



HAL
open science

Hétéro-fonctionnalisation des composés aromatiques et hétéroaromatiques

Oualid Boubertakh

► **To cite this version:**

Oualid Boubertakh. Hétéro-fonctionnalisation des composés aromatiques et hétéroaromatiques. Chimie organique. Université de Haute Alsace - Mulhouse, 2020. Français. NNT : 2020MULH2961 . tel-03547322

HAL Id: tel-03547322

<https://theses.hal.science/tel-03547322v1>

Submitted on 28 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.

ÉCOLE DOCTORALE : ED 222

UMR 7042 Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications

THÈSE présentée par :

Oualid BOUBERTAKH

soutenue le : **20 aout 2020**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Haute Alsace**

Discipline/ Spécialité : chimie organique

**Hétéro-fonctionnalisation des
composés aromatiques et
hétéroaromatiques**

THÈSE dirigée par :

Mr GODDARD Jean-Philippe

Professeur, Université de Haute-Alsace

RAPPORTEURS :

Mr MADEC David

Dr, Université de Toulouse III Paul Sabatier

Mr PRESTAT Guillaume

Professeur, Université Paris Descartes

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mr CORMIER Morgan

Dr, Université de Haute-Alsace

Oualid BOUBERTAKH

Hétéro-fonctionnalisation des composés aromatiques et hétéroaromatiques

Résumé

La fonctionnalisation de composés aromatiques représente un des enjeux majeurs de la chimie organique contemporaine. Nous avons cherché à développer de nouvelles méthodologies simples, douces et rapides pour l'hétéro-fonctionnalisation des composés aromatiques et hétéroaromatiques. Le but est d'exploiter les réactivités liées à la catalyse photoredox ou encore à la réactivité particulière des sels de diazoniums pour former des liaisons C-P, C-Si, C-N. Ces différentes approches impliquent des intermédiaires de réactions de natures différentes, que ce soient des radicaux pour la voie photoredox, ou des cations phényles et des intermédiaires aryne pour les sels de diazoniums

Résumé en anglais

The functionalization of aromatic compounds represents one of the major challenges of contemporary organic chemistry. We have sought to develop new simple, gentle and rapid methodologies for the hetero-functionalization of aromatic and heteroaromatic compounds. The aim is to exploit the reactivities linked to photoredox catalysis or else to the particular reactivity of the diazonium salts to form C-P, C-Si, C-N bonds. These different approaches involve reaction intermediates of different natures, whether radicals for the photoredox pathway, or phenyl cations and aryne intermediates for the diazonium salts.

Liste des abréviations

A	Accepteur d'électrons
ACN	Acétonitrile
Bn	Benzyle
Boc	tert-Butoxycarbonyle
bpy	2,2'-Bipyridine
CI	Conversion interne
CIS	Croisement intersystème
D	Donneur d'électrons
d	Doublet
dd	Doublet de doublet
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dtbbpy	Di- <i>t</i> -butylbipyridine
Et	Ethyle
F	Constante de Faraday
h	Constante de Planck
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
LED	<i>Light Emitting Diode</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
max	<i>Maximum</i>
Me	Méthyle
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
PC	Photocatalyseur
PET	<i>Photoinduced electron transfert</i>
Ph	Phényle
PI	Photoinitiateur
ppm	Partie par million
ppy	2-Phénylpyridine
q	Quadruplet
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
t	Triplet
UV	Ultra violet
v	Fréquence

1 Table des matières

2	INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE	8
2.1	DIFFERENTES METHODES POUR ACCEDER AUX LIAISONS C-HETEROATOMES	8
2.1.1	Formation de liaison C-P.....	8
2.1.2	Formation liaison C-Si.....	13
2.1.3	Formation liaison C-N.....	15
2.2	DESCRIPTION DES TRAVAUX	19
2.2.1	Objectif.....	19
2.2.2	Plan	20
2.3	CATION ARYLE	20
2.3.1	Structure et stabilité.....	21
2.3.2	Formation cation phényle.....	22
2.3.3	Fonctionnalisation des cations aryles.....	23
2.4	L'ION NITRILIUM	26
2.5	LES ARYNES.....	30
2.5.1	Généralité sur les arynes.....	30
2.5.2	Préparation des arynes	33
2.5.3	Réaction des intermédiaire arynes.....	35
2.5.4	Formation de liaison C-P.....	40
2.6	FONCTIONNALISATION PAR VOIE RADICALAIRE	43
2.6.1	Quench oxydatif.....	46
2.6.2	Quench réducteur	47
2.6.3	Formation de radicaux aryle.....	49
2.6.4	Formation de liaison C-P.....	54
2.6.5	Si-arylation par voie radicalaire.....	58
2.7	CONCLUSION	62
3	RESULTAT ET DISCUSSION.....	68
3.1	FORMATION DE LIAISON C-P	68
3.1.1	Réaction photocatalysée de Arbusov	68
3.1.2	Génération de benzyne par voie photochimique	73
3.1.3	Formation de liaison C-P par l'utilisation d'aryne	74
3.1.4	Conclusion	84
3.2	FORMATION DE LIAISON C-Si	84
3.2.1	Réaction de silylation par activation photochimique d'halogénures de silanes.....	84
3.2.2	Synthèse de précurseur de radicaux.....	87

3.2.2.2	Synthèse de dérivés de la 1-méthyl-1,3-dihydro-2H-imidazole-2-thione	90
3.2.3	Réaction de silylation par insertion d'intermédiaire benzyne.....	95
3.2.4	Conclusion	99
3.3	SYNTHÈSE D'AMINE AROMATIQUE SECONDAIRE.....	99
3.3.1	Réaction sous micro-onde	99
3.3.2	Activation thermique.....	108
3.3.3	Essais photochimiques*.....	123
3.3.4	Réaction en présence d'un photocatalyseur*	125
3.3.5	Synthèse de 2,3-dihydro-1H-4,1-benzoxazépin-5-one.....	126
3.3.6	Étude mécanistique de la réaction.....	129
4	CONCLUSION GENERALE	132
5	PARTIE EXPERIMENTALE	134
5.1.1	Synthèse des sels de diazonium	134
5.1.2	Réaction de formation d'amine secondaire.....	143
5.1.3	Synthèse du réducteur 122	160
5.1.4	Synthèse du précurseur 189 pour la cyclisation.....	161
5.1.5	La synthèse d'un dérivé de phtalimide	163
5.1.6	Synthèse du précurseur de benzyne.	164
5.1.7	Synthèse de d'oxyde de dialkyl/arylphosphine	167
5.1.8	Synthèse de d'oxyde de triphénylphosphine.....	169

2 Introduction Bibliographique

La fonctionnalisation de composés aromatiques représente un des enjeux majeurs de la chimie organique contemporaine. ^[1] Les composés aromatiques et hétéroaromatiques sont présents dans la plupart des composés à vocation thérapeutique, ^[2] des matériaux innovants et dans la synthèse asymétrique *via* les ligands. ^[3] Ces dernières décennies, les voies de synthèses menant à la fonctionnalisation des composés aromatiques ont augmenté fortement. Les voies les plus courantes sont généralement réalisées par la voie métallo-catalysée, ^{[4],[1],[6]} ou par une voie plus dure utilisant des bases fortes.^[7] Ces méthodes apportent une grande variété de possibilités dans le domaine de la synthèse mais souffrent de certains inconvénients liés à la compatibilité de certains groupements. De plus une limitation en structure de molécules de départ mais aussi des conditions opératoires drastiques limitent leurs applications. Mais aussi l'utilisation de métaux de transitions onéreux et toxiques empêche leur utilisation à grande échelle.

2.1 Différentes méthodes pour accéder aux liaisons C-Hétéroatomes.

La formation de liaisons C-hétéroatomes peut être accessible par différentes méthodologies qui seront décrites dans les sous-chapitres suivants.

2.1.1 Formation de liaison C-P

Les composés organophosphorés ont trouvé une grande importance dans le domaine de la chimie organique. C'est pourquoi leurs synthèses, en particulier, pour les composés aryle phosphorés tels que les aryle phosphonates, les aryle phosphinates et les oxydes d'aryle phosphine ont attiré une attention considérable. ^[8] Une concentration importante s'est portée sur leur synthèse en raison de leur application principale en tant que ligands dans des réactions catalysées par un métal, en plus d'autres transformations organiques bien connues. ^[9] Aujourd'hui, ces familles de composés sont

essentielles en raison de leur importance en chimie bioorganique et médicale, ^[10] de leur applicabilité en tant que retardateurs de flamme, et de leur utilité dans les matériaux innovant. ^[11]

De nombreuses méthodes permettent la formation de liaisons C-P selon le degré d'oxydation du carbone. Les techniques les plus couramment utilisées sont les réactions de substitution nucléophile ou électrophile, le couplage organométallique, l'hydrophosphination.

2.1.1.1 Substitution électrophile/nucléophile.

2.1.1.1.1 Substitution électrophile

Dans le cas de la substitution électrophile le principe est d'utiliser un composé phosphoré électrophile en présence d'un nucléophile. En règle générale les composés phosphorés sont des molécules avec un bon groupe partant comme des halogénures ou des esters. Ces méthodes permettent d'accéder à des composés phosphorés aliphatiques, c'est-à-dire la formation de liaison Csp^3-P . Dans de rares cas, la synthèse de composés phosphorés aromatiques peut être réalisée avec l'utilisation de nucléophiles, les organolithiens ou magnésiens (Schéma 1). ^[12]

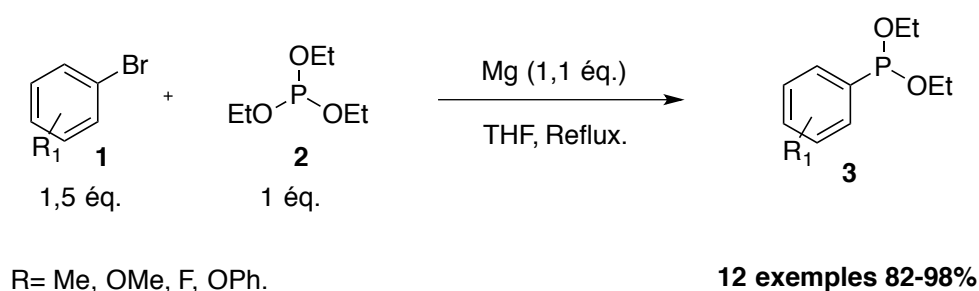


Schéma 1 : S-1 1

2.1.1.1.2 Addition nucléophile

Un exemple d'addition d'un phosphite régiosélectif sur un oxyde de quinoline a été décrit par le groupe de Wu. ^[13] Cette réaction permet la fonctionnalisation d'une liaison C-H sans apport d'oxydant extérieur et sans métal par des phosphonates. L'utilisation d'oxyde de quinoline permet

de former un état de transition cyclique à 6 chaînons et oriente l'addition du phosphite vers la position 2 du cycle hétéroaromatique (Schéma 2).

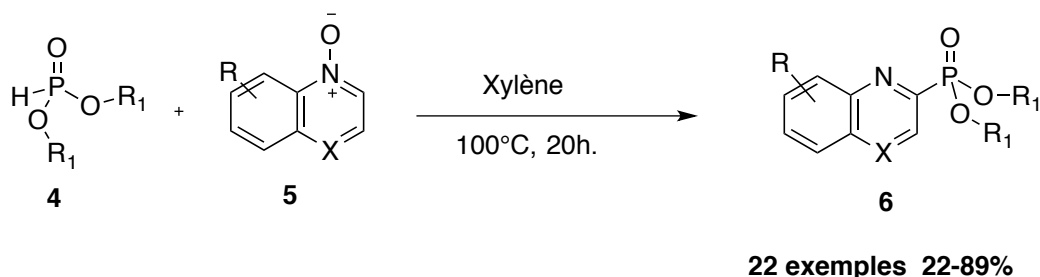


Schéma 2 : S-1 2

McNally et son équipe ont décrit une fonctionnalisation de noyaux pyridines par l'addition de triphénylphosphine après activation par l'anhydride triflique. ^[14] Cette activation permet une addition du phosphite en position 4 du noyau aromatique pour former un triflylpyridinium. Ce composé est utilisé comme intermédiaire en synthèse organique (Schéma 3).

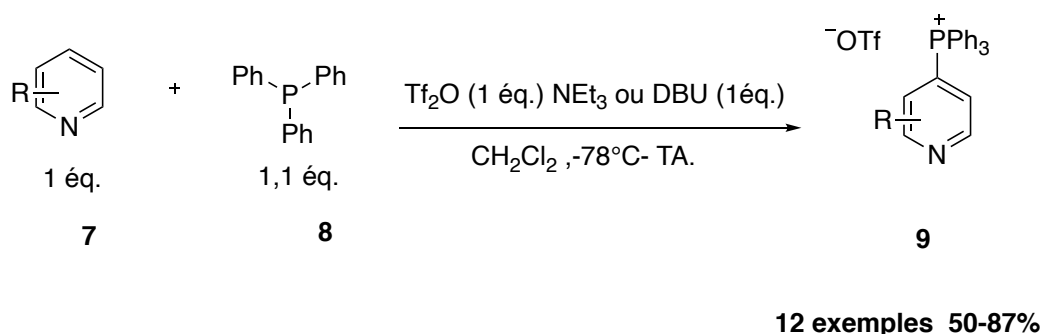


Schéma 3 : S-1 3

2.1.1.2 Couplage organométallique

Le couplage organométallique est une des méthodes les plus utilisées pour la chimie de synthèse. Cette technique s'applique essentiellement à la formation de liaison Csp²-P, Csp-P.

Au fil des années, de nombreuses approches ont été développées pour la synthèse catalysée par des métaux avec des oxydes de phosphine comme ligands et divers partenaires aromatiques, notamment lors de couplages catalysés par le Ni, Cu, Mn et Pd. ^[5] Ces réactions peuvent également s'effectuer à partir d'un dérivé halogéné aromatique avec un dérivé de phosphite. Comme par exemple en 1980, l'équipe d'Hirao a effectué la première étude de phosphonation catalysée au

coplexe de palladium (Schéma 4). Ils ont décrit les premiers exemples de couplages entre aryles et halogénures de vinyles avec des phosphites de dialkyles avec un complexe de Pd(0).^[15]

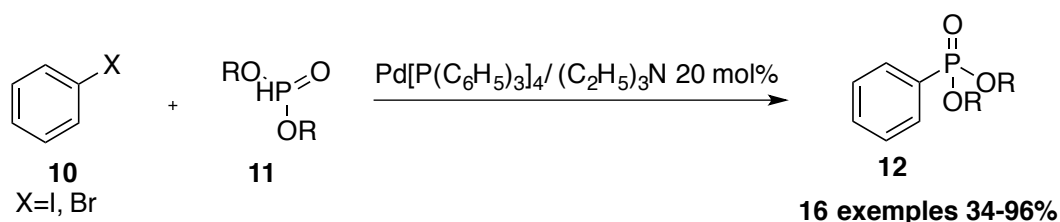


Schéma 4 : S-1 4

Les acides aryle boroniques sont les substrats les plus largement connus et utilisés dans les couplages croisés avec des liaisons Csp²-X catalysés par un métal de transition pour la formation de liaisons C-C et C-N. En raison de leur disponibilité commerciale et de leur diversité structurale, les acides boroniques ont été de bons substrats pour la formation des liaisons C-P.

En 2011, Zhuang et ces collaborateurs ont rapporté une version de la réaction d'arylation par des H-phosphonates d'alkyles diesters **14** à l'aide de Cu₂O/1,10 phénantroline avec des acides arylboroniques. La réaction a été décrite avec une grande variété d'acides arylboroniques et de des H-phosphonates d'alkyles diesters, donnant de très bons rendements dans des conditions douces (Schéma 5).^[16]

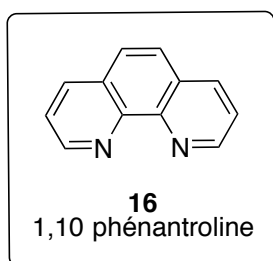
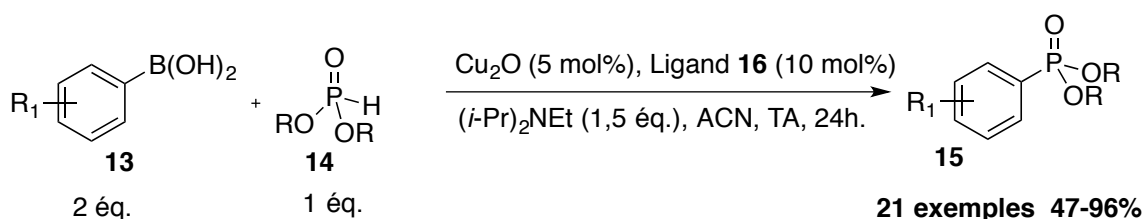


Schéma 5 : S-1 5

En 2013, l'équipe de Gao a décrit la réaction entre des acides boroniques et des phosphines catalysées par du bromure de nickel, utilisant la pyridine comme ligand. Ce couplage catalysé au Ni

s'ouvre à une large gamme de phosphites, des esters de phosphinates et des oxydes de phosphine. Ce protocole est la première réaction de formation de liaison C-P catalysée par le Ni entre des acides aryle boroniques et des composés P(O)H (Schéma 6).

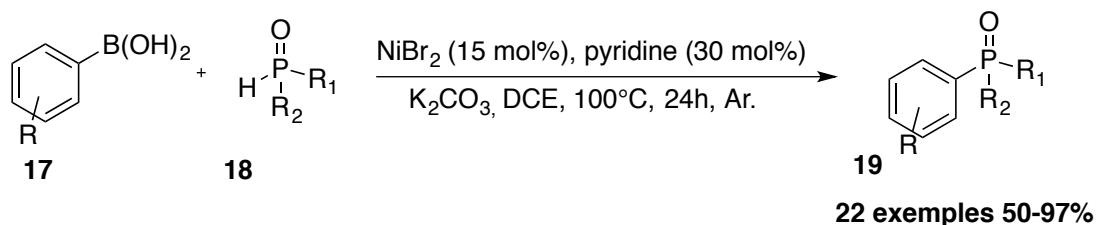


Schéma 6 : S-1 6

2.1.1.3 Activation du composé phosphoré

De nombreuses méthodes de synthèse existent pour la formation de liaison C-P, mais celle-ci demande l'activation du composé phosphoré. L'équipe de Wu a ainsi mis au point la fonctionnalisation des thiazoles par l'addition de radical-P, grâce à l'abstraction d'atomes d'hydrogène favorisée par l'oxydation d'oxydes de phosphines secondaires (Schéma 7).^[17] La fonctionnalisation directe de liaison C-H, conduisant à la phosphorylation de composés hétéroaromatiques sans métal, a été décrite par ce groupe. Ce processus implique l'éosine B sous forme de photocatalyseur sans aucun autre additif. De l'hydrogène a été généré comme seul sous-produit de la réaction. Une bonne tolérance à la fonctionnalité a été observée, les bromures ou chlorures aromatiques et les groupes nitro ou ester n'impactant pas la réaction de manière significative.

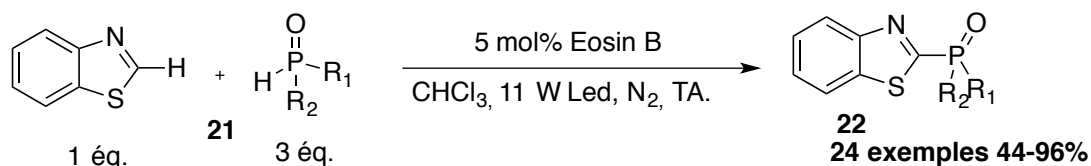


Schéma 7 : S-1 7

Huang a décrit, en 2015 sur le même principe, la formation d'un radical-P qui s'additionne sur un cycle aromatique. Il utilise de l'oxyde d'argent Ag_2O (5 mol%) en présence de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2éq.) dans un mélange acétonitrile/eau à 100°C (Schéma 8).^[18] Ces conditions expérimentales permettent la

réaction entre des aldéhydes ou cétones aromatiques et des phosphonates-H pour la synthèse de *p*-formyle ou de *p*-acylphénylphosphonates.

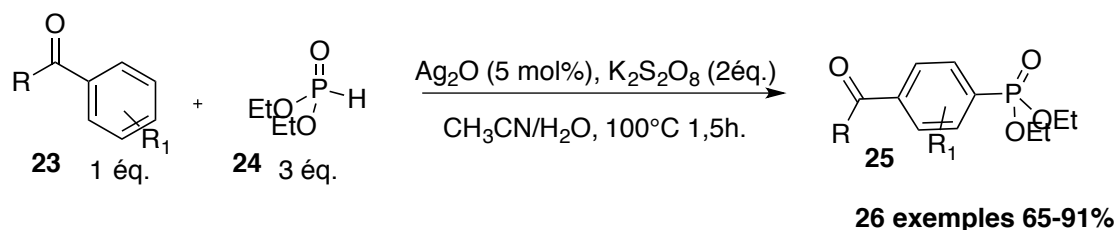


Schéma 8 : S-1 8

2.1.2 Formation de liaisons C-Si

Au cours des dernières années, la synthèse des arylsilanes a montré de l'intérêt en raison de leurs propriétés uniques provenant de l'élément de silicium.^[19] En conséquence, les arylsilanes sont des intermédiaires courants dans la synthèse organique^{[20][21]} et des agents de réticulation utiles pour les applications industrielles notamment dans le domaine des matériaux.^[22] La méthode la plus courante pour la synthèse de l'arylsilanes est basée sur l'arylation d'halosilanes avec des réactifs de Grignard ou à base de lithium.^[23] Toutefois, ces méthodes manquent d'une grande compatibilité avec les substrats multifonctionnels.

2.1.2.1 Couplage organométallique

Les couplages organométalliques sont les méthodes les plus répandues pour réaliser la synthèse de composés silylés organiques. Un certain nombre de métaux de transition tels que le rhodium, le ruthénium, l'iridium, le platine, le palladium, le rhénium, etc.^[4], se sont révélés être des systèmes catalytiques efficaces pour les réactions de couplage Si-C, soit par la réaction de silylation déshydrogénante des aromatiques ; soit par la réaction de silylation déshalogénante d'halogénures d'aryle avec des hydrosilanes ou des disilanes.

2.1.2.2 Silylation des dérivés aromatiques par hydrosilane

En 1987, Tanaka et ses collaborateurs ont décrit le premier exemple de réaction de silylation d'arènes catalysée par un complexe de rhodium avec un hydrosilane (Schéma 9).^[24] La réaction se déroule avec un excès de composé aromatique et est catalysée par $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PMe}_3)_2$ sous irradiation avec une lampe à mercure à haute pression. La réaction de silylation du benzène avec du triéthylsilane (Et_3SiH) catalysée par 0,1 mol% de catalyseur au rhodium a donné le triéthylphénylsilane et le biphenyle avec un rapport de 4:1. Dans le cas du toluène, il est observé à la fois le produit de la $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ et de la $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ silylation, avec une préférence pour la formation du produit d'addition sur l'aromatique avec un rapport de 20:1. Le rapport des régioisomères de tolylsilanes en position ortho/ méta / para étant de 4:58:38, les produits de méta- et para-silylation sont les produits majoritaires (Schéma 9).

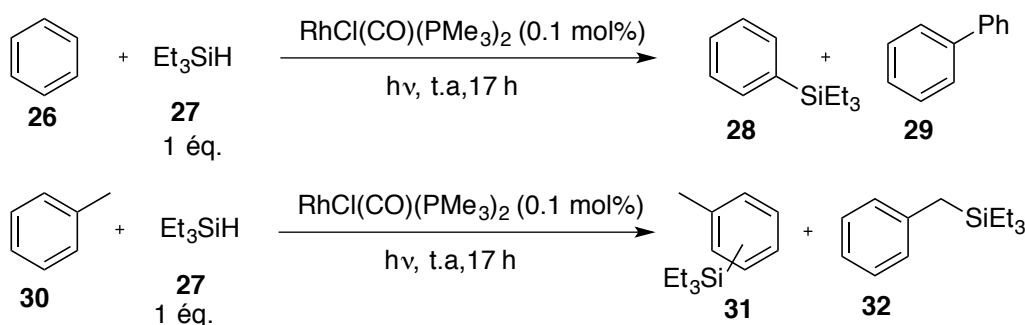


Schéma 9 : S-1 9

En 2006, Murata et son équipe ont étudié la réactivité d'une série de triorganosilanes possédant deux groupes aryles sur l'atome de silicium en vue de la réaction de silylation d'iodures d'aryle. En utilisant du tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)-chloroforme $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{CHCl}_3]$ (1,5 %mol) comme catalyseur métallique et de la tri(*o*-tolyl)phosphine (6 %mol) comme ligand, des rendements modérés à élevés en produits de silylation ont été obtenus (Schéma 10).^[25]

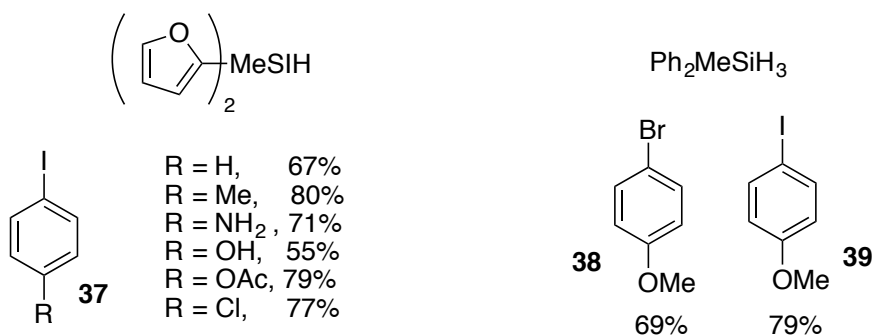
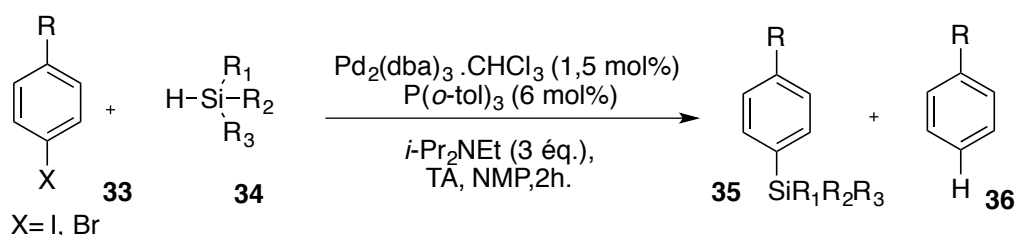


Schéma 10 : S-1 10

2.1.3 Formation de liaisons C-N

Les molécules azotées, notamment celles qui sont dotées de fonctions amines, occupent une place très spéciale dans la chimie organique en raison de leur présence dans de nombreuses molécules naturelles biologiquement importantes telles que les acides aminés, acides nucléiques, alcaloïdes, et beaucoup d'autres...^[26] Leur synthèse et les méthodes de fonctionnalisation représente une importance croissante.

2.1.3.1 Amination aromatique

En 2012 Wang et son équipe ont décrit la formation de liaison C-N aromatiques par une stratégie pratique pour construire ces liaisons (Schéma 11).^[27] Cette méthode utilise des arylboroxines et des *O*-benzoyl hydroxylamines comme partenaires de couplage en présence d'une base (K_2CO_3), selon une stratégie sans métal de transition qui donne accès à divers amines tertiaires et quelques amines secondaires avec des rendements de bons à excellents.

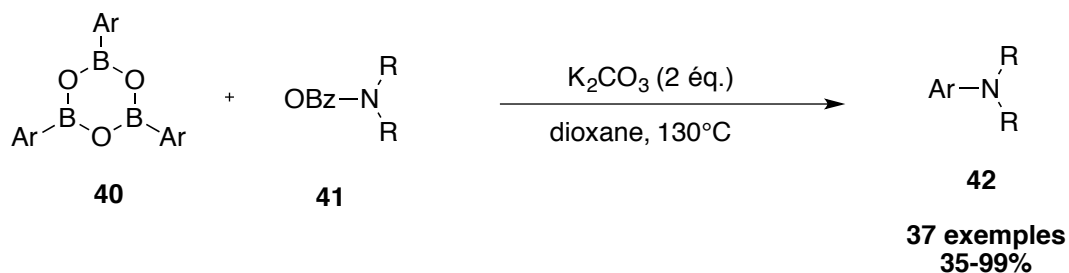


Schéma 11 : S-1 11

Un procédé catalysé pour la synthèse d'aryles et d'hétéroarylamines par couplage intermoléculaire C-N est décrit en 2018 (Schéma 12).^[28] Le procédé utilise un catalyseur à base d'organophosphore (1,2,2,3,3,4,4-hexaméthylphosphétane) **46** et un réducteur d'hydrosilane (phénylsilane) pour provoquer le couplage intermoléculaire réducteur de nitro (hétéro)aromatiques avec des acides boroniques.

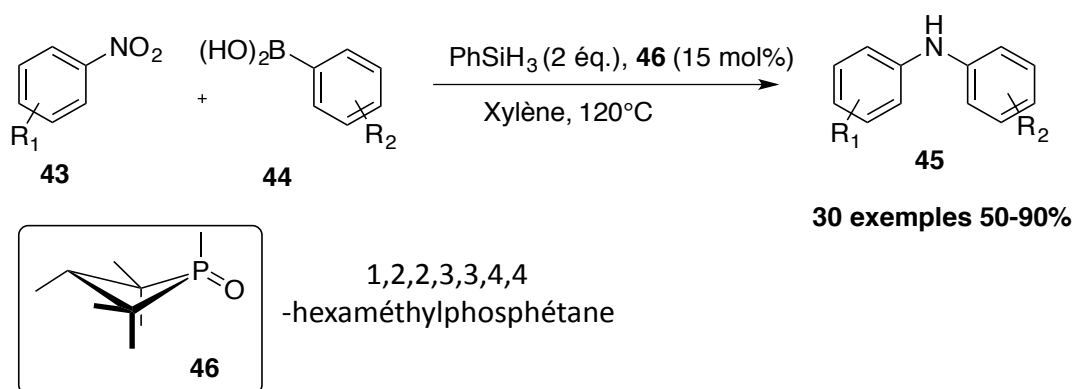


Schéma 12 : S-1 12

L'équipe de Gsaky a décrit la synthèse de di(hétéro)arylamines par un couplage croisé sans métaux de transition entre les nitro-aromatiques et les acides boroniques (Schéma 13).^[29] La réaction se passe en présence de triéthylphosphite. Elle présente une grande tolérance aux groupes fonctionnels, notamment les groupes carbonyles, nitro, halogènes, OH et NH libres.

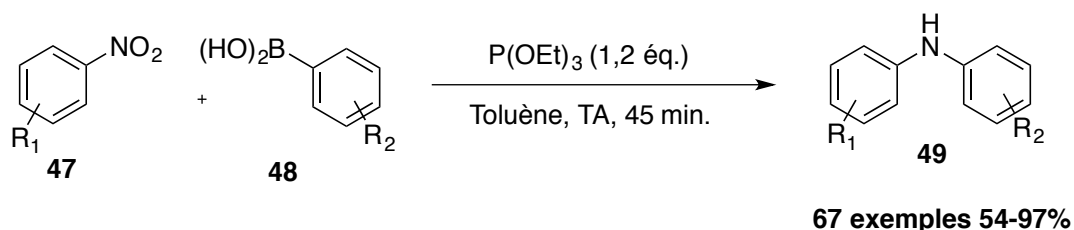


Schéma 13 : S-1 13

L'équipe de Biju a décrit en 2013 la synthèse d'amines aromatiques grâce à l'utilisation d'intermédiaire de type benzyne (Schéma 14).^[30] A partir du précurseur de Kobayashi en présence de KF et d'une amine secondaire il réalise la formation de liaisons C-N sans métal.

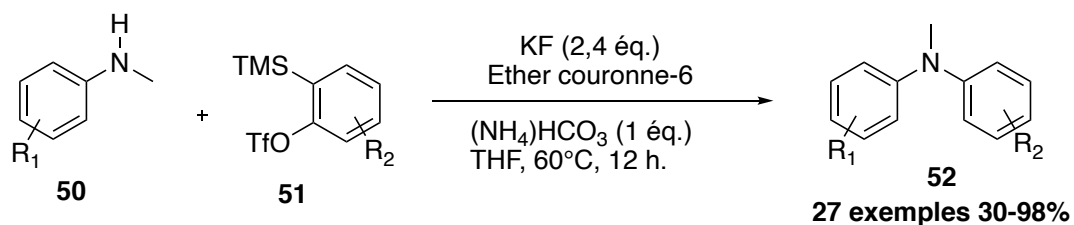


Schéma 14 : S-1 14

Une amination directe d'halogénures d'aryle a été développée avec des rendements bons à élevés sous irradiation aux micro-ondes sans catalyseur et sans métal de transition (Schéma 15).^[31] Cette réaction est un procédé particulièrement intéressant pour le couplage d'halogénures d'aryle riches en électrons avec diverses amines. Un mécanisme via l'intéressant intermédiaire benzyne a été proposé.

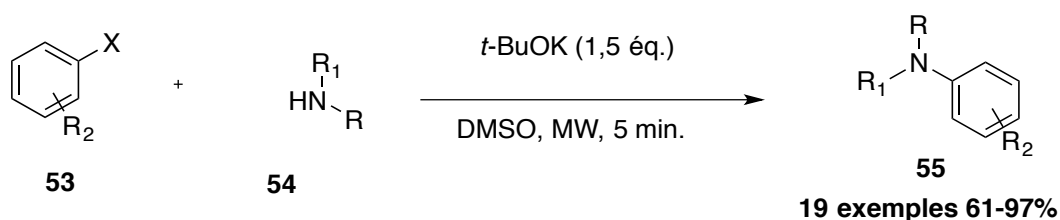


Schéma 15 : S-1 15

2.1.3.2 Amination aromatique métallo-catalysée

La réaction de Buchwald-Hartwig est une réaction largement utilisée en chimie organique de synthèse pour la formation de liaisons C-N par couplage croisé à catalysée par le Pd d'amines et

d'halogénures d'aryle. ^[32] Bien que des couplages carbone-azote catalysés par le palladium aient été décrits dès 1983, Stephen L. Buchwald a depuis développé un système catalytique publié en 1994. Et depuis la recherche a été continuée durant les dernières années avec la mise au point de nouveaux catalyseurs et de ligands (Schéma 16).

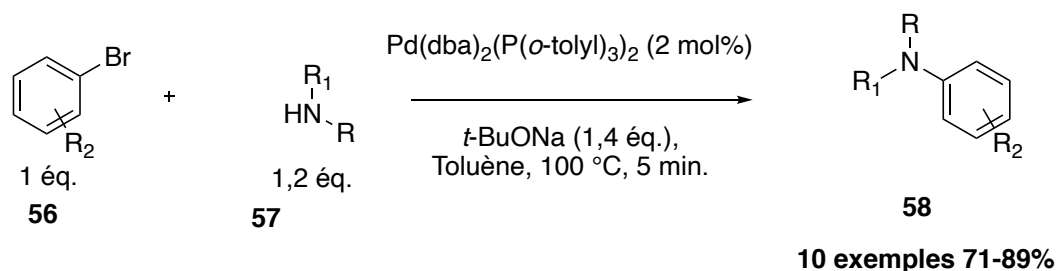


Schéma 16 : S-1 16

Une autre réaction bien connue est la réaction de couplage de Cham-Lam, cette réaction permet la formation d'une liaison aryle carbone-hétéroatome en présence de cuivre. Cette réaction se fait via un couplage oxydant d'acides boroniques, de stannanes ou de siloxanes avec des composés contenant N-H ou O-H, comme les phénols, les amines, les anilines, les amides, les imides, les urées, les carbamates et les sulfonamides. ^[33] La réaction est induite par une quantité stœchiométrique de cuivre (II) ou une quantité catalytique de catalyseur au cuivre qui est ré oxydés par l'oxygène de l'air ou un autre oxydant (Schéma 17).

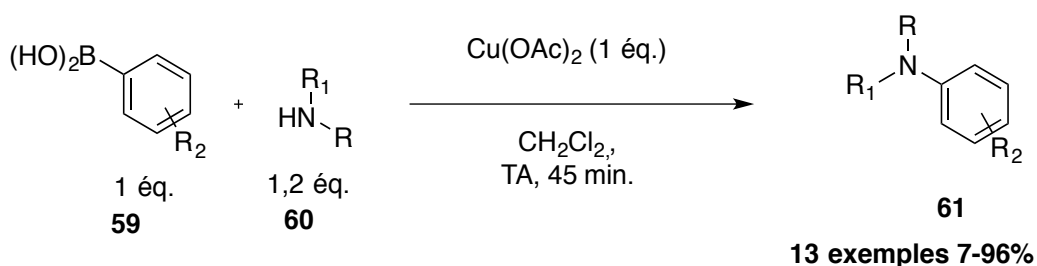
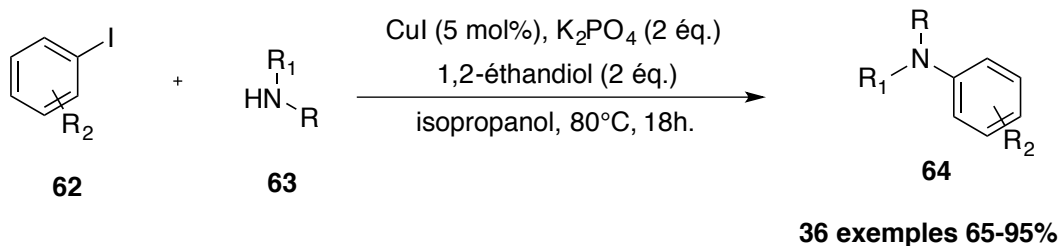


Schéma 17 : S-1 17

En 1901, Fritz Ullmann observa que les composés de cuivre pouvaient catalyser la formation de biaryle par couplage de deux molécules d'halogénures d'aryle. ^[34] Dans le même cadre que la réaction de Cham-Lam, cette réaction a été étendu aux liaisons C-N. Cette réaction se déroule en présence de cuivre pour réaliser le couplage entre un halogénoaryles et une amine (Schéma 18).



Sch\u00e9ma 18 : S-1 18

2.2 Description des travaux

2.2.1 Objectif

Dans ce contexte g\u00e9n\u00e9ral, notre laboratoire *via* ce projet, a cherch\u00e9 \u00e0 d\u00e9velopper de nouvelles m\u00e9thodologies simples, douces et rapides pour effectuer des liaisons C-X (X = P, Si, NH). Pour cela, nous avons exploit\u00e9 les r\u00e9activit\u00e9s li\u00e9es \u00e0 la catalyse photor\u00e9dox pour former des radicaux ou encore \u00e0 la r\u00e9activit\u00e9 particuli\u00e8re des sels de diazonium pour former soit un cation ph\u00e9nyle ou encore un interm\u00e9diaire tr\u00e8s r\u00e9actif la benzyne. Ces interm\u00e9diaires sont tr\u00e8s int\u00e9ressants car ils poss\u00e8dent une r\u00e9activit\u00e9 assez \u00e9lev\u00e9e. Leur utilisation a pour but de pouvoir r\u00e9aliser la synth\u00e8se d'amines, de silanes et d'oxydes de phosphine aromatiques (Sch\u00e9ma 19). Ces deux m\u00e9thodologies ont \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9es en faisant varier diff\u00e9rentes conditions op\u00e9ratoires tels que la temp\u00e9rature, les solvants, le temps de la r\u00e9action. Des tests sous micro-ondes ont \u00e9t\u00e9 \u00e9galement effectu\u00e9s. Plusieurs exemples ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s afin d'\u00e9tendre le champ d'applications des r\u00e9actions d\u00e9velopp\u00e9es dans le cadre de ce projet.

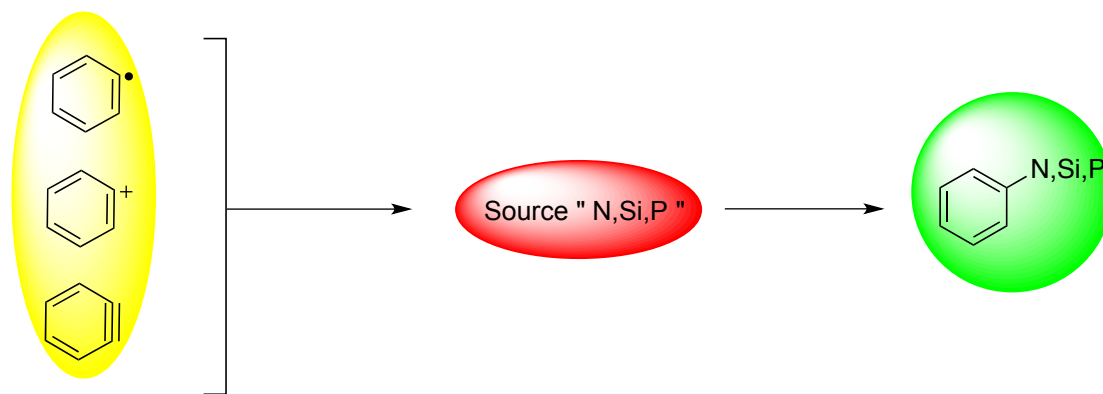


Schéma 19 : S-1 19

2.2.2 Plan

Ce mémoire sera donc divisé en 2 parties principales. Une première partie consacrée à la bibliographie qui décrira les travaux récemment développés sur la fonctionnalisation de composés aromatiques pour la synthèse d'amines, de silane et d'oxyde de phosphine aromatique. Une deuxième partie liée au développement et à l'optimisation de nos réactions décrivent les résultats obtenus pour chaque type de fonctionnalisation.

2.3 Cation aryle

Les cations aryles sont des intermédiaires de réaction électrophiles qui ont une durée de vie courte et peuvent être générés en douceur par photolyse ou par thermolyse.^[35] En effet, le clivage hétérolytique d'une liaison aryle-groupe partant pouvant être des halogénures (X) ou des fonctions esters de méthyle (OR = Ms, Tf, Ts..) permet de générer un cation d'aryle. Ce cation réagit chimiquement avec des nucléophiles avec des liaisons π pour effectuer des réactions arylations sans métaux de transition (Schéma 21). Les cations aryles peuvent également être exploités pour la génération d'autres intermédiaires à haute énergie, tels que les radicaux. Étant donné que la génération de cations aryles s'accompagne toujours de la libération d'un acide fort (par exemple des acides sulfoniques), les précurseurs de cations phényle sont aussi des générateurs de photoacides non ioniques.

2.3.1 Structure et stabilité

La structure des cations aryles est complexe par le fait qu'ils peuvent exister sous deux états de spin différents, à savoir que l'état singulet (avec un cation au niveau du noyau aromatique) et l'état triplet, (Figure 3)(avec un cation délocalisé et deux électrons non appariés) ont des structures nettement différentes, comme illustré à la Figure 2 : état singulet

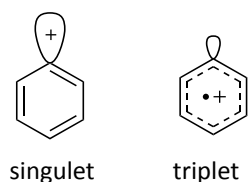


Figure 1 : Les différents états.

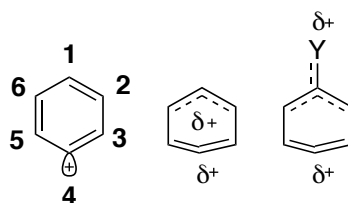


Figure 2 : état singulet

Dans le cas de l'ion 4-méthylphénylium, des calculs de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), ^[36] rapportés par Albin, et son équipe ont prédit que le cation phényle singulet était généralement un carbocation localisé (avec une configuration orbitale $\pi^6 \sigma^0$), qui présente une structure plissée ayant un caractère cumulatif de double liaison au niveau des carbones C₃-C₄-C₅. La présence d'un groupement donneur d'électrons puissant (principalement s'il se trouve en position *mé*ta ou *para*) peut provoquer un déplacement en C₄ du plan de la molécule (Figure 2).

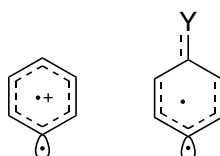


Figure 3 : état triplet

Les différences entre les distributions électroniques des cations phényles dans leur état singulet ou triplet sont reflétées dans la chimiosélectivité observée lors de leurs réactions. ^[37] En effet, les cations phényles singlets réagissent de manière non sélective avec les différents nucléophiles,

tandis que les cations phényles triplets réagissent efficacement avec les nucléophiles qui possèdent un système avec des liaisons π (oléfines, alcynes, aromatiques) mais ne réagissent pas avec des nucléophiles avec des doublets non liants n (eau, alcools), sauf lorsqu'ils sont chargés (par exemple, les anions cyanure).

2.3.2 Formation cation phényle

2.3.2.1 Formation de l'état singulet

Les cations phényles à l'état singulet sont formés en majorité par le clivage thermique d'une liaison Ar-Y^+ , où Y^+ représente un groupement partant chargé positivement. Ce sont généralement des groupes partants tels que la fonction diazonium ($-\text{N}_2^+$) pour les sels d'aryldiazonium, ou dans le cas de sels de diaryles iodoniums (I^+Ar_2) pour les sels de diaryliodonium en présence de cuivre (III) formé *in situ*. Parmi ces méthodes, l'utilisation d'aryldiazonium paraît la plus évidente car plus faciles à synthétiser, et l'unique sous-produit de la réaction est le diazote gazeux.^[38]

2.3.2.2 Formation de l'état triplet

Le clivage photoinduit d'une liaison Ar-Y^+ , tel que $-\text{N}_2^+$ pour les sels d'aryldiazonium,^[35] $-\text{S}^+\text{Ar}_2$ pour les sels de sulfonium^[39] ou $-\text{I}^+\text{Ar}$ pour les sels de diaryliodonium,^[40] mènent également à la formation de cation phényle à l'état triplet. A quelques exceptions près, par exemple, l'irradiation des sels de 4-N, N-diéthylamino ou 4-morpholino-benzènediazonium donne des produits résultants du cation phényle singulet, tandis que la distribution des produits observés pour le dérivé 4-benzoyle a été attribuée au précurseur triplet.^[41] Cette approche présente donc un inconvénient principal qui est la formation compétitive entre les deux types de cations aryles et les radicaux aryles.

En partant d'un précurseur non chargé, par exemple des halos aromatiques substitués, il a été constaté que le clivage hétérolytique photoinduit de la liaison Ar-GP pouvait générer un cation phényle, à condition que l'aromatique porte un groupement donneur d'électrons.^[42] Le processus implique l'excitation du cycle aromatique qui, lorsqu'il y a un croisement intersystème (CIS), libère

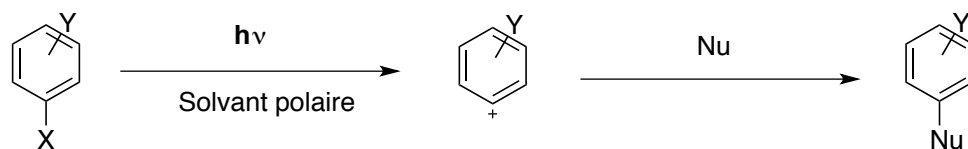
le GP (groupe partant) pour former un cation aryle à l'état triplet selon un processus strictement dépendant des groupes Y (Cl, F, OSO₂Me ...) et GP présents sur le cycle aromatique.

2.3.3 Fonctionnalisation des cations aryles

2.3.3.1 Formation de liaison C-C, C-X

2.3.3.1.1 Voie photochimique

Les cations aryles sont des espèces électrophiles qui peuvent être générés thermiquement en solution à partir de sels d'aryldiazonium comme vu précédemment. Toutefois, ils sont facilement accessibles dans des conditions douces, généralement dans des solvants polaires, grâce à la photohétérolyse d'halogénures d'aryles ou d'esters, riches en électrons (groupe électrodonneur Y). Sous irradiation UV, le cation aryle peut être généré par la rupture de la liaison Csp²-X, puis ce cation peut être piégé par un nucléophile pour former une liaison Csp²-Nu (Schéma 20).^[43]



Y= NR₂, OR, SMe, Akyle.

X= Cl, F, OSO₂R, OP(O)(OEt)₂.

Schéma 20 : S-2 1

La haute réactivité des cations aryles vis-à-vis de différents types de nucléophiles a été exploitée par plusieurs groupes de recherche pour la formation photochimique de liaisons C-C sur des systèmes aromatiques sans l'utilisation de métaux. Le Schéma 21 ci-dessous montre quelques exemples significatifs de cette stratégie synthétique.^[44]

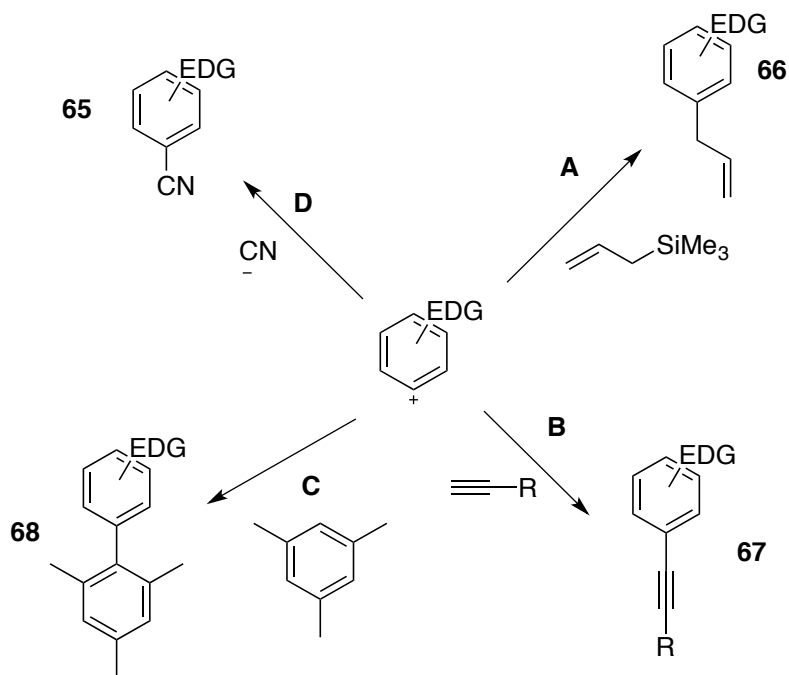


Schéma 21 S-2 2

Si des allylsilanes sont utilisés comme nucléophiles (réaction **A**), la réaction photochimique conduit efficacement aux acides α -arylpropioniques correspondants. Ce sont des molécules intéressantes, car certains composés portant ce motif sont présents dans les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Une réaction intéressante se produit lors de réactions de cations phényles substitués avec des alcynes terminaux, les alcynes correspondants ayant été isolés avec un rendement de 70 à 90% (réaction **B**). Ce processus est en fait une alternative intéressante sans métal à la réaction de Sonogashira (palladium et cuivre). La chimie des cations phényles s'applique également à l'arylation de composés aromatiques, tels que le benzène et les méthylbenzènes symétriques (réaction **C**). Ainsi, plusieurs biaryles asymétriques ou encombrés avec des rendements élevés peuvent être synthétisés. Il est à noter que l'encombrement stérique ne cause aucune limitation majeure et que l'arylation est entièrement chimiosélective. Les nucléophiles à liaison π ne sont pas les seuls pièges utiles pour les cations aryles. Par exemple, de tels électrophiles sont également très réactifs vis-à-vis des anions inorganiques, tels que l'iodure et le cyanure. L'irradiation d'halogénures d'aryle et d'esters dans une solution de KCN a donné divers benzonitriles, une classe importante de composés qui trouve une application parmi les produits agrochimiques et les produits pharmaceutiques (réaction **D**).

2.3.3.1.2 Voie thermique

La haute réactivité des sels de diazonium a été étudiée par différents groupes de recherche pour la formation thermique sans métal de liaisons aryle-hétéroatomes. Le Schéma 22 ci-dessous montre quelques exemples sur ces différentes stratégies.

