



HAL
open science

Formation de liaisons C-C, C-S, C-N et C-P réalisée par catalyse au cuivre, au manganèse ou en absence de métal de transition

Yujia Liu

► **To cite this version:**

Yujia Liu. Formation de liaisons C-C, C-S, C-N et C-P réalisée par catalyse au cuivre, au manganèse ou en absence de métal de transition. Catalyse. Montpellier, Ecole nationale supérieure de chimie, 2017. Français. NNT : 2017ENCM0016 . tel-03623592

HAL Id: tel-03623592

<https://theses.hal.science/tel-03623592>

Submitted on 29 Mar 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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par l'**Ecole Nationale Supérieure de Chimie de
Montpellier**

Préparée au sein de l'école doctorale Sciences Chimiques
Balard

Et de l'unité de recherche ICGM – Institut Charles
Gerhardt Montpellier

Spécialité : **Ingénierie Moléculaire**

Présentée par **Yujia LIU**

**Formation de liaisons C-C, C-S, C-N et C-P
réalisée par catalyse au cuivre, au
manganèse ou en absence de métal de
transition**

Soutenue le 20 novembre 2017 devant le jury composé de

M. Michel ETIENNE, Professeur, Univ. Toulouse III-Paul Sabatier

Président

M. Yves GENISSON, DR CNRS, Univ. Toulouse III-Paul Sabatier

Rapporteur

Mme. Véronique MICHELET, Professeur, Univ. Nice Sophia Antipolis

Rapporteur

Mme. Françoise QUIGNARD, DR CNRS, ENSC Montpellier

Examinateur

M. Marc TAILLEFER, DR CNRS, ENSC Montpellier

Dir. Thèse

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés (AM2N) dirigé par le Mr le Docteur Marc Taillefer et appartenant à l'Institut Charles Gerhardt (UMR 5253). Il est situé à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM).

J'adresse mes vifs remerciements à Mme Véronique Michelet et Mr Yves Génisson, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail en acceptant d'en être les rapporteurs, ainsi qu'à Mr Michel Etienne qui a bien voulu examiner ce travail et qui a présidé le jury de soutenance. J'exprime également ma reconnaissance à Mme Françoise Quignard qui a accepté de participer à ce jury en tant qu'examinatrice.

Je remercie particulièrement Mr Marc Taillefer qui m'a guidé et soutenu au cours de ces trois années et qui m'a donné une grande liberté pour réaliser mes recherches. Je lui suis également très reconnaissante de m'avoir fait confiance et d'avoir toujours été patient avec moi. Il m'a beaucoup appris sur la vie professionnelle et personnelle.

J'adresse des remerciements à Mr Florian Jaroschik qui a contribué à l'avancement des travaux dans le domaine du mécanisme.

Je voudrais remercier chaleureusement mes camarades de laboratoire (Julien Bergès, Rémi Blicq, Racha Abdine, Janet Bahri, Yassir Zaid, Damien Hueber, Clève Dionel Mboyi, Mohamed Rami Chebbi) et mes stagiaires (Elise Bergès, Stephane Bagnato) pour leur amabilité, leur gentillesse ainsi que pour les bons moments que nous avons pu partager. Ils ont tous contribué à créer une ambiance de travail très agréable pendant ces années de thèse.

Je manifeste toute ma gratitude à ma famille pour l'immense appui et pour les encouragements constants, tout au long de mes études. Je tiens aussi à remercier vivement mes amis (Kim Spielmann, Mélissa Rossel, Nicolas Sevrain, Jimmy Lauberteaux, Aurélien Honraedt) qui ont pris soin de moi et m'ont laissé des souvenirs inoubliables.

Je voudrais également exprimer ma reconnaissance à Mr Florian Monnier pour ses encouragements.

Enfin, J'adresse un grand merci à l'ensemble des membres du laboratoire, particulièrement Mme Pascale Guiffrey, Mrs David Virieux et Jean-Luc Pirat, pour leur aide précieuse et leurs conseils.

Table des Matières

Abréviation.....	4
Préambule.....	5
CHAPITRE 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux.....	7
I. Introduction.....	9
II. Bibliographie.....	10
II. 1. Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre.....	11
II. 1. 1. Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre.....	11
II. 1. 2. Réactions de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre en milieu aqueux.....	12
a) En présence de ligands phosphine solubles dans l'eau.....	12
b) En présence de ligands phosphine insolubles dans l'eau.....	13
c) En présence de ligands azotés.....	15
II. 2. Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium sans cuivre.....	16
II. 2. 1. Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le palladium sans cuivre.....	16
II. 2. 2. Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium sans cuivre en milieu aqueux.....	19
a) En présence de ligands phosphine solubles dans l'eau.....	19
b) En présence de ligands phosphine insolubles dans l'eau.....	20
c) En présence de ligands azotés, oxygénés ou de type carbène.....	21
d) A partir de nanoparticules ou à l'aide de palladium supporté.....	22
II. 3. Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre	23
II. 3. 1. Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en solvant organique.....	23
II. 3. 2. Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre	27
II. 3. 3. Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux.....	30
III. Réaction de Sonogashira réalisée dans l'eau en présence d'une faible quantité de cuivre.....	33
III. 1. Essais préliminaires.....	33
III. 2. Tests mécanistiques.....	35
III. 3. Optimisation de conditions réactionnelles.....	38
III. 4. Champ d'applications.....	39
IV. Conclusion et perspectives.....	41
CHAPITRE 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO.....	43
I. Introduction.....	45
II. Bibliographie.....	47
II. 1. Réduction de sulfoxydes (voie A).....	47
II. 2. Formation de la liaison C-S via une réaction de couplage catalysée par les métaux de transition (voies B et C).....	48
II. 2. 1. Couplage entre les thiols et les halogénures organiques (voie B).....	48
II. 2. 2. Couplage entre les disulfures et les halogénures organiques (voie C).....	51
II. 3. Synthèse de sulfures d'aryle méthyle à partir d'autres sources de soufre (voie D).....	55
II. 4. Diméthylsulfoxyde comme la source de méthylthio (voie E).....	58
III. Méthylthiolation d'un halogénure d'aryle par le DMSO, en présence d'un catalyseur au cuivre sous	62

atmosphère de CO ₂	62
III. 1. Découverte de la réaction.....	63
III. 2. Etudes des paramètres de la réaction.....	66
III. 3. Etendue du champ d'application.....	68
III. 4. Informations sur le mécanisme.....	72
IV. Conclusion et perspectives.....	
CHAPITRE 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse.....	73
I. Introduction.....	75
II. Bibliographie.....	80
II. 1. Le couplage d'Ullmann.....	80
a) Réaction d'homocouplage.....	84
b) Réaction d'hétérocouplage.....	87
II. 2. Réaction de couplage impliquant des composés organométalliques.....	87
II. 2. 1. Organozinciques.....	87
a) Réaction d'homocouplage.....	88
b) Réaction d'hétérocouplage.....	89
II. 2. 2. Organostannanes.....	89
a) Réaction d'homocouplage.....	89
b) Réaction d'hétérocouplage.....	90
II. 2. 3. Organosilanes.....	90
a) Réaction d'homocouplage.....	91
b) Réaction d'hétérocouplage.....	92
II. 2. 4. Organoboranes.....	92
a) Réaction d'homocouplage.....	93
b) Réaction d'hétérocouplage.....	94
II. 2. 5. Organomagnésiens.....	95
a) Réaction d'homocouplage.....	96
b) Réaction d'hétérocouplage.....	97
II. 2. 6. Organolithiens.....	97
a) Réaction d'homocouplage.....	98
b) Réaction d'hétérocouplage.....	101
III. Nouveaux systèmes catalytiques pour la synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques, via les aryllithiens.....	104
III. 1. Synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse via les aryllithiens.....	105
III. 1. 1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles.....	108
III. 1. 2. Portée du champ d'application.....	112
III. 1. 3. Synthèse de dérivés du triphénylène et complexation avec le chrome.....	115
III. 1. 4. Etude mécanistique.....	121
III. 2. Synthèse de biaryles dissymétriques catalysée au manganèse via les aryllithiens.....	121
III. 2. 1. Essais préliminaires en présence de manganèse.....	124
III. 2. 2. Essais préliminaires en présence de manganèse et de cuivre.....	127
IV. Conclusion et perspectives.....	
CHAPITRE 4 : Arylation de nucléophiles via le système <i>t</i>-BuOK/DMF en absence de métal de transition.....	129
I. Introduction.....	131

II. Bibliographie.....	132
II. 1. Formation de liaison C-C avec le système <i>t</i> -BuOK/DMF.....	132
II. 2. Formation de liaison C-N avec le système <i>t</i> -BuOK/DMF.....	135
III. Réaction de couplage à partir d'halogénures d'aryle en absence de métaux de transition.....	137
III. 1. Etudes préliminaires sur les différents nucléophiles.....	137
III. 2. Etudes préliminaires sur la formation de liaison C-N.....	139
III. 3. Etudes préliminaires sur la formation de liaison C-S.....	140
III. 4. Etudes préliminaires sur la formation de liaison C-P.....	143
IV. Conclusion et perspectives.....	145
Conclusion générale.....	147
PARTIE EXPERIMENTALE.....	149
General analytical measurement information.....	151
Chapitre 1: Réaction de Sonogashira catalysée au cuivre en milieu aqueux.....	152
I. Solvents and reagents information.....	152
II. Preparation of the intermediate complex of copper.....	152
III. Preparation of a solution of CuI in DMSO.....	152
IV. General procedure for copper-catalyzed coupling of various aryl halides and alkynes.....	152
V. Characterization of the corresponding products.....	153
VI. X-ray diffraction and crystallography.....	157
Chapitre 2: Méthylthiolation catalysée par le cuivre de dérivés aromatiques à partir de DMSO sous atmosphère de dioxyde de carbone.....	160
I. Solvents and reagents information.....	160
II. General procedure for the synthesis of methyl aryl sulfanes.....	160
III. Characterization data for all synthetic compounds.....	160
Chapitre 3: Synthèse de Biaryles Symétriques et Dissymétriques à Partir d'Aryllithiens, par Catalyse au Manganèse.....	164
I. Solvents and reagents information.....	164
II. General procedure for the synthesis of symmetrical biaryls.....	164
III. Characterization data for all synthetic compounds.....	164
IV. X-ray diffraction and crystallography.....	170

Abréviations

1,10-phen :	1,10-phénanthroline
acac :	acétylacétone
BINAP :	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL :	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn :	benzyle
bpy :	2,2'-bipyridine
Cp :	cyclopentadiényle
Cy :	cyclohexyle
dba:	dibenzylidèneacétone
DABCO :	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DFT :	théorie de la fonctionnelle de la densité
DMA	diméthylacétamide
DME :	diméthoxyéthane
DMEDA :	<i>N,N'</i> -diméthyléthylènediamine
DMI :	1,3-diméthyl-2-imidazolidinone
dppBz:	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
dppf :	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp :	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
HMPA	hexaméthylphosphoramide
<i>i</i> -Pr:	<i>iso</i> -propyle
LED :	diode électroluminescente
<i>m</i> -TPPTC	triphénylphosphine-3,3',3''-tricarboxylate
NHC :	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMP :	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
OTf :	trifluorométhanesulfonate
PEG :	polyéthylène glycol
ppm :	partie par million
PS :	polystyrène
PTC :	catalyseur de transfert de phase
PTS :	Polyoxyéthanyl- α -tocopheryl sebacate
Rdt :	Rendement
Salen :	2,2'-éthylènebis(nitrilométhylidène)diphénol- <i>N,N'</i> -éthylènebis(salicylimine)
SDBS :	dodécylbenzènesulfonate de sodium
SDS:	dodécylsulfate de sodium
TBAB :	bromure de tétrabutyl ammonium
TBAF :	fluorure de tétrabutyl ammonium
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
tol	tolyle
TPPTS	3-bis(3-sulfonatophényl)phosphanylbenzènesulfonate de trisodium
X-Phos :	dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphane

Préambule

Le sujet de cette thèse se situe dans le prolongement des thématiques de l'équipe de Marc Taillefer, traitant des réactions de couplage aromatique catalysées par des systèmes peu toxiques et peu coûteux.

Il a pour objectif plus particulier la découverte de nouvelles méthodes et de nouvelles voies d'accès à des familles de molécules résultant de la formation de liaisons C-C, C-S, C-N, C-P ou C-O, par couplages catalysés au fer, au cuivre ou au manganèse, entre des dérivés halogénés aromatiques et des nucléophiles.

Le premier chapitre porte sur la synthèse d'alcynes variés via la réaction de Sonogashira. Cette réaction procède traditionnellement par co-catalyse au palladium et au cuivre en solvant organique. Nous décrivons un système catalytique au cuivre fonctionnant dans l'eau, en présence d'un ligand phosphoré simple, permettant de réaliser la réaction de Sonogashira à partir d'halogénures d'aryle et d'alcynes vrais. Un cycle catalytique possible est proposé sur la base de la littérature et d'un complexe du cuivre que nous avons isolé du milieu réactionnel et identifié par la diffraction de rayons X. Enfin des charges en catalyseur très basses ont été utilisées dans le cadre de cette étude.

Dans le deuxième chapitre, nous présenterons une réaction de méthylthiolation par catalyse au cuivre, permettant la synthèse de sulfures d'aryle méthyle variés à partir d'halogénures d'aryle et de diméthylesulfoxyde, sous atmosphère de dioxyde de carbone. Un mécanisme possible prenant en compte la présence de CO₂ sera suggéré.

Le troisième chapitre concerne la synthèse de biaryles symétriques ou dissymétriques, à partir de dérivés halogénés aromatiques et de leur lithiens correspondants, par catalyse au manganèse. Un complexe du manganèse dimérique formé en cours de réaction a été détecté par ESI-MS permettant ainsi d'avancer un mécanisme.

Enfin, le dernier chapitre, présenté sous une forme plus succincte car correspondant à des résultats très préliminaires, sera consacré à la formation de liaisons C-N, C-S et C-P réalisée en absence de métaux de transition.

Chapitre 1
Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en
milieu aqueux

Table des Matières

CHAPITRE 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux.....	7
I. Introduction.....	9
II. Bibliographie.....	10
II. 1. Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre.....	11
II. 1. 1. Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre.....	11
II. 1. 2. Réactions de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre en milieu aqueux.....	12
a) En présence de ligands phosphine solubles dans l'eau.....	12
b) En présence de ligands phosphine insolubles dans l'eau.....	13
c) En présence de ligands azotés.....	15
II. 2. Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium sans cuivre.....	16
II. 2. 1. Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le palladium sans cuivre.....	16
II. 2. 2. Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium sans cuivre en milieu aqueux.....	19
a) En présence de ligands phosphine solubles dans l'eau.....	19
b) En présence de ligands phosphine insolubles dans l'eau.....	20
c) En présence de ligands azotés, oxygénés ou de type carbène.....	21
d) A partir de nanoparticules ou à l'aide de palladium supporté.....	22
II. 3. Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre	23
II. 3. 1. Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en solvant organique.....	23
II. 3. 2. Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre	27
II. 3. 3. Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux.....	30
III. Réaction de Sonogashira réalisée dans l'eau en présence d'une faible quantité de cuivre.....	33
III. 1. Essais préliminaires.....	33
III. 2. Tests mécanistiques.....	35
III. 3. Optimisation de conditions réactionnelles.....	38
III. 4. Champ d'applications.....	39
IV. Conclusion et perspectives.....	41

I. Introduction

La réaction de Sonogashira est un outil extrêmement puissant pour la formation de la liaison C(sp²)-C(sp) entre des halogénures d'(hétéro)aryle ou de vinyle et des alcynes terminaux (Schéma 1).¹ Les alcynes qui en résultent sont des composés d'importance clé en synthèse organique. Ainsi cette réaction est-elle largement appliquée à la synthèse de produits naturels, de produits pharmaceutiques ou encore à celle de matériaux moléculaires organiques.¹

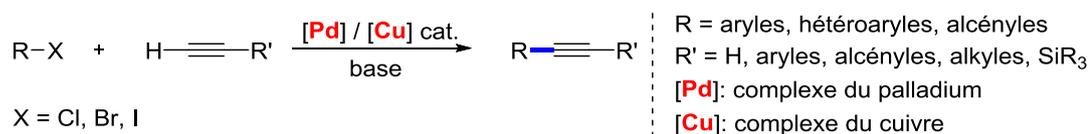


Schéma 1 : réaction de Sonogashira.

La réaction de Sonogashira est traditionnellement effectuée en solvant organique en utilisant deux catalyseurs associés, à base de palladium et de cuivre. Depuis 1975, date de la découverte de la réaction, de nombreuses études ont été réalisées afin d'améliorer l'efficacité des systèmes catalytiques, de rendre les conditions réactionnelles plus douces et d'en étendre le champ d'application. Le mécanisme de cette réaction a fait l'objet de nombreux travaux. Le couplage de Sonogashira a également été réalisé à l'aide de systèmes catalytiques basés uniquement sur le palladium ou au contraire ne faisant appel qu'à des précurseurs au cuivre.

La réaction de Sonogashira a le plus souvent été réalisée en milieu organique. Cependant, des systèmes utilisant l'eau comme solvant ou comme co-solvant polaire ont également été décrits.² Ceux-ci peuvent présenter une alternative économiquement et écologiquement intéressante même si sur ce dernier aspect, la pertinence de l'utilisation de l'eau est très liée à la réaction et aux cibles considérées.³ Même si l'eau est peu toxique, les autres composés impliqués dans le processus pourraient également influencer l'impact total de l'environnement. Le nettoyage de solvant en fin de processus pourrait causer aussi de nombreux dégâts sur l'environnement.

