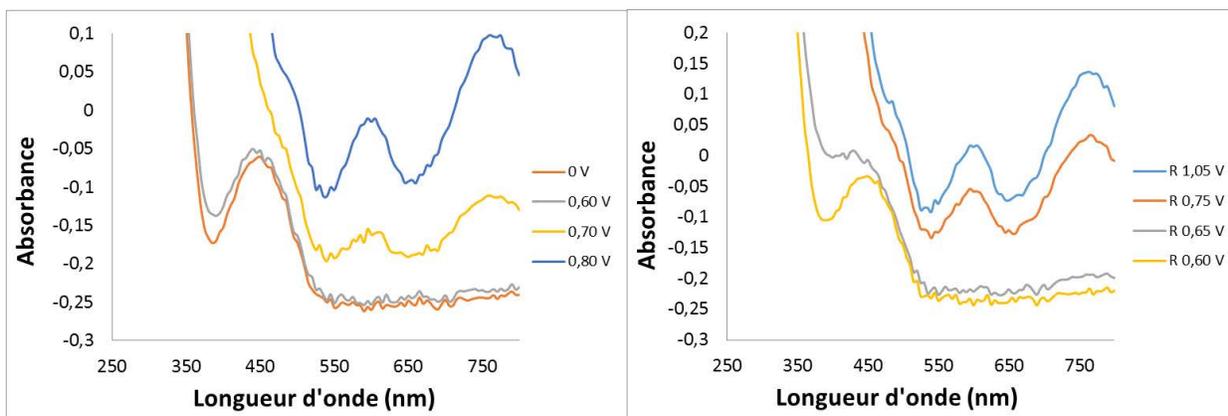


Figure 102. Spectre UV-Visible de **14** à différents potentiels imposés (oxydation à gauche, réduction à droite).

Parmi les différents produits analysés, **37** et **51** nous ont semblé intéressants en vue de purification oxydante. En effet, lors d'une synthèse de **51** dans des conditions non optimales, nous avons obtenu un mélange inséparable de **37** et de **51**. Les deux produits ont une différence de potentiel rédox de 0,15 V, qui devrait être assez importante pour oxyder sélectivement **37** par rapport à **51**.

Nous avons cherché à observer cette différence pour un mélange de **37** et **51**. En regardant tout d'abord le voltamogramme, on note bien les deux potentiels d'oxydation facilement détectables. Le premier se situe aux alentours de 0,70 V et le second à 0,80 V (**Figure 103**).

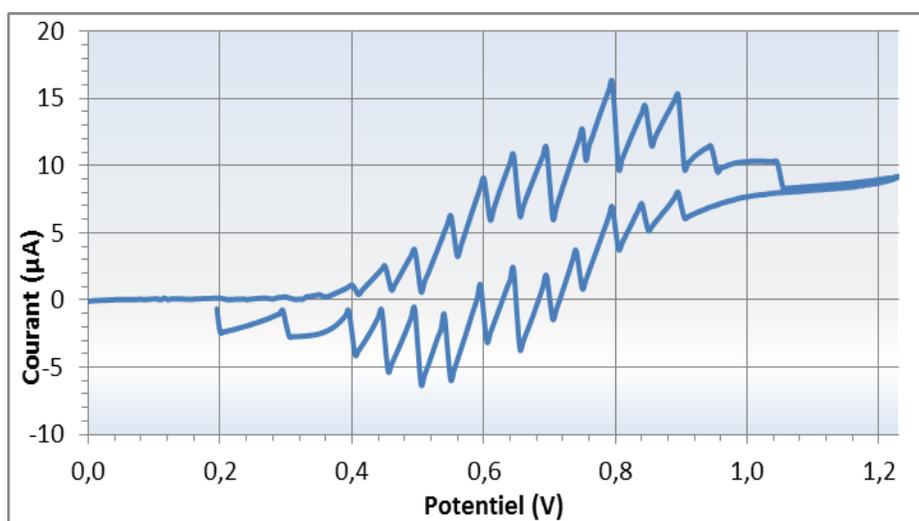


Figure 103. Voltamogramme du mélange des ferrocènes 37 et 51.

Les spectres du ferrocène **37** attestent qu'il n'y a pas de modification majeure de l'absorbance à une longueur d'onde caractéristique de 620 nm au-delà d'un potentiel imposé de 0,60 V (**Figure 104 gauche**). Cela signifie donc que la totalité du produit s'est oxydé ce qui justifie la stagnation des spectres UV-visible pour des potentiels plus élevés. L'allure des spectres du ferrocène **51** évolue peu jusqu'à un potentiel imposé de 0,65 V, valeur à partir de laquelle une légère augmentation de l'absorbance est visible à 700 nm. L'augmentation du potentiel conduit à l'observation d'une petite bande caractéristique de **37** à 620 nm ainsi que de celle d'une bande plus importante à 700 nm.

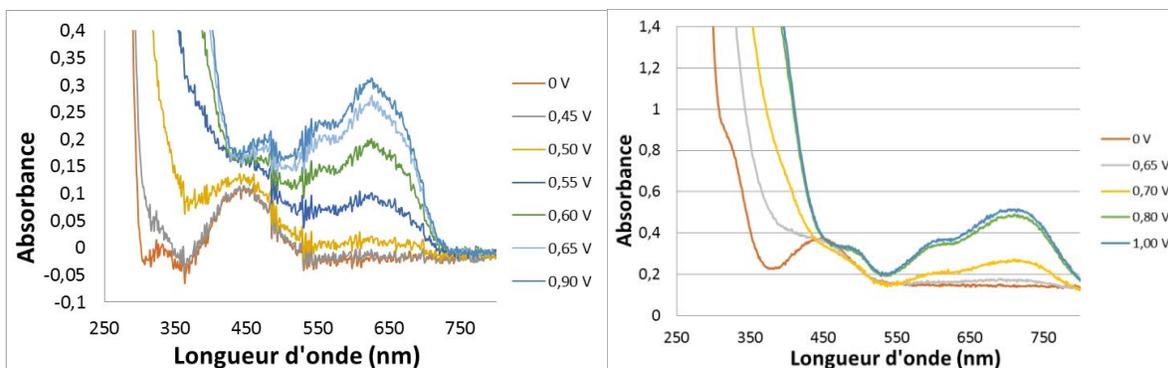


Figure 104. Spectre UV-Visible de **37** (gauche) et **51** (droite) à différents potentiels imposés lors de l'oxydation.

Dans le cas du mélange **37** + **51**, on observe bien une première oxydation d'un ferrocène en ferrocénium à un potentiel de 0,60 V comme le montre la bande à 620 nm (**Figure 105**). Comme vu précédemment, il n'y a plus d'oxydation de **37**. Or, quand le potentiel imposé est rehaussé, les spectres continuent d'évoluer vers une augmentation de l'absorbance entre 600 nm et 700 nm. Cette variation est typique de l'oxydation du ferrocène **51**. Une fois que le potentiel est rehaussé à 0,80 V, la zone des 0,65 V voit son absorbance croître de façon significative.

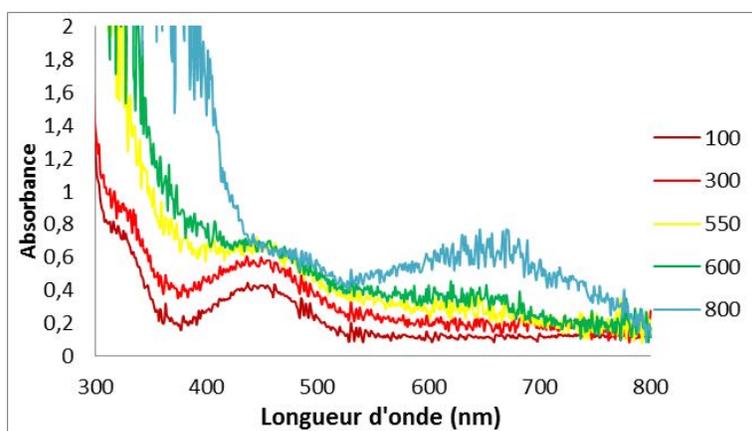


Figure 105. Spectre du mélange de produits **37+51**.

Ces observations démontrent qu'il y a une première oxydation du ferrocène **37** quand le potentiel imposé atteint 0,60 V. Ce n'est que lorsque le potentiel est augmenté que le ferrocène **51** commence à s'oxyder jusqu'à 0,80 V. Nous avons ainsi réussi à oxyder **37** de manière sélective.

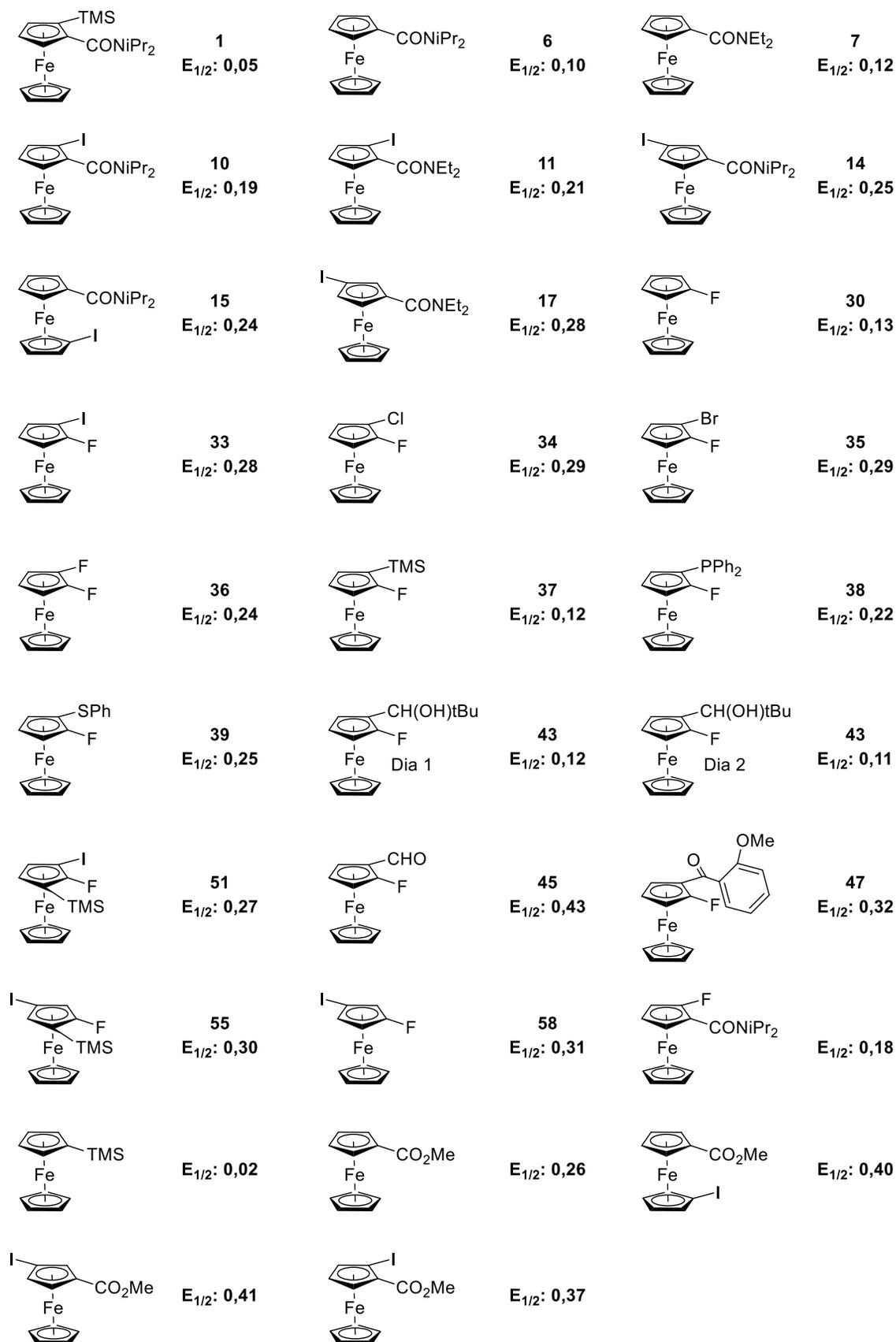
D. Conclusion et perspectives

Au cours de chapitre, nous avons enregistré les voltamogrammes de plusieurs ferrocènes mono- et polysubstitués pour en déduire les potentiels rédox correspondants. Les données recueillies nous ont permis de retrouver, en accord avec les très rares précédents décrits dans la bibliographie, l'importance de la position des substituants sur leur contribution au potentiel rédox du ferrocène. Un potentiel rédox plus grand est observé en cas d'éloignement des groupements électroattracteurs, qu'ils soient sur le même cycle ou pas. La trop grande proximité de deux groupements pouvant engendrer une gêne stérique contraignant l'orientation de certaines fonctions influentes, le potentiel du ferrocène s'en trouve directement impacté.

Il serait pertinent, maintenant que nous avons synthétisé des ferrocènes tétra- et pentasubstitués, d'enregistrer leur potentiel rédox pour mieux comprendre leurs propriétés et avancer dans notre réflexion sur ces effets de substituants.

Nous avons complété cette étude par de la voltamétrie cyclique couplée à de la spectrométrie UV-visible. Dans ce cadre, nous avons pu observer l'évolution progressive des spectres correspondants lors du passage du ferrocène au ferrocénium pourvu d'un groupement carboxamide. Une étude sur un mélange de **37** et **51** a également été réalisée, montrant l'oxydation sélective d'un composé par rapport à l'autre. Ce résultat laisse entrevoir la possibilité de purifier par voie électrochimique le ferrocène **51** à partir d'un mélange des ferrocènes **37** et **51**.

Ce type d'analyse, une fois généralisé, permettra de prédire le comportement de produits face à un potentiel donné. Cette anticipation peut passer par des calculs de DFT pour mieux comprendre l'impact de substituants sur la HO du ferrocène. Ces calculs permettraient à terme de prédire le potentiel de molécule et ainsi d'orienter les synthèses pour qu'elles soient plus pertinentes. Il serait alors possible d'oxyder ou de réduire à notre gré tout ferrocène avec une grande précision. Sa séparation d'un mélange dépendra alors de l'écart de potentiel entre notre cible et les autres constituants. Dans le cas où le ferrocène d'intérêt aurait un potentiel rédox plus bas que ses contaminants, il est facile d'imaginer une purification selon une séquence oxydation-réduction. Le ferrocène de plus bas potentiel serait oxydé sélectivement en ferrocénium et ainsi séparé des autres ferrocènes présents. Sa réduction permettrait alors de reformer le ferrocène neutre, facilement isolé par simple extraction à l'aide d'un solvant organique.



Conclusion

Au cours de cette thèse, nous sommes allés de découverte en découverte en tentant de transposer au ferrocène des réactions connues en série benzénique.

Dans un premier temps, nous avons exploré la migration d'halogène en série ferrocénique. Nous nous sommes attardés sur l'utilisation de différents *N,N*-dialkyl-2-iodoferrocèncarboxamides comme substrats, avec des succès concernant les groupements diisopropyle et diéthyle, et des déceptions avec les groupements diméthyle et morpholino en raison de leur instabilité lors de la purification. L'étude des résultats obtenus, et en particulier la formation de produits secondaires (liées au manque de régiosélectivité de certaines déprotoméallations ou au manque de stabilité de certains lithiens), nous a permis de mieux comprendre les limites de l'emploi d'une fonction carboxamide pour diriger la migration d'halogène en série ferrocène. Nous avons néanmoins fonctionnalisé avec succès nos nouveaux ferrocènes 1,3-disubstitués. Aussi, malgré les limites rencontrées, la réussite de notre opération laisse entrevoir une expansion des ferrocènes 1,3-disubstitués. Les possibilités de fonctionnalisation de nos nouvelles molécules se révèlent être variées et très prometteuses.

Suite à cela, nous nous sommes basés sur des calculs de pK_a et avons envisagé une solution à nos problèmes en modifiant le groupement directeur. C'est pour cette raison que nous avons démarré notre étude des fluoroferrocènes. Tout d'abord, nous avons préparé le fluoroferrocène en nous appuyant sur des méthodes connues que nous avons adaptées. Nous avons ainsi pu synthétiser ce produit dans des quantités conséquentes (environ une dizaine de grammes) et jusque-là jamais décrites. Disposer de telles quantités de produit de départ nous a facilité l'accès à une famille de composés peu représentée que nous voulions mettre en lumière. Nous avons démarré par la synthèse d'un large panel de fluoroferrocènes 1,2-disubstitués avant d'ajouter de nouveaux groupements étape par étape. Compte tenu de la réactivité de certains substituants, une stratégie a été développée concernant leur ordre d'introduction. De cette manière, nous avons accédé à sept fluoroferrocènes trisubstitués. Certains ont pu subir des réactions de migration d'halogène, avec de bons résultats dans la formation d'isomères de position. Ces derniers ont par ailleurs permis d'alimenter la pauvre bibliothèque des ferrocènes 1,3-disubstitués. La migration d'halogène suivie d'un piégeage électrophile a conduit à la découverte de neuf ferrocènes tétrasubstitués. L'un d'eux nous a permis d'obtenir l'un des rares ferrocènes pentasubstitués existant et le premier avec cinq substituants différents.

Même si pour arriver à ce résultat, nous avons dû faire face à des purifications parfois complexes, il n'en reste pas moins vrai que notre panel laisse entrevoir la formation de nouveaux dérivés aux propriétés médicinales pertinentes dans un contexte où la demande de nouveaux produits fluorés en chimie thérapeutique augmente.

Ces problèmes de purifications nous ont conduits à étudier les propriétés électrochimiques des ferrocènes obtenus. Ce nouvel angle d'approche des ferrocènes que nous avons créés vient leur

apporter une nouvelle dimension. Les mesures réalisées ont confirmé le caractère rédox réversible de nos ferrocènes sans distinction de substituant. Nous avons pu observer un effet d'additivité des substituants mais aussi l'impact de leur emplacement sur ce phénomène. La présence mitoyenne de groupement y nuit alors que leur éloignement le valide. Nous avons également observé l'évolution en spectrométrie UV-Visible d'un mélange de produits en fonction d'un potentiel imposé. Il semble alors possible, selon d'écart de potentiel entre les composants impliqués, d'oxyder sélectivement un produit dans un mélange. Cette information clé peut aboutir à une application directe dans la purification qui nous a freinés en série fluoroferrocène.

Tant de découvertes et nous avons le sentiment de n'avoir qu'effleuré le sujet. Nous avons ouvert la voie à un avenir du ferrocène qui n'attend que d'être développé. Qu'il s'agisse de synthèse d'analogues ou de post-fonctionnalisation, maintenant que ces nouvelles voies d'accès facile existent, nous pouvons nous attendre à l'apparition de nouveaux dérivés ferrocéniques originaux. Le développement d'une technique de purification par voie électrochimique est également un sujet à l'avenir très prometteur. En rationalisant les effets de substituant, on peut s'attendre à une démocratisation de ce mode opératoire.

Experimental Part

Chapter 2

General Details. All the reactions were performed under an argon atmosphere using standard Schlenk techniques. THF was distilled over sodium/benzophenone. Column chromatography separations were achieved on silica gel (40-63 μm). Melting points were measured on a Kofler apparatus. IR spectra were taken on a Perkin-Elmer Spectrum 100 spectrometer. ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded either (i) on a Bruker Avance III spectrometer at 300 MHz and 75 MHz, respectively, or/and (ii) on a Bruker Avance III HD at 500 MHz and 126 MHz, respectively. ^1H chemical shifts (δ) are given in ppm relative to the solvent residual peak and ^{13}C chemical shifts are relative to the central peak of the solvent signal.²²³ Ferrocenecarboxylic acid is commercially available, but can be easily prepared according to a previously reported procedure.²²⁴

The X-ray diffraction data were collected using D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer at the temperature given in the crystal data. The samples were studied with monochromatized Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). The structure was solved by dual-space algorithm using the *SHELXT* program,²²⁵ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL*).²²⁶ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. The molecular diagrams were generated by ORTEP-3 (version 2.02).²²⁷

Microanalysis can be found in the following publications:

Tazi, M.; Erb, W.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Mongin, F. From 2- to 3-Substituted Ferrocene Carboxamides or How to Apply Halogen “Dance” to the Ferrocene Series. *Organometallics*, **2017**, 4770-4778, 10.1021/acs.organomet.7b00659

Tazi, M.; Hedidi, M.; Erb, W.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Bentabed-Ababsa, G.; Mongin, F. Fluoro- and Chloroferrocene: From 2- to 3-Substituted Derivatives. *Organometallics*, **2018**, 2207-2211, 10.1021/acs.organomet.8b00384

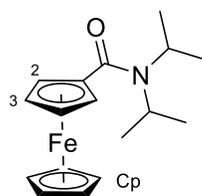
Tazi, M.; Erb, W.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Mongin, F.; Low, P. J. From ferrocene to fluorine-containing penta-substituted derivatives and all points in-between; or, how to increase the available chemical space.

Org. Biomol. Chem, **2019**, 9352-9359, 10.1039/c9ob01885a

General procedure 1. The protocol was adapted from a previously reported procedure.⁴³ $^t\text{BuLi}$ (~1.9 M in pentane, 10 mmol) was added to a stirred mixture of ferrocene (0.93 g, 5.0 mmol) and $^t\text{BuOK}$ (56 mg, 0.5 mmol) in THF (45 mL) at $-80 \text{ }^\circ\text{C}$. After 1.5 h at this temperature, the mixture was rapidly transferred dropwise through a cannula to a solution of the required dialkyl carbamoyl chloride (the amount is given in the product description) in THF (15 mL) at $-80 \text{ }^\circ\text{C}$, and the resulting mixture was allowed to warm to $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ before quenching by an aqueous saturated solution of NH_4Cl (50 mL). Extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing with brine (20 mL), drying over MgSO_4 , removal of the solvents and purification by chromatography on silica gel (the eluent is given in the product description) led to the expected compound.

General procedure 2. BuLi (~1.6 M in hexanes, 4.5 mmol) was added to a stirred, cooled (0 °C) solution of H-TMP (0.85 mL, 5.0 mmol) in THF (4 mL). After 5 min, ZnCl₂·TMEDA²²⁸ (0.38 g, 1.5 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 10 min at 0 °C before introduction of the required ferrocene (3.0 mmol) at 0-10 °C. After 2 h at room temperature, a solution of I₂ (0.75 g, 3.0 mmol) in THF (4 mL) was added. The mixture was stirred overnight before addition of an aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) and extraction with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography over silica gel (the eluent is given in the product description).

General procedure 3. BuLi (~1.6 M in hexane, 1.1 mmol) was added to a stirred, cooled (0 °C) solution of H-TMP (0.19 mL, 1.1 mmol) in THF (2 mL). The mixture was stirred for 5 min at 0 °C before introduction of the required iodoferrocene (1.0 mmol) at -50 °C. After 14 h at -50 °C, MeOH (2.0 mL) and aqueous 1M HCl (10 mL) were successively added. Extraction with AcOEt (3 x 15 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure, and purification by azeotropic reflux chromatography¹⁵⁵ over silica gel (eluent: cyclohexane-AcOiPr 78:22) led to the expected product.