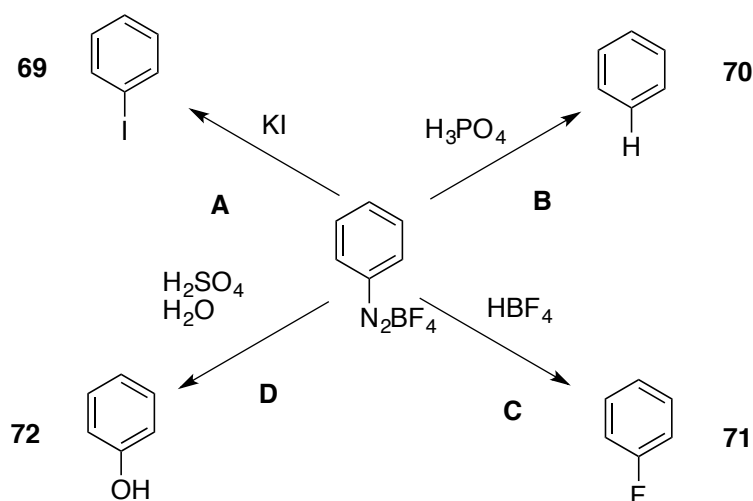


Schéma 22 : S-2 3

La décomposition thermique des sels de diazonium mène à la formation de cation aryle qui peut être piégé par des ions iodures^[45] issus d'un traitement au sel d'iodure de potassium (A). L'utilisation d'acide fort comme l'acide phosphorique^[38] conduit au benzène (B) ou en présence d'eau donne le phénol (D). La réaction de Balz-Schiemann (C) consiste au remplacement d'une fonction amine par un atome de fluor. Les fluorures d'aryles peuvent être obtenus en deux étapes. La première consiste à échanger le contre-ion (X^-) du sel d'aryle diazonium avec l'ion tétrafluoroborate (BF_4^-) en traitant le sel de diazonium avec du HBF_4 . Ensuite, lorsqu'il est chauffé, le fluor peut agir en tant que nucléophile, en libérant du diazote N_2 et du trifluorure de bore BF_3 en tant que sous-produit^[46]. Il était rapporté que les rendements en fluorure d'aryle étaient plus élevés avec l'utilisation de donneurs d'ions de fluor plus lourds, tels que PF_6^- , SbF_6^- , AsF_6^- et SiF_6^{2-} .

[47]

2.4 L'ion nitrilium

Un intermédiaire intéressant pour la fonctionnalisation des cations aryles reste l'ion nitrilium celui-ci se forme généralement lors de la réaction entre un sel de diazonium et une fonction nitrile (Schéma 23).

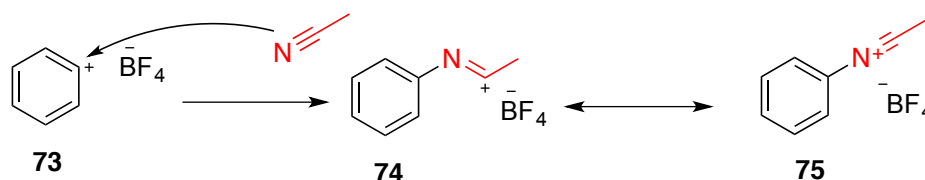


Schéma 23 :S-2 4

Les ions nitriliums (Figure 4) sont connus depuis longtemps pour être des intermédiaires réactifs dans de précieuses réactions en chimie organique comme le réarrangement de Beckman et la réaction de Ritter. [48]

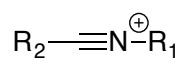


Figure 4 : ions nitrilium

Zhang et Chen ont fait état de la synthèse de composés de céto-imines en utilisant des aromatiques électroniquement riches comme nucléophiles pour piéger les ions nitrilium. [49] Dans cet article, ils ont décrit une méthode simple pour construire un *N*-sulfonyl amidines **77** à partir de la réaction d'un sel de diazonium **76** avec de l'acétonitrile et des sulfoamides, dans lesquels on observe un processus de piégeage de l'ion aryle nitrilium par une sulfonamide. En outre, les dérivés indolylimines ont également été synthétisés en utilisant l'indole pour piéger l'ionique nitrilium. (Schéma 24)

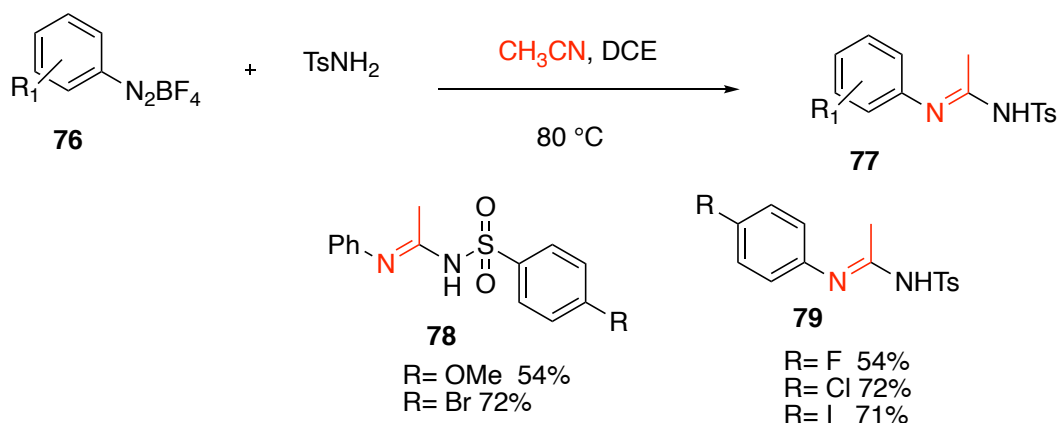


Schéma 24 : S-2 5

Une synthèse efficace et rapide des quinoléines avec des substitutions multiples est décrite en effectuant une réaction d'annulation en cascade de trois composants de sels d'aryle diazonium, de nitriles et d'alcynes qui sont facilement disponibles. ^[50] Cette réaction est sans catalyseur et sans additifs avec des rendements s'élèvent jusque 83 %.

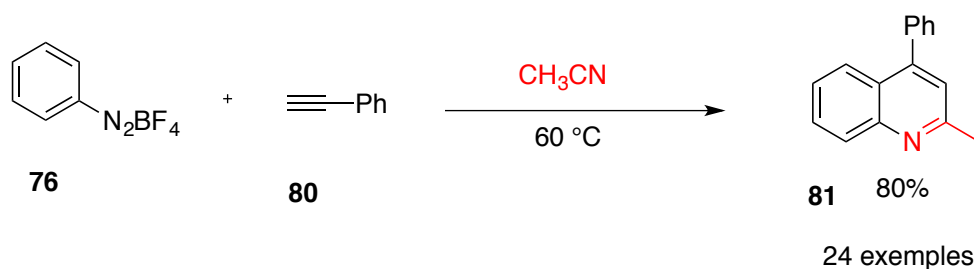


Schéma 25 : S-2 6

Les tétrafluorures de bore de biaryldiazonium réagissent avec les nitriles après départ de diazote pour donner l'intermédiaires nitrilium, qui subit une substitution aromatique électrophile intermoléculaire pour donner des phénanthridines (Schéma 26). Fait intéressant, l'ion nitrilium résultant de la réaction du 1-naphtalènediazonium- BF_4 avec l'acétonitrile ne cyclise pas en 2-méthylbenzo[*c,d*]indole, mais réagit avec une autre molécule d'acétonitrile pour cycliser en 2,4-diméthylbenzo[*h*]quinazoline.

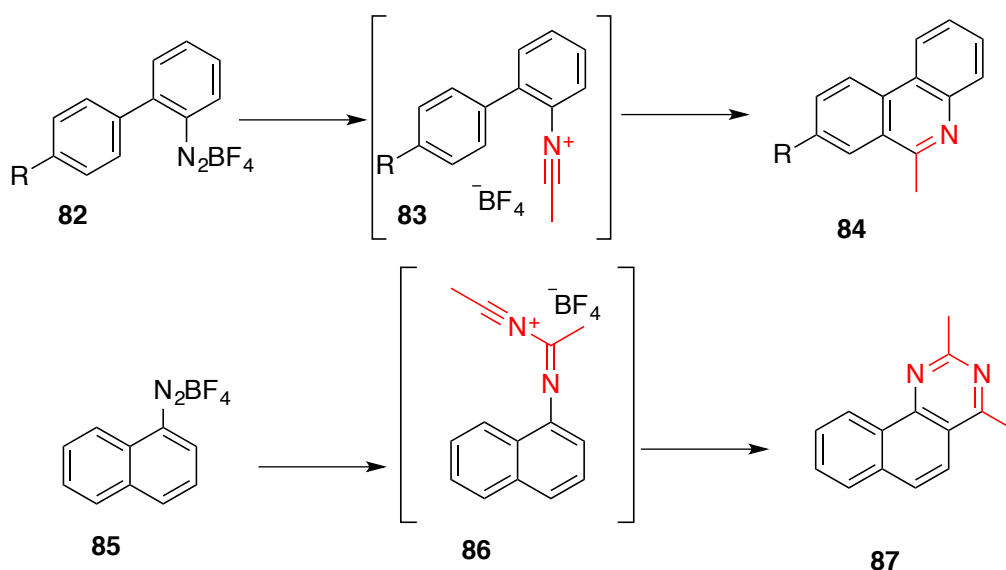


Schéma 26 : S-2 7

En 2016, Youn et Lee ont décrit une synthèse « one pot » sans métal, très efficace et facile à utiliser dans des conditions basiques avec du carbonate de potassium avec un dérivé de nitrile puis par une seconde étape avec un sel d'iodonium. ^[51] (Schéma 27) Pour remplacer diversément les *N*-arylbenzimidazoles par la production chimique *in situ* de *N,N*-diarylamidines à partir de sels d'aryldiazonium, de nitriles et d'anilines libres.

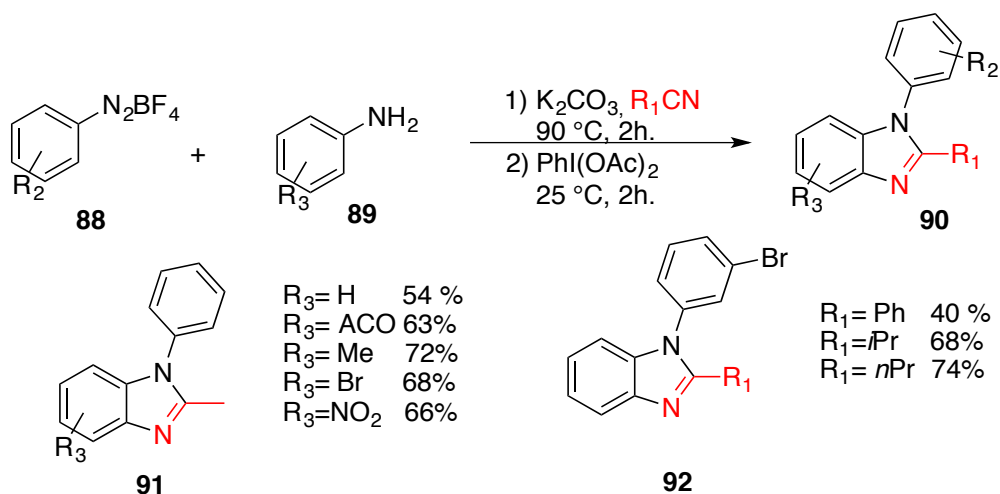


Schéma 27 : S-2 8

La même équipe a publié sur ce principe en 2017, une synthèse des dérivés de (tétrahydro)quinoléines substituées. ^[52] Cette synthèse a été réalisée grâce à une réaction à trois composants avec un sel d'aryldiazonium **76**, une molécule de nitrile et de styrène. Cette méthode consiste en la réaction entre un sel d'aryldiazonium et de nitriles qui conduit à la formation

d'intermédiaires *N*-arylnitrilium **75**. Ces intermédiaires peuvent dans une deuxième étape réagir avec les styrènes pour former des sels de 3,4-dihydroquinolinium **82** comme second intermédiaire. Ces derniers, suivant les conditions réactionnelles, peuvent être transformés en quinoléines **83** ou en tétrahydroquinoléines **84** (Schéma 28).

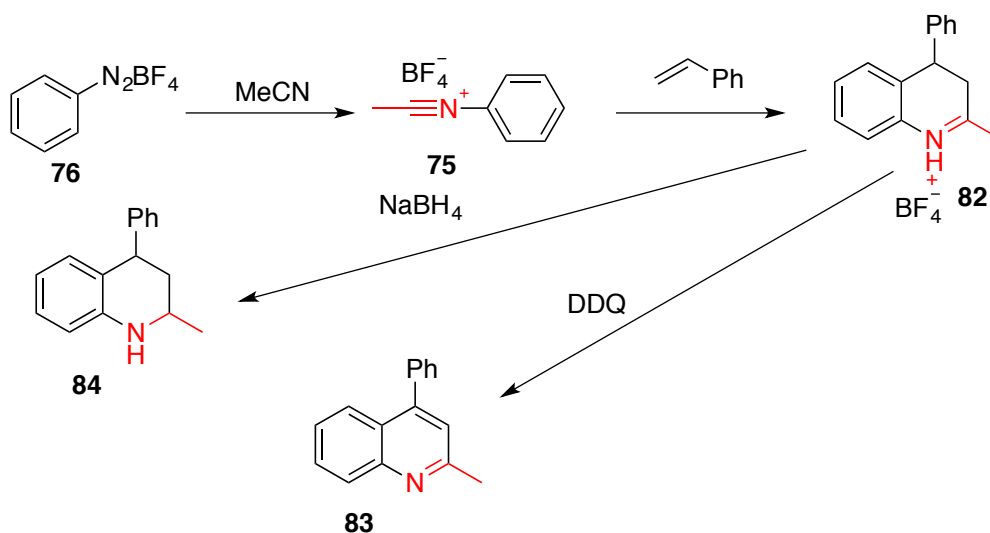


Schéma 28 : S-2 9

La réaction de Ritter est une des réactions les plus connues utilisant un cation phényle et un nitrile en règle générale cette réaction met en œuvre une fonction alcool ou un alcène comme source de carbocation. Cette réaction peut également mettre en jeu la réactivité de sels de aryldiazonium comme source de cation phényle en présence d'acétonitrile sous irradiation micro-onde pour former dans un premier temps un ion nitrilium puis une fonction amide après traitement aqueux (Schéma 29). ^[53]L'utilisation de micro-onde en chimie est très intéressante car elle permet de réaliser les activations thermiques plus rapidement donc avoir des temps de réaction moindre.

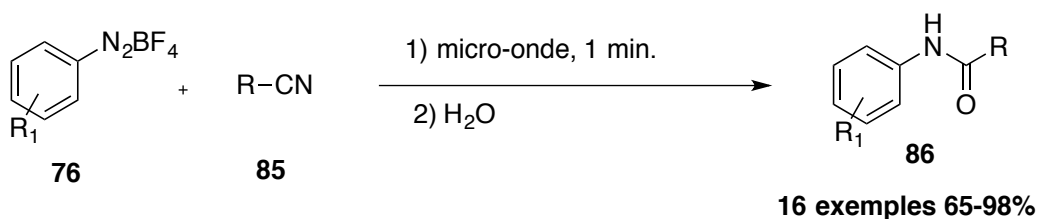


Schéma 29 S-2 10

En 2018, une nouvelle version de cette réaction a été décrite pour la synthèse directe de *N*-arylamides par couplage de tétrafluoroborate d'aryldiazonium et de nitriles avec des rendements modérés à bons (Schéma 30).^[54]

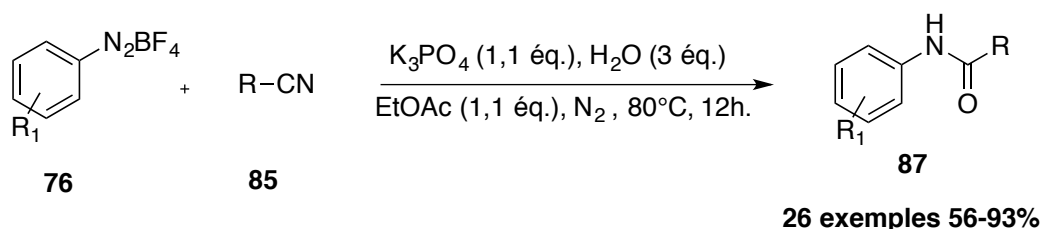


Schéma 30 S-2 11

L'ion nitrilium est un bon moyen d'introduire un azote sur un noyau aromatique. Cependant la majorité des cas présentés aboutissent à des amides. Peu d'exemples à ce jour rapportent la synthèse d'amines secondaires via cette stratégie, cela reste donc un défi pour leur synthèse en passant par cette intermédiaire.

2.5 Les aryynes

2.5.1 Généralité sur les aryynes

Les aryynes ou benzyynes sont des espèces hautement réactives, dérivées d'un cycle aromatique par élimination de deux substituants en ortho. Les utilisations et les applications des précurseurs d'aryne, en tant que réactifs efficaces dans les réactions de synthèse organique, ont attiré une attention considérable depuis les années 50. Ces précurseurs sont utilisés dans les réactions d'insertion dans les réactions de cycloaddition [4 + 2], [3 + 2] ainsi que dans la formation d'adduits de type [2 + 2].

Le premier exemple de l'existence d'intermédiaire d'aryne provient des travaux de Stoermer et Kahlert en 1902.^[55] Ils ont observé que le traitement du 3-bromobenzofurane **88** avec une base dans l'éthanol conduit à la formation du 2-éthoxybenzofurane **90**. Sur la base de cette observation, ce produit ne peut être obtenu que par un intermédiaire aryne **89**. (Schéma 31)

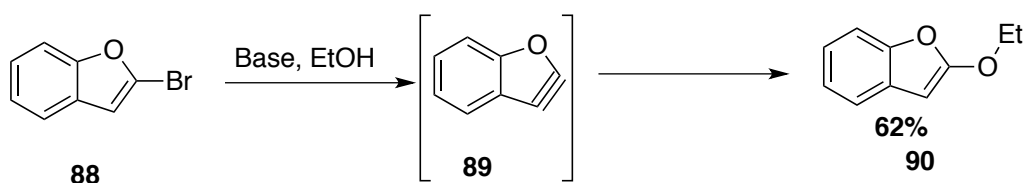


Schéma 31 : S-3 1

L'équipe de Georg Wittig a proposé que la formation de biphenyle se faisait *via* une réaction entre du fluorobenzène et du phényllithium passant par un intermédiaire aryne. Une espèce zwitterionique **93** issu de l'élimination de l'atome de fluor du composé **92** qui a été confirmée expérimentalement par John D. Roberts en 1953.^[56]

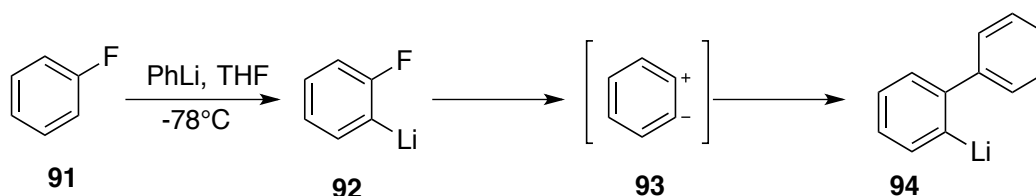


Schéma 32: S-3 2

2.5.1.1 Structure et réactivité

Les arynes sont généralement décrits comme ayant une triple liaison contrainte **95** bien que plusieurs structures différentes soient possibles, par exemple, un biradical **96** ou un zwitterion **93**. (Schéma 33).^[57]

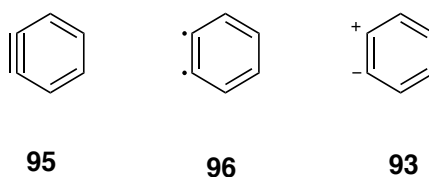


Schéma 33: S-3 3

Le terme aryne est le plus étroitement associé à ortho-aryne **78** (1,2-didéhydrobenzène). Cependant, des intermédiaires de 1,3 **80** et de 1,4-didéhydrobenzène **81** ont été décrits (Schéma 35).^[58]

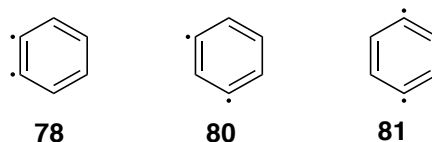


Schéma 34: S-3 4

Les arynes sont des espèces ayant une structure aromatique, où se trouve une triple liaison C-C. Les benzynes possèdent une réactivité liée à un arrangement orbitalaire particulier. En effet, le recouvrement du système π n'est que partiel contrairement à la triple liaison d'une fonction alcyne. Cela a pour conséquence une déformation du système π au niveau de la triple liaison, en effet l'angle que forme la liaison ($< 180^\circ$) déforme le système, ce qui engendre une faible stabilité donc une grande réactivité (Schéma 35).^[59] L'existence de la triple liaison a été aussi mise en évidence par l'analyse des données en infra-rouge, en effet il a été observé une valeur de 1846 cm^{-1} pour des benzynes et 2150 cm^{-1} pour un alcyne simple.^[60]

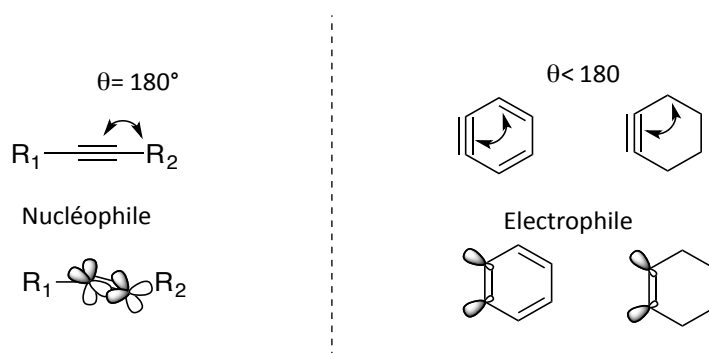


Schéma 35: S-3 5

Les arynes ont un caractère plus électrophile que nucléophile, cela est dû aux niveaux énergétiques des orbitales. En effet, toujours en comparaison avec les alcynes, l'orbitale la plus basse en énergie non occupée (BV) de l'alcyne a un niveau d'énergie plus élevé que celle d'une benzyne (Schéma 36).^[61] Le caractère électrophile des benzynes est plus prononcé au niveau de la triple liaison (Figure 5).

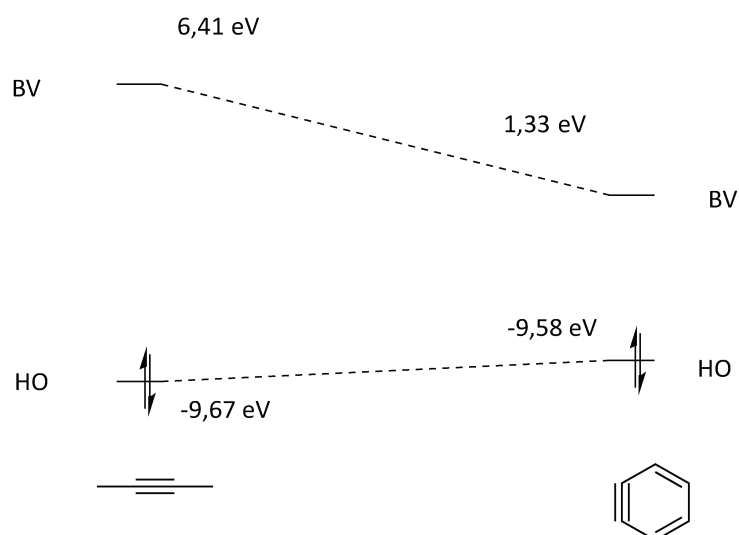


Schéma 36 : niveaux d'énergie orbitale

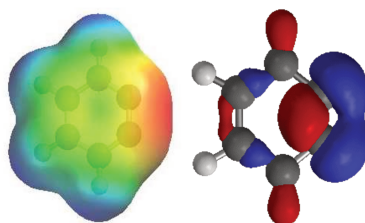


Figure 5 : densité électronique

2.5.2 Préparation des arynes

Les arynes peuvent être générés via de nombreuses voies de synthèses. Les méthodes suivantes ont été rapportées pour générer la benzyne dans différentes conditions (Schéma 37).^[62] En raison de la réactivité extrême des arynes, ils doivent être générés *in situ*. L'utilisation des benzynes en chimie nécessitait autrefois des conditions difficiles pour générer des arynes notamment l'action d'une base forte ou l'utilisation de système énergétiques à des températures élevées. Une des méthodologies est l'utilisation d'organomagnésiens avec un précurseur difonctionnalisé avec des halogènes en ortho ou alors une activation par métallation d'une liaison C-H en ortho d'un halogénure d'aryle par un organomagnésien/lithien ou par l'action d'une base forte afin de générer une benzyne par élimination. Il est également possible de générer cet intermédiaire par l'utilisation du composé **98** par élimination de SO₂ et d'azote gazeux. (Schéma 37)

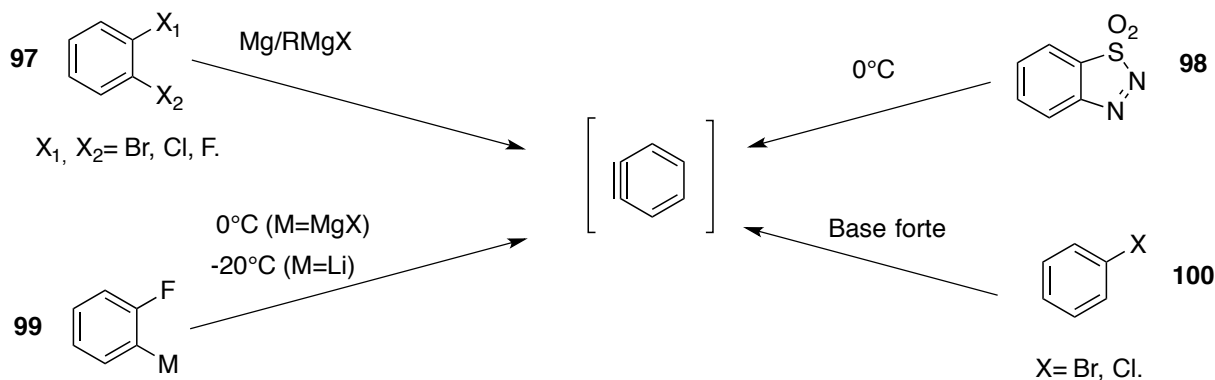


Schéma 37 :S-3 1

Après la découverte par Kobayashi d'une méthode douce permettant de générer des intermédiaires d'aryne par l'action d'un ion fluorure sur des composés bifonctionnalisés avec un groupe triméthyle silyle d'une part et d'un groupe partant tels que l'iodophényle **101** ou le groupe triflate **102** d'autre part, la chimie des arynes est devenue un sujet d'intérêt contemporain. (Schéma 38) ^[63] Depuis lors, de nombreuses nouvelles applications des réactions de l'aryne ont été rapportées par les chimistes de synthèse.

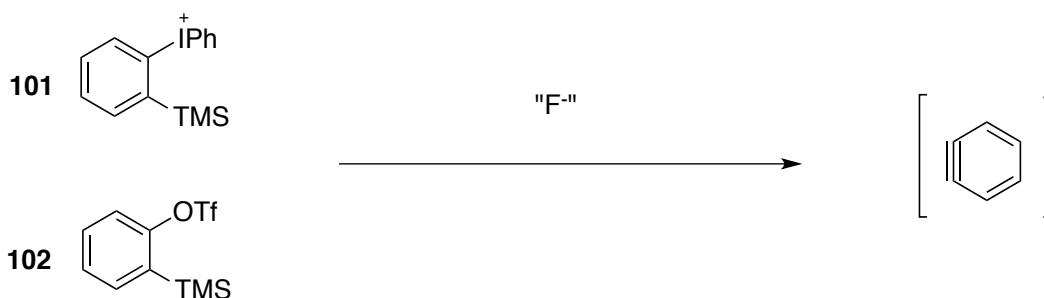


Schéma 38: S-3 6

La décomposition thermique du carboxylate de diazonium **103** est également une autre méthode très attrayante en raison de la formation de sous-produits uniquement gazeux (CO_2 et N_2) et de sa synthèse simple et rapide. (Schéma 39) ^[64]

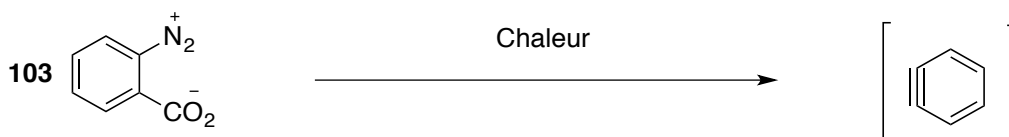


Schéma 39: S-3 7

2.5.3 Réaction des intermédiaire aryne

Même à basse température les aryne sont extrêmement réactives. Leur réactivité peut être classée en quatre grandes catégories :

Les réactions d'additions nucléophiles^[65]

Les réactions péricycliques^[62]

Les réactions d'insertions^[62]

Les réactions catalysées par les métaux^[62]

Ces différentes catégories seront décrites dans les sous-chapitres suivants.

2.5.3.1 Les réactions d'addition nucléophile

En raison du caractère électrophile des aryne, ces composés réagissent avec pratiquement tous les types de nucléophiles, suivant un mécanisme d'addition du nucléophile sur la triple liaison puis l'addition du carbanion intermédiaire généré sur un électrophile (Schéma 40).

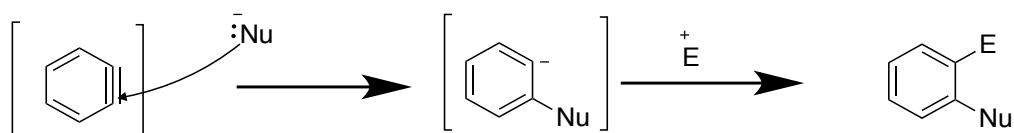


Schéma 40: S-3 8

Kunai et Yoshida ont développé une voie intéressante pour les iminoisobenzofuranes et les iminoisindolines.^[66] Dans un procédé à plusieurs composants, l'isocyanure **104** réagit avec l'intermédiaire de benzyne en formant l'intermédiaire **105a**. Celui-ci attaque un aldéhyde / cétone ou un *N*-tosyl-imine et une cyclisation intramoléculaire ultérieure conduisent à la formation des hétérocycles **106** souhaités (Schéma 41). La réaction en présence de KF / 18-couronne-6 dans du THF à 0°C (X = O) ou à la température ambiante (X = NT).

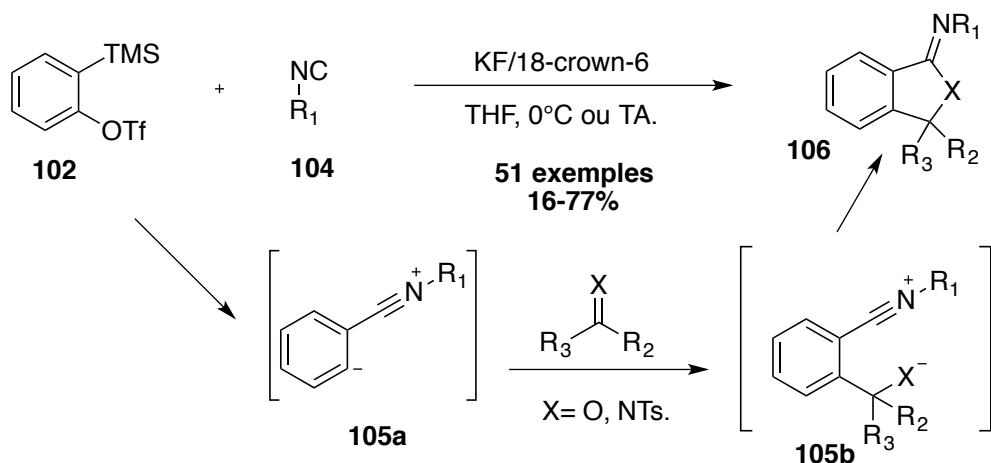


Schéma 41: S-3 9

L'addition de nucléophile sur les arynes non symétriques est fortement régiosélective. En effet, il existe deux cas de figure soit le noyau aromatique est substitué par un groupement électroattracteur soit celui-ci est substitué par un groupement électrodonneur. Dans le cas de la présence d'un groupe électroattracteur en ortho de la triple liaison, le nucléophile sera dirigé de sorte à placer le carbanion en position ortho du groupement électroattracteur Y (Schéma 42). Cependant, la présence d'un substituant électrodonneur fournit une faible sélectivité en formant un mélange de produits en fin de réaction. Ceci est lié à la stabilité de l'anion intermédiaire qui se retrouve plus stabilisé avec le groupement électroattracteur à proximité.

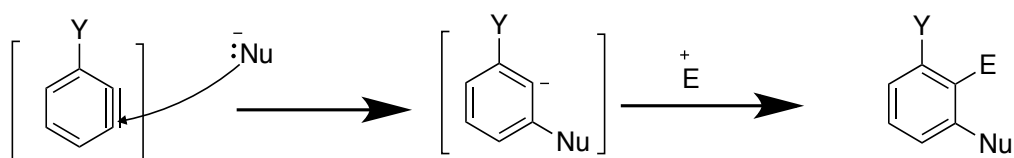


Schéma 42 : régiosélective des additions nucléophiles sur le benzyne

2.5.3.2 Les réactions péricycliques

Les réactions péricycliques peuvent être divisées en deux catégories : les cycloadditions [4 + 2], et les cycloadditions [2 + 2] ou 1,3-dipolaires.

2.5.3.2.1 Les réactions de cycloaddition [4 + 2]

Les réactions de cycloaddition [4 + 2] utilisant des aryènes sont très couramment utilisées dans la synthèse totale de produits naturels. En 1981, Townsend et son équipe ont synthétisé l'Averufin **110** grâce une étape clé de cycloaddition [4+2] entre un aryène généré à partir du composé **107** et un dérivé de lactone **108** (Schéma 43).^[67]

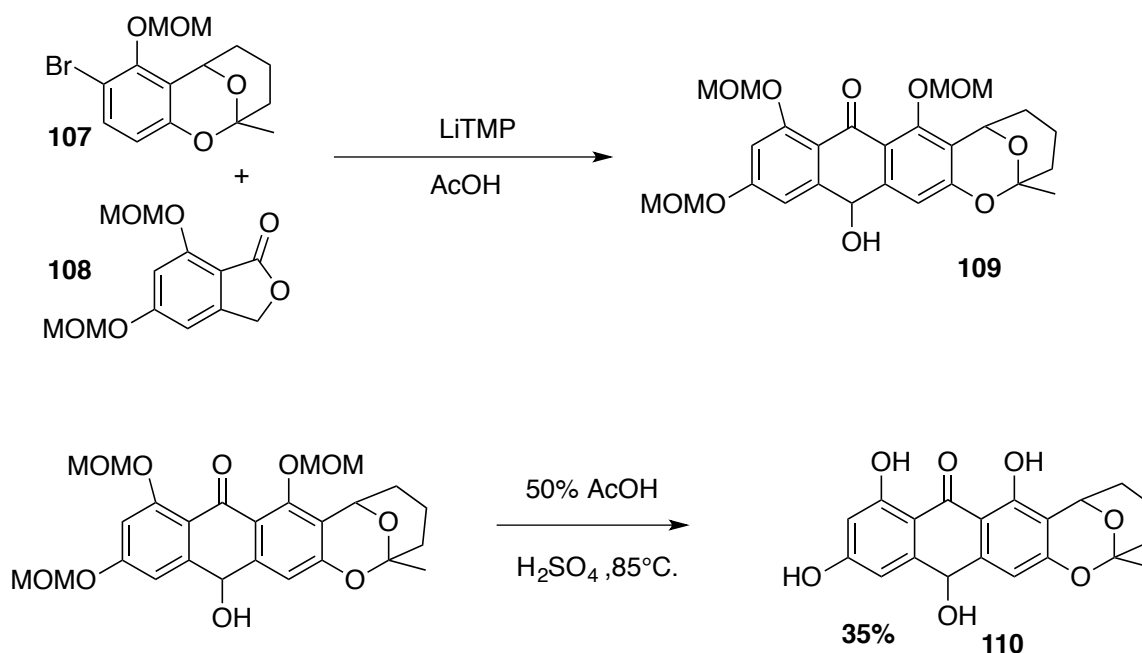


Schéma 43 : S-3 10

Cependant dans la majorité des cas, les réactions de cycloaddition [4 + 2] mettant en jeu des aryènes nécessitent l'utilisation de diènes contraints, le plus souvent des furanes ou des cyclopentadiènes.^[68]

2.5.3.2.2 Les réactions de cycloaddition [2 + 2]

Cette réaction est envisageable avec un grand nombre d'oléfines et particulièrement celles comportant un substituant électrodonneur, du fait du caractère électrophile de la benzyne. Toutefois, il réside un inconvénient majeur de par la formation d'un grand nombre de sous-produits. Par conséquent, cette méthode est rarement utilisée dans la synthèse totale de produits naturels. Cependant plusieurs exemples existent tels que décrit par Stevens et ses collaborateurs en 1982 dans la synthèse de la taxodione (composé **115**) *via* une réaction de cycloaddition [2 + 2] entre un aryène et un acétal de cétène (Schéma 44).^[69]

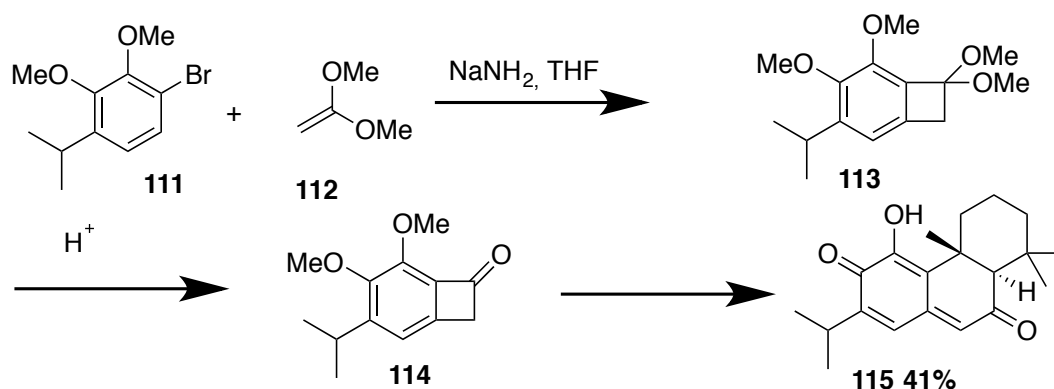


Schéma 44: S-3 11

2.5.3.2.3 Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.

En 2008, Larock et son équipe ont décrit la réaction dite «aryne click», une cycloaddition entre des azotures a et des arynes générées *in situ* (Schéma 45).^[70] La réaction se déroule à la température ambiante et donne les benzotriazoles **118** avec des rendements de 51 à 100%.

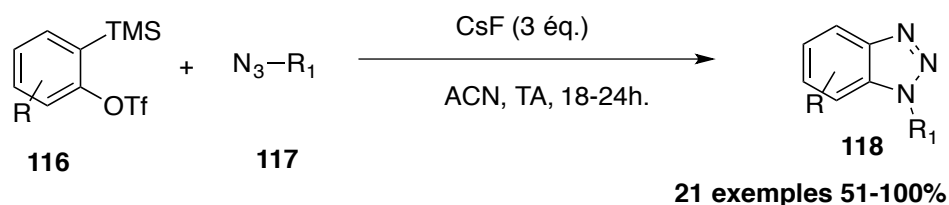


Schéma 45: S-3 12

2.5.3.3 Réactions d'insertions

L'insertion des arynes dans les liaisons σ a été largement étudiée. Ces réactions d'insertion dans des liaisons hétéroatome-métal, carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Généralement, le processus se produit par l'addition d'une espèce nucléophile X sur la benzyne conduisant à la formation d'un intermédiaire carbanionique, qui est ensuite piégé par un électrophile Y. Dans le cas décrit dans le Schéma 46, les groupes X et Y appartiennent à la même molécule et sont séparés par une liaison σ . La réaction est effectuée par l'insertion formelle de l'aryne dans le lien X-Y, créant deux nouvelles liaisons carbonées ou carbone halogène.

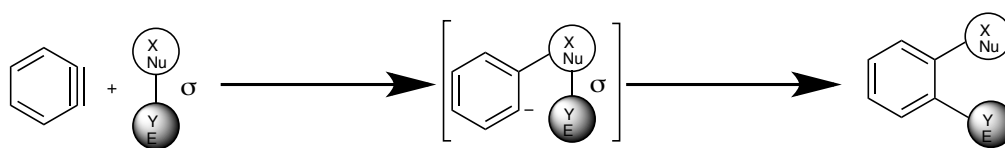


Schéma 46: S-3 13

Stoltz et son équipe ont démontré que les arynes peuvent être insérés dans la liaison carbone-carbone des β -cétoesters et des 1,3-dicétones. (Schéma 47)^[71] L'utilisation simultanée de sels tels que le fluorure de césium (CsF) et le fluorure de potassium (KF) comme source de ions fluorures et de base permet de générer la benzyne et les espèces anioniques actives en solution. Les auteurs ont suggéré que l'anion créé s'ajoute à la benzyne vraisemblablement par un mécanisme formel de cycloaddition [2 + 2] et que le cyclobutane obtenu se réarrange pour générer le produit **120** observé.

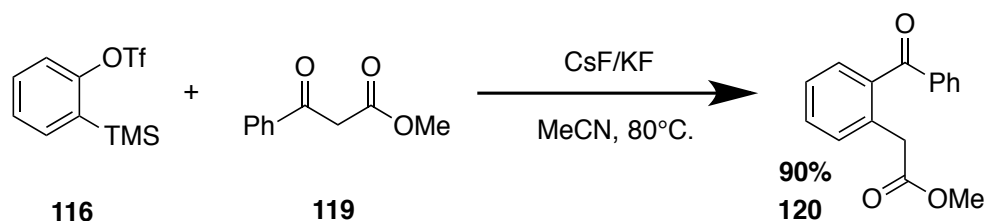
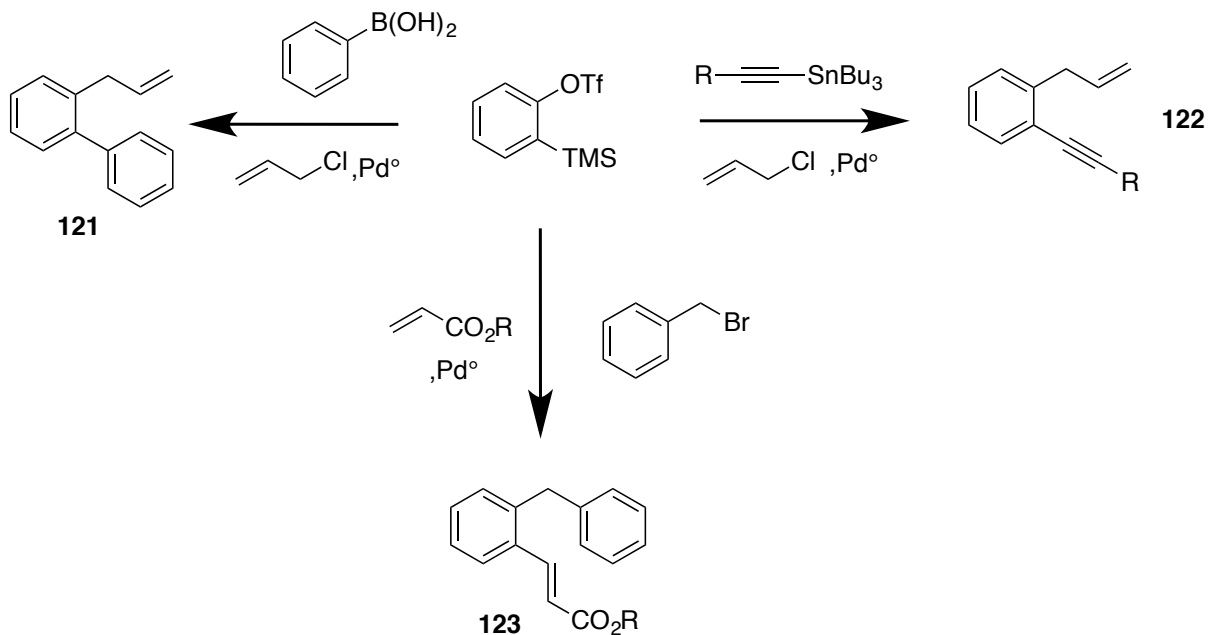


Schéma 47 :S-3 2

2.5.3.4 Réactions catalysées par les métaux

L'utilisation de précurseurs polyvalents de benzynes a permis aux chimistes organiciens de la fin des années 90 d'étudier la possibilité d'incorporer des arynes à des réactions catalysées par des métaux de transition. Les premiers travaux allant dans ce sens ont porté sur la trimérisation des arynes en triphénylènes.^[72] Plus tard, des réactions de couplage croisé à trois composants telles que les réactions de couplage de Stille^[73], Suzuki^[74] et Heck^[75] ont été rapportées et ont permis la synthèse rapide de composés aromatiques ortho-disubstitués (Schéma 48).



2.5.4 Formation de liaison C-P

Une première réaction décrite permet la synthèse de sel de phosphonium triflate stéréogène. Cette synthèse est basée sur la quaternisation de phosphines et de leurs dérivés avec des arynes générés *in situ* à partir de la méthode de Kobayashi Schéma 49. [76]

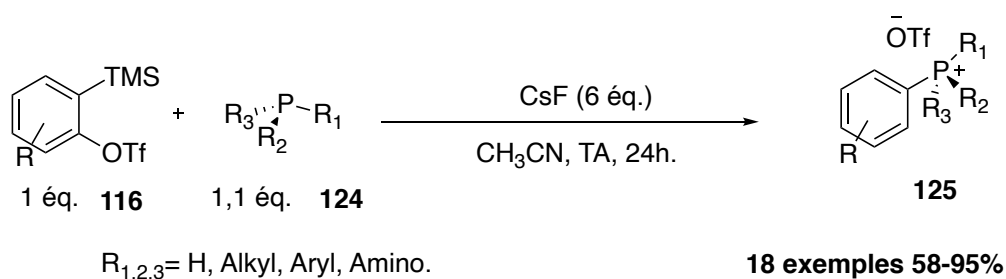


Schéma 49: S-3 15

Ils ont aussi décrit la synthèse de phosphines tertiaires chirales ou achirales portant un substituant *o*-bromo (ou iodo) aryle. [77] L'étape clé de cette synthèse repose sur la réaction d'un borane de phosphine secondaire **127** avec le 1,2-dibromo (ou diiodo) aryle **126**, du fait de la formation *in situ* d'une espèce d'aryne en présence de *n*-butyllithium. Lorsque des boranes de phosphines

secondaires chiraux ont été utilisés, les boranes de *o*-halogénoarylphosphines **128** correspondants ont été obtenus sans racémisation avec des rendements modérés à bons et avec un excès énantiomérique (*ee*) allant jusqu'à 99 %. La stéréochimie de la réaction, avec rétention complète de la configuration au niveau de l'atome phosphore, a été démontrée par les structures de rayons X de complexes *p*-chiraux de borane d'*o*-halogénophénylphosphine. La décomplexation du borane a été facilement réalisée sans racémisation à l'aide du 1,4 diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) pour obtenir les *o*-halogénoarylphosphines libres avec des rendements élevés. (Schéma 50)

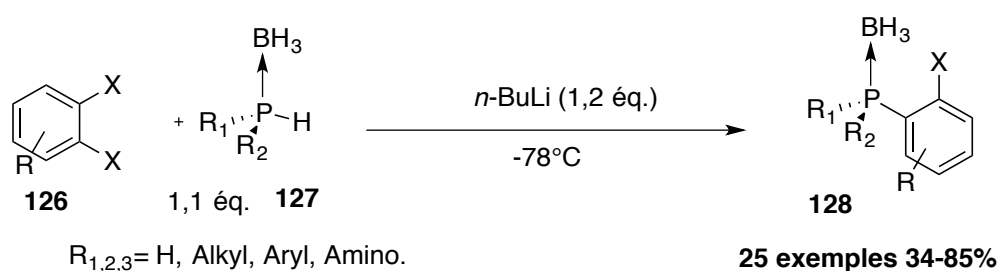


Schéma 50: S-3 16

En 2013, une synthèse d'oxyde de triarylphosphine a été décrite, celle-ci a comme réactif de départ le précurseur de Kobayashi. [78] En passant par un intermédiaire de type aryne et l'utilisation de divers phosphonates, une pseudo réaction d'Arbuzov peut être réalisée. Deux mécanismes sont possibles : la première est un mécanisme de type Michaelis-Arbuzov (voie 1) et le deuxième suit un mécanisme concerté (voie 2). Le deuxième impliquant la participation des ions fluorure semble plus appropriée (Schéma 51).