Dans ce chapitre, nous présenterons d'abord la littérature concernant la réaction de Sonogashira catalysée de manière traditionnelle, c'est-à-dire par un système associant un catalyseur au cuivre à un catalyseur au palladium. Nous verrons ensuite les systèmes catalytiques ne faisant appel qu'au palladium avant d'examiner ceux basés uniquement sur le cuivre. Dans

-
- [1] a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922; b) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834-871; c) M. S. Viciu, S. P. Nolan in *Modern Arylation Methods*; L. Ackermann, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**, pp 183-220; d) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121; e) A. M. Thomas, A. Sujatha, G. Anilkumar, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 21688-21698.
- [2] Revue traitant de la réaction de Sonogashira dans l'eau. M. Bakherad, *Appl. Organometal. Chem.* **2013**, *27*, 125-140.
- [3] a) A. Lubineau, J. Auge in *Modern Solvents in Organic Synthesis*; P. Knochel, Ed.; Springer, Berlin, **1999**, pp. 41-61; b) P. A. Grieco (Ed) in *Organic Synthesis in Water*; Blackie, London, **1998**, pp. 27-40; c) B. Cornils, W. A. Herrmann (Eds) in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis, Concepts and Applications*; Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

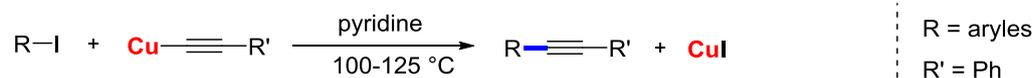
chaque paragraphe, une attention particulière sera portée aux mécanismes lorsqu'ils sont décrits, ainsi qu'aux systèmes opérant en milieu aqueux.

Nos travaux portant sur la réaction de Sonogashira, réalisés dans des conditions biphasiques (eau/substrats organiques) et utilisant de faibles quantités de catalyseur au cuivre, seront alors décrits et un mécanisme sera proposé.

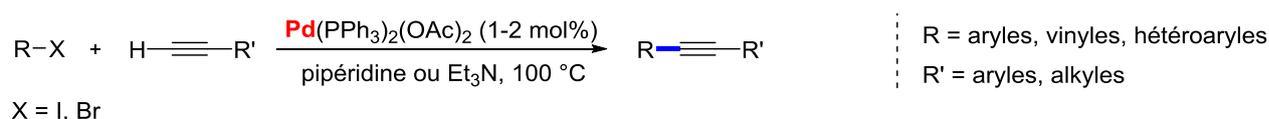
II. Bibliographie

Quelques travaux pionniers ont précédé la découverte de la réaction de Sonogashira (Schéma 2). En 1963, Stephens et Castro ont décrit le couplage entre un acétylure de cuivre et un iodure d'aryle conduisant, via la formation d'une liaison C(sp²)-C(sp), au phénylacétylène correspondant.⁴ L'intérêt de la réaction est limité par l'utilisation de quantités stœchiométriques de métal ainsi que par les difficultés pour préparer certains acétylures de cuivre. En 1975, Dieck et Heck⁵ ainsi que Cassar,⁶ ont décrit des systèmes faisant intervenir des complexes du palladium tels que Pd(PPh₃)₂(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂ ou Pd(PPh₃)₄ utilisés en quantité catalytique, et permettant la synthèse d'arylacétylènes diversement substitués. La même année, Sonogashira, Tohda et Hagihara ont publié une méthode donnant accès aux alcynes et requérant cette fois la présence de deux co-catalyseurs au palladium et au cuivre.⁷ Les auteurs ont observé que la présence du cuivre permettait de réaliser la réaction à température ambiante, soit dans des conditions plus douces que précédemment. Ce sont ces dernières conditions qui sont devenues les plus populaires pour réaliser l'alcynylation des halogénures d'aryle et de vinyle (la plupart du temps seul le nom de Sonogashira est indiqué pour cette réaction).

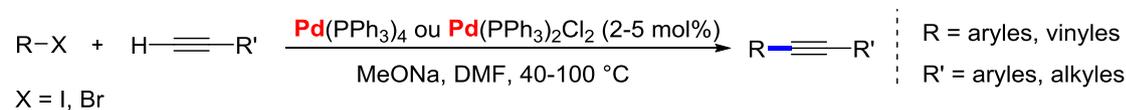
Conditions de Stephens et Castro.⁴



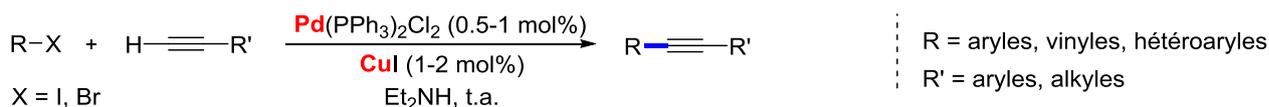
Conditions de Dieck et Heck.⁵



Conditions de Cassar.⁶



Conditions de Sonogashira-Tohda-Hagihara.⁷



[4] R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.

[5] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.

[6] L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257.

[7] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.

Schéma 2 : travaux pionniers ayant conduit à la découverte de la réaction de Sonogashira.

II. 1. Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre

La réaction de Sonogashira réalisée à l'aide d'une double catalyse au palladium et au cuivre est de loin celle qui a fait l'objet du plus grand nombre de travaux.¹ Une simple recherche sur le mot « Sonogashira » dans la base de données de SciFinder donne plus de 5000 références au cours de la période 2010-2017.

Dans une première partie les systèmes décrits uniquement en solvants organiques, très nombreux, ne seront détaillés que dans le cas où un mécanisme est proposé ou étudié. Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons à la réaction de Sonogashira réalisée uniquement en milieu aqueux.

II. 1. 1. Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre

Le mécanisme de la réaction de Sonogashira co-catalysée par le palladium et le cuivre, n'est pas totalement élucidé à l'heure actuelle du fait de la difficulté de l'analyse des actions combinées de ces deux métaux. En général, on suppose que la réaction a lieu via deux cycles catalytiques évoluant en synergie (Schéma 3).^{1a,d}

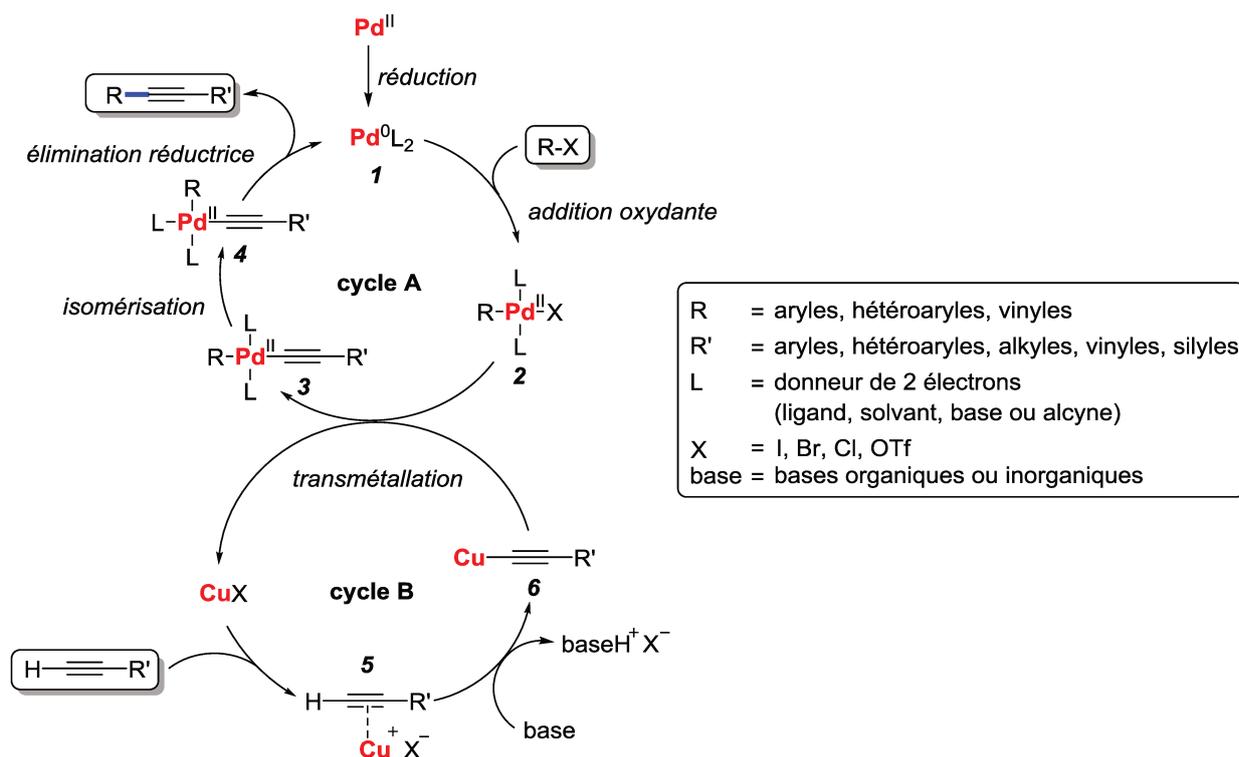


Schéma 3 : mécanisme général proposé pour la réaction de Sonogashira catalysée au Pd/Cu.^{1a,d}

Le cycle au palladium (cycle A), classique pour les formations de la liaison C-C dans d'autres réactions de couplage,⁸ peut être décrit en quatre étapes principales : addition oxydante, transmétallation, isomérisation et élimination réductrice. L'espèce catalytiquement active est un

[8] L. Xue, Z. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1692-1705.

palladium (0) (PdL_2 , **1**). Celui-ci peut se former à partir d'autres complexes de Pd(0) tel que $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (tetrakis(triphenylphosphine)palladium), ou de complexes de Pd(II) comme $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (bis(triphenylphosphine)palladium dichloride), via la réduction de ce dernier en présence d'amines ou de bases inorganiques.⁹ Une fois l'espèce catalytiquement active **1** formée, l'addition oxydante de l'halogénure organique (R-X) permet de générer le complexe intermédiaire $\text{Pd}(\text{II})\text{RL}_2\text{X}$ (**2**). Ce dernier est ensuite transformé en une nouvelle espèce $\text{Pd}(\text{II})\text{L}_2\text{R}(\text{C}\equiv\text{CR}')$ (**3**) via une transmétallation avec un acétylure de cuivre (**6**). Une isomérisation rapide trans/cis de **3** conduits alors à la formation d'une espèce cis (**4**) qui permet, par élimination réductrice, la formation de l'alcyne final et la régénération de l'espèce catalytiquement active **1**.

Comparé avec le cycle du palladium, le cycle du cuivre (cycle B) est beaucoup moins connu. Le sel de cuivre est supposé se coordonner avec la triple liaison de l'alcyne pour former un complexe de cuivre π -alcyne (**5**), dans lequel le proton terminal serait rendu plus acide. La présence d'une base conduirait alors à la formation de l'acétylure de cuivre (**6**).

En 2013, le groupe de Lei a effectué une étude cinétique sur la réaction de Sonogashira en utilisant la spectroscopie infrarouge *in situ*.¹⁰ Les résultats indiquent que la vitesse de la réaction ne dépend ni de la concentration en iodure d'aryle (ArI), ni de celle de l'alcyne terminal, ce qui semble indiquer que l'addition oxydante d'ArI sur le palladium n'est pas l'étape limitante. La dépendance cinétique de premier ordre pour la concentration en sel de cuivre semblerait montrer que c'est la transmétallation qui est l'étape déterminante de la réaction. Plus récemment, l'équipe de Luo a réalisé une étude basée sur les calculs de DFT pour cette réaction.¹¹ Les auteurs indiquent que, contrairement à ce qui était proposé jusqu'alors, la formation de l'acétylure de cuivre coordonné avec l'iode $[\text{ICu}(\text{C}\equiv\text{CR}')]$ peut intervenir et est plus favorable d'un point de vue cinétique et thermodynamique que celle de l'acétylure de cuivre neutre (**6**).

II. 1. 2. Réactions de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre en milieu aqueux

a) En présence de ligands phosphine solubles dans l'eau

Les systèmes courants, permettant de réaliser la réaction de Sonogashira dans l'eau, ont tout d'abord fait appel à des phosphines hydrosolubles. Ainsi, en 1990, l'équipe de Casalnuovo a synthétisé un complexe hydrosoluble du palladium porteur du ligand 3-(diphénylphosphino)benzène sulfonate (Schéma 4).¹² Ce complexe a été testé avec succès pour réaliser les couplages de Suzuki, Heck et Sonogashira en milieu aqueux.

[9] H. Li, G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3332-3335.

[10] C. He, J. Ke, H. Xu, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1527-1530.

[11] X. Wang, Y. Song, J. Qu, Y. Luo, *Organometallics* **2017**, *36*, 1042-1048.

[12] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

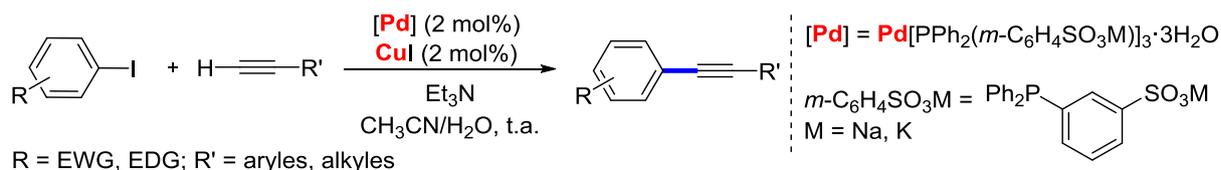


Schéma 4 : réaction de Sonogashira catalysée par un complexe hydrosoluble du palladium.¹²

En 1997 le groupe de Bergbreiter a décrit un catalyseur au palladium hydrosoluble et récupérable, basé sur l'utilisation du polymère de poly(*N*-isopropyl)acrylamide (PNIPAM), permettant de réaliser la réaction de Sonogashira.¹³ En 1998 Schmidtchen et *al.* ont synthétisé deux ligands hydrosolubles de type guanidino phosphine qui associés au palladium, se sont révélés être très efficaces pour le couplage entre l'iodobenzoate et l'acide propiolique.¹⁴ Ce système, réalisé dans des conditions douces, est compatible avec la présence de biomolécules telles que les enzymes. En 2001 l'équipe de Ghadiri a synthétisé des peptides variés par la réaction de Sonogashira catalysée au Pd/Cu à l'aide du ligand tris(3-sulfophényl)phosphine de trisodium (TPPTS) qui est commercialement disponible.¹⁵ En 2004, Shaughnessy et *al.* ont découvert que la combinaison du ligand *t*-Bu-Amphos (2-(di-*tert*-butylphosphino)éthyltriméthylammonium) avec Pd(OAc)₂ permettait d'effectuer efficacement la réaction de Sonogashira dans l'eau à partir des bromures d'aryle activés ou désactivés et d'alcyne.¹⁶

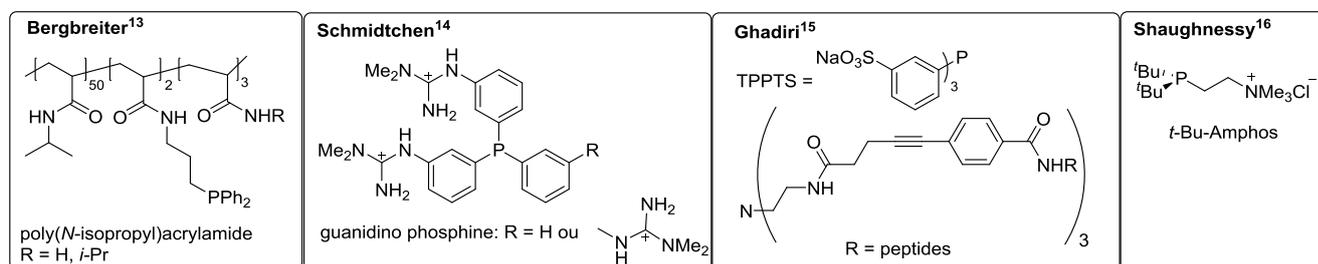


Schéma 5 : ligands de type phosphine hydrosoluble utilisés pour la réaction de Sonogashira.

b) En présence de ligands phosphine insolubles dans l'eau

En 1997 Li a découvert que le mélange acétonitrile-eau permettait de réaliser à température ambiante le double couplage entre l'acétylène gazeux et deux équivalents d'iodures d'aryle (Schéma 6) en présence de catalyseurs au palladium et d'un ligand hydrosoluble (TPPTS) ou de ligands simples tel que PPh₃.¹⁷

[13] D. E. Bergbreiter, Y. -S. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7843-7846.

[14] H. Dibowski, F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 525-528.

[15] D. T. Bong, M. R. Ghadiri, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2509-2511.

[16] R. B. DeVasher, L. R. Moore, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7919-7927.