6

Molecular Weight: 313.22

***N,N*-Diisopropylferrocenecarboxamide**

Oxalyl chloride (3.5 mL, 40 mmol) was added dropwise to a stirred mixture of ferrocenecarboxylic acid (4.6 g, 20 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) containing DMF (5 drops). After 2 h at room temperature, the solvent and excess of oxalyl chloride were removed under vacuum. The crude ferrocenoyl chloride was next dissolved in CH₂Cl₂ (65 mL) before dropwise addition of diisopropylamine (8.5 mL, 60 mmol) at 0 °C. After stirring for 3 h, 1 M aqueous HCl (30 mL) was added. Extraction with Et₂O (20 mL) and AcOEt (2 x 20 mL), washing with brine (20 mL), drying over MgSO₄, removal of the solvents and purification by chromatography on silica gel (the eluent is given in the product description) led to **6** in 94% yield as an orange powder. Eluent: heptane-AcOEt 80:20; R_f = 0.33

mp: 74 °C

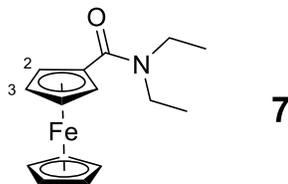
IR (ATR): 806, 824, 1026, 1042, 1369, 1463, 1473, 1627, 2972, 3085 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 1.20 (br s, 6H, CH₃), 1.46 (br s, 6H, CH₃), 3.41 (br s, 1H, CHMe₂), 4.21 (s, 5H, Cp), 4.25 (t, 2H, J = 1.9 Hz, H₃), 4.54 (t, 2H, J = 1.9 Hz, H₂), 4.59 (br s, 1H, CHMe₂)

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO, 303 K) δ 1.28 (br s, 12H, CH₃), 3.49 (br s, 1H, CHMe₂), 4.23 (s, 5H, Cp), 4.33 (br s, 2H, Cp-H), 4.48 (br s, 2H, Cp-H), 4.65 (br s, 1H, CHMe₂)

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO, 383 K) δ 1.31 (d, 12H, J = 6.7 Hz, CH₃), 4.04 (sept, 2H, J = 6.9 Hz, CHMe₂), 4.23 (s, 5H, Cp-H), 4.31 (br s, 2H, Cp-H), 4.51 (br s, 2H, Cp-H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 21.3 (4CH₃), 46.3 (CHMe₂), 49.6 (CHMe₂), 68.9 (2CH, C₃), 69.8 (5CH, Cp), 70.0 (2CH, C₂), 81.3 (C-C=O), 169.4 (C=O)



Molecular Weight: 285.17

***N,N*-Diethylferrocenecarboxamide**

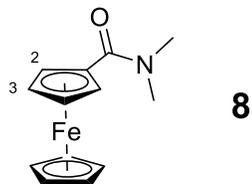
The general procedure 1 using ClCONEt₂ (1.6 mL, 7.5 mmol) gave **7** in 86.5% yield as an orange powder.
Eluent: heptane-AcOEt 90:10; R_f = 0.09

mp: 68 °C

IR (ATR): 761, 818, 1001, 1106, 1115, 1280, 1378, 1413, 1451, 1462, 1481, 1607, 2932, 2971 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 1.17 (t, 6H, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 3.46 (br s, 4H, CH₂), 4.17 (s, 5H, Cp), 4.25 (t, 2H, *J* = 2.0 Hz, H₃), 4.57 (t, 2H, *J* = 2.0 Hz, H₂)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 12.9 (CH₃), 14.8 (CH₃), 40.9 (CH₂), 42.6 (CH₂), 69.3 (2CH, C₃), 69.7 (5CH, Cp), 70.3 (2CH, C₂), 78.9 (C-C=O), 169.5 (C=O)



Molecular Weight: 257.11

***N,N*-Dimethylferrocenecarboxamide**

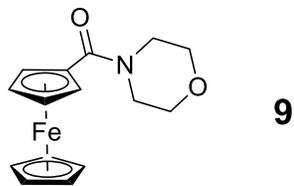
The general procedure 1 using ClCONMe₂ (1.2 mL, 12.5 mmol) gave **8** in 77% yield as an orange powder.
Eluent: heptane-AcOEt 70:30; R_f = 0.12

mp: 112-113 °C

IR (ATR): 682, 763, 818, 845, 861, 940, 1000, 1035, 1062, 1103, 1230, 1264, 1390, 1455, 1501, 1611, 2922, 3081 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 3.09 (br s, 6H, CH₃), 4.20 (s, 5H, Cp), 4.28 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, H₃), 4.60 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, H₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 36.8 (CH₃), 38.8 (CH₃), 69.4 (2CH, C₃), 69.9 (5CH, Cp), 70.7 (2CH, C₂), 78.6 (C-C=O), 170.9 (C=O)



Molecular Weight: 299.15

4-Morpholinocarbonylferrocene

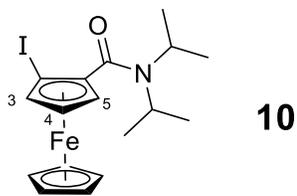
The general procedure 1 using 4-morpholinocarbonyl chloride (1.75 mL, 7.5 mmol) gave **9** in 76% yield as a yellowish powder. Eluent: heptane-AcOEt 70:30; $R_f = 0.12$

mp: 126 °C

IR (ATR): 674, 757, 825, 911, 941, 1001, 1021, 1047, 1063, 1106, 1175, 1254, 1281, 1301, 1411, 1473, 1615, 2050, 2971 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 3.66-3.69 (m, 4H, CH_2), 3.72-3.75 (m, 4H, CH_2), 4.24 (s, 5H, Cp), 4.31 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, Cp-H), 4.54 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, Cp-H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 45.5 (br s, 2CH_2), 67.0 (2CH_2), 69.3 (2CH), 69.9 (5CH, Cp), 70.3 (2CH), 78.4 (C-C=O), 169.8 (C=O)



Molecular Weight: 439.12

2-Iodo-*N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide

BuLi (~1.6 M in hexanes, 13 mmol) was added dropwise to Et₂O (15 mL) containing TMEDA (1.6 g, 2.1 mL, 13 mmol) at -80 °C. After 15 min at this temperature, a solution of *N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide (**6**, 3.6 g, 11.5 mmol) in Et₂O (20 mL) was added, and the mixture was stirred for 1 h before addition of a solution of I₂ (5.8 g, 23 mmol) in Et₂O (15 mL) and THF (8 mL). After 30 min stirring, the cooling bath was removed and the mixture was allowed to reach room temperature. Addition of an aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ (75 mL), extraction with Et₂O (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, removal of the solvents and purification by chromatography on silica gel gave **10** in 88% yield as an orange powder. Eluent: heptane-AcOEt 95:5; R_f = 0.65

mp: 138 °C

IR (ATR): 686, 811, 1002, 1024, 1036, 1315, 1368, 1455, 1620, 2970, 3094 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 0.99 (br s, 3H, CH₃), 1.11 (br s, 3H, CH₃), 1.51 (br s, 6H, 2CH₃), 3.41 (br s, 1H, CHMe₂), 3.62 (br s, 1H, CHMe₂), 4.17 (s, 1H, Cp-H), 4.28 (s, 1H, Cp-H), 4.34 (s, 5H, Cp), 4.42 (s, 1H, Cp-H)

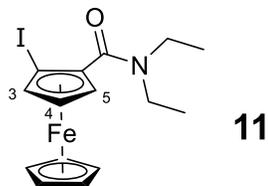
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 0.94 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 1.05 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.47 (t, 6H, *J* = 6.2 Hz, CH₃), 3.36 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, CHMe₂), 3.57 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, CHMe₂), 4.13 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, H₄), 4.24 (dd, 1H, *J* = 2.6 and 1.3 Hz, H₅), 4.30 (s, 5H, Cp), 4.38 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 1.3 Hz, H₃);

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO, 298 K) δ 0.95 (br s, 3H, CH₃), 1.04 (br s, 3H, CH₃), 1.41 (br s, 6H, 2CH₃), 3.44 (br s, 1H, CHMe₂), 3.50 (br s, 1H, CHMe₂), 4.27 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz), 4.28 (s, 5H, Cp), 4.41 (dd, 1H, *J* = 2.5 and 1.3 Hz), 4.50 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 1.3 Hz)

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO, 383 K) δ 1.21 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 1.26 (d, 6H, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 3.56 (sept, 2H, *J* = 6.7 Hz, 2CHMe₂), 4.27 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz), 4.29 (s, 5H, Cp), 4.38 (br s, 1H, Cp-H), 4.48 (br s, 1H, Cp-H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 21.0 (4CH₃), 40.6 (C-I), 46.0 (CHMe₂), 50.9 (CHMe₂), 66.9 (CH), 67.7 (CH), 72.9 (5CH, Cp), 73.7 (CH), 92.8 (C-C=O), 166.4 (C=O);

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 20.7 (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.0 (CH₃), 21.0 (CH₃), 40.5 (C-I), 45.9 (CHMe₂), 50.8 (CHMe₂), 66.8 (CH, C₅), 67.7 (CH, C₄), 72.7 (5CH, Cp), 73.6 (CH, C₃), 92.6 (C-C=O), 166.3 (C=O). The obtained crystal structure was found to be similar to that described (CCDC 170421; NEMLAS).



Molecular Weight: 411.06

***N,N*-Diethyl-2-iodoferrocenecarboxamide**

The general procedure 2 using *N,N*-diethylferrocenecarboxamide (**7**, 0.855 g) gave **11** in 88% yield as an orange powder. Eluent: heptane-AcOEt 90:10; $R_f = 0.55$

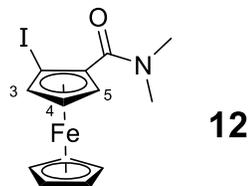
mp: 57 °C

IR (ATR): 688, 808, 1003, 1360, 1442, 1476, 1612, 2966, 3109 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 0.98 (br t, 3H, CH_3), 1.21 (br t, 3H, CH_3), 3.09 (br q, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 3.23 (br q, 1H, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 3.72 (br q, 1H, $J = 6.3$ Hz, CH_2), 4.20 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_4), 4.34 (s, 5H, Cp), 4.35 (dd, 1H, $J = 2.6$ and 1.4 Hz, H_5), 4.45 (dd, 1H, $J = 2.4$ and 1.3 Hz, H_3)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 0.96 (br s, 3H, CH_3), 1.19 (br s, 3H, CH_3), 3.07 (br s, 2H, CH_2), 3.21 (br s, 1H, CH_2), 3.69 (br s, 1H, CH_2), 4.18 (t, 1H, $J = 2.45$ Hz, Cp-H), 4.32 (s, 5H, Cp), 4.33 (br s, 1H, Cp-H), 4.43 (br s, 1H, Cp-H)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 13.05 (CH_3), 14.3 (CH_3), 39.7 (CH_2), 41.1 (C-I), 43.1 (CH_2), 67.8 (CH, C_5), 68.1 (CH, C_4), 72.9 (5CH, Cp), 74.1 (CH, C_3), 89.7 (C-C=O), 167.0 (C=O)



12

Molecular Weight: 383.01

2-Iodo-*N,N*-dimethylferrocenecarboxamide

The general procedure 2 using *N,N*-dimethylferrocenecarboxamide (**8**, 0.77 g) gave **12** in 78% yield as an orange powder. Eluent: heptane-AcOEt 70:30; $R_f = 0.28$

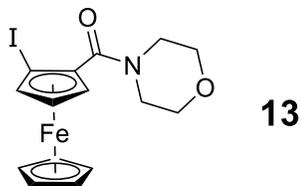
mp: 58 °C

IR (ATR): 689, 816, 872, 961, 999, 1008, 1106, 1117, 1224, 1262, 1360, 1379, 1418, 1453, 1496, 1631, 2926 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 2.71 (br s, 3H, CH_3), 2.92 (br s, 3H, CH_3), 4.13 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_4), 4.21 (s, 5H, Cp), 4.26 (dd, 1H, $J = 2.6$ and 1.3 Hz, H_5), 4.37 (dd, 1H, $J = 2.4$ and 1.3 Hz, H_3)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 35.3 (CH_3), 38.8 (CH_3), 40.3 (C-I), 68.3 (CH, C_4), 68.4 (CH, C_5), 72.7 (5CH, Cp), 74.4 (CH, C_3), 87.7 (C-C=O), 167.8 (C=O)

Crystal data for 12. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FeINO}$, $M = 383.00$, $T = 150(2)$ K, orthorhombic, $P 2_1 2_1 2_1$, $a = 7.3581(8)$, $b = 9.0317(11)$, $c = 19.773(3)$ Å, $V = 1314.0(3)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.936$ g cm^{-3} , $\mu = 3.480$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 2939 unique intensities and 157 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0398$ ($R(F) = 0.0162$) for 2914 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1565040.



13

Molecular Weight: 425.05

1-iodo-2-(4-morpholinocarbonyl)ferrocene

The general procedure 2 using (4-morpholinocarbonyl)ferrocene (**9**, 0.90 g) gave **13** in 84% yield as a yellowish powder. Eluent: heptane-AcOEt 80:20; $R_f = 0.18$

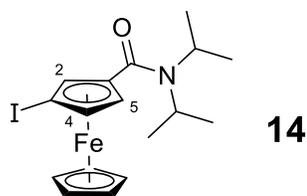
mp: 135-136 °C

IR (ATR): 687, 810, 866, 959, 1001, 1021, 1062, 1111, 1186, 1250, 1273, 1404, 1437, 1466, 2363, 2856, 2971, 3081 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 3.45 (br s, 3H, CH_2), 3.66 (br s, 5H, CH_2), 4.25 (br s, 1H, Cp-H), 4.34 (s, 5H, Cp), 4.36 (br s, 1H, Cp-H), 4.49 (br s, 1H, Cp-H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 40.2 (C-I), 43.1 (2 CH_2), 47.8 (2 CH_2), 67.0 (CH), 68.8 (CH), 73.1 (5CH, Cp), 74.8 (CH), 87.6 (C-C=O), 167.1 (C=O)

Crystal data for 13. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FeINO}_2$, $M = 425.04$, $T = 150(2)$ K, monoclinic, $P 2_1/c$, $a = 10.3514(15)$, $b = 7.2576(10)$, $c = 20.081(3)$ Å, $\beta = 101.480(4)^\circ$, $V = 1478.5(3)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.910$ g cm^{-3} , $\mu = 3.108$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 3368 unique intensities and 148 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0859$ ($R(F) = 0.0351$) for 3211 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1565041.



Molecular Weight: 439.12

3-Iodo-*N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide

The general procedure 3 using 2-iodo-*N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide (**10**, 0.44 g) gave **14** in 36% yield (53% yield on a 4.0 mmol scale) as an orange powder. Eluent: cyclohexane-AcOiPr 78:22 R_f = 0.32 mp: 112 °C;

IR (ATR): 763, 803, 825, 1007, 1033, 1324, 1368, 1457, 1602, 2959, 3005 cm^{-1}

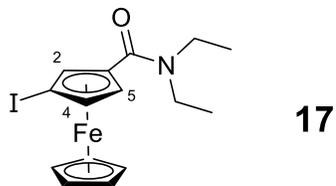
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 1.25-1.40 (br s, 12H, 4 CH_3), 3.44 (br s, 1H, CHMe_2), 4.25 (s, 5H, Cp), 4.40 (br s, 1H, CHMe_2), 4.50 (dd, 1H, J = 2.5 and 1.2 Hz, Cp-H), 4.57 (dd, 1H, J = 2.5 and 1.4 Hz, Cp-H), 4.73 (t, 1H, J = 1.3 Hz, Cp-H)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 1.20 (br s, 6H, 2 CH_3), 1.45 (br s, 6H, 2 CH_3), 3.42 (br s, 1H, CHMe_2), 4.30 (s, 5H, Cp), 4.45 (br s, 1H, CHMe_2), 4.51 (s, 1H, H_4), 4.58 (s, 1H, H_5), 4.73 (s, 1H, H_2)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 21.2 (4 CH_3), 39.6 (C-I), 46.6 (CHMe_2), 49.5 (CHMe_2), 71.1 (CH), 73.0 (5CH, Cp), 75.2 (CH), 75.6 (CH), 82.9 (C-C=O), 167.8 (C=O)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 21.2 (4 CH_3), 39.6 (C-I), 46.5 (CHMe_2), 49.9 (CHMe_2), 71.1 (CH, C_5), 73.0 (5CH, Cp), 75.2 (CH, C_4), 75.6 (CH, C_2), 82.8 (C-C=O), 167.8 (C=O).

Crystal data for 14. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FeINO}$, M = 439.10, T = 293(2) K, monoclinic, P $2_1/n$, a = 7.5144(6), b = 10.3128(8), c = 22.4379(17) Å, β = 91.475(3) °, V = 1738.2(2) Å³, Z = 4, d = 1.678 g cm^{-3} , μ = 2.642 mm^{-1} . A final refinement on F^2 with 3955 unique intensities and 194 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.3102 ($R(F)$ = 0.1108) for 3229 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1565042.



17

Molecular Weight: 411.06

***N,N*-Diethyl-3-iodoferrocenecarboxamide**

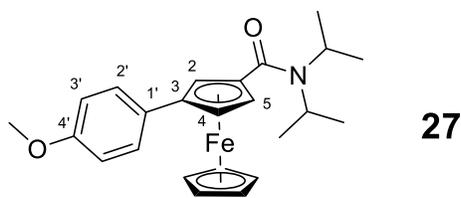
The general procedure 3 using 2-iodo-*N,N*-diethylferrocenecarboxamide (**11**, 0.41 g, 1.0 mmol) gave **17** in 32% yield as an orange powder. Eluent: cyclohexane-AcOiPr 78:22. $R_f = 0.10$

mp: 86-87 °C

IR (ATR): 668, 823, 1001, 1209, 1449, 1474, 1604, 2967 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 1.16 (t, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2 CH_3), 3.42 (br s, 4H, 2 CH_2), 4.21 (s, 5H, Cp), 4.51 (dd, 1H, $J = 2.5$ and 1.3 Hz, H_4), 4.60 (dd, 1H, $J = 2.6$ and 1.4 Hz, H_5), 4.77 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz, H_2)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 12.9 (CH_3), 14.8 (CH_3), 39.6 (C-I), 40.9 (CH_2), 42.7 (CH_2), 71.2 (CH, C_5), 72.9 (5CH, Cp), 75.5 (CH, C_4), 75.9 (CH, C_2), 80.3 (C-C=O), 168.1 (C=O)



Molecular Weight: 419.35

***N,N*-Diisopropyl-3-(4-methoxyphenyl)ferrocenecarboxamide**

The protocol was adapted from a previously reported procedure.¹⁶³ A solution of CsF (0.11 g, 0.72 mmol), 3-iodo-*N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide (**14**, 0.16 g, 0.36 mmol) and 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (0.11 g, 0.72 mmol) in THF (4 mL) was degassed with Ar before addition of Pd(OAc)₂ (4 mg, 10 μmol) and PPh₃ (19 mg, 0.07 mmol). The resulting mixture was heated for 14 h under reflux before cooling and dilution with Et₂O (20 mL), washing with H₂O, and extraction with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). After drying over anhydrous Na₂SO₄, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the coupled product **27** in 77% yield as an orange powder (slow crystallization) was isolated by purification by flash chromatography on silica gel. Eluent: heptane-AcOEt 80:20.

R_f = 0.44

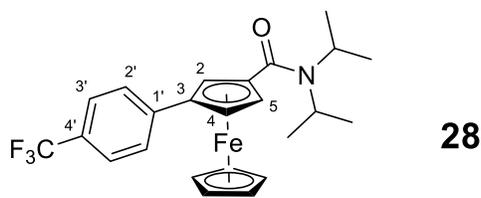
mp: 134-136 °C

IR (ATR): 791, 807, 831, 1024, 1036, 1158, 1178, 1246, 1272, 1321, 1342, 1372, 1437, 1452, 1467, 1525, 1609, 2929, 2965, 3001 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 1.15-1.36 (br s, 6H, 2CH₃), 1.40-1.58 (br s, 6H, 2CH₃), 3.45 (br s, 1H, CHMe₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 5H, Cp), 4.56 (br s, 1H, CHMe₂), 4.64 (dd, 1H, *J* = 2.5 and 1.4 Hz, H₅), 4.67 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 1.5 Hz, H₄), 5.01 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz, H₂), 6.85-6.89 (m, 2H, H_{3'}), 7.41-7.43 (m, 2H, H_{2'})

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 21.3 (4CH₃), 46.5 (CHMe₂), 49.6 (CHMe₂), 55.4 (OCH₃), 66.9 (CH, C₄), 68.3 (CH, C₂), 70.1 (CH, C₅), 71.4 (5CH, Cp), 81.7 (C-C=O), 86.8 (C, C₃), 114.1 (2CH, C_{3'}), 127.3 (2CH, C_{2'}), 130.3 (C, C_{1'}), 158.5 (C, C_{4'}), 169.5 (C=O)

Crystal data for 27. C₂₄H₂₉FeNO₂, *M* = 419.33, *T* = 150(2) K, orthorhombic, *P* 2₁ c n, *a* = 6.0222(2), *b* = 13.0671(5), *c* = 26.0685(8) Å, *V* = 2051.40(12) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.358 g cm⁻³, μ = 0.754 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 4632 unique intensities and 225 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0998 (*R*(*F*) = 0.0440) for 4212 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1565043.



Molecular Weight: 457.32

***N,N*-Diisopropyl-3-(4-(trifluoromethylphenyl))ferrocene-carboxamide**

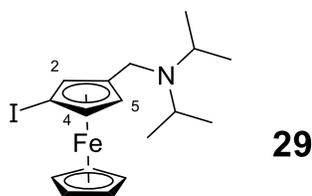
The protocol was adapted from a previously reported procedure.¹⁶³ A solution of CsF (0.30 g, 2.0 mmol), 3-iodo-*N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide (**14**, 0.44 g, 1.0 mmol) and 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (0.76 g, 4.0 mmol) in toluene (10 mL) was degassed with Ar before addition of Pd(dba)₂ (28 mg, 50 μmol) and PPh₃ (52 mg, 0.20 mmol). The resulting mixture was heated for 14 h under reflux before cooling and dilution with Et₂O (60 mL), washing with H₂O, and extraction with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). After drying over anhydrous Na₂SO₄, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the coupled product **28** in 26% yield as an orange oil was isolated by purification by flash chromatography on silica gel. Eluent: heptane-AcOEt 85:15; R_f = 0.23

IR (ATR): 690, 729, 807, 822, 842, 908, 1040, 1068, 1106, 1121, 1162, 1285, 1321, 1371, 1446, 1468, 1615, 2241, 2933, 2969 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 1.15-1.35 (br s, 6H, 2CH₃), 1.40-1.60 (br s, 6H, 2CH₃), 3.47 (br s, 1H, CHMe₂), 4.12 (s, 5H, Cp), 4.62 (br s, 1H, CHMe₂), 4.72 (dd, 1H, *J* = 2.6 and 1.4 Hz, H₅), 4.77 (dd, 1H, *J* = 2.6 and 1.5 Hz, H₄), 5.12 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₂), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{2'}), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{3'})

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 21.3 (4CH₃), 46.5 (CHMe₂), 49.9 (CHMe₂), 67.3 (CH, C₄), 69.1 (CH, C₂), 70.9 (CH, C₅), 71.7 (5CH, Cp), 83.4 (C-C=O), 84.0 (C, C₃), 125.6 (q, 2CH, *J* = 3.8 Hz, C_{3'}), 126.2 (2CH, C_{2'}), 128.3 (C, *J* = 32.5 Hz, C_{4'}), 124.5 (q, C, *J* = 272 Hz, CF₃), 142.8 (C_{1'}), 168.7 (C=O)

¹⁹F NMR (126 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -62.5



Molecular Weight: 425.14

1-(*N,N*-Diisopropylaminomethyl)-3-iodoferrocene

The protocol was adapted from a previously reported procedure.⁶⁶ To a stirred solution of 3-iodo-*N,N*-diisopropylferrocene-carboxamide (**14**, 1.0 mmol, 0.44 g) in THF (10 mL) under argon was added $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (5.0 mmol, 5.0 mL of a 1.0 M solution). The mixture was refluxed for 16 h, cooled to room temperature, quenched by 10% aqueous KOH (35 mL) and refluxed for 10 h. The resulting solution was cooled to room temperature. Brine (50 mL) was added before extraction with Et_2O (3 x 20 mL), drying over MgSO_4 , concentration under reduced pressure, and purification by chromatography over silica gel. The compound **29** was isolated in 68% yield: yellow oil. Eluent: heptane-AcOEt 60:40 to 0:100

IR (ATR): 748, 818, 871, 933, 1001, 1031, 1106, 1137, 1160, 1202, 1362, 1463, 1673, 2926, 2961, 3096 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 0.98-1.01 (m, 12H, 4 CH_3), 3.03 (sept, 2H, $J = 6.6$ Hz, 2 CHMe_2), 3.34 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz, CH_2N), 3.40 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz, CH_2N), 4.13 (s, 5H, Cp), 4.20 (s, 1H, H_5), 4.31 (s, 1H, H_4), 4.46 (s, 1H, H_2)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 20.9 (4 CH_3), 39.8 (C-I), 43.8 (CH_2N), 47.6 (2 CHMe_2), 70.1 (CH, C_5), 71.7 (5CH, Cp), 73.7 (CH, C_4), 75.9 (CH, C_2), 89.9 (C- CH_2)

Chapter 3

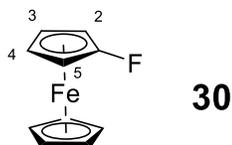
General Considerations. All reactions were performed under argon atmosphere using standard Schlenk techniques. THF was distilled over sodium/benzophenone. Column chromatography separations were achieved on silica gel (40-63 or 60-200 μm). Melting points were measured on a Kofler apparatus. IR spectra were taken on a Perkin-Elmer Spectrum 100 spectrometer. ^1H , ^{13}C and ^{19}F Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were in general recorded on (i) a Bruker Avance III spectrometer at 300, 75 and 282 MHz, respectively, or/and (ii) a Bruker Avance III HD at 500, 126 and 470 MHz, respectively. The ^{31}P NMR spectrum was recorded on a Bruker Avance III HD at 162 MHz. ^1H chemical shifts (δ) are given in ppm relative to the solvent residual peak and ^{13}C chemical shifts are relative to the central peak of the solvent signal.²²³

General procedure 4. *s*-BuLi (~1.3 M in cyclohexane, 2.4 mmol) was added dropwise to a stirred, cooled (-75 °C) solution of fluoroferrocene (**30**, 0.41 g, 2.0 mmol) in THF (2 mL). After 1 h, the required electrophile was added before warming to room temperature. The mixture was treated as specified in the product description.