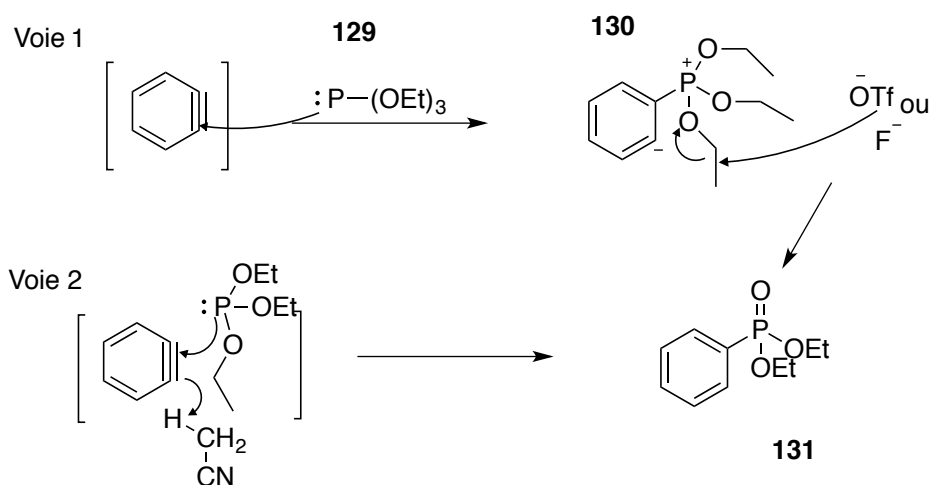


Schéma 51: S-3 17

Les équipes de Zhang^[79] et Chen^{[80],[81]} ont utilisé le même principe pour générer des intermédiaires aryne *in situ* grâce à la méthode de Kobayashi en 2016. Dans les travaux de Zhang, le fluorure de césium est utilisé en combinaison avec une base de carbonate de césium Cs₂CO₃. Selon leur mécanisme proposé, la base réalise la déprotonation d'un oxyde de phosphine pour former un sel de césium phosphite **133** qui favorise l'attaque nucléophile sur l'aryne intermédiaire. (Schéma 52)

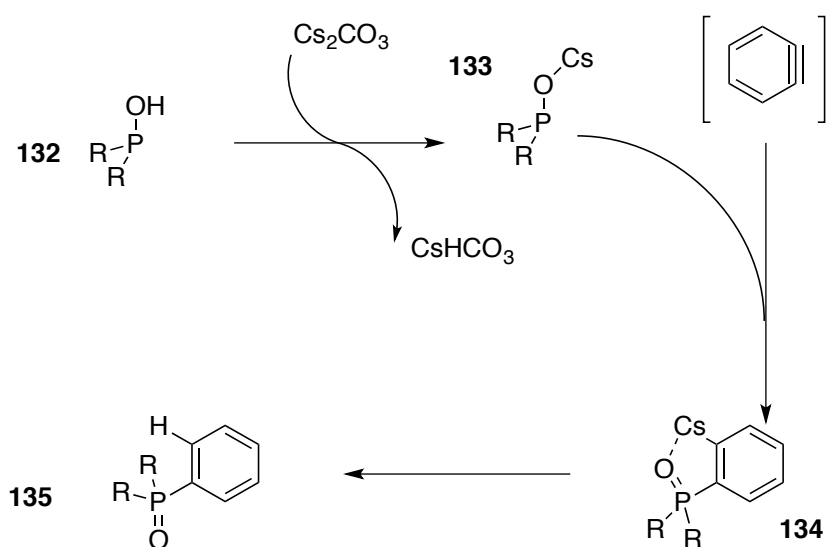


Schéma 52: S-3 18

L'équipe de Chen a décrit les mêmes conditions opératoires mais en proposant un autre mécanisme réactionnel. Dans son cas, la déprotonation intervient après l'attaque de la phosphine sur l'aryne intermédiaire. Cette étude a été complétée par une réaction faisant intervenir un sel de cuivre (I) (CuI) qui fait intervenir un complexe cuivre phosphite **137** comme intermédiaire de réaction. (Schéma 53)

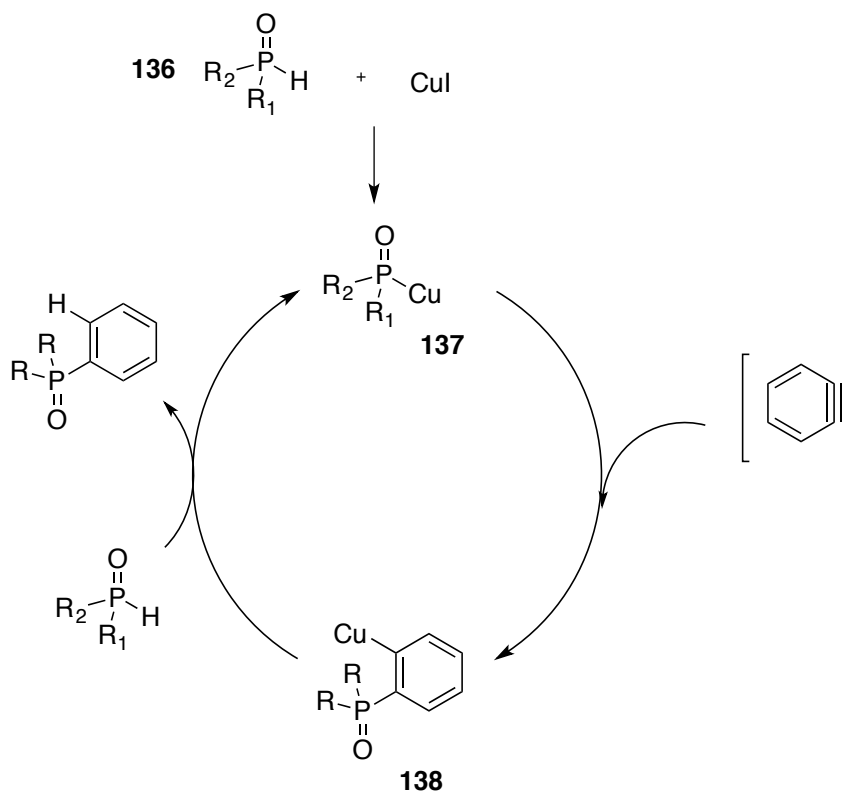


Schéma 53: S-3 19

2.6 Fonctionnalisation par voie radicalaire

Une des techniques utilisées pour la synthèse des composés aromatiques et hétéroaromatiques ces dernières années est celle de la photochimie. La lumière provenant du soleil est une source d'énergie renouvelable, inépuisable et de coûts limités, caractéristiques qui expliquent un fort engouement dans le domaine de la chimie de synthèse plus respectueuse de l'environnement. Le principe de la catalyse photoredox consiste à utiliser un complexe organométallique ou un organocatalyseur absorbant dans le visible. D'un point de vue physico-chimique, les catalyseurs photoredox (PC) fonctionnent de la manière suivante : l'énergie lumineuse est absorbée par le PC et cette énergie est retransmise à une molécule acceptrice d'électron. Ces réactions dépendent donc des potentiels redox des différentes espèces présentes dans le milieu. De manière générale, lorsque le photocatalyseur absorbe l'énergie des photons, si la longueur d'onde est adéquate, un électron de son orbitale HO est promu vers son orbitale BV. Par la suite, cet électron, qui se trouve à un état excité singulet, peut subir plusieurs processus qui sont, soit un retour à son état initial (l'état fondamental) avec une émission de fluorescence, soit une conversion intersystème vers un

état excité triplet. Pour retour à l'état fondamentale, cet état excité triplet peut alors participer à une réaction par quench ou émettre de la phosphorescence. Ces phénomènes sont décrits dans le diagramme de Perrin-Jablonski (Schéma 54). [82][83]

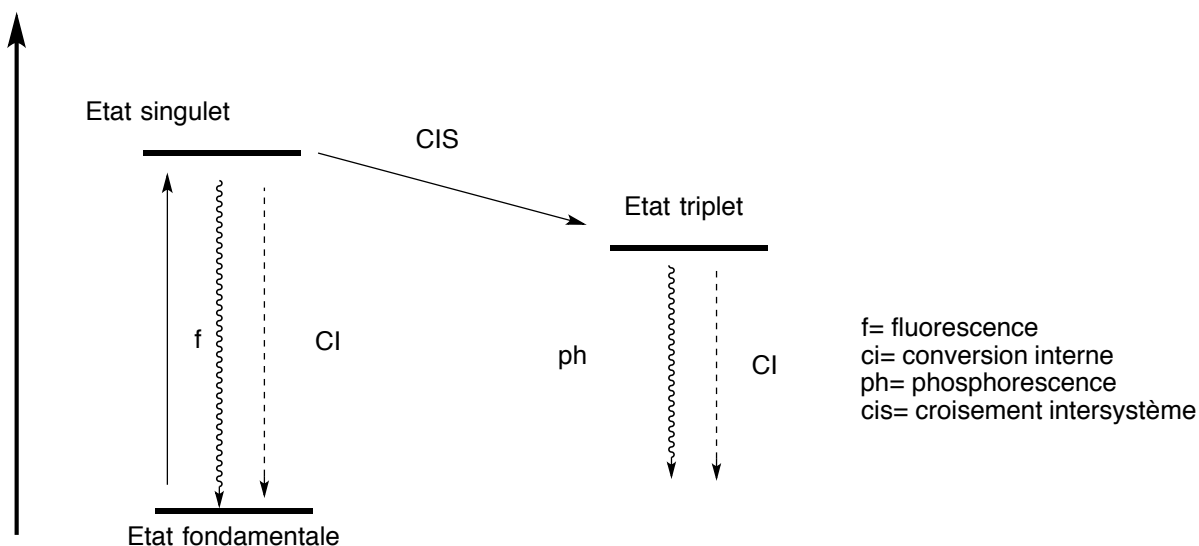


Schéma 54 : Diagramme de Jablonski

En chimie photoredox, il existe deux familles de photocatalyseurs : les complexes métalliques et les colorants organiques. La première espèce est constituée en général d'un centre métallique (ruthénium, iridium, cuivre etc.) entouré d'une sphère de coordination avec des ligands, le plus souvent des cycles aromatiques azotés (bipyridine, bipyrazine phénylpyrazine). Ces ligands ont une influence sur les potentiels d'oxydoréduction. (Schéma 55) [84]

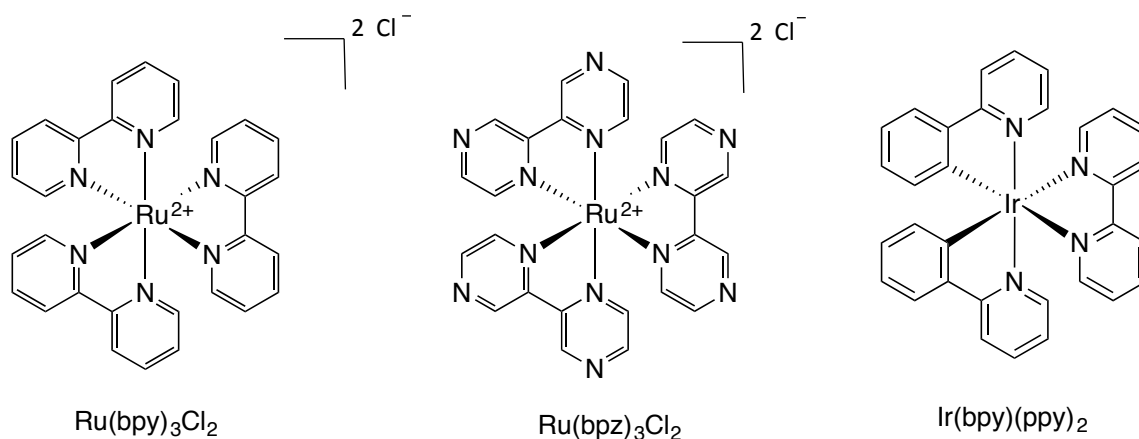


Schéma 55 : Photocatalyseur de complexe métallique.

La seconde famille, celle des colorants organiques, ne possède pas de centre métallique mais un système π très délocalisé qui leur confère des propriétés photocatalytiques, ce système π permet une absorption de la lumière visible. Les colorants possèdent plusieurs avantages par rapport aux complexes métalliques. (Schéma 56) ^[85] En effet, ils sont moins onéreux alors que les métaux utilisés sont généralement rares et donc de ce fait, plus coûteux.

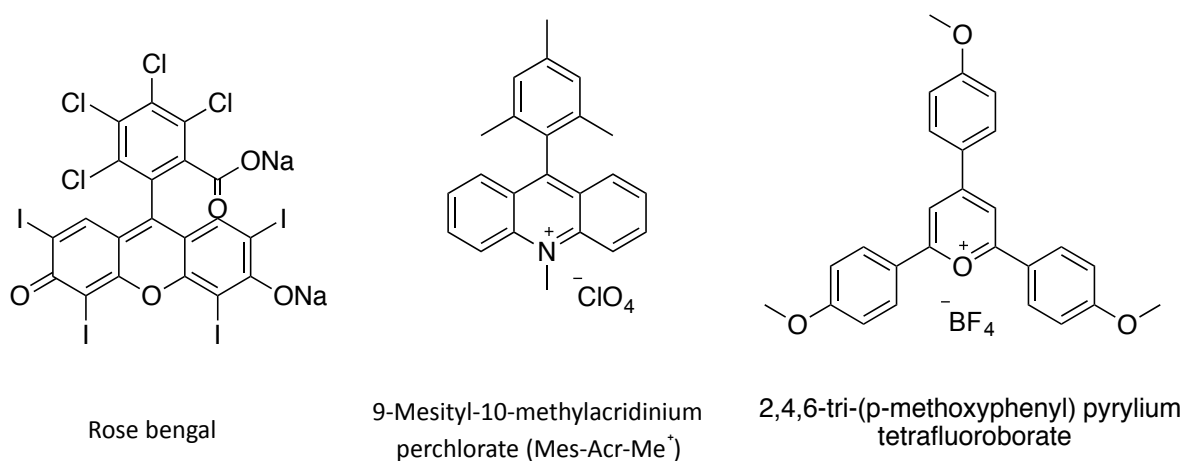


Schéma 56 : Photocatalyseur organique

Dans le cas général, deux types de mécanismes peuvent être différenciés, celui par photoréduction et celui par photooxydation (Schéma 57). ^{[86],[87]} Dans un processus de transfert d'électrons de sphère externe, l'état de triplet photo-excité * PC (T1) peut être désactivé par deux mécanismes différents : le quench réductif et le quench oxydatif. Dans un processus de quench réductif, le photocatalyseur excité à l'état * PC (T1) accepte un électron provenant d'un substrat riche en électrons (RQ), ce qui donne le photocatalyseur réduit (PC⁻) et un cation radical (RQ^{•+}). Le photocatalyseur réduit (PC⁻) donne ensuite un électron à une espèce déficiente en électrons lors d'une étape ultérieure pour régénérer le photocatalyseur à l'état fondamental (PC). Le cation radical (RQ^{•+}) libère un intermédiaire radical ou cationique qui peut s'engager dans une étape ultérieure. De manière similaire, lors du quench oxydatif, le photocatalyseur à l'état PC* (T1) cède un électron à un substrat (OQ) déficient en électrons, délivrant le photocatalyseur oxydé (PC⁺) et un anion radicalaire (OQ^{•-}). Le photocatalyseur oxydé (PC⁺) accepte alors un électron d'une espèce riche en électrons présente dans le mélange réactionnel pour régénérer le photocatalyseur à l'état fondamental (PC) et l'anion radicalaire libère un radical lors de la mésolyse, capable de réagir par différentes voies. Dans les étapes suivantes, ce processus dépend en grande partie des potentiels d'oxydoréduction des espèces concernées. Dans un processus de transfert d'énergie, l'état de

triplet photo-excité PC* (T 1) interagit avec le substrat, qui présente un état de triplet de basse énergie accessible (comparable à l'énergie de l'état de triplet photo-excité). Dans cette interaction, le transfert d'énergie triplet-triplet entraîne un état triplet photo-excité du substrat et régénère l'état fondamental du photocatalyseur. Le substrat photo-excité peut alors s'engager dans des réactions photochimiques

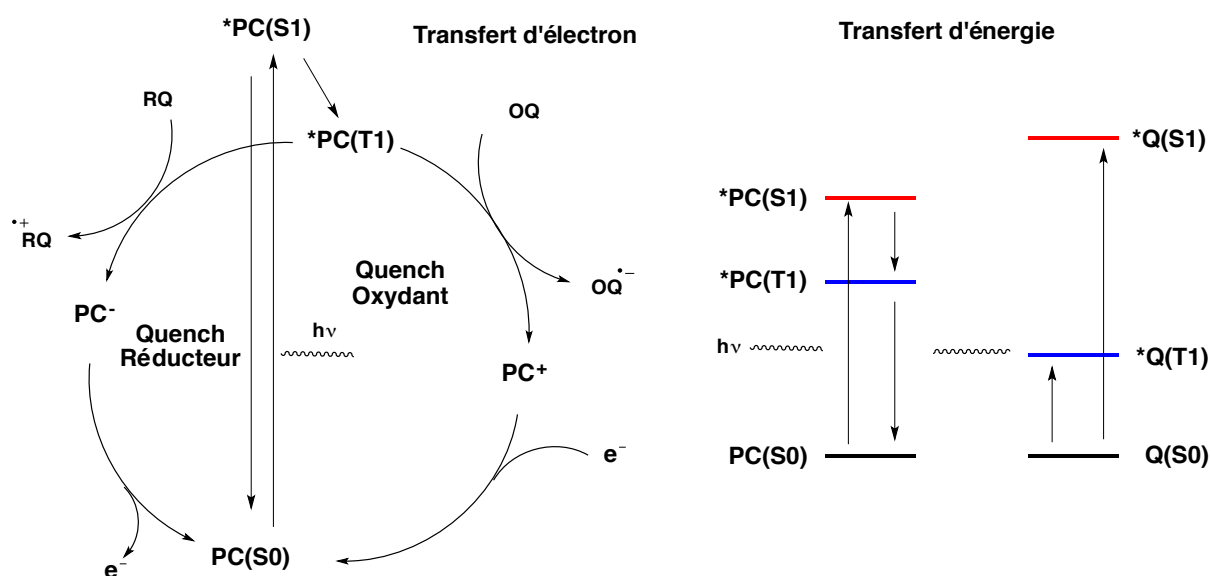


Schéma 57 : Cycle catalytique

2.6.1 Quench oxydatif

Étant donné que les catalyseurs photoredox sont des agents de transfert monoélectronique, la plupart des réactions catalysées par la voie photoredox impliquent des intermédiaires radicalaires ou ioniques radicalaires au cours du processus. Dans un cycle oxydatif, le photocatalyseur photo-excité se comporte comme réducteur fort. En 1984, Deronzier et son équipe ont décrit une synthèse globale de dérivés de phénanthrène **140** issue de l'activation par la lumière visible induisant une réaction d'oxydoréduction, en présence de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ (5 mol%).^[88] Cette méthode évite la formation du sous-produit indésirable **141** sous photolyse directe (> 360 nm). (Schéma 58)

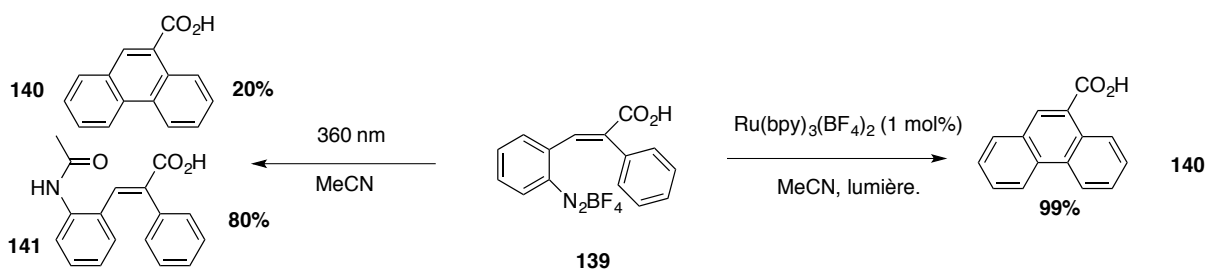


Schéma 58: S-4 1

En 2012, König et ses collaborateurs ont rapporté une méthode d'arylation d'hétéroarènes avec des sels d'aryldiazonium en présence du colorant organique, l'éosine Y, et de la lumière verte (Schéma 59).^[89] Cette réaction se produit par quench oxydatif de l'éosine Y photo-excitée avec des sels d'aryldiazonium produisant des radicaux aryles et de l'éosine Y oxydée. L'addition du radical aryle sur des hétéroaromatiques **142** riches en électrons fournissent les produits finaux **143**.

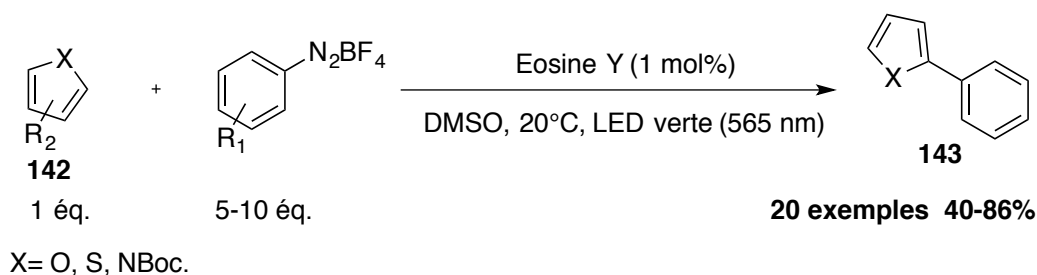


Schéma 59: S-4 2

2.6.2 Quench réducteur

Dans un cycle réducteur, le catalyseur photo-oxydé photo-excité agit comme un oxydant fort qui est lui-même réduit. Au cours des sept dernières années, les réactions redox-neutres se sont développées de manière significative, par la voie cycle avec quench réducteur. En 2010, Stephenson et ses collaborateurs ont décrit la fonctionnalisation directe d'hétéroaromatique avec des bromures d'alkyles activés en présence de [Ru(bpy)₃]Cl₂ en tant que photocatalyseur et un quench, la triarylamine, et sous rayonnement bleu (Schéma 60).^[90]

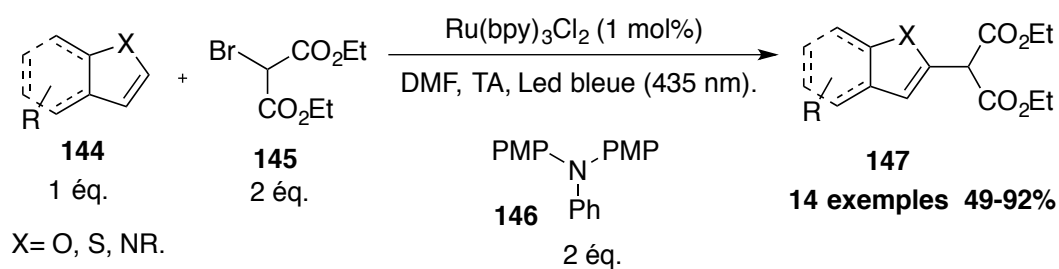


Schéma 60: S-4 3

Dans leur proposition mécanistique, le photo-excité $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ est quenché en réducteur $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ par **146**. La réduction du 2-bromomalonate de diéthyle (**145**) en radical centré sur le carbone **149** par $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ et régénère $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$. Dans l'étape suivante, l'addition du radical sur **144** conduit à un radical benzylique **149**, qui s'oxyde pour donner le cation benzylique **150**. Dans l'étape finale, la déprotonation du cation benzylique **150** libère le produit fonctionnalisé **147** (Schéma 61).

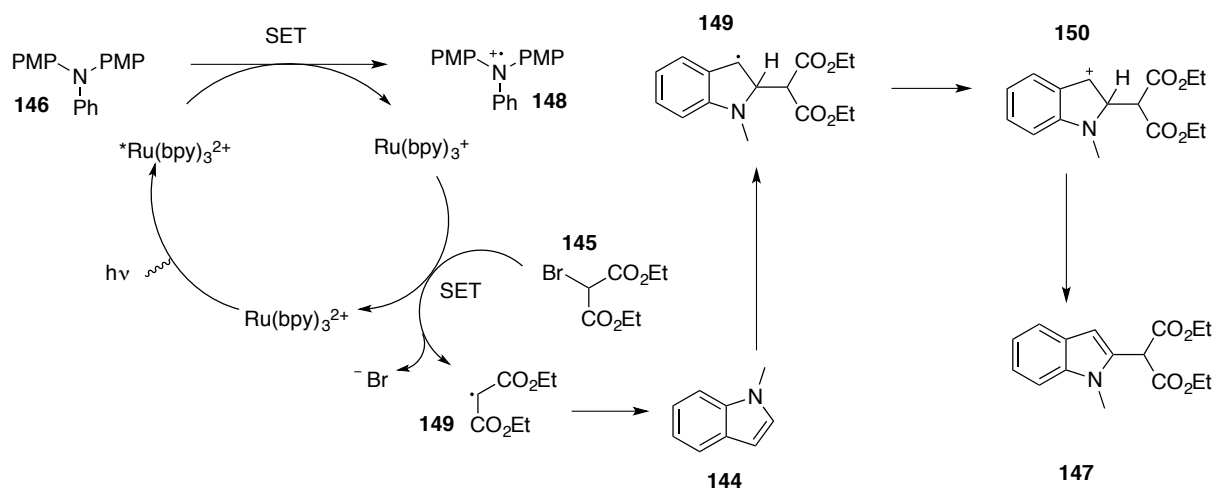


Schéma 61: S-4 4

2.6.3 Formation de radicaux aryle.

2.6.3.1 Par oxydoréduction

Les radicaux aryles sont des intermédiaires de synthèse importants en chimie organique. Les sels de diazonium sont les plus utilisés comme précurseurs de radicaux aryles, au travers de la réaction de Sandmeyer et de la réaction d'arylation de Meerwein. La réaction de Sandmeyer permet la substitution d'un groupement diazonium par un halogène (Schéma 62), une fonction acide sulfonique ou encore une fonction nitrile. ^[91]

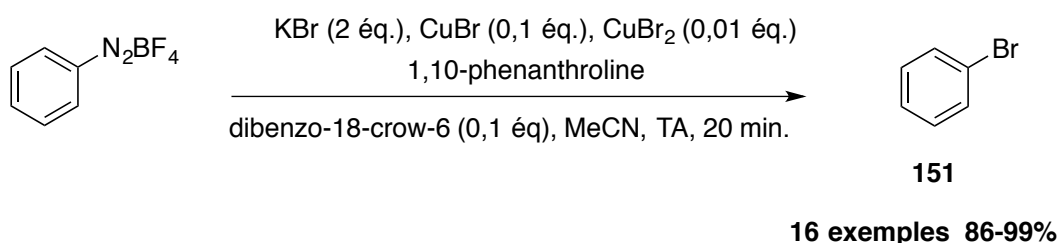


Schéma 62: S-4 5

La première étape fait intervenir un transfert monoélectronique du sel de Cu (I) vers le sel d'aryldiazonium, donnant ainsi un sel de Cu (II) et un radical aryldiazonium, qui peut alors se cliver spontanément pour donner un radical aryle par départ de diazote. L'étape d'après est un échange d'halogène entre le sel de Cu (II) et le radical, ainsi cela produit un halogénure d'aryle et régénère le sel de Cu (I). (Schéma 63)

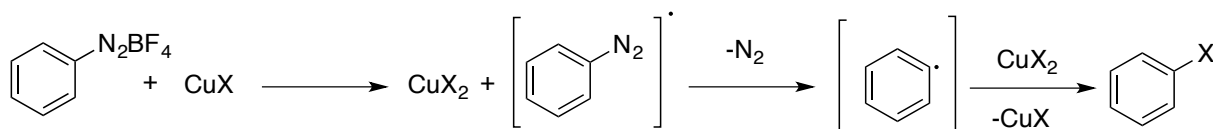


Schéma 63: S-4 6

La réaction d'arylation de Meerwein correspond à la génération d'un radical aryle s'additionnant sur une oléfine. Aujourd'hui, une grande diversité existe autour de cette réaction. La nature du précurseur de radical est variée : sels de diazoniums, sels d'iodoniums, amines, hydrazines, acides boroniques et dérivés halogénés (Schéma 64). ^[92]

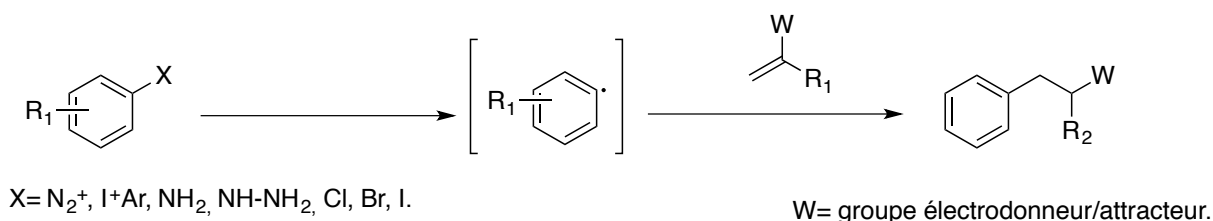


Schéma 64: S-4 7

L'équipe de Wang a montré que les triazènes **153** pouvaient être utilisés comme sources de radicaux libres aryles, dans des conditions d'oxydoréduction en présence d'un mélange Ag(I)/S₂O₈. Les radicaux aryles ainsi générés ont été utilisés pour fonctionnaliser divers hétérocycles tels que la pyridine, la quinoléine, l'isoquinoléine, la pyrimidine, la pyridazine, la pyrazine, la phtalazine, la quinoxaline et leurs dérivés substitués (Schéma 65).^[93] Plusieurs régioisomères ont été observés dans les cas de substrats dans le cas où il n'y a pas de groupes directeurs.

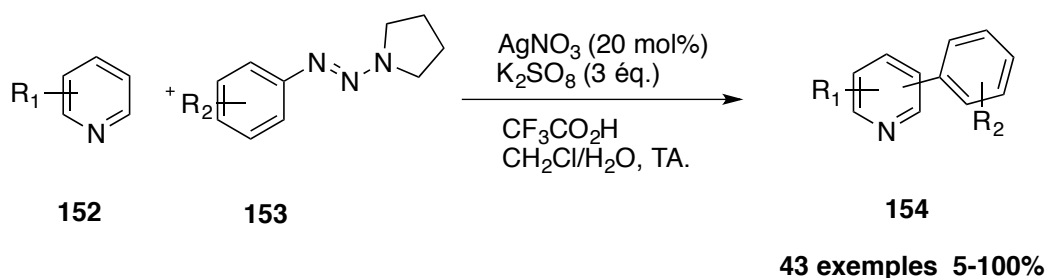


Schéma 65: S-4 8

Un progrès important dans la réaction de type Minisci a été rapporté par le laboratoire de Baran, où des radicaux aryles nucléophiles ont été générés avec succès à partir d'acides arylboroniques (Schéma 66).^[94] Les conditions réactionnelles étaient douces et simples sur le plan opérationnel. Un mélange de régioisomères a été observé dans la plupart des cas où la réaction était principalement sélective aux positions C2 et C4.

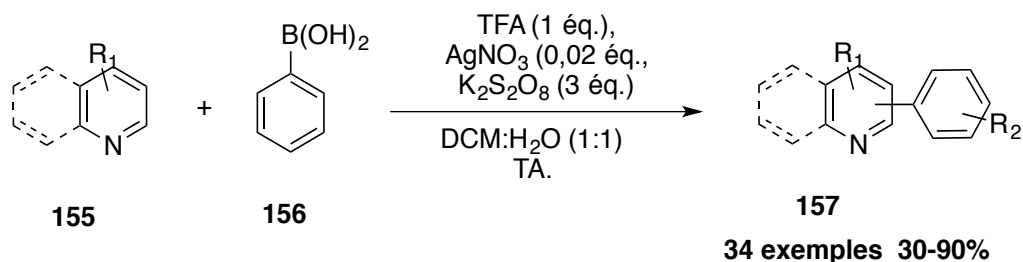


Schéma 66: S-4 9

Jiao et Li ont décrit une fonctionnalisation sans métaux de transition catalysés par la pyridine **161**, L'utilisation de radical phényle comme intermédiaire pour la formation d'arylboronates à partir halogénoaryles. (Schéma 67)^[95] La réaction de borylation des haloaromatiques a été développée sur la base du couplage croisé sélectif d'un radical aryle et un radical boryle stabilisé par pyridine.

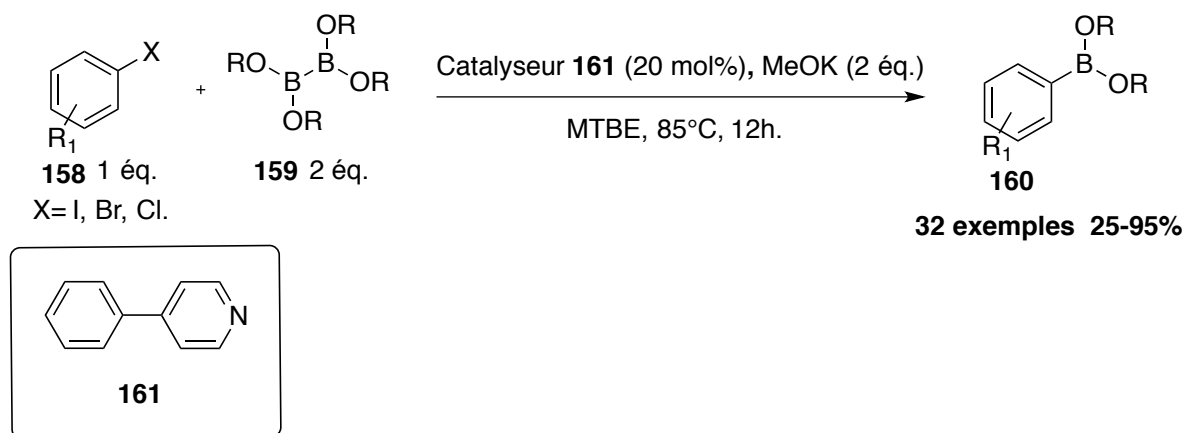


Schéma 67 : S-4 10

2.6.3.2 Par voie photochimie

Plus récemment, König a étendu ce processus d'arylation de Meerwein en utilisant des complexes de métaux de transition photoactifs ($\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$) ou des colorants organiques (éosine Y) (Schéma 68).^[96] Un sel de *p*-bromo diazonium **162** a été réduit en présence de 5 équivalents de styrène **163** et du complexe de ruthénium pour donner 94 % de dérivés de stilbènes alors qu'un rendement plus modéré de 66 % a été obtenu avec l'éosine Y.

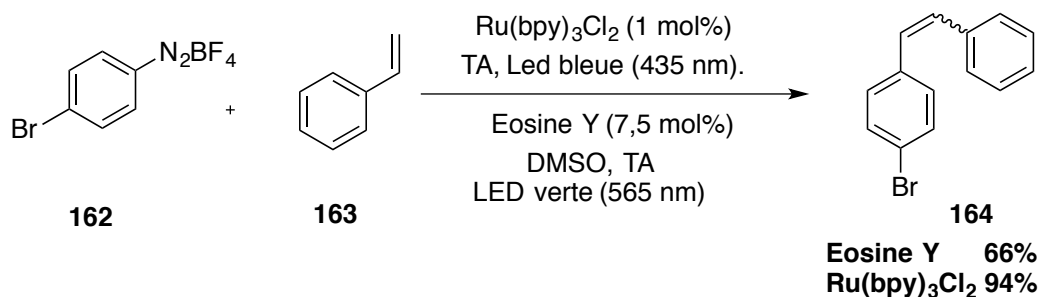


Schéma 68: S-4 11

Un autre groupe a décrit la réduction photocatalytique à la lumière visible des sels de triarylsulfoniums qui s'est avéré être une source de radicaux aryles (Schéma 69). Les sels de triarylsulfoniums sont difficiles à réduire en raison de leur potentiel de réduction élevé. Néanmoins, ils peuvent produire un radical aryle dans des conditions douces en utilisant le catalyseur $\text{Ru(bpy)}_3\text{Cl}_2$ et la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) comme quench réducteur. Les radicaux ainsi générés s'ajoutent sur des oléfines et permettent d'obtenir des produits d'alkylation ou d'allylation avec de bons rendements.

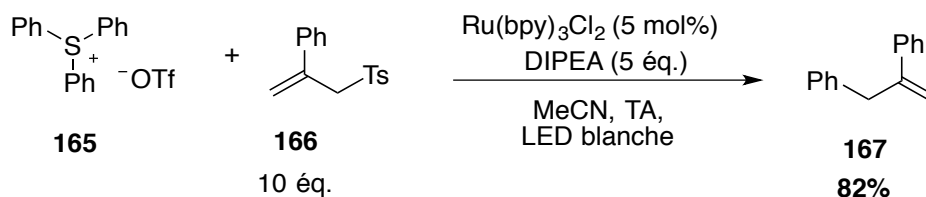


Schéma 69: S-4 12

Les arènes riches en électrons réagissent avec les disulfures d'aryle et d'alkyle en présence de quantités catalytiques de $[\text{Ir(dF(CF}_3\text{)ppy)}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$ et $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ sous irradiation à la lumière bleue pour donner des arylthiols **170**. (Schéma 70)^[97] La réaction se déroule à la température ambiante et évite l'utilisation de arènes pré-fonctionnalisées. Les preuves expérimentales suggèrent un mécanisme de couplage croisé radical – radical.

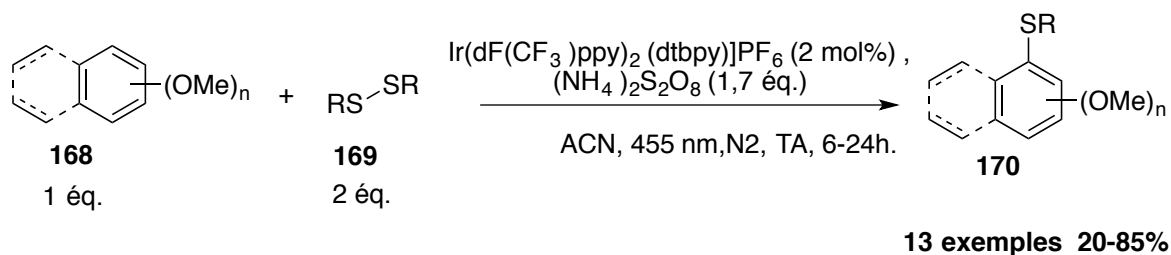


Schéma 70: S-4 13

Dans le même registre il a été décrit la synthèse de thioaryle par voie photochimique, cette réaction se fait entre un halogénoaryle et un thiol en présence de carbonate de césium (Cs_2CO_3). (Schéma 71)^[98] Cette réaction se fait sans photocatalyseur, la lumière visible réalise l'activation du complexe donneur-accepteur d'électron halogénure thiolate-aryle qui permet un transfert de charge intermoléculaire.

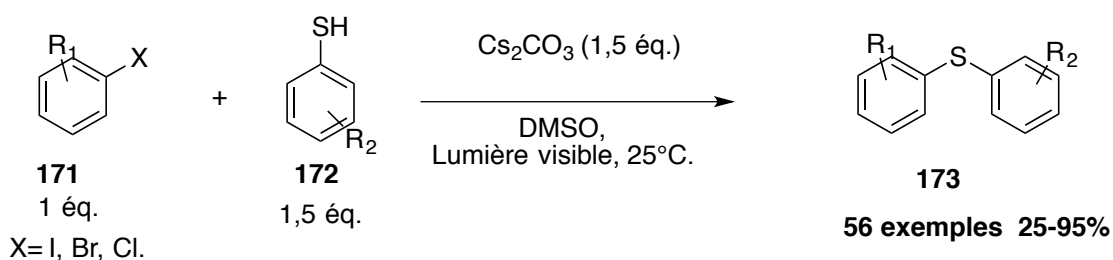


Schéma 71: S-4 14

Les triflates d'aryles, facilement obtenus à partir de phénols, sont prometteurs dans le cadre de l'obtention de radicaux aryales. Grâce à une irradiation à 260 nm, un radical aryle est produit comme décrit par Li.^[99] Cette stratégie permet la synthèse évolutive vers deux types de composés, à savoir des boronates d'aryles et des iodures d'aryles, avec des rendements bons à élevés, avec une large compatibilité avec différents groupes fonctionnels, sans métaux de transition et à température ambiante. Les résultats de cette réaction résident dans l'exploitation de l'iodure de sodium en tant que donneur d'électrons doux assisté par la lumière. (Schéma 72)

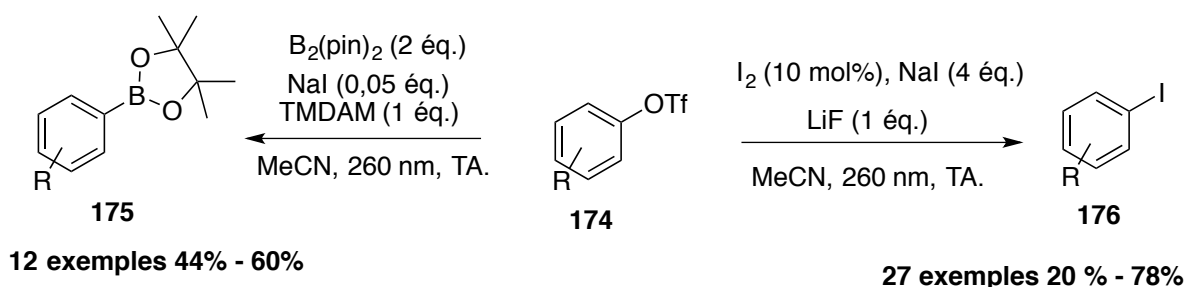


Schéma 72: S-4 15

2.6.4 Formation de liaison C-P

La réaction de Michaelis – Arbuzov est certainement l'une des méthodes les plus puissantes pour l'introduction d'un groupe phosphonate aromatique. Une première version photochimique a été décrite en 1967 par Obrycki et Griffin.^[100] Les synthèses d'une variété de méthyl, éthyl, méthoxy, hydroxy, amino, formyl phénylphosphonates et d'autres aryles (1-naphthyl-, 2-thiényl-, 2-furyl-) phosphonates ont été réalisées par photolyse, aux ultraviolets et à basse température à partir des iodures d'aryles correspondants dans le trialkyle phosphite (méthyle ou éthyle) en excès sans solvant. (Schéma 73) Le procédé constitue une procédure expérimentalement simple en une étape pour la synthèse de ces composés avec de bons rendements.

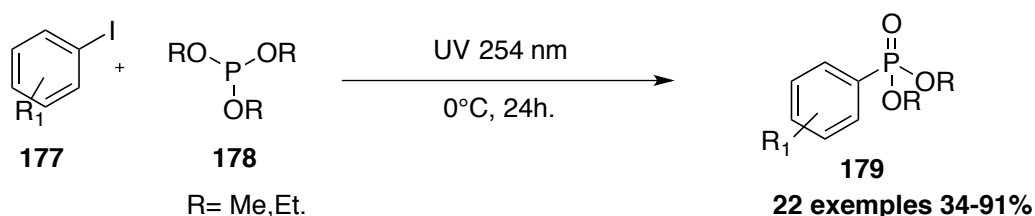


Schéma 73: S-4 16

En 2002, un exemple de la réaction d'Arbuzov photochimique impliquant le 1,2,5-trichlorobenzène a été décrit par l'équipe de Schmidbaur.^[101] Le 1,2,5-trichlorobenzène, en présence d'un large excès de triméthylphosphite, sous rayonnement d'une lampe au mercure à 254 nm pendant trois semaines, conduit à un mélange de 3 produits qui correspondent à la réaction de phosphonation sur les 3 atomes de chlore du 1,2,5-trichlorobenzène. (Schéma 74) Les aryles phosphonates synthétisés ont servi d'intermédiaires pour la formation de phosphines primaires.

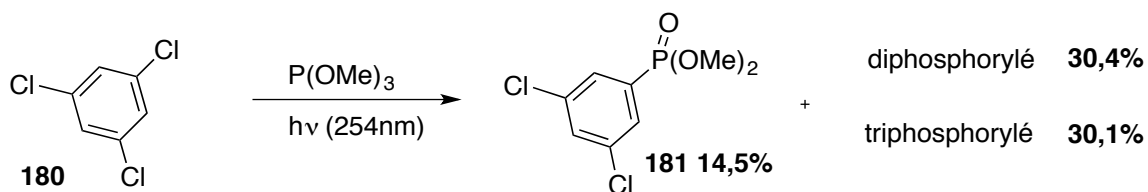


Schéma 74: S-4 17

En 2017, notre équipe a décrit une version photochimique de cette réaction pour la phosphorylation d'hétéroaromatiques déficients en électrons. La réaction a été effectuée dans des conditions d'activation sous UVA avec 1,1 équivalents de triméthylphosphite comme réactif. (Schéma 75) ^[102]

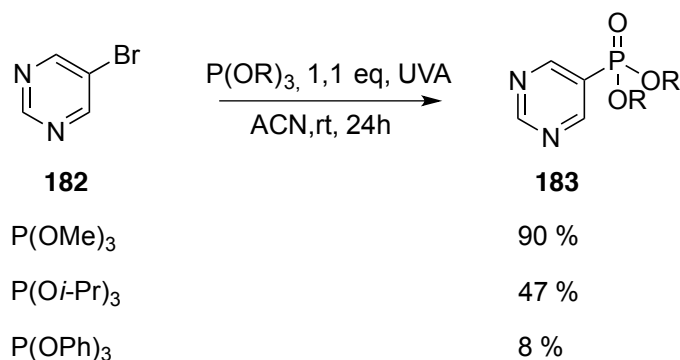


Schéma 75: S-4 18

Au même moment, König a récemment décrit une version photocatalysée de la réaction d'Arbuzov avec le bromoaryle et la rhodamine 6G en tant que photocatalyseur. ^[103] Un excès important de triéthylphosphite a été nécessaire ainsi que de la diisopropyléthylamine en tant que quench. Un ensemble d'hétéroaryle a été étudié et la phosphorylation a donné des rendements bons à élevés. (Schéma 76)

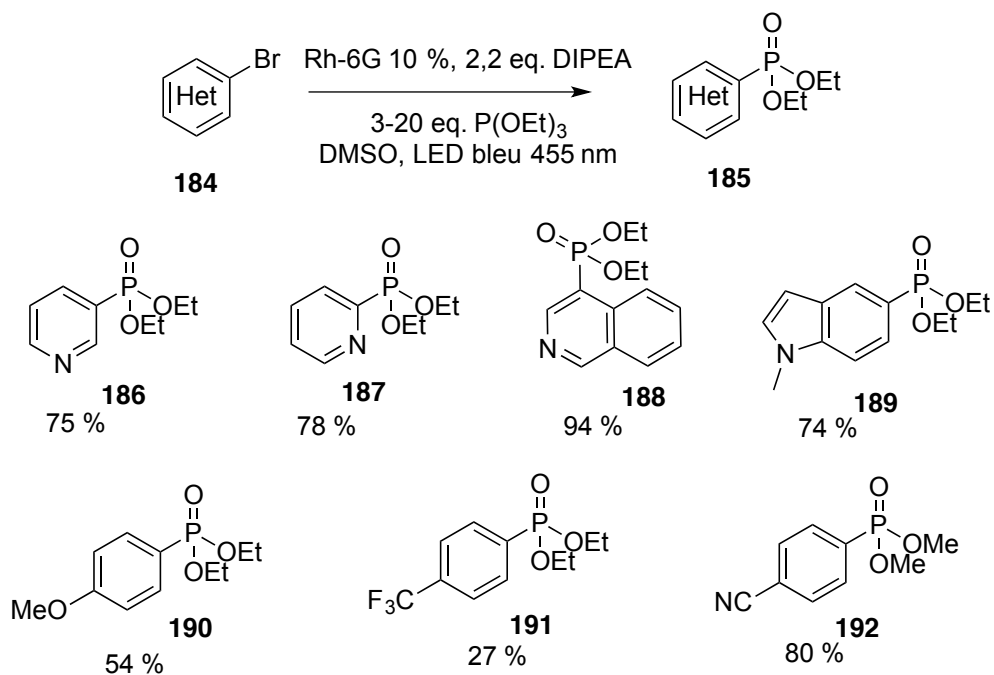


Schéma 76: S-4 19

La même équipe imitant le flux d'énergie du modèle biologique de la photosynthèse, a décrit une approche catalytique à deux centres photorédox dans laquelle l'absorption de l'énergie lumineuse et le transfert d'électrons par réactions d'oxydoréduction sont attribués à deux molécules différentes. ^[104] Le complexe de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ absorbe la lumière visible et transfère l'énergie aux noyaux aromatiques polycycliques qui sont ensuite capables de réaliser les réactions d'oxydoréduction voulues. Le transfert d'électrons est réalisé par l'intermédiaire de cycles aromatiques n'absorbant pas la lumière visible, tels que l'anthracène ou le pyrène, pour les applications de photorédox. (Schéma 77) Grâce à ce procédé, ils obtiennent la formation d'un radical aryle par réduction du chloro- ou bromo- aryle. Ils réalisent donc la formation de liaison carbone-carbone et carbone-hétéroatome comme le phosphore.

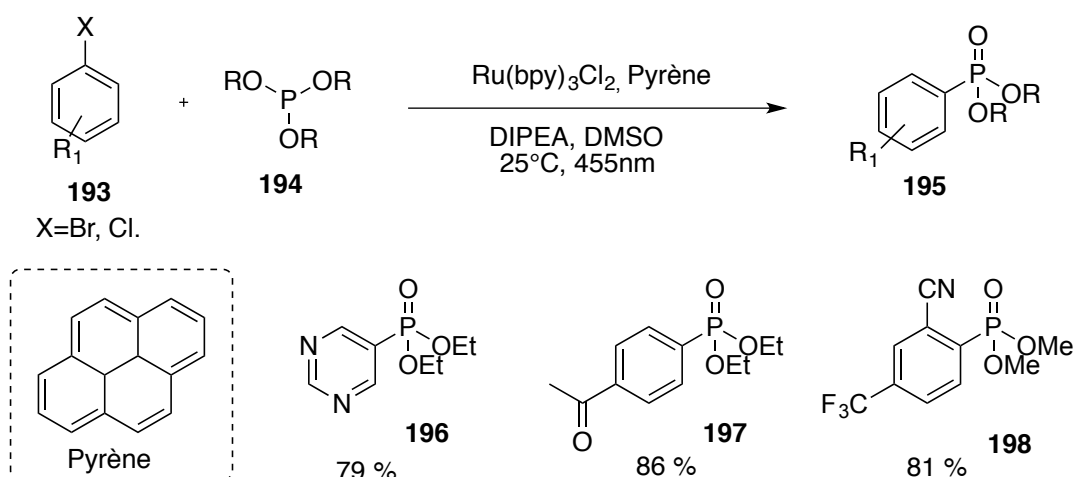


Schéma 77: S-4 20

Récemment Lakhdar et ses collaborateurs ont décrit une réaction entre des sels de diaryliodoniums et des trialkylphosphites. ^[105]Cette réaction photochimique se fait en présence d'une base inorganique tel que le carbonate de potassium K_2CO_3 sans photocatalyseur sous lumière bleue dans l'acétonitrile. Ils décrivent que dans cette réaction, un complexe de coordination entre le sel diaryliodonium et le trialkylphosphite se forme. Avec l'activation par la lumière bleue, ce complexe forme un radical aryle et un radical cation sur le phosphore qui se combinent pour former le produit de réaction **201**. (Schéma 78)

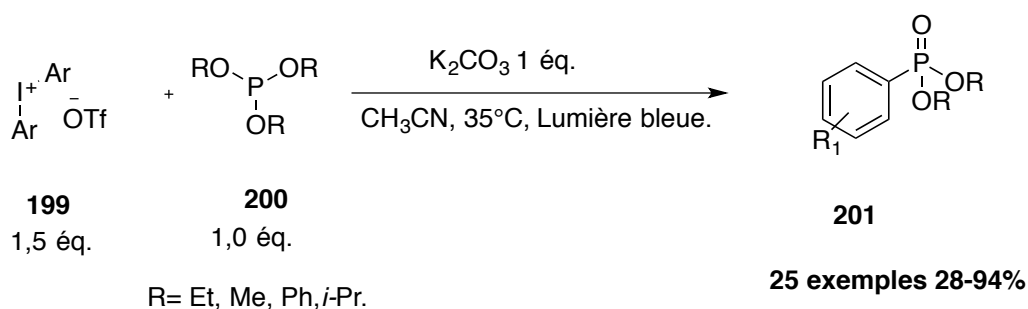


Schéma 78: S-4 21

Récemment la fonctionnalisation d'arylazosulfones *via* le passage par un radical aryle a été décrit par Protti et son équipe. ^[106] La lumière visible active directement l'arylazosulfonate pour la formation du radical aryle. Cette formation permet la création de liaisons Aryl-Phosphore à partir et de triaryl (ou trialkyl) phosphites en l'absence de tout catalyseur photoredox et de tout additif. (Schéma 79) Cette réaction a montré une large étendue de substrats et a donné des (hétéro) arylphosphonates avec de bons rendements.

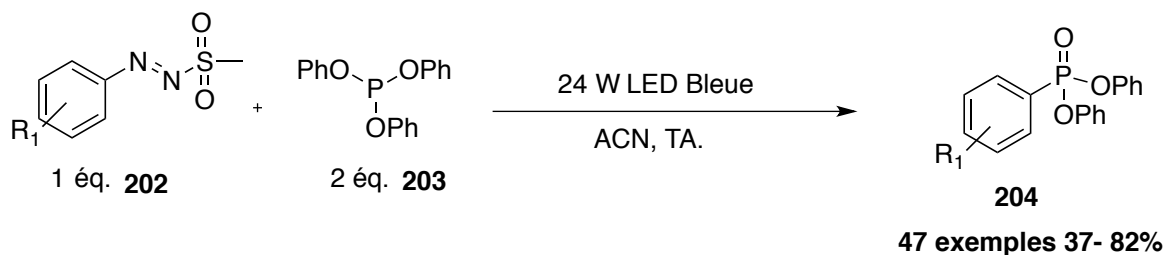


Schéma 79: S-4 22

2.6.5 Si-arylation par voie radicalaire

2.6.5.1 Formation du radical silylé

En synthèse organique, la manière dont les radicaux silylés sont générés consiste principalement à faire réagir des atomes, des radicaux ou des états triplets excités sur certains hydrures de silicium. Habituellement, les radicaux silylés sont formés par abstraction d'hydrogène d'une liaison Si-H à l'aide de radicaux X où X est soit un atome de carbone, soit un atome azote, soit un atome d'oxygène ou encore un atome de soufre. Par exemple, les radicaux *t*-BuO[•] produits photochimiquement sont utilisés pour la génération de radicaux silylés (Schéma 80).^[107]

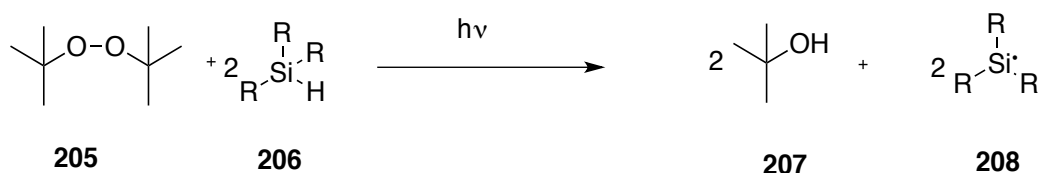


Schéma 80: S-4 23

Récemment une méthode de silylation décrit par déshydrogénation directe de l'hétéroaromatique C-H en utilisant du *tert*-butoxyde de potassium.^[108] Les auteurs rapportent une investigation mécanistique expérimentale de cette transformation sur la formation de radicaux silylés à partir du composé silicium hypervalente (Schéma 81).

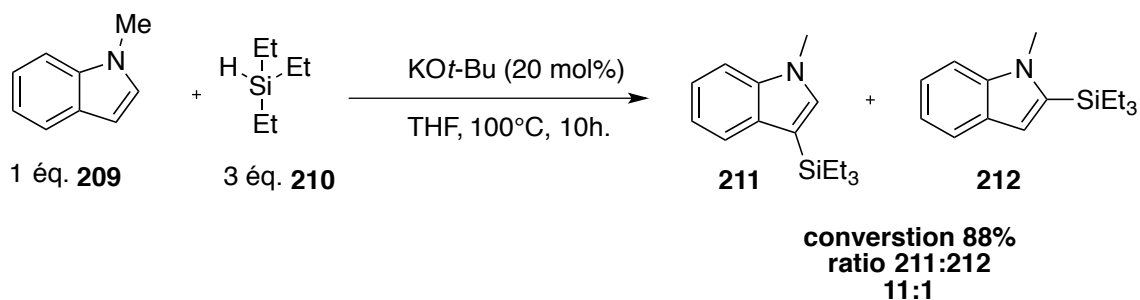


Schéma 81: S-4 24

En 1970, une première hétérofonctionnalisation par un radical silylé a été décrite. (Schéma 82) ^[109] Cette réaction fait intervenir du di-*tert*-butyl peroxyde (DTBP) en présence d'hydrosilane dans le benzène. Cette réaction est limitée par ces rendements n'excédant pas les 30 % pour le benzène et pour les aromatiques substituées un mélange de produits *ortho*-, *méta*-, *para*-, les rapports des isomères des arylpentaméthylidisilanes ont été déterminés comme étant 58% *ortho* : 34% *méta* : 8% *para* pour l'anisole, 21% *ortho* : 52% *méta* : 27% *para* pour le toluène et 0% *ortho* : 48% *méta* : 52% pour le trifluorotoluène.