[17] C. -J. Li, D. -L. Chen, C. W. Costello, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 325-327.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

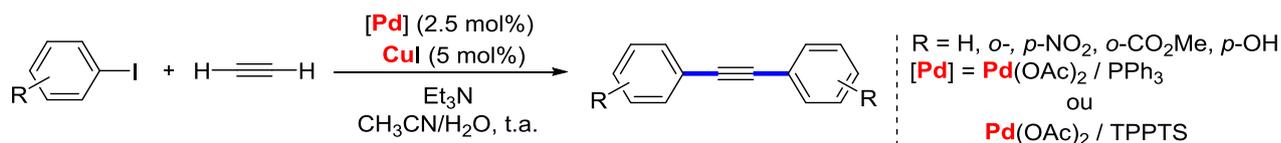


Schéma 6 : double couplage de l'acétylène avec 2 équivalents d'iodures d'aryle par catalyse au Pd/Cu.¹⁷

Plus tard, Brisbois et *al.* ont développé un système Pd/Cu permettant de synthétiser des diarylacétylènes dissymétriques à partir du triméthylsilylacétylène, via une étape intermédiaire de déprotection à l'eau (Schéma 7).¹⁸

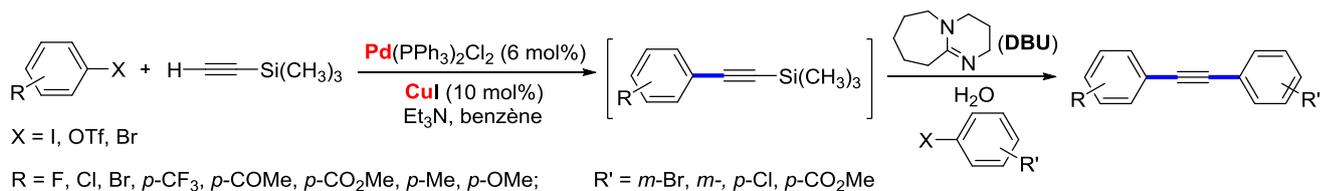


Schéma 7 : synthèse de diarylacétylènes dissymétriques à partir de triméthylsilylacétylène.

Une petite dizaine de systèmes Pd/Cu faisant tous appel à des ligands de type phosphine ont alors été décrits dans la littérature (Schéma 8). Le groupe de Mori a montré qu'une solution aqueuse d'ammoniaque constituait un additif très efficace pour effectuer le couplage à partir d'alcynes terminaux.¹⁹ Rossi et *al.* ont, en présence d'un agent de transfert de phase (BnEt₃N⁺Cl⁻), réalisé dans l'eau la synthèse régiosélective d'alcynyl furanones variées (4-(1-alcynyl)-3-bromo- et 4-(1-alcynyl)-3-chloro-2(5H)-furanones). La trifurylphosphine, très efficace, est la plus part du temps employée associée au fluorure de potassium (KF).²⁰ L'équipe de Pal a synthétisé une série de 3-alcynyl flavones substituées, à fort potentiel biologique, à l'aide du (S)-prolinol comme additif.²¹ Wolf et *al.* ont utilisé un complexe de Pd-phosphine acide pour synthétiser dans l'eau pure des alcynes à partir d'halogénures d'aryle, en particulier à partir des chlorures d'aryle.²² Sengupta et *al.* ont décrit une réaction d'alcynylation dans l'eau pure en utilisant une quantité de palladium plus faible (0.5 mol%) que celle rapportée avec les autres systèmes. La réaction, également très rapide, est réalisée de manière surprenante en absence d'additifs.²³ L'équipe de Peng a synthétisé de nouveaux nucléosides acycliques, substitués sur le triazole par des alcynes variés, grâce à la réaction de Sonogashira réalisée en condition aqueuse et sous irradiation au micro-onde.²⁴ Une de ces molécules a montré qu'elle pouvait inhiber la réplication du virus de l'hépatite C (HCV). Enfin, le groupe de Wang a remplacé les complexes de palladium classiques par la poudre métallique de palladium (0) en utilisant KF comme base.²⁵

- [18] M. J. Mio, L. C. Kopel, J. B. Braun, T. L. Gadzikwa, K. L. Hull, R. G. Brisbois, C. J. Markworth, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3199-3202.
 [19] A. Mori, M. S. M. Ahmed, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Koike, *Chem. Lett.* **2002**, 756-757.
 [20] F. Bellina, E. Falchi, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9091-9100.
 [21] M. Pal, V. Subramanian, K. Parasuraman, K. R. Yeleswarapu, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9563-9570.
 [22] C. Wolf, R. Lerebours, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2161-2164.
 [23] S. Bhattacharya, S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8733-8736.
 [24] R. Zhu, M. Wang, Y. Xia, F. Qu, J. Neyts, L. Peng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3321-3327.
 [25] L. Wang, P. Li, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 3679-3685.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

Sur un couplage classique, par exemple entre l'iodobenzène et le phénylacétylène, il obtient de très bons rendements.

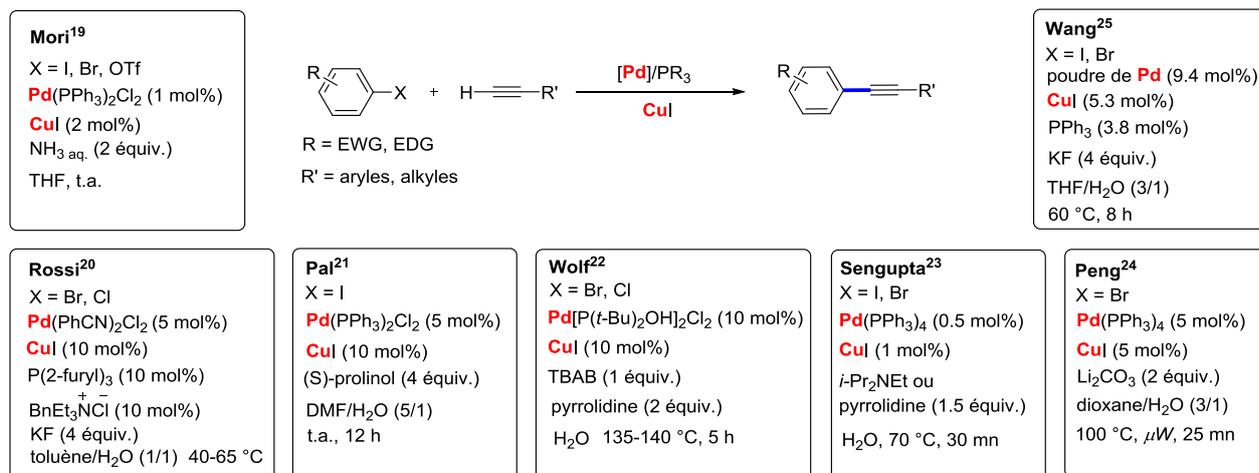


Schéma 8 : réaction de Sonogashira dans l'eau catalysée par des systèmes Pd/PR₃/Cu.

L'utilisation de palladium sur charbon (Pd/C) comme pré-catalyseur est également courante. Ce système est peu cher, stable, facile à manipuler et à recycler. En 1995, le groupe de Cosford l'a associé avec l'eau pour réaliser le couplage de Sonogashira (Schéma 9).²⁶

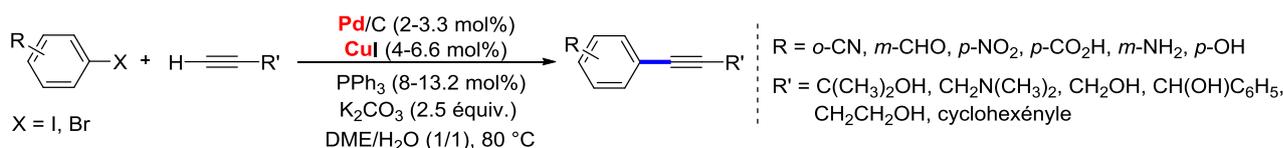


Schéma 9 : réaction de Sonogashira réalisée en milieu aqueux en présence de Pd/C associé au CuI.

Le système du Pd/C/PPh₃/CuI a ensuite été décrit en milieu aqueux par de nombreux groupes avec dans certains cas la synthèse de composés montrant des propriétés biologiques intéressantes.^{27,28,29,30,31,32}

c) En présence de ligands azotés

En 2009, Kim et Jin ont synthétisé un complexe du palladium porteur d'un ligand polyaminé dérivé de l'azétidine et l'ont utilisé pour réaliser la réaction de Sonogashira (Schéma 10).³³ La réaction fonctionne à partir des bromures et chlorures aromatiques. Ce système a l'avantage d'éviter l'utilisation de phosphines qui sont parfois sensibles à l'air, coûteuses et toxiques. Il présente cependant l'inconvénient d'utiliser des quantités stœchiométriques de cuivre.

- [26] L. Bleicher, N. D. P. Cosford, *Synlett*. **1995**, 1115-1116.
[27] M. P. López-Deber, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2823-2826.
[28] Z. Novák, A. Szabó, J. Pépási, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2003**, 3327-3329.
[29] V. R. Batchu, V. Subramanian, K. Parasuraman, N. K. Swamy, S. Kumar, M. Pal, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9869-9877.
[30] S. Raju, P. R. Kumar, K. Mukkanti, P. Annamalai, M. Pal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6185-6189.
[31] E. A. Reddy, D. K. Barange, A. Islam, K. Mukkanti, M. Pal, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7143-7150.
[32] M. Layek, V. Gajare, D. Kalita, A. Islam, K. Mukkanti, M. Pal, *Tetrahedron* **2009**, 65, 4814-4819.
[33] D.-H. Lee, Y. H. Lee, J. M. Harrowfield, I.-M. Lee, H. I. Lee, W. T. Lim, Y. Kim, M.-J. Jin, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1630-1634.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

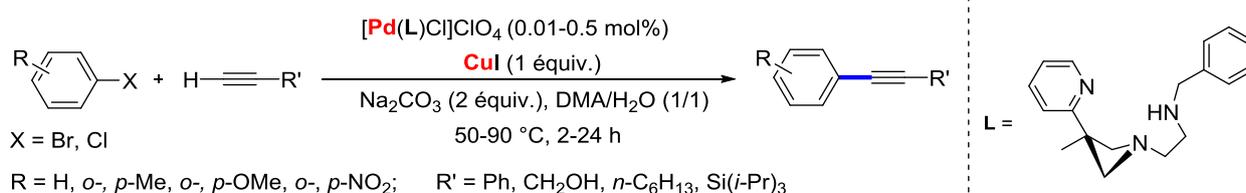


Schéma 10 : réaction de Sonogashira dans l'eau réalisée en présence d'un ligand azoté.

II. 2. Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium sans cuivre

La génération in situ de l'acétylure de cuivre (voir Schéma 3, page 10) s'accompagne souvent, en présence de traces d'oxygène, de la réaction d'homocouplage de l'alcyne vrai (réaction de Glaser).³⁴ Ce problème potentiel a pu être évité dans certaines conditions permettant de réaliser la réaction de Sonogashira uniquement en présence d'un catalyseur au palladium.

Une grande quantité de travaux ayant été effectuée sur ce sujet lors des dix dernières années, nous ne décrivons dans une première partie que les systèmes opérant en solvants organiques ayant fait l'objet d'une étude mécanistique. Les systèmes fonctionnant en milieu aqueux seront ensuite décrits.

II. 2. 1. Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le palladium sans cuivre

Le mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le palladium en absence de cuivre a été souvent décrit.^{1a,d} Dans le schéma général ci-dessous, le cycle catalytique débute par l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle avec l'espèce catalytiquement active qui correspond à un Pd(0) (PdL_2) (Schéma 11). Dans l'étape suivante, la π -coordination de l'alcyne intervient, conduisant ainsi à la formation d'un complexe de Pd(II) dans lequel le proton alcyinique est rendu plus acide. Cela facilite sa capture par la base et conduit à la formation du complexe Pd(II) $\text{R}(\text{C}\equiv\text{CR}')\text{L}_2$ dans lequel l'alcyne est coordonné au Pd par une liaison σ . Dans la dernière étape, le produit de couplage est libéré par élimination réductrice permettant aussi la régénération de l'espèce catalytique PdL_2 .

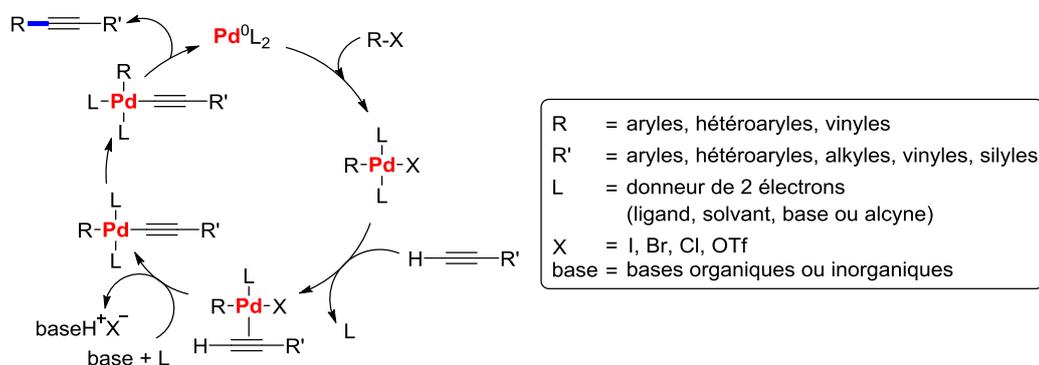


Schéma 11 : mécanisme général proposé pour la réaction de Sonogashira catalysée au Pd.

[34] a) M. Kotora, T. Takahashi in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. Negishi, A. de Meijere, Eds.; Wiley-Interscience: New York, **2002**, pp 973; b) P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632-2657.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

En 2007 Jutand *et al* ont étudié le mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée au palladium et réalisée en présence d'un ligand AsPh_3 et d'amine (la pipéridine ou la morpholine) comme base.³⁵ Ils ont découvert que les amines jouent non seulement un rôle de base permettant de déprotoner les alcynes coordonnés, mais peuvent également être impliquées comme ligands des complexes Pd(II)-alcyne. Quand l'amine utilisée est un ligand moins coordinant que l'alcyne, le cycle catalytique est identique que celui décrit dans le Schéma 11. Lorsque l'amine est un meilleur ligand que l'alcyne, la substitution du ligand AsPh_3 par l'amine (par exemple, la pipéridine) intervient au préalable sur le complexe $\text{trans-[PdX(Ph)L}_2\text{]}$ ($\text{L} = \text{AsPh}_3$) (Schéma 12).

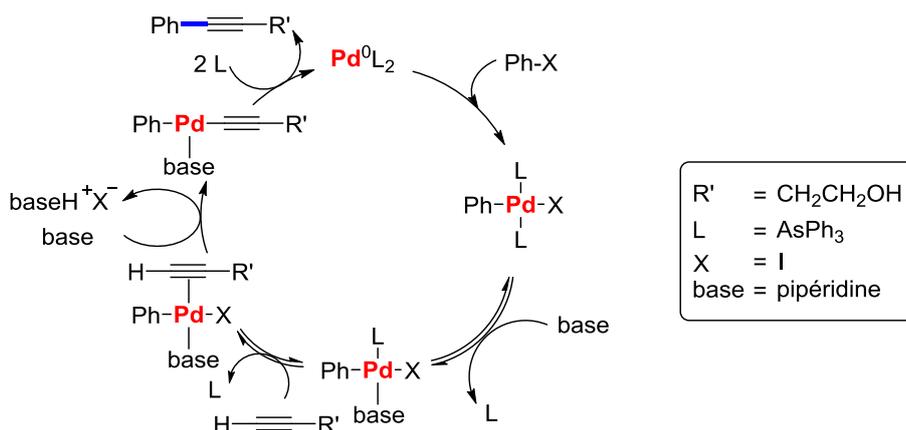


Schéma 12 : cycle catalytique proposé avec coordination de l'amine avant celle de l'alcyne.

Récemment, Ujaque *et al.* ont effectué des calculs de DFT sur la base d'une réaction modèle de Sonogashira entre l'iodobenzène et plusieurs phénylacétylènes.³⁶ Les résultats théoriques ont démontré que l'étape conduisant à l'intermédiaire précédant l'élimination réductrice peut procéder par deux mécanismes différents de type cationique et anionique. Dans le mécanisme cationique (Schéma 13, voie en bleu), une substitution de l'halogénure X par le ligand L a lieu sur le complexe Pd(II)-alcyne (A), obtenu après l'addition oxydante et la π -coordination, pour générer un complexe cationique B (Schéma 11, page 15). Ensuite, ce dernier forme par déprotonation/réarrangement de l'alcyne un complexe D. Pour le mécanisme anionique (Schéma 13, voie en rose), l'ordre de ces deux étapes est inversé, la déprotonation ayant lieu au préalable pour produire un complexe anionique C. Un troisième mécanisme de type ionique impliquant une substitution d'un halogénure par une base, est aussi proposé (Schéma 13, voie en vert). Dans les trois cas, la dernière étape du mécanisme est une élimination réductrice conduisant au produit de couplage attendu.

[35] A. Tougerti, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666-676.

[36] a) M. García-Melchor, M. C. Pacheco, C. Nájera, A. Lledós, G. Ujaque, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 135-144; b) M. García-Melchor, A. A. C. Braga, A. Lledós, G. Ujaque, F. Maseras, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626-2634.