General procedure 5 for the deprotolithiation-trapping sequence. *s*-BuLi (about 1.1 M solution in 92:8 cyclohexane-hexane, 1.2 equiv) was added dropwise to a stirred solution of the required ferrocene (1.0 equiv; unless otherwise specified in the product description, 1.0 mmol) in THF (1.0 mL·mmol⁻¹) at -75 °C. After 1 h at -75 °C, the required electrophile (in general 1.2 equiv; either pure or in solution, as indicated in the product description) was added. The mixture was allowed to reach room temperature before addition of water (5 mL) and extraction with Et₂O (3 x 20 mL) or AcOEt (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography over silica gel (the eluent is given in the product description).

General procedure 6. BuLi (~1.6 M in hexane, 1.1 mmol) was added dropwise to a stirred, cooled (0 °C) solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.19 mL, 1.1 mmol) in THF (2 mL). The mixture was stirred for 5 min at 0 °C before introduction of the required halogenoferrocene (1.0 mmol) at -50 °C. After 2 h at -50 °C, the required electrophile (either pure or in solution, as indicated in the product description; 1.1 mmol) was added. Unless otherwise specified in the product description, the temperature was raised to room temperature before addition of water (20 mL). Extraction with AcOEt (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure, and purification by column chromatography over silica gel (the eluent is given in the product description) led to the expected product.

General procedure 7. TBAF (1.0 M solution in THF, 0.70 mL, 0.70 mmol, 2.5 equiv) was added to a solution of the silane (0.27 mmol, 1.0 equiv) in THF (4.5 mL) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 30 min. Volatiles were removed under vacuum to give the crude product which was purified by column chromatography on silica (the eluent is given in the product description).



Molecular Weight: 204.03

Fluorofluorene

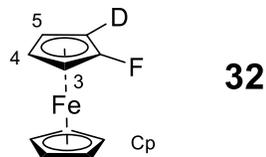
*t*BuLi (~1.9 M in pentane, 100 mmol) was added dropwise to a stirred solution of ferrocene (9.3 g, 50 mmol) and potassium *tert*-butoxide (0.70 g, 6.25 mmol) in THF (330 mL) at -75 °C. After 1 h at the same temperature, the resulting mixture was transferred into a solution of *N*-fluorobenzenesulfonimide (39 g, 125 mmol) in THF (200 mL) cooled at -20 °C, and the mixture was stirred for 10 min. After preliminary column chromatography over alumina gel surmounted by cotton wool (eluent: petroleum ether), the product was purified by column chromatography over silica gel (eluent: petroleum ether-CH₂Cl₂ 1:3) and, if necessary to remove remaining traces of unreacted ferrocene, washed with aqueous 0.2 M FeCl₃ (1 to 3 x 140 mL) and water (3 x 140 mL). Drying the organic phase over MgSO₄ and concentration under reduced pressure afforded **30** in an average 50% yield as an orange powder.

mp: 114-115 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 3.79 (td, 2H, *J* = 2.0 and 1.3 Hz, H₃ and H₄), 4.27 (s, 5H, Cp), 4.31 (dt, 2H, *J* = 2.9 and 2.0 Hz, H₂ and H₅);

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -188.85.

Crystal data for 30. C₁₀H₉FFe, *M* = 204.02, *T* = 150(2) K, monoclinic, *P* 2₁/*n*, *a* = 17.983(3), *b* = 7.4966(10), *c* = 19.410(3) Å, β = 111.210(5) °, *V* = 2439.6(6) Å³, *Z* = 12, *d* = 1.666 g cm⁻³, μ = 1.801 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 5425 unique intensities and 346 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.1150 (*R*(*F*) = 0.0542) for 3970 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1841221.



Molecular Weight: 205.03

1-Deuterio-2-fluorofluorene

The general procedure 4 using as electrophile D_2O (0.3 mL) gave **32** after extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing of the organic phase with water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), drying over $MgSO_4$ and concentration under reduced pressure 98% yield (>95% D) as a yellow powder. Eluent: petroleum ether- Et_2O 90:10; $R_f = 0.79$

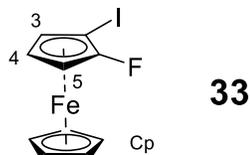
mp: 114 °C

IR (ATR): 798, 925, 999, 1017, 1104, 1165, 1230, 1369, 1409, 1456, 2924, 3101 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 291 K) δ 3.80 (t, 2H, $J = 1.6$ Hz, H_4 and H_5), 4.27 (s, 5H, Cp), 4.31 (q, 1H, $J = 2.3$ Hz, H_3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 291 K) δ 56.0 (m, C, C-D), 56.2 (d, $J = 15.2$ Hz, C_3), 61.1 (d, $J = 3.7$ Hz, 2CH, C_4 and C_5), 69.5 (5CH, Cp), 135.8 (d, $J = 268$ Hz, C-F)

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$, 291 K) δ -189.0



Molecular Weight: 329.92

1-Fluoro-2-iodoferrocene

The general procedure 4 using as electrophile iodine (0.58 g, 2.2 mmol) in THF (2 mL) gave **33** after addition of an aqueous saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing of the organic phase with aqueous 0.2 M FeCl_3 (4 x 20 mL), water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), drying over MgSO_4 , concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 96% yield as an orange powder. Eluent: petroleum ether- Et_2O 95:5; $R_f = 0.74$

mp: 57 °C

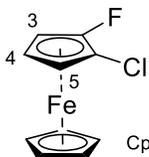
IR (ATR): 797, 819, 835, 964, 998, 1018, 1056, 1104, 1246, 1362, 1408, 1453, 1732, 3080 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 3.93 (br s, 1H, H_4), 4.12 (s, 1H, H_5), 4.27 (s, 5H, Cp), 4.39 (br s, 1H, H_3)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 28.9 (d, $J = 20.5$ Hz, C-I), 55.3 (d, $J = 15.6$ Hz, CH, C_5), 62.2 (d, $J = 3.1$ Hz, CH, C_4), 67.5 (d, $J = 1.4$ Hz, CH, C_3), 72.4 (5CH, Cp), 135.4 (d, $J = 270$ Hz, C-F)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ -186.8

Crystal data for 33. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FFeI}$, $M = 329.91$, $T = 150(2)$ K, monoclinic, $P 2_1/c$, $a = 6.6830(4)$, $b = 19.1020(11)$, $c = 7.5510(3)$ Å, $\beta = 99.525(2)^\circ$, $V = 950.66(9)$ Å³, $Z = 4$, $d = 2.305$ g cm^{-3} , $\mu = 4.793$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 2113 unique intensities and 118 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0723$ ($R(F) = 0.0286$) for 2050 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1841222.



34

Molecular Weight: 238.47

1-Chloro-2-fluoroferrocene

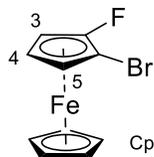
The general procedure 4 using as electrophile hexachloroethane (0.52 g, 2.2 mmol) in THF (2 mL) gave **34** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing of the organic phase with water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 92% yield as an orange powder: eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f = 0.76

mp: 59-61 °C

IR (ATR): 803, 824, 841, 986, 1000, 1018, 1067, 1106, 1257, 1369, 1410, 1466, 1732, 1787, 2853, 2924, 3104 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 3.74 (br s, 1H, H₄), 4.13 (br s, 1H, H₅), 4.30 (t, 1H, *J* = 3.4 Hz, H₃), 4.32 (s, 5H, Cp)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 54.3 (d, *J* = 13.9 Hz, CH, C₃), 57.7 (d, *J* = 3.4 Hz, CH, C₄), 61.9 (CH, C₅), 71.7 (5CH, Cp), 80.9 (d, *J* = 15.1 Hz, C-Cl), 131.5 (d, *J* = 272 Hz, C-F)

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃, 298 K) δ -193.5.



35

Molecular Weight: 282.92

1-Bromo-2-fluoroferrocene

The general procedure 4 using as electrophile tetrabromomethane (0.73 g, 2.2 mmol) in THF (2 mL) gave **35** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing of the organic phase with water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 92% yield as an orange powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f = 0.75

mp: 45 °C

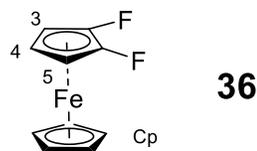
IR (ATR): 796, 820, 835, 975, 999, 1020, 1060, 1104, 1253, 1366, 1409, 1462, 1733, 2853, 2923, 3110 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 3.81 (td, 1H, *J* = 2.8 and 1.5 Hz, H₄), 4.14 (ddd, 1H, *J* = 2.8, 1.5 and 0.6 Hz, H₅), 4.31 (s, 5H, Cp), 4.29-4.35 (m, 1H, H₃)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 54.8 (d, *J* = 14.6 Hz, CH, C₃), 59.4 (d, *J* = 3.3 Hz, CH, C₄), 63.8 (CH, C₅), 66.4 (d, *J* = 17.5 Hz, C-Br), 72.1 (5CH, Cp), 132.8 (d, *J* = 271.5 Hz, C-F)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -191.1

Crystal data for 35. C₁₀H₈BrFFe, *M* = 282.92, *T* = 150(2) K, monoclinic, *P* 2₁/*c*, *a* = 6.4541(11), *b* = 19.159(3), *c* = 7.4818(12) Å, β = 99.658(6)°, *V* = 912.0(3) Å³, *Z* = 4, *d* = 2.060 g cm⁻³, μ = 5.992 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 2096 unique intensities and 118 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0739 (*R*(*F*) = 0.0309) for 1858 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1841223.



Molecular Weight: 222.02

1,2-Difluoroferrocene

The general procedure 4, but with transfer of the lithioferrocene onto the electrophile, using as electrophile *N*-fluorobenzenesulfonimide (0.69 g, 2.2 mmol) in THF (2 mL) gave **36** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing of the organic phase with water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 72% yield as a yellow powder. Eluent: heptane-CH₂Cl₂ 50:50 to 0:100; R_f (heptane-CH₂Cl₂ 50:50) = 0.85

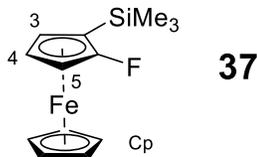
mp: 112 °C

IR (ATR): 694, 750, 814, 837, 1005, 1175, 1277, 1315, 1335, 1402, 1455, 1487, 1507, 1587, 2855, 2921, 2956, 3038 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 3.46 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz, H₄), 4.08 (br s, 2H, H₃ and H₅), 4.36 (s, 5H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 50.7-51.3 (m, 2CH), 51.5-51.8 (m, CH), 70.9 (d, *J* = 21.5 Hz, 5CH, Cp), 123.6 (dd, *J* = 272 and 13.4 Hz, 2C, C-F)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -202.3



Molecular Weight: 276.21

1-Fluoro-2-(trimethylsilyl)ferrocene

The general procedure 4 using as electrophile chlorotrimethylsilane (0.25 mL, 2.2 mmol) gave **37** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing of the organic phase with water (3 x 20 mL) and brine (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 96% yield as an orange powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f = 0.85

mp: 42-43 °C

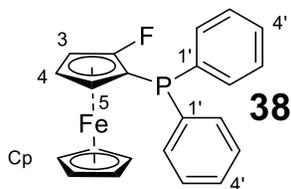
IR (ATR): 695, 754, 812, 837, 857, 991, 1000, 1023, 1072, 1153, 1246, 1332, 1420, 1430, 2899, 2956, 3101 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 0.30 (s, 9H, SiMe₃), 3.68 (s, 1H, H₃), 3.93 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, H₄), 4.24 (s, 5H, Cp), 4.42 (t, 1H, *J* = 3.2 Hz, H₅)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -0.20 (3CH₃, SiMe₃), 58.2 (d, *J* = 17.7 Hz, CH, C₅), 59.5 (d, *J* = 20.7 Hz, C-SiMe₃), 63.6 (d, *J* = 3.8 Hz, CH, C₄), 66.0 (d, *J* = 6.2 Hz, CH, C₃), 69.5 (5CH, Cp), 140.0 (d, *J* = 266 Hz, C, C-F)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -182.9

Crystal data for 37. C₁₃H₁₇FFeSi, *M* = 276.20, *T* = 150(2) K, orthorhombic, *P n m a*, *a* = 11.110(3), *b* = 11.222(4), *c* = 10.604(3) Å, *V* = 1322.1(7) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.388 g cm⁻³, *μ* = 1.214 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 1586 unique intensities and 90 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0694 (*R*(*F*) = 0.0365) for 1261 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1841224.



Molecular Weight: 388.20

1-(Diphenylphosphino)-2-fluoroferrocene

The general procedure 4 using as electrophile chlorodiphenylphosphine (0.40 mL, 2.2 mmol) gave **38** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 16% yield as an orange powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f = 0.69

mp: 137-138 °C

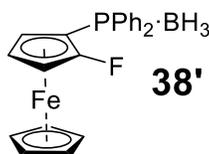
IR (ATR): 699, 739, 751, 804, 824, 986, 1002, 1025, 1108, 1159, 1236, 1335, 1409, 1437, 1476, 1585, 3052, 3071 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 3.52-3.53 (m, 1H, H₅), 3.96-3.97 (m, 1H, H₄), 4.16 (s, 5H, Cp), 4.53-4.55 (m, 1H, H₃), 7.29-7.39 (m, 8H, Ph), 7.49-7.53 (m, 2H, Ph)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 58.5 (dd, *J* = 15.7 and 1.9 Hz, CH, C₃), 62.8 (d, *J* = 4.2 Hz, CH, C₄), 64.3 (dd, *J* = 14.5 and 11.1 Hz, C, C₁), 65.5 (t, *J* = 3.0 Hz, CH, C₅), 70.5 (5CH, Cp), 128.3 (CH, C_{4'}), 128.4 (d, *J* = 2.0 Hz, 2CH, Ph), 128.4 (d, *J* = 3.9 Hz, 2CH, Ph), 129.2 (CH, C_{4'}), 132.8 (d, *J* = 19.1 Hz, 2CH, Ph), 134.5 (d, *J* = 20.7 Hz, 2CH, Ph), 137.00 (d, *J* = 8.4 Hz, C, C_{1'}), 138.7 (d, *J* = 9.7 Hz, C, C_{1'}), 138.7 (dd, *J* = 271.5 and 15.7 Hz, C-F)

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃, 298 K) δ -185.9; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K) δ -23.9

Crystal data for 38. C₂₂H₁₈FFeP, *M* = 388.18, *T* = 150(2) K, monoclinic, *P* 2₁/*n*, *a* = 8.4999(2), *b* = 17.4245(5), *c* = 11.9000(4) Å, β = 104.5910(10)°, *V* = 1705.63(9) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.512 g cm⁻³, μ = 0.989 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 3861 unique intensities and 226 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0656 (*R*(*F*) = 0.0252) for 3551 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1841227.



Molecular Weight: 402.04

1-(Diphenylphosphino)-2-fluoroferrocene, borane complex

The product **38'** was also obtained by treating the crude by a THF 1 M solution of $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (10 mmol) at room temperature overnight. After removal of the solvent and chromatography over silica gel **38'** was identified by NMR. Eluent: petroleum ether- CH_2Cl_2 80:20; $R_f = 0.17$

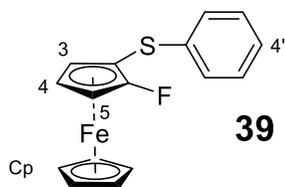
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 0.68-1.83 (br s, 3H, BH_3), 4.13-4.17 (m, 1H, Cp-H), 4.15 (s, 5H, Cp), 4.25-4.28 (m, 1H, Cp-H), 4.59-4.61 (m, 1H, Cp-H), 7.34-7.54 (m, 8H), 7.83-7.90 (m, 2H)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ -182.5 (d, $J = 8.5$ Hz)

IR (ATR): 694, 738, 812, 824, 951, 996, 1027, 1054, 1106, 1131, 1170, 1342, 1411, 1436, 1482, 2373, 2388, 2928, 2968 cm^{-1} .

By following a protocol reported previously,²²⁹ it was then converted into **38**, which was isolated in an overall 61% yield.

Crystal data for 38'. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BFFeP}$, $M = 402.02$, $T = 150(2)$ K, orthorhombic, $Pbc\alpha$, $a = 12.4583(14)$, $b = 14.7599(14)$, $c = 20.490(2)$ Å, $V = 3767.9(7)$ Å³, $Z = 8$, $d = 1.417$ g cm^{-3} , $\mu = 0.897$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 4248 unique intensities and 236 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1055$ ($R(F) = 0.0409$) for 3453 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1939209.



Molecular Weight: 312.18

1-Fluoro-2-(phenylthio)ferrocene

The general procedure 4 using as electrophile phenyl disulfide (0.48 g, 2.2 mmol) in THF (2 mL) gave **39** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 97% yield as an orange powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f = 0.70

mp: 101-102 °C

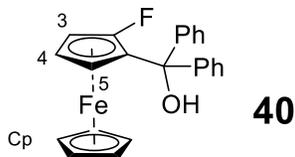
IR (ATR): 655, 689, 736, 815, 826, 897, 991, 1000, 1018, 1106, 1164, 1244, 1342, 1409, 1441, 1450, 1476, 1581 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 4.11 (td, 1H, *J* = 2.8 and 1.7 Hz, H₄), 4.24 (ddd, 1H, *J* = 2.6, 1.5 and 1.0 Hz, H₃), 4.46 (s, 5H, Cp), 4.64 (ddd, 1H, *J* = 3.5, 2.8 and 1.5 Hz, H₅), 7.17-7.36 (m, 5H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 57.6 (d, *J* = 14.9 Hz, CH, C₅), 61.9 (d, *J* = 4.0 Hz, CH, C₄), 64.7 (d, *J* = 15.8 Hz, C, C₂), 68.5 (CH, C₃), 71.1 (5CH, Cp), 125.6 (CH, C_{4'}), 126.7 (2CH, Ph), 128.9 (2CH, Ph), 136.5 (d, *J* = 272 Hz, C-F), 139.1 (C, Ph)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -188.2

Crystal data for 39. C₁₆H₁₃FFeS, *M* = 312.17, *T* = 150(2) K, orthorhombic, *P* 2₁ 2₁ 2₁, *a* = 7.3559(7), *b* = 9.0886(9), *c* = 19.6427(16) Å, *V* = 1313.2(2) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.579 g cm⁻³, *μ* = 1.299 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 3000 unique intensities and 181 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0960 (*R*(*F*) = 0.0377) for 2895 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1841228.



Molecular Weight: 386.25

2-Fluoro- α,α -diphenylferrocenemethanol

The general procedure 4 using as electrophile benzophenone (0.40 g, 2.2 mmol) in THF (2 mL) gave **40** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in an estimated 71% yield (due to remaining benzophenone). A pure fraction was nevertheless obtained as an orange powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f = 0.55

mp: 127-129 °C

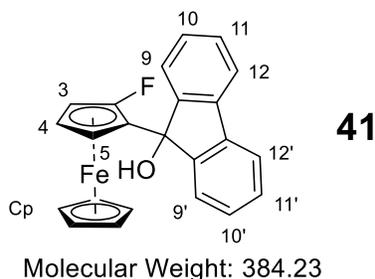
IR (ATR): 702, 757, 808, 1010, 1032, 1108, 1153, 1320, 1414, 1445, 1461, 1493, 1661, 3056, 3551 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 3.41 (s, 2H, OH and H₅), 3.83 (s, 1H, H₄), 4.32 (s, 5H, Cp), 4.45 (s, 1H, H₃), 7.26-7.83 (m, 10H, Ph)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 57.1 (d, *J* = 15.4 Hz, CH, C₃), 59.2 (d, *J* = 4.7 Hz, CH, C₄), 64.7 (d, *J* = 2.3 Hz, CH, C₅), 70.3 (5CH, Cp), 85.6 (d, *J* = 8.1 Hz, C, C₁), 127.1 (CH, Ph), 127.1 (2CH, Ph), 127.3 (2CH, Ph), 127.4 (CH, Ph), 127.5 (2CH, Ph), 128.0 (2CH, Ph), 133.4 (d, *J* = 271 Hz, C-F), 145.2 (C, Ph), 147.0 (C, Ph)

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃, 298 K) δ -187.7

Crystal data for 40. C₂₃H₁₉FFeO, *M* = 386.23, *T* = 150(2) K, triclinic, *P*-1, *a* = 8.4417(11), *b* = 9.1109(12), *c* = 12.5792(15) Å, α = 95.968(4), β = 103.721(4), γ = 110.768(4)°, *V* = 859.76(19) Å³, *Z* = 2, *d* = 1.492 g cm⁻³, μ = 0.896 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 3941 unique intensities and 238 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0913$ (*R*(*F*) = 0.0354) for 3685 observed reflections with *I* > 2 σ (*I*). CCDC 1841229.