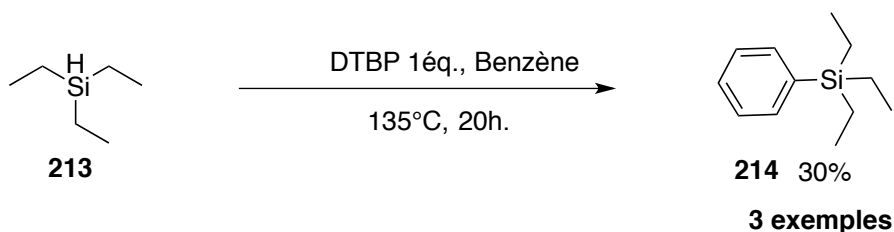


Schéma 82: S-4 25

Les biaryles pontés au silicium, en tant que 9-silafluorènes, ont particulièrement retenu l'attention en raison de leurs applications très appréciées dans les matériaux organiques fonctionnels. (Schéma 83)^[110] Studer a mis au point la silylation radicalaire du biphenyl-2-hydrosilanes via la rupture homolytique de la liaison Si-H pour réaliser la cyclisation intramoléculaire catalysée à l'aide d'un radical *t*-BuO• formé *in situ*.^[111]

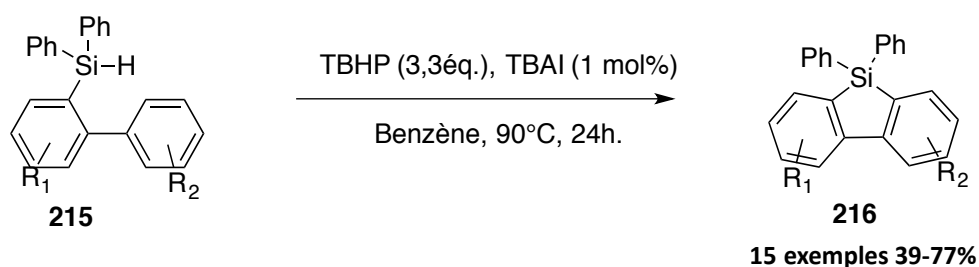


Schéma 83: S-4 26

Par la suite, Li a également décrit la silylation intramoléculaire radicalaire des 2-diphénylsilyl-biaryles en silafluorènes.^[112] En outre, ils ont développé plus avant cette stratégie pour la synthèse efficace de silaindènes avec des alcynes internes comme accepteurs radicaux (Schéma 84).

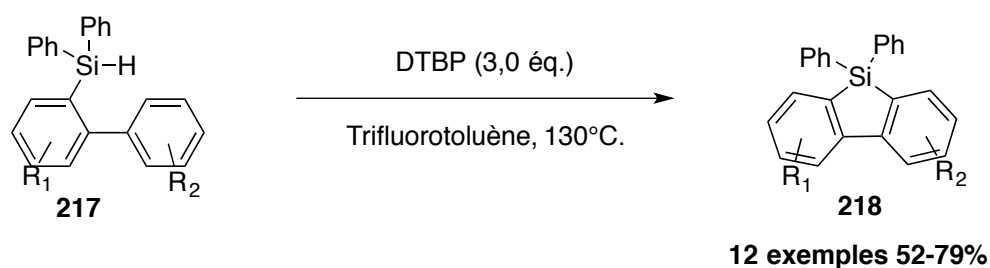


Schéma 84: S-4 27

Une version photocatalytique de cette réaction a été décrite en 2018 par Jiang et ses collègues, il s'agit d'une silylation radicalaire de biarylhydrosilanes pour la synthèse de dibenzosiloles par cyclisation déshydrogénante (Schéma 85).^[113] Cette réaction se fait en présence de rose bengal (5 mol%) via une silylation radicalaire induite par la lumière visible.

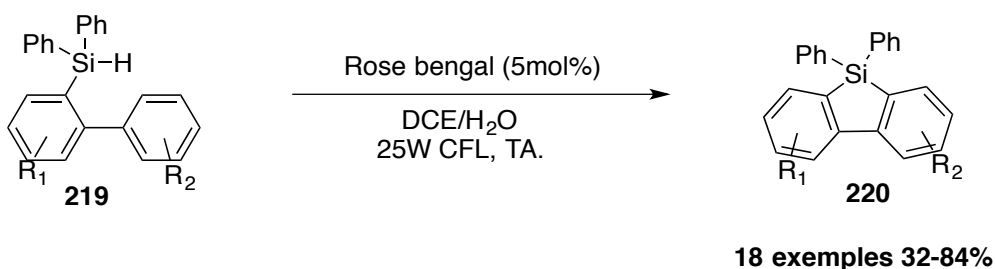


Schéma 85: S-4 28

L'équipe de Zhang a récemment décrit une approche de silylation photocatalytique favorisée par la lumière visible qui permet le couplage direct de trialkylhydrosilanes avec des hétéroaromatiques, ainsi qu'avec des aromatiques cyano-substitués avec des rendements modérés à élevés et avec une

bonne régiosélectivité. (Schéma 86)^[114] Cette réaction fait intervenir des peroxydes de bis(triméthylsilyle) (BTMSPO) ou *i*-Pr₃SiSH facilement disponibles en tant qu'amorceurs de radicaux. En particulier, les trialkylhydrosilanes, volumineux et inertes tels que le (*t*-butyldiméthyl)silane (*t*-BuMe₂SiH) et le (triisopropyl)silane (*i*-Pr₃SiH) fonctionnent avec cette méthode.

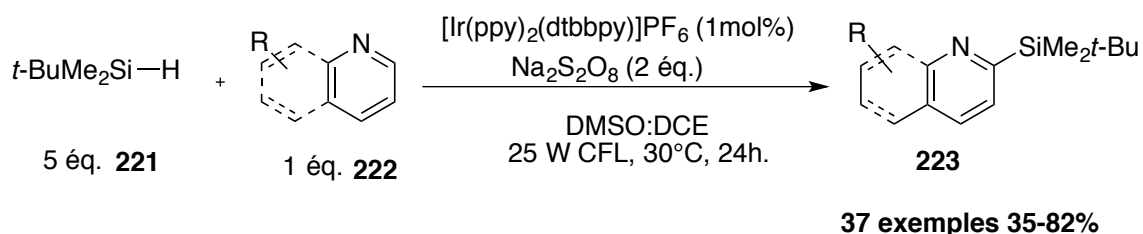


Schéma 86: S-4 29

Le meilleur exemple en transformation photochimique est l'utilisation des arylsilanes, qui subissent essentiellement trois photoprocédés principaux. (Schéma 87) On peut trouver :

L'extrusion de silylène

Migration 1,3-Si vers la position *ortho* du groupe aryle donnant des silatriènes mais le clivage homolytique de la liaison Si-Si conduisant à des radicaux silylés

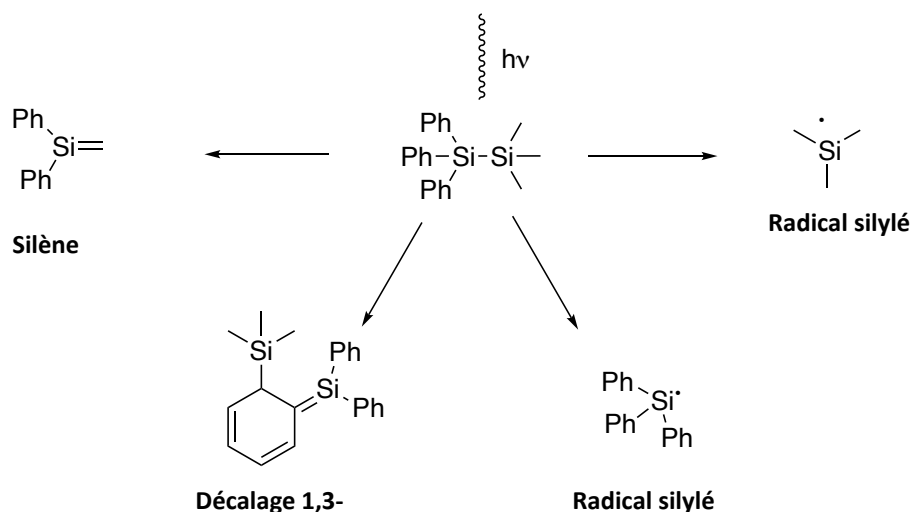


Schéma 87: S-4 30

Les produits siléniques sont dérivés de l'état singulet et sont les principaux produits avec l'utilisation de solvants non polaires. Tandis que les radicaux silylés sont dérivés de l'état du triplet et sont les principaux produits avec l'utilisation de solvants polaires tels que l'acétonitrile. Le clivage

homolytique de la liaison Si-Si peut être favorisé lorsque la migration 1,3-Si est stériquement empêchée comme avec l'utilisation de groupement *tert*-butyle.

2.7 Conclusion

A travers ce chapitre d'introduction bibliographique nous pouvons constater que de nombreuses méthodes existe sur la fonctionnalisation des composés aromatiques. Celles-ci font intervenir la plupart du temps des métaux de transition pour activer les différents composés de départ. Un sérieux manque de technique ressort à travers la littérature étudiée pour écrire ce chapitre. Les différents intermédiaires choisis pour ce travail peuvent apporter un complément intéressant, les exemples de leur utilisation ne se pas nombreux ou pas existant. Cela nous ouvre donc le champ pour une application plus larges de ces intermédiaires.

- [1] D. T. Davies, *Chimie des hétérocycles aromatiques*, DeBoeck Université, Paris, **1997**.
- [2] W. Du, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 451–458.
- [3] F. L. Lam, F. Y. Kwong, A. S. C. Chan, in *Asym. Cat. Chin. Persp.* (Ed.: S. Ma), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2011**, pp. 29–65.
- [4] Z. Xu, W.-S. Huang, J. Zhang, L.-W. Xu, *Synthesis* **2015**, *47*, 3645–3668.
- [5] I. Wauters, W. Debrouwer, C. V. Stevens, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2014**, *10*, 1064–1096.
- [6] T. T. Dang, B. Ramalingam, S. P. Shan, A. M. Seayad, *ACS Catalysis* **2013**, *3*, 2536–2540.
- [7] D. W. Slocum, D. Kusmic, J. C. Raber, T. K. Reinscheld, P. E. Whitley, *Tet. Lett.* **2010**, *51*, 4793–4796.
- [8] J. Iolani Cohen, R. Engel, *Synthesis of Carbon-Phosphorus Bonds, Second Edition*, CRC Press, **2003**.
- [9] M. Kalek, *Synthesis of C(Sp²)-P Bonds by Palladium-Catalyzed Reactions: Mechanistic Investigations and Synthetic Studies*, Department of Organic Chemistry, Stockholm University, **2011**.
- [10] L. Widler, K. A. Jaeggi, M. Glatt, K. Müller, R. Bachmann, M. Bisping, A.-R. Born, R. Cortesi, G. Guiglia, H. Jeker, et al., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3721–3738.
- [11] I. Teasdale, O. Brüggemann, *Polymers* **2013**, *5*, 161–187.
- [12] J.-N. Volle, D. Filippini, C. Midrier, M. Sobacki, M. Drag, D. Virieux, J.-L. Pirat, *Synthesis* **2011**, *2011*, 2490–2494.
- [13] H. Wang, X. Cui, Y. Pei, Q. Zhang, J. Bai, D. Wei, Y. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14409–14411.
- [14] M. C. Hilton, R. D. Dolewski, A. McNally, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13806–13809.
- [15] T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Synthesis* **1981**, *1981*, 56–57.
- [16] R. Zhuang, J. Xu, Z. Cai, G. Tang, M. Fang, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2110–2113.
- [17] K. Luo, Y.-Z. Chen, W.-C. Yang, J. Zhu, L. Wu, *Organic Lett.* **2016**, *18*, 452–455.
- [18] X.-F. Huang, Q.-L. Wu, J.-S. He, Z.-Z. Huang, *Org. & Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4466–4472.
- [19] D. Sun, Z. Ren, M. R. Bryce, S. Yan, *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 9496–9508.
- [20] W. E. Brenzovich, J.-F. Brazeau, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4728–4731.
- [21] L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2931–2937.
- [22] Y. Kurihara, M. Nishikawa, Y. Yamanoi, H. Nishihara, *Chemical Communications* **2012**, *48*, 11564.
- [23] A. Lik, L. Fritze, L. Müller, H. Helten, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5692–5695.
- [24] T. Sakakura, Y. Tokunaga, T. Sodeyama, M. Tanaka, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2375–2378.
- [25] M. Murata, H. Ohara, R. Oiwa, S. Watanabe, Y. Masuda, *ChemInform* **2006**, *37*, DOI 10.1002/chin.200642172.
- [26] S. A. Lawrence, *Amines: Synthesis, Properties, and Applications*, Cambridge University Press, New York, **2004**.
- [27] Q. Xiao, L. Tian, R. Tan, Y. Xia, D. Qiu, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4230–4233.
- [28] T. V. Nykaza, J. C. Cooper, G. Li, N. Mahieu, A. Ramirez, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15200–15205.
- [29] S. Roscales, A. G. Csáký, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1667–1671.
- [30] S. S. Bhojgude, T. Kaicharla, A. T. Biju, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5452–5455.
- [31] L. Shi, M. Wang, C.-A. Fan, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3515–3517.
- [32] P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.

- [33] J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, in *Boronic Acids* (Ed.: D.G. Hall), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**, pp. 315–361.
- [34] C. Sambigiato, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550.
- [35] P. S. J. Canning, H. Maskill, K. McCrudden, B. Sexton, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2002**, *75*, 789–800.
- [36] S. Lazzaroni, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albinì, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 206–211.
- [37] V. Dichiarante, S. Protti, M. Fagnoni, *J. of Photochem. and Photobio. Chem.* **2017**, *339*, 103–113.
- [38] J. Narkiewicz-Michalek, A. Sienkiewicz, M. Szymula, C. Bravo-Diaz, *J. Mol. Liq.* **2015**, *210*, 119–124.
- [39] J. L. Dektar, N. P. Hacker, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6004–6015.
- [40] J. L. Dektar, N. P. Hacker, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 639–647.
- [41] S. M. Gasper, C. Devadoss, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5206–5211.
- [42] N. C. C. Yang, A. Huang, D. D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8060–8061.
- [43] M. Fagnoni, A. Albinì, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 713–721.
- [44] V. Dichiarante, M. Fagnoni, *Synlett* **2008**, *2008*, 787–800.
- [45] S. S. Gholap, *LOC* **2018**, *15*, 594–599.
- [46] K. K. Laali, V. J. Gettewert, *J. Fluor. Chem.* **2001**, *107*, 31–34.
- [47] P. H. Cheek, R. H. Wiley, Arthur. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1863–1863.
- [48] T. van Dijk, M. S. Bakker, F. Holtrop, M. Nieger, J. C. Sloopweg, K. Lammertsma, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1461–1464.
- [49] Y. Zhang, Z. Chen, *Tet. Lett.* **2018**, *59*, 4183–4186.
- [50] M. Ramanathan, Y.-H. Wang, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, Y.-C. Cheng, S.-T. Liu, *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 6133–6141.
- [51] S. W. Youn, E. M. Lee, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5728–5731.
- [52] M. Ramanathan, S.-T. Liu, *Tet. Lett.* **2017**, *73*, 4317–4322.
- [53] R. Saez, M. D. Otero, B. Batanero, F. Barba, *J. Chem. Res.* **2008**, *2008*, 492–494.
- [54] B. Xiong, G. Wang, T. Xiong, L. Wan, C. Zhou, Y. Liu, P. Zhang, C. Yang, K. Tang, *Tet. Lett.* **2018**, *59*, 3139–3142.
- [55] R. Stoermer, B. Kahlert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 1633–1640.
- [56] J. D. Roberts, H. E. Simmons, L. A. Carlsmith, C. W. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290–3291.
- [57] H. Heaney, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 81–97.
- [58] H. H. Wenk, M. Winkler, W. Sander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502–528.
- [59] C. M. Gampe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766–3778.
- [60] J. G. Radziszewski, B. A. Hess, R. Zahradnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 52–57.
- [61] Roald. Hoffmann, Akira. Imamura, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1499–1509.
- [62] Z. Zamiraei, *Chem. Bio. Inter.* **2017**, *7*, 217–223.
- [63] Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1211–1214.
- [64] Juzo. Nakayama, Shoji. Yamaoka, Tomoko. Nakanishi, Masamatsu. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6598–6599.
- [65] Y. Zeng, J. Hu, *Syn thesis* **2016**, *14*.
- [66] H. Yoshida, H. Fukushima, T. Morishita, J. Ohshita, A. Kunai, *Tet. Lett.* **2007**, *63*, 4793–4805.
- [67] C. A. Townsend, S. G. Davis, S. B. Christensen, J. C. Link, C. P. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6885–6888.
- [68] G. Wittig, L. Pohmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1955**, *67*, 348–348.

- [69] R. V. Stevens, G. S. Bisacchi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2396–2399.
- [70] F. Shi, J. P. Waldo, Y. Chen, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2409–2412.
- [71] U. K. Tambar, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5340–5341.
- [72] Y. Rong, R. Li, W. Lu, *Organomet.* **2007**, *26*, 4376–4378.
- [73] T. Ikawa, T. Nishiyama, T. Nosaki, A. Takagi, S. Akai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1730–1733.
- [74] T. T. Jayanth, M. Jegannathan, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2921–2924.
- [75] J. L. Henderson, A. S. Edwards, M. F. Greaney, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7426–7427.
- [76] E. Rémond, A. Tessier, F. R. Leroux, J. Bayardon, S. Jugé, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1568–1571.
- [77] J. Bayardon, H. Laureano, V. Diemer, M. Dutartre, U. Das, Y. Rousselin, J.-C. Henry, F. Colobert, F. R. Leroux, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5759–5769.
- [78] R. A. Dhokale, S. B. Mhaske, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2218–2221.
- [79] G. Yang, C. Shen, M. Quan, W. Zhang, *Tet. Lett.* **2016**, *72*, 333–337.
- [80] Q. Chen, X. Yan, C. Wen, J. Zeng, Y. Huang, X. Liu, K. Zhang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9476–9482.
- [81] Q. Chen, X. Yan, Z. Du, K. Zhang, C. Wen, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 276–281.
- [82] A. Jablonski, *Nature* **1933**, *131*, 839–840.
- [83] J. Van Houten, R. J. Watts, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4853–4858.
- [84] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [85] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [86] M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725.
- [87] D. Ravelli, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1999.
- [88] H. Cano-Yelo, A. Deronzier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1093–1098.
- [89] D. P. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958–2961.
- [90] L. Furst, B. S. Matsuura, J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104–3107.
- [91] I. Beletskaya, A. Sigeev, A. Peregudov, P. Petrovskii, *Synthesis* **2007**, *2007*, 2534–2538.
- [92] S. Kindt, M. Heinrich, *Synthesis* **2016**, *48*, 1597–1606.
- [93] R. Wang, J. R. Falck, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1029–1034.
- [94] I. B. Seiple, S. Su, R. A. Rodriguez, R. Gianatassio, Y. Fujiwara, A. L. Sobel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194–13196.
- [95] L. Zhang, L. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 607–610.
- [96] P. Schroll, D. P. Hari, B. König, *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 130–133.
- [97] A. Das, M. Maity, S. Malcherek, B. König, J. Rehbein, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2520–2528.
- [98] B. Liu, C.-H. Lim, G. M. Miyake, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13616–13619.
- [99] W. Liu, X. Yang, Y. Gao, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8621–8627.
- [100] R. Obrycki, C. E. Griffin, *The Journal of Organic Chemistry* **1968**, *33*, 632–636.
- [101] S. A. Reiter, B. Assmann, S. D. Nogai, N. W. Mitzel, H. Schmidbaur, A. Institut, *Helvetica Chimica Acta* **2002**, *85*, 11.
- [102] G. Erbland, J. Ruch, J.-P. Goddard, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7826–7831.
- [103] R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel, B. König, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8410–8414.
- [104] I. Ghosh, R. S. Shaikh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed* **2017**, *56*, 8544–8549.
- [105] W. Lecroq, P. Bazille, F. Morlet-Savary, M. Breugst, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4164–4167.
- [106] D. Qiu, C. Lian, J. Mao, Y. Ding, Z. Liu, L. Wei, M. Fagnoni, S. Protti, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, adsc.201900953.
- [107] Chryssostomos. Chatgililoglu, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1229–1251.

- [108] W.-B. Liu, D. P. Schuman, Y.-F. Yang, A. A. Toutov, Y. Liang, H. F. T. Klare, N. Nesnas, M. Oestreich, D. G. Blackmond, S. C. Virgil, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6867–6879.
- [109] H. Sakurai, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1709–1714.
- [110] J. Chen, Y. Cao, *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, *28*, 1714–1742.
- [111] D. Leifert, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 386–389.
- [112] L. Xu, S. Zhang, P. Li, *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, *2*, 459–463.
- [113] C. Yang, J. Wang, J. Li, W. Ma, K. An, W. He, C. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3049–3054.
- [114] S. Liu, P. Pan, H. Fan, H. Li, W. Wang, Y. Zhang, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3817–3825.

3 Résultat et discussion

3.1 Formation de liaison C-P

3.1.1 Réaction photocatalysée de Arbuzov

La réaction de Arbuzov a été découverte en 1898, il s'agit de la substitution nucléophile d'un halogénure d'alkyle par un phosphite pour former un phosphonate.¹ Une nouvelle version de cette réaction a été proposée en utilisant des dérivés aromatiques en tant que substrat et une activation par voie photochimique.^{2,3} Le laboratoire a également étudié cette voie photochimique en 2016 en utilisant la 5-bromopyrimidine **1** sous irradiation UVA.⁴

Dans cette étude, il a été démontré que la liaison C-Br de la 5-bromopyrimidine **1** peut être activée pour générer un radical intermédiaire **3** par rupture homolytique de cette liaison. Ce dernier réagit sur un phosphite **4** pour créer facilement une liaison Csp²-phosphore (Schéma 88). Cette réaction nécessite une quantité stœchiométrique de triméthylphosphite, pour former les phosphonates **6** correspondants avec des rendements bons à élevés.

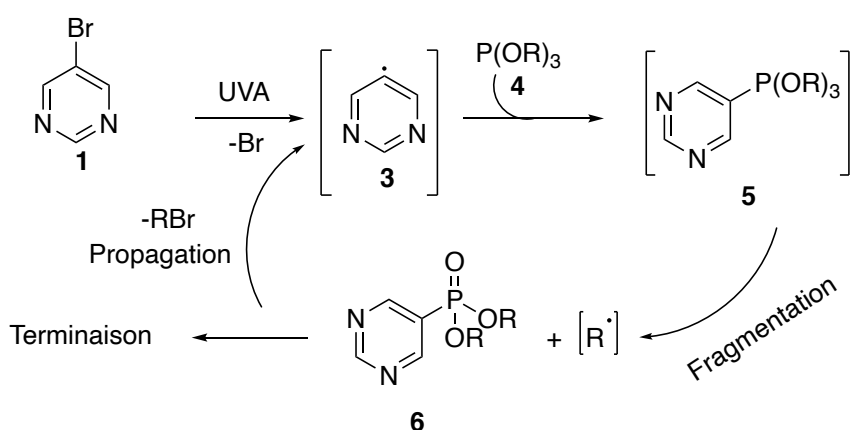


Schéma 88

¹ A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055.

² R. Obrycki, C. E. Griffin, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 632–636.

Il est également possible d'étendre l'utilisation de cette réaction en activant les précurseurs radicalaires dans le domaine du visible. En effet, cette méthode d'activation est plus douce et nécessite des sources lumineuses moins énergétiques. La formation d'intermédiaires radicalaires est connue dans la littérature par voie photocatalytique à partir de bromoaryle ($E_{\text{red}} = -1,91 \text{ V vs SCE}$ dans ACN pour la 5-bromopyrimidine).⁵ Partant de ce constat, des premiers essais ont été réalisés pour accomplir la réaction d'Arbuzov photocatalysée. Pour se faire, les photocatalyseurs de types complexes métalliques ou colorants organiques ont été utilisés suivant un mécanisme de photoréduction.

Les premiers résultats pour la réaction d'Arbuzov photocatalysée sont résumés dans le Tableau 1. Les réactions ont été effectuées dans l'acétonitrile comme solvant, en présence de 0,05 équivalent de photocatalyseur à température ambiante pendant 24 heures. Les premiers résultats montrent que les complexes métalliques ont une efficacité encourageante. En effet, les meilleurs résultats sont obtenus avec les complexes métalliques, iridium ($\text{Ir}(\text{ppy})_3$) et ruthénium ($\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$) sont les photocatalyseurs qui présentent le plus d'intérêt. Ces derniers possèdent le plus haut potentiel de réduction ($E^\circ = -2,19 \text{ V Ir/Ir}^- \text{ Ir}(\text{ppy})_3$, $E^\circ = -1,33 \text{ V Ru}^{2+}/\text{Ru}^+ \text{ Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ vs SCE dans ACN). Avec un rendement en **7** de 20 % pour $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ et 19% pour $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$. Dans les deux cas, la conversion de la 5-bromopyrimidine **1**, mesurée par RMN ^1H , n'est pas totale. Dans le cas des catalyseurs organiques (Eosine Y/Y* $E^\circ = -1,11 \text{ V}$, $\text{Acr}^+\text{-Mes} / \text{Acr}^+\text{-Mes}^-$ $E^\circ = -0,57 \text{ V vs SCE}$ dans l'ACN), aucun produit ne se forme, les potentiels de photoréductions étant moins élevés dans leur cas (Tableau 1).

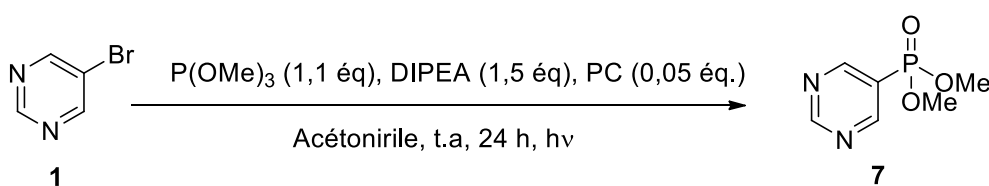


Schéma 89

³ S. A. Reiter, B. Assmann, S. D. Nogai, N. W. Mitzel, H. Schmidbaur, A. Institut, *Helv. Chim Acta* **2002**, *85*, 11.

⁴ G. Erbland, J. Ruch, J.-P. Goddard, *Tetra.* **2016**, *72*, 7826–7831.

⁵ M. Neumeier, D. Sampedro, M. Májek, V. A. de la Peña O'Shea, A. Jacobi von Wangelin, R. Pérez-Ruiz, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 105–108.

Photocatalyseur (PC)	Rendement /Conversion	Irradiation*
$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$	19%/30%	420 nm
$\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{bpy})$	8%/23%	405 nm
$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	20%/32%	405 nm
Eosine Y	0%/0%	LED blanche
$\text{Acr}^+\text{-Mes}$	0%/0%	420 nm

Tableau 1

*LED violet 420 nm : 1000 mW, LED violet 405 nm : 1000 mW, LED blanche 2700 mW, LED Bleu 455 nm : 1445 mW.

La suite de l'étude a été poursuivie avec l' $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ et le $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ qui sont les photocatalyseurs ayant montré le plus d'intérêt. Plusieurs solvants ont été utilisés afin d'améliorer le rendement de la réaction. Il s'agit notamment du DMF, DCM, 1,4-dioxane, ACN/eau ou encore du DMSO.

Dans le cas du DMF, aucun produit **7** n'est observé. Les solvants comme le DCM, l'ACN/eau et le 1,4-dioxane n'apportent aucune amélioration. Une conversion totale de la 5-bromopyrimidine **1** dans le DMSO est observée lors de l'utilisation de l' $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ avec un meilleur rendement de 40 %. Pour le $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ il n'y a pas conversion totale de **1** mais le rendement se trouve légèrement amélioré passant de 19 % à 23 % pour la formation du produit **7** (Tableau 2).

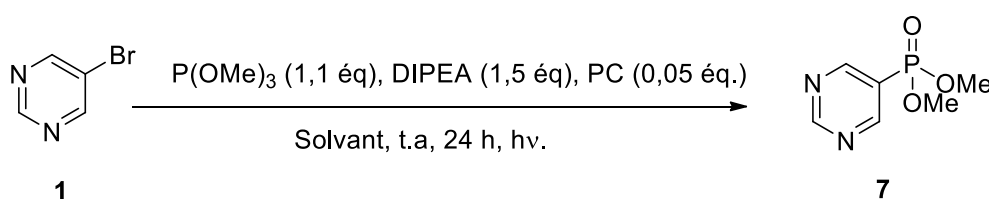


Schéma 90

PC	Solvant	Rendement*
Ir(ppy)₃	DMF	-
	DCM	8%
	1,4-dioxane	14%
	DMSO	40%
	ACN/Eau	8%
Ru(bpy)₃Cl₂	DMSO	23%

Tableau 2

*rendement réalisé par suivi RMN par étalon interne

Une extension du champ d'application a été réalisée en utilisant d'autres dérivés de phosphites avec la 5-bromopyrimidine **1** dans le DMSO. Dans le cas de l'éthylphosphite et du méthylphosphite, la consommation du substrat est totale mais seulement 40 % de rendement est obtenu pour la formation du produit **9** (Schéma 91). Pour l'isopropylphosphite, le rendement pour **8** est de 30 % (Schéma 92).

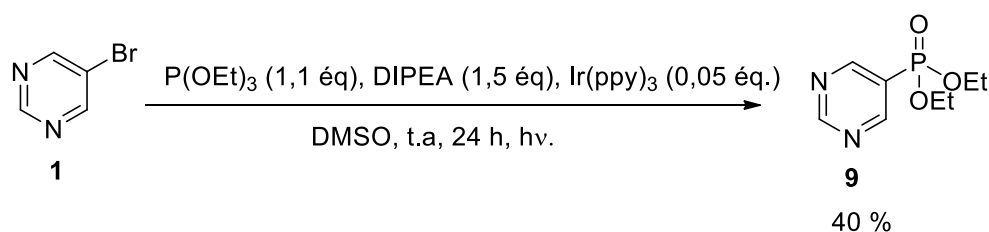


Schéma 91

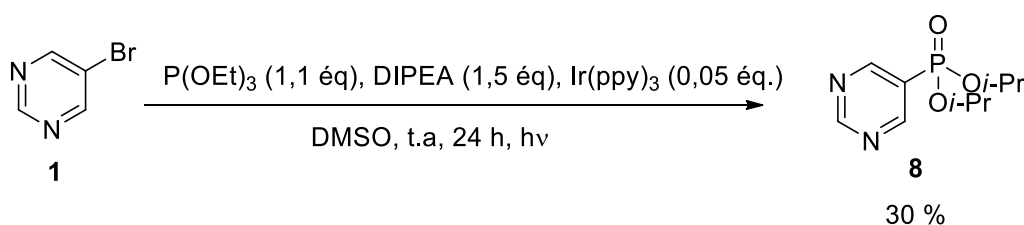


Schéma 92

En parallèle, d'autres pyrimidines ont été utilisées, la 5-Bromo-2,4-diméthoxyypyrimidine **10**, pyrimidine riche en électrons, et la 5-bromo-2,4-difluoropyrimidine **11**, pyrimidine pauvre en

électrons. Les essais n'ont pas été concluants dans les deux cas, en effet, aucun couplage n'est observé pour ces deux composés (Figure 6).

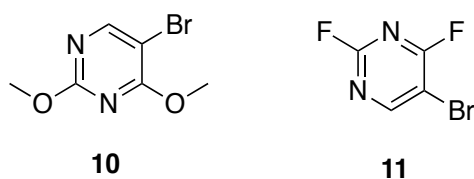


Figure 6

Malgré un début de résultats intéressants sur ce type d'activation, des travaux publiés fin 2016 apporte une extension de la réaction d'Arbuzov dans les mêmes conditions étudiées par une activation photocatalytique en utilisant de la rhodamine-6G.⁶ D'autres méthodes ont donc été testées pour la formation de liaison Csp²-P. Le mécanisme envisagé est présenté dans le Schéma 93.

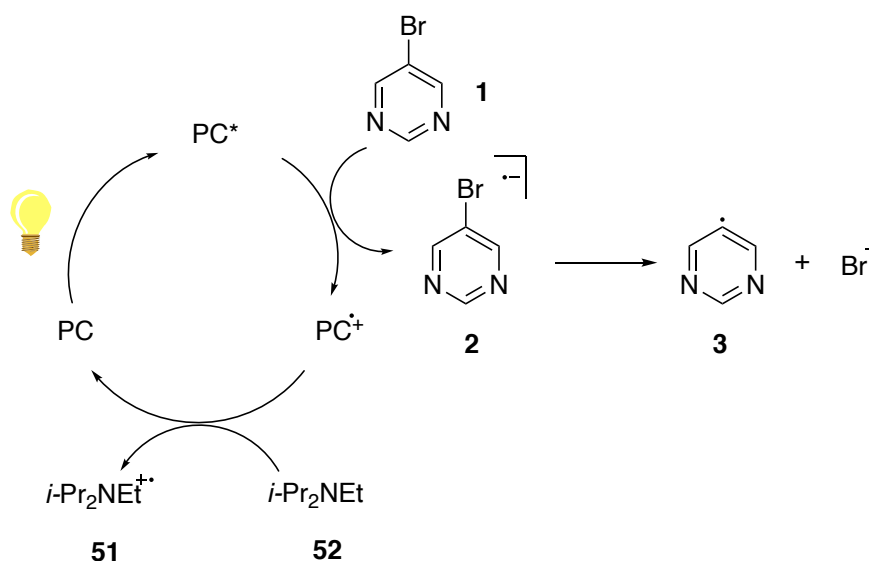


Schéma 93

Dans ce mécanisme, la formation du radical **3** se fait par l'inhibition du photocatalyseur à l'état excité pour réduire le composé **1** pour former le radical anion correspondant **2** qui, après une rupture homolytique de la liaison C-Br, donne le radical **3**.

⁶ R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel, B. König, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8410–8414.

3.1.2 Génération de benzyne par voie photochimique

Dans cette partie, la formation d'intermédiaire de type benzyne **15** a été évaluée en utilisant une voie photocatalysée. Pour se faire, la réduction du 1,2-diiodobenzène **12** a été évaluée afin de réaliser la double réduction de ce précurseur. Le mécanisme envisagé commence par une première réduction pour former un radical aryle **13** suivi d'une deuxième réduction sur ce même radical pour donner un anion phényle **14**. Après le départ de l'iode, le benzyne **15** est formé. Il est également possible qu'à partir de l'intermédiaire **13**, une deuxième réduction est réalisée sur le second iode en radical pour former une benzyne (Schéma 94).

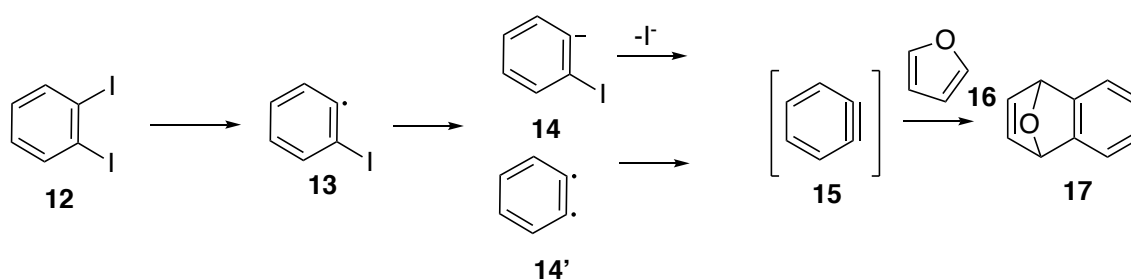


Schéma 94

Des essais sous rayonnement UV ont été réalisés dans l'acétonitrile en présence de furane comme piège à benzyne pour réaliser la cyclisation et en présence de K_2CO_3 . Cette réaction, d'une durée de 15 heures, permet de former le produit de cycloaddition **17** entre le 1,2-diiodobenzène **12** et le furane **16**. Le produit **17** est obtenu avec un rendement de 5 % (Schéma 95).

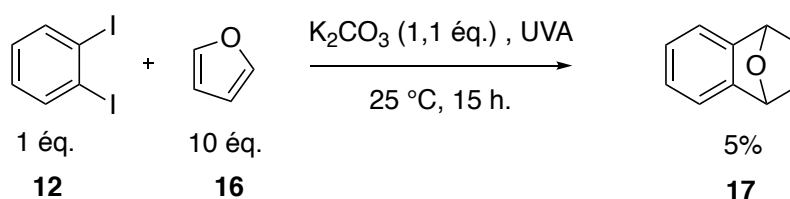


Schéma 95

Les résultats obtenus, par activation sous UVA, sont prometteurs mais le faible rendement est probablement dû à l'énergie de liaison C-I qui est trop forte pour être rompue par activation sous UVA. Par la suite, des essais en utilisant différents photocatalyseurs métalliques et organiques ont été réalisés (Schéma 96).

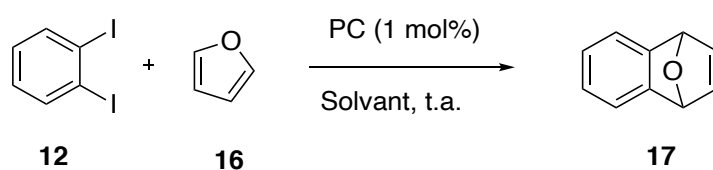


Schéma 96

Pour évaluer la formation de l'intermédiaire benzyne à partir du 1,3-diiodobenzène, plusieurs tests ont été réalisés en faisant varier différents paramètres tels que le solvant, le type de photocatalyseur avec ou sans la présence d'un inhibiteur de l'état excité du photocatalyseur. Les premiers résultats montrent que seule la mono réduction du 1,2-diiodobenzène **12** en iodobenzène est observée, dans le DMF avec 1 mol% de PC et 2,2 équivalents de DIPEA Ce produit est formé à partir de l'abstraction d'hydrogène de l'intermédiaire **13** qui empêche ainsi la seconde réduction de s'établir. Dans le cas des réactions dans l'acétonitrile, aucune réduction du 1,2-diiodobenzène n'est observée. Dans le cas où le furane est remplacé par la morpholine pour piéger l'intermédiaire benzyne, seule la conversion totale du 1,2-diiodobenzène en 1-iodobenzène est observée en fin de réaction.

3.1.3 Formation de liaison C-P par l'utilisation d'aryne

Les sels de diazonium ont été synthétisés à partir de l'acide anthranilique **20** (acide 2-amino benzoïque), en utilisant le nitrite de sodium ou les nitrites d'alkyles comme agent de diazotation. Ces sels sont des précurseurs de benzyne par décomposition thermique (Schéma 97). De nombreuses réactions sont décrites utilisant les sels de diazonium **21** dans des réactions de cycloaddition d'addition de nucléophile.⁷

⁷ Juzo. Nakayama, Shoji. Yamaoka, Tomoko. Nakanishi, Masamatsu. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6598–6599.

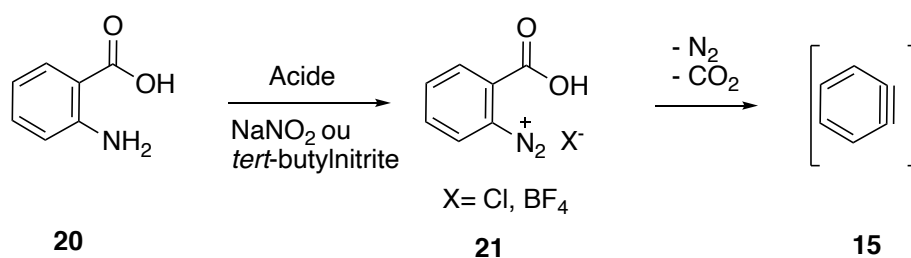


Schéma 97

Dans cette partie, la réaction entre des oxydes de phosphine secondaires **22** et des arynes générées *in situ* ont été étudiés *via* la décomposition des sels de diazonium **21** pour former des oxydes de triarylphosphines **23** (Schéma 98).

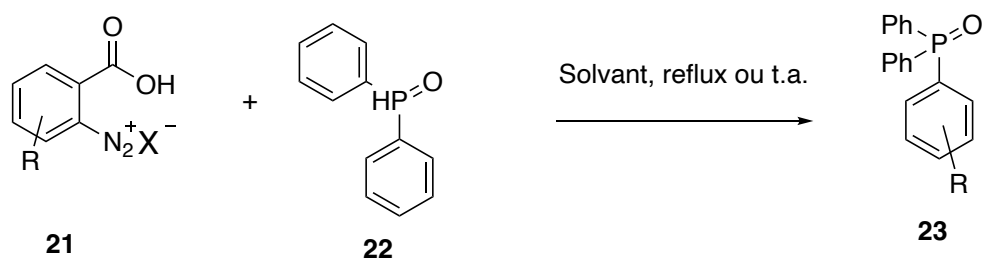


Schéma 98

L'obtention des intermédiaires benzyne sont issus de la méthode de Kobayashi par un couplage entre des oxydes de phosphines **22** et le précurseur de Kobayashi **21**.⁸ Les composés utilisés dans la méthode de Kobayashi sont généralement des triflates d'*ortho*-triméthylsilylphényles, qui ont des voies de synthèses difficiles d'accès. Cette réaction fait intervenir trois équivalents de source d'ions fluorures. L'utilisation de sel de diazonium **21** comme source de benzyne est une bonne alternative à la méthode de Kobayashi, en effet les sous-produits formés lors de la réaction sont des molécules à l'état gazeux (N₂ et CO₂) qui sont déjà présents dans l'atmosphère. Les premiers résultats de la réaction proposée sont représentés dans le Tableau 3.

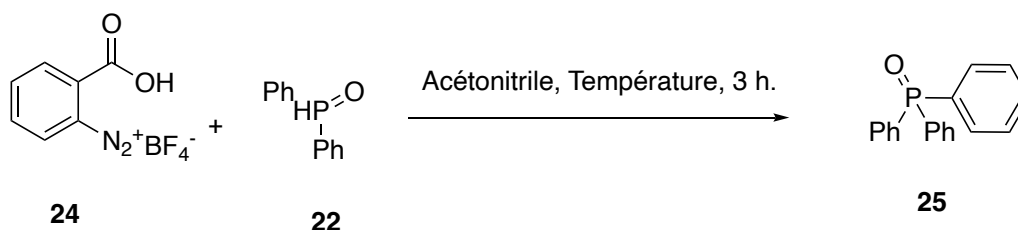


Schéma 99

Entrée	Température	Rendement
1	t.a	29%
2	60°C	37%
3	80°C	70%

Tableau 3

La réaction est réalisée dans l'acétonitrile en présence de 1 équivalent de diphénylphosphine **25** et de 1 équivalent de précurseur de benzyne le tétrafluoroborate d'*ortho*-carboxybenzènediazonium **24** pendant 3 heures. Dans un premier temps, la réaction a été effectuée à des températures différentes avec des rendements modérés à bons. Le produit **25** est obtenu avec un rendement de 37 % à 60 °C (entrée 1) Tableau 3. Lorsque la température est augmentée à 80°C, le rendement passe à 70% (entrée 2). Le rendement est de 29% lorsque la réaction est effectuée à température ambiante. Suite à ces résultats, la température est donc un paramètre important pour obtenir des rendements élevés. L'augmentation de la température permettrait d'atteindre le niveau d'énergie nécessaire à la formation de l'intermédiaire benzyne.

3.1.3.1 Optimisation

Afin d'étudier l'influence du solvant sur la réaction et pour tenter d'optimiser le rendement obtenu en produit **25**, plusieurs solvants organiques ont été utilisés (Tableau 4). La réaction est réalisée à reflux de chaque solvant testé pendant 3 heures.

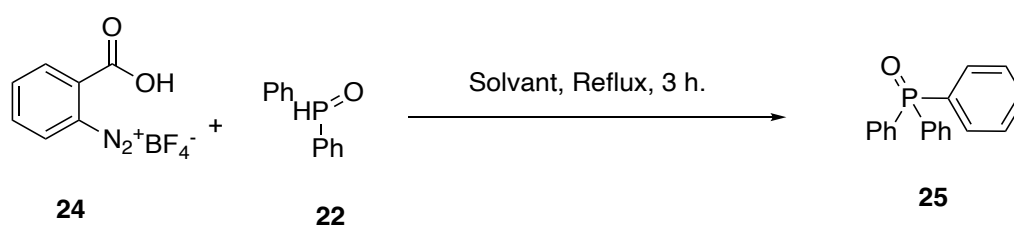


Schéma 100

⁸ R. A. Dhokale, S. B. Mhaske, *Org. Let.* **2013**, *15*, 2218–2221.

Entrée	Solvant	Rendement
6	Méthanol	7%
7	Toluène	5%
8	Benzène	0%
9	Acétate d'éthyle	20%
10	Acétone	52%
11	THF	56%
12	1,4-dioxane	69%
13	Acétonitrile	70%
14	DCM	0%

Tableau 4

La formation de produit est observée dans la plupart des solvants de réaction. Lorsque le méthanol est utilisé comme solvant, un très faible rendement de 7% est observée (entrée 1). L'utilisation de solvant aromatique tel que le toluène promet un rendement de 5% (entrée 2) et aucune réaction n'est observée avec le benzène. Aucune réactivité n'est observée avec le dichlorométhane, où le produit de départ est récupéré en fin de réaction.

Dans le cas de l'acétate d'éthyle, de l'acétone et du THF, les rendements sont modérés avec respectivement 20%, 52% et 56% (entrée 9, 10, 11). L'acétonitrile est le meilleur solvant utilisé avec 70% (entrée 13) de rendement et une conversion totale du sel de diazonium de départ. Le 1,4-dioxane est également un bon candidat pour la réaction puisque le rendement avoisine celui l'acétonitrile avec 69%. Le désavantage du 1,4-dioxane est sa volatilité qui est plus faible que celle l'acétonitrile, il est donc plus difficile de l'éliminer après réaction.

La nature du contre-ion de précurseur de benzyne **21** influe sur la réaction et l'influence de la nature du solvant est différente selon le contre-ion utilisé lors de la réaction. En effet, toutes les réactions jusqu'à présent ont été réalisées avec le tétrafluoroborate (BF_4^-) comme contre ion, ce dernier est lié à la nature de l'acide utilisé pour sa préparation. Comme constaté plus haut pour cette réaction, l'acétonitrile obtient le meilleur rendement. Des expériences ont été réalisées avec un sel de diazonium qui a pour contre ion l'anion chlorure **26**, le Tableau 5 résume les expériences réalisées.

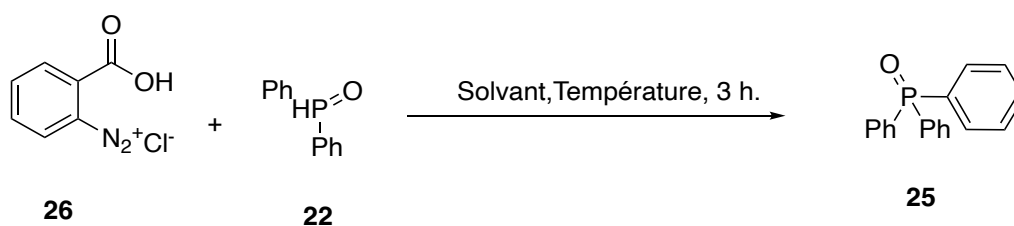


Schéma 101

Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement
15	Acétonitrile	80	50%
16	DCM	50	71%
17	DCM	TA	90%

Tableau 5

Les tests réalisés avec diazonium avec Cl⁻ **26** montrent que le dichlorométhane est le solvant le plus adéquat pour la réaction. En effet, lorsque la réaction est effectuée avec l'acétonitrile, un rendement de 50% (entrée 15) est obtenu contre 71% (entrée 16) avec le dichlorométhane à 50°C au reflux du solvant. Le rendement augmente à 90% (entrée 17) en faisant la réaction à température ambiante. Dans chaque cas, le produit de départ est totalement consommé. Pour le moment cette différence de réactivité n'est pas prouvée mais il est probable que la différence de polarité entre ces deux solvants est importante soit pour la solvataion du produit de départ soit pour celle de l'intermédiaire benzyne.

3.1.3.2 Variation des substrats

3.1.3.2.1 Synthèse de sel de diazonium

Dans la suite, une grande variété de sels de diazonium a été testée afin de généraliser cette méthode de synthèse de phosphonates. Pour cela, la synthèse d'un grand nombre de sel de diazonium a été réalisée afin d'étudier les effets électroniques et stériques des substituants sur la réaction.

3.1.3.2.1.1 Chlorure de diazonium

La réaction de formation de sel de diazonium se fait dans des conditions différentes en fonction du contre ion voulu. Dans le cas du sel de diazonium à contre ions chlorure, la réaction se fait dans l'éthanol en présence d'acide chlorhydrique et du *tert*-butylnitrite à 0°C pendant 30 minutes (Schéma 102). Six sels de diazonium ont été obtenus avec des rendements corrects allant de 60% pour les sels riches en électrons à 87% pour les sels appauvris en électrons.

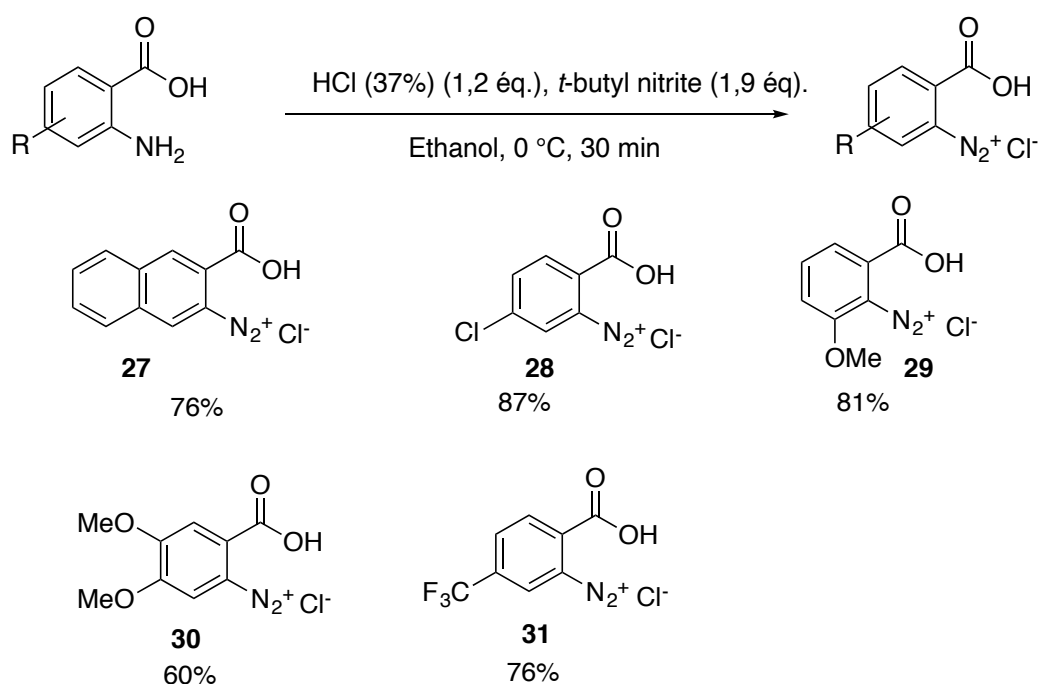
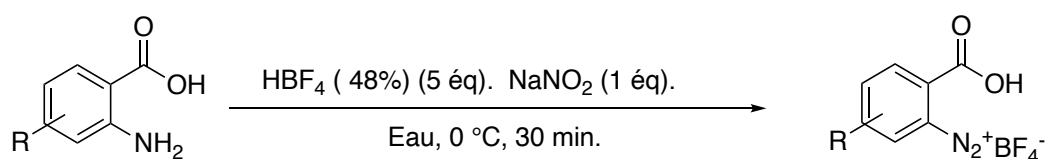


Schéma 102

Pour les sels de diazonium à contre ions BF_4^- , la réaction se déroule dans l'eau en présence d'un excès d'acide tétrafluoroborate et du nitrite de sodium à 0°C pendant 30 minutes (schéma 103). Quatre sels ont été obtenus avec des rendements modérés allant de 35% à 76%. Toutefois, la substitution du cycle aromatique en position ortho de l'azote par un atome de fluor empêche la formation du sel de diazonium **35** correspondant. Cela est probablement dû à la désactivation de la nucléophilie de l'aniline par un effet inductif attracteur.