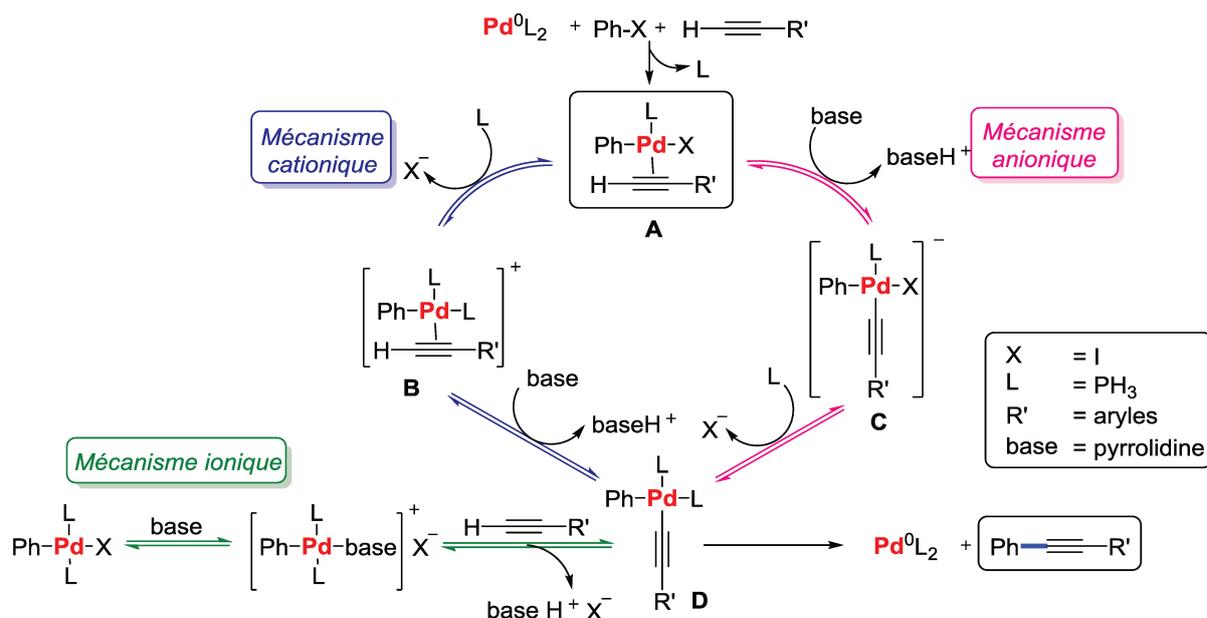


Schéma 13 : trois mécanismes pour la réaction de Sonogashira catalysée au palladium.

Dans une étude récente, Mak et Lim ont proposé que dans le cas particulier d'une réaction de Sonogashira catalysée par le complexe de palladium associé à une phosphine sophistiquée (la dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1':3',1''-terphenyl]-2-yl)phosphine),³⁷ la coordination de l'alcyne déprotoné au préalable (par Cs₂CO₃) soit favorisée par rapport à la déprotonation ayant lieu après la coordination de l'alcyne.

Sikk *et al.*, dans une étude DFT portant sur la réaction de Sonogashira catalysée au Pd,³⁸ ont indiqué que si les amines (*sec*-butylamine) pouvaient être efficaces comme base elles pouvaient aussi, par coordination avec le complexe du palladium, ralentir l'étape d'addition oxydante.

En 2016, le groupe de Košmrlj a synthétisé un nouveau complexe de Pd(II)-NHC qui permet de catalyser la réaction de Sonogashira dans l'eau sous des conditions aérobies.³⁹ Ils ont proposé un mécanisme qui implique deux cycles (I et II) de Pd connectés entre eux sur la base d'une étude de HRESI-MS (Schéma 14). Dans le cycle I, le complexe de palladium (0) (PdL₂, L = ligand de type NHC) réagit avec le bromure d'aryle pour générer le complexe de palladium (II) A. Celui réagit dans une étape de transméallation avec un intermédiaire de type alcynylpalladium C, et forme l'intermédiaire B. Ce dernier libère le produit de couplage et régénère l'espèce catalytiquement active PdL₂ par réaction d'élimination réductrice. L'intermédiaire C résulte de la η²-coordination-déprotonation de l'alcyne sur l'intermédiaire de palladium D. Les intermédiaires A, B, C et D ont été observés par HRESI-MS.

[37] A. M. Mak, Y. H. Lim, H. Jong, Y. Yang, C. W. Johannes, E. G. Robins, M. B. Sullivan, *Organometallics* **2016**, *35*, 1036-1045.

[38] a) L. Sikk, J. Tammiku-Taul, P. Burk, *Organometallics* **2011**, *30*, 5656-5664 ; b) L. Sikk, J. Tammiku-Taul, P. Burk, *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences* **2013**, *62*, 133-140.

[39] M. Gazvoda, M. Virant, A. Pevec, D. Urankar, A. Bolje, M. Kočevár, J. Košmrlj, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1571-1574.

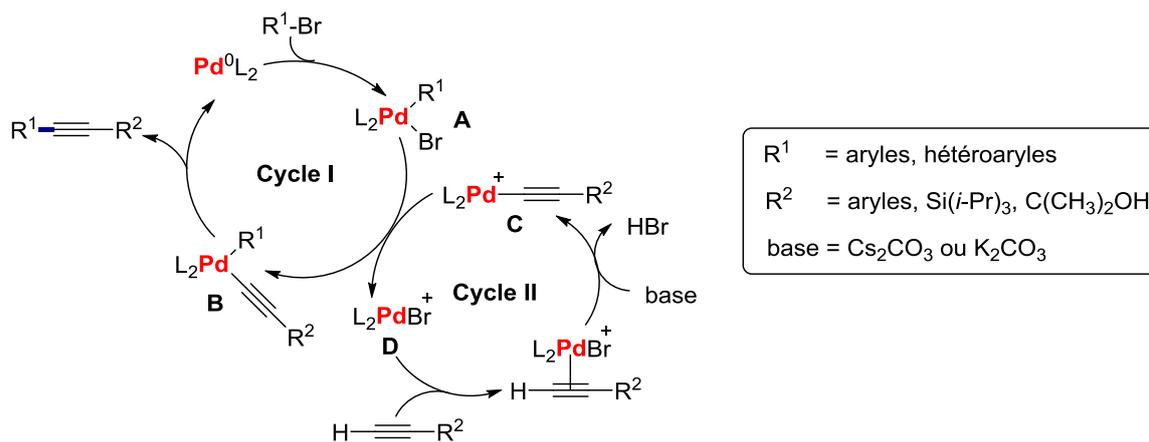


Schéma 14 : mécanisme proposé par le groupe de Košmrlj sur la base de mesure HRESI-MS.³⁹

II. 2. 2. Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium sans cuivre en milieu aqueux

a) En présence de ligands phosphine solubles dans l'eau

En 1992, Genet *et al.* ont décrit un complexe du palladium hydrosoluble obtenu par mélange de Pd(OAc)₂ et de TPPTS (tris(3-sulfophényl)phosphine de trisodium).⁴⁰ Celui-ci a été préparé *in situ* et utilisé comme catalyseur dans différentes réactions de couplage comme celui de Heck, de Sonogashira et de Suzuki. En 2004, le même groupe a préparé un nouveau ligand phosphine hydrosoluble (triphénylphosphane-3,3',3''-tricarboxylate (*m*-TPPTC)) et l'a utilisé pour la réaction de Sonogashira catalysée au Pd (Schéma 15).⁴¹ L'un des intérêts de ce système réside dans le fait qu'il s'applique aux iodures d'aryle portant un substituant en *ortho*. Le produit de couplage attendu (**A**) est obtenu majoritairement quand R = NH₂, NHAc, CH₂OH. Lorsque R = OH, la formation de produit cyclique **B** est favorisée.

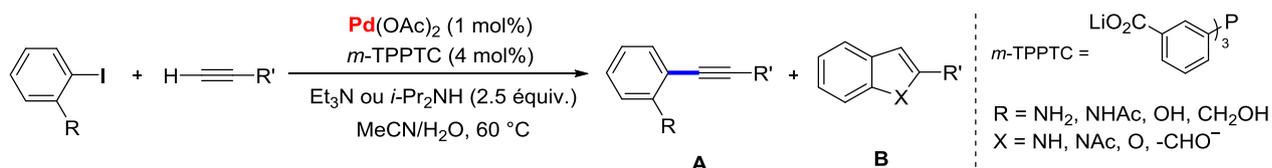


Schéma 15 : réaction de Songashira catalysée par le système Pd/*m*-TPPTC.

Un peu plus tard, le groupe de Buchwald a synthétisé un ligand de type phosphine monosulfonaté dérivé du ligand X-Phos (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbipneyl).⁴² Ils l'ont utilisé associé au complexe PdCl₂(CH₃CN)₂ pour réaliser la réaction de Suzuki et de Sonogashira à partir des chlorures d'aryle dans un système biphasique H₂O/acétonitrile. Plus

[40] J. P. Genet, E. Blart, M. Savignac, *Synlett.* **1992**, 715-717.

[41] E. Genin, R. Amengual, V. Michelet, M. Savignac, A. Jutand, L. Neuville, J. -P. Genêt, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1733-1741.

[42] K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6173-6177.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

récemment, Yu *et al.* ont publié un système voisin de celui de Buchwald faisant appel à une phosphine disulfonaté (Schéma 16).⁴³

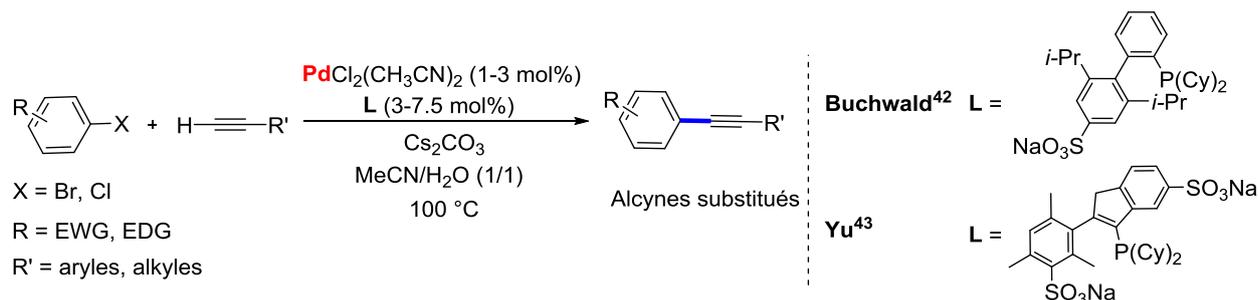


Schéma 16 : couplage de Sonogashira catalysé au Pd en présence de phosphines sulfonates.

En 2009, le groupe de Plenio a utilisé une combinaison de Na_2PdCl_4 et de fluorénylphosphine (cataCXium F sulf) commercialement disponible, pour effectuer le couplage de Suzuki et de Sonogashira à partir d'un nucléoside chloropurique non protégé (Schéma 17).⁴⁴

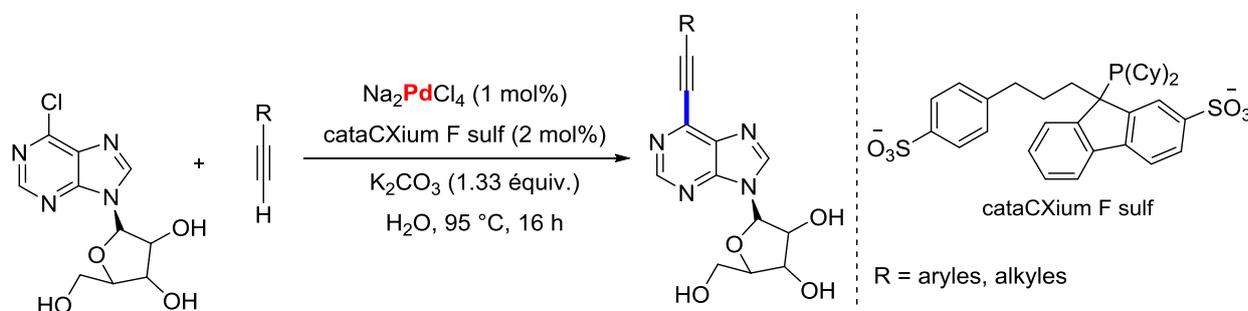


Schéma 17 : couplage de Sonogashira à partir d'un nucléoside chloropurique non protégée.

b) En présence de ligands phosphine insolubles dans l'eau

En 2007 Zhang *et al.* ont décrit un système catalytique Pd/ PPh_3 mis en œuvre dans l'eau en présence de pipéridine comme base pour synthétiser des alcynes substitués à partir d'halogénures d'aryle et d'alcynes vrais.⁴⁵ Le système tolère différents groupes fonctionnels sur le noyau aromatique et permet de synthétiser des composés aromatiques polyéthylnes. Un peu plus tard, le groupe de Liu a décrit un système au palladium très similaire.⁴⁶ Novák *et al.* ont montré que le mélange de *sec*-butylamine et d' H_2O était un milieu excellent pour effectuer la réaction de Sonogashira à partir d'un iodure d'aryle à température ambiante en utilisant $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme précurseur catalytique.⁴⁷ En 2009, Chen *et al.* ont réussi à synthétiser et à caractériser un complexe carbénique du palladium qui, associé à PPh_3 , présente une bonne activité catalytique

[43] H. Peng, Y. -Q. Chen, S. -L. Mao, Y. -X. Pi, Y. Chen, Z. -Y. Lian, T. Meng, S. -H. Liu, G. -A. Yu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6944-6952.

[44] J. Pschierer, H. Plenio, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2551-2554.

[45] S. Shi, Y. Zhang, *Synlett.* **2007**, *12*, 1843-1850.

[46] J. T. Guan, T. Q. Weng, G. -A. Yu, S. H. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7129-7133.

[47] A. Komáromi, G. L. Tolnai, Z. Novák, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7294-7298.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

pour réaliser la réaction de Sonogashira à partir d'un iodure ou d'un bromure d'aryle (Schéma 18).⁴⁸

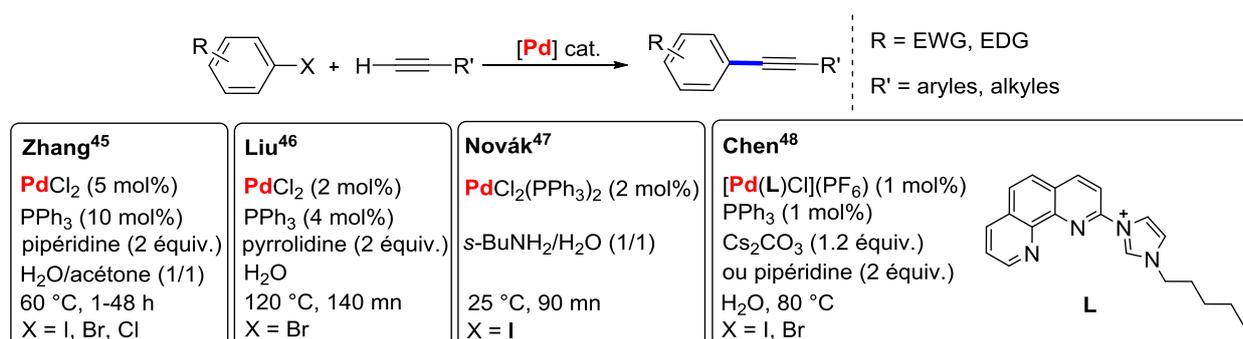


Schéma 18 : réaction de Sonogashira dans l'eau catalysée au Pd en présence du ligand PPh₃.

En 2008 et en 2013, le groupe de Lipshutz⁴⁹ et le groupe de Nájera⁵⁰ ont respectivement décrit des systèmes catalytiques associant un complexe du palladium avec un ligand phosphine plus sophistiqué de type X-Phos. Ce dernier permet le couplage de Sonogashira à partir des bromures d'aryle dans l'eau (Schéma 19). Il est également efficace pour les réactions avec les substrats moins réactifs tels que les chlorures d'aryle. Dans les deux cas, la présence d'un surfactant est nécessaire.

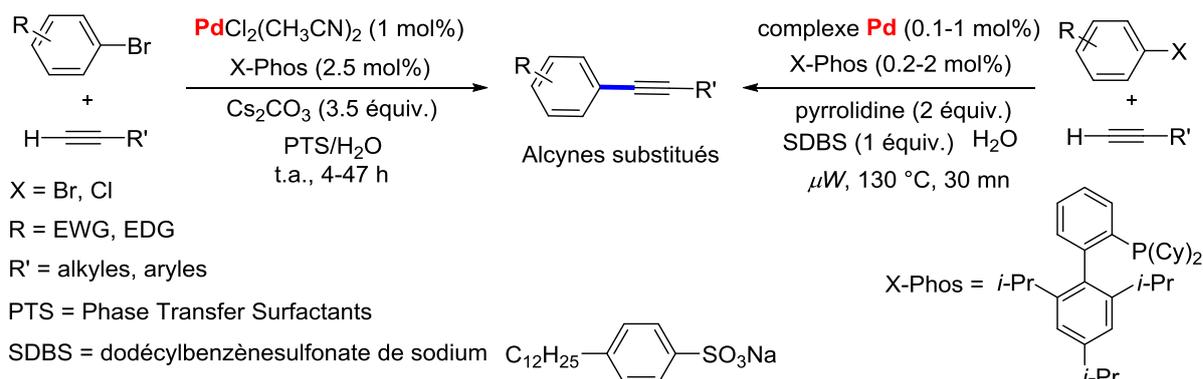


Schéma 19 : réaction de Sonogashira dans l'eau catalysée au Pd en utilisant le ligand X-Phos.

c) En présence de ligands azotés, oxygénés ou de type carbène

Des systèmes catalytiques au Pd faisant appel à d'autres types de ligands ont également été décrits. L'équipe de Yang a rapporté un protocole doux utilisant un simple catalyseur au palladium (PdCl₂) associé à la pyrrolidine (qui joue à la fois le rôle de base et de ligand) pour réaliser le couplage entre un iodure d'aryle et un alcyne terminal.⁵¹ La réaction procède dans l'eau, sous des conditions aérobies. C'est également le cas pour les autres systèmes présentés dans le Schéma 20. D'autres équipes ont en effet développé dans ces conditions des complexes

[48] S. Gu, W. Chen, *Organometallics*, **2009**, *28*, 909-914.