9-(2-Fluoroferrocenyl)-9-fluoreneol

The general procedure 4 using as electrophile fluorenone (0.40 g, 2.2 mmol) in THF (2 mL) gave **41** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 72% yield as an orange powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f = 0.28

mp: 130 °C

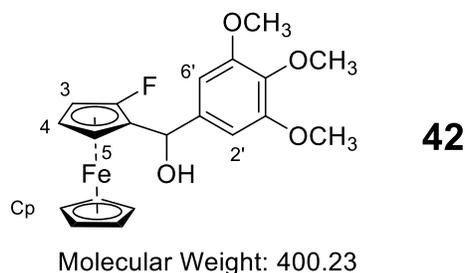
IR (ATR): 655, 730, 748, 768, 809, 817, 889, 1004, 1019, 1033, 1105, 1193, 1289, 1330, 1365, 1412, 1448, 1606, 1668, 3069, 3537 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 3.11 (s, 1H, OH), 3.48 (br s, 1H, H₅), 3.71 (br s, 1H, H₄), 4.41 (s, 5H, Cp), 4.45 (br s, 1H, H₃), 7.28-7.53 (m, 4H, H₁₀, H_{10'}, H₁₁ and H_{11'}), 7.68 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₁₂), 7.73 (dd, 1H, *J* = 6.1 and 2.4 Hz, H_{12'}), 7.83 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H_{9'}), 7.97 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H₉)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 57.1 (d, *J* = 15.9 Hz, CH, C₃), 58.8 (d, *J* = 4.4 Hz, CH, C₄), 62.4 (d, *J* = 2.6 Hz, CH, C₅), 70.2 (5CH, Cp), 80.1 (d, *J* = 3.2 Hz, C-OH), 81.4 (d, *J* = 9.8 Hz, C, C₁), 119.8 (CH, C₁₂), 119.9 (CH, C_{12'}), 124.3 (d, *J* = 5.1 Hz, CH, C_{9'}), 124.8 (d, *J* = 2.4 Hz, CH, C₉), 127.6 (CH, C_{11'}), 128.0 (CH, C₁₁), 128.9 (CH, C_{10'}), 129.1 (CH, C₁₀), 133.2 (d, *J* = 271 Hz, C-F), 138.6 (C, C_{8'}), 139.4 (C, C₈), 148.2 (C, C_{13'}), 149.2 (C, C₁₃)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -186.0

Crystal data for 41. C₂₃H₁₇FFeO, *M* = 384.21, *T* = 150(2) K, monoclinic, *P* 2₁/*c*, *a* = 11.4134(9), *b* = 11.6979(10), *c* = 13.3112(12) Å, β = 108.703(3) °, *V* = 1683.4(2) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.516 g cm⁻³, μ = 0.915 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 3822 unique intensities and 238 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0776 (*R*(*F*) = 0.0316) for 3367 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1841230.



2-Fluoro- α -(3,4,5-trimethoxyphenyl)ferrocenemethanol

major diastereoisomer, S_p - S and R_p - R racemic mixture

The general procedure 4 using as electrophile 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (0.43 g, 2.2 mmol) in THF (2 mL) gave **42** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), drying over $MgSO_4$, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 50% yield as a yellow powder. Eluent: heptane-AcOEt 90:10; R_f (eluent: Et₂O-petroleum ether 60:40) = 0.35; R_f (eluent: CH_2Cl_2) = 0.17

mp: 103 °C

IR (ATR): 707, 810, 841, 961, 1000, 1106, 1120, 1231, 1332, 1421, 1448, 1505, 1592, 2839, 2937, 3101, 3482 cm^{-1}

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ 2.55 (s, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 1H, H₄), 3.81 (s, 6H, 2OMe), 3.93 (s, 1H, H₅), 4.35 (s, 6H, H₃ and Cp), 5.65 (s, 1H, CH-OH), 6.61 (s, 2H, H_{2'} and H_{6'})

¹³C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ 56.1 (2CH₃, 2OMe), 56.3 (d, J = 14.9 Hz, CH, C₃), 58.9 (d, J = 2.2 Hz, CH, C₅), 59.6 (d, J = 4.1 Hz, CH, C₄), 60.8 (CH₃, OMe), 69.1 (d, J = 3.4 Hz, CH, CH-OH), 69.9 (5CH, Cp), 81.3 (d, J = 11.1 Hz, C, C₁), 102.8 (2CH, C_{2'} and C_{6'}), 134.0 (d, J = 270 Hz, C-F), 137.2 (C, Ar), 138.7 (C, Ar), 153.1 (2C, C_{3'} and C_{5'})

¹⁹F NMR (282 MHz, $CDCl_3$, 291 K) δ -191.6

Crystal data for 42. C₂₀H₂₁FFeO₄, M = 400.22, T = 150(2) K, monoclinic, Pc , a = 13.0179(10), b = 10.2447(7), c = 14.9685(11) Å, β = 114.620(2) °, V = 1814.8(2) Å³, Z = 4, d = 1.465 g cm^{-3} , μ = 0.863 mm^{-1} . A final refinement on F^2 with 7881 unique intensities and 430 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.1558 ($R(F)$ = 0.0627) for 7025 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1841232.

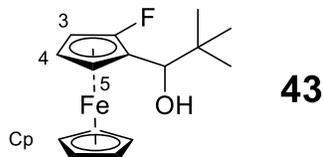
minor diastereoisomer **42'**, S_p - R and R_p - S racemic mixture

It was similarly isolated (remaining traces of other ferrocene compounds) in 39% estimated yield. R_f (eluent: CH_2Cl_2) = 0.13

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 2.49 (s, 1H, OH), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 6H, 2OMe), ~3.8 (2H, H_4 and H_5), 4.25 (s, 5H, Cp), 4.36 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_3), 5.60 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, CH-OH), 6.72 (s, 2H, H_2' and H_6')

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ 56.2 (br s, 2 CH_3 , 2OMe), 56.8 (d, $J = 14.8$ Hz, CH, C_3), 59.7 (d, $J = 4.3$ Hz, CH, C_4), 60.9 (CH_3 , OMe), 61.7 (d, $J = 2.6$ Hz, CH, C_5), 70.0 (5CH, Cp), 71.5 (d, $J = 2.6$ Hz, CH, CH-OH), 79.2 (d, $J = 10.0$ Hz, C, C_1), 103.7 (2CH, C_2' and C_6'), 133.6 (d, $J = 271$ Hz, C-F), 137.5 (C, Ar), 138.4 (C, Ar), 153.1 (2C, C_3' and C_5')

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ -190.3



Molecular Weight: 290.16

2-Fluoro- α -(*tert*-butyl)ferrocenemethanol

major diastereoisomer, S_p - R and R_p - S racemic mixture

The general procedure 4 using as electrophile pivaldehyde (0.25 mL, 2.2 mmol) gave **43** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 63% yield as an orange powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f (heptane-Et₂O 90:10) = 0.25

mp: 67 °C

IR (ATR): 666, 774, 811, 997, 1049, 1104, 1182, 1235, 1366, 1393, 1455, 1479, 2869, 2952, 2970, 3101, 3481 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 0.88 (d, 9H, J = 0.7 Hz, CMe₃), 2.00 (d, 1H, J = 1.6 Hz, OH), 3.76-3.82 (m, 1H, H₄), 3.91-3.96 (m, 1H, H₅), 4.29 (s, 5H, Cp), 4.35 (d, 1H, J = 1.6 Hz, CH-OH), 4.36 (dd, 1H, J = 2.8 and 1.6 Hz, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 25.7 (3CH₃, CMe₃), 35.8 (C, CMe₃), 56.0 (d, J = 15.3 Hz, CH, C₃), 59.5 (CH, C₄ or C₅), 59.6 (CH, C₄ or C₅), 69.7 (5CH, Cp), 74.4 (d, J = 3.9 Hz, CH, CH-OH), 79.2 (d, J = 11.6 Hz, C, C₁), 135.2 (d, J = 269 Hz, C-F)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -188.7

minor diastereoisomer **43'**, R_p - R and S_p - S racemic mixture

It was similarly isolated in 36% yield as an orange powder. R_f (heptane-Et₂O 90:10) = 0.37

mp: 68 °C

IR (ATR): 666, 773, 811, 997, 1049, 1104, 1182, 1234, 1294, 1364, 1393, 1454, 1480, 1724, 2868, 2955, 3101, 3484 cm⁻¹

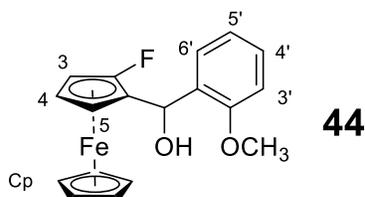
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 0.90 (d, 9H, J = 0.9 Hz, CMe₃), 2.33 (dd, 1H, J = 4.7 and 2.9 Hz, OH), 3.76-3.81 (m, 2H, H₄ and H₅), 4.00 (d, 1H, J = 4.7 Hz, CH-OH), 4.30-4.33 (m, 1H, H₃), 4.32 (s, 5H, Cp)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 26.1 (3 CH_3 , CMe_3), 36.3 (C, CMe_3), 56.8 (d, $J = 16.0$ Hz, CH, C_3), 59.6 (CH, C_4), 64.1 (CH, C_5), 70.2 (5CH, Cp), 77.6 (d, $J = 8.4$ Hz, C, C_1), 78.9 (CH, CH-OH), 134.0 (d, $J = 270$ Hz, C-F)

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ -187.0

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FFeO}$: C, 62.09; H, 6.60. Found: C, 62.18; H, 6.67.

Crystal data for 43'. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FFeO}$, $M = 290.15$, $T = 150(2)$ K, orthorhombic, $P 2_1 2_1 2_1$, $a = 6.0435(2)$, $b = 10.1248(3)$, $c = 21.5858(8)$ Å, $V = 1320.82(8)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.459$ g cm⁻³, $\mu = 1.138$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 2994 unique intensities and 176 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1093$ ($R(F) = 0.0434$) for 2890 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1841233.



Molecular Weight: 340.18

2-Fluoro- α -(2-methoxyphenyl)ferrocenemethanol

major diastereoisomer, S_p - S and R_p - R racemic mixture

The general procedure 4 using as electrophile 2-anisaldehyde (0.27 mL, 2.2 mmol) gave **44** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 63% yield as a yellow powder. Eluent: petroleum ether-CH₂Cl₂ 90:10 to 50:50; R_f (petroleum ether-Et₂O 90:10) = 0.07; R_f (petroleum ether-CH₂Cl₂ 70:30) = 0.06

mp: 124 °C

IR (ATR): 758, 819, 988, 1001, 1025, 1047, 1104, 1162, 1238, 1285, 1448, 1488, 1586, 1598, 2837, 2933, 2961, 3447 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 3.05 (d, 1H, J = 4.8 Hz, OH), 3.80 (s, 1H, H₄), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.96 (s, 1H, H₅), 4.33 (s, 1H, H₃), 4.37 (s, 5H, Cp), 5.99 (d, 1H, J = 4.5 Hz, CH-OH), 6.87 (d, 1H, J = 8.2 Hz, Ar), 6.92 (t, 1H, J = 7.5 Hz, Ar), 7.22-7.28 (m, 2H, Ar)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 55.5 (CH₃, OMe), 56.1 (d, J = 14.8 Hz, CH, C₃), 59.4 (d, J = 4.2 Hz, CH, C₄), 60.3 (CH, CH-OH), 65.5 (d, J = 3.1 Hz, CH, C₅), 70.1 (5CH, Cp), 80.1 (d, J = 11.3 Hz, C, C₁), 110.7 (CH, Ar), 120.8 (CH, Ar), 127.4 (CH, Ar), 128.9 (CH, Ar), 131.1 (C, C_{1'}), 134.1 (d, J = 270 Hz, C-F), 156.7 (C, C_{2'})

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -190.9

Crystal data for 44. C₁₈H₁₇FFeO₂, M = 340.16, T = 150(2) K, tetragonal, P 4₃ 2₁ 2, a = 7.9670(5), c = 46.209(2) Å, V = 2933.1(4) Å³, Z = 8, d = 1.541 g cm⁻³, μ = 1.043 mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 3278 unique intensities and 204 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0782 ($R(F)$ = 0.0371) for 3063 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1841231.

minor diastereoisomer (**44'**, S_p - R and R_p - S racemic mixture)

It was similarly obtained in 25% yield as a yellow powder; R_f (petroleum ether-CH₂Cl₂ 70:30) = 0.06

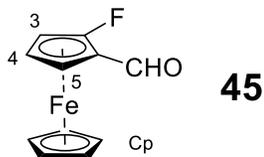
mp: 102 °C

IR (ATR): 661, 759, 822, 1000, 1015, 1104, 1128, 1161, 1186, 1237, 1286, 1445, 1470, 1490, 1586, 1598, 2845, 2922, 2948, 3520 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 3.16 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, OH), 3.74 (s, 1H, H_4), 3.76 (s, 1H, H_5), 3.89 (d, 3H, $J = 1.7$ Hz, OMe), 4.21 (d, 5H, $J = 2.1$ Hz, Cp), 4.34 (s, 1H, H_3), 5.94 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, CH-OH), 6.93 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.00 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.29 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.44 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, Ar)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 55.4 (CH_3 , OMe), 56.5 (d, $J = 14.9$ Hz, CH, C_3), 59.5 (d, $J = 4.5$ Hz, CH, C_4), 61.8 (d, $J = 2.5$ Hz, CH, CH-OH), 67.8 (d, $J = 2.4$ Hz, CH, C_5), 70.1 (5CH, Cp), 78.3 (d, $J = 10.1$ Hz, C, C_1), 110.8 (CH, Ar), 120.9 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.9 (CH, Ar), 130.7 (C, Ar), 134.0 (d, $J = 271$ Hz, C-F), 156.6 (C, Ar)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 291 K) δ -190.2



Molecular Weight: 232.04

2-Fluoroferrocenecarboxaldehyde

The general procedure 4 using as electrophile dimethylformamide (0.19 mL, 2.2 mmol) gave **45** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing of the organic phase with water (3 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 97% yield as a red powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f = 0.17

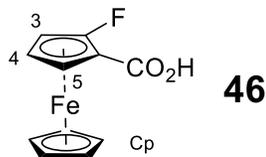
mp: 128-130 °C

IR (ATR): 771, 813, 827, 1003, 1015, 1094, 1104, 1202, 1286, 1341, 1384, 1400, 1411, 1455, 1675, 2836, 3079, 3103 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 4.28 (q, 1H, *J* = 2.4 Hz, H₄), 4.38 (s, 5H, Cp), 4.51 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz, H₅), 4.70 (q, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₃), 10.2 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 60.6 (d, *J* = 12.9 Hz, CH, C₃), 61.7 (CH, C₅), 65.1 (d, *J* = 3.9 Hz, CH, C₄), 67.1 (d, *J* = 8.2 Hz, C-CHO), 71.2 (5CH, Cp), 137.15 (d, *J* = 279 Hz, C-F), 191.1 (d, *J* = 2.9 Hz, CHO)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -189.4



Molecular Weight: 248.03

2-Fluoroferrocenecarboxylic acid

The general procedure 4 using as electrophile carbon dioxide in excess (gas) gave **46** after washing the organic phase with aqueous 1M HCl (2 x 20 mL) and water (2 x 20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 72% yield as an orange powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 50:50; R_f = 0.32

mp > 150 °C

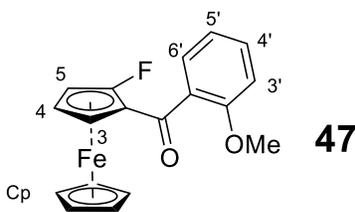
IR (ATR): 664, 760, 812, 830, 941, 1002, 1087, 1164, 1239, 1296, 1410, 1463, 1486, 1668, 2579, 2855 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 4.14 (td, 1H, *J* = 2.9 and 1.6 Hz, H₄), 4.37 (s, 5H, Cp), 4.53 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, H₅), 4.64 (td, 1H, *J* = 2.8 and 1.6 Hz, H₃), OH not seen

¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂CO, 296 K) δ 60.2 (d, *J* = 14.4 Hz, CH, C₃), 63.6 (d, *J* = 4.2 Hz, CH, C₄), 65.1 (CH, C₅), 71.8 (5CH, Cp), 71.8 (C, C₁), 135.8 (d, *J* = 277.5 Hz, C-F), 170.9 (CO₂H)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -184.4

¹⁹F NMR (376 MHz, (CD₃)₂CO, 296 K) δ -186.0



Molecular Weight: 338.16

1-Fluoro-2-(2-methoxybenzoyl)ferrocene

The general procedure 4 (but with warming to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ instead of room temperature after addition of the electrophile) using as electrophile 2-methoxybenzoyl chloride (0.33 mL, 2.2 mmol) gave **47** after addition of water (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing of the organic phase with water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), drying over MgSO_4 , concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel in 60% yield as a red powder. Eluent: CH_2Cl_2 -petroleum ether 90:10; $R_f = 0.12$

mp: $153\text{ }^{\circ}\text{C}$

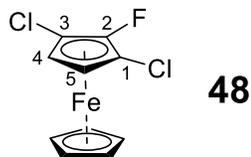
IR (ATR): 674, 730, 756, 816, 918, 1014, 1099, 1162, 1182, 1224, 1246, 1270, 1297, 1306, 1443, 1454, 1489, 1582, 1598, 1634, 1727, 2841, 2926 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 3.80 (s, 3H, OMe), 4.17 (s, 1H, H_4), 4.31 (s, 5H, Cp), 4.46 (s, 1H, H_3), 4.63 (s, 1H, H_5), 6.95-7.04 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$ and $\text{H}_{5'}$), 7.42-7.46 (m, 2H, $\text{H}_{4'}$ and $\text{H}_{6'}$)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 55.7 (CH₃, OMe), 60.4 (d, $J = 14.8\text{ Hz}$, CH, C_5), 63.8 (d, $J = 4.2\text{ Hz}$, CH, C_4), 65.4 (CH, C_3), 67.6 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, C_2), 71.5 (5CH, Cp), 111.4 (CH, $\text{C}_{3'}$), 120.4 (CH, $\text{C}_{5'}$), 128.4 (CH, $\text{C}_{6'}$), 130.6 (C, $\text{C}_{1'}$), 131.6 (CH, $\text{C}_{4'}$), 134.8 (d, $J = 279\text{ Hz}$, C-F), 157.0 (C, $\text{C}_{2'}$), 198.2 (d, $J = 3.9\text{ Hz}$, C=O)

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ -183.8

Crystal data for 47. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FFeO}_2$, $M = 338.15$, $T = 150(2)\text{ K}$, monoclinic, $P 2_1/c$, $a = 8.8223(18)$, $b = 12.218(2)$, $c = 13.536(3)\text{ \AA}$, $\beta = 95.984(8)\text{ }^{\circ}$, $V = 1451.1(5)\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d = 1.548\text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 1.054\text{ mm}^{-1}$. A final refinement on F^2 with 3277 unique intensities and 180 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1925$ ($R(F) = 0.0750$) for 2735 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1841234.



Molecular Weight: 272.91

1,3-Dichloro-2-fluoroferrocene

The general procedure 5 from 1-chloro-2-fluoroferrocene (**34**; 0.24 g) and using hexachloroethane (0.28 g) in THF (3 mL) gave **48** in 84% yield (0.23 g) as an orange powder. Eluent: petroleum ether; a second purification using petroleum ether-Et₃N-AcOEt 97.5:2:0.5 as eluent was performed. R_f (petroleum ether) = 0.58

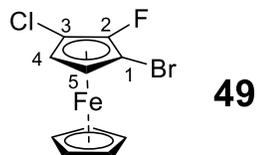
mp: 65°C

IR (ATR) 669, 801, 828, 891, 1003, 1107, 1140, 1255, 1369, 1420, 1469, 1667, 3099 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.09 (d, 2H, *J* = 0.9 Hz, H₄ and H₅), 4.37 (d, 5H, *J* = 0.75 Hz, Cp)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 58.7 (2CH, C₄ and C₅), 74.1 (5CH, Cp), 79.2 (d, 2C, *J* = 14.4 Hz, C₁ and C₃), 128.1 (d, C, *J* = 276 Hz, C₂)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -197.4



49

Molecular Weight: 317.36

1-Bromo-3-chloro-2-fluorofluorene

The general procedure 5 from 1-chloro-2-fluorofluorene (**34**; 1.2 g, 5.0 mmol) and using tetrabromomethane (2.0 g, 6.0 mmol, 1.2 equiv) in THF (5 mL) gave **49** in 85% yield (1.3 g) as an orange powder. Eluent: petroleum ether; a second purification using petroleum ether-Et₃N-AcOEt 97.5:2:0.5 as eluent was performed. R_f (petroleum ether) = 0.58

mp: 49-52 °C

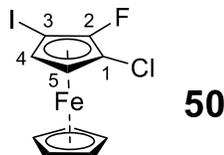
IR (ATR) 666, 801, 826, 879, 974, 1001, 1107, 1136, 1250, 1366, 1411, 1465, 1664, 3096 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.10 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 4.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 5H, Cp)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 60.3 and 60.5 (2CH, C₄ and C₅), 64.4 (d, C, *J* = 17.1 Hz, C₁), 74.3 (5CH, Cp), 79.5 (d, C, *J* = 14.9 Hz, C₃), 129.2 (d, C, *J* = 274 Hz, C₂)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -195.1

Crystal data for 49. C₁₀H₇BrClFe, *M* = 317.37, *T* = 150(2) K, monoclinic, *P* 2₁/*n*, *a* = 6.5459(10), *b* = 10.4479(17), *c* = 15.037(2) Å, β = 91.505(6)°, *V* = 1028.0(3) Å³, *Z* = 4, *d* = 2.051 g cm⁻³, μ = 5.579 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 2361 unique intensities and 108 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0787 (*R*(*F*) = 0.0313) for 2060 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1939210.



Molecular Weight: 364.36

1-Chloro-2-fluoro-3-iodoferrocene

The general procedure 5 from 1-chloro-2-fluoroferrocene (**34**; 0.24 g) and using iodine (0.30 g) in THF (3 mL) (followed by washing with 3 x 10 mL of an aqueous Na₂S₂O₃ solution) gave **50** in 88% yield (0.32 g) as an orange powder. Eluent: heptane; R_f = 0.36

mp: 39-41 °C

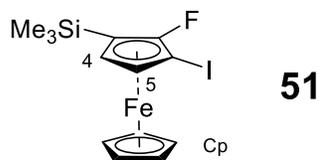
IR (ATR) 663, 710, 805, 829, 847, 872, 964, 1000, 1052, 1104, 1132, 1156, 1238, 1363, 1408, 1454, 1740, 1798, 2922, 3094 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.08 (dd, 1H, *J* = 2.8 and 0.9 Hz, H₄), 4.27 (dd, 1H, *J* = 2.8 and 0.7 Hz, H₅), 4.31 (s, 5H, Cp)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 26.4 (d, C, *J* = 19.5 Hz, C₃), 63.0 (t, CH, *J* = 4.0 Hz, C₅), 64.1 (t, CH, *J* = 4.2 Hz, C₄), 74.7 (t, 5CH, *J* = 3.8 Hz, Cp), 79.6 (d, C, *J* = 15.8 Hz, C₁), 131.6 (d, C, *J* = 274 Hz, C₂)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -191.0

Crystal data for 50. C₁₀H₇ClFFeI, *M* = 364.36, *T* = 150(2) K, monoclinic, *P* 2₁/*c*, *a* = 6.6845(13), *b* = 15.913(4), *c* = 10.315(2) Å, β = 99.375(8)°, *V* = 1082.6(4) Å³, *Z* = 4, *d* = 2.236 g cm⁻³, μ = 4.459 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 2451 unique intensities and 127 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0735 (*R*(*F*) = 0.0294) for 2244 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1939211.



Molecular Weight: 402.10

2-Fluoro-1-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocene

sBuLi (~1.3 M in cyclohexane, 2.4 mmol) was added dropwise to a stirred, cooled (-75 °C) solution of fluoroferrocene (**30**, 0.41 g, 2.0 mmol) in THF (2 mL). After 1 h, chlorotrimethylsilane (0.25 mL, 2.2 mmol) was added before warming to room temperature. The mixture was next cooled again (-75 °C) before addition of sBuLi (~1.3 M in cyclohexane, 2.4 mmol) and, 1 h later, iodine (0.63 g, 2.4 mmol) in THF (2 mL) before warming to room temperature. After addition of an aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ (20 mL), extraction with AcOEt (3 x 20 mL), washing of the organic phase with aqueous 0.4 M FeCl₃ (20 mL), water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel, **51** was isolated in 83% yield as an orange powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 90:10; R_f = 0.83

mp: 62 °C

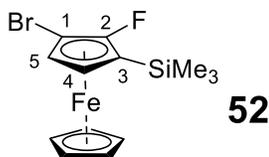
IR (ATR): 694, 751, 814, 837, 1004, 1077, 1134, 1175, 1276, 1316, 1329, 1402, 1454, 1487, 1507, 1587, 2855, 2921, 2956, 3038 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 291 K) δ 0.29 (s, 9H, SiMe₃), 3.79 (dd, 1H, *J* = 2.7 and 1.8 Hz, H₄), 4.22 (s, 5H, Cp), 4.22-4.24 (m, 1H, H₅)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -0.38 (3CH₃, SiMe₃), 30.7 (d, *J* = 22.9 Hz, C-I), 59.3 (d, *J* = 20.8 Hz, C-SiMe₃), 66.8 (d, *J* = 5.7 Hz, CH, C₄), 69.9 (CH, C₅), 72.5 (5CH, Cp), 139.1 (d, *J* = 269 Hz, C-F)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 291 K) δ -181.7

Crystal data for 51. C₁₃H₁₆FFeSi, *M* = 402.10, *T* = 150(2) K, orthorhombic, *Pnca* 2₁, *a* = 18.2207(17), *b* = 12.3664(12), *c* = 6.6897(6) Å, *V* = 1507.4(2) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.772 g cm⁻³, *μ* = 3.116 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 3271 unique intensities and 149 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0609 (*R*(*F*) = 0.0334) for 2641 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1841225.