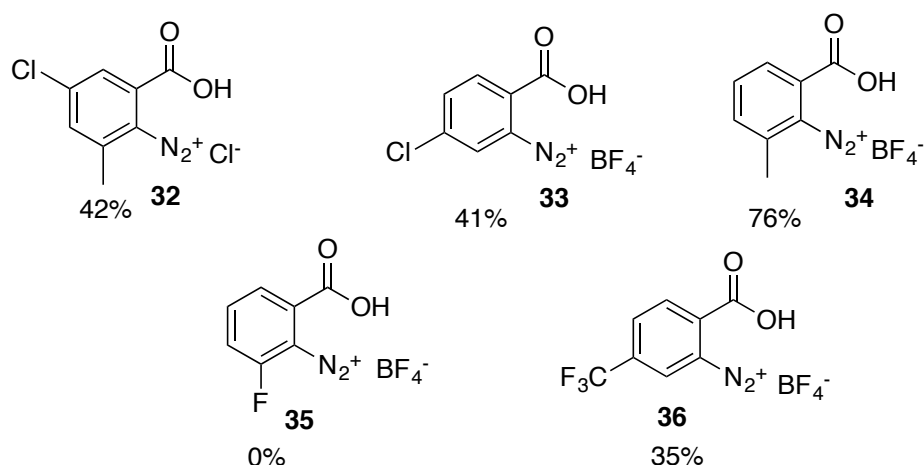


Schéma 103

Deux types de sels de diazonium ont été obtenus afin d'étudier leur capacité à générer l'intermédiaire benzyne. La première famille de sels de diazonium utilisée possède comme contre ion l'ion tétrafluoroborate (BF₄) et la seconde ayant le chlorure.

Dans le cas des sels de diazonium avec le chlorure, les réactions sont effectuées dans le dichlorométhane, soit au reflux soit à température ambiante.

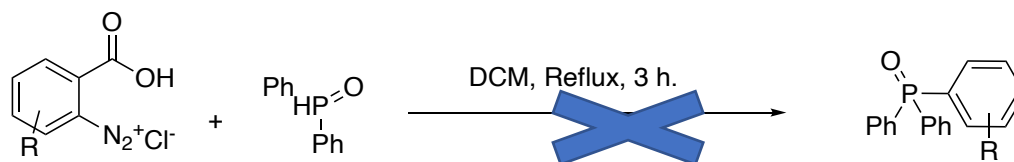


Schéma 104

Dans ce cadre des premiers essais avec les chlorures de diazonium, la formation des composés désirés dans les conditions mises au point précédemment. Même à température ambiante, la dégradation des sels de diazonium pour former les arynes correspondantes n'est pas observée. Les réactions ont donc été réalisées au reflux du solvant pour la suite des réactions. Dans la majorité des cas, une partie du sel de diazonium engagé dans la réaction est récupérée, ce qui montre des difficultés à former le benzyne. Les réactions sont donc réalisées dans un laps de temps plus long jusqu'à la consommation totale du produit de départ. Le temps réactionnel est passé de 7 heures à 15 heures de chauffage à reflux. Malheureusement et malgré l'augmentation du temps de chauffage, aucun couplage entre un aryne et l'oxyde de phosphine de départ n'est observé.

3.1.3.2.1.2 Tétrahydroborate de diazonium

Dans le cas du sel de diazonium avec le tétrahydroborate comme contre ions, les réactions ont été effectuées dans l'acétonitrile à reflux pendant 3 heures.

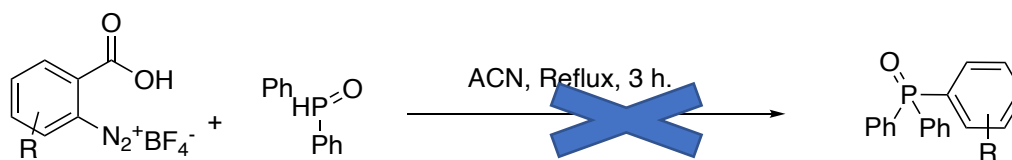


Schéma 105

La réaction est effectuée dans l'acétonitrile et dans ce cas, tous les tétrahydroborates de diazoniums sont entièrement consommés par rapport à leurs homologues chlorés où la réaction n'est pas totale. Cependant, le brut réactionnel est très complexe. Après purification, d'autres produits sont obtenus. En effet, le produit majoritaire récupéré se trouve être le produit de la réaction de Ritter **39** entre le solvant et l'aryne. Une explication du phénomène observé serait que lors de la formation du benzyne **15**, l'acétonitrile, malgré qu'il possède une faible nucléophilie, s'additionne sur la triple liaison. L'espèce **37** ainsi formée réagit avec l'eau pour former le produit d'hydrolyse **39** après réarrangement avec un rendement de 16%. Le mécanisme est décrit dans le Schéma 106.

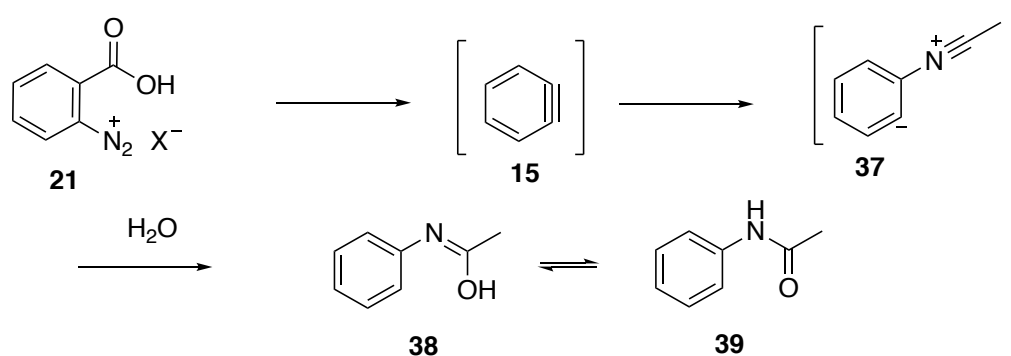


Schéma 106

Un autre produit se forme dans le milieu réactionnel et a pu être déterminé. Il s'agit en effet du produit de la réaction de Balz-Schiemann,⁹ réaction entre l'intermédiaire **40** après un dégagement d'azote et le tétrahydroborate. En effet, un transfert d'un atome de fluor a été effectué du

⁹ K. K. Laali, V. J. Gettwert, *J. Fluor. Chem.* **2001**, *107*, 31–34

tétrafluoroborate vers le carbocation **40**. Finalement, l'acide 2-fluorobenzoïque substitué en **41** est obtenu, comme décrit Schéma 107.

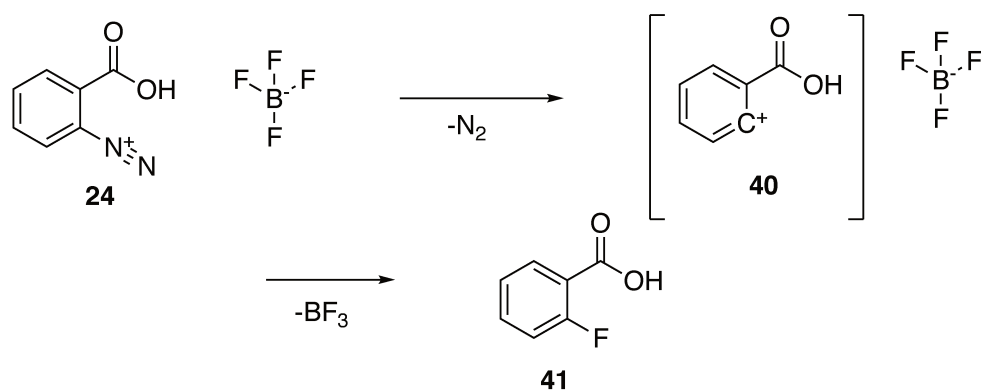


Schéma 107

Un dernier produit a été isolé et caractérisé par RMN ^1H , ^{19}F ^{31}P . Ce produit est issu de la fluoruration du composé phosphoré **22** (Figure 7). Comme dans le cas de la réaction de Balz-Schiemann, le tétrafluoroborate est la source de fluor. Dans la littérature, cette réaction est décrite avec une source de fluor non organique (NaF , XeF_2)¹⁰¹¹ et d'un oxydant ou d'une source organique comme le Selectfluor.¹¹

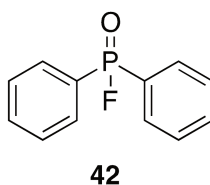


Figure 7

3.1.3.2.2 Synthèse d'oxydes de phosphine

¹⁰ S. A. Lermontov, A. V. Popov, S. I. Zavorin, I. I. Sukhojenko, N. V. Kuryleva, I. V. Martynov, N. S. Zefirov, P. Stang, *J. Fluor. Chem.* **1994**, *66*, 233–235.

¹¹ N. Liu, L.-L. Mao, B. Yang, S.-D. Yang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10879–10882.

Dans une dernière partie, on a modifié la phosphine de départ pour pouvoir diversifier les composés synthétisés par couplage avec les arynes. Pour cela, la synthèse de phosphines a été réalisée à partir de chlorophosphane en présence d'eau dans le dichlorométhane (Schéma 108).¹²

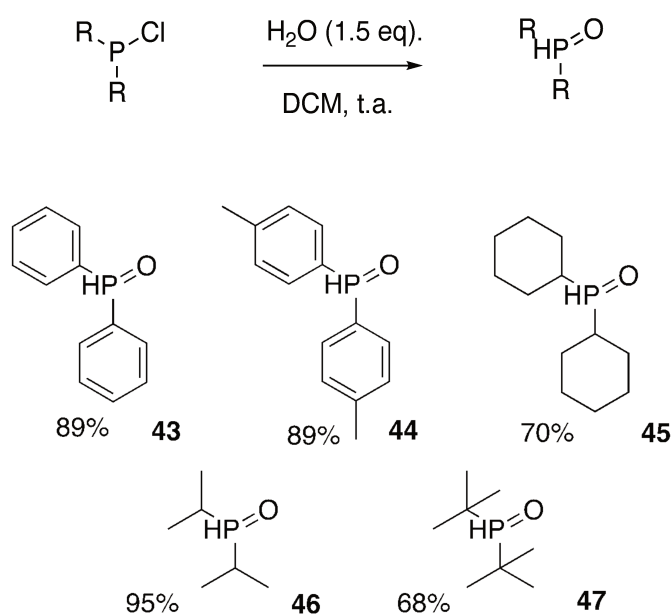


Schéma 108

Des oxydes de diaryle **44**, **45** ou dialkylphosphine **46**, **47** ont donc pu être synthétisés avec d'excellents rendements allant de 68% à 95%. Ces derniers ont donc été mis en réaction avec différentes sources d'arynes.

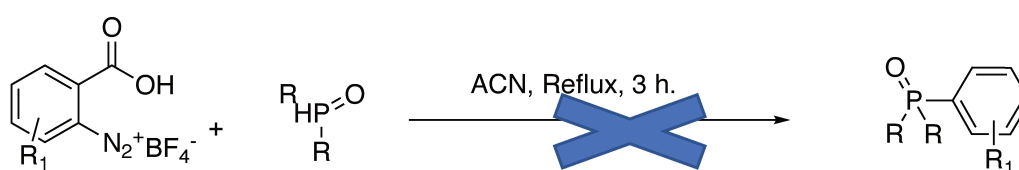


Schéma 109

En évaluant les différents oxydes de phosphines synthétisés, les mêmes sous-produits ont été obtenus lors de la réaction de couplage. La formation du produit désiré n'est pas observée, mais plutôt la fluoration de l'oxyde de phosphine de départ qui a réagi avec l'ion BF_4^- .

¹² R. Lhermet, E. Moser, E. Jeanneau, H. Olivier-Bourbigou, P.-A. R. Breuil, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7433–7437.

3.1.4 Conclusion

Dans cette partie, une méthode a été étudiée pour établir des liaisons entre un Csp² et un atome de phosphore. Cette synthèse photocatalysée basée sur l'activation de l'Ir(ppy)₃ par la lumière visible dans des conditions réductrices très douces. Cette transformation a permis d'accéder à des phosphonates à partir de la 5-bromopyrimidine et de phosphites avec des rendements modérés. Une méthode de synthèse d'oxyde de triaryle phosphine a également été mise au point mais seul un substrat qui donne des résultats convenables. Malgré tout, il serait intéressant de tester une plus large gamme de sels de diazonium, et de diaryles phosphines pour généraliser les conditions réactionnelles.

3.2 Formation de liaison C-Si

3.2.1 Réaction de silylation par activation photochimique d'halogénures de silanes

Les composés organiques contenant des liaisons carbone-silicium (C-Si) sont d'une grande importance dans les domaines de la chimie du médicament, de la synthèse de molécules complexes. Beaucoup de méthodes sont utilisées pour construire des composés contenant des liaisons C-Si comme décrit dans le chapitre 1. Cela implique des réactions stœchiométriques entre des composés organométalliques et des espèces électrophiles types halogénosilanes, ou par catalyse avec des métaux de transition pour réaliser la silylation de liaisons carbone-hydrogène (C-H) ou de double liaison (C=C).^{13 14} Les deux approches sont utiles, mais l'incompatibilité des groupes fonctionnels, les coûts élevés et la faible disponibilité des catalyseurs donnent un champ d'application plutôt restreint. Pour ces raisons, une nouvelle approche catalytique et générale de la construction de liaison C-Si a été proposée dans le cadre de cette thèse. Dans cette partie, la synthèse de dérivés allyliques et aromatiques par voie photochimique a été étudiée à partir de silane.

¹³ T. Sakakura, Y. Tokunaga, T. Sodeyama, M. Tanaka, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2375–2378.

¹⁴ M. Murata, H. Ohara, R. Oiwa, S. Watanabe, Y. Masuda, *ChemInform* **2006**, *37*.

Dans un premier temps, les essais se sont portés sur l'utilisation des halogénosilanes **48**, pour pouvoir former un radical centré sur le silicium **50** (Schéma 110) en utilisant des conditions classiques en photochimie. Dans cette étude, il s'agit d'une réaction de réduction de la fonction Si-X (X=I, Br, Cl). Aucune réaction de formation de radical silane à partir de halogénosilane n'est décrite dans la littérature et le développement d'une voie radicalaire sous irradiation compléterait le panel de synthèse déjà existant. Le principe qui a essayé d'être mis en œuvre ici est la réduction directe de la liaison Si-X par transfert électronique à l'aide de photoréducteur.

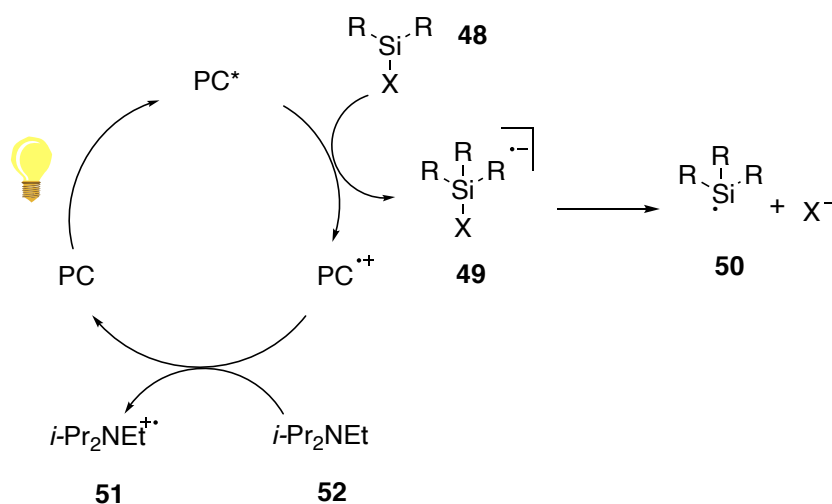
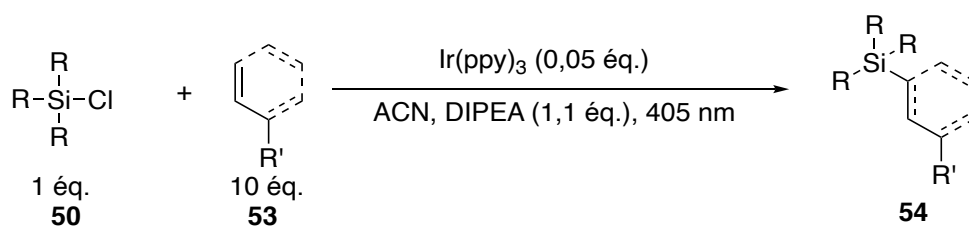


Schéma 110

Les premiers résultats montrent qu'il est difficile de générer des radicaux centrés sur le silicium à partir d'halogénosilane. Les liaisons Si-X possèdent en général un potentiel de réduction assez élevé (Me₃SiCl E = - 3,0 V, Et₃SiCl, E= - 2,87 V, *t*-BuMe₂SiCl E= - 2,82V) ce qui explique la difficulté à les réduire.¹⁵ En effet, aucune décomposition des halogénosilanes de départ n'a été observée. De plus, aucune réaction d'addition sur les accepteurs de radicaux utilisés ne se produit. De nombreux essais ont été réalisés avec des catalyseurs photoredox de potentiel différent. Malheureusement, aucune réaction n'est observée (Tableau 6).

¹⁵ S. Soualmi, M. Dieng, A. Ourari, D. Gningue-Sall, V. Jouikov, *Electrochimica Acta* **2015**, *158*, 457–469.



Entrée	Halogénosilane	Photocatalyseur	Accepteur radicaux	Rendement
1	Ph ₃ SiCl	Ir(ppy) ₃	Pyrazine	0 %
2	Ph ₃ SiCl	Ir(ppy) ₃	1-octène	0 %
3	Ph ₃ SiCl	Ir(ppy) ₃	Phénylacétylène	0 %
4	<i>t</i> -BuMeSiCl	Ir(ppy) ₃	Phénylacétylène	0 %
5	<i>t</i> -BuMeSiCl	Ir(ppy) ₃ sans DIPEA	Phénylacétylène	0 %
6	Me ₃ SiCl	Ir(ppy) ₃	Phénylacétylène	0 %
7	Me ₃ SiCl	Ir(ppy) ₃	Triméthyliodosilane	0 %

Tableau 6

Pour pallier au problème de potentiel redox des composés halogénosilanes, une première voie a été exploitée. Cette voie consiste à passer par des intermédiaires facilement synthétisables qui possèdent probablement un potentiel redox plus faible (aucune valeur dans la littérature), elle devrait être dans l'absolue une bonne manière de former un radical centré sur le silicium.

3.2.2 Synthèse de précurseur de radicaux

3.2.2.1 Synthèse de dérivés de la 2-oxazolidinone.

La synthèse de composés dérivés de la 2-oxazolidinone **56** a été effectuée. La réaction se fait en deux étapes : la première consiste à réaliser la déprotonation de la 2-oxazolidinone **55** par une base forte pour former le sel correspondant. Ce dernier est mis en présence de chlorosilane **50** pour former les composés désirés (Schéma 112).¹⁶

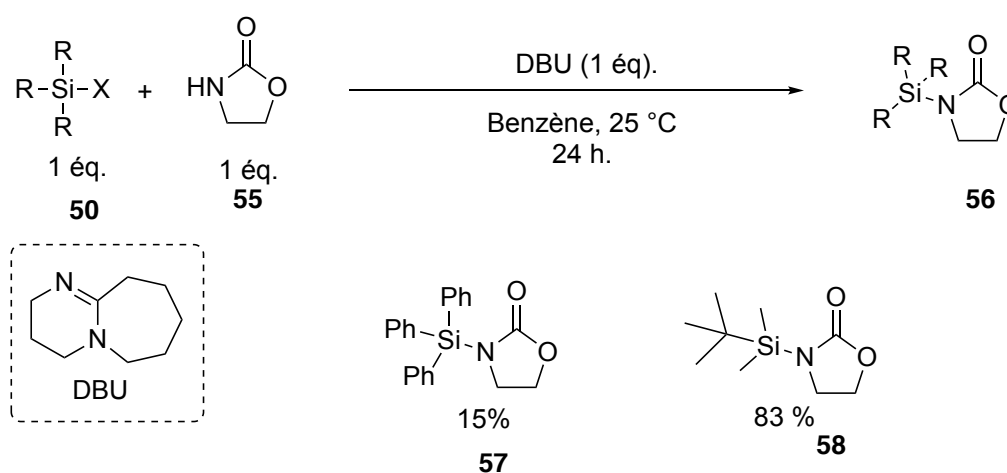
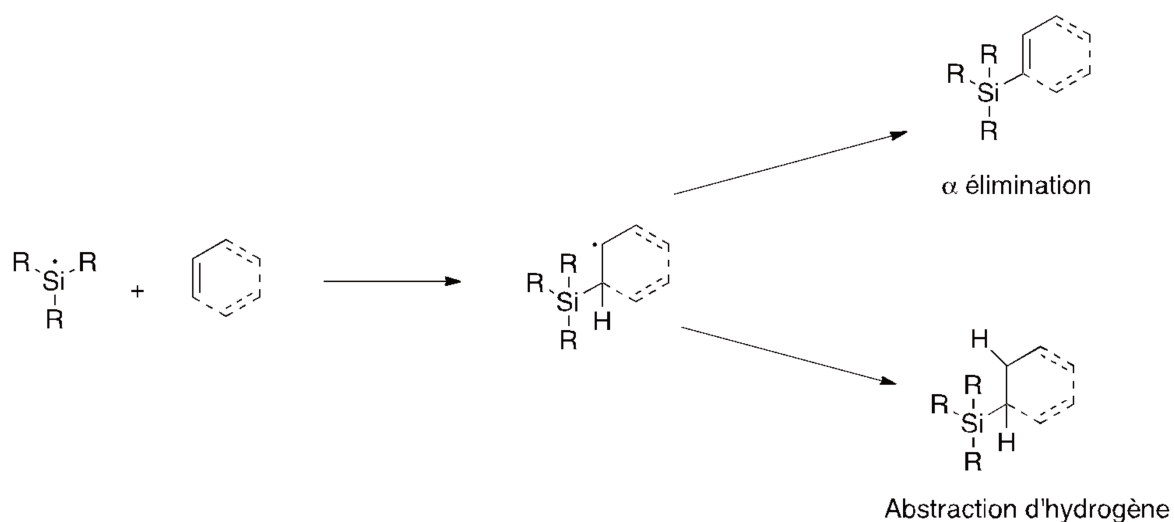


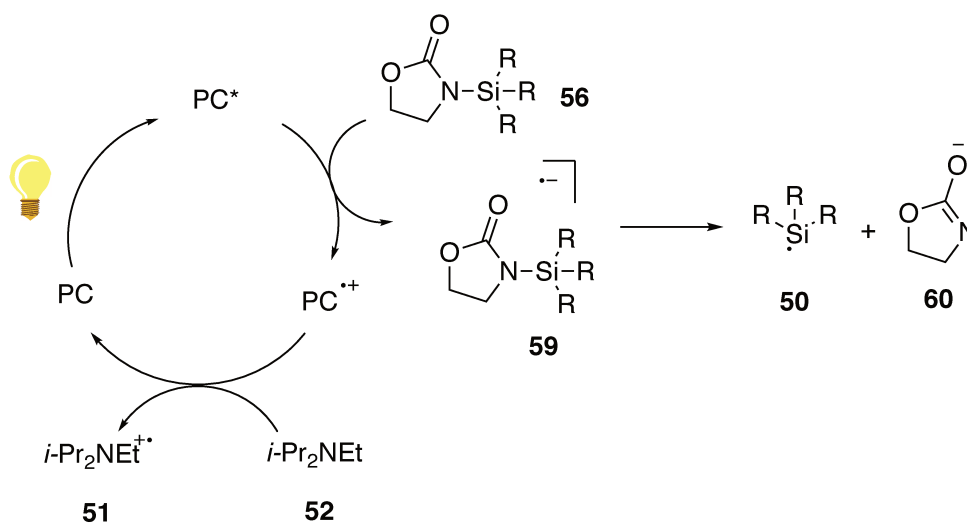
Schéma 112

Les composés silylés ainsi synthétisés **57**, **58** ont été mis à réagir avec différents accepteurs de radicaux dans les conditions classiques de photochimie. Ces accepteurs de radicaux **53** sont de différentes familles, des molécules aromatiques et des oléfines pauvres et riches en électrons. Le but est de réaliser l'addition du radical silyle **50** sur la double liaison pour former l'intermédiaire radicalaire. Cet intermédiaire peut évoluer de deux manières. La première est l'élimination de l'hydrogène en position α pour former à nouveau la double liaison. Ce processus est favorisé pour les molécules aromatiques. La deuxième possibilité est la réduction du radical formé après addition (Schéma 113).

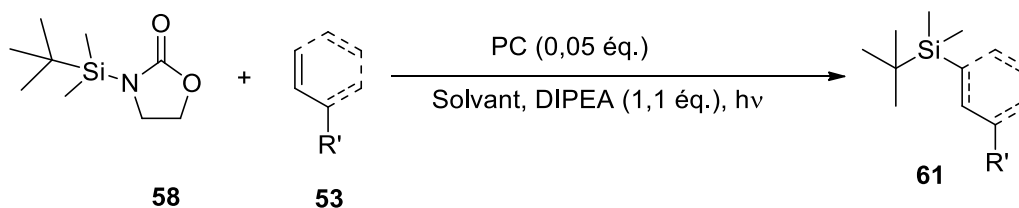
¹⁶ J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Tet. Lett.* **1985**, 26, 475–476.



Après excitation du photocatalyseur, il y a formation, après transfert électroniques par quench, d'une première espèce **59** un radical anion. Ce radical anion **59** peut se fragmenter pour libérer un radical silyle **50** (Schéma 114).



Dans la première série d'essais avec **58**, différents accepteurs de radicaux ont été utilisés et sont présentés dans le Tableau 7.



Solvant	Accepteur de radicaux	Photocatalyseur*	Rendement
Acétonitrile	Pyrazine	Rhodamine-6G	0 %
Acétonitrile	1-octène	Rhodamine-6G	0 %
Acétonitrile	Benzène	Rhodamine-6G	0 %
Dichlorométhane	1-octène	Rhodamine-6G	0 %
Dichlorométhane	1-octène	Acr ⁺ -Mes	0 %
Dichlorométhane	1,1-diphényléthylène	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	0 %
DMSO	1,1-diphényléthylène	Ru(bpy) ₃ Cl ₃	0 %
DMSO	1,1-diphényléthylène	Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	0 %
DMF	1,1-diphényléthylène	Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	0 %
DMF	1,1-diphényléthylène	Ir(bbpy)(ppy) ₂ PF ₆	0 %

Tableau 7

*Rh6G/ Rh6G⁻ E° = -2,4 V, Mes-Acr-Me / Mes-Acr-Me⁻: E° = -0,57 V, Ru²⁺/Ru⁺ : E° = - 1,33 V, Ir(bbpy)(ppy)₂⁺ Ir(bbpy)(ppy)₂⁻ = -1,51 V (E° vs SCE dans ACN)

Lors des différentes réactions, seule la dégradation du réactif de départ **58** est observée notamment en utilisant des photocatalyseurs ayant un grand potentiel de réduction. En effet, l'activation du composé est bien effectuée, mais aucune addition du radical sur la double liaison n'est observée. Le substrat de départ est également présent dans le milieu réactionnel.

Dans un deuxième temps, le styrène a été utilisé car il s'agit d'un meilleur accepteur, plus réactif. Ce dernier polymérise en présence de lumière. Le polymère apparaît sous forme d'un agrégat blanc dans le milieu réactionnel.

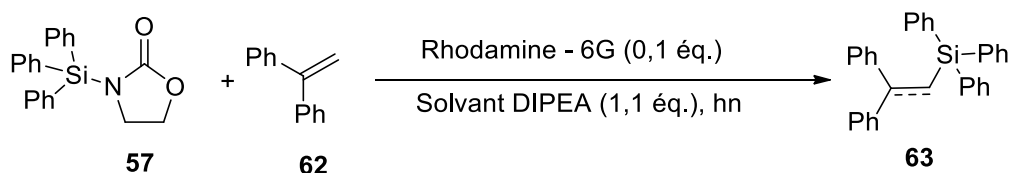


Schéma 116

Solvant	Accepteur de radicaux	Photocatalyseur	Rendemen t
DMSO	1,1-diphényléthylène	Rhodamine-6G	0 %
DMF	1,1-diphényléthylène	Rhodamine-6G	0 %

Tableau 8

Le composé **57** a été testé en présence de Rhodamine-6G sous irradiation à 450 nm en présence de DIPEA (1,1 éq.). Comme dans le cas précédent, aucun produit de l'addition de radical silyle, ni sur l'aromatique, ni sur la double liaison n'est observé. Le composé **57** de départ reste intact dans le brut réactionnel.

3.2.2.2 Synthèse de dérivés de la 1-méthyl-1,3-dihydro-2H-imidazole-2-thione.

Le composé **65** a été testé puisque l'atome de soufre est moins électroattracteur que l'oxygène, ce qui favoriserait peut-être la réaction. Ce composé a été synthétisé à partir de dérivés de chlorosilanes (triphenyle et *tert*-butyldiphényle) et du composé **64** (Schéma 117). La synthèse du composé **68** a été réalisée avec 35% de rendement à partir du triméthylchlorosilane. Les composés **66** et **67** n'ont pas pu être synthétisés.

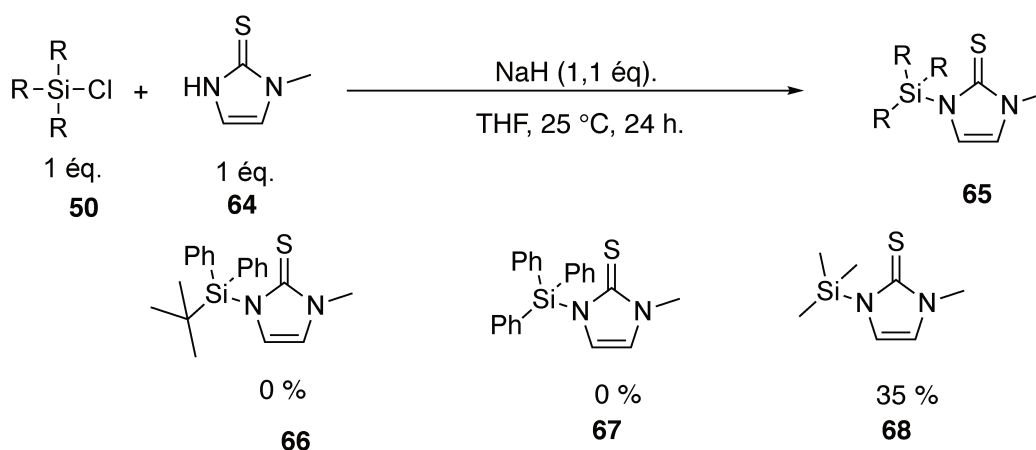


Schéma 117

Les réactions suivantes ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires de réaction photocatalysée. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9.

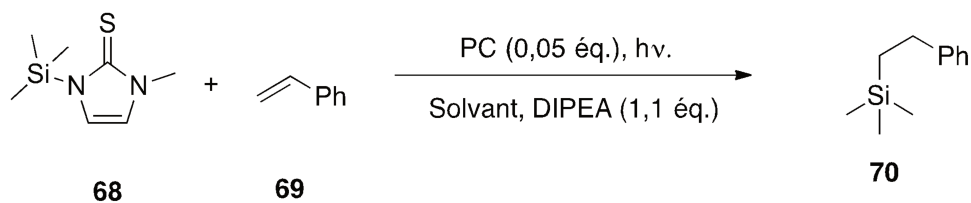


Schéma 118

Entrée	Photocatalyseur	Solvant	Rendement
1	Rhodamine 6G	DMSO	0
2	Rhodamine 6G	DMF	0
3	Ir(ppy) ₃	DMSO	0
4	Ir(ppy) ₃	DMF	0
5	Ru(bpy) ₃ Cl ₃	DMSO	0
6	Ru(bpy) ₃ Cl ₃	DMF	0
7	Ir(tbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	DMF	0
8	Ir(tbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	DMSO	0
9	Ir(bbpy)(ppy) ₂ PF ₆	DMF	0
10	Ir(bbpy)(ppy) ₂ PF ₆	DMSO	0

Tableau 9

Différents paramètres ont été testés notamment le photocatalyseur et le solvant. Dans tous les cas, seul le produit de départ est observé dans le milieu réactionnel même au bout de 24 heures. Une explication serait que le potentiel de réduction du composé **68** utilisé reste trop élevé pour que celui-ci puisse se fragmenter en radical silyle. Il est également possible que le substrat **68** ne puisse pas inhiber la forme excitée du photocatalyseur pour retourner dans son état fondamental sous forme cationique. Les intermédiaires peuvent également être la cause de la faible activité du système en perturbant le cycle catalytique et empêchant le cycle réducteur de se mettre en place.

3.2.2.3 La synthèse d'un dérivé de phtalimide

Par la suite, la synthèse d'un dérivé de phtalimide **73** a été réalisée. Cette synthèse s'est effectuée à partir de phtalimide en présence de KOH et de chlorosilane dans le tétrahydrofurane. Les composés **74** et **75** ont été obtenus avec 75% et 80% de rendement (Schéma 119) ¹⁷.

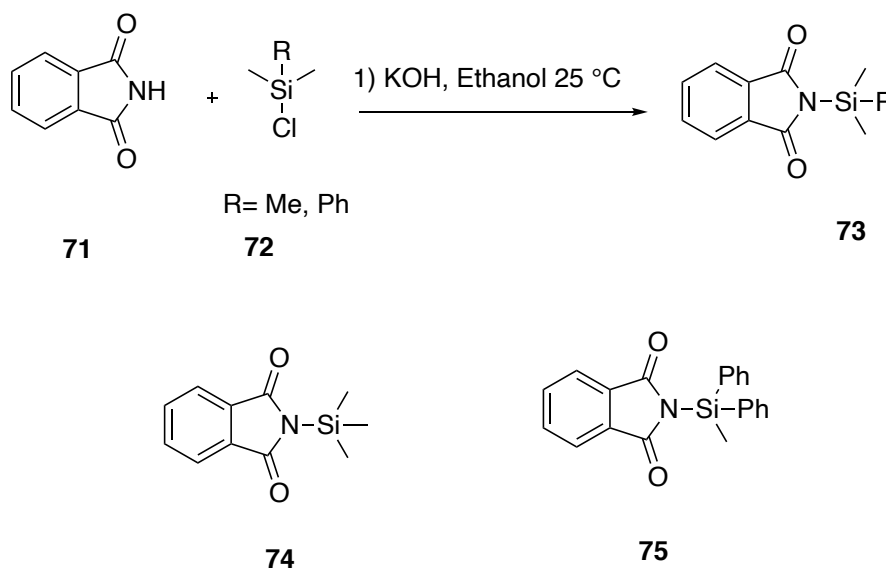
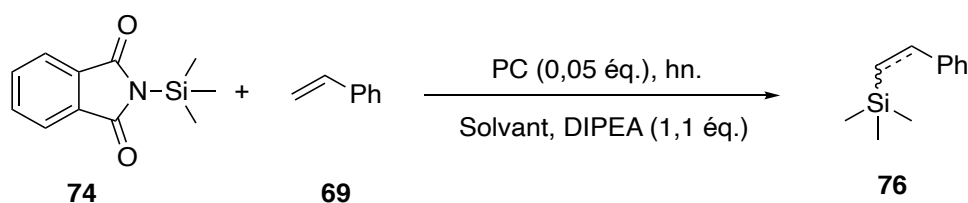


Schéma 119

Les composés **74** et **75** ainsi synthétisés sont engagés dans des réactions photochimiques pour réaliser la formation de radicaux centrés sur le silicium. L'intermédiaire formé peut être piégé par une double ou triple liaison de composés aliphatiques ou aromatiques. Le résumé des réactions est présenté dans le Tableau 10.



Entrée	PC	Accepteur radicaux	Solvant	Rendement
1	Ir(bbpy)(ppy) ₂	Styrène	DMSO	0 %
2	Ir(bbpy)(ppy) ₂	Styrène	DMF	0 %
3	Rhodamine 6G	Styrène	DMSO	0 %
4	Rhodamine 6G	Styrène	DMF	0 %
5	Ir(ppy) ₃	1,1-diphényléthylène	DMF	0 %
6	Ir(ppy) ₃	1,1-diphenylethylene	DMSO	0 %
7	Ir(ppy) ₃	Allyl éther	DMF	0 %
8	Ir(ppy) ₃	Allyl éther	DMSO	0 %
9	Ir(ppy) ₃	1,1-diphényléthylène	DMSO	0 %
10	Ir(ppy) ₃	Allyl éther	THF	0 %
11	Ir(ppy) ₃	Allyl éther	ACN	0 %
12	Ir(ppy) ₃	1,1-diphényléthylène	ACN	0 %
13	Ir(ppy) ₃	1,1-diphényléthylène	DCM	0 %
14	Ir(tbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	Allyl éther	ACN	0 %

Tableau 10

Malgré la variation de plusieurs paramètres, tels que le photocatalyseur, les accepteurs de radicaux et le solvant, aucun produit n'est observé. Seule la dégradation du produit de départ est observée sans aucune addition. Il est possible que l'utilisation de **74** induit la formation d'un produit instable après libération du radical dans le milieu. En effet, les produits avec une fonction triméthyle silyle ne possèdent pas une grande stabilité puisqu'il s'agit généralement d'un groupe labile.

Un autre composé silylé **75** a été évalué et montre que malgré l'utilisation d'un groupe silylé plus encombré, aucune addition n'est observée (Schéma 121).

¹⁷ A. Arévalo, S. Ovando-Segovia, M. Flores-Alamo, J. J. García, *Organometallics* **2013**, *32*, 2939–2943.

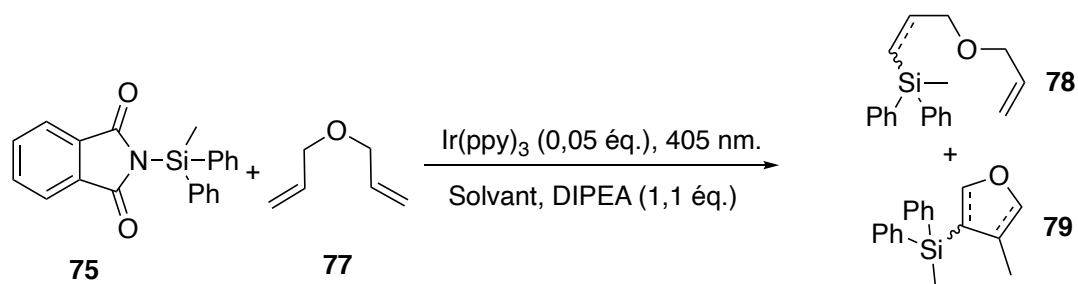


Schéma 121

La dégradation du composé **75** laisse penser que le transfert d'énergie venant du photocatalyseur est faite mais qu'après absorption, celle-ci se fragmente pour libérer le radical silyle d'une part et le phtalimide de l'autre. Par ailleurs, en plus de la non-addition de radicaux sur les doubles liaisons C=C. La présence de phtalimide dans le milieu réactionnel n'est pas observée, laissant penser que la liaison N-Si ne se rompt pas et qu'il se passe d'autres réactions encore difficiles à déterminer.

3.2.2.4 Utilisation de N-oxyde

Dans cette initiative, l'utilisation de N-Oxyde a été étudiée afin de générer *in situ* un intermédiaire de réaction **81** (Schéma 122).¹⁸

¹⁸ Y. Keisuke, F. Yuta, I. Yukihiro, I. Hiroki, K. Yohei, T. Ken-Ichi, *Tet Lett.* **2016**, 57, 627 - 631

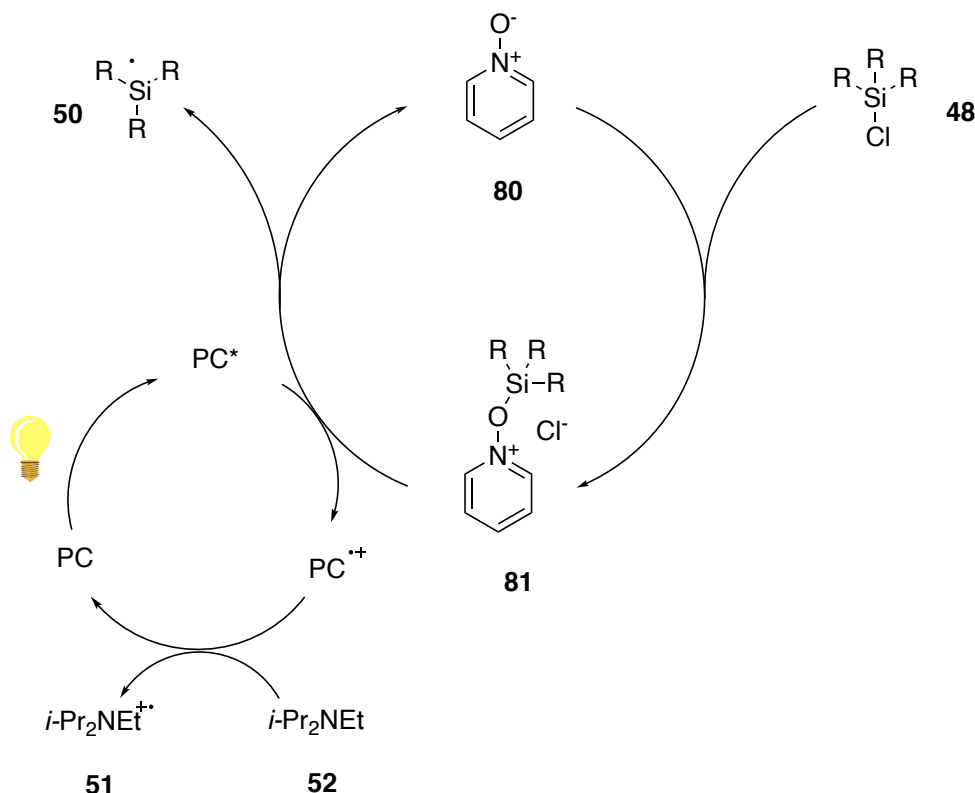


Schéma 122

Cette méthodologie permet d'effectuer la réduction photocatalysée des liaisons N-O. Le principe étant de former *in situ* dans le milieu réactionnel, un intermédiaire réactionnel **81** à partir de *N*-oxyde et de chlorosilane.

Pour vérifier la formation de l'intermédiaire réactionnel **81**, une première réaction a été réalisée avec le *N*-oxyde et le chlorosilane. Après analyse RMN 1H, tout le substrat de départ (*N*-oxyde et chlorosilane) s'est transformé en intermédiaire **81** au bout de 1 heure. Dans un deuxième temps, la réaction a été effectuée sous catalyse photoredox avec 1 mol% de rhodamine-6G en présence de DIPEA sous rayonnement bleu à 455 nm. Après analyse RMN 1H du brut réactionnel, aucun produit de réaction n'a été formé, seul l'intermédiaire réactionnel **81**, provenant de la réaction entre le *N*-oxyde **80** et le chlorosilane, est présent de façon quantitative. Le composé **81** n'est pas réduit par le catalyseur photoredox et ne peut pas régénérer le *N*-oxyde **80** de départ (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

3.2.3 Réaction de silylation par insertion d'intermédiaire benzyne

L'utilisation des benzyne reste une voie très intéressante, surtout pour les réactions d'insertion pour former de nouvelles liaisons σ .

Généralement, le processus se produit par l'addition d'une espèce nucléophile **X** sur la benzyne conduisant à la formation d'un intermédiaire carbanionique, qui est ensuite piégé par un électrophile **Y**. Dans le système envisagé, **X** et **Y** appartiennent à la même molécule **87** et sont séparés par une liaison sigma. L'intermédiaire aryne est "inséré" de façon formelle entre la liaison σ X-Y, créant deux nouvelles liaisons carbone-carbone (Schéma 123).¹⁹

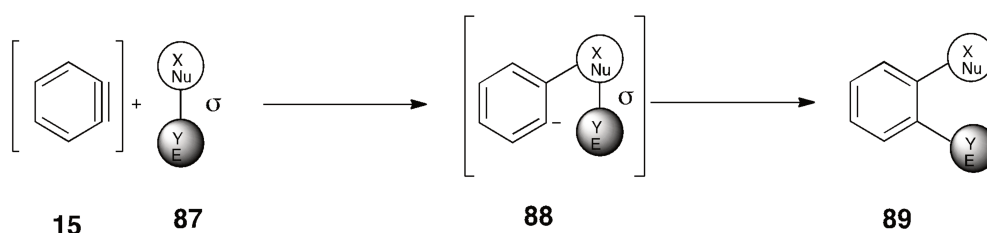


Schéma 123

Les silanes sont des réactifs utilisés dans des réactions telles que les réactions d'hydrosilylation ou de déshydrogénation. En fonction du catalyseur utilisé l'une ou l'autre réaction est possible (Schéma 124).^{20,21}

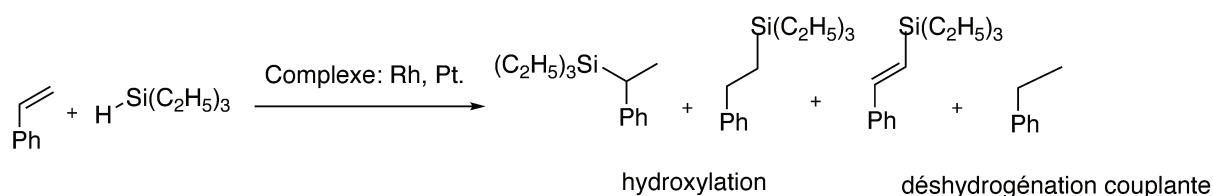


Schéma 124

Dans le cadre de cette étude, la réaction d'hydrosilylation à partir de benzyne formé *in situ* à issu du précurseur **24** en présence de trialkylsilane **90** a été étudiée. Les premiers résultats sont présentés dans le Tableau 11.

¹⁹ U. K. Tambar, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5340–5341.

²⁰ C. Adams, P. Riviere, M. Riviere-Baudet, C. Morales-Verdejo, M. Dahrouch, V. Morales, A. Castel, F. Delpech, J. M. Manríquez, I. Chávez, *J. Organom. Chem.* **2014**, *749*, 266–274.

²¹ J. W. Sprengers, M. J. Mars, M. A. Duin, K. J. Cavell, C. J. Elsevier, *J. Organom. Chem.* **2003**, *679*, 149–152.

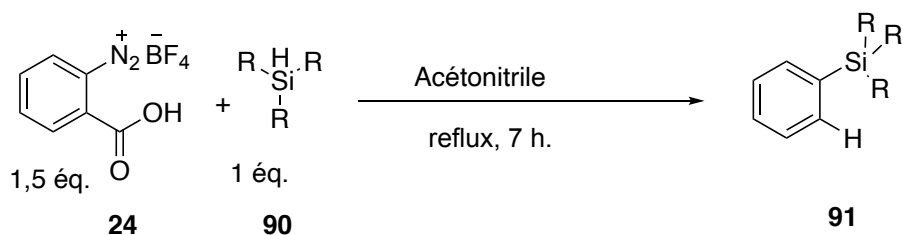


Schéma 125

Entrée	Solvant	Rendement
1	Diméthylphénylsilane	0 %
2	Triéthylsilane	0 %
3	Triisopropylsilane	0 %

Tableau 11

Les premiers résultats ne sont pas concluants. En effet, dans l'acétonitrile en présence de diméthylphénylsilane, triéthylsilane, triisopropylsilane, seule la dégradation du sel de diazonium **24** est observée sans le couplage entre le benzyne et les silanes. Il s'est avéré qu'une sous réaction majoritaire est observée, celle-ci se produit entre le benzyne **15** et l'acétonitrile **92**. En effet, l'acétonitrile est couramment utilisé comme solvant mais il est également nucléophile. Sa nucléophilie permet à celui-ci de s'ajouter sur le benzyne **15** pour former un premier intermédiaire **37**, l'ion nitrilium. L'espèce alors formée subit une réduction au niveau de la triple liaison C-N par le diméthylphénylsilane qui possède de bonne propriété de réduction. Le composé **93** est obtenu avec 34 % de rendement comme décrit Schéma 126.

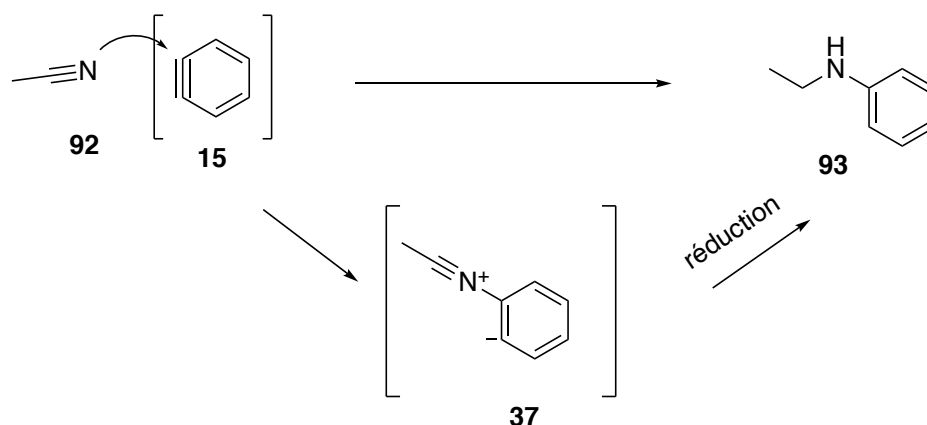


Schéma 126

Par la suite, d'autres solvants ont été utilisés afin de ne plus observer cette réaction secondaire.

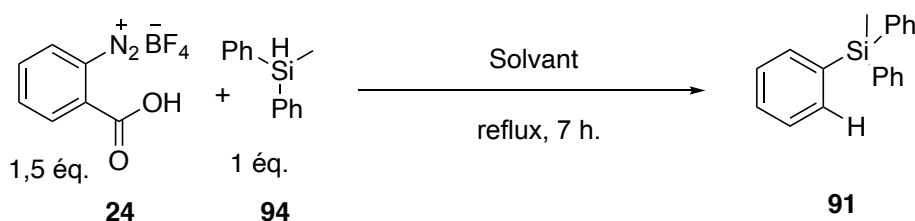
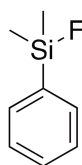


Schéma 127

Entrée	Solvant	Rendement
1	1,4-dioxane	0 %
2	DCM	0 %
3	DCE	0 %
4	Benzène	0 %
5	Acétone	0 %
6	Éthanol	0 %
7	DMF/DMSO	0 %

Tableau 12

Malheureusement, tous les essais n'ont pas donné les résultats escomptés puisqu'aucun produit n'est obtenu. La dégradation du précurseur de benzyne **24** et la fluoration d'un composé silylé sont les deux phénomènes observés. Un ion fluorure de BF_4^- est transmis vers le diméthylphénylsilane pour former le produit **95** avec 11% de rendement dans le cas de 1,4 dioxane Figure 8.



95

Figure 8

Un autre sel de diazonium avec comme contre ions Cl^- a été utilisé pour éviter la réaction secondaire observée. Dans ce cas, le produit **91** désiré n'est observé, le sel de diazonium se dégrade en totalité.

3.2.4 Conclusion

Cette étude a été effectuée afin de former des radicaux silylés pour fonctionnaliser des composés aromatiques ou des doubles liaisons. Malgré de nombreuses tentatives, il a été montré que cette méthodologie était compliquée à mettre en place et s'est avérée au final non concluante. En effet, dans le cadre de l'insertion avec l'intermédiaire benzyne, les composés silylés, du fait de leurs sensibilités aux ions tétrafluoroborates, ont entraîné la formation de liaison Si-F. Malgré cette réaction secondaire, cette dernière partie a permis de mettre à jour une réactivité particulière pour former des amines aromatiques.