[49] B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793-3796.

[50] E. Buxaderas, D. A. Alonso, C. Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5864-5870.

[51] B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391-393.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

de palladium insensibles à l'air et faisant appel à des ligands variés : ligand N,N (Nájera),⁵² N,P (SanMartin),⁵³ ligand de type dione (Bhanage),⁵⁴ ligand N,N,O,O (Bakherad),⁵⁵ ligand NHC (Ghosh⁵⁶ et Košmrlj³⁹) (Schéma 20).

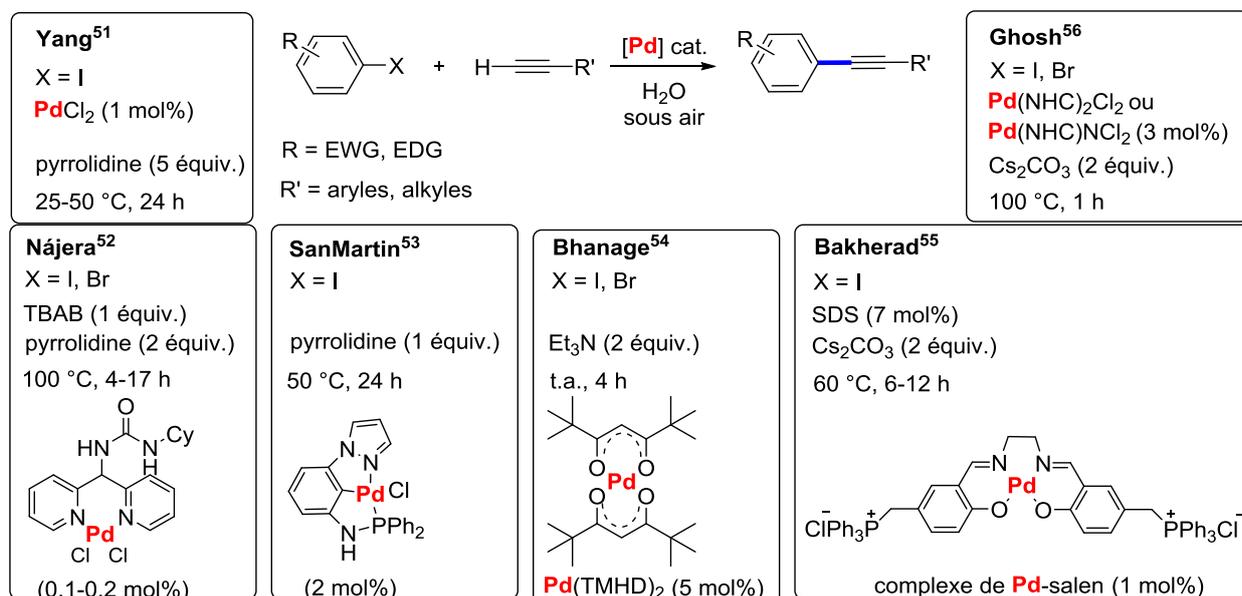
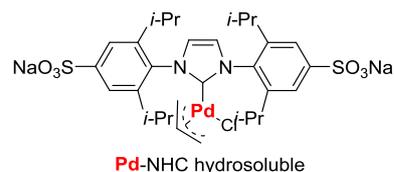


Schéma 20 : réaction de Sonogashira en présence de ligands azotés, oxygénés ou carbènes.

Plus récemment, Xia et Liu ont préparé un complexe de Pd-NHC hydrosoluble, efficace pour la réaction de Sonogashira.⁵⁷



d) A partir de nanoparticules ou à l'aide de palladium supporté

L'utilisation de nanoparticules métalliques comme catalyseurs présente l'avantage de permettre une séparation et une récupération facile des produits de réaction.^{58,59} En 2002, le groupe de Choudary a réussi à activer des chlorures d'aryle en utilisant des nanoparticules de palladium pour effectuer les réactions de couplage de type Heck, Suzuki, Sonogashira (Schéma 21) et Stille.⁶⁰ Ils ont utilisé de supports basiques de type Mg-Al hydroxyde double en couche (LDH), afin de stabiliser et d'enrichir électroniquement les espèces de Pd(0). Les auteurs

[52] C. Nájera, J. Gil-Moltó, S. Karlström, L. R. Falvello, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1451-1454.

[53] B. Inés, R. SanMartin, F. Churruca, E. Domínguez, M. K. Urriaga, M. I. Arriortua, *Organometallics*, **2008**, 27, 2833-2839.

[54] N. S. Nandurkar, B. M. Bhanage, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3655-3660.

[55] M. Bakherad, A. Keivanloo, B. Bahramian, M. Hashemi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1557-1559.

[56] M. K. Samantaray, M. M. Shaikh, P. Ghosh, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3477-3486.

[57] C. Zhang, J. Liu, C. Xia, *Chin. J. Catal.* **2015**, 36, 1387-1391.

[58] D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7852-7872.

[59] a) C. Burda, X. Chen, R. Narayanan, M. A. El-Sayed, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1025-1102; b) *Nanoparticles: From Theory to Application*; G. Schmid, Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, **2004**; c) *Surface and Nanomolecular Catalysis*; R. Richard, Ed.; Taylor & Francis, London, **2006**.

[60] B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14127-14136.

expliquent ainsi le fait que la réaction fonctionne à partir des chlorures d'aryle (addition oxydante favorisée).

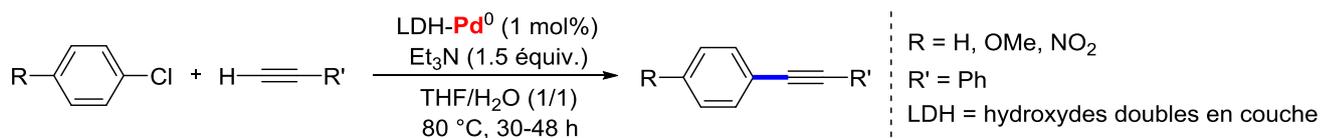


Schéma 21 : réaction de Sonogashira catalysée par des nanoparticules de palladium.

Par la suite différents complexes de palladium supportés sur des polymères simples⁶¹ et porteurs de ligands azoté,^{62,63} carbénique,⁶⁴ soufre⁶⁵ et phosphoré,⁶⁶ ont été développés. D'autres systèmes utilisant des nanoparticules du palladium ont été également décrits pour réaliser le couplage de Sonogashira.^{67,68,69,70,71,72}

II. 3. Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre

Bien que le palladium soit un métal de transition très efficace pour effectuer la réaction de Sonogashira, il demeure cher, toxique et est souvent associé à des ligands sophistiqués présentant les mêmes inconvénients. Au niveau industriel cela peut abaisser sa compétitivité et donc limiter son intérêt sauf dans le cas de synthèses de molécules à haute valeur ajoutée. Le cuivre, souvent associé à des ligands très simples, est un métal de transition plus abondant beaucoup moins cher (environ 7000 fois) et moins toxique que le palladium. Il est ainsi considéré comme un catalyseur potentiel de substitution à ce métal dans un nombre toujours croissant de réactions.⁷³ Cela est le cas pour la réaction de Sonogashira.

Dans les deux chapitres précédents, les systèmes décrits en solvant organique n'étaient rapportés que dans le cas d'étude mécanistique associée. Dans ce chapitre, nous présenterons la bibliographie de manière moins sélective.

II. 3. 1. Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en solvant organique

En 1993, le groupe de Miura a rapporté un exemple de réaction de Sonogashira catalysée par l'iodure de cuivre associé à la triphénylphosphine comme ligand, en absence de co-catalyseur au palladium (Schéma 22).⁷⁴

[61] Z. -W. Ye, W. -B. Yi, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1124-1128.

[62] J. Gil-Moltó, S. Karlström, C. Nájera, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12168-12176.

[63] K. M. Dawood, W. Solodenko, A. Kirschning, *Arkivoc* **2007**, 104-124.

[64] J.-H. Kim, D.-H. Lee, B.-H. Jun, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7079-7084.

[65] M. Cai, Q. Xu, J. Sha, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *272*, 293-297.

[66] T. Suzuka, Y. Okada, K. Ooshiro, Y. Uozumi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1064-1069.

[67] S. Sawoo, D. Srimani, P. Dutta, R. Lahiri, A. Sarkar, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4367-4374.

[68] A. R. Hajipour, Z. Shirdashtzade, G. Azizi, *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, *28*, 696-698.

[69] S. Frindy, A. Primo, M. Lahcini, M. Bousmina, H. Garcia, A. E. Kadib, *Green Chem.* **2015**, *17*, 1893-1898.

[70] S. Thogiti, S. P. Parvathaneni, S. Keesara, *J. Organomet. Chem.* **2016**, *822*, 165.

[71] M. Esmailpour, A. Sardarian, J. Javidi, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4005-4019.

[72] A. R. Hajipour, Z. Tavangar-Rizi, *Appl. Organometal. Chem.* **2017**, 1-10.

[73] A. M. Thomas, A. Sujatha, G. Anilkumar, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 21688-21698.

[74] K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716-4721.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux



Schéma 22 : synthèse des dérivés d'aryl- et de vinylacétylène catalysée au cuivre.

En 2001, Venkataraman *et al.* ont exploité un complexe de Cu(I), porteur d'un ligand de type phénanthroline (phen), permettant de catalyser la formation de liaisons C_{Ar}-C par couplage de Sonogashira (Schéma 23).⁷⁵ Plus tard, ils ont utilisé un autre complexe de cuivre similaire porteur d'un ligand de type neocuproïne (2,9-diméthylphénanthroline, neocup) pour synthétiser des diarylacétylènes, des 1,3-éynes, des benzofuranes et des indoles.⁷⁶

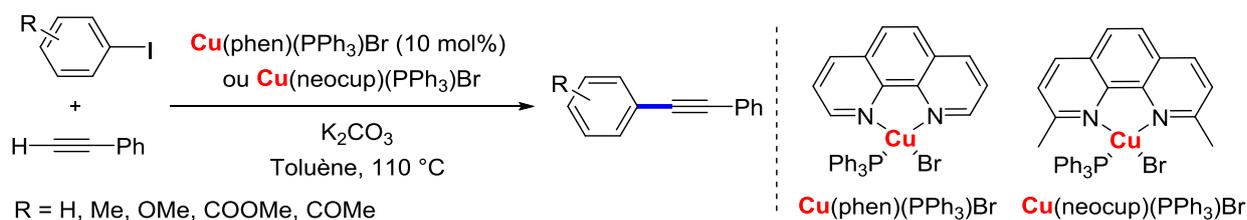


Schéma 23 : réaction de Sonogashira catalysée par le complexe Cu(PPh₃)(phen).

Après ces résultats pionniers, une quantité considérable de travaux a été réalisée à partir des catalyseurs au cuivre en présence de ligands phosphorés, azotés ou oxygénés (Figure 1).

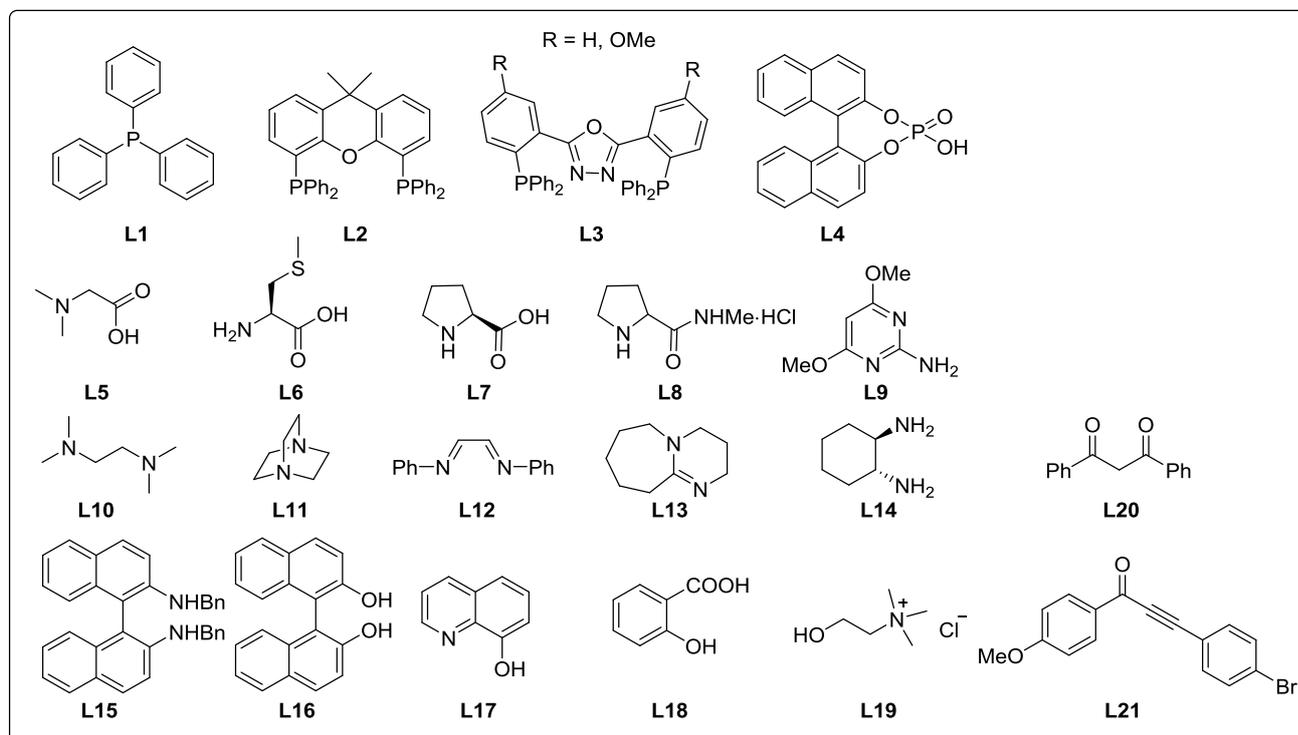


Figure 1 : ligands utilisés pour la réaction de Sonogashira catalysée au cuivre.

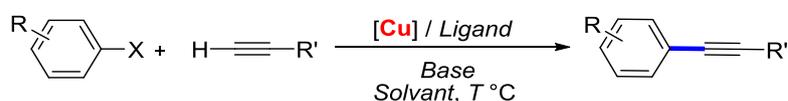
[75] R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315-4317.

[76] a) C. G. Bates, P. Saejueng, J. M. Murphy, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727-4729; b) P. Saejueng, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Synthesis* **2005**, 1706-1712.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

Les systèmes catalytiques et les conditions réactionnelles développés par différents groupes de recherche ont été résumés dans le Tableau 1. La plupart de travaux utilisent des bases inorganiques (K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , etc.) et permettent le couplage entre des iodures ou bromures d'aryle et des aryl- ou alkyl-alcynes. Peu d'exemples de réaction de Sonogashira catalysée au cuivre sont efficaces pour réaliser le couplage à partir des chlorures d'aryle. Le système le plus performant est celui de Li^{78d} mais il ne permet la réaction qu'à partir des chlorures d'aryle activés (un groupe NO_2 en *para*) et avec un rendement moyen. Pour ces systèmes, des solvants organiques possédant un point d'ébullition relativement élevé (DMF, DMSO, dioxane) ainsi que de hautes températures réactionnelles (80-150 °C) sont souvent mis en œuvre. On peut noter les travaux de Fu et Qiao⁸² qui ont réalisé la réaction de Sonogashira à température ambiante avec une charge en catalyseur (30 mol%) et en ligand (1 équiv.) relativement élevée.

Tableau 1: réaction de Sonogashira catalysée au cuivre en solvant organique.



Groupe	X	R'	[Cu]/L	[Cu]/L (mol%)	Base	Solvant/T (°C)
Ma ⁷⁷	I, Br	aryles, alkyles	CuI/L5	10/30	K_2CO_3	DMF/100
	I, Br	aryles, alkyles	CuI/L5	10/30	Cs_2CO_3	Dioxane/80
	I, Br	aryles, alkyles	CuI/L7	2/6	K_2CO_3	DMF/80
Li ⁷⁸	I, Br	aryles, alkyles	$Cu(OAc)_2$ /L9	10/20	TBAF	-/125-130
	I, Br	aryles, alkyles	$Cu(OAc)_2$ /L12	10/20	TBAF	-/130-135
	I, Br	aryles, alkyles	$Cu(OAc)_2$ /-	50/-	-	Et_3N /140-150
	I, Br, Cl	aryles, alkyles	CuI/L11	10/20	Cs_2CO_3	DMF/135-140
Wang ⁷⁹	I, Br	aryles, alkyles	$CuCl_2$ /L1	10/30	LiOH	DMF/100
Taillefer ⁸⁰	I	aryles, alkyles	$Cu(acac)_2$ /L20	10/30	K_2CO_3	DMF/90-120
Mao ⁸¹	I, Br	aryles, alkyles	CuBr/L16	20/20	Cs_2CO_3	DMF/130
	I, Br	phényle	CuI/L17	10/20	Cs_2CO_3	DMF/110-130
Fu et Qiao ⁸²	I, Br	aryles, alkyles, alcényles	CuI/L8	30/100	Cs_2CO_3	DMF/t.a.
Sekar ⁸³	I	aryles, alkyles	CuBr/L13	20/20	K_2CO_3	DMF/140-145

[77] a) D. Ma, F. Liu, *Chem. Commun.* **2004**, 1934-1935 ; b) F. Liu, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4844-4850.