Molecular Weight: 355.10

1-Bromo-2-fluoro-3-(trimethylsilyl)ferrocene

The general procedure 5 from 1-fluoro-2-(trimethylsilyl)ferrocene (**37**; 0.83 g, 3.0 mmol) and using tetrabromomethane (1.1 g, 3.3 mmol) in THF (4 mL) gave **52** in 61% yield (0.65 g) as an orange powder. Eluent: petroleum ether; $R_f = 0.57$

mp: 40-44 °C

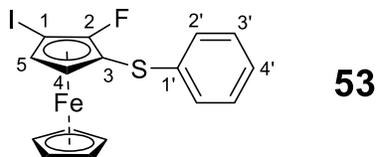
IR (ATR) 663, 695, 754, 819, 835, 891, 999, 1081, 1109, 1135, 1158, 1219, 1244, 1335, 1372, 1415, 1428, 2899, 2955, 3099 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.29 (s, 9H, Me), 3.68 (dd, 1H, $J = 2.7$ and 1.7 Hz, H_4), 4.24-4.28 (m, 1H, H_5), 4.26 (s, 5H, Cp)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -0.38 (3 CH_3), 58.5 (d, C, $J = 19.8$ Hz, C_3), 63.8 (d, CH, $J = 5.6$ Hz, C_4), 66.2 (CH, C_5), 67.8 (d, C, $J = 19.9$ Hz, C_1), 72.1 (5CH, Cp), 136.5 (d, C, $J = 270$ Hz, C_2)

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -186.0

Crystal data for 52. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrFFeSi}$, $M = 355.11$, $T = 150(2)$ K, monoclinic, $P 2_1/c$, $a = 17.276(4)$, $b = 6.8553(17)$, $c = 12.095(3)$ Å, $\beta = 100.988(8)^\circ$, $V = 1406.1(6)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.677$ g cm^{-3} , $\mu = 3.986$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 3197 unique intensities and 173 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1523$ ($R(F) = 0.0665$) for 2806 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1939212.



Molecular Weight: 438.08

2-Fluoro-1-iodo-3-(phenylthio)ferrocene

The general procedure 5 from 1-fluoro-2-(phenylthio)ferrocene (**39**; 0.31 g) and using iodine (0.30 g) in THF (3 mL) (followed by washing with 3 x 10 mL of an aqueous Na₂S₂O₃ solution) gave **53** in a quantitative yield (0.44 g) as a yellow powder. Eluent: petroleum ether; R_f = 0.26

mp: 73 °C

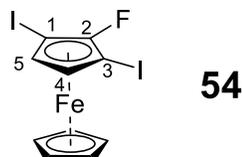
IR (ATR) 664, 687, 736, 805, 826, 838, 877, 1001, 1024, 1082, 1108, 1132, 1226, 1411, 1440, 1479, 1584 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.26 (dd, 1H, *J* = 2.7 and 1.0 Hz, H₄), 4.32 (dd, 1H, *J* = 2.8 and 1.2 Hz, H₅), 4.33 (s, 5H, Cp), 7.10-7.24 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 28.5 (d, C, *J* = 20.5 Hz, C₁), 64.5 (d, C, *J* = 16.5 Hz, C₃), 68.4 (CH, C₅), 69.5 (CH, C₄), 74.0 (5CH, Cp), 126.1 (CH, C_{4'}), 127.3 (2CH), 129.0 (2CH), 136.4 (d, C, *J* = 274 Hz, C₂), 138.2 (C, C_{1'});

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -186.0

Crystal data for 53. C₁₆H₁₂FFeIS, *M* = 438.07, *T* = 150(2) K, triclinic, *P*-1, *a* = 7.2000(7), *b* = 10.0755(11), *c* = 11.5617(11) Å, α = 64.721(3), β = 78.205(3), γ = 84.196(4) °, *V* = 742.31(13) Å³, *Z* = 2, *d* = 1.960 g cm⁻³, μ = 3.232 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 3378 unique intensities and 181 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0488 (*R*(*F*) = 0.0205) for 3214 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1939213.



Molecular Weight: 455.82

2-Fluoro-1,3-diiodoferrocene

A cooled (-40 °C) solution of LiTMP (prepared at -10 °C by adding BuLi (~1.6 M in hexanes, 1.5 mmol) to a solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.29 mL, 1.7 mmol) in THF (3 mL) and stirring for 5 min) was added to a stirred, cooled (-40 °C) solution of ZnCl₂·TMEDA^{228,230} (0.25 g, 1.0 mmol) and 1-fluoro-2-iodoferrocene (**33**; 0.33 g, 1.0 mmol) in THF (3 mL). After 2 h at this temperature, a solution of I₂ (0.375 g, 1.5 mmol) in THF (4 mL) was added. The mixture was stirred overnight before addition of an aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) and extraction with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography over silica gel to give **54** in a quantitative yield (0.46 g) as an orange powder. Eluent: petroleum ether; R_f = 0.45

mp: 61-62 °C

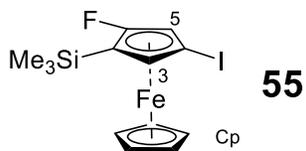
IR (ATR) 809, 822, 864, 976, 1001, 1107, 1410, 1436, 1458, 3096 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.25 (d, 2H, *J* = 0.8 Hz), 4.26 (s, 5H, Cp)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 26.7 (d, 2C, *J* = 21.2 Hz, C₁ and C₃), 68.6 (2CH, C₄ and C₅), 75.3 (5CH, Cp), 135.1 (d, C, *J* = 271 Hz, C₂)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -184.8

Crystal data for 54. C₁₀H₇FFeI₂, *M* = 455.81, *T* = 150(2) K, monoclinic, *P* 2₁/*c*, *a* = 12.2100(9), *b* = 28.6668(18), *c* = 6.6319(5) Å, β = 100.875(3)°, *V* = 2279.6(3) Å³, *Z* = 8, *d* = 2.656 g cm⁻³, μ = 6.710 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 5220 unique intensities and 229 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0683 (*R*(*F*) = 0.0334) for 4893 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1939214.



Molecular Weight: 402.10

1-Fluoro-4-iodo-2-(trimethylsilyl)ferrocene

BuLi (~1.6 M in hexane, 1.1 mmol) was added to a stirred, cooled (0 °C) solution of H-TMP (0.19 mL, 1.1 mmol) in THF (2 mL). The mixture was stirred for 5 min at 0 °C before introduction of 2-fluoro-1-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**51**, 0.40 g 1.0 mmol) at -50 °C. After 2 h at -50 °C, MeOH (2.0 mL) and aqueous 1M HCl (10 mL) were successively added. Extraction with AcOEt (3 x 15 mL), drying over MgSO₄, concentration under reduced pressure, and purification by column chromatography over silica gel (the eluent is given in the product description) led to **55** in 77% yield as an orange powder. Eluent: heptane; R_f = 0.57

mp: 35-37 °C

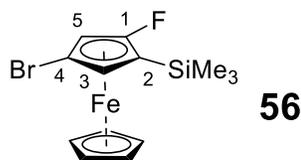
IR (ATR): 811, 835, 872, 1021, 1140, 1225, 1244, 1339, 1410, 1423, 2924, 2955 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 0.28 (s, 9H, SiMe₃), 3.97 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz, H₃), 4.26 (s, 5H, Cp), 4.69 (dd, 1H, *J* = 3.7 and 1.4 Hz, H₅)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ -0.26 (3CH₃, SiMe₃), 35.0 (d, *J* = 2.0 Hz, C-I), 61.7 (d, *J* = 21.4 Hz, C-SiMe₃), 64.6 (d, *J* = 17.2 Hz, CH, C₅), 72.3 (d, *J* = 6.0 Hz, CH, C₃), 72.7 (5CH, Cp), 138.7 (d, *J* = 272 Hz, C-F)

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃, 298 K) δ -180.1

Crystal data for 55. C₁₃H₁₆FFeSi, *M* = 402.10, *T* = 150(2) K, monoclinic, *C* 2/*c*, *a* = 36.679(4), *b* = 6.8411(7), *c* = 11.5528(13) Å, β = 93.263(5) °, *V* = 2894.2(5) Å³, *Z* = 8, *d* = 1.846 g cm⁻³, μ = 3.245 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 3247 unique intensities and 157 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.1542 (*R*(*F*) = 0.0654) for 2828 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1841226.



Molecular Weight: 355.10

4-Bromo-1-fluoro-2-(trimethylsilyl)ferrocene

The general procedure 6 from 1-bromo-2-fluoro-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**52**; 0.355 g) and using methanol (0.5 mL) gave **56** in 63% yield (0.22 g) as a yellow ochre powder. Eluent: petroleum ether ; $R_f = 0.69$

mp: 39-41 °C

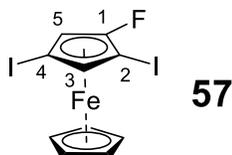
IR (ATR) 667, 696, 755, 815, 838, 881, 1002, 1024, 1061, 1107, 1133, 1229, 1248, 1322, 1344, 1360, 1411, 1427, 1707, 1786, 2957, 3111 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.29 (s, 9H, Me), 3.97 (s, 1H, H_3), 4.29 (s, 5H, Cp), 4.72 (s, 1H, H_5)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -0.28 (3 CH_3), 59.7 (d, C, $J = 21.4$ Hz, C_2), 60.7 (d, CH, $J = 17.5$ Hz, C_5), 67.8 (CH, C_3), 72.2 (5CH, Cp), 73.7 (d, C, $J = 3.4$ Hz, C_4), 137.3 (d, C, $J = 272$ Hz, C_1)

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -180.8

Crystal data for 56. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrFFeSi}$, $M = 355.11$, $T = 295(2)$ K, monoclinic, $P 2_1/c$, $a = 19.502(3)$, $b = 11.7498(14)$, $c = 13.2300(18)$ Å, $\beta = 107.235(5)^\circ$, $V = 2895.5(7)$ Å³, $Z = 8$, $d = 1.629$ g cm^{-3} , $\mu = 3.871$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 6623 unique intensities and 313 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0767$ ($R(F) = 0.0352$) for 4636 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1939215.



Molecular Weight: 455.82

1-Fluoro-2,4-diiodoferrocene

The general procedure 6, but using 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.37 mL, 2.2 mmol) and butyllithium (2.2 mmol), from 2-fluoro-1,3-diiodoferrocene (**54**; 0.46 g) and using methanol (0.5 mL) gave **57** in 90% yield (0.41 g) as a yellow powder. Eluent: petroleum ether; $R_f = 0.46$

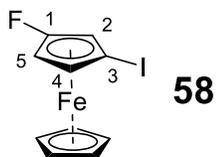
mp: 95-96 °C

IR (ATR) 658, 815, 830, 861, 978, 1000, 1052, 1105, 1344, 1409, 1444, 1617, 1789, 2918, 3090, 3102 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.29 (s, 5H, Cp), 4.44 (s, 1H, H_3), 4.70 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H_5)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28.6 (d, C, $J = 21.2$ Hz, C_2), 33.9 (C, C_4), 62.1 (d, CH, $J = 14.9$ Hz, C_5), 73.3 (CH, C_3), 75.5 (5CH, Cp), 134.8 (d, C, $J = 277$ Hz, C_1)

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -183.8



Molecular Weight: 329.92

1-Fluoro-3-iodoferrocene

The general procedure 7 from 1-fluoro-4-iodo-2-(trimethylsilyl)ferrocene (**55**; 0.11 g) gave **58** in 91% yield (80 mg) as an orange oil. Eluent: petroleum ether; $R_f = 0.58$

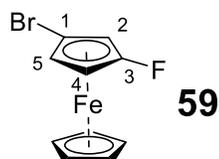
IR (ATR) 811, 863, 938, 1001, 1023, 1052, 1106, 1171, 1250, 1322, 1347, 1364, 1392, 1410, 1463, 2104, 2703, 2924, 3106 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.11 (s, 1H, H_4), 4.29 (s, 5H, Cp), 4.36 (s, 1H, H_5), 4.61 (t, 1H, $J = 1.2$ Hz, H_2)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 33.6 (d, C, $J = 2.7$ Hz, C_3), 57.3 (d, CH, $J = 15.7$ Hz, C_5), 62.7 (d, CH, $J = 14.5$ Hz, C_2), 67.6 (d, CH, $J = 3.3$ Hz, C_4), 72.6 (5CH, Cp), 134.7 (d, C, $J = 274.5$ Hz, C_1)

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -186.0

MS (EI, 70 eV): 330 [M].



Molecular Weight: 282.92

1-Bromo-3-fluoroferrocene

The general procedure 7 from 4-bromo-1-fluoro-2-(trimethylsilyl)ferrocene (**56**; 96 mg) gave **59** in 76% yield (58 mg) as a yellow powder. Eluent: petroleum ether; $R_f = 0.51$

mp: 31 °C

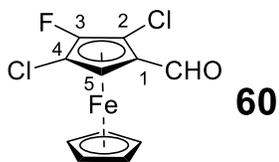
IR (ATR) 806, 826, 849, 869, 940, 1001, 1020, 1059, 1105, 1253, 1347, 1366, 1409, 1465, 1672, 1794, 2105, 2249, 3113 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.11 (s, 1H, H_5), 4.30 (s, 1H, H_4), 4.33 (s, 5H, Cp), 4.63 (s, 1H, H_2)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 55.5 (d, CH, $J = 15.7$ Hz, C_4), 58.9 (d, CH, $J = 15.1$ Hz, C_2), 63.3 (d, CH, $J = 2.9$ Hz, C_5), 72.0 (d, C, $J = 3.6$ Hz, C_1), 72.2 (5CH, Cp), 133.4 (d, C, $J = 274$ Hz, C_3)

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -186.9

MS (EI, 70 eV): 282 [M]



Molecular Weight: 300.92

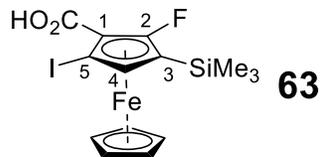
2,4-Dichloro-3-fluoroferrocenecarboxaldehyde

The general procedure 6 from 1,3-dichloro-2-fluoroferrocene (**48**; 0.27 g) and using dimethylformamide (85 μ L) gave **60** in 80% yield (0.24 g) as an unstable reddish oil. Eluent: petroleum ether-Et₃N 98:2 then petroleum ether-AcOEt-Et₃N 97:1:2

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.46 (s, 5H, Cp), 4.89 (s, 1H, H₅), 10.07 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 58.9 (CH, C₅), 65.4 (C, C1, C-CHO), 75.5 (5CH, Cp), 81.4 (d, C, J = 13.6 Hz, C₂), 82.0 (d, C, J = 14.2 Hz, C₄), 128.6 (d, C, J = 280 Hz, C₃), 190.9 (CH, CHO)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -188.7



Molecular Weight: 446.11

2-Fluoro-5-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocenecarboxylic acid

The general procedure 6 from 2-fluoro-1-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**51**; 0.40 g) and using gaseous carbon dioxide (in excess) gave **63** in 59% yield (0.53 g) as a dark orange powder. Eluent: petroleum ether-AcOEt-Et₃N 96:3:1; R_f (AcOEt-petroleum ether 70:30) = 0.29

mp: 168 °C

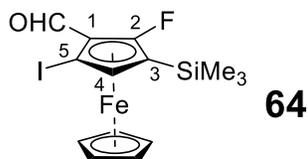
IR (ATR) 732, 818, 837, 943, 1078, 1212, 1250, 1261, 1405, 1465, 1680, 2957 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.32 (s, 9H, Me), 4.34 (s, 5H, Cp), 4.36 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H₄), 10.65 (br s, 1H, OH)

¹³C NMR (CDCl₃) δ -0.54 (3CH₃), 37.5 (C, C₅), 60.6 (d, C, *J* = 9.4 Hz, C₁), 66.5 (d, C, *J* = 21.2 Hz, C₃), 74.7 (5CH, Cp), 76.1 (d, CH, *J* = 6.4 Hz, C₄), 137.25 (d, C, *J* = 283.5 Hz, C₂), 175.45 (C, C=O)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -173.2

Crystal data for 63. C₁₄H₁₆FFeI₂O₂Si, *M* = 446.11, *T* = 150(2) K, monoclinic, *P* 2₁/*n*, *a* = 6.7304(10), *b* = 13.738(3), *c* = 17.564(3) Å, β = 100.433(5)°, *V* = 1597.2(5) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.855 g cm⁻³, μ = 2.960 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 3654 unique intensities and 164 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0799 (*R*(*F*) = 0.0322) for 3385 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1939219.



Molecular Weight: 430.11

2-Fluoro-5-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocenecarboxaldehyde

The general procedure 6 from 2-fluoro-1-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**51**; 0.40 g) and using dimethylformamide (85 μ L) gave **64** in 60% yield (0.26 g) as a red powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O 95:5; R_f (petroleum ether-Et₂O 90:10) = 0.37

mp: 72 °C

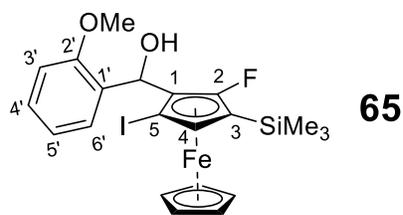
IR (ATR) 699, 752, 820, 839, 949, 1108, 1148, 1231, 1249, 1306, 1362, 1421, 1439, 1681, 2843, 2896, 2953 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.30 (s, 9H, Me), 4.32 (s, 5H, Cp), 4.38 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H₄), 10.17 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (CDCl₃) δ -0.58 (3CH₃), 36.6 (C, C₅), 66.1 (d, C, J = 8.6 Hz, C₁), 67.1 (d, C, J = 19.8 Hz, C₃), 74.1 (5CH, Cp), 75.8 (dd, CH, J = 6.8 and 1.7 Hz, C₄), 138.0 (d, C, J = 284 Hz, C₂), 192.3 (d, CH, J = 3.0 Hz, CHO)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -179.9

Crystal data for 64. C₁₄H₁₆FFeIOSi, M = 430.11, T = 150(2) K, monoclinic, $P 2_1/n$, a = 6.7234(5), b = 12.3647(9), c = 18.5635(14) Å, β = 91.338(3) °, V = 1542.8(2) Å³, Z = 4, d = 1.852 g cm⁻³, μ = 3.055 mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 3483 unique intensities and 167 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0729 ($R(F)$ = 0.0382) for 2948 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1939218.



Molecular Weight: 538.25

α -(2-Methoxyphenyl)-2-fluoro-5-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocenemethanol

The general procedure 6 from 2-fluoro-1-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**51**; 0.40 g) and using 2-anisaldehyde (0.14 mL) gave **65** in 48% yield (0.26 g) as an orange powder. Eluent: petroleum ether-AcOEt 90:10; $R_f = 0.21$

mp: 130°C

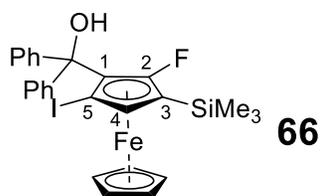
IR (ATR) 658, 700, 729, 747, 778, 817, 839, 945, 1018, 1030, 1050, 1088, 1108, 1130, 1160, 1183, 1214, 1253, 1282, 1314, 1340, 1414, 1442, 1460, 1491, 1600, 2924, 3549 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.30 (s, 9H, Me), 3.31 (dd, 1H, $J = 7.1$ and 2.1 Hz, OH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.99 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, H_4), 4.37 (s, 5H, Cp), 5.83 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, CHOH), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -0.25 (3 CH_3), 40.9 (C, C_5), 55.4 (d, CH_3 , $J = 2.4$ Hz), 61.5 (d, C, $J = 22.4$ Hz, C_3), 70.0 (CH, CHOH), 71.0 (dd, CH, $J = 6.8$ and 2.3 Hz, C_4), 73.5 (5CH, Cp), 81.2 (d, C, $J = 9.9$ Hz, C_1), 110.8 (CH), 120.7 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 130.3 (C, $\text{C}_{1'}$), 135.3 (d, C, $J = 275$ Hz, C_2), 157.1 (C, $\text{C}_{2'}$);

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -179.9. Only traces of the minor diastereoisomer were detected.

Crystal data for 65. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FFeI}_2\text{O}_2\text{Si}$, $M = 538.24$, $T = 150(2)$ K, triclinic, $P -1$, $a = 8.514(2)$, $b = 10.875(3)$, $c = 11.472(3)$ Å, $\alpha = 86.069(8)$, $\beta = 84.834(9)$, $\gamma = 82.271(8)$ °, $V = 1046.7(4)$ Å³, $Z = 2$, $d = 1.708$ g cm^{-3} , $\mu = 2.274$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 4783 unique intensities and 224 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0582$ ($R(F) = 0.0253$) for 4469 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1939216.



Molecular Weight: 584.33

2-Fluoro-5-iodo- α,α -diphenyl-3-(trimethylsilyl)ferrocenemethanol

The general procedure 6 from 2-fluoro-1-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**51**; 0.40 g) and using benzophenone (0.20 g) gave **66** in 66% yield (0.39 g) as a yellow powder. Eluent: petroleum ether-AcOEt-Et₃N 96:3:1; R_f (petroleum ether-Et₂O 90:10) = 0.54

mp: 147-150 °C

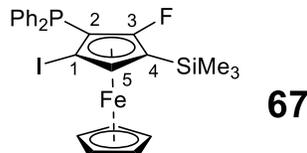
IR (ATR) 695, 756, 814, 840, 859, 966, 1016, 1232, 1247, 1375, 1400, 1428, 1447, 1491, 2953, 3539 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.26 (s, 9H, Me), 3.79 (d, 1H, J = 1.2 Hz, OH), 4.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H₄), 4.43 (s, 5H, Cp), 7.20-7.33 (m, 8H), 7.40-7.43 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃) δ -0.30 (3CH₃), 40.3 (C, C₅), 61.7 (d, C, J = 23.6 Hz, C₃), 72.4 (d, CH, J = 7.2 Hz, C₄), 73.6 (5CH, Cp), 78.2 (d, C, J = 4.3 Hz), 85.9 (d, C, J = 7.7 Hz, C₁), 127.3 (CH), 127.4 (2CH), 127.5 (CH), 127.9 (2CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (2CH), 135.5 (d, C, J = 278 Hz, C₂), 145.1 (d, C, J = 2.3 Hz), 146.2 (C)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -174.5

Crystal data for 66. C₂₆H₂₆FFeIOSi, M = 584.31, T = 150(2) K, triclinic, P -1, a = 8.1302(13), b = 10.5516(14), c = 14.7688(19) Å, α = 107.406(4), β = 93.634(5), γ = 98.033(5) °, V = 1189.6(3) Å³, Z = 2, d = 1.631 g cm⁻³, μ = 2.006 mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 5440 unique intensities and 286 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0556 ($R(F)$ = 0.0231) for 4916 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1939217.