3.3 Synthèse d'amine aromatique secondaire

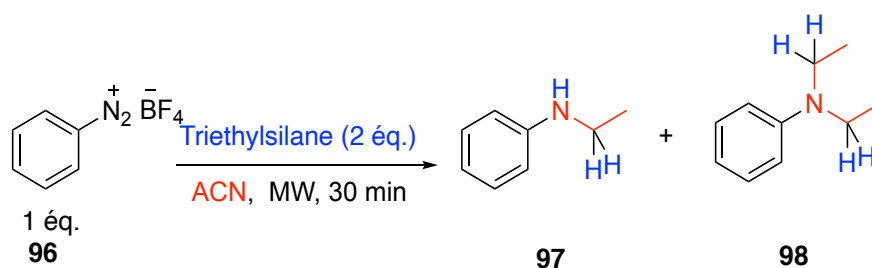
Grâce aux essais réalisés sur la silylation des benzynes une réaction parasite intéressante a pu être mise en avant, celle de la formation d'une amine secondaire. Cette réaction a donc été étudiée dans la prochaine partie.

3.3.1 Réaction sous micro-onde

3.3.1.1 Réaction « one pot »

Dans cette partie, la synthèse de composé aromatique de type amine secondaire a été développée. Ces composés sont synthétisés à partir de sels de diazonium et de nitrile.

Afin de donner de l'énergie au système, il a été décidé d'effectuer les premiers essais à partir du sel de diazonium **96** dans l'acétonitrile sous rayonnement micro-onde ; comme présenté dans les travaux sur Ritter en 2008 ²², et deux équivalents de triéthylsilane. L'utilisation du silane provient des résultats obtenus lors des essais de silylation des benzyne. Deux produits sont alors obtenus : le produit **97** avec un motif issu de l'acétonitrile et le produit **98** une amine tertiaire (Schéma 128). Pour le moment aucune explication n'est trouvée pour expliquer la formation du produit **98**. Les résultats sont présentés ci-après dans le Tableau 18.



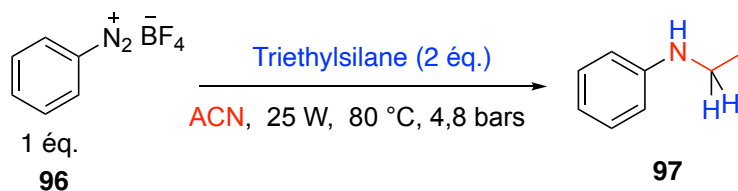
Entrée	Puissance (W)	Température (°C)	Pressions (bar)	Rendement	Rapport 97/98
1	150	100	18	27%	100 : 50
2	100	150	18	25%	100 : 50
3	75	100	18	24%	100 : 50
4	25	80	4.8	18%	100 : 12

Tableau 13

Dans cette partie, les paramètres physiques liés à la réaction ont été étudiés afin d'optimiser les conditions réactionnelles. Il a été mis en évidence que, dans les conditions micro-onde, le ratio obtenu est en faveur du produit **97** dans les dernières conditions de réaction, c'est-à-dire 25 W 80°C 4.8 bar de pression (entrée 4). Ce ratio s'équilibre lorsque la puissance du micro-onde est augmentée. Il est probable que la cinétique de la réaction est impactée mais, les effets micro-ondes

²² R. Saez, M. D. Otero, B. Batanero, F. Barba, *J. Chem. Res.* **2008**, *2008*, 492–494.

n'ont pas de réel impact sur la réaction au niveau du rendement qui augmente que de 9% à la puissance la plus élevée (150 W entrée 1).



Entrée	Équivalent	Additif	Rendement %
5	1	K ₂ CO ₃	12
6	1	K ₂ CO ₃	0 (t.a.)
7	0,01	InCl ₃	0
8	1	NaBH ₄	18

Tableau 14

Une base (K₂CO₃ entrée 5/6) a été ajoutée dans le milieu réactionnel pour éviter toute formation d'espèce acide dans le milieu comme l'acide tétrafluoroborique ou l'acide fluorhydrique (Tableau 19). Seul 12% de rendement est obtenu avec une dégradation rapide du sel de diazonium **96** dans le milieu réactionnel avec un dégagement gazeux.

La même réaction a ensuite été effectuée à température ambiante pour savoir si le produit qui se formait était dû à la dégradation du produit de départ en début de réaction ou à l'effet de chauffage et du micro-onde. Ce fut la deuxième hypothèse et celle qui s'est avérée être la plus correcte car aucun produit n'est observé à température ambiante.

Une deuxième approche (entrée 7) a alors été envisagée, celle d'ajouter dans le milieu réactionnel du chlorure d'indium en présence de méthanol. L'ajout de ce dernier avait pour but de former un intermédiaire de réduction Schéma 130.²³ Même avec l'utilisation de chlorure d'indium la réaction ne fonctionne pas et le composé **96** se dégradait.

²³ O.-Y. Lee, K.-L. Law, C.-Y. Ho, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8829–8837.

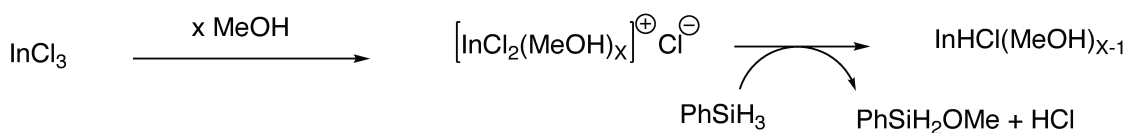


Schéma 130

L'ajout d'un co-réducteur minéral comme le NaBH₄ est effectué afin d'augmenter la quantité d'ion nitrilium **101** réduit. Cet essai ne s'est pas avéré concluant. En effet, après ajout de NaBH₄ (entrée 8), un phénomène exothermique très important a été observée expliquant la baisse de rendement dans ces conditions réactionnelles.

3.3.1.2 Réaction en deux étapes

La réaction a été réalisée en deux étapes pour mieux comprendre le mécanisme de la réaction qui passe probablement par un intermédiaire nitrilium **101** comme présenté Schéma 131.

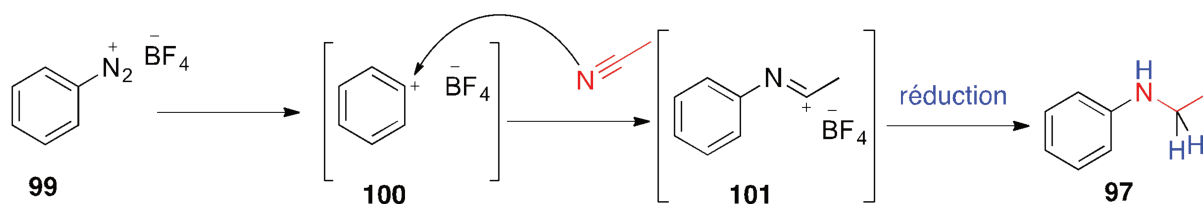


Schéma 131

Une première réaction consistant à mettre en jeu le sel diazonium en présence d'acétonitrile seul sans le silane a été réalisée. Après 10 minutes de réaction, deux équivalents de silane ont été ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 minutes sous 25 W à 80 °C et 4,8 bars. Une autre réaction a été effectuée, cette fois-ci avec du nitrile et du sel de diazonium qui ont été mis sous agitation pendant 10 minutes. Le triéthylsilane est additionné et la réaction est laissée à nouveau sous micro-onde dans les mêmes conditions que précédemment pendant 20 minutes. Le rendement obtenu est nettement inférieur à celui obtenu lorsque la réaction est réalisée en one pot, 2% contre 18% pour **97** (Schéma 132).

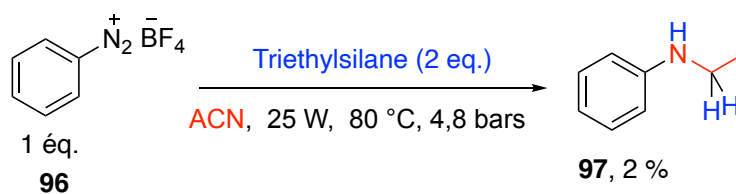


Schéma 132

Ces mêmes réactions ont été réalisées à une température, une puissance et une pression plus élevés (150 °C, 150 W, 18 bars). Dans ce cas précis, le rendement est comparable à celui obtenu lors de la réaction en one pot. Un rendement de 24% est obtenu pour **97** contre 27-25% dans des conditions similaires (Schéma 133).

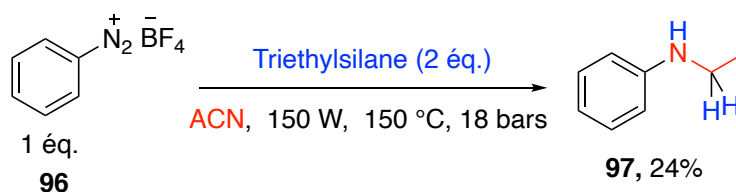


Schéma 133

3.3.1.3 Source de réduction

L'effet de la nature du réducteur a été étudié par la suite. Plusieurs réducteurs ont été employés pour cette réaction (Tableau 15).

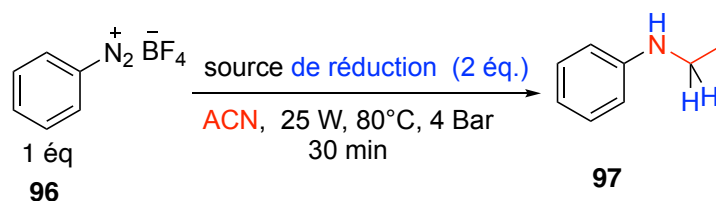


Schéma 134

Entrée	Source d'hydrogène	Rendement
9	NaBH ₄	11%
10	1,4-Cyclohexadiène	0%
11	Ester de Hantzsch	0%
12	Triphénylgermanium	0%
13	Triéthylsilane	23%
14	Phénylsilane	35%
15	Triisopropylsilane	7%
16	Diméthylphénylsilane	18%

Tableau 15

Des sources variées de réducteurs ont été utilisées et montrent que le rendement varie avec celles-ci. Les deux réducteurs organiques tels que l'ester de Hantzsch et le 1,4-cyclohexadiène (entrée 10 et 11) ne donnent aucun rendement pour cette réaction, pourtant ce dernier réagit rapidement et violemment. En effet un échauffement et un dégagement gazeux brusque est observés dans le tube micro-onde.

La réduction du sel de diazonium doit probablement prendre le pas sur le départ de l'azote et l'attaque du nitrile sur le cation phénilium. Dans le cas du triphénylgermanium (entrée 12), aucune réactivité n'est observée, pour cause le triphénylgermanium et les composés à base de germanium ne sont pas de bons donneurs d'hydrogène. Ces composés sont plus connus pour réaliser des réactions d'hydrogermination de doubles et triples liaisons.

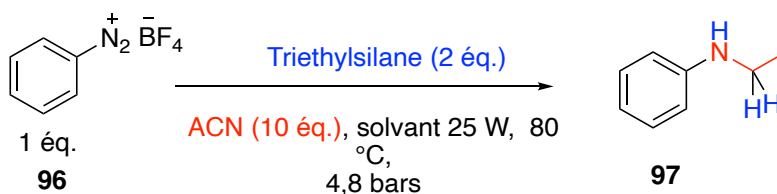
Dans le cadre du NaBH₄ (entrée 9), le produit de réaction est observé avec un rendement inférieur au composé silane. Le milieu réactionnel est très instable avec un fort dégagement gazeux lors de l'addition du nitrile. Il est donc probable que le sel de diazonium se soit rapidement décomposé.

Pour les dérivés de silanes, divers composés ont été testés tels que des silanes possédant des chaînes alkyles et des cycles aromatiques. Le phénylsilane et le triéthylsilane montrent une bonne efficacité de réduction (entrée 13 et 14). La concurrence avec la réduction directe du cation phénilium pour former probablement le benzène posera un problème sur l'efficacité de la réaction. L'hypothèse à ce stade est que la réduction d'une partie du cation phénilium a un impact néfaste sur le rendement de la réaction mais aucune trace de benzène n'est observée.

Dans la suite des travaux, il a été judicieux de tester différents solvants organiques pour diminuer cette réduction précoce de l'ion phénilium en faveur du piégeage de cet intermédiaire par le nitrile.

3.3.1.4 Variation du solvant

Dans cette partie, l'influence du solvant sur la réaction a été évaluée, que ce soit sur la proportion entre les deux composés **97** et **98** mais aussi sur le rendement en produit **97** Tableau 16.



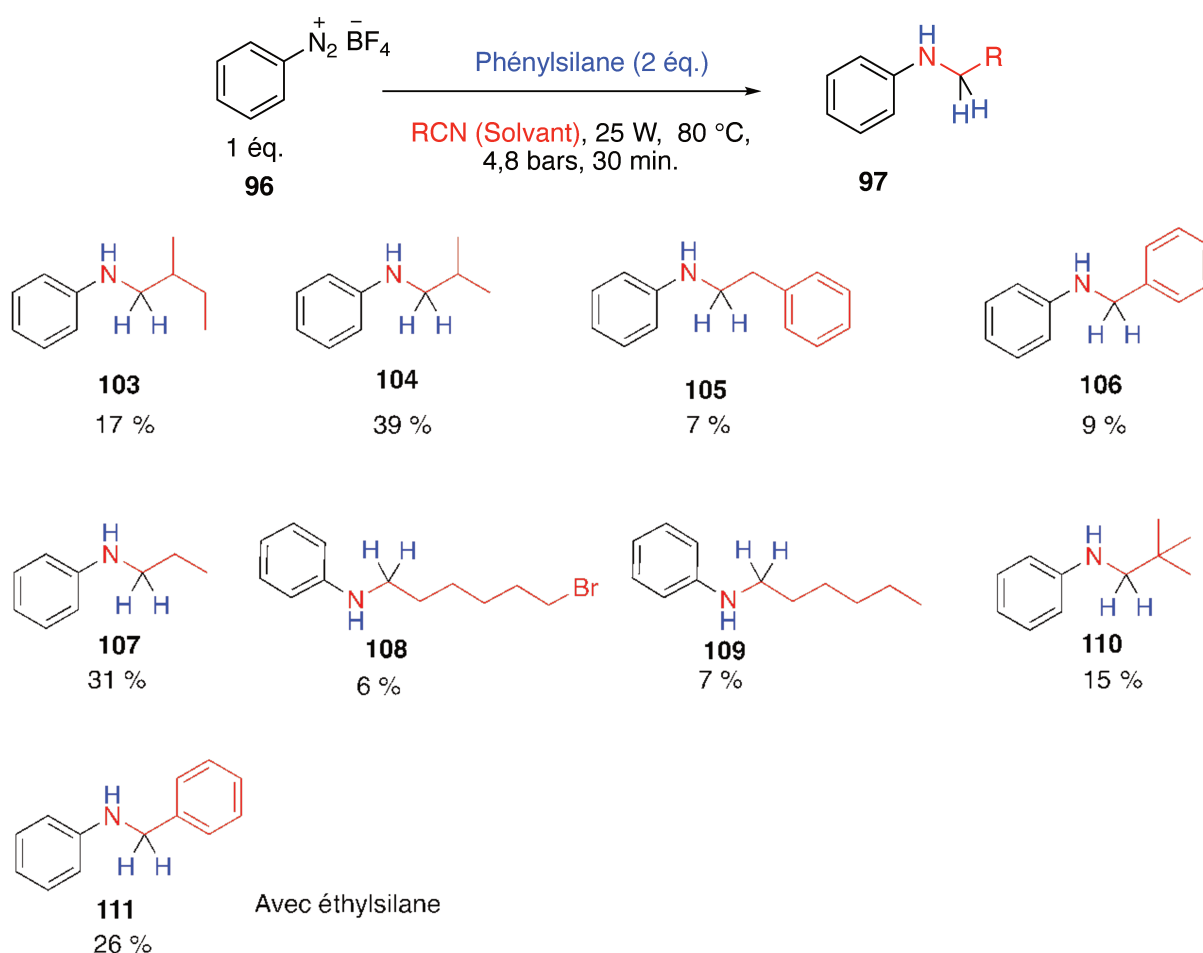
Entrée	Solvant	Rendement	Ratio 97/98
17	Acétone	0%	0
18	Toluène	21%	100 : 50
19	Xylène	0%	0
20	Chlorobenzène	5%	100 : 50
21	THF	0%	0

Tableau 16

Divers solvants ont été utilisés, des solvants polaires tels que l'acétone, le THF ou apolaires tels que le toluène, le chlorobenzène et le xylène. Il est essentiel de tester la stabilité des espèces chargées dans le milieu réactionnel. Lorsque des solvants polaires sont utilisés, aucune réaction n'est observée. Seule l'utilisation de solvants apolaires donne des résultats. En effet, la réaction dans le chlorobenzène promeut un rendement de 5% (entrée 20). L'utilisation du toluène donne un meilleur rendement avec 21% (entrée 18) mais n'a pas d'effet sur le ratio entre le produit **97** et le produit **98**. Malgré tout, le meilleur des solvants reste le nitrile qui agit comme un solvant mais aussi comme un réactif. Dans cette étude, un grand nombre de solvant sont exclus du fait de leur nucléophilie. En effet, les solvants comme les alcools et la pyridine ne peuvent pas être utilisés afin d'éviter leurs additions sur le cation phénylumme.

3.3.1.5 Variation de la source de nitrile

La source de nitrile a été modifiée pour la suite, pour étendre le champ d'application de la réaction.



Sch\u00e9ma 136

La variation de la source de nitrile permet d'acc\u00e9der \u00e0 des compos\u00e9s pr\u00e9sent\u00e9s dans le Sch\u00e9ma 136. Dans chaque cas, il n'y a pas de double addition de nitrile comme observ\u00e9e lors de l'utilisation de l'ac\u00e9tonitrile avec le produit **98**. De plus, les rendements se trouvent l\u00e9g\u00e8rement am\u00e9lior\u00e9s pour les nitriles allyliques. Cela est s\u00fbrement d\u00fb au fait qu'il n'y a pas de double addition sur le cation ph\u00e9nylum. Dans le cas des nitriles avec des cycles aromatiques, l'utilisation du tri\u00e9thylsilane permet d'avoir de meilleurs rendements que l'utilisation de ph\u00e9nylsilane. En effet, les interactions entre noyaux aromatiques peuvent perturber la r\u00e9duction de l'interm\u00e9diaire r\u00e9actionnel. Le meilleur rendement est obtenu avec l'isobutyronitrile pour donner le produit **104**.

3.3.1.6 Variation du sel de diazonium

Pour comprendre l'orientation de la réaction en fonction des substituants et des effets électroniques, des sels de diazonium avec des groupes fonctionnels différents ont été utilisés.

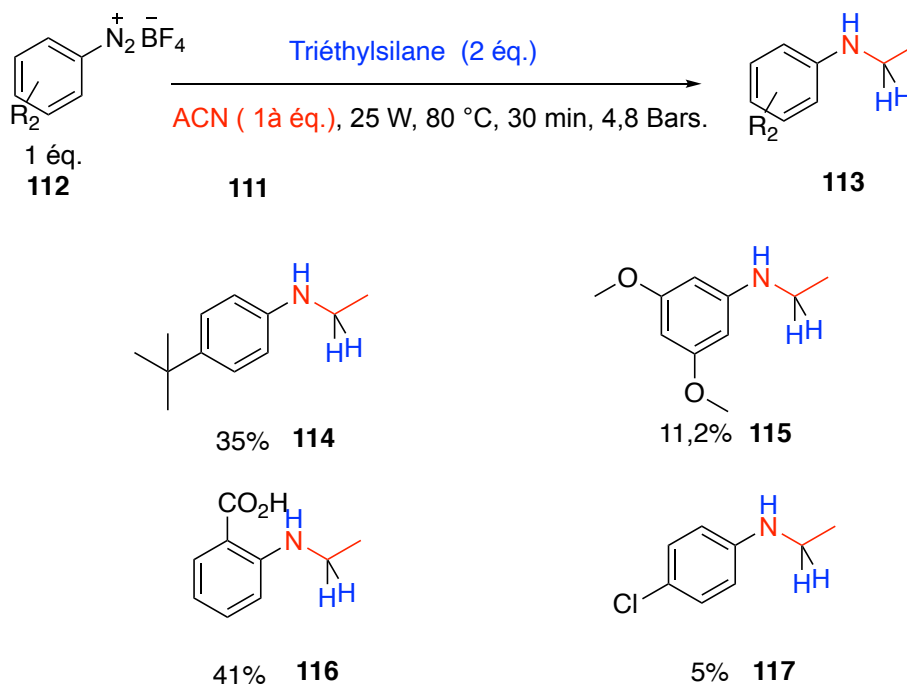


Schéma 137

Les premiers essais rapportés dans le Schéma 137 montrent que la nature des substituants a un rôle important sur le rendement de la réaction. En effet, les cycles aromatiques enrichis en électrons en position *para* tels que le produit **114** avec 35% apportent de meilleurs résultats que ceux qui sont appauvris tels que le produit **117** avec 5% de rendement. Cependant, lorsque le cycle aromatique est substitué avec des groupes électrodonneurs tels que les groupes méthoxy, le rendement chute à 11%. Le meilleur rendement de 41% est obtenu avec un groupe électroattracteur en position *ortho*. Cette étude a montré l'importance des substituants sur le cycle aromatique mais aussi l'importance de leur position sur le cycle.

3.3.2 Activation thermique.

3.3.2.1 Étude préliminaire

Pour évaluer le réel effet des micro-ondes, la réaction a été effectuée sous tube scellé. Le temps de la réaction se trouve allongé mais une amélioration significative du rendement est observée passant de 37% à 50% pour une réaction en tube scellé en chauffe conventionnel et 53% en tube scellé et chauffage micro-onde avec une puissance de 25 W. (Schéma 138 et Schéma 139)

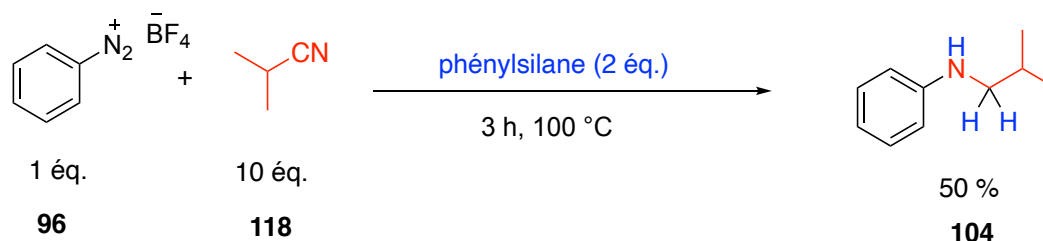


Schéma 138

L'étude précédente a montré que la réaction nécessitait un chauffage mais que l'utilisation des effets du micro-ondes était délétère pour le rendement de la réaction. Il a été décidé d'effectuer la réaction en tube scellé dans l'étude qui suit.

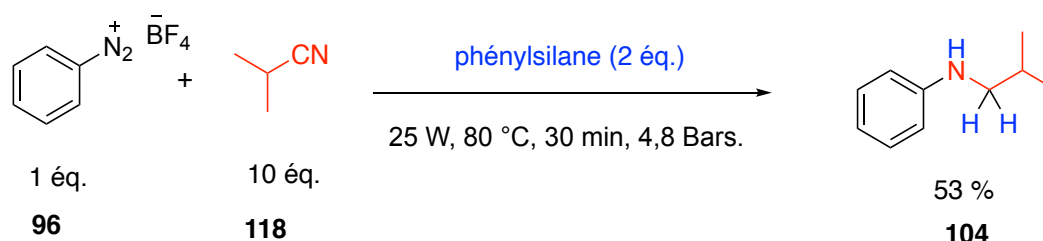


Schéma 139

3.3.2.2 Changement de la source de réduction

Étant donné que les conditions de réaction ont été modifiées, des tests d'optimisation ont été réalisés en termes de solvant et de source de réducteur. Dans le Tableau 17 ci-après sont représentés les résultats des tests utilisant différents types de réducteur.

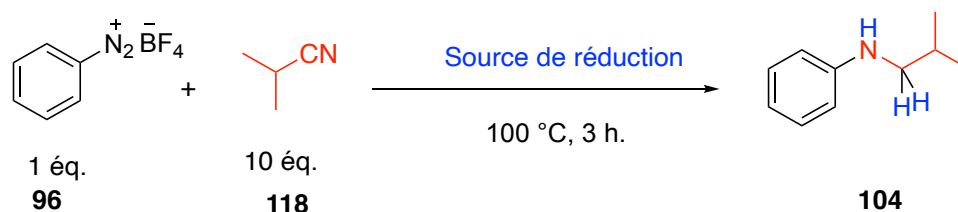


Schéma 140

Entrée	Source H	Rendement %
22	Tris(triméthylsilyl)silane	7
23	Diphénylesilane	52
24	Tributylétain	8
25	Triéthylesilane	23
26	Triisopropylesilane	35
27	Phénylesilane	50
28	Tribenzylesilane	21
29	<i>tert</i> -Butylphénylesilane	18
30	Triéthoxysilane	0
31	Triméthoxysilane	0
32	Méthyl-diphénylesilane	46

Tableau 17

Les silanes sont de bons candidats pour réduire la triple liaison C-N du système étudié, plus particulièrement le phénylesilane ainsi que le diphénylesilane avec des rendements respectifs de 50% et de 52% (entrée 23 et 26). En termes de coût, l'utilisation du phénylesilane est plus avantageux pour des rendements similaires.

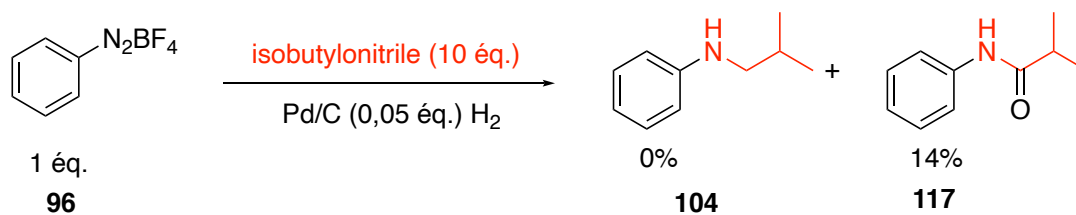


Schéma 141

Des conditions classiques d'hydrogénation ont été utilisées avec 0,05 équivalent de palladium activé sur charbon sous atmosphère d'hydrogène. Ces conditions ont été utilisées afin de réduire la triple liaison de l'isobutyronitrile après addition sur le phénilium pour former le produit **104**. Il a été constaté que seul le produit de Ritter **117** est formé. Il semblerait que le catalyseur contient une quantité d'eau non négligeable qui permet l'addition d'une molécule d'eau sur le nitrilium pour former le produit **117** avec 14% de rendement après réduction. La quantité d'eau présente dans le mélange de Pd/C est suffisante pour inhiber la formation du produit **104** voulu (Schéma 141).

Un autre réducteur qui est le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) a été utilisé (Tableau 18). Il s'agit d'un polymère qui intervient comme source d'hydrogène dans des réactions de réduction d'amination réductrice entre une amine et une cétone.²⁴

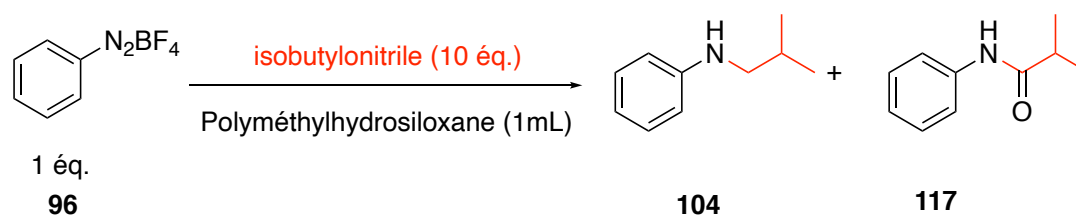


Schéma 142

Entrée	Condition	Rendement %	
		104	117
33	Avec traitement basique	22	8
34	Sans traitement basique	5	20
35	Sécher sur tamis moléculaire	1	22

Tableau 18

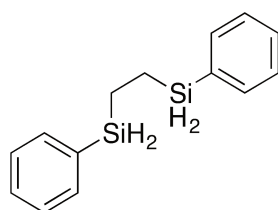
Le PMHS se trouve être un polymère avec une forte teneur en eau, de ce fait, le produit majoritaire se trouve être le composé **117** (entrée 33) issu de la réaction de Ritter. En plus de cette probabilité,

²⁴ O. S. Nayal, V. Bhatt, S. Sharma, N. Kumar, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5912–5918.

il est également envisageable que le produit s'hydrolyse lors du traitement en fin de réaction. Un test consistant à ne pas faire de traitement a été effectué pour comprendre si la présence de produit **117** venait d'une hydrolyse issue du traitement de la réaction. Dans le cas de la réaction sans traitement, un rendement plus élevé est observé par rapport à la réaction sans traitement, donc l'eau qui sert à la formation du produit **117** provient bien de notre polymère. L'hypothèse serait donc que la cinétique de réaction avec le PMHS est ralentie par sa forte viscosité, ce qui peut rendre les liaisons Si-H moins disponibles. Pour y remédier, le PMHS a été séché de différentes manières, la première a été d'utiliser le toluène comme solvant pour faire un azéotrope avec l'eau, et la deuxième méthode consiste à utiliser un tamis moléculaire activé. Dans les deux cas aucune amélioration n'a été observée puisque le produit **117** est obtenu avec 22% (entrée 35) avec le séchage au tamis moléculaire. L'utilisation du PMHS n'est pas pratique à utiliser et n'a pas permis d'augmenter le rendement de la réaction. Il est donc important de trouver le meilleur agent de réduction.

3.3.2.3 Synthèse de silane

La molécule **122** (Figure 9) pourrait jouer le rôle d'agent réducteur. En effet, elle possède deux fonctions SiH₂ sous forme de pince. L'objectif serait d'utiliser cette molécule comme réducteur à partir duquel un transfert de 2 hydrogènes se ferait sur l'intermédiaire réactionnel **101** comme présenté dans le schéma 57.



122

Figure 9

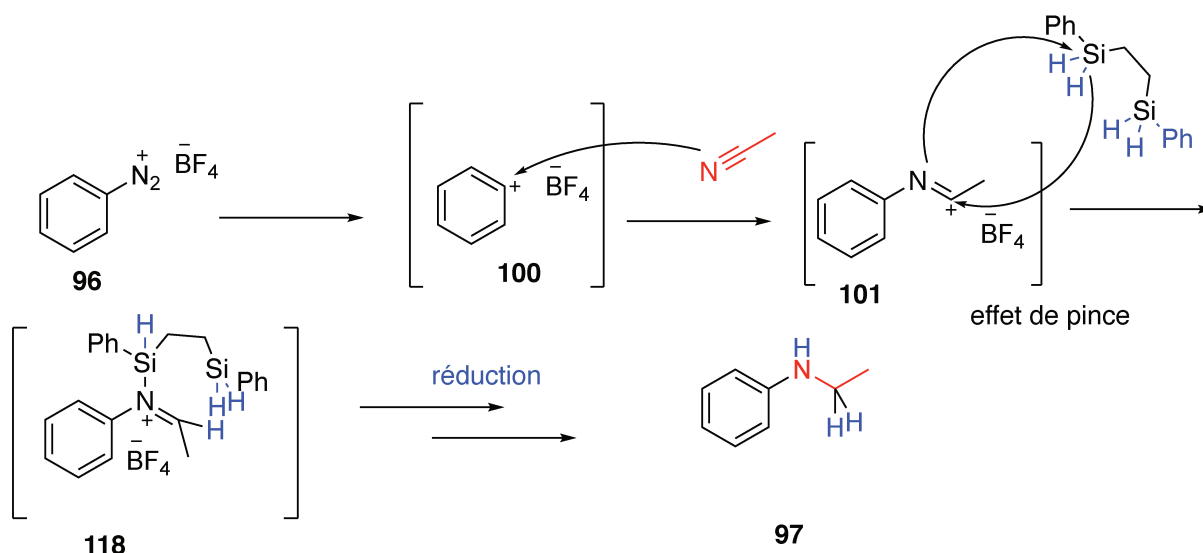


Schéma 143

La molécule **122** n'étant pas commerciale, la synthèse de ce donneur d'hydruure a été réalisée en deux étapes. La première consiste en une réaction d'hydrosilylation entre un vinyldichlorophénylsilane **120** avec du dichlorophénylsilane **119** en présence d'acide chloroplatinique hexahydraté à 130°C pendant 5 heures pour former le 1,2-bis(phényldichlorosilyl)éthane **121** avec un rendement de 56% (Schéma 144).²⁵

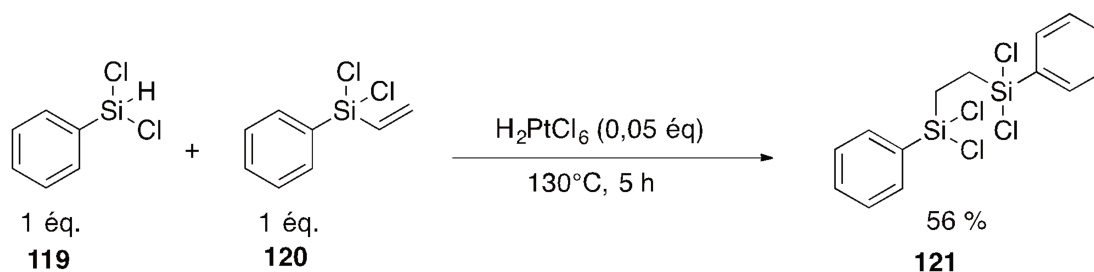


Schéma 144

La deuxième étape consiste à faire réagir le composé **121** avec LiAlH₄ pour former le silane **122** final avec 68% de rendement (Schéma 145)

²⁵ . Bourg, B. Boury, F. H. Carré, R. J. P. Corriu, *Organometallics* **1998**, *17*, 167–172.

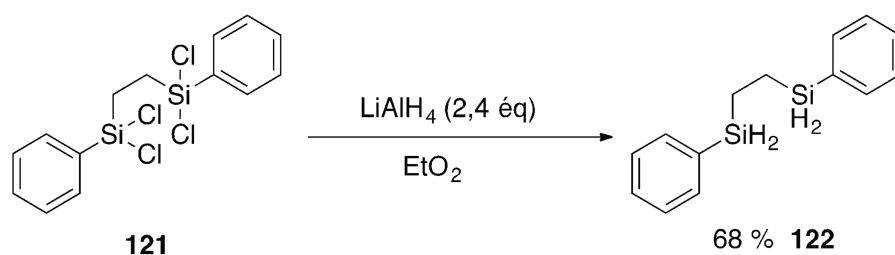


Schéma 145

Le composé **122** ainsi formé a pu être utilisé dans les réactions de réduction des sels de diazonium. Les résultats sont présentés dans le Tableau 19.

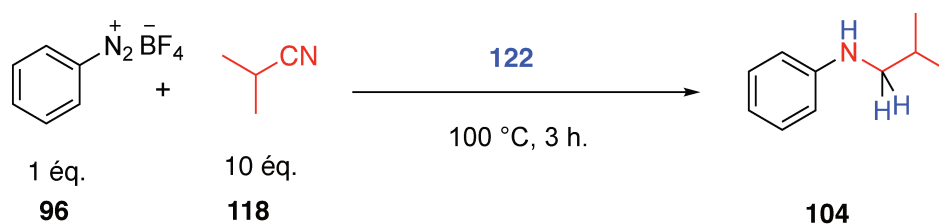


Schéma 146

Entrée	Équivalent	Rendement %
36	2	50
37	4	68

Tableau 19

La première réaction a été réalisée avec deux équivalents de silane **122** avec un rendement de 50% (entrée 35) comparable à celui obtenu avec le phénylsilane. L'augmentation du nombre d'équivalent en silane a permis une faible amélioration du rendement en atteignant 68% (entrée 36). L'utilisation du composé **122** n'a donc pas eu l'effet escompté puisque malgré la proximité des groupes silanes, la réduction de l'intermédiaire **101** ne s'effectue pas totalement. De plus, sa synthèse reste coûteuse et l'utilisation de quatre équivalents n'apporte pas une réelle amélioration.

3.3.2.4 Utilisation de d'ion fluorure

Pour augmenter la réactivité du silane et sa capacité à réduire, nous avons ajouté dans notre milieu réactionnel des ions fluorure. En effet l'affinité entre les ions fluorure et le silicium pour former une espèce hypervalente **123**, cette technique permet d'accroître le caractère nucléophile du proton et ainsi augmenter son pouvoir réducteur comme représenté Schéma 61.

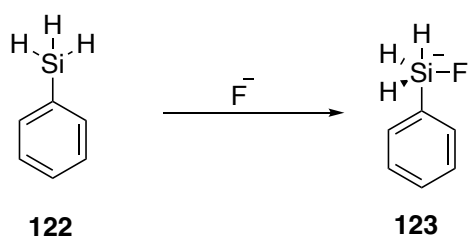


Schéma 147

Ainsi le transfert d'un hydrogène devrait se trouver favorisé, nous avons donc effectué un essai avec du TBAF comme source d'ion fluorure (Schéma 62).

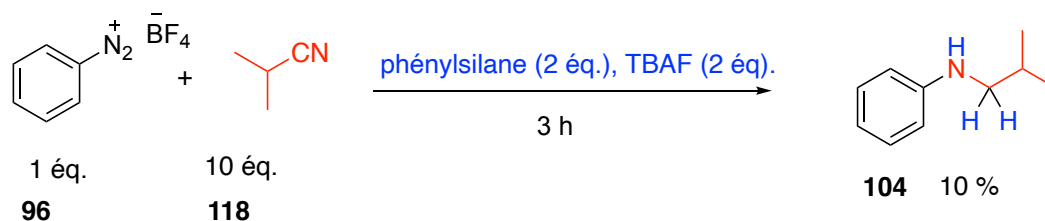


Schéma 148

La réaction a conduit à un rendement de 10% qui est nettement inférieur au rendement de 50% obtenu pour la réaction modèle sans fluorure. Les ions fluorures réagissent bien avec le phénylsilane mais ne donnent pas pour autant des meilleurs rendements.

3.3.2.5 Réaction séquentielle

Afin d'étudier la compétition entre l'addition du nitrile sur le phénilium et la réduction du cation phényle **100**, une addition séquentielle des réactifs a été réalisée (Schéma 63).

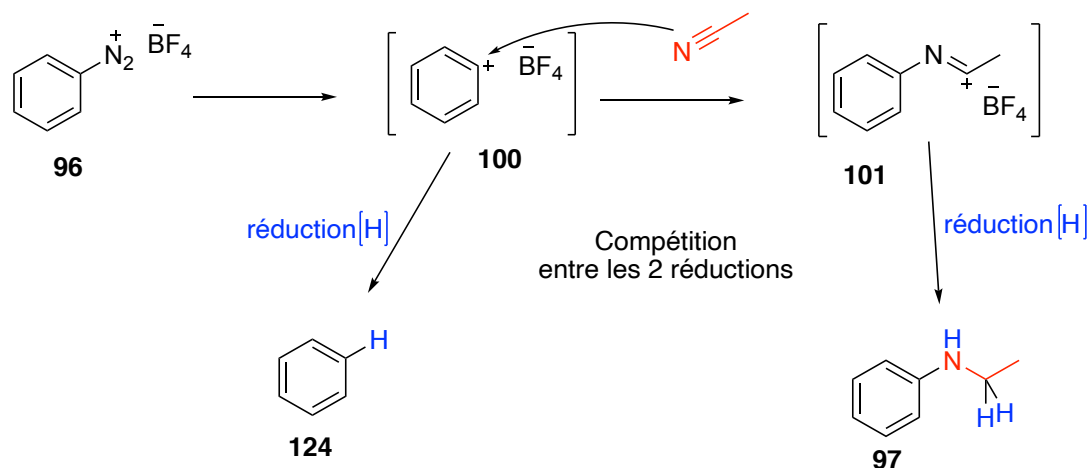


Schéma 149

La première étape consiste en la mise en réaction du sel de diazonium **96** avec le nitrile seul pour former l'ion nitrilium **101**. Cette étape a été réalisée en chauffant le milieu réactionnel à 100°C pendant 1h30. L'ajout du phénylsilane a permis de réaliser la réduction de l'intermédiaire formé. Le mélange réactionnel est maintenu à 100°C pendant 1h30 pour obtenir un rendement de 14%. Il semblerait que l'utilisation du phénylsilane réduirait directement le cation phénylium au détriment de la réduction de l'intermédiaire **101** formé entre l'ion phénylium et le composé nitrile. Il est également possible que le phénylsilane soit dégradé au cours de la réaction et qu'il ne réduise pas correctement l'intermédiaire **101**.

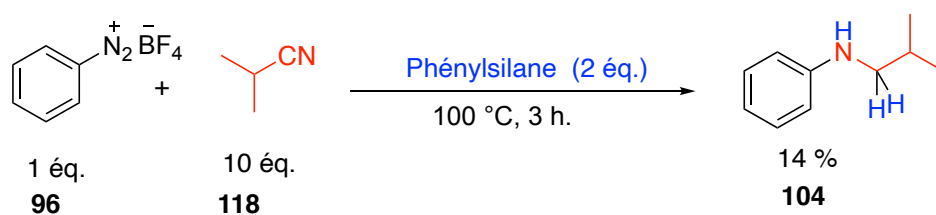


Schéma 150

Pour mieux comprendre ce phénomène, une autre réaction a été réalisée en ajoutant le phénylsilane en deux fois ; un premier essai a été réalisé avec un équivalent en début de réaction puis un autre équivalent au bout de 1h30. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 30 minutes et a permis d'atteindre 43%. Un deuxième essai a été réalisé en étendant la réaction à 3 heures. Le rendement a ainsi pu être amélioré pour atteindre 51%. Ces expériences ont permis de comprendre que l'étape limitante était la réaction de réduction de l'intermédiaire **101**.

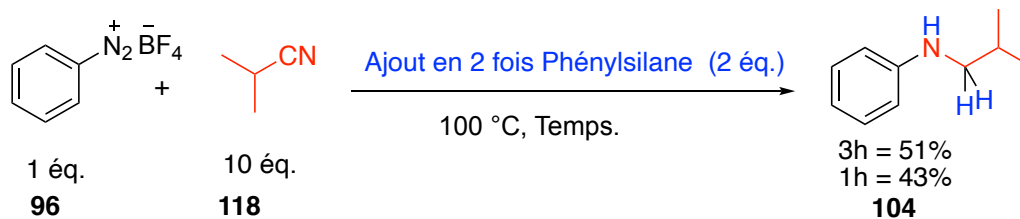


Schéma 151

Une dernière approche a été d'ajouter au goutte-à-goutte une suspension de sel de diazonium dans l'isobutyronitrile sur le phénylsilane à 100°C pour éviter la dégradation trop précoce du réducteur silylé. Une première réaction a été réalisée pendant 1 heure permettant d'obtenir un rendement de 19%. Une deuxième réaction avec les mêmes conditions a été réalisée sur 3 heures de réaction avec 42% rendement obtenu. Ces expériences ont montré que le mécanisme de la réaction est un peu plus complexe que celui représenté Schéma 63. Les conditions en « one-pot » restent les meilleures conditions, en plus de la facilité de mise en œuvre.

3.3.2.6 Variation de quantité de nitrile

Dans cette partie la quantité de nitrile dans le milieu réactionnel a été étudiée (Tableau 25).

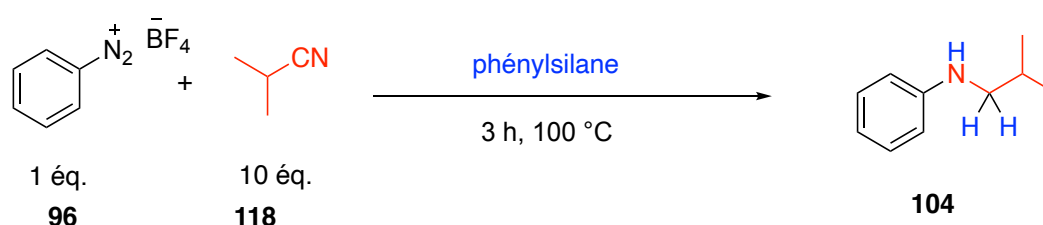


Schéma 152

Entrée	Équivalent 118	Rendement %
38	10	50
39	3	26
40	1	12

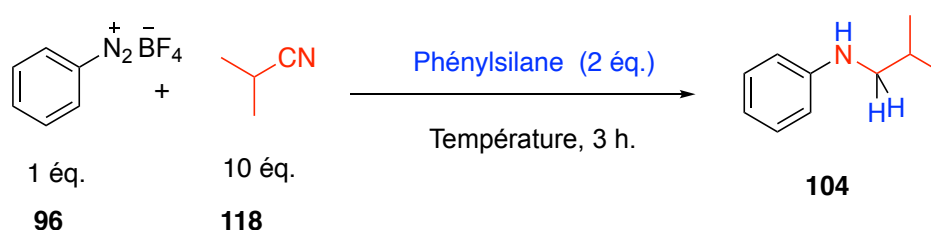
Tableau 20

La variation de la quantité de nitrile dans le milieu réactionnel a montré que plus les réactifs se rapprochent de la stœchiométrie, plus les rendements diminuent. En effet, à dix équivalents le

rendement est de 50% tandis que lorsqu'il est diminué à trois équivalents, le rendement de la réaction est de 26%. Lorsqu'un équivalent de nitrile est utilisé, le rendement diminue jusqu'à atteindre 12%. La disponibilité du nitrile dans la réaction a un rôle important pour pouvoir piéger le cation phénylium qui a une durée de vie très courte.

3.3.2.7 Variation de la température

L'influence de la température, étant un paramètre important, a été étudiée. Des réactions ont été réalisées à différentes températures (Tableau 21).



Entrée	Condition	Rendement
41	3h 150 °C 10 équ. Nitrile, 2 équ. PhSiH ₃	39 %
42	3h 80 °C 10 équ. Nitrile, 2 équ. PhSiH ₃	44 %
43	3h 130 °C 10 équ. Nitrile, 2 équ. PhSiH ₃	40 %
44	3h 25 °C 10 équ. Nitrile, 2 équ. PhSiH ₃	0%

Tableau 21

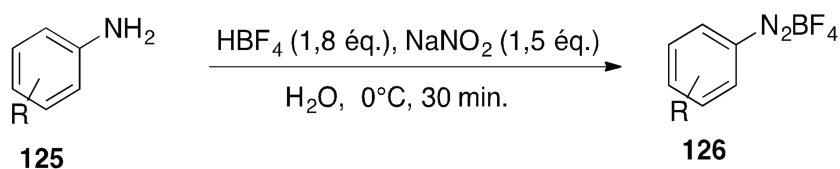
A température ambiante, le produit **114** attendu n'a pas été observé (entrée 44), seul un mélange complexe de sous-produits est obtenu et le sel de diazonium n'est pas dégradé en totalité. Ce mélange complexe a été analysé en GC-MS pour différencier les différents produits formés. Un produit majoritaire est observé issu de la réaction de couplage azoïque et le reste est un mélange de sous-produits difficiles à identifier. Avec une température plus élevée de 150°C et 130°C, le rendement chute à 39% et à 40% (entrée 41 et 43) respectivement. Avec une température inférieure à 80°C, le rendement n'est pas amélioré, celui-ci chute à 44% (entrée 42). Dans les deux cas, à haute température, le sel de diazonium **96** est consommé en totalité.

3.3.2.8 Variation du sel de diazonium

Avec les conditions de réaction optimisée, le champ d'application a été étendu en testant différents sels de diazonium. Pour cela, une large gamme de sels de diazoniums a été sélectionnée.

3.3.2.8.1 Synthèse de sels de diazonium

Les sels d'aryle diazonium sont générés par la réaction d'une amine primaire avec l'acide nitreux (produit à partir du nitrite de sodium) comme indiqué ci-dessous (Schéma 67). Les amines aromatiques (anilines) sont produites par la réduction du composé nitro correspondant, qui est facilement préparé à partir de la réaction de nitration électrophile des composés aromatiques. Grâce à cette méthode, un grand nombre de sel de diazonium a été synthétisé avec des rendements allant de bons à modérés. Les rendements des réactions fluctuent en fonction des groupements portés par le noyau aromatique. De manière générale, les anilines plutôt riches en électrons (Schéma 154) donnent de meilleurs rendements comparés aux anilines appauvries en électrons (Schéma 69). De plus, les anilines enrichies donnent une plus grande variété de substrats.



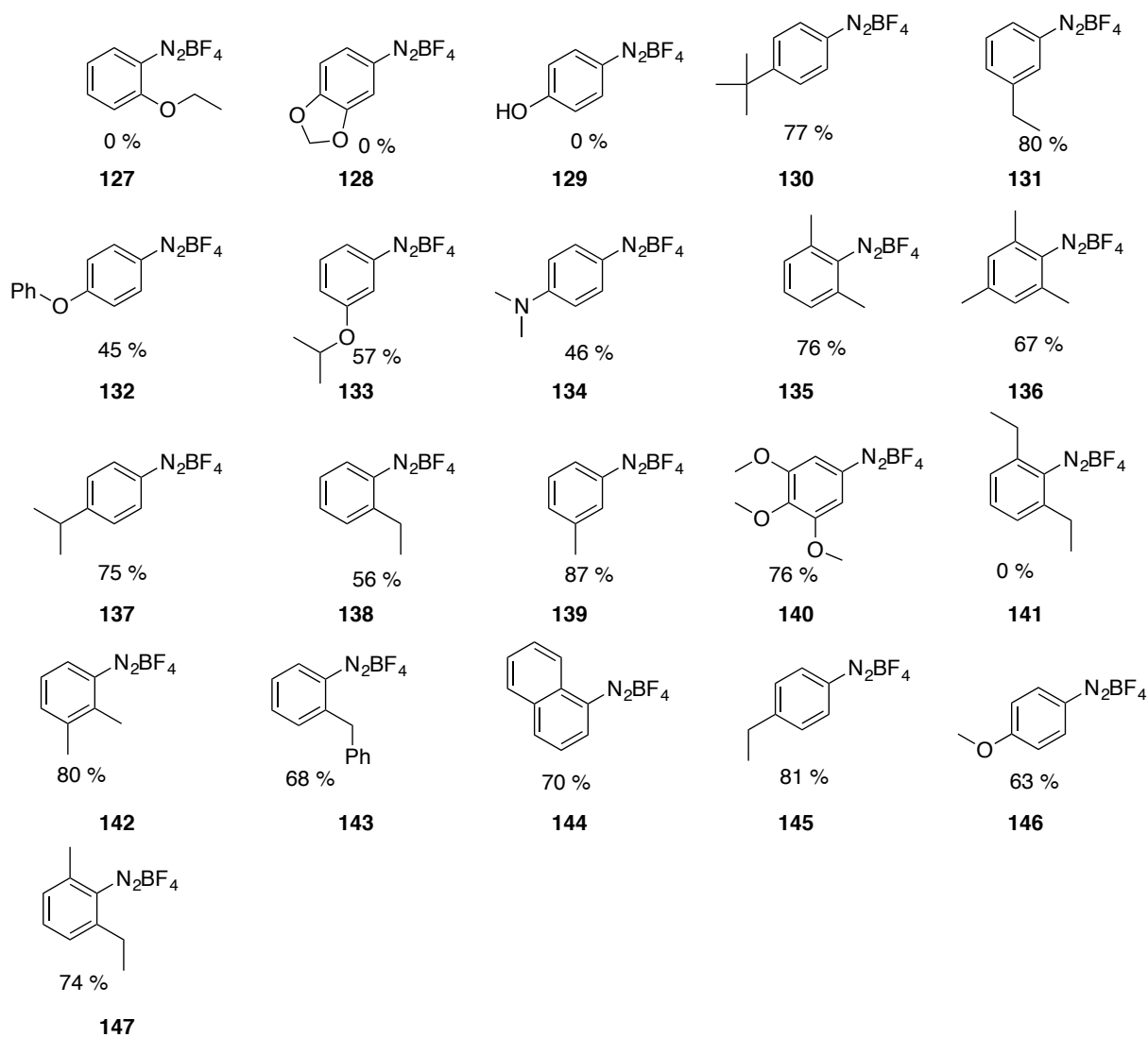


Schéma 154

Les composés **127**, **128**, **129** n'ont pas pu être synthétisés par cette méthodologie. Dans le cas du produit **141**, le produit de la réaction de diazotation se forme mais après filtration le produit se dégrade immédiatement, du fait du noyau aromatique substitué en *ortho* du sel de diazonium qui favorise l'élimination de l'azote gazeux.