[78] a) Y. -X. Xie, C. -L. Deng, S. -F. Pi, J. -H. Li, D. -L. Yin, *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 1290-1294; b) C. -L. Deng, Y. -X. Xie, D. -L. Yin, J. -H. Li, *Synthesis* **2006**, 3370-3376; c) S. M. Guo, C. L. Deng, J. H. Li, *Chinese Chemical Letters* **2007**, 18, 13-16; d) J. -H. Li, J. -L. Li, D. -P. Wang, S. -F. Pi, Y. -X. Xie, M. -B. Zhang, X. -C. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2053-2057.

[79] E. You, L. Wang, *J. Chem. Res.* **2006**, 555-557.

[80] F. Monnier, F. Turtaut, L. Duroure, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3203-3206.

[81] a) J. Mao, J. Guo, S. -J. Ji, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 284, 85-88; b) M. Wu, J. Mao, J. Guo, S. Ji, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4050-4054.

[82] H. Jiang, H. Fu, R. Qiao, Y. Jiang, Y. Zhao, *Synthesis* **2008**, 2417-2426.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

	I, Br	aryles, alkyles	CuI/L15	20/20	K ₂ CO ₃	DMF/140-145
Hosseinzadeh ⁸⁴	I, Br	aryles, alkyles	CuI/L7	10/30	KF/Al ₂ O ₃	DMF/110
Lee ⁸⁵	I	aryles, alkyles	Cu ₂ O/L2	1/1	Cs ₂ CO ₃	Dioxane/135
Bolm ⁸⁶	I, Br	aryles	[Cu(DMEDA) ₂]Cl ₂ ·H ₂ O/L10	0.5/30	Cs ₂ CO ₃	Dioxane/135
Chen ⁸⁷	I, Br	aryles, alkyles	CuCl ₂ /L18	20/20	Cs ₂ CO ₃	Dioxane/130
Nishihara ⁸⁸	I, Br	aryles, alkyles	CuCl/L1	5/5	PhCO ₂ K	DMI/120
Hajipour ⁸⁹	I, Br	phényle	CuCl/L19	20/20	KOH	DMF/140
	I, Br	phényle	CuI/L6	10/8-15	K ₃ PO ₄	DMSO ou DMF/135-140
Xu, Hu et Yuan ⁹⁰	I, Br	aryles	Cu(MeCN) ₄ ClO ₄ /L3	5/5	K ₂ CO ₃	Dioxane/110
Gao ⁹¹	I	aryles, alkyls	Cu(OTf) ₂ /L4	4/10	Cs ₂ CO ₃	DMSO/130
	I	aryles, alkyles	CuI/L21	1/2.5	K ₂ CO ₃	DMF/130
Anikumar ⁹²	I, Br	aryles	CuI/L14	10/20	K ₃ PO ₄	Dioxane/130
Wang ⁹³	Br	aryles, alkyles	CuI/L7	5/20	Cs ₂ CO ₃	Dioxane/110

Quelques exemples de la réaction de Sonogashira catalysée au cuivre et réalisée sous micro-onde ont été publiés. En 2004, He *et al.* ont décrit un système réalisé dans l'*N*-Méthyl-2-pyrrolidone (NMP) sous micro-onde. La méthode donne de bons résultats pour le couplage d'iodures d'aryle diversement substitués avec des alcynes vrais.⁹⁴ Le groupe de Lamaty a utilisé le polyéthylène glycol (PEG), un solvant moins toxique, pour réaliser la réaction de Sonogashira dans des conditions similaires.⁹⁵

Des systèmes catalytiques au cuivre ne faisant pas appel à des ligands ont également été décrits. Dans la plupart des cas il s'agit de nanoparticules de cuivre,⁹⁶ de complexes supportés⁹⁷ ou de cuivre métallique utilisé en quantité catalytique.⁹⁸

- [83] a) K. G. Thakur, G. Sekar, *Synthesis* **2009**, 2785-2789; b) K. G. Thakur, E. A. Jaseer, A. B. Naidu, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2865-2869.
- [84] R. Hosseinzadeh, M. Mohadjerani, R. Tavakoli, M. Alikarami, *Synth. Commun.* **2010**, 40, 282-288.
- [85] C.-H. Lin, Y.-J. Wang, C.-F. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4368-4371.
- [86] E. Zuidema, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4181-4185.
- [87] H.-J. Chen, Z.-Y. Lin, M.-Y. Li, R.-J. Lian, Q.-W. Xue, J.-L. Chung, S.-C. Chen, Y.-J. Chen, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7755-7761.
- [88] Y. Nishihara, S. Noyori, T. Okamoto, M. Suetsugu, M. Iwasaki, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 972-974.
- [89] a) A. R. Hajipour, S. H. Nazemzadeh, F. Mohammadsaleh, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 654-656; b) A. R. Hajipour, F. Mohammadsaleh, *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, 29, 787-792.
- [90] C.-X. Lin, J.-F. Zhu, Q.-S. Li, L.-H. Ao, Y.-J. Jin, F.-B. Xu, F.-Z. Hu, Y.-F. Yuan, *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, 28, 298-303.
- [91] a) W. Xu, B. Yu, H. Sun, G. Zhang, W. Zhang, Z. Gao, *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, 29, 301-304; b) X. Wang, Z. Wang, Z. Xie, G. Zhang, Z. Gao, *RSC Adv.* **2016**, 6, 109296-109300.
- [92] S. Asha, A. M. Thomas, S. M. Ujwaldev, G. Anilkumar, *ChemistrySelect* **2016**, 1, 3938-3941.
- [93] J.-Q. Liu, Y.-G. Ma, M.-M. Zhang, X.-S. Wang, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4918-4923.
- [94] H. He, Y.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3237-3239.
- [95] E. Colacino, L. Daïch, J. Martinez, F. Lamaty, *Synthesis* **2007**, 1279-1283.
- [96] a) M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.* **2004**, 6, 215-218; b) B.-X. Tang, F. Wang, J.-H. Li, Y.-X. Xie, M.-B. Zhang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6294-6297; c) M. A. Bhosale, T. Sasaki, B. M. Bhanage, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 4274-4280; d) A. R. Hajipour, S. M. Hosseini, F. Mohammadsaleh, *New J. Chem.* **2016**, 40, 6939-6945; e) R. H. Fath, S. J. Hoseini, *New J. Chem.* **2017**, 41, 3392-3398; f) K. Wang, L. Yang, W. Zhao, L.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

En 2008, l'équipe de Vogel a rapporté un système catalytique associant cuivre et fer permettant de synthétiser des alcynes disubstitués.⁹⁹ Ce système avait déjà été décrit dans notre groupe l'année précédente.¹⁰⁰ En 2012, le groupe de Hwang a utilisé du chlorure de cuivre (CuCl) pour réaliser la réaction de Sonogashira sous diode électroluminescente (LED) bleue.¹⁰¹ Les réactions sont effectuées à température ambiante et l'utilisation d'une quantité catalytique de sel d'argent est nécessaire pour obtenir un bon rendement lors du couplage d'alcynes avec des bromures d'aryle.

II. 3. 2. Mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre

Dans des travaux pionniers,⁷⁴ Miura *et al.* avaient proposé un mécanisme général pour ce type de réactions (Schéma 24). Tout d'abord, un complexe de cuivre de type CuIL_3 (**1**) se forme à partir de CuI et de PPh_3 . L'alkyne terminal réagit ensuite avec **1** en présence de K_2CO_3 pour conduire à un intermédiaire acétylure de cuivre (**2**) puis à un autre intermédiaire **3** qui se forme suite à la dissociation d'un ligand. Ce dernier, par addition oxydante avec PhI, mène à un nouvel intermédiaire à quatre centres (**4**), à partir duquel le produit de couplage est libéré et l'espèce catalytiquement active **1** est régénérée. En 2002 l'équipe de Wang dans la description d'un système voisin assisté par micro-onde, a proposé un mécanisme s'inspirant de celui de Miura.¹⁰² Le groupe de Li^{78a,b} et de Gao^{91a} dans la présentation de leurs travaux sur la réaction de Sonogashira catalysée respectivement par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ et par $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, ont proposé des mécanismes également basés sur celui de Miura.

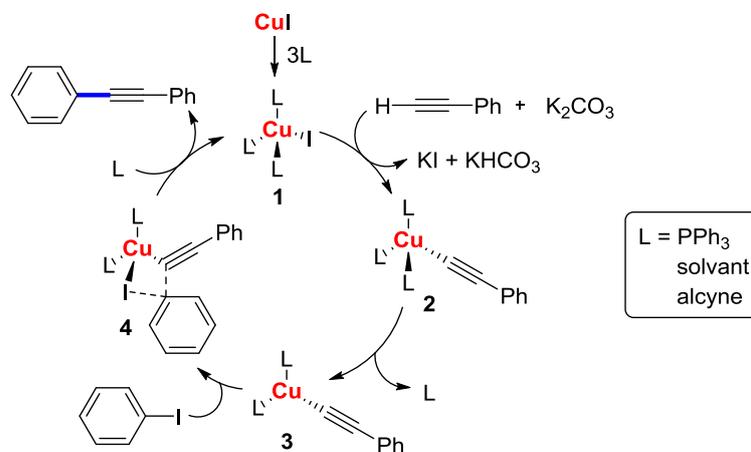


Schéma 24 : mécanisme proposé par Miura *et al.*⁷⁴

- Cao, Z. Sun, F. Zhang, *Green Chem.* **2017**, *19*, 1949-1957; g) H. Oka, K. Kitai, T. Suzuki, Y. Obora, *RSC. Adv.* **2017**, *7*, 22869-22874.
- [97] a) A. Biffis, E. Scattolin, N. Ravasio, F. Zaccheria, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8761-8764; b) Z. Wang, L. Wang, P. Li, *Synthesis* **2008**, 1367-1372; c) D. Saha, T. Chatterjee, M. Mukherjee, B. C. Ranu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9379-9383; K. Ugajin, E. Takahashi, R. Yamasaki, Y. Mutoh, T. Kasama, S. Saito, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2684-2687.
- [98] a) J. Kou, A. Saha, C. Bennett-Stamper, R. S. Varma, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5862-5864; b) I. Ali, D. Nighot, M. N. Lone, A. Jain, *Synth. Commun.* **2017**, 1175-1184.
- [99] C. M. R. Volla, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5961-5964.
- [100] M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, *US* **2006** 60/818,334, PCT **2007** 001836 (WO 2008-004088).
- [101] A. Sagadevan, K. C. Hwang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3421-3427.
- [102] J.-X. Wang, Z. Liu, Y. Hu, B. Wei, L. Kang, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1937-1945.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

En 2008, le mécanisme du couplage de Sonogashira catalysé au cuivre en présence du ligand 1,3-diphénylpropane-1,3-dione a été décrit par Taillefer *et al.* (Schéma 25).⁸⁰ Les auteurs ont proposé que le précurseur au cuivre se coordine avec un ligand dicétone pour former un complexe de cuivre (I) (**1**) constituant l'espèce catalytiquement active, pouvant être stabilisée par le solvant (DMF). Dans une première étape, la coordination-déprotonation (par K_2CO_3) de l'alcyne conduit à un intermédiaire acétylure de cuivre (I) (**2**). Ce dernier peut réagir avec l'halogénure aromatique par addition oxydante afin de générer un complexe de cuivre (III) tétracoordiné qui peut être soit neutre (**3**), soit cationique (**4**). Ce complexe libère ensuite le produit de couplage via une étape d'élimination réductrice qui permet également la régénération de l'espèce catalytiquement active. Un mécanisme similaire a été proposé par le groupe de Nishihara pour le couplage entre les halogénures d'aryle et les alcynylsilanes.⁸⁸ Le groupe d'Anikumar, utilisant le (1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine comme ligand dans le même type de réaction, a fait de même.⁹²

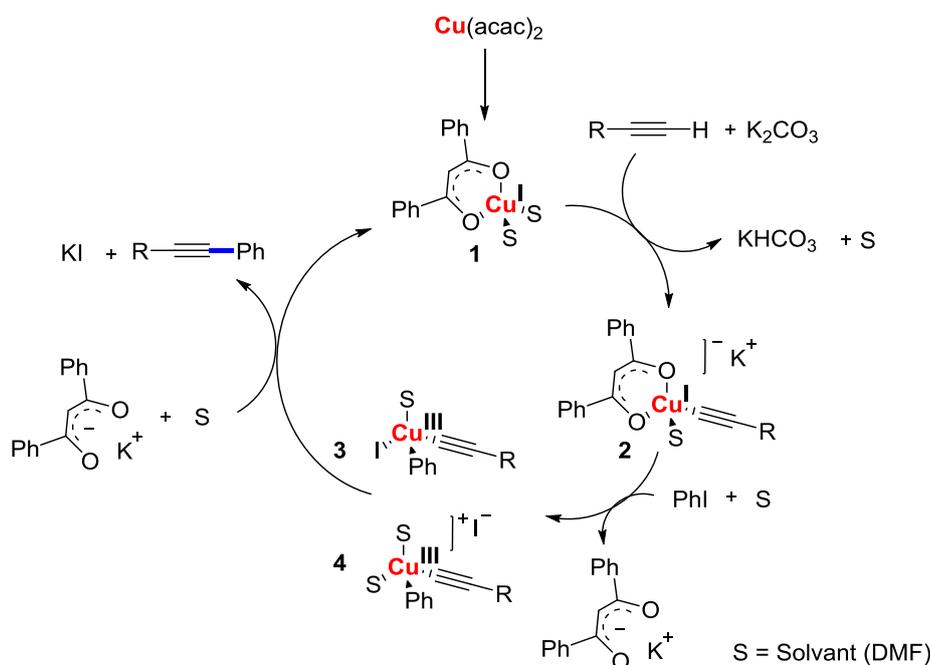


Schéma 25 : mécanisme proposé par Taillefer *et al.*⁸⁰

Bolm *et al.* ont utilisé le complexe $[Cu(DMEDA)_2Cl_2 \cdot H_2O]$ stable à l'air et dans l'eau, pour étudier dans ce solvant la réaction de Sonogashira d'un point de vue cinétique⁸⁶ et par calcul DFT.¹⁰³ Dans leur mécanisme (Schéma 26), un complexe polymérique $[Cu(\text{phénylacétylène})]_n$ (**1**) (considéré comme étant stable), est en équilibre avec l'espèce catalytiquement active monomérique $[Cu-(DMEDA)(\text{phénylacétylène})]$ (**2**). Celle-ci est générée par la dissolution du polymère **1**, en présence d'un excès de *N,N'*-diméthyléthylènediamine (DMEDA). Le monomère **2** réagit ensuite avec l'halogénure d'aryle (Ar-X) pour conduire à un produit de couplage (formation de la liaison C-C) ainsi qu'à un intermédiaire $[Cu-(DMEDA)(X)]$ **3**. L'espèce

[103] L. -H. Zou, A. J. Johansson, E. Zuidema, C. Bolm. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8144-8152.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

catalytiquement active **2** est alors régénérée par transmétallation en présence d'acétylure de césium formé *in situ*. Le calcul DFT suggère que l'étape limitante de la réaction soit la formation de la liaison C-C, c'est-à-dire la rupture de la liaison halogénure d'aryle (Ar-X).

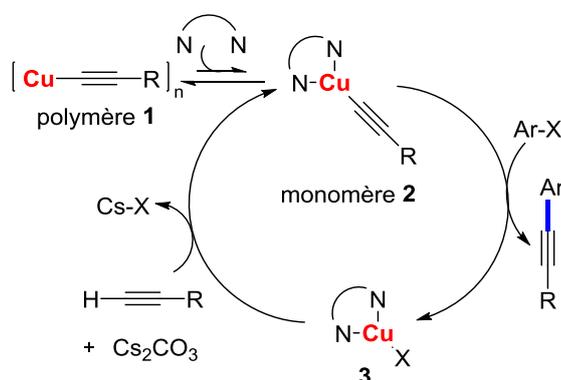


Schéma 26 : mécanisme proposé par le groupe de Bolm.^{86,103}

Saito *et al.* ont utilisé un complexe phénanthroline-cuivre (I) macrocyclique (Schéma 27) comme catalyseur pour synthétiser des [2]rotaxanes via la réaction de Sonogashira.¹⁰⁴ En présence d'une base, la réaction d'un complexe du cuivre (I) avec l'alcyne pourrait produire l'intermédiaire acétylure de Cu(I). Un complexe Cu(III) pourrait ensuite être généré de manière classique par addition oxydante de l'iodure d'aryle sur l'acétylure. Ce processus peut être accéléré par la présence d'un groupe carbonyle situé en position *ortho* sur le noyau aromatique, via la coordination entre cette fonction et l'atome de cuivre permettant une stabilisation du complexe du Cu(III). Dans une dernière étape, une élimination réductrice permet d'obtenir le produit de couplage.