Molecular Weight: 586.28

2-(Diphenylphosphino)-3-fluoro-1-iodo-4-(trimethylsilyl)ferrocene

The general procedure 6 from 2-fluoro-1-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**51**; 0.40 g) and using chlorodiphenylphosphine (0.20 mL) gave **67** in 80% yield (0.47 g) as a yellow powder. Eluent: petroleum ether-Et₂O-Et₃N 96:3:1; R_f (petroleum ether-AcOEt 90:10) = 0.77

mp: 180 °C

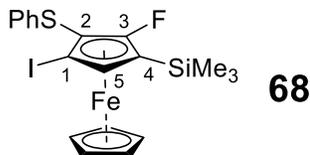
IR (ATR) 693, 745, 760, 812, 840, 911, 1003, 1025, 1052, 1062, 1107, 1223, 1247, 1283, 1344, 1380, 1407, 1435, 1477, 1585, 2956, 3063 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.26 (s, 9H, Me), 4.11 (s, 5H, Cp), 4.27 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₅), 7.17-7.33 (m, 5H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.74 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 0.28 (3CH₃), 49.1 (dd, C, *J* = 42.9 and 1.9 Hz), 63.9 (d, C, *J* = 23.4 Hz, C₄), 68.3 (t, C, *J* = 15.9 Hz), 73.5 (5CH, Cp), 74.3 (dd, CH, *J* = 6.1 and 3.1 Hz, C₅), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 132.0 (CH), 132.2 (CH), 135.7 (d, C, *J* = 8.5 and 0.98 Hz), 136.0 (d, CH, *J* = 3.5 Hz), 136.3 (d, CH, *J* = 3.5 Hz), 138.0 (d, C, *J* = 8.2 Hz), 137.7 (d, C, *J* = 270 Hz, C₃)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -172.6 (d, *J* = 2.9 Hz); ³¹P NMR (CDCl₃) δ -11.3 (d, *J* = 3.3 Hz)

Crystal data for the oxide of 67. C₂₅H₂₅FFeIOPSi, *M* = 602.26, *T* = 150(2) K, triclinic, *P* -1, *a* = 8.1007(10), *b* = 10.7372(15), *c* = 14.989(2) Å, α = 108.190(5), β = 93.055(4), γ = 97.786(4) °, *V* = 1220.8(3) Å³, *Z* = 2, *d* = 1.638 g cm⁻³, μ = 2.020 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 5533 unique intensities and 283 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0669 (*R*(*F*) = 0.0293) for 4738 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1939220.



Molecular Weight: 510.26

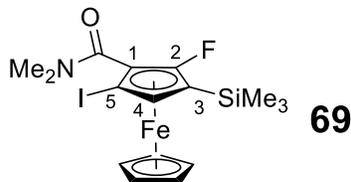
3-Fluoro-1-iodo-2-(phenylthio)-4-(trimethylsilyl)ferrocene

The general procedure 6 from 2-fluoro-1-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**51**; 0.40 g) and using phenyl disulfide (0.24 g) gave **68** but it proved difficult to isolate and was only identified by NMR. Eluent: petroleum ether

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.33 (s, 9H, Me), 4.29 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_5), 4.30 (s, 5H, Cp), 7.11-7.25 (m, 5H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -0.39 (3 CH_3), 49.6 (C, C_1), 63.1 (d, C, $J = 21.3$ Hz, C_2), 71.1 (d, C, $J = 17.2$ Hz, C_4), 72.5 (d, CH, $J = 5.8$ Hz, C_5), 74.2 (5CH, Cp), 126.1 (CH, C_4'), 127.6 (2CH), 129.0 (2CH), 137.7 (C, C_1'), 138.2 (d, C, $J = 276$ Hz, C_3)

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -177.1



Molecular Weight: 473.18

2-Fluoro-5-iodo-*N,N*-dimethyl-3-(trimethylsilyl)ferrocenecarboxamide

The general procedure 6 from 2-fluoro-1-iodo-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**51**; 0.40 g) and using ClCONMe₂ (0.10 mL) gave **69** in 22% yield (0.10 g) as a yellow powder. Eluent: petroleum ether-Et₃N 99:1; R_f (petroleum ether-AcOEt 80:20) = 0.51

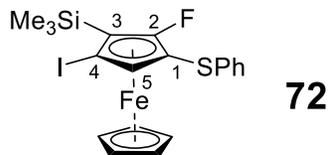
mp: 70 °C

IR (ATR) 679, 697, 756, 780, 818, 840, 880, 960, 1003, 1060, 1107, 1158, 1226, 1248, 1314, 1392, 1429, 1452, 1499, 1644, 1698, 1779, 2954 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.29 (s, 9H, Me), 2.85 (s, 3H, Me), 3.08 (s, 3H, Me), 4.04 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H₄), 4.39 (s, 5H, Cp)

¹³C NMR (CDCl₃) δ -0.31 (3CH₃), 35.6 (CH₃), 38.2 (d, C, *J* = 1.1 Hz, C₅), 38.3 (CH₃), 60.9 (d, C, *J* = 21.4 Hz, C₁), 71.4 (d, CH, *J* = 5.3 Hz, C₄), 74.5 (5CH, Cp), 78.8 (d, C, *J* = 15.5 Hz, C₃), 134.9 (d, C, *J* = 275 Hz, C₂), 165.2 (d, C, *J* = 3.4 Hz, C=O)

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -179.1



Molecular Weight: 510.26

2-Fluoro-4-iodo-1-(phenylthio)-3-(trimethylsilyl)ferrocene

The general procedure 6 from 2-fluoro-1-iodo-3-(phenylthio)ferrocene (**53**; 0.44 g) and using chlorotrimethylsilane (0.14 mL) gave **72** in 45% yield (0.23 g) as a yellow powder. Eluent: petroleum ether; R_f (petroleum ether-AcOEt 95:5) = 0.70

mp: 80 °C

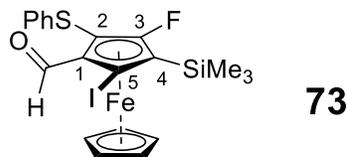
IR (ATR) 690, 739, 818, 841, 923, 1026, 1105, 1246, 1345, 1383, 1402, 1439, 1478, 1580, 2896, 2955, 3103 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.45 (d, 9H, $J = 0.9$ Hz, Me), 4.33 (s, 5H, Cp), 4.62 (d, 1H, $J = 0.6$ Hz, H_5), 7.11-7.25 (m, 5H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.58 (d, 3 CH_3 , $J = 2.0$ Hz), 40.7 (d, C, $J = 5.0$ Hz, C_4), 64.0 (d, C, $J = 17.5$ Hz, C_3), 67.8 (d, C, $J = 19.2$ Hz, C_1), 74.0 (5CH, Cp), 78.0 (CH, C_5), 126.2 (CH, C_4'), 127.7 (2CH), 129.0 (2CH), 138.0 (C, C_1'), 139.6 (d, C, $J = 277$ Hz, C_2)

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -178.0

Crystal data for 72. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FFeISSi}$, $M = 510.25$, $T = 150(2)$ K, monoclinic, $P 2_1/c$, $a = 8.8626(14)$, $b = 11.0153(19)$, $c = 20.456(3)$ Å, $\beta = 98.537(5)^\circ$, $V = 1974.8(5)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.716$ g cm^{-3} , $\mu = 2.500$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 4517 unique intensities and 220 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0765$ ($R(F) = 0.0345$) for 4140 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1939221.



Molecular Weight: 538.27

3-Fluoro-5-iodo-2-(phenylthio)-4-(trimethylsilyl)ferrocenecarboxaldehyde

The general procedure 6 from 2-fluoro-4-iodo-1-(phenylthio)-3-(trimethylsilyl)ferrocene (**72**; 0.51 g) and using dimethylformamide (85 μ L) gave **73** in 64% yield (0.34 g) as a red powder. Eluent: petroleum ether-AcOEt 90:10; R_f (petroleum ether-AcOEt 70:30) = 0.79

mp: 143-145 $^{\circ}$ C

IR (ATR) 665, 692, 754, 824, 838, 854, 1005, 1028, 1065, 1109, 1249, 1261, 1302, 1366, 1377, 1400, 1440, 1474, 1689, 2749, 2853, 2924, 2952 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.52 (d, 9H, J = 1.2 Hz, Me), 4.43 (s, 5H, Cp), 7.18-7.29 (m, 5H, Ph), 10.29 (s, 1H, CHO)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.65 (d, 3CH₃, J = 2.3 Hz), 41.2 (d, C, J = 4.4 Hz, C₅), 69.9 (d, C, J = 19.0 Hz, C₂ or C₄), 70.1 (d, C, J = 17.9 Hz, C₂ or C₄), 72.3 (C, C₁), 75.4 (5CH, Cp), 126.9 (CH, C_{4'}), 128.6 (2CH, Ph), 129.2 (2CH, Ph), 136.9 (C, C_{1'}), 141.7 (d, C, J = 280 Hz, C₃), 194.3 (CH, CHO)

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -169.6

Crystal data for 73. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FFeIOSSi}$, M = 538.26, T = 150(2) K, triclinic, P -1, a = 7.1480(8), b = 9.9469(13), c = 15.3417(19) \AA , α = 108.069(4), β = 97.069(4), γ = 91.763(4) $^{\circ}$, V = 1026.4(2) \AA^3 , Z = 2, d = 1.742 g cm^{-3} , μ = 2.414 mm^{-1} . A final refinement on F^2 with 4696 unique intensities and 248 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0653 ($R(F)$ = 0.0238) for 4228 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1939222.

Bibliographie

- (1) Keally, T. J.; Pauson, P. L. A New Type of Organo-Iron Compound. *Nature* **1951**, *168*, 1039–1040.
- (2) Miller, S. A.; Tebboth, J. A.; Tremaine, J. F. Dicyclopentadienyliron. *J. Chem. Soc.* **1952**, 632–635.
- (3) Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. The Structure of Iron Bis-Cyclopentadienyl. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (8), 2125–2126.
<https://doi.org/10.1021/ja01128a527>.
- (4) Fischer, E. O.; Pfab, W. Cyclopentadien-Metallkomplexe, ein neuer Typ metallorganischer Verbindungen. *Z. Für Naturforschung B* **1952**, *7* (7), 377–379. <https://doi.org/10.1515/znb-1952-0701>.
- (5) Woodward, R. B.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C. A New Aromatic System. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3458–3459.
- (6) Werner, H. At Least 60 Years of Ferrocene: The Discovery and Rediscovery of the Sandwich Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (25), 6052–6058.
<https://doi.org/10.1002/anie.201201598>.
- (7) Štěpnička, P.; Heck, J.; Dede, M. *Ferrocenes : Ligands, Materials and Biomolecules*, chapitre 9.; Stepnicka Petr, **2009**.
- (8) Hwang, S.; Kim, H.; Ryu, J. H.; Oh, S. M. N-(α -Ferrocenyl)Ethylphthalimide as a Single Redox Couple for Non-Aqueous Flow Batteries. *J. Power Sources* **2019**, *421*, 1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2019.02.080>.
- (9) Zhu, Y.; Yang, F.; Niu, Z.; Wu, H.; He, Y.; Zhu, H.; Ye, J.; Zhao, Y.; Zhang, X. Enhanced Cyclability of Organic Redox Flow Batteries Enabled by an Artificial Bipolar Molecule in Neutral Aqueous Electrolyte. *J. Power Sources* **2019**, *417*, 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2019.02.021>.
- (10) Schwartz, P.-O.; Förtsch, S.; Mena-Osteritz, E.; Weirather-Köstner, D.; Wachtler, M.; Bäuerle, P. Ferrocene-Functionalized Polyheteroacenes for the Use as Cathode Active Material in Rechargeable Batteries. *RSC Adv.* **2018**, *8* (26), 14193–14200.
<https://doi.org/10.1039/C8RA00129D>.
- (11) Stepnicka, P.; Long, N. J.; Kowalski, K. *Ferrocenes : Ligands, Materials and Biomolecules*, chapitre 10.; Stepnicka Petr, **2009**.
- (12) Lisa, G.; Wilson, D. A.; Scutaru, D.; Tudorachi, N.; Hurduc, N. Investigation of Thermal Degradation of Some Ferrocene Liquid Crystals. *Thermochim. Acta* **2010**, *507–508*, 49–59.
- (13) Abd-El-Aziz, A. S.; Agatemor, C.; Etkin, N. Sandwich Complex-Containing Macromolecules: Property Tunability Through Versatile Synthesis. *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35* (5), 513–559. <https://doi.org/10.1002/marc.201300826>.

- (14) Carraher, C. E. Condensation Metallocene Polymers. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2005**, *15* (1), 121–145. <https://doi.org/10.1007/s10904-004-2382-6>.
- (15) Colacot, T. J. A Concise Update on the Applications of Chiral Ferrocenyl Phosphines in Homogeneous Catalysis Leading to Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 3101–3118. <https://doi.org/10.1021/cr000427o>.
- (16) Gómez Arrayás, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. Recent Applications of Chiral Ferrocene Ligands in Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (46), 7674–7715. <https://doi.org/10.1002/anie.200602482>.
- (17) Zhu, J.-C.; Cui, D.-X.; Li, Y.-D.; Jiang, R.; Chen, W.-P.; Wang, P.-A. Ferrocene as a Privileged Framework for Chiral Organocatalysts. *ChemCatChem* **2018**, *10* (5), 907–919. <https://doi.org/10.1002/cctc.201701362>.
- (18) Stereoselective Synthesis of Planar Chiral Ferrocenees. In *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis*; Dai, L.-X., Hou, X.-L., Deng, W.-P., Snieckus, V., Metallinos, C., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2010**; pp 15–44. <https://doi.org/10.1002/9783527628841.fmatter>.
- (19) Larik, F. A.; Saeed, A.; Fattah, T. A.; Muqadar, U.; Channar, P. A. Recent Advances in the Synthesis, Biological Activities and Various Applications of Ferrocene Derivatives. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, *31* (8), 1–22. <https://doi.org/10.1002/aoc.3664>.
- (20) Wang, Y.; Dansette, P. M.; Pigeon, P.; Top, S.; McGlinchey, M. J.; Mansuy, D.; Jaouen, G. A New Generation of Ferrociphenols Leads to a Great Diversity of Reactive Metabolites, and Exhibits Remarkable Antiproliferative Properties. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (1), 70–78. <https://doi.org/10.1039/C7SC04213B>.
- (21) Jaouen, G.; Vessières, A.; Top, S. Ferrocifen Type Anti Cancer Drugs. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (24), 8802–8817. <https://doi.org/10.1039/C5CS00486A>.
- (22) Patra, M.; Gasser, G. The Medicinal Chemistry of Ferrocene and Its Derivatives. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0066.
- (23) Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S.; Domarle, O.; Blampain, G.; Millet, P.; Georges, A. J.; Abessolo, H.; Dive, D.; et al. Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of a New Ferrocene–Chloroquine Analogue. *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (23), 3715–3718. <https://doi.org/10.1021/jm970401y>.
- (24) Kondratskyi, A.; Kondratska, K.; Vanden Abeele, F.; Gordienko, D.; Dubois, C.; Toillon, R.-A.; Slomianny, C.; Lemière, S.; Delcourt, P.; Dewailly, E.; et al. Ferroquine, the next Generation

- Antimalarial Drug, Has Antitumor Activity. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16154-2>.
- (25) Islam, M. T.; Best, S. P.; Bourke, J. D.; Tantau, L. J.; Tran, C. Q.; Wang, F.; Chantler, C. T. Accurate X-Ray Absorption Spectra of Dilute Systems: Absolute Measurements and Structural Analysis of Ferrocene and Decamethylferrocene. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120* (17), 9399–9418. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b00452>.
- (26) Ferber, B.; Top, S.; Vessières, A.; Welter, R.; Jaouen, G. Synthesis of Optically Pure *o*-Formylcyclopentadienyl Metal Complexes of 17 α -Ethinylestradiol. Recognition of the Planar Chirality by the Estrogen Receptor. *Organometallics* **2006**, *25* (24), 5730–5739. <https://doi.org/10.1021/om060438t>.
- (27) Fukino, T.; Fujita, N.; Aida, T. Coupling of a C₂-Chiral Ferrocene with Phenylalkynyl Groups: Novel Ferrocenophanes Carrying Multiple Chiral Ferrocenyl Units. *Org. Lett.* **2010**, *12* (13), 3074–3077. <https://doi.org/10.1021/ol1010714>.
- (28) Inkpen, M. S.; Scheerer, S.; Linseis, M.; White, A. J. P.; Winter, R. F.; Albrecht, T.; Long, N. J. Oligomeric Ferrocene Rings. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (9), 825–830. <https://doi.org/10.1038/nchem.2553>.
- (29) Gagne, R. R.; Koval, C. A.; Lisensky, G. C. Ferrocene as an Internal Standard for Electrochemical Measurements. *Inorg. Chem.* **1980**, *19* (9), 2854–2855. <https://doi.org/10.1021/ic50211a080>.
- (30) Foucher, D.; Ziembinski, R.; Petersen, R.; Pudelski, J.; Edwards, M.; Ni, Y.; Massey, J.; Jaeger, C. R.; Vancso, G. J.; Manners, I. Synthesis, Characterization, and Properties of High Molecular Weight Unsymmetrically Substituted Poly(Ferrocenylsilanes). *Macromolecules* **1994**, *27* (14), 3992–3999. <https://doi.org/10.1021/ma00092a046>.
- (31) Osborne, A. G.; Whiteley, R.-H.; Meads, R. E. [1]Ferrocenophanes. Synthesis and Spectroscopic Properties of [1]Ferrocenophanes with Group IV and V Elements as Bridge Atoms. **1980**, *193*, 345–357.
- (32) Sonntag, N. O. V. The Reactions of Aliphatic Acid Chlorides. *Chem. Rev.* **1953**, *52*, 237–416. <https://doi.org/10.1021/cr60162a001>.
- (33) Beak, P.; Snieckus, V. Directed Lithiation of Aromatic Tertiary Amides: An Evolving Synthetic Methodology for Polysubstituted Aromatics. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306–312. <https://doi.org/10.1021/ar00082a002>.
- (34) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. Heteroatom-Facilitated Lithiations. In *Organic Reactions*; **1979**; Vol. 26, pp 1–360.

- (35) Schlosser, M. *Organometallics In Synthesis : A Manual*, Schlosser, M.; Wiley; 2002.
- (36) Schlosser, M.; Strunk, S. The "Super-Basic" Butyllithium/Potassium Tert-Butoxide Mixture and Other Lickor-Reagents. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25 (7), 741–744. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)80014-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)80014-9).
- (37) Denisovich, L. I.; Gubin, S. P. Electrochemical Studies of Organometallic Compounds. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 57, 109–119.
- (38) Nesmeyanov, A. N.; Perevalova, E. G.; Golovnya, R. V.; Nesmeyanova, O. A. The Reactions of Substitution of Hydrogen Atoms in Ferrocene. *Dokl. Akad. Nauk* **1954**, 97, 459–461.
- (39) Benkeser, R. A.; Goggin, D.; Schroll, G. A Route to Monosubstituted Ferrocene Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76 (15), 4025–4026. <https://doi.org/10.1021/ja01644a047>.
- (40) Mayo, D. W.; Shaw, P. D.; Rausch, M. Effect of Tetrahydrofuran on the Lithiation of Ferrocene. *Chem. Ind.* **1957**, 1388–1389.
- (41) Goldberg, S. I.; Keith, L. H.; Prokopov, T. S. A Convenient Preparation of Monolithioferrocene. *J. Org. Chem.* **1963**, 28 (3), 850–851. <https://doi.org/10.1021/jo01038a502>.
- (42) Rebiere, O. F.; Kagan, H. B. A Convenient Method for the Preparation of Monolithioferrocene. **1990**, 31, 3121–3124.
- (43) Sanders, R.; Mueller-Westerhoff, U. T. The Lithiation of Ferrocene and Ruthenocene: A Retraction and an Improvement. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 512, 219–224. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(95\)05914-B](https://doi.org/10.1016/0022-328X(95)05914-B).
- (44) Datta, A.; Köllhofer, A.; Plenio, H. Ir-Catalyzed C–H Activation in the Synthesis of Borylated Ferrocenes and Half Sandwich Compounds. *Chem Commun* **2004**, No. 13, 1508–1509. <https://doi.org/10.1039/B403419H>.
- (45) Beckwith, A. L. J.; Leydon, R. J. Free-Radical Substitution of Ferricinium Ion. *Tetrahedron* **1964**, 20 (4), 791–801. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)98412-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)98412-1).
- (46) Zakurin, N. V.; Denisovich, L. I.; Gubin, S. P. Electrochemical Alkylation of Ferrocene. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 129 (2), 203–206. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)92492-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)92492-6).
- (47) Gubin, S. P.; Denisovich, L. I.; Zakurin, N. V.; Peterleitner, M. G. Electrochemical Substitution of Hydrogen in Ferrocene. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 146 (3), 267–278. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)88754-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)88754-9).
- (48) Lampard, C.; Murphy, J. A.; Lewis, N. On the Mechanism of Homolytic Acylation of Ferrocenes. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (37), 4993–4994. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)93516-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)93516-0).

- (49) Babin, V. N.; Belousov, Yu. A.; Belousova, T. A.; Borisov, Yu. A.; Gumenyuk, V. V.; Nekrasov, Yu. S. Reactions of Ferricinium Salts with Lewis Bases. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60* (10), 2081–2087. <https://doi.org/10.1007/s11172-011-0318-1>.
- (50) Denisovich, L. I.; Peterieitner, M. G.; Gubin, S. P. Electrochemical Preparation of Esters of Ferrocenyl-Containing Carboxylic Acids. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1978**, *27* (2), 403–406. <https://doi.org/10.1007/BF00923889>.
- (51) Schlögl, K.; Fried, M. Ferrocenasymmetrie, 1. *Monatshefte Für Chem.* **1964**, 558–575.
- (52) Schlögl, K.; Fried, M.; Falk, H. Ferrocenasymmetrie, 2. *Monatshefte Für Chem.* **1964**, 22.
- (53) Cottie, S. G.; Falk, H.; Schlögl, K. The Absolute Configurations of (Alpha-Keto-Beta-Phenyltetramethylene)-Cyclopentadienylmanganese Tricarbonyl. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2857–2862. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)90226-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)90226-0).
- (54) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. Specification of Molecular Chirality. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5* (4), 385–415. <https://doi.org/10.1002/anie.196603851>.
- (55) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F.; Mejía, E.; Togni, A. Josiphos Ligands: From Discovery to Technical Applications. In *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*; Zhou, Q.-L., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2011**; pp 93–136. <https://doi.org/10.1002/9783527635207.ch3>.
- (56) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. Effective Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with a Planar-Chiral Analogue of 4-(Dimethylamino)Pyridine. Use of the Fe(C₅Ph₅) Group in Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (6), 1492–1493. <https://doi.org/10.1021/ja963835b>.
- (57) Delhaes, L.; Biot, C.; Berry, L.; Delcourt, P.; Maciejewski, L. A.; Camus, D.; Brocard, J. S.; Dive, D. Synthesis of Ferroquine Enantiomers: First Investigation of Effects of Metallocenic Chirality upon Antimalarial Activity and Cytotoxicity. *ChemBioChem* **2002**, *3* (5), 418–423. [https://doi.org/10.1002/1439-7633\(20020503\)3:5<418::AID-CBIC418>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1439-7633(20020503)3:5<418::AID-CBIC418>3.0.CO;2-P).
- (58) Marquarding, Dieter.; Klusacek, Hans.; Gokel, George.; Hoffmann, Peter.; Ugi, Ivar. Stereoselective Syntheses. VI. Correlation of Central and Planar Chirality in Ferrocene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (18), 5389–5393. <https://doi.org/10.1021/ja00721a017>.
- (59) Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. A General Asymmetric Synthesis of Ferrocenes with Planar Chirality. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (13), 5835–5836. <https://doi.org/10.1021/ja00066a066>.
- (60) Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. Asymmetrische Synthese und hoch diastereoselektiveortho-Lithiierung von Ferrocenylsulfoxiden; Anwendung in der Synthese von

- Planar-chiralen Ferrocenylderivaten. *Angew. Chem.* **1993**, *105* (4), 644–646.
<https://doi.org/10.1002/ange.19931050446>.
- (61) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. Asymmetric Synthesis and Highly Diastereoselective Ortho-Lithiation of Oxazolinylferrocenes. *Synlett* **1995**, *1995* (01), 79–81. <https://doi.org/10.1055/s-1995-4881>.
- (62) Richards, C. J.; Damalidis, T.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. Synthesis of 2-[2-(Diphenylphosphino)Ferrocenyl]Oxazoline Ligands. *Synlett* **1995**, *1995* (01), 74–76.
<https://doi.org/10.1055/s-1995-4864>.
- (63) Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R. Highly Diastereoselective Ortho Lithiations of Chiral Oxazoline-Substituted Ferrocenes. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (1), 10–11.
<https://doi.org/10.1021/jo00106a005>.
- (64) V Sakolov; L Troitskaya; Reutov, O. Asymmetric Cyclopalladation of Dimethylaminomethylferrocene. **1979**, *182*, 537–546.
- (65) Nozaki, T. Gonda. H. Asymmetric Lithiation of Ferrocenes. **1970**, *26*, 5453–5464.
- (66) Tsukazaki, M.; Tinkl, M.; Roglans, A.; Chapell, B. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. Direct and Highly Enantioselective Synthesis of Ferrocenes with Planar Chirality by (–)-Sparteine-Mediated Lithiation. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685–686. <https://doi.org/10.1021/ja953246q>.
- (67) de Lange, C.; Coertzen, D.; Smit, F. J.; Wentzel, J. F.; Wong, H. N.; Birkholtz, L.-M.; Haynes, R. K.; N'Da, D. D. Synthesis, Antimalarial Activities and Cytotoxicities of Amino-Artemisinin-1,2-Disubstituted Ferrocene Hybrids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28* (19), 3161–3163.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.08.037>.
- (68) Rosenblum, M.; Woodward, R. B. The Structure and Chemistry of Ferrocene. III. Evidence Pertaining to the Ring Rotational Barrier. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (20), 5443–5449.
<https://doi.org/10.1021/ja01553a032>.
- (69) Hill, E. A.; Richards, J. H. Carbonium Ion Stabilization by Metallocene Nuclei. III. Evidence for Metal Participation. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (20), 4216–4221.
<https://doi.org/10.1021/ja01481a029>.
- (70) Nesmeyanov, A. N.; Leonova, A. V.; Kochetkova, N. S.; Malkova, A. I.; Makarovskaya, A. G. 1,3-Diacetylferrocene. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 275–278.
- (71) Benkeser, R.; Fitzgerald, W.; Melzer, M. Notes- The Metalation of Diphenylferrocenylcarbinol. *J. Org. Chem.* **1961**, 2569–2571. <https://doi.org/10.1021/jo01351a628>.