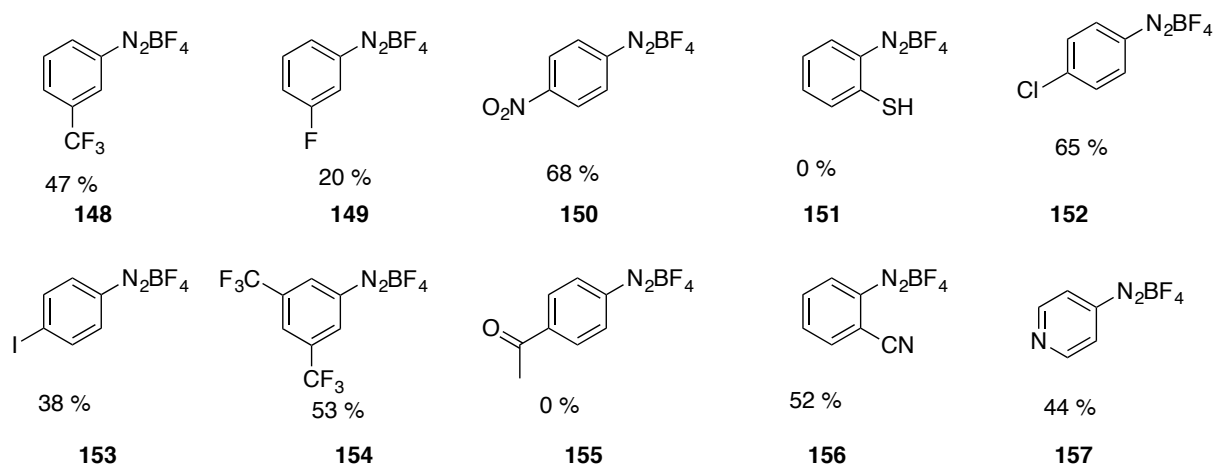


Schéma 155

3.3.2.8.2 Scoop sel de diazonium

Les sels de diazonium ainsi préparés ont été mis en réaction dans les conditions optimales. En fonction de la nature du sel de diazonium, une disparité est observée entre les sels de diazonium riches en électrons et ceux pauvres en électrons (Schéma 70).

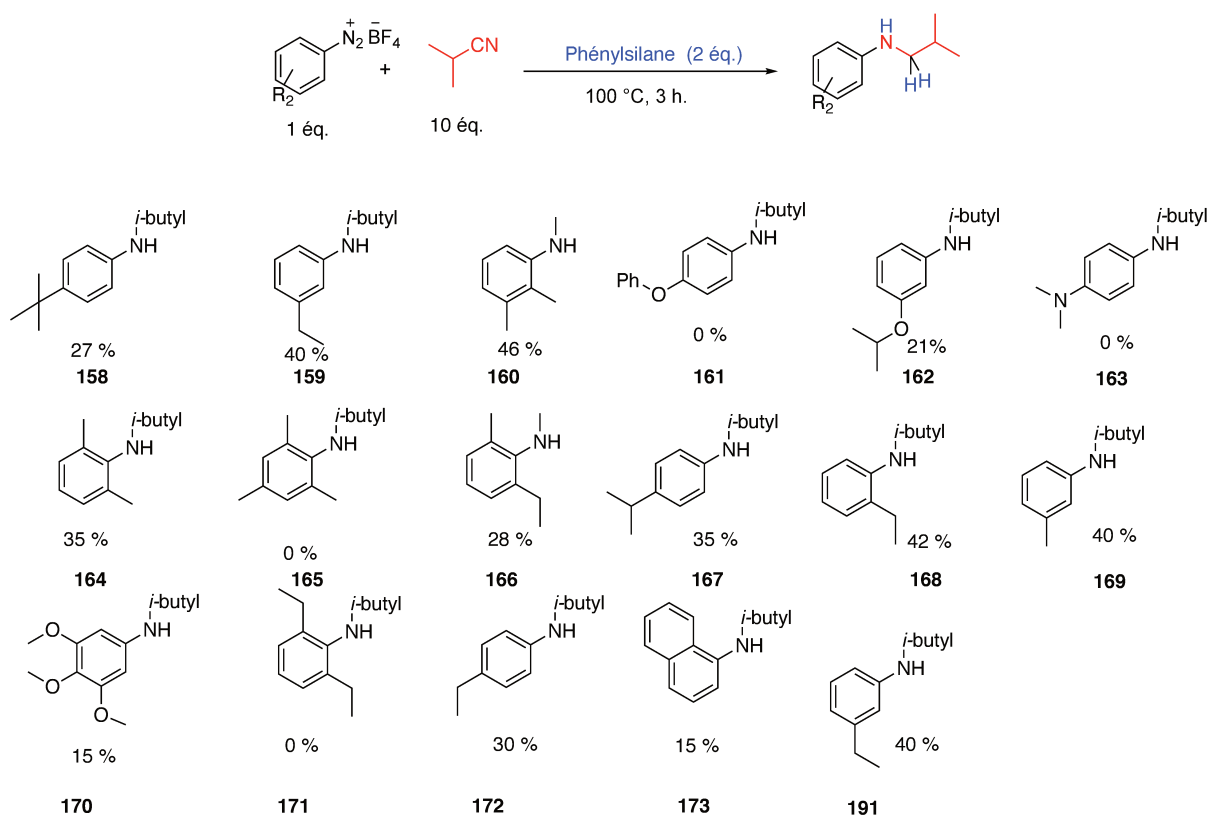


Schéma 156

En effet, la réaction fonctionne mieux avec les sels de diazonium riches plafonnant à un rendement de 40% pour les composés **159**, **160**, **167**, **168**, **169**, **172**, contrairement aux sels de diazonium appauvris, notamment celui substitué par un atome de fluor en position *mé*ta avec 9% de rendement. Dans le cas des sels enrichis, les sels portant des groupements alkyles donnent de meilleurs résultats que les autres sauf quelques exceptions comme le composé **165** (Schéma 157).

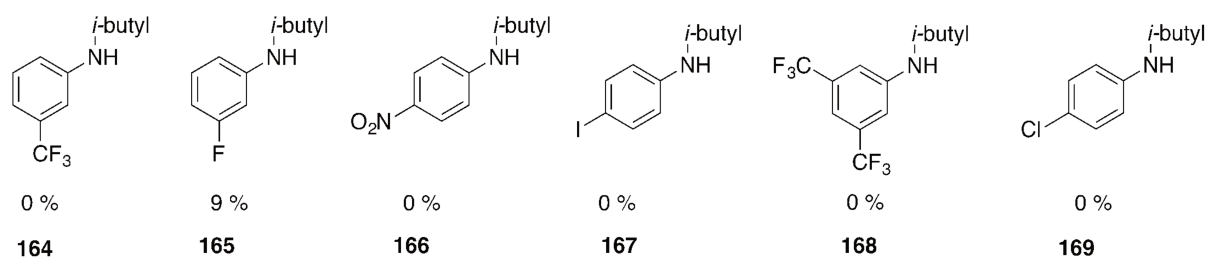


Schéma 157

Dans le cas du composé **143**, en plus du produit d'amination, un mélange de produit est observé, le produit de réduction simple du sel de diazonium **191** ainsi que le produit de cyclisation intramoléculaire **192** avec un rendement de 23%, comme représenté dans le Schéma 72.

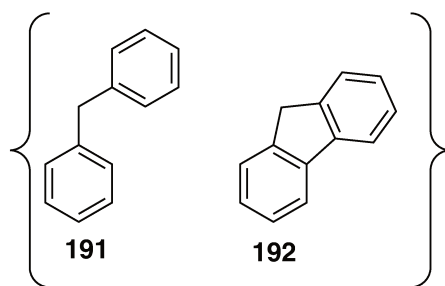


Schéma 158

3.3.2.9 Variation du nitrile

Dans cette partie, la source de nitrile a été étudiée. Pour une simplicité d'emploi, seuls des nitriles commerciaux ont été utilisés comme représenté dans le Schéma 160

. La source de nitrile a une petite influence sur le rendement de la réaction, en effet, l'utilisation de nitriles avec une longue chaîne carboné diminue le rendement de la réaction.

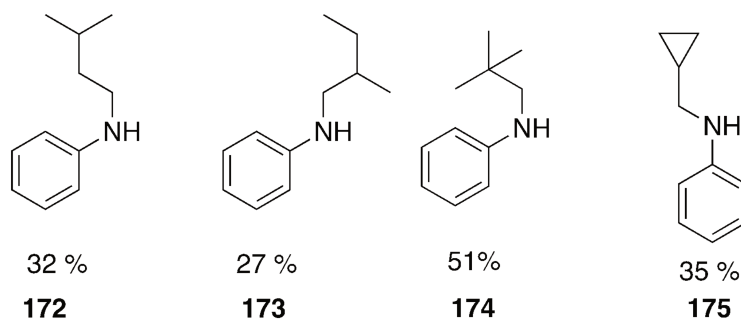


Schéma 159

L'utilisation des nitriles commerciaux apporte une limitation du fait de leur état. En effet, seuls les nitriles à l'état liquide peuvent être utilisés pour une question de solubilisation, ce qui limite le champ d'application pour la généralisation de cette réaction.

Des réactions croisées entrent des sels de diazonium et la variation des sources de nitriles ont par la suite été réalisées.

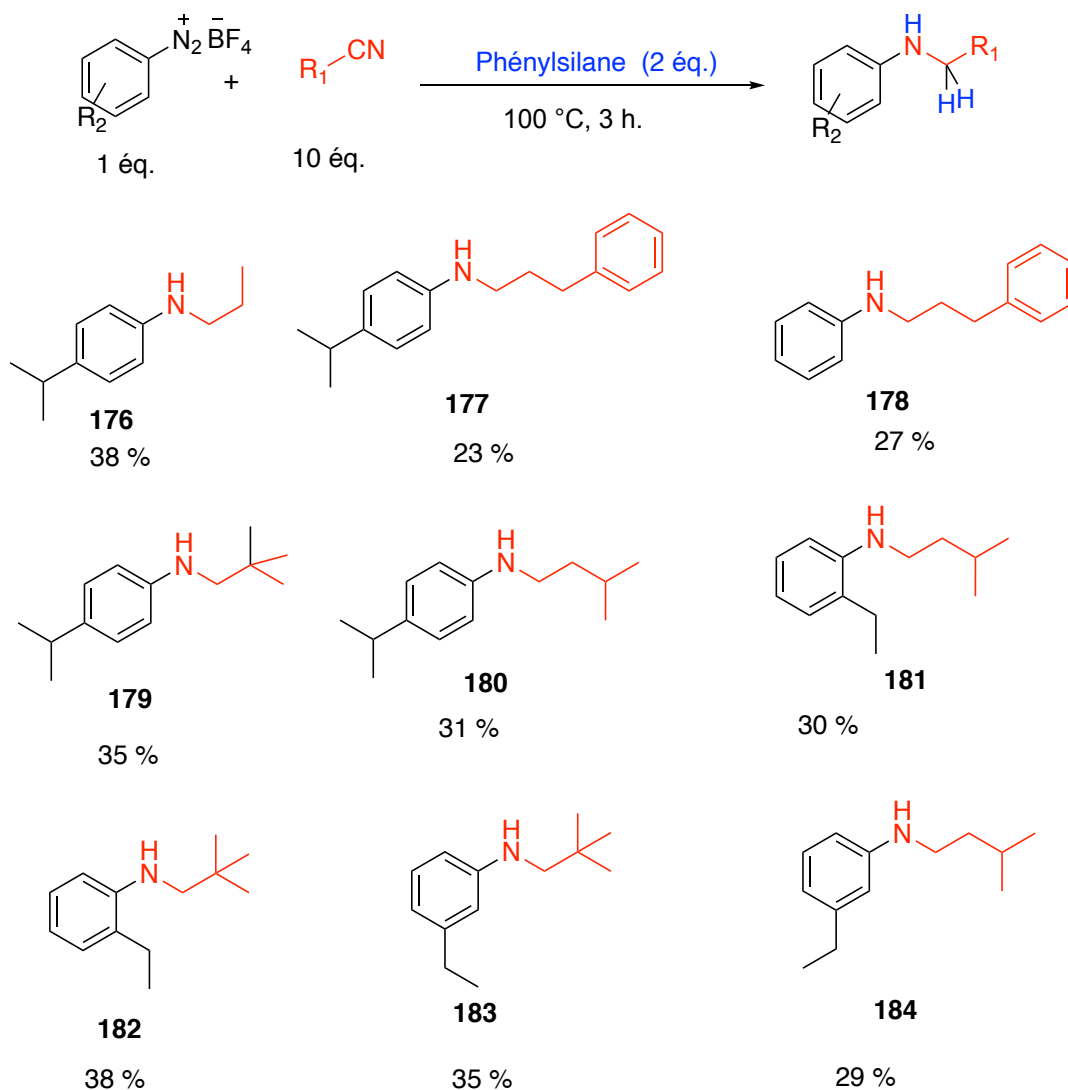


Schéma 160

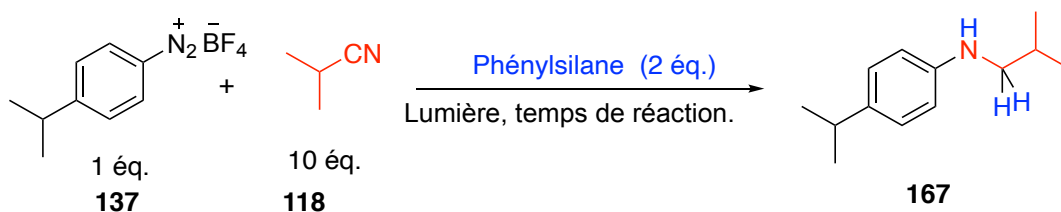
Ces résultats montrent que la position des chaînes alkyles sur le noyau aromatique n'a pas d'influence sur la réactivité. Le rendement oscille entre 23 et 38 %. Les nitriles aliphatiques réagissent un peu mieux que les nitriles aliphatiques avec un noyau aromatique en bout de chaîne.

3.3.3 Essais photochimiques*

La réaction thermique ne permettant pas d'obtenir des rendements supérieurs à 50%, des tests ont été effectués sur la réaction modèle en soumettant le mélange réactionnel à des irradiations dans le domaine des UVA du spectre électromagnétique. Cette première étape photochimique a eu pour objectif de vérifier la décomposition du sel d'aryle diazonium et l'éventuelle formation du produit

de *N*-arylation en présence de lumière. L'irradiation du milieu réactionnel a pu être réalisé en utilisant une lampe UV Omnicure[®] S1000 ou avec un photo réacteur Rayonet[®] qui permet de sélectionner la longueur d'onde.

Trois longueurs d'onde ont été mises en œuvre : 254 nm, 300 nm et 350 nm. Les résultats expérimentaux pour ces études photochimiques préliminaires sont récapitulés dans le tableau 22.



Entrée	Temps de réaction	Lampe	Conversion	Rendement %
45	2 h	UV Omnicure [®] S1000	Complète	17
46	2 h	Rayonet [®]	Complète	11
47	30 min	UV Omnicure [®] S1000	Complète	23
48	30 min	Rayonet [®]	Incomplète	0
49	1 h	Rayonet [®]	Incomplète	9
50	2 h	Rayonet [®]	Incomplètes	0
51	19 h	Rayonet [®]	Complète	9

Tableau 22

D'après les résultats observables dans le tableau 22, un temps de réaction de 30 minutes avec la lampe Rayonet[®] n'est pas suffisant en vue d'obtenir une conversion du sel de diazonium. C'est pourquoi, une réaction a été effectuée en laissant le tube réactionnel pendant 1 heure ; des traces de sel de diazonium de départ étaient encore présentes dans le brut mais du produit s'était formé. Enfin, avec un temps de réaction de 2 heures, du produit a été observé dans les deux cas mais le meilleur rendement a pu être obtenu en utilisant le photo-réacteur Omnicure[®] pendant 30 minutes avec 23% de rendement (entrée 47).

3.3.4 Réaction en présence d'un photocatalyseur*

Les premières expériences dans le domaine photochimique ont permis de mettre en évidence qu'il est possible de rompre le sel de diazonium par irradiation lumineuse. Cependant, les tests ont été effectués avec de la lumière appartenant au domaine de l'ultra-violet et il est bien connu que ce type de lumière est fortement énergétique. Il est donc envisageable d'utiliser de la lumière moins énergétique (lumière du visible) en ajoutant un photocatalyseur dans le milieu réactionnel. Le photocatalyseur utilisé au cours des manipulations est l'éosine Y.

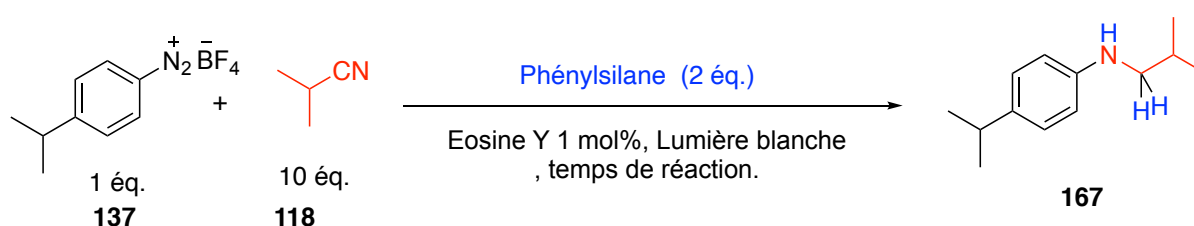


Schéma 162

Entrée	Temps de réaction	Conversion	Rendement %
52	5 h	Incomplète	0
53	25 h	Complète	0

Tableau 23

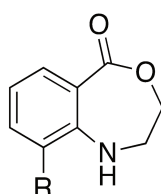
Ces résultats expérimentaux prouvent, tout comme les essais photochimiques, que la réaction de décomposition du sel de diazonium en présence du nitrile habituel et du réducteur phénylsilane $PhSiH_3$ offre des meilleurs rendements par voie thermique. En effet, des rendements nuls sont obtenus pour les réactions photocatalysées par l'éosine Y : lors des deux réactions mises en œuvre, aucune trace du produit **167** de N-arylation réductrice n'a pu être observée sur les spectres RMN 1H des bruts réactionnels. La conversion est jugée en comparant le spectre du mélange à l'issu du traitement avec celui du sel de diazonium : si les signaux caractéristiques du composé **137** sont encore présents, cela signifie que la conversion n'est pas complète (entrée 52).

Les expériences photochimiques n'apportent aucune amélioration la voie thermique reste la meilleure des approches pour cette réaction.

*Essais réalisés par Charlie Munsch stagiaire ingénieur

3.3.5 Synthèse de 2,3-dihydro-1H-4,1-benzoxazepin-5-one

Les 2,3-dihydro-1H-4,1-benzoxazepin-5-one **185** sont des molécules très intéressantes dans le domaine de la chimie médicinale. En effet leurs structures assez particulières (Figure 5) avec un noyau aromatique et un cycle à 7 accolés comportant une fonction amine et un ester sont de bons substrats sur les récepteurs CRF mais aussi comme un agent antidiurétique.²⁶

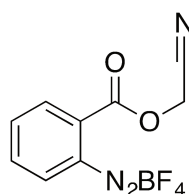


185

Figure 10

En utilisant la méthodologie précédemment développée, la synthèse de ces dérivés a été réalisée grâce à la réaction entre un composé nitrile et un sel de diazonium, notamment le composé **186**.

3.3.5.1 Synthèse du substrat



186

Figure 11

La molécule **186** pourrait être un bon intermédiaire pour réaliser la synthèse de **185**. A partir de **186**, la cyclisation intramoléculaire *via* la réaction d'addition du nitrile sur le cation suivi d'une réduction pourraient être réalisées. Mais, la cyclisation n'est pas facile car le doublet de l'azote du nitrile n'est pas orienté spécialement dans la bonne direction. De plus, la réaction devra se faire sans solvant, ce qui peut apporter un frein.

²⁶ A. Gyorkos, C. Corrette, S. Cho, S. Pratt, C. Siedem, K. Aso, M. Gyoten, *Fused Heterocyclic Compounds*, n.d., WO2006116412 (A2).

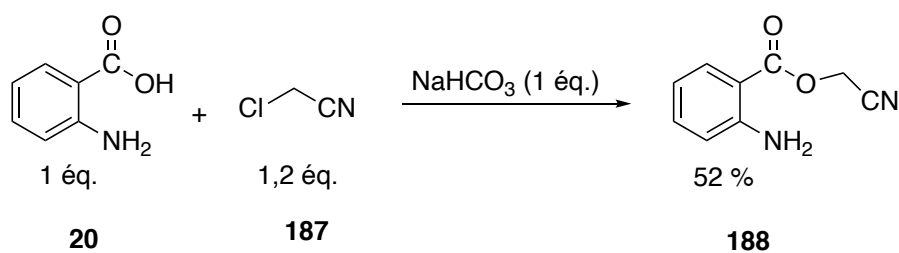


Schéma 163

La deuxième étape est la formation de sel de diazonium dans les conditions classiques, précédemment décrit, avec 76% de rendement en produit désiré **186**

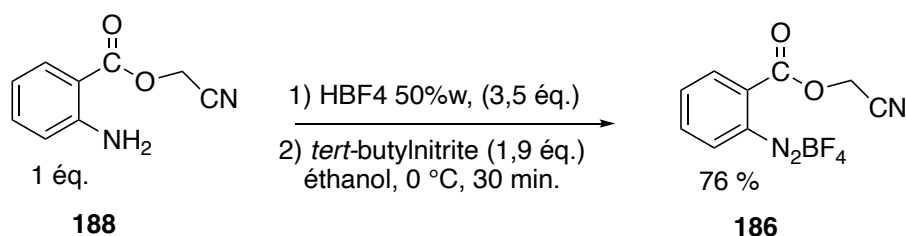


Schéma 164

3.3.5.2 Réaction de cyclisation

Le composé **186** a été mis en réaction avec deux équivalents de phénylsilane seuls sans solvant. Dans les autres cas, le solvant était le nitrile et la réaction s'effectuait de manière intermoléculaire. Dans ce cas précis, il s'agit d'une réaction intramoléculaire entre le nitrile du composé **186** et le cation phénylium après dégagement d'azote gazeux du composé **186**.

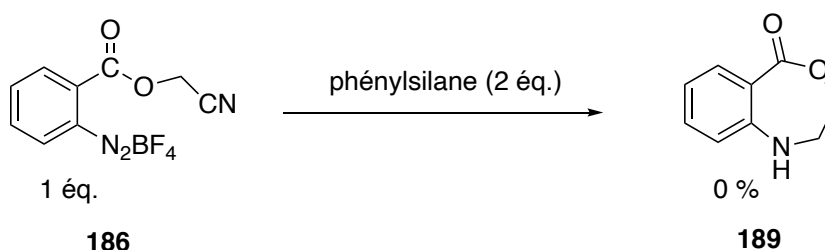


Schéma 165

Le premier essai avec le phénylsilane n'a rien donné et aucun produit de cyclisation **189** n'a été observé. Une deuxième réaction a été réalisée avec le diphenylsilane le même résultat a été observé pas de produit de réaction de cyclisation.

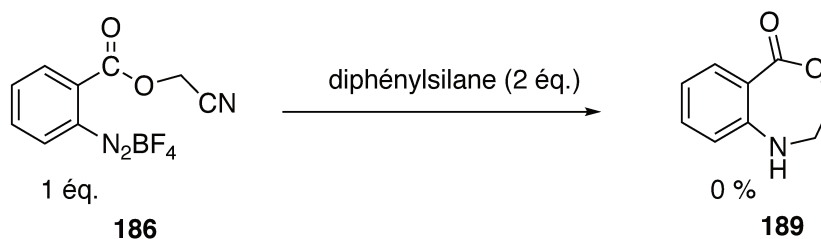


Schéma 166

Cette même réaction a été réalisée dans le toluène en présence de deux équivalents de phénylsilane, aucun produit de réaction n'est obtenu.

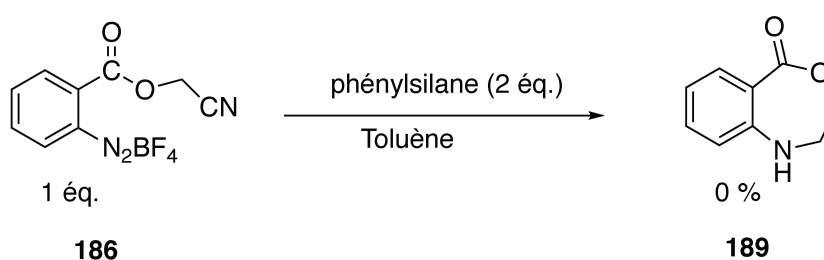
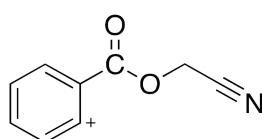


Schéma 167

A ce stade la cyclisation a dû mal à se réaliser probablement à cause d'un problème lié à l'angle et l'orientation de la fonction



190

Figure 12

De plus après la formation du cation phényle **190** même si la fonction nitrile possède l'orientation optimale Figure 7, celle-ci n'arriverait pas à piéger ce dernier car la fonction nitrile ne peut pas se mettre en face du cation phényle **190** Figure 13.

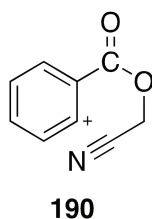


Figure 13

3.3.6 Étude mécanistique de la réaction

Dans cette partie, le mécanisme de la réaction a été étudié. La réaction a été suivie par RMN ^1H dans l'acétonitrile deutéré. Cette analyse a montré que la réduction s'effectuait bien en présence de silanes et que le seul transfert d'hydrogène possible est effectué à partir de ces composés silylés. En effet, l'apparition d'un signal à 3,12 ppm sous la forme de singulet habituellement montre que le produit de réduction est formé lorsque le nitrile était lié au noyau aromatique puisque l'acétonitrile seul se présente sous forme de quadruplet (Figure 14). Ce qui démontre le transfert d'hydrogène entre l'intermédiaire **101** et le silane.

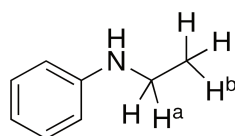


Figure 14

La seconde étude RMN ^1H a été portée sur l'identification des intermédiaires de réaction qui se forment au cours du temps et la mise en évidence de la formation de l'intermédiaire nitrilium. Un suivi cinétique de la réaction par RMN ^1H a donc été réalisé à des temps donnés ($t_1= 30 \text{ min}$, $t_2= 1 \text{ h}$, $t_3= 1 \text{ h}30$ $t_4= 3 \text{ h}$) Schéma 83 Figure 10.

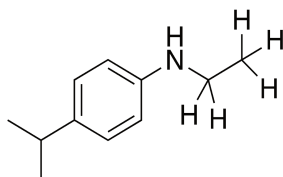


Figure 15

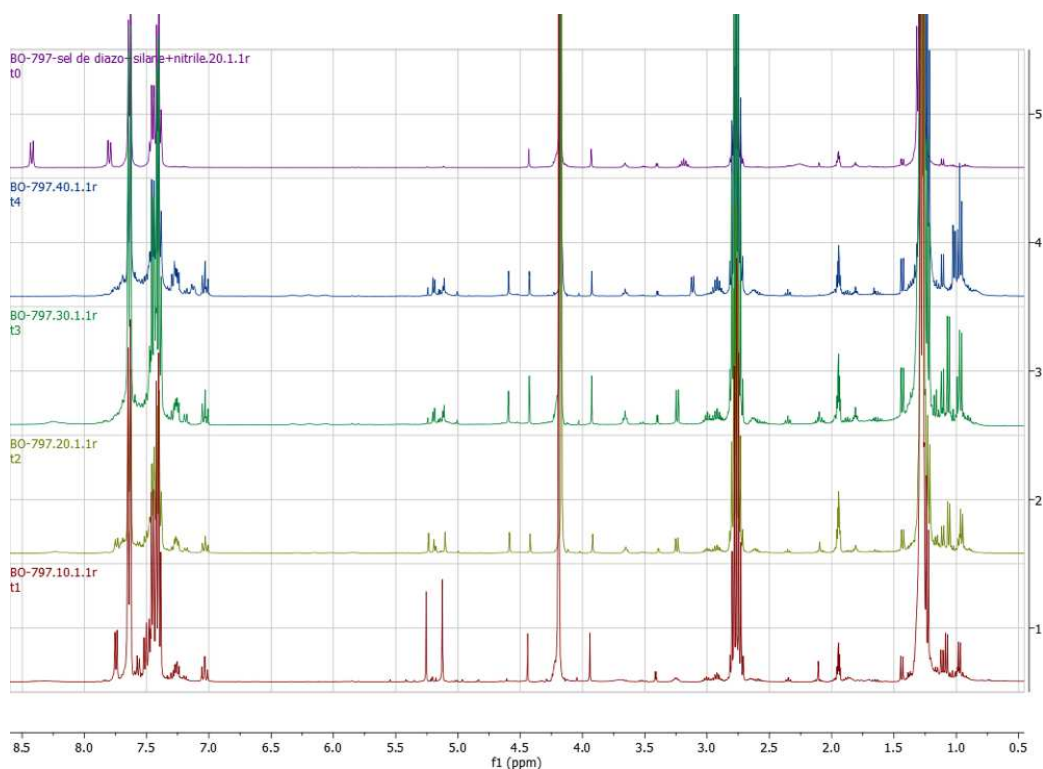


Schéma 168

L'analyse des spectres RMN ^1H permet de voir la disparition du sel de diazonium au bout de 30 minutes (signaux à 7,7 ppm et 8,4 ppm) de réaction.

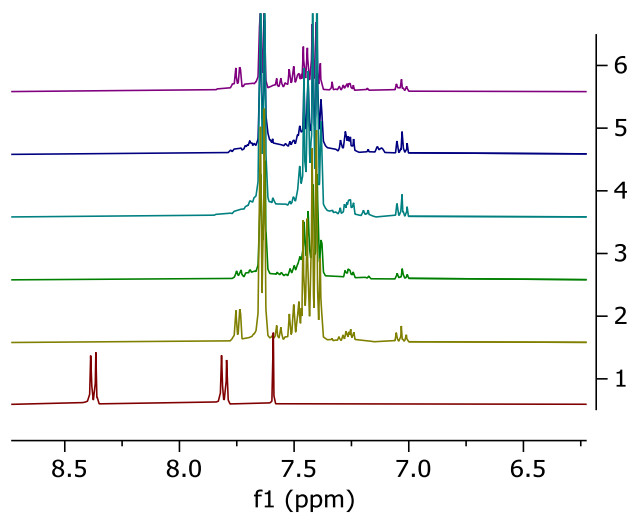
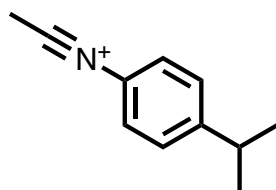


Schéma 169

En même temps que la consommation du sel de diazonium, plusieurs pics à 5,25 ppm mais aussi vers 3,00 ppm apparaissent et disparaissent en fin de réaction ce qui laisse à penser qu'il s'agit de l'intermédiaire **101** de notre réaction.



Intermédiaire **101**

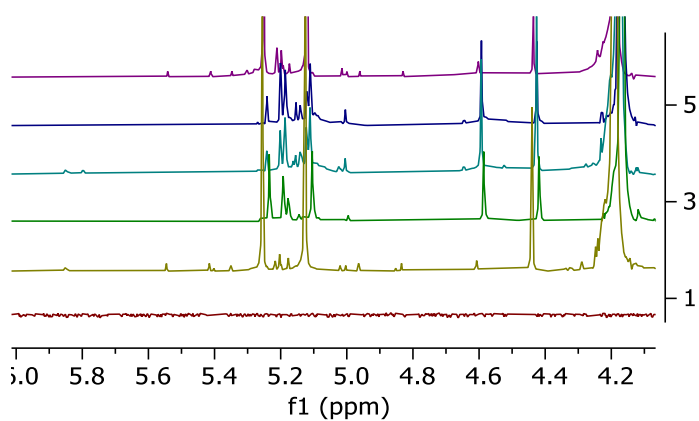


Schéma 170

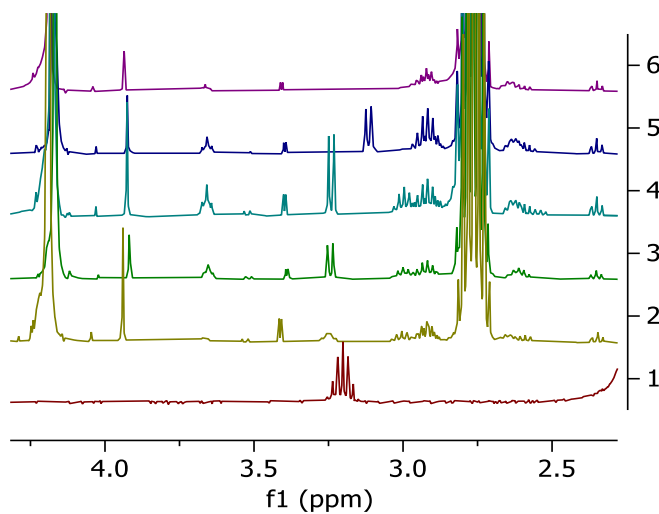


Schéma 171

Le produit de la réaction est également observé mettant en évidence la rapide réduction de l'intermédiaire réactionnel pour former le produit **167**.

4 Conclusion générale

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à différentes réactions de formation de liaison carbone–phosphore. Elles ont été étudiées par activation électrophile ou par voie photocatalysée à la lumière visible, mais aussi avec le même principe, à la formation de liaison carbone-silicium. Une dernière réaction a été étudiée concernant la formation de liaison carbone-azote par voie ionique.

Dans un premier chapitre, l'état de l'art concernant les réactions de formation de liaison C-P, C-Si, C-N par différentes fonctionnalisations de liaison C-H, C-X (Br, Cl,..) a été détaillé. Ces réactions de fonctionnalisation peuvent être classées en deux catégories d'activations. La première passe par des mécanismes de type ionique et la seconde catégorie concerne les réactions par voie radicalaire. De notre côté, la possibilité de développer des méthodes de synthèse de liaison C-P, C-N, C-Si par fonctionnalisation de liaison des espèces réactives sans l'utilisation de métaux de transition a été explorée.

Dans le second chapitre, les différentes méthodes et stratégies mises en œuvre pour réaliser la fonctionnalisation de noyaux aromatiques grâce à la formation de liaison C-P, C-N, C-Si ont été exposées. Dans le cadre des liaisons C-P, deux méthodes de formation de liaison C-P ont été présentées. Une première basée sur la chimie photoredox à l'aide de photocatalyseur a donné des résultats encourageants en études préliminaires mais qui n'a pas donné de suite du fait de la publication d'un article sur les mêmes types de travaux. La deuxième méthode utilisant comme intermédiaire de réaction une benzyne a donné de bons résultats pour les précurseurs simples avec la diphenyle phosphine. La généralisation de cette méthode à une large gamme de sels de diazonium et de phosphines a été réalisée. Néanmoins, cette méthodologie n'a pas pu être appliquée à des sels de diazonium riches ou pauvres en électrons. La mise en application de la réaction a été compliquée par le transfert d'un ion fluorure vers l'atome phosphore ou par la réaction de diazotation du précurseur de benzyne, empêchant sa formation. Dans le cadre de la formation de liaison C-Si, plusieurs stratégies par voie photocatalysée ont été utilisées. Une première a été d'utiliser des halogénosilanes commerciaux, avec l'utilisation de photocatalyseur réducteur. Ces essais n'ont donné aucun résultat. Ce manque de réactivité est lié au fort potentiel

de la liaison Si-X (Br, Cl, I). Les autres techniques faisant intervenir divers intermédiaires tels que les liaisons Si-N ou Si-O n'ont pas donné plus de résultats. Une voie intéressante était l'utilisation de benzyne comme intermédiaire de réaction, *via* une réaction d'insertion sans métal dans une liaison Si-H de silane. Cette approche synthétique a permis la réaction de fluoration du silicium d'un côté et l'amination de la benzyne de l'autre pour former une amine aromatique. Ce sous-produit de réaction a ouvert la voie pour la dernière partie de cette thèse. Cette dernière partie s'est orientée vers la synthèse d'amines secondaires, en utilisant un sel de diazonium simple et une source de nitrile en présence de silane. Cette réaction a donné des résultats prometteurs avec des rendements modérés. Cette technique s'applique à de nombreux sels de diazonium et de nitriles mais l'utilisation de nitrile à l'état liquide est le facteur limitant. La réaction est meilleure pour les sels de diazonium riches.

Les méthodologies développées durant ces années de thèse peuvent être complémentaires des techniques habituellement utilisées pour la formation de liaison C-P, C-N. Dans le cadre des liaisons C-Si, aucune des méthodes étudiées n'a pu apporter une plus-value aux techniques existantes. Pour la formation de liaison Si-C, des données supplémentaires d'oxydoréductions des substrats de départ sont nécessaires pour comprendre et vérifier la possibilité de former un radical silylé. Pour la partie formation de liaison C-P, des études supplémentaires seraient utiles pour mieux comprendre le problème lié à la généralisation de la méthode à d'autres sels de diazonium ainsi qu'aux différents oxydes de phosphine secondaire de départ. Il serait également intéressant de s'orienter sur la formation d'oxydes de phosphine tertiaire chiraux par le biais de cette méthode

5 Partie expérimentale

Les spectres RMN ont été enregistrés à la température ambiante (20 °C) sur le spectromètre Bruker Avance 300 (1H300,13 Mhz); Avance 400 (1H400,17 Mhz ,13C125,77 Mhz) ou Avance Neo 500 (1H500,13 Mhz, 13C125,77 Mhz, 31P202,44 Mhz, 19F470,54 Mhz). Sauf indication contraire, les spectres ont été étalonnés à l'aide de solvants non stérilisés en tant que référence interne du chloroforme, l'acétonitrile, acétone, de l'eau et du diméthylsulfonate. Dans les spectres de RMN 1H, les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire la configuration du pic : s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet et b = large. La constante d'accouplement (J) a été signalée en Hertz

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) en mode positif ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre de masse à temps de vol (Q-TOF) de la série 6520 (Agilent) équipé d'une source d'ions multimode (en mode mixte qui permet à la fois l'ionisation par électropulvérisation, l'ESI et l'ionisation chimique à pression atmosphérique, l'APCI). Les échantillons ont été injectés directement dans la source à l'aide de 50/50-méthanol/acide formique à 0,2 % dans l'eau.

Les réactions ont été surveillées par chromatographie en couche mince (CCM) effectuée sur des plaques d'aluminium Merck CCM silica gel 60 F254, utilisant la lumière UV, le permanganate de potassium ou la vanilline comme agents de visualisation. Toutes les séparations ont été effectuées par chromatographie sur le gel de silice Merck 60 (40-63 µm).

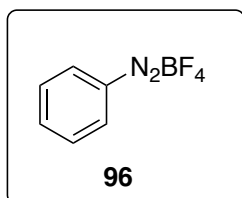
5.1.1 Synthèse des sels de diazonium

Procédure générale :

Dans un ballon de 25 mL est préparée une solution d'aniline **XX** (10 mmol, 1 éq.) dans une solution d'acide tétrafluoroborique à 50 % en masse dans l'eau. Le mélange est refroidi à 0 °C dans un bain de glace, puis une solution aqueuse (2 mL) de nitrite de sodium (1 eq.) est ajoutée au milieu réactionnel goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation pendant 30 minutes en conservant la température à 0 °C. La solution résultante est filtrée sur Büchner. Le résidu ainsi obtenu est récupéré, transféré dans un bécher de 25 mL et dissout dans le minimum d'acétone (5 mL). La

solution est agitée, puis du diéthyléther (20 mL) est ajouté au goutte à goutte. Un précipité blanc se forme. Le mélange est filtré une nouvelle fois sur buchner. Le résidu est ensuite lavé au diéthyléther. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide.²⁷

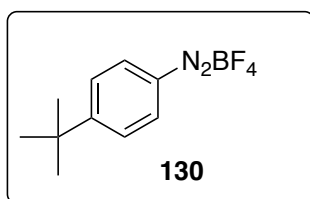
Benzènediazonium tétrafluoroborate



Solide blanc, 3,2 g, 16,6 mmol, 76%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm) : 7,90–7,94 (m, 2H), 8,25 (dd *J* = 7,7 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8.49–8.51 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CD₃CN) δ (ppm) : 142,9 (CH), 133,4 (2CH), 132,8 (2CH), 115,7 (C^{quat}).
m/z [M+H]⁺ calculé pour C₆H₅N₂ 105.0448 ; trouvé 105,0453. Conforme à la littérature.²⁷

4-(*tert*-butyl)benzènediazonium tétrafluoroborate

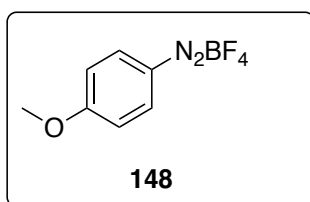


Solide blanc, 1,2 g, 15,6 mmol, 66%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃CN) δ (ppm) : 165,5 (C^{quat}), 132,7 (CH), 128,5 (2CH), 112,1 (C^{quat}), 36,4 30,1.²⁷

²⁷ Z. Gonda, F. Béke, O. Tischler, M. Petró, Z. Novák, B. L. Tóth, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2112–2117.

4-méthoxybenzènediazonium tétrafluoroborate



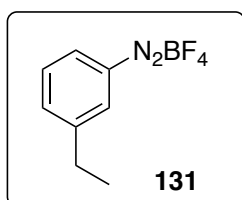
Solide blanc/jaune, 1,135 g, 5,12 mmol, 63 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,41 (d, $J= 9,50$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J= 9,50$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H). ^{13}C

RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 171,3 (C^{quat}), 136,8 (2CH), 118,9 (2CH), 102,8 (C^{quat}), 58,5 (CH3).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}$ 135,0558 ; trouvé 135,0558 . Conforme à la littérature.²⁷

3-éthylbenzènediazonium tétrafluoroborate

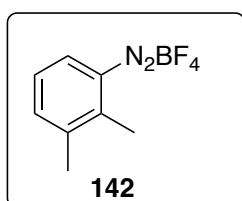


Solide blanc, 2,82 g, 12,8 mmol, 80 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,3 (m, 2H), 8,1(d, $J= 8,1$ Hz, 1H), 7,8 (t, $J= 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 2,6

(q, $J= 7,2$ 2H), 1,2 (t, $J= 7,7$ Hz 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2$ 133,0765 ; trouvé 133,0766.

2,3-diméthylbenzènediazonium tétrafluoroborate



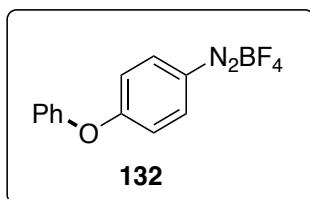
Solide blanc, 1,452 mg, 6,60 mmol, 80 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 7,12 (dd, $J= 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,05 (ddd, $J= 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,9

(dd, $J= 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). Conforme à la littérature. ²⁸

²⁸ B. Çeken, M. Kızı́l, *Russ J Bioorg Chem* **2008**, *34*, 488–498.

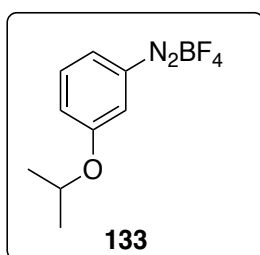
4-phénoxybenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide beige, 690 mg, 2,43 mmol, 45 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 7,42 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,79 (dd, $J = 8,5$, 1,8 Hz, 2H), 8,03 (dd, $J = 8,5$, 1,8 Hz, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 167,1 (C^{quat}), 152,7 (C^{quat}), 136,5 (2CH), 130,9 (2CH), 126,8 (2CH), 121,0 (2CH), 118,7 (2CH), 103,9 (C^{quat}). Conforme à la littérature.²⁹

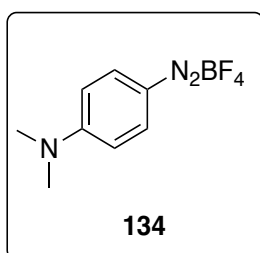
3-isopropoxybenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide beige, 1,2 g, 4,85 mmol, 57 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,38 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H). Conforme à la littérature.²⁹

4-(diméthylamino)benzènediazonium tétrafluoroborate



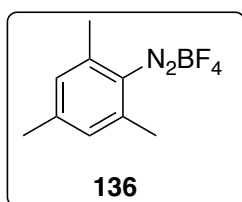
Solide blanc, 490 mg, 2,09 mmol, 46 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 7,98 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 3,26 (s, 6H). Conforme à la littérature.³⁰

²⁹ E. R. M. Habraken, L. J. C. van der Zee, K. N. A. van de Vrande, A. R. Jupp, M. Nieger, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 2019, 1594–1603.

³⁰ B. Schmidt, F. Wolf, H. Brunner, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 2972–2982.

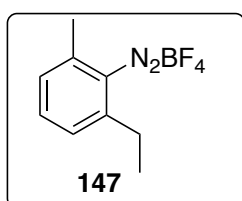
2,4,6-triméthylbenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide blanc, 2,23 g, 9,51 mmol, 67 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 7,47 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,45 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 153,8 (C^{quat}), 144,1 (2C^{quat}), 131,2 (2CH), 112,5 (C^{quat}), 22,6 (CH3), 18,6 (2CH3). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2$ 147,0928.; trouvé 147,0922

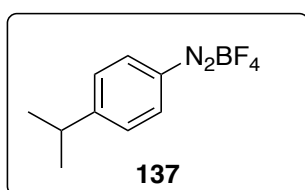
2-éthyl-6-méthylbenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide marron, 2,46 g, 10,5mmol, 76 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 7,80 (ddd, $J = 8,0$ Hz, 8,0 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,05 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

4-isopropylbenzènediazonium tétrafluoroborate

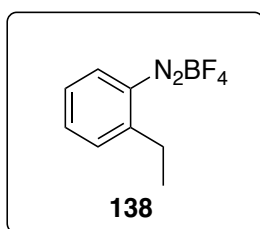


Solide blanc, 1,5 g, Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,38 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,2 Hz, 2H), 7,89 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,2 Hz, 2H), 3,17 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 163,4 (C^{quat}), 132,4 (2CH), 129,4 (2CH), 110,2 (C^{quat}), 34,4 (CH), 22,7 (2CH3). Conforme à la littérature. ³¹

³¹ C. Gosset, S. Pellegrini, R. Jooris, T. Bousquet, L. Pelinski, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3401–3405.

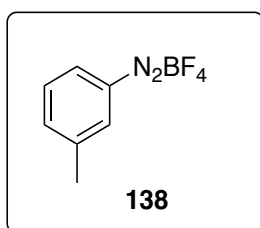
2-éthylbenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide blanc, 2 g, 9,09 mmol, 56 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 9,5 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 9,3 (ddd, $J = 8,1$ Hz, 8,1 Hz, 1,6 Hz, 1H), 9,2 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 9,0 (ddd, $J = 8,0$ Hz, 8,0 Hz, 1,2 Hz, 1H), 3,4 (m, 2H) 1,6 (t, $J = 4,8$ Hz 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 139,0 (C^{quat}), 130,2 (CH), 129,1 (CH), 126,6 (CH), 119,5 (CH), 114,7 (C^{quat}), 22,9 (CH_2), 13,7 (CH_3). Connue ou pas ?? référence ?? mass ??

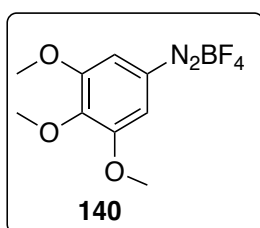
3-méthylbenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide blanc, 1,5 g, 7,36 mmol, 87 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) 8,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H). Connue ou pas ?? référence ?? mass ?? ^{13}C ??

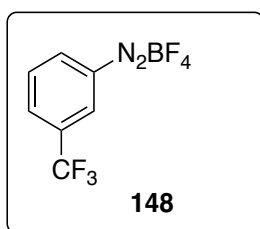
3,4,5-triméthoxybenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide blanc, 1,16 g, 4,15 mmol, 76%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 8,2 (2H, s), 4,2 (3H, s), 4,0 (6H, s). Conforme à la littérature. ³²

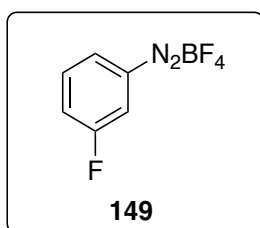
3-(trifluorométhyl)benzènediazonium tétrafluoroborate



Solide blanc, 370 mg, 1,46 mmol, 47 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,85 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,15 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 139,4 (m, C^{quat}), 135,9 (CH), 133,2 (CH), 132,7 (q, $J = 36,0$ Hz, CH), 129,7 (m, CF_3), 123,0 (q, $J = 272,9$ Hz, CH), 116,7 (C^{quat}). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_2$ 173,0328.;trouvé 173,0327. Conforme à la littérature.³³

3-fluorobenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide jaune, 355 mg, 1,69 mmol, 20%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

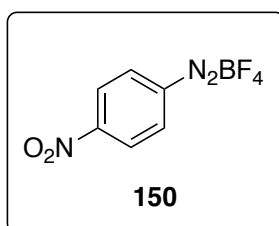
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,75 – 8,78 (m, 1H), 8,70 – 8,73 (m, 1H), 8,22 – 8,27 (m, 1H), 8,15 – 8,20 (m, 1H), ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 162,2 (d, $J = 253,7$ Hz, C^{quat}), 134,8 (d, $J = 9,0$ Hz, CH), 130,8 (d, $J = 3,7$ Hz, CH), 130,6 (d, $J = 21,0$ Hz, CH), 120,5 (d, $J = 30,1$ Hz), 117,8 (d, $J = 12,0$ Hz, C^{quat}). Conforme à la littérature.³⁴

³² R. de L. Barreto, L. B. L. R. Nascimbem, C. R. D. Correia, *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 2011–2018.

³³ B. Schmidt, F. Wolf, H. Brunner, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2972–2982.

³⁴ W. Erb, A. Hellal, M. Albin, J. Rouden, J. Blanchet, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 6608–6612.

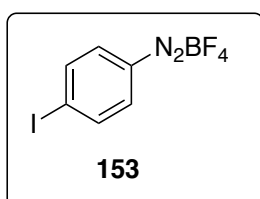
4-nitrobenzenediazonium tétrafluoroborate



Solide blanc, 1,166 g, 4,92 mmol, 68 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,74 (m, 2H), 8,62 (m, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 134,8 (C^{quat}), 126,8 (2CH), 120,9 (2CH), 114,2 (C^{quat}). Conforme à la littérature.³⁵

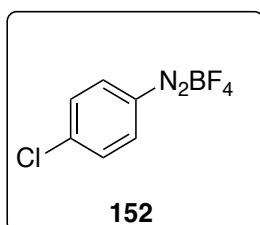
4-iodobenzenediazonium tétrafluoroborate



Solide blanc, 551 mg, 1,73 mmol, 38 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 8,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).³⁶

4-chlorobenzenediazonium tétrafluoroborate

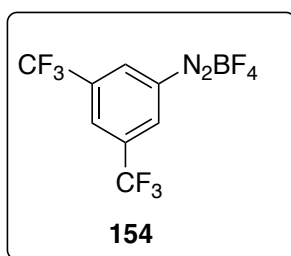


Solide blanc, 460 mg, 2,04 mmol, 26%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 7,91–7,95 (m, 2H), 8,45–8,50 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN): δ (ppm): 149,2 (C^{quat}), 133,7 (2CH) 132,3, (2CH), 113,9 (C^{quat}). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_2$ 139,0064.;trouvé 139,0063. Conforme à la littérature.³²

³⁵ Z. Gonda, F. Béke, O. Tischler, M. Petró, Z. Novák, B. L. Tóth, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2112–2117.

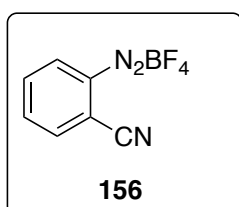
3,5-bis(trifluorométhyl)benzènediazonium tétrafluoroborate



Solide blanc, 758 mg, 2,31 mmol, 53 %

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 9,05 (s, 2H), 8,84 (s, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 135,4 (m, 2C^{quat}), 133,5 (q, $J = 36,9$ Hz, CH), 133,3 (m, 2CF_3), 122,2 (q, $J = 273,5$ Hz, 2CH), 118,2 (C^{quat}). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_8\text{H}_3\text{F}_6\text{N}_2$ 241,02. ; trouvé 241,0205.). Conforme à la littérature.³²

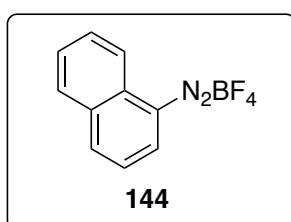
2-cyanobenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide jaune, 950 mg, 4,38 mmol, 52%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 9,00 (dd, $J = 8,3$, 1,0 Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 1H), 8,46 (td, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 1H), 8,32 (td, $J = 8,3$, 1,0 Hz, 1H). Conforme à la littérature.³²

Naphthalene-1-diazonium tétrafluoroborate

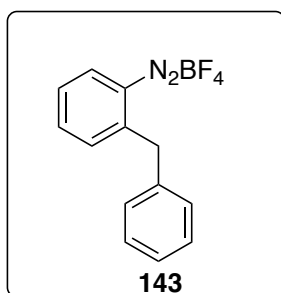


Solide violet, 1,182 g, 4,89 mmol, 70 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,92 (dd, $J = 8,20$ Hz $J = 1$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,6$ Hz $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,11 (ddd, $J = 1,30$ Hz, 7,20 Hz, 8,3 Hz, 1H) 7,97 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H). Conforme à la littérature.³²

³⁶ M. Bremerich, C. M. Conrads, T. Langlet, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 19014–19020.