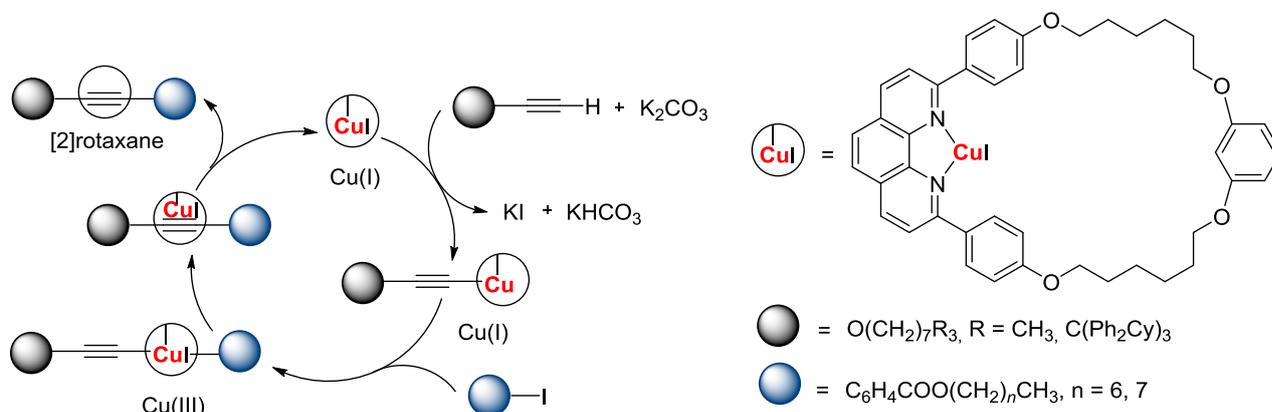


Schéma 27 : mécanisme proposé par le groupe de Saito pour synthétiser des rotaxanes.¹⁰⁴

En 2017, l'équipe de Wang a décrit un système catalytique CuI/L-proline en présence de Cs_2CO_3 pour effectuer la réaction de Sonogashira.⁹³ Ils ont supposé que le L-proline pourrait se complexer avec CuI pour former l'espèce catalytiquement active. Comme ils insistent sur le rôle, très favorable pour l'issue de la réaction, joué par la coordination potentielle du cuivre avec la fonction carbonyle de la proline.

[104] K. Ugajin, E. Takahashi, R. Yamasaki, Y. Mutoh, T. Kasama, S. Saito, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2684-2687.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

La même année, Hoseini *et al.* ont décrit une synthèse de nanohybride (CuCo_2S_4 /oxyde de graphène réduit (RGO)), capable de catalyser la réaction de Sonogashira dans l'eau à température ambiante (Schéma 28).¹⁰⁵

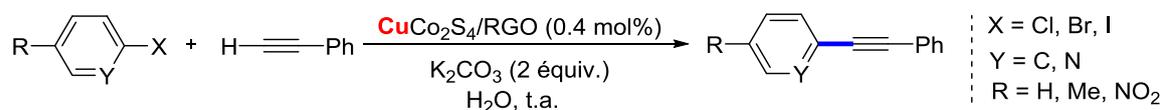


Schéma 28 : réaction de Sonogashira dans l'eau catalysée par des nanohybrides de cuivre.

Dans le mécanisme proposé (Schéma 29) le nanohybride CuCo_2S_4 formerait en présence de K_2CO_3 et après coordination de l'alcyne, un intermédiaire acétylure de cuivre. L'addition oxydante aurait ensuite lieu entre ce dernier et l'halogénure d'aryle. Enfin, l'élimination réductrice permettrait de libérer le produit souhaité (diarylacétylène) et de régénérer le catalyseur CuCo_2S_4 .

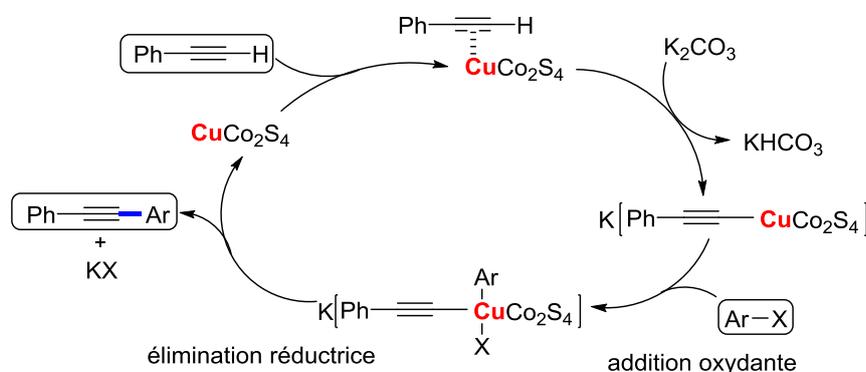


Schéma 29 : mécanisme proposé de la réaction de Sonogashira catalysée par des nanohybrides de cuivre.

II. 3. 3. Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

Jusqu'à maintenant peu d'exemples de la réaction de Sonogashira avait été décrits en milieu aqueux en absence de palladium.

En 2001, le groupe de Kang a utilisé des sels d'aryliodonium hypervalents comme substrats électrophiles pour les coupler en présence de cuivre avec des alcynes terminaux, dans un mélange de solvants DME/ H_2O (4/1) (Schéma 30).¹⁰⁶ Les conditions réactionnelles permettent de synthétiser des alcynes d'aryle et des énynes. L'inconvénient principal de la méthode réside dans le fait que les sels d'iodonium hypervalents doivent être préalablement synthétisés.

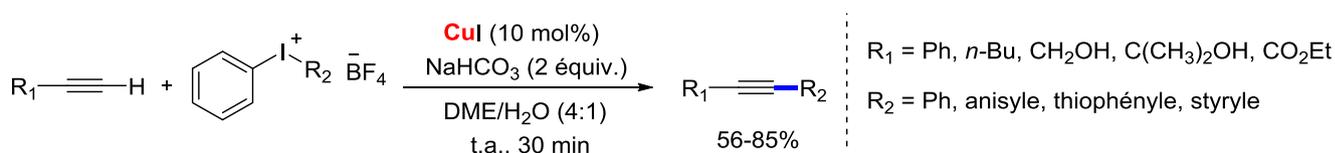


Schéma 30 : réaction de couplage entre les sels d'aryliodonium et les alcynes terminaux catalysée au Cu.

[105] R. H. Fath, S. J. Hoseini, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 3392-3398.

[106] S.-K. Kang, S.-K. Yoon, Y.-M. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2697-2699.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

Deux ans plus tard, le groupe de Beletskaya a développé un système catalytique associant nickel et cuivre pour réaliser la réaction de Sonogashira à partir d'un iodure d'aryle et d'un alcyne terminal (Schéma 31).¹⁰⁷ La réaction est effectuée dans le mélange dioxane/H₂O (3/1) à 100 °C. En 2009, le groupe de Bakherad a modifié légèrement le système catalytique de Beletskaya en abaissant la charge en catalyseur jusqu'à 1 mol% et en effectuant la réaction dans de l'eau pure associée à une quantité catalytique du surfactant dodécylsulfate de sodium (SDS).¹⁰⁸

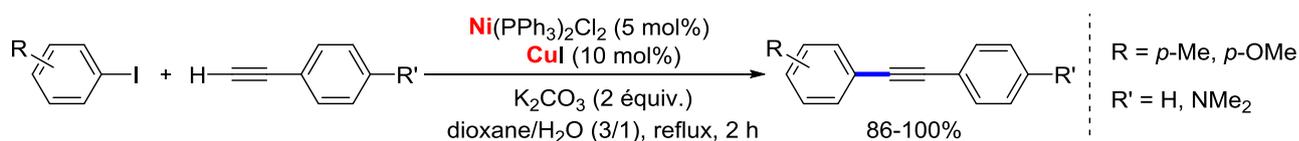


Schéma 31 : réaction de Sonogashira catalysée au Ni/Cu en milieu aqueux.

En 2006 le groupe de Chen a mis au point un système associant catalyse au cuivre (ligand = PPh₃, solvant = H₂O) et irradiation au micro-onde (Schéma 32).¹⁰⁹ Une quantité stœchiométrique d'un catalyseur de transfert de phase (PTC) tel que le bromure de tétrabutylammonium (TBAB) est ajoutée pour obtenir des rendements satisfaisants.

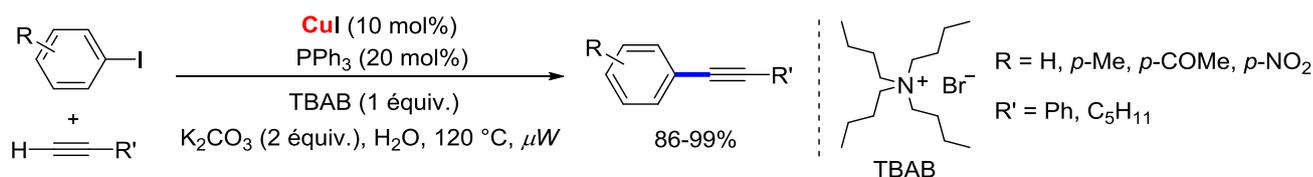


Schéma 32 : réaction de Sonogashira catalysée par CuI/PPh₃ sous irradiation au micro-onde.

Peu après, le groupe de Liu a décrit un système voisin (CuI/PPh₃-1/3) en utilisant KOH comme base mais procédant en absence de PTC (Schéma 33).¹¹⁰

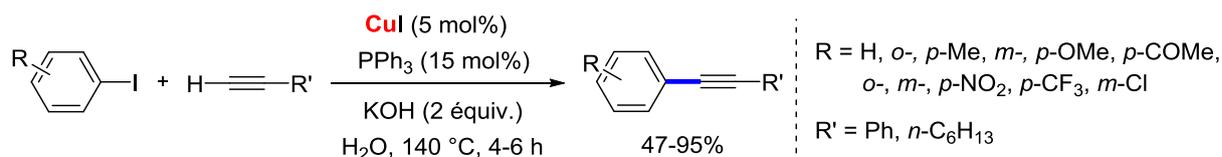


Schéma 33 : réaction de Sonogashira catalysée par CuI/PPh₃ en absence de PTC.

En 2010 une réaction d'alcynylation catalysée par le complexe sulfonato-Cu(salen), soluble dans l'eau, a été présentée par le groupe de Zhou (Schéma 34).¹¹¹ C'est le premier exemple d'une réaction d'alcynylation réalisée dans l'eau en présence d'un ligand autre que phosphoré.

[107] I. P. Beletskaya, G. V. Latyshev, A. V. Tsvetkov, N. V. Lukashev, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5011-5013.

[108] M. Bakherad, A. Keivanloo, S. Mihanparast, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 179-185.

[109] G. Chen, X. Zhu, J. Cai, Y. Wan, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1355-1361.

[110] J. T. Guan, G.-A. Yu, L. Chen, T. Q. Weng, J. J. Yuan, S. H. Liu, *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 75-77.

[111] L. Yu, X. Jiang, L. Wang, Z. Li, D. Wu, X. Zhou, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5560-5562.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

Ce système a été appliqué pour la synthèse de 2-arylindoles possédant des activités biologiques.¹¹²

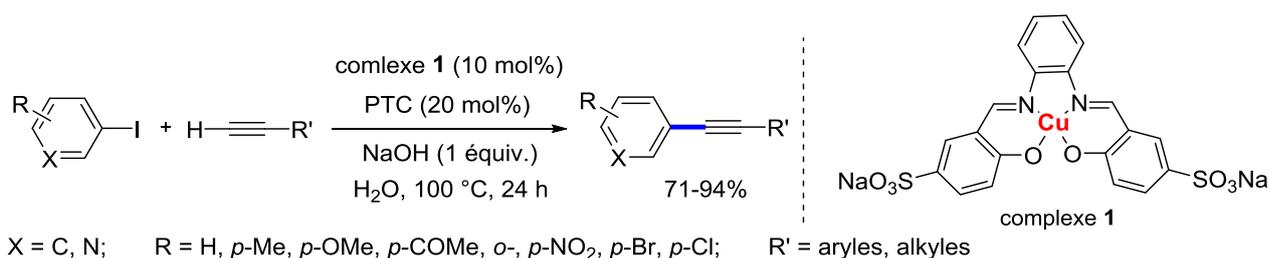


Schéma 34 : réaction de Sonogashira dans l'eau catalysée par le complexe de sulfonato-Cu(salen).

Plus tard, le groupe de Fu a également publié un système catalysé au cuivre pour réaliser la réaction de Sonogashira dans l'eau en remplaçant des ligands phosphorés par des ligands azotés tels que la 1,10-phénanthroline (Schéma 35).¹¹³ La réaction fonctionne bien à partir des iodures d'aryle mais de manière beaucoup plus difficile avec les bromures d'aryle, même en ajoutant une quantité stœchiométrique d'iodure de potassium (KI).

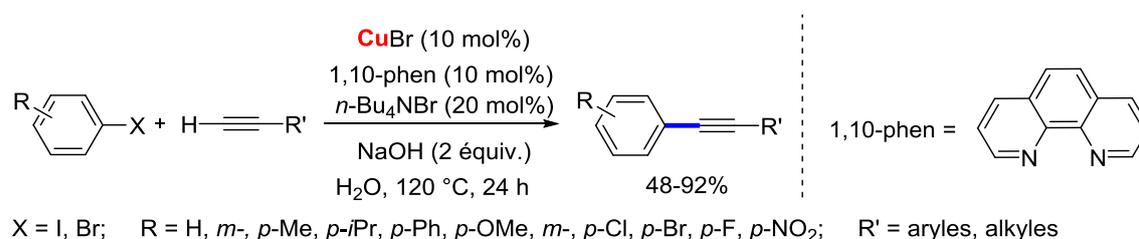


Schéma 35 : réaction de Sonogashira catalysée par le système CuBr/phen.

C'est dans le cadre général de la réaction de Sonogashira catalysée au cuivre et réalisée dans l'eau que se situe nos travaux présentés dans le paragraphe suivant.

[112] a) J. E. Saxton, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York, **2009**, vol. 25, part IV; b) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075.

[113] D. Yang, B. Li, H. Yang, H. Fu, L. Hu, *Synlett*. **2011**, 5, 702-706.

III. Réaction de Sonogashira réalisée dans l'eau en présence d'une faible quantité de cuivre

Dans ce paragraphe, nous nous sommes intéressés à la réaction de Sonogashira dans l'eau, réalisée par catalyse au cuivre (en absence de palladium) (Schéma 36). Nous présentons un système qui fonctionne à des charges en catalyseur assez intéressante et pour lequel nous avons isolé un intermédiaire potentiel de la réaction.

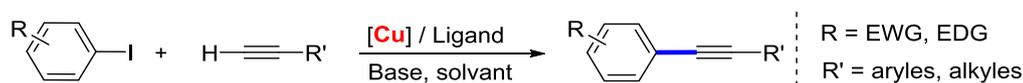


Schéma 36 : réaction de Sonogashira étudiée.

III. 1. Essais préliminaires

Dans des travaux précédents concernant les réactions de couplage catalysées au cuivre, entre des halogénures d'aryle et des hétérocycles azotés (pyrazole, imidazole) ou des phénols, nous avons été capables en utilisant des ligands de type butadiénylphosphine¹¹⁴ de suivre l'évolution du milieu réactionnel par RMN du phosphore (RMN ³¹P). Cela nous avait permis d'obtenir une information essentielle sur ce type de réaction, à savoir que l'addition des nucléophiles a lieu sur le métal avant l'étape d'activation de l'électrophile aromatique (l'addition oxydante d'ArX).

Nous avons ici décidé d'appliquer une stratégie similaire dans l'espoir d'obtenir des informations sur le mécanisme de la réaction de Sonogashira catalysée au cuivre. Afin de réaliser nos tests préliminaires nous avons choisi des ligands simples du phosphore tels que la triphénylphosphine (PPh₃), la tricyclohexylphosphine (PCy₃) ou le triphénylphosphite (POPh₃), associés à l'iodure de cuivre (I) (CuI) comme pré-catalyseur.

Nous avons également choisi le 4-iodoanisole et le phénylacétylène comme substrats modèles pour réaliser nos essais initiaux. Dans un premier test réalisé sous atmosphère d'argon, nous avons observé que la réaction de couplage pouvait avoir lieu à 85 °C dans le toluène, en utilisant K₂CO₃ comme base, en présence d'une quantité catalytique de CuI (10 mol%) et de triphénylphosphine (10 mol%). Cependant, le produit désiré, le 1-methoxy-4-(phénylethynyl)benzène (**I.1**), n'a été obtenu qu'avec un rendement faible de 17 % (Tableau 2, entrée 1). Aucune réactivité n'a été observée en utilisant le DMSO ou le DMF comme solvants (Tableau 2, entrées 2-3). Par contre, des résultats encourageants ont été obtenus dans l'eau désoxygénée, puisque le produit **I.1** s'est formé avec un rendement de 77 % (Tableau 2, entrée 4).¹¹⁵ Les résultats des expériences de contrôle ont par ailleurs montré que la triphénylphosphine était nécessaire pour effectuer la réaction (Tableau 2, entrée 5). Les autres ligands testés comme la tricyclohexylphosphine ou le triphénylphosphite se sont montrés décevants (Tableau 1, entrées

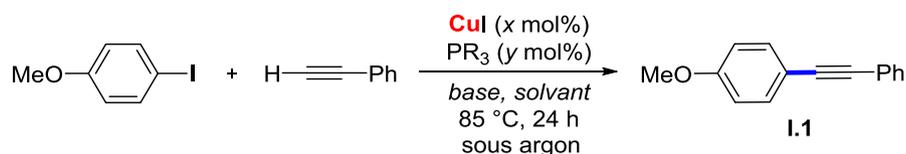
[114] H. Kaddouri, V. Vicente, A. Ouali, F. Ouazzani, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 333-336.

[115] Un système apparenté a été décrit à 140 °C: J. T. Guan, G.-A. Yu, L. Chen, T. Q. Weng, J. J. Yuan, S. H. Liu, *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 75-77.