- (72) Metallinos, C. Development of New Directed Metalation Groups for the (-)-Sparteine-Mediated Synthesis of Ferrocenes with Planar Chirality. **2001**.
- (73) Dayaker, G.; Sreeshailam, A.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Radha Krishna, P.; Mongin, F. Deprotonative Metallation of Ferrocenes Using Mixed Lithium–Zinc and Lithium–Cadmium Combinations. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2862–2864. <https://doi.org/10.1039/b924939g>.
- (74) Muraoka, T.; Kinbara, K.; Aida, T. Mechanical Twisting of a Guest by a Photoresponsive Host. *Nature* **2006**, *440* (7083), 512–515. <https://doi.org/10.1038/nature04635>.
- (75) Collinson, S. R.; Tucker, J. H. R.; Gelbrich, T.; Hursthouse, M. B. Novel Ferrocene Receptors for Barbiturates and Ureas. *Chem. Commun.* **2001**, *6*, 555–556. <https://doi.org/10.1039/b009820p>.
- (76) Westwood, J.; Coles, S. J.; Collinson, S. R.; Gasser, G.; Green, S. J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Tucker, J. H. R. Binding and Electrochemical Recognition of Barbiturate and Urea Derivatives by a Regioisomeric Series of Hydrogen-Bonding Ferrocene Receptors. *Organometallics* **2004**, *23* (5), 946–951. <https://doi.org/10.1021/om034217o>.
- (77) Deschenaux, R.; Marendaz, J.-L. Novel 1,1' - and 1,3-Disubstituted Ferrocene-Containing Thermotropic Liquid Crystals: A Remarkable Isomeric Effect. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, *14*, 909–910.
- (78) Bonini, B. F.; Capitò, E.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Ricci, A. Synthesis of New Enantiomerically Pure 1, 3-Bis-(2'-Oxazoliny) Ferrocenes as Potential Pincer Ligands. *Arkivoc* **2006**, *6*, 85–96.
- (79) Bickert, P.; Hildebrandt, B.; Hafner, K. Pentafulvenes: Versatile Synthons in Metallocene Chemistry. *Organometallics* **1984**, 653–657.
- (80) Lee, S.-G.; Lee, H.-K.; Lee, S. S.; Chung, Y. K. Convenient Synthesis of Mixed Ferrocenes. *Organometallics* **1997**, *16* (3), 304–306. <https://doi.org/10.1021/om960517c>.
- (81) Broussier, R.; Bentabet, E.; Mellet, P.; Blacque, O.; Boyer, P.; Kubicki, M. M.; Gautheron, B. New 1,1'- or 1,2- or 1,3-Bis(Diphenylphosphino)Ferrocenes. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598* (2), 365–373. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(99\)00736-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(99)00736-6).
- (82) Lerayer, E.; Renaut, P.; Brandès, S.; Cattey, H.; Fleurat-Lessard, P.; Bouhadir, G.; Bourissou, D.; Hiero, J.-C. Planar-Chiral 1,1'-Diboryl Metallocenes: Diastereoselective Synthesis from Boryl Cyclopentadienides and Spin Density Analysis of a Diborylcobaltocene. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (4), 1966–1973. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b02510>.

- (83) Hierso, J.-C.; Smaliy, R.; Amardeil, R.; Meunier, P. New Concepts in Multidentate Ligand Chemistry: Effects of Multidentarity on Catalytic and Spectroscopic Properties of Ferrocenyl Polyphosphines. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36* (11), 1754. <https://doi.org/10.1039/b701207c>.
- (84) Allouch, F.; Dwadnia, N.; Vologdin, N. V.; Svyaschenko, Y. V.; Cattey, H.; Penouilh, M.-J.; Roger, J.; Naoufal, D.; Ben Salem, R.; Pirio, N.; et al. Converging and Diverging Synthetic Strategies to Tetradentate (N,N')-Diaminomethyl,(P,P')-Ferrocenyl Ligands: Influence of Tert-Butyl Groups on Ferrocene Backbone Conformation. *Organometallics* **2015**, *34* (20), 5015–5028. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00601>.
- (85) Slocum, D. W.; Marchal, R. L.; Jones, W. E. Directed Metallation Reactions. A Specific Route to 1,2,3-Trisubstituted and 1,3-Disubstituted Ferrocenes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 967–968. <https://doi.org/10.1039/c39740000967>.
- (86) Butler, I. R.; Drew, M. G. B.; Greenwell, C. H.; Lewis, E.; Plath, M.; Mussig, S.; Szewczyk, J. 1,3-Bis-Diphenylphosphinoferrocenes: The Unexpected 2,5-Dilithiation of Dibromoferrocene towards a New Area of Ferrocene-Ligand Chemistry. *Inorg. Chem. Commun.* **1999**, *2*, 576–580. [https://doi.org/10.1016/S1387-7003\(99\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S1387-7003(99)00143-4).
- (87) Zirakzadeh, A.; Herlein, A.; Groß, M. A.; Mereiter, K.; Wang, Y.; Weissensteiner, W. Halide-Mediated *Ortho*-Deprotonation Reactions Applied to the Synthesis of 1,2- and 1,3-Disubstituted Ferrocene Derivatives. *Organometallics* **2015**, *34*, 3820–3832. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00464>.
- (88) D'Antona, N.; Lambusta, D.; Morrone, R.; Nicolosi, G.; Secundo, F. Biocatalytic Procedure for Obtaining All Four Diastereoisomers of 1-(1-Hydroxyethyl)-3-Ethylferrocene: Synthons for Chiral 1,3-Disubstituted Ferrocenes. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15* (24), 3835–3840. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.10.032>.
- (89) Steurer, M.; Tiedl, K.; Wang, Y.; Weissensteiner, W. Stereoselective Synthesis of Chiral, Non-Racemic 1,2,3-Tri- and 1,3-Disubstituted Ferrocene Derivatives. *Chem. Commun.* **2005**, *39*, 4929–4931. <https://doi.org/10.1039/b508761a>.
- (90) Ferber, B.; Top, S.; Welter, R.; Jaouen, G. A New Efficient Route to Chiral 1,3-Disubstituted Ferrocenes: Application to the Syntheses of (Rp)- and (Sp)-17 α -[(3'-Formylferrocenyl)Ethyanyl]Estradiol. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12* (7), 2081–2086. <https://doi.org/10.1002/chem.200500842>.
- (91) Pichon, C.; Odell, B.; Brown, J. M. A Direct Meta-Lithiation Route to 1,3-Disubstituted Ferrocenes. *Chem. Commun.* **2004**, *5*, 598–599. <https://doi.org/10.1039/b314641c>.

- (92) Masson, G.; Lough, A. J.; Manners, I. Soluble Poly(Ferrocenylenevinylene) with *t*-Butyl Substituents on the Cyclopentadienyl Ligands via Ring-Opening Metathesis Polymerization. *Macromolecules* **2008**, *41* (3), 539–547. <https://doi.org/10.1021/ma071034v>.
- (93) Clegg, W.; Henderson, K. W.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Rowlings, R. B.; Tooke, D. M. Regioselective Tetrametalation of Ferrocene in a Single Reaction: Extension of *s*-Block Inverse Crown Chemistry to the *d*-Block. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (20), 3902–3905. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011015\)40:20<3902::AID-ANIE3902>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011015)40:20<3902::AID-ANIE3902>3.0.CO;2-T).
- (94) Andrikopoulos, P. C.; Armstrong, D. R.; Clegg, W.; Gilfillan, C. J.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Parkinson, J. A.; Tooke, D. M. A Homologous Series of Regioselectively Tetradeprotonated Group 8 Metallocenes: New Inverse Crown Ring Compounds Synthesized via a Mixed Sodium–Magnesium Tris(Diisopropylamide) Synergic Base. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (37), 11612–11620. <https://doi.org/10.1021/ja0472230>.
- (95) Clegg, W.; Crosbie, E.; Dale-Black, S. H.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Ramsay, D. L.; Robertson, S. D. Structurally Defined Zincated and Aluminated Complexes of Ferrocene Made by Alkali-Metal Synergistic Syntheses. *Organometallics* **2015**, *34* (11), 2580–2589. <https://doi.org/10.1021/om5012352>.
- (96) Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. Halogen Dance Reactions—A Review. *Chem Soc Rev* **2007**, *36* (7), 1046–1057. <https://doi.org/10.1039/B607701N>.
- (97) Erb, W.; Mongin, F. Halogen 'Dance': A Way to Extend the Boundaries of Arene Deprotolithiation. *Tetrahedron* **2016**, *72* (33), 4973–4988. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.078>.
- (98) Schlosser, M. The 2×3 Toolbox of Organometallic Methods for Regiochemically Exhaustive Functionalization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393. <https://doi.org/10.1002/anie.200300645>.
- (99) Sotomayor, N.; Lete, E. Aryl and Heteroaryl Lithium Compounds by Metal - Halogen Exchange. Synthesis of Carbocyclic and Heterocyclic Systems. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7* (3), 275–300. <https://doi.org/10.2174/1385272033372987>.
- (100) Koshvandi, A. T. K.; Heravi, M. M.; Momeni, T. Current Applications of Suzuki–Miyaura Coupling Reaction in The Total Synthesis of Natural Products: An Update. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, 1–59. <https://doi.org/10.1002/aoc.4210>.

- (101) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2016**, *6* (3), 1540–1552. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02718>.
- (102) Chinchilla, R.; Nájera, C. Recent Advances in Sonogashira Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 5084–5121. <https://doi.org/10.1039/c1cs15071e>.
- (103) Heravi, M. M.; Kheilkordi, Z.; Zadsirjan, V.; Heydari, M.; Malmir, M. Buchwald-Hartwig Reaction: An Overview. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 17–104. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.02.023>.
- (104) Vaitiekunas, A.; Nord, F. F. Tetrabromothiophene from 2-Bromothiophene by Means of Sodium Acetylide in Liquid Ammonia. *Nature* **1951**, 875–876.
- (105) Jones, L.; Whitaker, B. J. Modeling a Halogen Dance Reaction Mechanism: A Density Functional Theory Study. *J. Comput. Chem.* **2016**, *37* (18), 1697–1703. <https://doi.org/10.1002/jcc.24385>.
- (106) Proust, N.; Chellat, M. F.; Stambuli, J. P. Mechanistic Insight into the Halogen Dance Rearrangement of Iodooxazoles. *Synthesis* **2011**, *2011* (19), 3083–3088. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1260164>.
- (107) Fraser, R. R.; Mansour, T. S.; Savard, S. Acidity Measurements on Pyridines in Tetrahydrofuran Using Lithiated Silylamines. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3232–3234. <https://doi.org/10.1021/jo00217a050>.
- (108) Mongin, F.; Desponds, O.; Schlosser, M. Reagent-Modulated Optional Site Selectivities: The Metalation of o-, m- and p-Halobenzotrifluorides. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (16), 2767–2770. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00415-7](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00415-7).
- (109) Heiss, C.; Rausis, T.; Schlosser, M. Promoting or Preventing Haloaryllithium Isomerizations: Differential Basicities and Solvent Effects as the Crucial Variables. *Synthesis* **2005**, *2005*, 617–621. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861787>.
- (110) Mach, M. H.; Bunnett, J. F. Participation of Oligochlorobenzenes in the Base-Catalyzed Halogen Dance. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (23), 4660–4666. <https://doi.org/10.1021/jo01311a022>.
- (111) de Bie, D. A.; van der Plas, H. C. Halogen Migration in Reactions of Halogenoisthiazoles with Potassium Amide in Liquid Ammonia. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (36), 3905–3908. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)72363-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)72363-X).
- (112) Mongin, F.; Marzi, E.; Schlosser, M. Extensive Halogen Scrambling and Buttrussing Effects Encountered upon Treatment of Oligobromoarenes with Bases. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*,

- 2771–2777. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200107\)2001:14<2771::AID-EJOC2771>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200107)2001:14<2771::AID-EJOC2771>3.0.CO;2-Y).
- (113) Kaiser, D.; Bauer, A.; Lemmerer, M.; Maulide, N. Amide Activation: An Emerging Tool for Chemoselective Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7899–7925. <https://doi.org/10.1039/C8CS00335A>.
- (114) Kovács, E.; Rózsa, B.; Csomos, A.; Csizmadia, I. G.; Mucsi, Z. Amide Activation in Ground and Excited States. *Molecules* **2018**, *23*, 2859. <https://doi.org/10.3390/molecules23112859>.
- (115) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Substitution Nucléophile Sur Le Groupement Carbonyle (C=O). In *Chimie organique*; **2003**; pp 284–285.
- (116) Making Amides from Carboxylic Acids - Chemistry LibreTexts [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Organic_Chemistry\)/Amides/Synthesis_of_Amides/Making_Amides_from_Carboxylic_Acids](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Amides/Synthesis_of_Amides/Making_Amides_from_Carboxylic_Acids) (accessed Oct 28, 2019).
- (117) Lanigan, R. M.; Sheppard, T. D. Recent Developments in Amide Synthesis: Direct Amidation of Carboxylic Acids and Transamidation Reactions: Recent Developments in Amide Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7453–7465. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300573>.
- (118) Marci de Figueiredo, R.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. Nonclassical Routes for Amide Bond Formation. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 12029–12122. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00237>.
- (119) Valeur, E.; Bradley, M. Amide Bond Formation: Beyond the Myth of Coupling Reagents. *Chem Soc Rev* **2009**, *38*, 606–631. <https://doi.org/10.1039/B701677H>.
- (120) Ansell, M. F. Preparation of Acyl Halides. *Acyl Halides 1972* **1972**, 35–68. <https://doi.org/10.1002/9780470771273.ch2>.
- (121) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Chimie Organique*; **2001**.
- (122) Narendar Reddy, T.; Beatriz, A.; Jayathirtha Rao, V.; de Lima, D. P. Carbonyl Compounds' Journey to Amide Bond Formation. *Chem. – Asian J.* **2019**, *14*, 344–388. <https://doi.org/10.1002/asia.201801560>.
- (123) Snieckus, V. Directed Ortho Metalation. Tertiary Amide and O-Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933. <https://doi.org/10.1021/cr00104a001>.

- (124) Tilly, D.; Fu, J.; Zhao, B.; Alessi, M.; Castanet, A.-S.; Snieckus, V.; Mortier, J. On the Mechanism of the Directed *Ortho* and Remote Metalation Reactions of *N,N*-Dialkylbiphenyl 2-Carboxamides. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 68–71. <https://doi.org/10.1021/ol902268h>.
- (125) Tilly, D.; Magolan, J.; Mortier, J. Directed Remote Aromatic Metalations: Mechanisms and Driving Forces. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 3804–3820. <https://doi.org/10.1002/chem.201103920>.
- (126) Metallinos, C.; Nerdinger, S.; Snieckus, V. *N*-Cumyl Benzamide, Sulfonamide, and Aryl *O*-Carbamate Directed Metalation Groups. Mild Hydrolytic Lability for Facile Manipulation of Directed *Ortho* Metalation Derived Aromatics. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1183–1186. <https://doi.org/10.1021/ol990846b>.
- (127) Slocum, D. W.; Stonemark, F. E. Directed Metalation Reactions. IV. 2-Metalation of *N*-Substituted Ferrocenecarboxamides. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1677–1681. <https://doi.org/10.1021/jo00949a012>.
- (128) Miao, B.; Tinkl, M.; Snieckus, V. Directed *Ortho* Metalation of Ferrocenes. Ring-Substituted Fulvenes by Nesmeyanov Ferrocenylcarbenium Ion Fragmentation. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2449–2452. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00246-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00246-4).
- (129) Bueno, A.; Rosol, M.; García, J.; Moyano, A. Asymmetric Dihydroxylation of 2-Substituted 1-Vinylferrocenes: The First Non-Enzymatic Kinetic Resolution of Planar-Chiral Ferrocenes. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (18), 2590–2596. <https://doi.org/10.1002/adsc.200600282>.
- (130) Tezuka, N.; Shimojo, K.; Hirano, K.; Komagawa, S.; Yoshida, K.; Wang, C.; Miyamoto, K.; Saito, T.; Takita, R.; Uchiyama, M. Direct Hydroxylation and Amination of Arenes via Deprotonative Cupration. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (29), 9166–9171. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b03855>.
- (131) Price, D.; Simpkins, N. S. Concerning the Asymmetric Metallation of Ferrocenes by Chiral Lithium Amide Bases. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6135–6136. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01161-A](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01161-A).
- (132) Tsukazaki, M.; Tinkl, M.; Roglans, A.; Chapell, B. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. Direct and Highly Enantioselective Synthesis of Ferrocenes with Planar Chirality by (-)-Sparteine-Mediated Lithiation. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685–686.
- (133) Metallinos, C.; Szillat, H.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. (-)-Sparteine-Mediated Directed *ortho*-Metalation of *N*-Cumyl-*N*-Ethylferrocenecarboxamide. Versatile Routes to Functionalized Planar Chiral Ferrocenecarboxamides, Amines, Esters and Phosphines. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 370–382. <https://doi.org/10.1002/adsc.200390042>.

- (134) Genet, C.; Canipa, S. J.; O'Brien, P.; Taylor, S. Catalytic Asymmetric Synthesis of Ferrocenes and *P*-Stereogenic Bisphosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9336–9337. <https://doi.org/10.1021/ja062616f>.
- (135) Laufer, R. S.; Veith, U.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. C₂-Symmetric Planar Chiral Ferrocene Diamides by (–)-Sparteine-Mediated Directed Ortho-Lithiation. Synthesis and Catalytic Activity. *Org. Lett.* **2000**, *2* (5), 629–631. <https://doi.org/10.1021/ol991381s>.
- (136) Cochenec, C.; Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Quéguiner, G. Metalation of Aryl Iodides, Part II: Directed Ortho-Lithiation of 3-Iodo-N,N-Diisopropyl-2-Pyridinecarboxamide: Halogen-Dance and Synthesis of an Acyclic Analogue of Meridine. *Synthesis* **1995**, *1995*, 321–324. <https://doi.org/10.1055/s-1995-3896>.
- (137) Sammakia, T.; Stangeland, E. L.; Whitcomb, M. C. Total Synthesis of Caerulomycin C via the Halogen Dance Reaction. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2385–2388. <https://doi.org/10.1021/ol026135m>.
- (138) Sünkel, K.; Birk, U.; Blum, A.; Kempinger, W. Komplexchemie Perhalogenierter Cyclopentadiene Und Alkine XVI. Darstellung von π -Cyclopentadienylkomplexen Mit Zwei Und Drei Chalkogensubstituenten Am Ring, [C₅Cl₄-m(ER)m(ER')]ML_n (ML_n = Mn(CO)₃, Fe(C₅H₅); m = 1 Oder 2; E = S, Se; R, R' = Me, Ph). Struktur von [C₅Cl₃(SMe)₂][C₅H₅]Fe. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *465*, 167–174. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(94\)87051-9](https://doi.org/10.1016/0022-328X(94)87051-9).
- (139) Mortier, J. *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*; John Wiley & Sons, **2015**.
- (140) Cuevas, J.-C.; Patil, P.; Snieckus, V. A', α' -Disilylated Tertiary Benzamides As Dual Ortho- and α' -Carbanion Synthons. Amide Peterson Olefination Routes To N-Benzoyl Enamines, Isoquinolines, And Dibenzazocines. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5841–5844.
- (141) Kumar, S.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G. Protection against Peroxynitrite-Mediated Nitration Reaction by Intramolecularly Coordinated Diorganoselenides. *Organometallics* **2006**, *25*, 382–393. <https://doi.org/10.1021/om050353c>.
- (142) Anderson, C. E.; Donde, Y.; Douglas, C. J.; Overman, L. E. Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Allylic Amines. Evaluation of Ferrocenyloxazoline Palladacycle Catalysts and Imidate Motifs. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 648–657. <https://doi.org/10.1021/jo048490r>.
- (143) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Gallagher, D. J. Directed Lithiations: The Effect of Varying Directing Group Orientation on Competitive Efficiencies for a Series of Tertiary Amide, Secondary Amide, and Alkoxide Directed Ortho Lithiations. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628–10636. <https://doi.org/10.1021/ja00076a022>.

- (144) Substituent Effects on the Relative Rates and Free Energies of Ortho-Lithiation Reactions: Families of Fluorobenzenes as the Substrates. *Arkivoc* **2015**, 2015, 48–65. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.926>.
- (145) Beak, P.; Meyers, A. I. Stereo- and Regiocontrol by Complex Induced Proximity Effects: Reactions of Organolithium Compounds. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356–363. <https://doi.org/10.1021/ar00131a005>.
- (146) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. Beyond Thermodynamic Acidity: A Perspective on the Complex-Induced Proximity Effect (CIPE) in Deprotonation Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206–2225. <https://doi.org/10.1002/anie.200300590>.
- (147) Bragg, R. A.; Clayden, J.; Morris, G. A.; Pink, J. H. Stereodynamics of Bond Rotation in Tertiary Aromatic Amides. *Chem. – Eur. J.* **2002**, 8 (6), 1279–1289. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20020315\)8:6<1279::AID-CHEM1279>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20020315)8:6<1279::AID-CHEM1279>3.0.CO;2-7).
- (148) Skorupska, E. A.; Nazarski, R. B.; Ciechańska, M.; Jóźwiak, A.; Kłys, A. Dynamic ¹H NMR Spectroscopic Study of Hindered Internal Rotation in Selected N,N-Dialkyl Isonicotinamides: An Experimental and DFT Analysis. *Tetrahedron* **2013**, 69 (38), 8147–8154. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.07.046>.
- (149) Fernandes, T. A.; Solařová, H.; Císařová, I.; Uhlík, F.; Štícha, M.; Štěpnička, P. Synthesis of Phosphinoferrrocene Amides and Thioamides from Carbamoyl Chlorides and the Structural Chemistry of Group 11 Metal Complexes with These Mixed-Donor Ligands. *Dalton Trans.* **2015**, 44 (7), 3092–3108. <https://doi.org/10.1039/C4DT03279A>.
- (150) L'Helgoual'ch, J.-M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.; Uchiyama, M.; Mongin, F. Deprotonative Metalation of Five-Membered Aromatic Heterocycles Using Mixed Lithium–Zinc Species. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 177–183. <https://doi.org/10.1021/jo7020345>.
- (151) García-Álvarez, P.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. “LiZn(TMP)₃”, a Zincate or a Turbo-Lithium Amide Reagent? DOSY NMR Spectroscopic Evidence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9668–9671. <https://doi.org/10.1002/anie.201104297>.
- (152) Seggio, A.; Chevallier, F.; Vaultier, M.; Mongin, F. Lithium-Mediated Zincation of Pyrazine, Pyridazine, Pyrimidine, and Quinoxaline. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6602–6605. <https://doi.org/10.1021/jo0708341>.
- (153) Seggio, A.; Lannou, M.-I.; Chevallier, F.; Nobuto, D.; Uchiyama, M.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Mongin, F. Ligand-Activated Lithium-Mediated Zincation of N-Phenylpyrrole. *Chem. - Eur. J.* **2007**, 13, 9982–9989. <https://doi.org/10.1002/chem.200700608>.