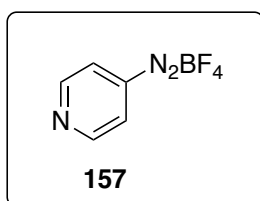
2-benzylbenzènediazonium tétrafluoroborate



Solide jaune, 1,5 g, 3,72 mmol, 68 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,84 (dd, $J= 8,33$ Hz, 1,20 Hz, 1H), 8,15 (ddd, $J= 15,50$, 7,85 , 1,20 Hz), 7,78 (t, $J= 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J= 8,1$ Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 4,42 (s, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN): δ (ppm) : 147,0 (C^{quat}), 142,1 (CH), 133,2 (CH), 132,7 (CH), 129,9 (2CH), 129,5 (CH) , 129,2 (2CH), 128,7 (C^{quat}), 128,6 (C^{quat}), 127,8 (CH), 37,4 (CH_2). Conforme à la littérature.

37



Solide blanc, 490 mg, 2,085 mmol, 44 %

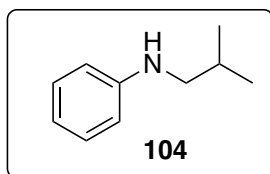
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 8,42 (t, $J= 7,05$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J=7,05$ Hz).³⁸

5.1.2 Réaction de formation d'amine secondaire

Dans un tube scellé est placé le sel de diazonium (0,214 mmol, 1 éq.) avec le réducteur, le phénylsilane **1** (2 éq.) et l'isobutyronitrile **4** (10 éq.). Le tube est chauffé pendant 3h. Une fois le temps de réaction écoulé, le mélange réactionnel est extrait avec 1 mL d'une solution de NaHCO_3 saturée et 2 mL de AcOEt sont introduits dans le tube réactionnel. Le mélange est agité vigoureusement à température ambiante pendant 2 heures supplémentaires. Une fois recueillie, la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre MgSO_4 et le solvant de la réaction peut être éliminé à l'évaporateur rotatif. La brute réactionnelle est purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole : acétate d'éthyle) pour donner le produit correspondant.

³⁷ T. Okazaki, H. Yamamoto, T. Kitagawa, *Arkivoc* **2017**, 2018, 50–59.

N-isobutylaniline

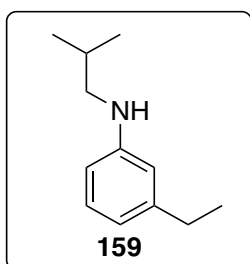


Huile jaune, 81,7 mg, 0,55 mmol, 56%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,16 (t, $J= 7,9$ Hz, 2H), 6,67 (t, $J= 7,3$ Hz, 1H), 6,6 (d, $J= 7,9$ Hz, 2H), 2,93 (d, $J= 6,8$, 2H), 1,91-1,87 (m, 1H), 0,98 (d, $J= 6,7$ Hz, 6H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149,1 (C^{quat}), 129,7 (2CH), 117,5 (2CH), 113,2 (CH), 52,3 (CH_2), 28,6 (CH), 20,9. (CH_3).

Conforme à la littérature.³⁹

3-éthyl-N-isobutylaniline



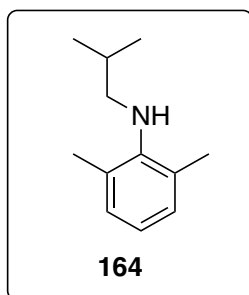
Huile orange, 64,48 mg, 0,36 mmol, 40 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,15 (m, 1H), 6.60 (d, $J= 7,5$ Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.98 (d, $J= 6,87$ Hz, 2H), 2,63 (q, $J= 7,73$ Hz, 2H), 1,94 (sept, $J= 6,74$ Hz, 1H), 1,28 (t, $J= 7,66$ Hz, 3H) 1,04 (d, $J= 6,8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147,5 (C^{quat}), 146,5 (C^{quat}), 129,7 (CH), 117,5(CH), 112,5 (CH), 110,8 (CH), 60,5 (CH_2) 29,2 (CH), 28,1 (CH_2) 20,7 (2 CH_3) 14,8 (CH_3). m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$ 177,1517.; trouvé 177,1522.

³⁸ K. P. Naidek, D. M. Hoffmeister, J. Pazinato, E. Westphal, H. Gallardo, M. Nakamura, K. Araki, H. E. Toma, H. Winnischofer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2014, 1150–1157.

³⁹ X. Guo, O. S. Wenger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2469–2473.

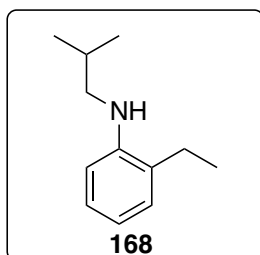
***N*-isobutyl-2,6-diméthylaniline**



Huile orange, 56,4 mg, 0,32mmol, 35 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,06 (d, $J= 7,2$ Hz, 2H), 6,87 (t, $J= 7,5$ Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,87 (d, $J= 6.7$ Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,09 (d, $J= 6,7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 146,5 (C^{quat}), 129,2 (2C^{quat}), 128,9 (2CH), 121,6 (CH), 56,5 (CH_2), 29,7 (CH), 20,6 (2CH_3), 18,6 (CH_3). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ H calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$ 177,1517.; trouvé 177,1520.

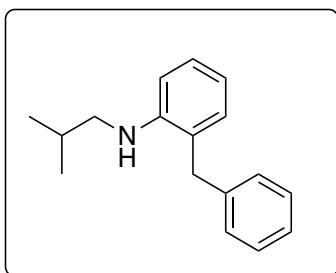
2-éthyl-*N*-isobutylaniline



Huile orange, 42 mg, 0,38mmol, 42 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,17 (dt, $J= 8,0$, 1,50 Hz, 1H), 7,12 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H) 6,73 (dt, $J= 7,5$, 1,10 Hz, 1H) 6,66 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.02 (d, $J= 6,87$ Hz, 2H), 2,54 (q, $J= 7,73$ Hz, 2H), 1,99 (sept, $J= 6,74$ Hz, 1H), 1,31 (t, $J= 7,66$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J= 6,8$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 145,1 (C^{quat}), 127,5 (CH), 126,9 (C^{quat}), 126,7 (CH), 122,4 (CH), 122,2 (CH), 25,0 23,1 14,5. m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$ 177,1517; trouvé 177,1517. Conforme à la littérature.⁴⁰

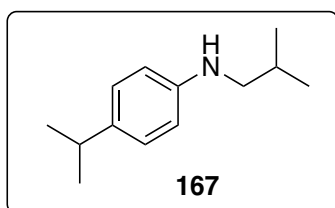
2-benzyl-*N*-(2-méthylpropyl)aniline



Huile jaune, 49,8 mg, 0,2 mmol, 23 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,32 (m, 3H), 7,24 (m, 5H), 7,11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,78 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 0,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 146,7 (C^{quat}), 139,5 (C^{quat}), 130,7 (CH), 128,7 (CH), 128,4 (CH), 127,8 (CH), 126,4 (CH), 124,3 (C^{quat}), 116,5 (CH), 110,4 (CH), 51,5 (CH_2), 38,5 (CH_2), 27,7 (CH), 20,3 (2 CH_3).

***N*-isobutyl-4-isopropylaniline**

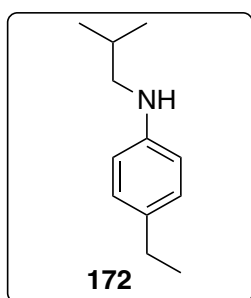


Huile jaune, 68 mg, 0,46 mmol, 44 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,59 (s, N-H), 2,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,81 (sept, $J = 7$ Hz, 1H); 1,88 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1H); 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 146,8 (C^{quat}), 137,6 (C^{quat}), 127,2 (2CH), 112,8 (2CH), 52,3 (CH_2), 33,3 (CH), 28,2 (CH), 24,4 (2 CH_3), 20,7 (2 CH_3).

⁴⁰ L. Ke, G. Zhu, H. Qian, G. Xiang, Q. Chen, Z. Chen, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4008–4013.

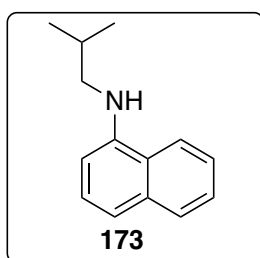
4-éthyl-*N*-isobutylaniline



Huile orange, 48,6 mg, 0,27 mmol, 30 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,06 (d, $J= 8,26$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J= 8,3$ Hz, 2H), 3,63 (s, 1H), 2,96 (d, $J= 6,8$ Hz, 2H), 2,59 (q, $J=7,76$ Hz, 2H), 1,92 (sept, $J= 6,74$ Hz, 1H), 1,24 (t, $J= 7,66$ Hz, 3H) 1,02 (d, $J= 6,8$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146,5 (C^{quat}), 137,5 (C^{quat}), 129,7 (2CH), 113,4 (2CH), 52,9 (CH₂), 28,2 (CH), 27,9 (CH₂), 23,1 (2CH₃), 14,5 (CH₃). Conforme à la littérature.⁴¹

N-isobutyl-naphthalen-1-amine



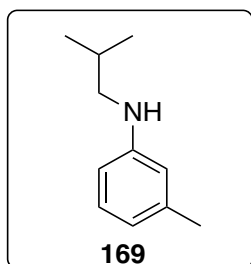
Huile marron, 25 mg, 0,13 mmol, 15 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,83 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (t, $J= 7,80$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,63 (d, $J=7,50$ Hz, 1H) 4,44 (s, 1H), 3,13 (d, $J= 6,74$ Hz, 2H) 2,09 (sept, $J=6,5$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J= 6,5$ Hz, 3H). Conforme à la littérature.⁴²

⁴¹ G. Lafitte, K. Kunihiro, C. Bonneaud, B. Dréan, F. Gaigne, V. Parnet, R. Pierre, C. Raffin, R. Vatinel, J.-F. Fournier, et al., *Tet. Lett.* **2017**, *58*, 3757–3759.

⁴² L. Ke, G. Zhu, H. Qian, G. Xiang, Q. Chen, Z. Chen, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4008–4013.

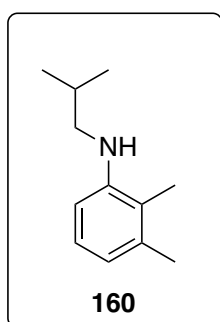
N-isobutyl-3-méthylaniline



Huile orange, 63,1 mg, 0,39mmol, 40 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,10–7,02 (m, 1H), 6,51 (d, $J= 7,8$ Hz, 1H), 6,46–6,39 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,92 (d, $J= 6,8$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,88 (sept, $J= 6,8$ Hz, 1H), 0,98 (d, $J= 6,8$ Hz, 6H).

Conforme à la littérature.⁴³



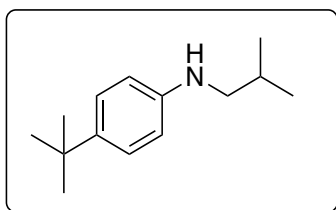
Huile orange, 73,9 mg, 0,42mmol, 46 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,11 (t, $J= 7,92$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J= 7,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,06 (d, $J= 6,75$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H) 2,14 (s, 3H) 2,03 (q, $J= 6,8$ Hz, 1H) 1,98 (d, $J= 6,8$ Hz, 6H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$ 177,1517 ; trouvé 177,1521 . Conforme à la littérature.⁴⁴

⁴³ S. S. Kampmann, B. W. Skelton, D. A. Wild, G. A. Koutsantonis, S. G. Stewart, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 5995–6004.

⁴⁴ E. R. Biehl, A. Razzuk, M. V. Jovanovic, S. P. Khanapure, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5157–5160.

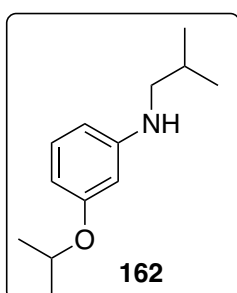
4-(*tert*-butyl)-*N*-isobutylaniline



Huile jaune, 28,6mg, 0,14 mmol, 27 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,22 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 2,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1.88 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 146,3 (C^{quat}), 138,2 (C^{quat}), 127,5 (CH), 113,2 (CH), 52,3 (CH_2), 34,3 (CH), 28,2 (C^{quat}), 24,4 (3CH₃), 20,7 (2CH₃). Conforme à la littérature.⁴⁵

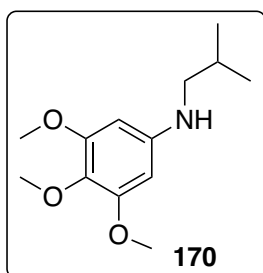
N-isobutyl-3-isopropoxyaniline



Huile jaune 43 mg, 0,207mmol, 21 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,06 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,27–6,20 (m, 2H), 1H), 6,17 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,53 (septet, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3.70 (brs, 1H), 2,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,90 (septet, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H) 0,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

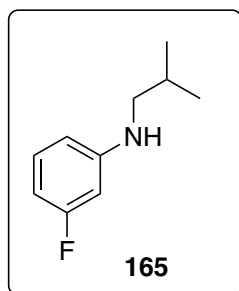
***N*-isobutyl-3,4,5-triméthoxyaniline**



Huile jaune, 25,46 mg, 0,106 mmol, 15 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5,95 (s), 3,84 (s), 3,77 (s), 3,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,89 (septet, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,02 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). ⁴⁶

3-fluoro-*N*-isobutylaniline



Huile jaune, 17,9 mg, 0,107 mmol, 9 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,10 (m, 2H), 6,36 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,30 (m, 1H), 2,92 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,90 (septet, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

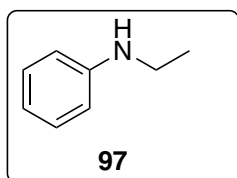
Dans un tube scellé est placé le sel de diazonium (1,00 éq.) avec le réducteur, le phénylsilane 1 (2,00 éq.) et le nitrile 4 (10,00 éq.). Le tube est chauffagé pendant 3h. Une fois le temps de réaction écoulé, le mélange réactionnel peut être extrait avec 3*10 mL d'une solution de NaHCO_3 saturée et 3*10 mL de AcOEt sont introduits dans le tube réactionnel et le mélange est agité vigoureusement à température ambiante pendant 2 heures supplémentaires. Une fois recueillie, la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre MgSO_4 et le solvant de la réaction peut être éliminé à l'évaporateur rotatif. La brute réactionnelle est purifiée par flash chromatographie sur gel

⁴⁵ M. Larrosa, C. Guerrero, R. Rodríguez, J. Cruces, *Synlett* **2010**, 2010, 2101–2105.

⁴⁶ L. Ke, G. Zhu, H. Qian, G. Xiang, Q. Chen, Z. Chen, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4008–4013.

de silice (éther de pétrole : acétate d'éthyle) pour donner le composé correspondant au sel de diazonium utilisé.

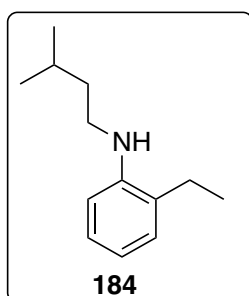
N-éthylaniline



Huile jaune 47,3 mg, 0,39 mmol, 37 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,16 (t, $J= 8,0$ Hz, 2H), 6,68 (t, $J= 8,0$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J= 8,0$ Hz, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,12 (q, $J= 8,0$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J= 8,0$ Hz, 3H). Conforme à la littérature.⁴⁷

2-éthyl-N-isopentylaniline

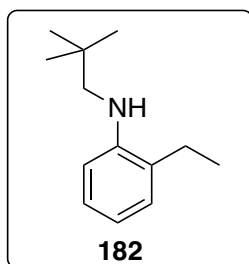


Huile orange 52,2 mg, 0,27mmol, 30 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,18 (dt, $J= 8,0$ Hz, $J= 1,50$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H) 6,74 (dt, $J= 7,5$, 1,10 Hz, 1H) 6,69 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H) 3,55 (s, 1H), 3,21 (t, $J= 7,20$ Hz, 2H), 2,52 (q, $J= 7,73$ Hz, 2H), 1,79 (sept, $J= 6,74$ Hz, 1H), 1,61 (q, $J= 7,30$ Hz, 2H) 1,30 (t, $J= 7,62$ Hz, 3H) 1,02 (d, $J= 6,8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 145,9 (C^{quat}), 127,7 (CH), 127,3 (C^{quat}), 127,0 (CH), 116,8 (CH), 109,9 (CH), 42,2 (CH_2), 38,7 (CH_2), 26,2 (CH_2), 23,8 (CH), 22,7 (2 CH_3), 12,8 (CH_3).

⁴⁷ M. C. Lubinu, L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 82–85.

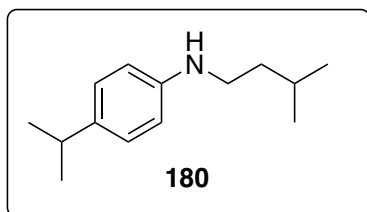
2-éthyl-N-neopentylaniline



Huile orange 66,1 mg, 0,35 mmol, 38%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,18 (dt, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,50$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 6,72 (dt, $J = 7,5$, 1,10 Hz, 1H) 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,64 (brs, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,55 (q, $J = 7,73$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,66$ Hz, 3H), 1,07 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 146,2 (C^{quat}), 127,8 (CH), 127,3 (C^{quat}), 127,0 (CH), 116,6 (CH), 109,8 (CH), 55,7 (CH_2), 31,7(C^{quat}), 27,8 (CH_2) 24,0 (3 CH_3) 12,8 (CH_3). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}$ 177,1517 ; trouvé 191,1617.

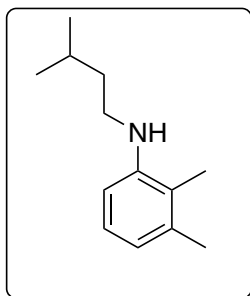
N-isopentyl-4-isopropylaniline



Huile jaune 54,4 mg, 0,26 mmol, 31 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): : 7,10-7,05 (m, 2H) ,6,64-6,58 (m, 2H) ; 3,56 (s, 1H) 2,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,35 (m, 2H) 2,84 (sept, $J = 7$ Hz, 1H) ; 1,87 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1H) ; 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) ; 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 147,2 (C^{quat}), 137,5 (C^{quat}), 127,1 (2CH), 112,7 (2CH), 56,2 (CH_2), 33,2 (CH_2), 31,8 (CH), 27,7 (CH), 26,1 (2 CH_3), 24,3 (2 CH_3). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1908 calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}$ 206,1917; trouvé 206,1908 .

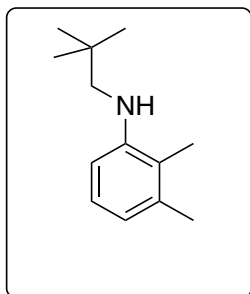
***N*-isopentyl-2,3-diméthylaniline**



Huile marron 48 mg, 0,23 mmol, 26 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3,45 (brs, 1H), 3,21 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (sept, $J = 6,74$ Hz, 1H), 1,63 (q, $J = 7,30$ Hz, 2H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 146,4 (C^{quat}), 136,4 (C^{quat}), 126,2 (CH), 120,0 (C^{quat}), 119,0 (CH), 107,9 (CH), 42,5 (CH_2), 38,8 (CH_2), 26,2 (CH), 22,7 (CH), 20,8 (CH₃), 12,5 (2CH₃).

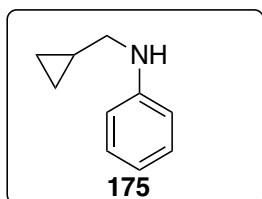
2,3-dimethyl-*N*-neopentylaniline



Huile jaune 53 mg, 0,28 mmol, 30 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3.56 (brs, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,09 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 146,8 (C^{quat}), 136,4 (C^{quat}), 126,2 (CH), 120,0 (C^{quat}), 118,9 (CH), 107,8 (CH), 56,0 (CH_2) 33,7 (C^{quat}), 27,7 (3CH₃) 20,8 (CH₃) 24,4 (CH₃). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$ 191,15676; trouvé 191,1674 .

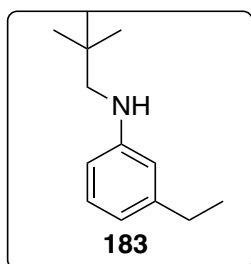
***N*-(cyclopropylméthyl)aniline**



Huile jaune 59 mg, 0,40 mmol, 38 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (dd, $J= 8,19$, $J= 7,41$ Hz, 2H), 6,70 (tt, $J= 7,30$ Hz, $J= 1,0$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J= 8,6$, 1,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 1H), 2,96 (d, $J= 7.0$ Hz, 2H), 1,10 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 148,6 (C^{quat}), 129,4 (CH), 117,4 (CH), 112,9 (CH), 49,2 (CH_2), 11,0 (CH), 3,58 (2 CH_2). Conforme à la littérature. ⁴⁸

3-éthyl-*N*-neopentylaniline

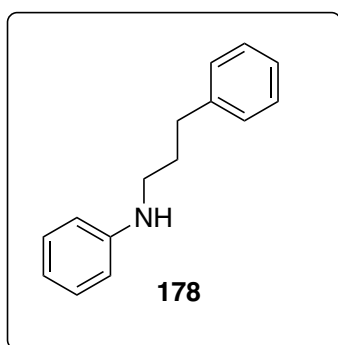


Huile marron 69,9 mg, 0,32 mmol, 35 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,13–7,04 (m, 1H), 6,56 (d, $J= 7,8$ Hz, 1H), 6,44–6,35 (m, 2H), 3,38 (s, brs 1H), 2,96 (s, 2H), 2,70 (q, $J=7,76$ Hz, 2H) 1,39 (s, 9H), 1,30 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3Cl_3) δ (ppm) : 149,2 (C^{quat}), 145,4 (C^{quat}), 129,2 (CH), 116,7 (CH), 112,4 (CH), 110,0 (CH), 55,9 (CH_2), 31,8 (C^{quat}), 29,1 (CH_2), 27,7 26,1 15,6. m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculer pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}^+$ 192,1746 ; trouvé 192,1747 .

⁴⁸ F. Freitag, T. Irrgang, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11677–11685.

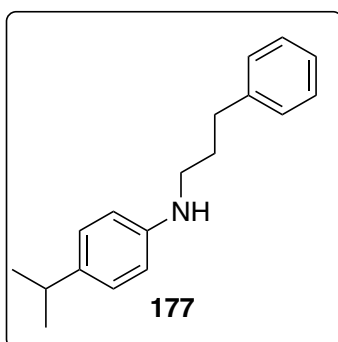
***N*-(3-phénylpropyl)aniline**



Huile jaune 59,5 mg, 0,28 mmol, 27 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 5H), 6,72 (tt, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,60 – 6,57 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,00 – 1,92 (m, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 148,4 (C^{quat}), 141,8 (C^{quat}), 129,4 (CH), 128,6 (CH), 128,5 (CH), 126,1 (CH), 117,4 (CH), 112,9 (CH), 43,6 (CH_2), 33,5 (CH_2), 31,2 (CH_2).

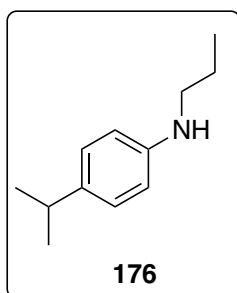
4-isopropyl-*N*-(3-phénylpropyl)aniline



Huile jaune 49,1mg, 0,2mmol, 23 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

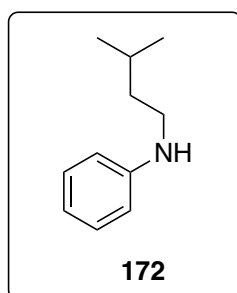
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,31 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 3,53 (brs, 1H), 3,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,82 (sept, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H) 1,97 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H) 1,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3CN) δ (ppm) :146,4 (C^{quat}), 141,7 (C^{quat}), 137,8 (C^{quat}), 128,4 (2CH) 127,0 (2CH) 125,9 (2CH) 112,8 (3CH), 43,7 (CH_2) 33,4 (CH_2) 33,1 (CH_2) 31,2 (CH) 24,2(2 CH_3).

4-isopropyl-N-propylaniline



Huile jaune 57,6 mg, 0,32 mmol, 38 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,52 (brs, 1H), 3,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,82 (sept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,65 (sept, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 7,4$ Hz, 6H) 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 146,6 (C^{quat}), 137,6 (C^{quat}), 127,0 (CH), 112,7 (CH), 46,1 (CH₂), 33,1 (CH₂), 24,2 (CH) 22,8 (CH₃) 11,6 (2CH₃). Conforme à la littérature.⁴⁹

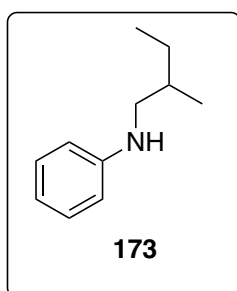


Huile orange 55,1 mg, 0,34 mmol, 32 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,21 (t, $J = 7,8$, $J = 7,3$ Hz, 2H) 6,73 (dd, $J = 7,3$ Hz, $J = 7,3$ Hz 1H), 6,64 (dt, $J = 7,3$, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,76 (septet, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,55 (dt, $J = \text{Hz}$, 2H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148,7 (C^{quat}), 129,4 (2CH) 117,2 (2CH) 112,8 (CH), 42,3 (CH₂), 38,7 (CH₂), 26,1 (CH), 22,8 (2CH₃). Conforme à la littérature.⁴⁶

⁴⁹ M. Rosien, I. Töben, M. Schmidtman, R. Beckhaus, S. Doye, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2138–2142.

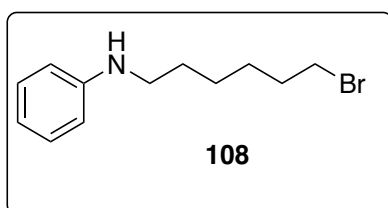
***N*-(2-méthylbutyl)aniline**



Huile jaune/orange 45,7 mg, 0,28 mmol, 27 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,16 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 6,67 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,25-1,16 (m, 1H), 0,96-0,91 (m, 6H). Conforme à la littérature.⁵⁰

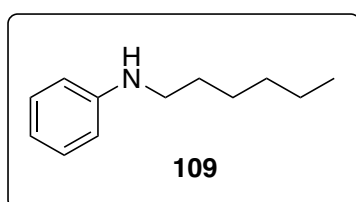
***N*-(6-bromohexyl)aniline**



Huile marron 16,9 mg, 0,063 mmol, 6 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) : 7,14 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 6,70 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,62 (brs, 1H), 3,54 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,63-1,57 (m, 4H), 1,38-1,34 (m, 4H).

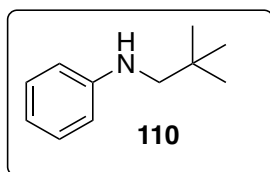
***N*-hexylaniline**



Huile marron 40 mg, 0,23 mmol, 23 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

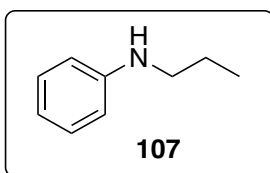
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,17 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,68 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,10 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,61 (p, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,33-1,31 (m, 4H), 0,90 (t, $J=6,6$ Hz, 3H). Conforme à la littérature.⁵¹

⁵⁰ P. Liu, R. Liang, L. Lu, Z. Yu, F. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1943–1950.



Huile jaune 86,4 mg, 0,53mmol, 51 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

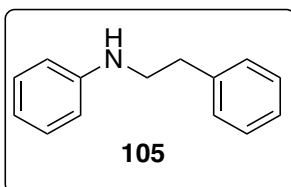
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,21 (dd, $J= 8,6$ Hz $J=7,3$ Hz, 2H), 6,68 (t, $J= 7,3$ Hz $J=1,1$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J= 8,6$ Hz $J=1,0$ Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 1,02 (s, 9H). Conforme à la littérature.⁵²



Huile jaune 17,7 mg, 0,13 mmol, 31 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,16 (t, $J= 7,6$ Hz, 2H), 6,67 (t, $J= 7,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J= 8,4$ Hz, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,06 (t, $J= 6,8$ Hz, 2H), 1,62 (sex, $J= 7,2$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J= 7,6$ Hz, 3H). Conforme à la littérature.⁵³

N-phénéthylaniline



Huile jaune 14,9mg, 0,073 mmol, 7 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,25-7,15 (m, 5 H), 6,72-6,68 (m, 1 H), 6,62-6,59 (m, 2 H), 3,66 (s, 1 H), 3,39 (t, $J= 7,0$ Hz, 2 H), 2,91 (t, $J= 7,0$ Hz, 2 H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 148,0 (C^{quat}), 139,3 (C^{quat}), 129,3 (2CH), 128,8 (2CH), 128,6 (2CH), 126,4 (2CH), 117,4 (CH), 113,0 (CH), 45,0 (CH_2), 35,0 (CH_2). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$ 211,1365; trouvé 211,1361. Conforme à la littérature.⁵⁴

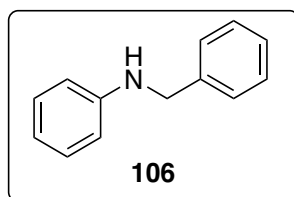
⁵¹ S. S. Kampmann, B. W. Skelton, D. A. Wild, G. A. Koutsantonis, S. G. Stewart, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 5995–6004.

⁵² X. Guo, O. S. Wenger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2469–2473.

⁵³ M. C. Lubinu, L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Chem. - Eur. J.* **2011**, 17, 82–85.

⁵⁴ . K. Wu, W. He, C. Sun, Z. Yu, *Tet. Lett.* **2016**, 72, 8516–8521.

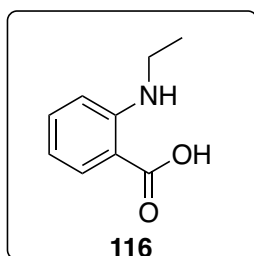
N-benzylaniline



Huile jaune 48,1 mg, 0,26 mmol, 25 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,23 (ddd, $J = 29,6$ Hz, $J = 13,1$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 5H), 7,08 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,93 (s, 1H). Conforme à la littérature.⁵⁵

acide 2-(éthylamino)benzoïque

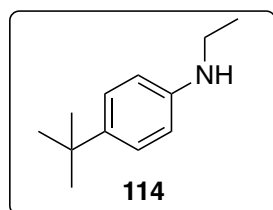


Huile marron, 57 mg, 0,35 mmol, 41 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

Solide marron 57mg, 0,35mmol, 41 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,99 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dddd, $J = 15,6$ Hz, 8,7 Hz, 7,2 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 3,28 (q, $J = 7,20$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). Conforme à la littérature.⁵⁶

4-(tert-butyl)-N-éthylaniline



Huile jaune, 49,1 mg, 0,56 mmol, 35 % Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

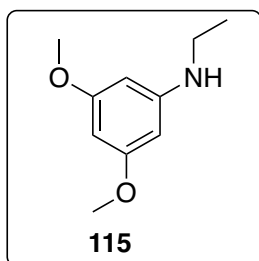
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,24 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H). Conforme à la littérature.⁵⁷

⁵⁵ X. Guo, O. S. Wenger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2469–2473.

⁵⁶ T. Ikawa, Y. Fujita, T. Mizusaki, S. Betsuin, H. Takamatsu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 293–304.

⁵⁷ C. Lombardi, D. Mitchell, M. J. Rodriguez, M. G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 1510–1513.

N-ethyl-3,5-dimethoxyaniline



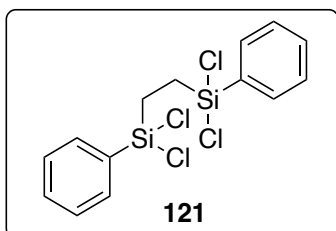
Huile jaune, 16,2 mg, 0,17 mmol, 11,3 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5,72 (s, 2H); 5,49 (s, 1H); 3,63 (s, 6H); 2,98 (q, $J=7,2$ Hz 2H); 1,12 (t, $J=7,2$ 3H). Conforme à la littérature.⁵⁸

5.1.3 Synthèse du réducteur **122**.

La procédure utilisée correspond à celle décrite dans la littérature.⁵⁹ Les réactifs dichloro(phényl)silane (2,04 g, 11,5 mmol, 1,0 éq) et dichloro(éthényl)phénylsilane 19 (2,34 g, 11,5 mmol, 1,0 éq) sont introduits dans un ballon de 50 mL. Le catalyseur H_2PtCl_6 est ensuite introduit dans le ballon et le mélange est chauffé à 130 °C pendant 5 heures. Le produit de la réaction est purifié par distillation sous pression réduite.

dichloro[2-[dichloro(phényl)silyl]éthyl]-phénylsilane



Solide blanc 2400 mg, 6,31 mmol, 56 %

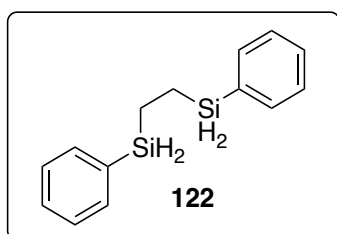
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,75-7,71 (m, 4H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 4H), 1,49 (s, 4H).

⁵⁸ F. Thorstensson, I. Kvarnström, D. Musil, I. Nilsson, B. Samuelsson, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1165–1179.

⁵⁹ . S. Bourg, B. Boury, F. H. Carré, R. J. P. Corriu, *Organometallics* **1998**, *17*, 167–172.

La procédure utilisée correspond à celle décrite dans la littérature.⁴⁸ Dans un premier temps, le réducteur LiAlH_4 (383,90 mg ; 10,1 mmol ; 2,3 éq) est introduit avec 4 mL d'éther diéthylique anhydre dans un ballon tricol soumis à un courant d'azote. Le composé dichloro[2-[dichloro(phényl)silyl]éthyl]-phénylsilane (1,68 mg ; 4,41 mmol ; 1,0 éq) est dissout dans 4 mL de Et_2O et le mélange est introduit en goutte à goutte dans le ballon. Le mélange réactionnel est alors placé sous agitation vigoureuse pendant 2 heures. En fin, la réaction est neutralisée avec 10 mL de HCl 1M dans de l'eau glacée et le produit de la réaction est extrait avec de l'éther diéthylique et de l'eau. Après séchage sur MgSO_4 anhydre, le solvant éliminé à l'évaporateur rotatif et le produit est purifié par distillation sous pression réduite

1,2-bis(phénylsilyl)éthane



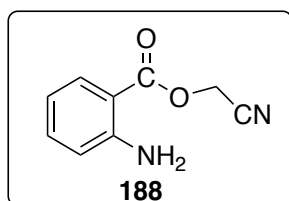
Solide blanc 1044 mg, 4,30 mmol, 68 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,59-7,55 (m, 4 H), 7,45-7,34 (m, 6 H), 4,34 (m, 2 H), 1,04 (m, 2 H).

5.1.4 Synthèse du précurseur **189** pour la cyclisation

De l'acide anthranilique (2742,76 mg, 20 mmol, 1 éq.,) dans du DMF (15 ml) avec du chloroacétonitrile (1,2 éq., 1812 mg, 24 mmol) et du NaHCO_3 (1 éq., 20 mmol) ont été agité à 120°C pendant 90 min. Le mélange a été versé dans de l'eau glacée (150 ml) et agité jusqu'à formation d'un solide. Le produit a été séparé par filtration et laissé à sec pour donner un solide blanc cassé **188** 1820 mg, 10,33 mmol, 52%

Cyanomethyl 2-aminobenzoate

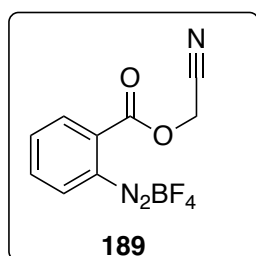


Solide blanc 1820 mg, 10,33 mmol, 52%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,85 (dd, $J= 8,2$, 1,3 Hz, 1H), 7,34 (dddd, $J=15,40$, 8,59 , 7,11 , 1,92 Hz, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,75 (brs, 2H), 4,92 (s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 176,0586; trouvé 177,06592

Dans un ballon de 25 mL est préparée une solution dans l'éthanol (2 ml) de **188** (800 mg, 4,54 mmol, 1 eq.) dans une solution d'acide tétrafluoroborique à 50 % en poids dans l'eau. Le mélange est refroidi à 0 °C dans un bain de glace. Puis est ajoutée au milieu réactionnel une solution aqueuse (2 mL) de nitrite de sodium (690 mg, 10 mmol, 1 eq.) au goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation pendant 30 minutes en conservant la température à 0 °C. La solution résultante est filtrée sur Büchner. Le résidu ainsi obtenu est récupéré, transféré dans un bécher de 25 mL et dissout dans le minimum d'acétone (5 mL). La solution est agitée, puis est ajouté au goutte à goutte du diéthyléther (20 mL). Un précipité blanc se forme. Le mélange est filtré une nouvelle fois sur buchner. Le résidu est ensuite lavé au diéthyléther. Le produit **189** est obtenu un solide blanc, 970 mg, 3,53 mmol, 78 %.

2-((cyanométhoxy)carbonyl)benzènediazonium tétrafluoroborate

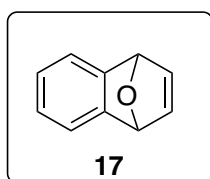


Solide blanc 970 mg, 3,53 mmol, 78 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,73 (dd, $J= 8,2$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, $J=8,00$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,40 (dddd, $J= 15,7$ Hz , 9,0 Hz, 7,9 Hz, 1,3 Hz Hz, 1H) 8,22 (dddd, $J= 16,0$ Hz , 9,0 Hz , 8,2 Hz , 1,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H).

A une solution de diiodobenzène (200 mg, 0,606 mmol, 1 éq.) dans le furane (2 ml, 27,5 mmol, 45 éq.) sont ajoutés K_2CO_3 (92,16 mg, 0,67 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est alors placé sous rayonnement UVA pendant 15h à température ambiante. En fin de réaction le milieu est alors solubilisé dans l'acétate d'éthyle puis lavé avec une solution aqueuse de HCl. La phase organique est séchée puis au $MgSO_4$ anhydre puis concentré à l'évaporateur rotatif. La brute réactionnelle est purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole : acétate d'éthyle) pour donner une huile incolore 4,5 mg de **17**, 0,0303 mmol, (5%)

1,4-dihydro-1,4-époxy-naphthalène



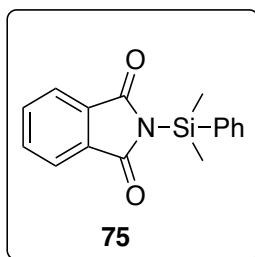
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7,27 (dd, $J = 5,06$ 3,00 Hz, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,99 (dd, $J = 5,06$ 3,00 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H). Conforme à la littérature.⁶⁰

5.1.5 La synthèse d'un dérivé de phtalimide.

Le phtalimide (10 g, 68 mmol, 1 éq.) est dissous dans 20 mL d'EtOH. Une solution de KOH (9,53 g, 169 mmol, 2,5 éq) dans 15 ml de MeOH est ajoutée à cette solution. Le mélange est agité pendant 1 h. Après filtration, le gâteau de filtration est lavé avec 3 x 10 ml d'EtOH. Le phtalimide de potassium a été obtenu sous forme de solide blanc. Phtalimide de potassium (5,72 g, 30,9 mmol), fabriqué est ajouté à 50 ml de tétrahydrofurane sec dans un ballon de 150 ml avec condenseur à reflux sous atmosphère d'azote. Diméthylphénylchlorosilane (5,72 g, 33,6 mmol) est ajouté lentement sous agitation. Le mélange réactionnel est alors chauffé à 60°C pendant 15 min puis refroidi à 0 C° et puis le chlorure de potassium filtré sur filtre Buchner. Le solvant est alors évaporé à l'évaporateur rotatif pour donner un solide blanc. En dissolvant ce dernier dans du benzène sec, on filtre le phtalimide insoluble n'ayant pas réagi laissant le produit en solution. Après évaporation du benzène cela donne le N- (diméthylphénylsilyl) phtalimide. Le produit est obtenu un solide blanc **75** 3925 mg, 13,9 mmol, (80%).

⁶⁰ E. Stridfeldt, E. Lindstedt, M. Reitti, J. Blid, P.-O. Norrby, B. Olofsson, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 13249–13258.

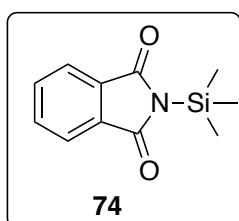
2-(diméthyl(phényl)silyl)isoindoline-1,3-dione



Solide blanc, Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,85 (m, 4H) 7,27 (m, 3H), 7,18 (m, 2H) 0,66 (s, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169,9 (C^{quat}), 167,7 (C^{quat}), 139,6 (C^{quat}), 133,9 (2CH) 132,0 (2CH) 130,0 (CH) 129,5 (2CH) 123,7 (2CH) 5,5 (2CH₃). Conforme à la littérature.⁶¹

2-(triméthylsilyl)isoindoline-1,3-dione



Solide blanc, 1466 mg, 6,69 mmol, 75%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

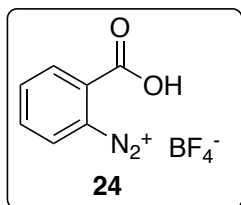
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,89 (m, 2H) 7,72 (m, 2H) 0,81 (s, 9H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169,5 (C^{quat}) 167,2 (C^{quat}), 132,2 (2CH), 131,9 (C^{quat}), 123,2 (2CH), 2,0 (3CH₃).⁵⁰

5.1.6 Synthèse du précurseur de benzyne.

Dans un ballon de 25 mL est préparée une solution d'acide anthranilique correspondante (10 mmol, 1 éq.) dans 4 mL d'eau et 3,4 mL d'acide tétrafluoroborique à 50 % en poids. Le mélange est refroidi à 0 °C dans un bain de glace. Puis est ajoutée au milieu réactionnel une solution aqueuse (2 mL) de nitrite de sodium (1 éq.) goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation pendant 30 minutes en conservant la température à 0 °C. La solution résultante est filtrée sur Büchner. Le résidu est ensuite lavé au diéther. Un solide est obtenu.

2-carboxybenzènediazonium

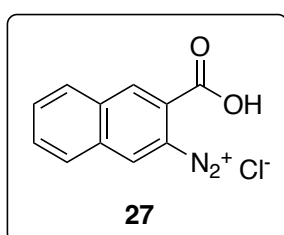
⁶¹ R. Szalay, V. Harmat, J. Eőri, G. Pongor, *Tet. Lett.* **2017**, 58, 2186–2192.



Solide blanc, 5405 mg, 22,9 mmol, 82%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8,55 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,27-8,12 (m, 2H), 7,92 (m, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ 149,0348; trouvé 149,0351 .

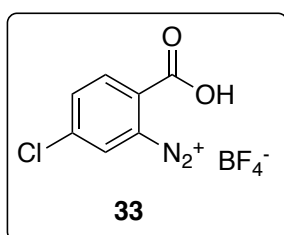
3-carboxynaphthalène-2-diazonium



Solide violet, 190 mg, 0,81 mmol, 76 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,65 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ (ppm): 169,7 (C^{quat}), 132,9 (CH), 132,2(CH), 129,7 (C^{quat}), 129,5 (C^{quat}), 128,6 (CH), 128,4 (CH), 127,8 (CH), ,127,1 (CH), 126,8 (CH), 124,6 (C^{quat}).

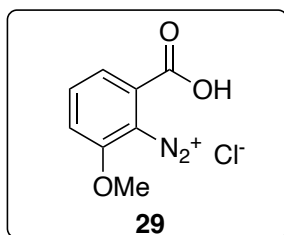
2-carboxy-5-chlorobenzènediazonium



Solide jaune clair, 1110 mg, 5,068 mmol, 87%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) 7,40 (s, 1H) ; ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ (ppm) : 169,3 (C^{quat}), 139,0 (CH), 131,1 (CH), 129,0 (CH), 128,3 (CH), 127,0 (C^{quat}), 118,2 (C^{quat}). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2$ 182,9960 ; trouvé 182,9961 .

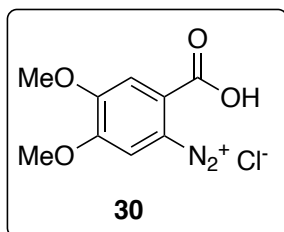
2-carboxy-6-methoxybenzenediazonium



Solide blanc, 1040 mg, 4,85 mmol, 81%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 7,36 (dd, $J=8,0$, 1,0 Hz, 1H) 7,02 (dd, $J=8,0$, 1,0 Hz, 1H) 6,61 (dd, 1H, $J=8,0$, 8,0 Hz), 3,82 (s, 3H), ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ (ppm): 169,4 (C^{quat}), 147,3 (C^{quat}), 139,6 (C^{quat}), 122,5 (CH), 115,4 (C^{quat}), 113,7 (CH), 111,1 (CH), 55,8 (CH_3). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3$ 179,0464 ; trouvé 179,0457 .

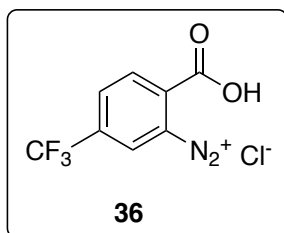
2-carboxy-4,5-dimethoxybenzenediazonium



Solide blanc, 740 mg, 3,025 mmol, 60%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O): δ = 169,17 (C^{quat}), 154,57 (C^{quat}), 148,34 (C^{quat}), 139,13 (CH), 113,17 (C^{quat}), 100,49 (CH), 99,06 (CH), 55,96 (CH_3), 55,21 (CH_3).

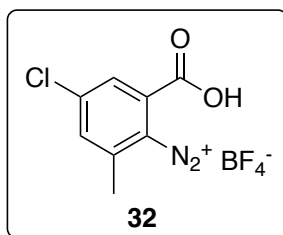
2-carboxy-5-(trifluoromethyl)benzenediazonium



Solide jaune, 940 mg, 3,72 mmol, 76%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 7,87 (d, $J= 8,5$ HZ, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,76 (dd, $J= 8,5$ 1,5 HZ, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculer pour $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 217,0223; trouvé 217,0225.

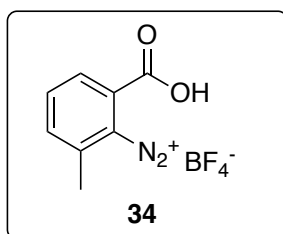
2-carboxy-4-chloro-6-methylbenzenediazonium



Solide blanc, 320 mg, 1,13 mmol, 42%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 7,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 2,30 (s, 3H);

2-carboxy-6-methylbenzenediazonium



Solide blanc, 1250 mg, 5,0 mmol, 76%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

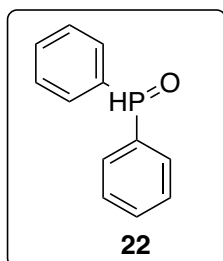
^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 8,07 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ (ppm) : 169,3 (C^{quat}), 138,9 (C^{quat}), 136,1 (CH), 134,3 (CH), 130,0 (CH), 128,1 (CH), 127,2 (C^{quat}), 17,1 (CH₃). m/z [M+H]⁺ calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$ 163,0514 ; trouvé 163,0508 .

5.1.7 Synthèse de d'oxyde de dialkyl/arylphosphine

Dans une solution de chlorobis(4-méthylphényl)phosphane (1 éq., 1 g, 4,02 mmol) dans dichlorométhane (2 mL), H_2O est ajoutée (1.5 éq., 0,109 g, 0,109 mL, 6,03 mmol). Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante. La réaction est extraite avec une solution saturée de NaHCO_3 (3 * 10 mL), puis la phase aqueuse est lentement acidifiée avec du HCl concentré qui amène à un précipité blanc. Après l'extraction avec le dichlorométhane (3*10 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau salée, séchées sur MgSO_4 anhydre, puis le solvant est évaporé pour obtenir le produit blanc. ⁶².

⁶² R. Lhermet, E. Moser, E. Jeanneau, H. Olivier-Bourbigou, P.-A. R. Breuil, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 7433–7437.

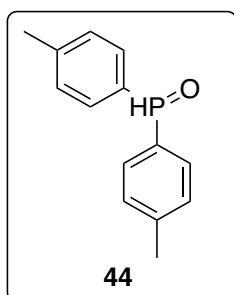
Oxyde diphénylphosphine



Solide blanc, 6000 mg, 29,68 mmol, 89 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8,07 (d, $J = 481,1$ Hz, 1H), 7,73–7,68 (m, 4H), 7,59–7,55 (m, 2H), 7,51–7,47 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 132,4 (d, $J = 3,0$ Hz), 131,2 (d, $J = 101,0$ Hz), 130,5 (d, $J = 12,0$ Hz), 128,8 (d, $J = 13,0$ Hz); ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 21,5 (d, $J = 481,1$ Hz).

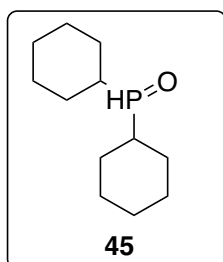
Oxyde di-*p*-tolylphosphine



Solide blanc, 823 mg, 3,58 mmol, 89 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,85–7,55 (m, 4H), 7,28–7,04 (m, 4H), 4,15–4,00 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Oxyde dicyclohexylphosphine

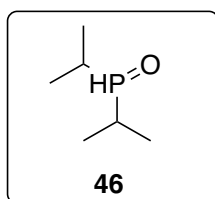


Solide blanc, 320mg, 1,49 mmol, 70%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6,32 (dt, $J = 434$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,00–1,24 (m, 22H), ^{31}P RMN (162 MHz CDCl_3) δ (ppm) : 49,8. Conforme à la littérature.⁶³

⁶³ Z. Huang, Z. Liu, J. (Steve) Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15882–15885.

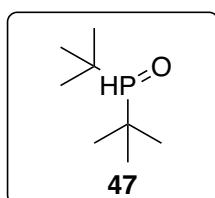
Oxyde diisopropylphosphine



Solide blanc, 834 mg, 6,22 mmol, 95%. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6,27 (dt, $J = 435,6$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H), 1,95–1,87 (m, 2H), 1,22–1,10 (m, 12H). Conforme à la littérature.⁶⁴

Oxyde di-*tert*-butylphosphine



Solide blanc, 610 mg, 3,76 mmol, 68 %. Synthèse réalisée suivant la procédure générale.

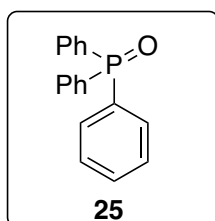
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5,99 (d, 1 $J = 426,2$ Hz, 1H), 1,19 (d, 3 $J = 14,9$ Hz, 18H), ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 29,0 (d, $J = 47,4$ Hz, C^{quat}), 24,7 (d, $J = 1,4$ Hz, 3CH₃); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) : 65,9. Conforme à la littérature.⁵³

5.1.8 Synthèse de d'oxyde de triphénylphosphine

À une solution de 2-2-carboxybenzène-1-diazonium tétrafluoroborate (1,5 éq., 259 mg, 1,1 mmol) dans de l'acétonitrile (2 ml) et de l'oxyde de diphenylphosphine (1 éq., 148 mg, 0,734 mmol) ont été ajoutés à température ambiante sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est ensuite agité et chauffé au reflux pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à TA et évaporé sous vide. La purification par Chromatographie (éther de pétrole / EtOAc = 1: 1) a donné **25** (143 mg, 70%) sous la forme d'un solide blanc.

⁶⁴ A. J. Kendall, D. T. Seidenkranz, D. R. Tyler, *Organomet.* **2017**, *36*, 2412–2417.

Oxyde triphénylphosphine



143 mg, 0,51 mmol, 70%

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,74-7,63 (m, 6H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,50-7,40 (m, 6H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 132,5 (d, $J = 104,0$ Hz, C^{quat}), 132,1 (d, $J = 10,0$ Hz, 2CH), 131,9 (d, $J = 2,3$ Hz, CH), 128,5 (d, $J = 12,4$ Hz, 2CH); ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 29,2. Conforme à la littérature.⁶⁵

⁶⁵ K. Prokop, D. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8014.