- (154) O'Brien, M.; Diéguez-Vázquez, A.; Hsu, D.-S.; Kraus, H.; Sumino, Y.; Ley, S. V. Azeotropic Reflux Chromatography: An Efficient Solution to a Difficult Separation in the Scale-up Synthesis of Spongistatin 1. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (7), 1159–1164. <https://doi.org/10.1039/B719569A>.
- (155) O'Brien, M.; Denton, R.; Ley, S. V. Lesser-Known Enabling Technologies for Organic Synthesis. *Synthesis* **2011**, *2011* (8), 1157–1192. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259979>.
- (156) Nesmeyanov, A. N.; Petrovskii, P. V.; Fedorov, L. A.; Robas, V. I.; Fedin, É. I. The ^{13}C NMR and Electronic Effects in the π -Cyclopentadienyl Derivatives of Iron. *J. Struct. Chem.* **1973**, *14*, 42–49. <https://doi.org/10.1007/BF00747469>.
- (157) Koridze, A. A.; Petrovskii, P. V.; Mokhov, A. I.; Lutsenko, A. I. Electronic Effects in the Cyclopentadienyl Ring. The ^{13}C NMR Spectra of Monosubstituted Ferrocenes. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *136*, 57–63. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)87967-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)87967-X).
- (158) Hedidi, M.; Erb, W.; Lassagne, F.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Roisnel, T.; Bentabed-Ababsa, G.; Mongin, F. Functionalization of Pyridyl Ketones Using Deprotolithiation-in Situ Zincation. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 63185–63189. <https://doi.org/10.1039/C6RA11370B>.
- (159) Kadiyala, R. R.; Tilly, D.; Nagaradja, E.; Roisnel, T.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Halauko, Y. S.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Mongin, F. Computed CH Acidity of Biaryl Compounds and Their Deprotonative Metalation by Using a Mixed Lithium/Zinc-TMP Base. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 7944–7960. <https://doi.org/10.1002/chem.201300552>.
- (160) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. Recent Applications of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58* (48), 9633–9695. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01188-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01188-2).
- (161) Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (30), 6722–6737. <https://doi.org/10.1002/anie.201101379>.
- (162) Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D. Fluoride-Mediated Boronic Acid Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (20), 6095–6097. <https://doi.org/10.1021/jo00099a049>.
- (163) Dayaker, G.; Sreeshailam, A.; Ramana, D. V.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Komagawa, S.; Takita, R.; Uchiyama, M.; Krishna, P. R.; Mongin, F. Diastereoselective Deprotonative Metalation of Chiral Ferrocene Derived Acetals and Esters Using Mixed Lithium–Cadmium and Lithium–Zinc Combinations. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2102–2117. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.02.010>.

- (164) Routaboul, L.; Chiffre, J.; Balavoine, G. G. A.; Daran, J.-C.; Manoury, E. Highly Efficient Reduction of Ferrocenyl Derivatives by Borane. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637–639, 364–371. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(01\)00936-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(01)00936-6).
- (165) Arthurs, R. A.; Richards, C. J. Deuterium as a Stereochemically Invisible Blocking Group for Chiral Ligand Synthesis. *Org. Lett.* **2017**, 19, 702–705. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03874>.
- (166) Mongin, F.; Curty, C.; Marzi, E.; Leroux, F.; Schlosser, M. Substituent Effects on the Relative Rates and Free Energies of Ortho-Lithiation Reactions: Families of Fluorobenzenes as the Substrates. *Arkivoc* **2015**, 2015, 48–65. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.926>.
- (167) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, 58 (21), 8315–8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.
- (168) Fujiwara, T.; O'Hagan, D. Successful Fluorine-Containing Herbicide Agrochemicals. *J. Fluor. Chem.* **2014**, 167, 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.06.014>.
- (169) van Niel, M. B.; Collins, I.; Beer, M. S.; Broughton, H. B.; Cheng, S. K. F.; Goodacre, S. C.; Heald, A.; Locker, K. L.; MacLeod, A. M.; Morrison, D.; et al. Fluorination of 3-(3-(Piperidin-1-Yl)Propyl)Indoles and 3-(3-(Piperazin-1-Yl)Propyl)Indoles Gives Selective Human 5-HT1D Receptor Ligands with Improved Pharmacokinetic Profiles. *J. Med. Chem.* **1999**, 42 (12), 2087–2104. <https://doi.org/10.1021/jm981133m>.
- (170) Myers, A. G.; Barbay, J. K.; Zhong, B. Asymmetric Synthesis of Chiral Organofluorine Compounds: Use of Nonracemic Fluoroiodoacetic Acid as a Practical Electrophile and Its Application to the Synthesis of Monofluoro Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres within a Novel Series of HIV Protease Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (30), 7207–7219. <https://doi.org/10.1021/ja010113y>.
- (171) Jeschke, P. The Unique Role of Fluorine in the Design of Active Ingredients for Modern Crop Protection. *ChemBioChem* **2004**, 5 (5), 570–589. <https://doi.org/10.1002/cbic.200300833>.
- (172) Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; et al. (2R)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-Dihydro[1,2,4]Triazolo[4,3-a]Pyrazin-7(8H)-Yl]-1-(2,4,5-Trifluorophenyl)Butan-2-Amine: A Potent, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (1), 141–151. <https://doi.org/10.1021/jm0493156>.
- (173) Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-Fluorophenyl)-(3S)-Hydroxypropyl]-(4S)-(4-

- Hydroxyphenyl)-2-Azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (6), 973–980.
<https://doi.org/10.1021/jm970701f>.
- (174) Clader, J. W. The Discovery of Ezetimibe: A View from Outside the Receptor. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (1), 1–9. <https://doi.org/10.1021/jm030283g>.
- (175) Gjedde, A. Positron Emission Tomography of Brain Glucose Metabolism with [18F]Fluorodeoxyglucose in Humans. In *Brain Energy Metabolism*; Hirrlinger, J., Waagepetersen, H. S., Eds.; Springer New York: New York, NY, **2014**; Vol. 90, pp 341–364.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1059-5_14.
- (176) Tredwell, M.; Gouverneur, V. 18F Labeling of Arenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (46), 11426–11437. <https://doi.org/10.1002/anie.201204687>.
- (177) Campbell, M. G.; Ritter, T. Modern Carbon–Fluorine Bond Forming Reactions for Aryl Fluoride Synthesis. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 612–633. <https://doi.org/10.1021/cr500366b>.
- (178) Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. 18F-Labeling of Arenes and Heteroarenes for Applications in Positron Emission Tomography. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 719–766.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00493>.
- (179) Kelly, P. N.; Prêtre, A.; Devoy, S.; O’Rielly, I.; Devery, R.; Goel, A.; Gallagher, J. F.; Lough, A. J.; Kenny, P. T. M. Synthesis, Structural Characterisation and Biological Activity of Novel N-(Ferrocenylmethyl)Benzene-Carboxamide Derivatives. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692* (6), 1327–1331. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.11.012>.
- (180) Parveen, H.; Mukhtar, S.; Azam, A. Novel Ferrocenyl Linked Pyrazoline Analogs as Potent Antiamoebic Agents. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53* (2), 473–478.
<https://doi.org/10.1002/jhet.2427>.
- (181) Schlosser, M.; Katsoulos, G.; Takagishi, S. Superbase Reactions: The Expedient and Selective Metalation of Fluorine- or Trifluoromethyl-Substituted Benzenes. *Synlett* **1990**, *1990* (12), 747–748. <https://doi.org/10.1055/s-1990-21236>.
- (182) Schlosser, M. The Organometallic Approach to Molecular Diversity Ⅱ. Halogens as Helpers. *Eur J Org Chem* **2001**, 3975–3984.
- (183) Butenschön, H. Haloferrocenes: Syntheses and Selected Reactions. *Synthesis* **2018**, *50* (19), 3787–3808. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610210>.
- (184) Hedberg, F. L.; Rosenberg, H. The Synthesis of Fluoroferrocene. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28* (1), C14–C16.

- (185) Peet, J. H. J.; Rockett, B. W. 2-Fluoro[(Dimethylamino)Methyl]Ferrocene. A Warning. *J. Organomet. Chem.* **1974**, C57–C58.
- (186) Popov, V. I.; Lib, M.; Haas, A. Novel Syntheses of Fluoroferrocene and Pentafluoroanisole. *Ukr. Khimicheskii Zhurnal* **1990**, 56 (10), 1115–1116.
- (187) Popov, V. I.; Lib, M.; Kaas, A. ChemInform Abstract: Novel Synthesis of Fluoroferrocene and Pentafluoroanisole. *ChemInform* **2010**, 23 (14), 1992. <https://doi.org/10.1002/chin.199214271>.
- (188) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Syvret, R. G. Electrophilic NF Fluorinating Agents. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (5), 1737–1756. <https://doi.org/10.1021/cr941145p>.
- (189) Rozatian, N.; Ashworth, I. W.; Sandford, G.; Hodgson, D. R. W. A Quantitative Reactivity Scale for Electrophilic Fluorinating Reagents. *Chem. Sci.* **2018**, 9 (46), 8692–8702. <https://doi.org/10.1039/C8SC03596B>.
- (190) Sünkel, K.; Weigand, S.; Hoffmann, A.; Blomeyer, S.; Reuter, C. G.; Vishnevskiy, Y. V.; Mitzel, N. W. Synthesis and Characterization of 1,2,3,4,5-Pentafluoroferrocene. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 126–129. <https://doi.org/10.1021/ja511588p>.
- (191) Bulfield, D.; Maschke, M.; Lieb, M.; Metzler-Nolte, N. Synthesis, Chemical Reactivity and Electrochemical Behaviour of Mono- and Difluoro Metallocenes. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 797, 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.07.018>.
- (192) Inkpen, M. S.; Du, S.; Hildebrand, M.; White, A. J. P.; Harrison, N. M.; Albrecht, T.; Long, N. J. The Unusual Redox Properties of Fluoroferrocenes Revealed through a Comprehensive Study of the Haloferrocenes. *Organometallics* **2015**, 34 (22), 5461–5469. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00811>.
- (193) Sünkel, K.; Weigand, S. 2-Pyridylmetallocenes: Part I. Electrophilic Halogenation of 2-Pyridylferrocene. Molecular Structures of 2-Pyridylferrocene and Its α -Brominated and -Fluorinated Derivatives. Synthesis of 2-Pyridylruthenocene and 2-Pyridylcymantrene. *Inorganica Chim. Acta* **2011**, 370, 224–229. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.01.062>.
- (194) Werner, G.; Butenschön, H. Improved Syntheses of 1,2-Disubstituted Ferrocenes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2017 (2), 378–387. <https://doi.org/10.1002/ejic.201600766>.
- (195) Lavey, C. F.; Hesk, D.; Hendershot, S.; Koharski, D.; Saluja, S.; Mc Namara, P. Synthesis of ¹³C₆, ³H, and ¹⁴C Labeled Sch 414319 and ³⁵S Labeling of an Analog, Sch 225336. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, 50 (5–6), 264–272. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1183>.

- (196) Richards, C. J.; Mulvaney, A. W. Synthesis of Phosphinoferrocyloxazolines. New Ligands for Asymmetric Catalysis. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7* (5), 1419–1430. [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(96\)00159-0](https://doi.org/10.1016/0957-4166(96)00159-0).
- (197) Brikci-Nigassa, N.; Bentabed-Ababsa, G.; Erb, W.; Mongin, F. In Situ ‘Trans-Metal Trapping’: An Efficient Way to Extend the Scope of Aromatic Deprotometalation. *Synthesis* **2018**, *50* (18), 3615–3633. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591953>.
- (198) Rausis, T.; Schlosser, M. The Basicity Gradient-Driven Migration of Iodine: Conferring Regioflexibility on the Substitution of Fluoroarenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002* (19), 3351–3358. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200210\)2002:19<3351::AID-EJOC3351>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200210)2002:19<3351::AID-EJOC3351>3.0.CO;2-I).
- (199) Pugin, B.; Feng, X. Multiply Substituted Ferrocenes. US20090312566A1, December 17, **2009**.
- (200) Wang, X.; Fröhlich, R.; Daniliuc, C. G.; Rieger, B.; Jonovic, A.; Kehr, G.; Erker, G. (“Ferrocene-Salaldiminato”)Zirconium Complexes for Ethylene Polymerization Catalysis: The Role of the Bulky Substituents. *Organometallics* **2012**, *31* (19), 6741–6752. <https://doi.org/10.1021/om3004509>.
- (201) Hedberg, F. L.; Rosenberg, Harold. Preparation and Reactions of Decachloroferrocene and Decachlororuthenocene. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (3), 870–875. <https://doi.org/10.1021/ja00784a040>.
- (202) Butler, I. R. 1,2,3,4,5-Pentabromoferrocene and Related Compounds: A Simple Synthesis of Useful Precursors. *Inorg. Chem. Commun.* **2008**, *11* (5), 484–486. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2008.01.015>.
- (203) Blockhaus, T.; Klein-Heßling, C.; Zehetmaier, P. M.; Zott, F. L.; Jangra, H.; Karaghiosoff, K.; Sünkel, K. Ferrocenes with a Persulfurated Cyclopentadienyl Ring: Synthesis, Structural Studies, and Optoelectronic Properties. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25* (55), 12684–12688. <https://doi.org/10.1002/chem.201903033>.
- (204) Steffen, W.; Laskoski, M.; Morton, J. G. M.; Bunz, U. H. F. Synthesis of the First Pentaethynylferrocene Derivatives. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689* (24), 4345–4356. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2004.05.006>.
- (205) Broussier, R.; Ninoreille, S.; Bourdon, C.; Blacque, O.; Ninoreille, C.; Kubicki, M. M.; Gautheron, B. Ferrocenic Polyphosphines and Polythioethers: Synthesis, Reactivity and Structure. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *561* (1), 85–96. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(98\)00551-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(98)00551-8).
- (206) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. Synthetic Organic Electrochemistry: Calling All Engineers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (16), 4149–4155. <https://doi.org/10.1002/anie.201707584>.

- (207) Wilson, G. S.; Johnson, M. A. In-Vivo Electrochemistry: What Can We Learn about Living Systems? *Chem. Rev.* **2008**, *108* (7), 2462–2481. <https://doi.org/10.1021/cr068082i>.
- (208) Roth, H.; Romero, N.; Nicewicz, D. Experimental and Calculated Electrochemical Potentials of Common Organic Molecules for Applications to Single-Electron Redox Chemistry. *Synlett* **2015**, *27* (05), 714–723. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561297>.
- (209) C. Brownson, D. A.; K. Kampouris, D.; E. Banks, C. Graphene Electrochemistry: Fundamental Concepts through to Prominent Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (21), 6944–6976. <https://doi.org/10.1039/C2CS35105F>.
- (210) Britton, W. E.; Kashyap, Ram.; El-Hashash, Maher.; El-Kady, Mohammed.; Herberhold, Max. The Anomalous Electrochemistry of the Ferrocenylamines. *Organometallics* **1986**, *5* (5), 1029–1031. <https://doi.org/10.1021/om00136a033>.
- (211) Forrow, N. J.; Sanghera, G. S.; Walters, S. J. The Influence of Structure in the Reaction of Electrochemically Generated Ferrocenium Derivatives with Reduced Glucose Oxidase. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, No. 16, 3187–3194. <https://doi.org/10.1039/b204702k>.
- (212) Nesmeyanov, A. N.; Perevalova, E. G.; Yur'eva, L. N.; Gubin, S. P. The Oxidation-Reduction Potential and Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Regions of Some Homoannular Disubstituted Ferrocenes. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1965**, *14* (5), 878–880. <https://doi.org/10.1007/BF00845710>.
- (213) Xiaozeng, Y.; Cun, L.; Jie, C.; Qirong, C.; Xin, P.; Anbang, D. Study of Disubstituted Ferrocenes by Cyclic Voltametry. *Kexue Tongbao* **1987**, 1410–1414.
- (214) Khobragade, D. A.; Mahamulkar, S. G.; Pospíšil, L.; Čísařová, I.; Rulíšek, L.; Jahn, U. Acceptor-Substituted Ferrocenium Salts as Strong, Single-Electron Oxidants: Synthesis, Electrochemistry, Theoretical Investigations, and Initial Synthetic Application. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18* (39), 12267–12277. <https://doi.org/10.1002/chem.201201499>.
- (215) Lerayer, E.; Renaut, P.; Roger, J.; Pirio, N.; Cattey, H.; Devillers, C. H.; Lucas, D.; Hierso, J.-C. A General Diastereoselective Synthesis of Highly Functionalized Ferrocenyl Ambiphiles Enabled on a Large Scale by Electrochemical Purification. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (44), 6017–6020. <https://doi.org/10.1039/C7CC02469J>.
- (216) Waniek, S. D.; Klett, J.; Förster, C.; Heinze, K. Polysubstituted Ferrocenes as Tunable Redox Mediators. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1004–1015. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.86>.

- (217) Brown, K. N.; Gulyas, P. T.; Lay, P. A.; McAlpine, N. S.; Masters, A. F.; Phillips, L. Electrochemistry of Chlorinated Ferrocenes: Stability of Chlorinated Ferrocenium Ions. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, No. 6, 835–840. <https://doi.org/10.1039/DT9930000835>.
- (218) Paul, A.; Borrelli, R.; Bouyanfif, H.; Gottis, S.; Sauvage, F. Tunable Redox Potential, Optical Properties, and Enhanced Stability of Modified Ferrocene-Based Complexes. *ACS Omega* **2019**, *4* (12), 14780–14789. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b01341>.
- (219) Inkpen, M. S.; Du, S.; Driver, M.; Albrecht, T.; Long, N. J. Oxidative Purification of Halogenated Ferrocenes. *Dalton Trans* **2013**, *42* (8), 2813–2816. <https://doi.org/10.1039/C2DT32779A>.
- (220) Cunningham, K. L.; McMillin, D. R. A Simple Route to FeCpCp'. *Polyhedron* **1996**, *15* (10), 1673–1675. [https://doi.org/10.1016/0277-5387\(95\)00419-X](https://doi.org/10.1016/0277-5387(95)00419-X).
- (221) Goeltz, J. C.; Kubiak, C. P. Facile Purification of Iodoferrocene. *Organometallics* **2011**, *30* (14), 3908–3910. <https://doi.org/10.1021/om2004833>.
- (222) Swearingen, C.; Wu, J.; Stucki, J.; Fitch, A. Use of Ferrocenyl Surfactants of Varying Chain Lengths To Study Electron Transfer Reactions in Native Montmorillonite Clay. *Environ. Sci. Technol.* **2004**, *38* (21), 5598–5603. <https://doi.org/10.1021/es030645+>.
- (223) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities | The Journal of Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **1997**, No. 60, 7512–7515.
- (224) Breit, B.; Breuninger, D. Practical Synthesis of Enantiomerically Pure 2-(Diphenylphosphanyl)ferrocene Carboxylic Acid. *Synthesis* **2005**, *2005* (16), 2782–2786. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872111>.
- (225) Sheldrick, G. M. SHELXT – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2015**, *71*, 3–8.
- (226) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C* **2015**, *71*, 3–8.
- (227) Farrugia, L. J. ORTEP-3 for Windows - a Version of ORTEP -III with a Graphical User Interface (GUI). *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30* (5), 565–565. <https://doi.org/10.1107/S0021889897003117>.
- (228) Kjonaas, R. A.; Hoffer, R. K. Regiospecific 1,4-Addition with Grignard-Derived Mixed Triorganozincate Reagents. *J. Org. Chem.* **1988**, *17*, 4133–4135.
- (229) Argouarch, G.; Samuel, O.; Riant, O.; Daran, J.-C.; Kagan, H. B. A New Class of Ferrocene-Based 1,2-Bis(Phosphanes) Possessing Only Planar Chirality. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000* (16), 2893–2899. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200008\)2000:16<2893::AID-EJOC2893>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200008)2000:16<2893::AID-EJOC2893>3.0.CO;2-D).

- (230) Snégaroff, K.; Komagawa, S.; Chevallier, F.; Gros, C. G.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Uchiyama, M.; Mongin, F. Deprotonative Metalation of Substituted Benzenes and Heteroaromatics Using Amino/Alkyl Mixed Lithium–Zinc Combinations. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 8191–8201.

Titre : Nouvelles fonctionnalisations de ferrocènes

Mots clés : Ferrocène, migration d'halogène, ferrocenecarboxamide, fluoroferrocène, déprotométtallation, électrochimie

Résumé : Ce travail de thèse est majoritairement consacré au développement d'une voie d'accès originale vers des ferrocènes 1,3-disubstitués basée sur une réaction de migration d'halogène.

Dans un premier temps, cette réaction a été optimisée à partir de ferrocenecarboxamides. Malgré des rendements modestes, il s'agit des premiers exemples de migration d'halogène contrôlée en série ferrocène. Les réactions parasites identifiées ont permis une meilleure compréhension des facteurs à maîtriser pour le bon déroulement de la réaction.

Dans un second temps, nous avons appliqué avec succès la réaction de migration d'halogène à une nouvelle famille de composés aux propriétés uniques, les fluoroferrocènes.

Non seulement cette approche a permis d'obtenir des ferrocènes diversement trisubstitués, mais il a également été possible d'accéder à des ferrocènes tétrasubstitués et au premier exemple de ferrocène hétéropentasubstitué.

Enfin, une étude électrochimique préliminaire a été réalisée sur des ferrocènes originaux. La détermination des potentiels redox a permis une meilleure compréhension des effets de substituants sur les propriétés électroniques de ces composés et laisse entrevoir le développement d'une méthode de purification originale.

Title: New ferrocene functionalizations

Keywords: Ferrocene, halogen 'dance', ferrocenecarboxamide, fluoroferrocene, deprotometalation, electrochemistry

Abstract: This thesis is mainly dedicated to the development of an original approach towards 1,3-disubstituted ferrocenes using the halogen 'dance' reaction.

This reaction was first optimized on ferrocene-carboxamide substrates. Although moderate yields were obtained, these are the first examples of controlled halogen 'dance' reaction in the ferrocene series. The noticed side-reactions allowed the key parameters for the success of the reaction to be identified.

The halogen 'dance' reaction was next successfully developed in the fluoroferrocene series, an underexplored family of molecules with specific properties.

Various trisubstituted ferrocenes were obtained and the reaction was also found able to deliver original tetrasubstituted ferrocenes and the very first example of heteropentasubstituted ferrocene.

Finally, a preliminary electrochemical study was engaged. The determination of redox potentials of some of the original ferrocene derivatives allowed a better understanding of the substituent effects on ferrocene electronic behavior. Furthermore, it lays the ground for the development of an original purification process.