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

6-7). Fait intéressant, en réduisant la charge en catalyseur et en triphénylphosphine à 5 mol%, un meilleur rendement en produit **I.1** (90 %) a été obtenu (Tableau 2, entrée 8). En diminuant encore la quantité de catalyseur (2 mol%), une légère baisse de rendement a été observée (Tableau 2, entrée 9). Alors que dans les cas précédents, nous avons fixé un ratio équimolaire cuivre/ligand ($\text{CuI}/\text{PPh}_3 = 1/1$), nous avons ensuite testé un ratio 1/2 pour CuI/PPh_3 en conservant une charge de 2 mol% en iodure de cuivre. Ces conditions ont permis d'obtenir le produit de couplage avec un rendement quantitatif et il faut noter que l'utilisation d'iodure de cuivre ultra pur, permettant de limiter le risque d'une contamination par du palladium ou d'autres métaux (voir la partie expérimentale), a conduit au même résultat (Tableau 2, entrée 10). Dans ces nouvelles conditions, l'utilisation d'autres bases comme le phosphate de potassium (K_3PO_4) ou le carbonate de césium (Cs_2CO_3), ainsi que celle d'autres sources de cuivre comme le bromure de cuivre (I) (CuBr) ou l'acétylacétonate de cuivre (II) ($\text{Cu}(\text{acac})_2$), permet également d'obtenir de bons rendements en produit de couplage (entrées 11-14).

Tableau 2 : réaction de Sonogashira catalysée au cuivre en présence de ligands phosphorés.^a



Entrée	[Cu]	x	y	PR ₃	Base	Solvant	Rdt (%) ^b
1	CuI	10	10	PPh ₃	K ₂ CO ₃	Toluene	17
2	CuI	10	10	PPh ₃	K ₂ CO ₃	DMSO	trace
3	CuI	10	10	PPh ₃	K ₂ CO ₃	DMF	trace
4	CuI	10	10	PPh ₃	K ₂ CO ₃	H ₂ O	77
5	CuI	10	-	-	K ₂ CO ₃	H ₂ O	trace
6	CuI	10	10	PCy ₃	K ₂ CO ₃	H ₂ O	15
7	CuI	10	10	P(OPh) ₃	K ₂ CO ₃	H ₂ O	36
8	CuI	5	5	PPh ₃	K ₂ CO ₃	H ₂ O	90
9	CuI	2	2	PPh ₃	K ₂ CO ₃	H ₂ O	71
10	CuI	2	4	PPh ₃	K ₂ CO ₃	H ₂ O	99, 99 ^c
11	CuI	2	4	PPh ₃	K ₃ PO ₄	H ₂ O	83
12	CuI	2	4	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	H ₂ O	98
13	CuBr	2	4	PPh ₃	K ₂ CO ₃	H ₂ O	91
14	Cu(acac) ₂	2	4	PPh ₃	K ₂ CO ₃	H ₂ O	92

^a Réaction réalisée en présence de 0,3 mmol de 4-iodoanisole, 0,4 mmol de phénylacétylène, 0,9 mmol de base, x mol% de catalyseur, y mol% de ligand de phosphine, dans 3 mL de solvant à 85 °C pendant 24 h sous atmosphère d'argon. ^b Rendements déterminés par la GC-MS en utilisant l'étalon interne 1,3,5-triméthoxybenzène. ^c CuI (99,999 %), fournisseur Sigma Aldrich.

III. 2. Tests mécanistiques

A partir de ces résultats et essais préliminaires nous avons commencé à étudier ce système catalytique, de nature biphasique, par RMN de phosphore. En se plaçant sous les conditions optimisées de l'entrée 10 du Tableau 2, aucun signal de phosphore n'a été observé dans la phase aqueuse quelque soit le moment où l'analyse a été faite. Dans la phase organique (constituée par le phénylacétylène et le 4-iodoanisole), nous avons principalement observé le signal du ligand triphénylphosphine de départ à -5 ppm ainsi qu'un autre composé phosphoré donnant un signal très faible à -40 ppm (RMN ^{31}P dans CDCl_3).

Il faut noter que lors de tests à blanc réalisés en absence de 4-iodoanisole, un précipité jaune s'est formé en quantité significative en suspension dans l'eau ainsi que sur les parois. Ce dernier a alors été identifié lors de tests réalisés sur de plus grosses quantités, à partir d'un mélange de CuI (2 mol%), de phénylacétylène (1,3 équiv.), de PPh_3 (4 mol%) et de K_2CO_3 (3 équiv.), chauffé à 85 °C dans l'eau pendant 6 heures. Après l'ajout d'une petite quantité d'éther diéthylique et son évaporation lente à température ambiante et à pression atmosphérique, des cristaux jaunes sont apparus sur la surface de la phase aqueuse. Ceux ci correspondent à un composé phosphoré possédant un déplacement chimique à -40 ppm (RMN ^{31}P réalisée dans un mélange de phénylacétylène et de CDCl_3) qui est voisin de celui de l'espèce phosphorée observée sous forme de traces dans la phase organique au cours de réaction.

Une petite quantité de cristaux jaunes a alors été ajoutée dans la phase organique d'une réaction standard. A l'exception du signal du ligand triphénylphosphine de départ (-5 ppm) et du signal à -40 ppm dont la taille a augmenté, nous n'avons pas observé d'autres signaux par RMN du phosphore. Bien qu'il convienne d'être prudent, les cristaux jaunes semblent donc bien correspondre au composé non identifié et donc éventuellement à un intermédiaire réactionnel.

Afin d'identifier ces cristaux, qui ne sont pas solubles dans les solvants organiques classiques mais solubles dans le phénylacétylène, une analyse par diffraction aux rayons X a été effectuée. La structure obtenue correspond à un complexe de cuivre tétramérique dont chaque atome métallique est au centre d'un tétraèdre.¹¹⁶ L'angle du tétramère est constitué par un atome de cuivre (représenté en rouge) lié à une molécule de triphénylphosphine (représenté en orange) et à un motif de phénylacétylure en pont (représenté en bleu). Chaque phénylacétylure est relié à trois atomes de cuivre ($-\mu_3$), chacun de ces derniers étant également relié aux trois autres atomes métalliques (Figure 2).

[116] Une structure similaire de rayons X a été obtenu par le traitement de $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{BH}_4$ avec phénylacétylène ; L. Naldini, F. Demartin, M. Manassero, M. Sansoni, G. Rassa, M. A. Zoroddu, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 279, c42-c44.

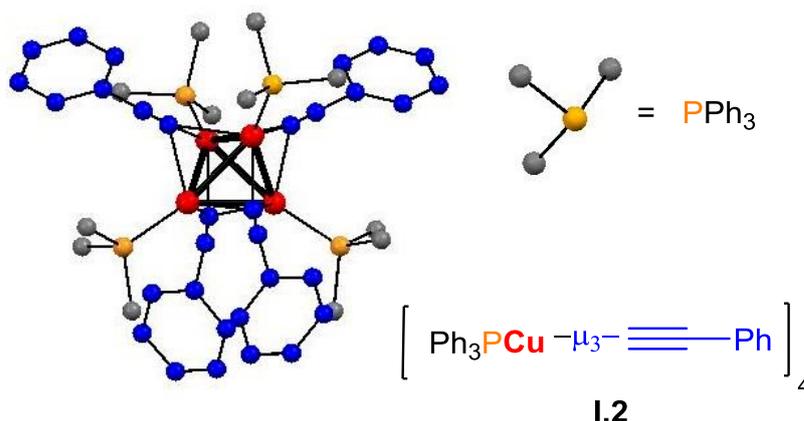


Figure 2 : structure obtenue par diffraction aux rayons X du complexe de cuivre **I.2**.

Nous avons ensuite vérifié si ce complexe **I.2** pourrait éventuellement être un intermédiaire actif pour la réaction de couplage étudié. Dans cette optique, **I.2** (0.02 mmol), associé à un excès d'iodobenzène (10 équiv.) afin de le solubiliser, a été additionné dans l'eau (10 mL) et le mélange a été porté à 85 °C. Après 10 minutes à cette température, le diphenylacétylène **I.6** a été obtenu quantitativement (neuf équivalents d'iodobenzène n'ont pas réagi) et un équivalent de triphénylphosphine a été libéré dans la phase organique (Schéma 37). Les rendements ont été déterminés par RMN ³¹P (étalon interne : Ph₃PO) et par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) (étalon interne : undécane). Le même test réalisé avec 10 équivalents de phénylacétylène additionnel, a conduit à la formation du diphenylacétylène avec un rendement de 75 % après 18 heures de réaction. Ces résultats ont posé la question de la participation éventuellement de ce complexe du cuivre en tant qu'intermédiaire dans le cycle catalytique.

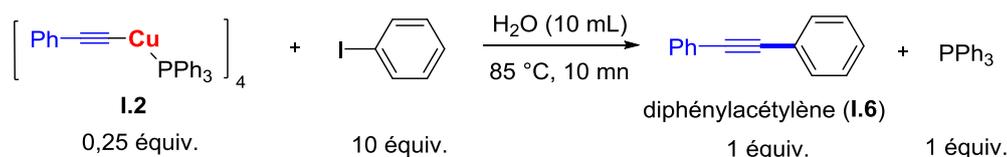


Schéma 37 : activité du complexe de cuivre **I.2**, intermédiaire potentiel de la réaction de couplage, en présence d'iodobenzène.

Dans un solvant organique, le mécanisme traditionnellement présenté pour la réaction de Sonogashira catalysée par système CuI/PPh₃ débute d'abord par la formation du complexe (PPh₃)₃CuI. Celui-ci conduit à un acétylure de cuivre (I) (**I.2'**) par coordination avec un acétylure formé *in situ* par la déprotonation de l'alcyne ou par coordination avec l'alcyne puis déprotonation ultérieure. La réaction entre **I.2'** et l'halogénure d'aryle conduit ensuite au produit de couplage **I.6** via la formation d'un intermédiaire **I.2''** (état de transition à quatre centres) (Schéma 38).⁷⁴

Dans nos conditions biphasiques, le complexe **I.2** pourrait jouer un rôle de réservoir pour le cuivre, en équilibre avec l'une des espèces catalytiquement actives telles que **I.2'** (Schéma 38).

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

Le cluster **I.2**, pourrait être formé à partir de **I.2'** ou par une voie plus directe. L'activation/addition oxydante de l'halogénure d'aryle pourrait, elle, avoir lieu avec **I.2'** ou directement avec **I.2**. Dans ce dernier cas, une dissociation préalable de PPh_3 du cluster **I.2** serait nécessaire.

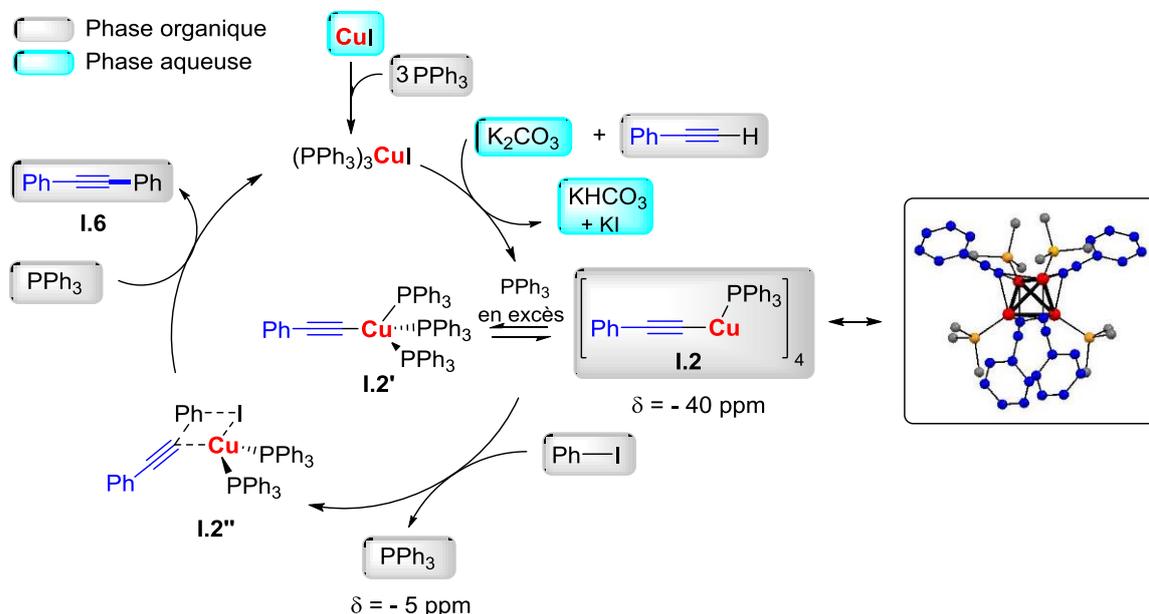


Schéma 38 : mécanisme possible pour la réaction de Sonogashira dans nos conditions biphasiques.

Nous avons alors supposé que la phase organique pourrait faire office d'un microréacteur dans lequel les complexes de cuivre **I.2** ou **I.2'** se forment et seraient capable de réagir avec PhI . L'efficacité de ce système pourrait être basée sur une réaction effectuée « on water ». ¹¹⁷ Ce phénomène a déjà été observé pour des réactions catalysées par d'autres métaux de transition, ¹¹⁸ pour lesquelles une accélération remarquable de la vitesse a été observée quand des réactifs insolubles sont agités dans la suspension aqueuse. Par exemple, la réaction de cycloaddition de Diels-Alders à partir de composés hydrophobes a été accélérée lors de la réalisation en solution aqueuse. ¹¹⁹ En outre, le caractère hétérogène de la solution pourrait être essentiel pour garantir la sélectivité observée en biphénylacétylène. En effet, les réactions indésirables comme l'homocouplage du phénylacétylène (réaction de Glaser) n'ont jamais été observées. ³⁴

[117] S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275-3279.

[118] Exemples récents de réactions catalysées au cuivre et fer dans l'eau : a) B. H. Lipshutz, S. Huang, W. W. Y. Leong, N. A. Isley, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19985-19988; b) S. Kobayashi, P. Xu, T. Endo, M. Ueno, T. Kitanosono, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12763-12766; c) M. Sengoden, T. Punniyamurthy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 572-575; une revue récente sur la fonctionnalisation de la liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ catalysée aux métaux de transition dans l'eau : d) B. Li, P. H. Dixneuf, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5744-5767.

[119] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159-164.

III. 3. Optimisation de conditions réactionnelles

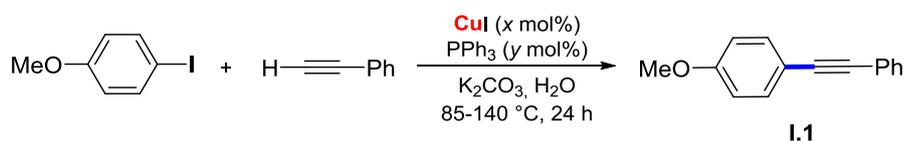
Dans l'éventualité d'un microréacteur, la réaction catalytique serait réalisée sous nos conditions avec une haute concentration artificielle des réactifs et du catalyseur au cuivre (théoriquement jusqu'à 0,2 mol/L pour ce dernier au lieu de 0,005 mol/L considérant l'eau comme le solvant). Sur cette base, nous avons postulé que la charge en cuivre pourrait être optimisée tout en gardant une réactivité acceptable. Nous avons alors testé la réaction de couplage entre le phénylacétylène et le 4-iodoanisole sous les conditions standards en baissant la charge en catalyseur au cuivre, et avons obtenu des résultats intéressants.

Dans ces nouvelles conditions, la très faible charge en CuI n'étant pratique à peser, nous avons préparé une solution de ce dernier dans le DMSO. En effet, l'iodure de cuivre est soluble dans le DMSO, et la réaction ne fonctionne pas dans ce solvant (page 33, Tableau 2, entrée 2). Une très faible quantité de DMSO (H₂O/DMSO = 100/1) dans l'eau ne devrait donc pas avoir d'effet significatif sur les résultats des manipulations.

La quantité de catalyseur a d'abord été divisée par 10 (de 2 mol% à 0,2 mol%) avec comme conséquence une chute du rendement à 4 % (Tableau 3, entrée 1). La quantité de triphénylphosphine a alors été abaissée à 0,4 mol% (ratio Cu/PPh₃ = 1/2) le produit étant obtenu avec un rendement toujours faible (Tableau 3, entrée 2). A plus haute température (120 °C) le résultat n'a pas été amélioré (Tableau 3, entrée 3). Par contre, la combinaison de cette dernière température avec l'utilisation de 4 mol% de PPh₃ a permis de retrouver une bonne activité catalytique pour le cuivre (Tableau 3, entrées 4 et 5). Fait intéressant, en gardant la même concentration en PPh₃, mais en diminuant la quantité de cuivre jusqu'à 0,02 mol% (200 ppm), le produit de couplage a pu être obtenu avec un bon rendement à 140 °C (Tableau 3, entrée 6). Il est à noter qu'il n'y a pas de réaction en absence de cuivre (Tableau 3, entrée 7). Bien que ces résultats soient compatibles avec notre hypothèse (réaction « on water »), l'efficacité du couplage avec si peu charge en catalyseur était inattendue pour une réaction dans l'eau.

La présence dans le milieu d'une grande quantité de PPh₃, un très bon ligand de cuivre, permettant l'augmentation artificielle de la concentration de ce métal à l'interface entre les phases organique et aqueuse pourrait au moins partiellement expliquer ces résultats.

Tableau 3 : Optimisation des conditions réactionnelles.^a



Entrée	x (mol%/ppm)	y (mol%)	T (°C)	Rdt (%) ^b
1	0,2/2000	4	85	4
2	0,2/2000	0.4	85	6
3	0,2/2000	0.4	120	15
4	0,2/2000	4	120	78

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

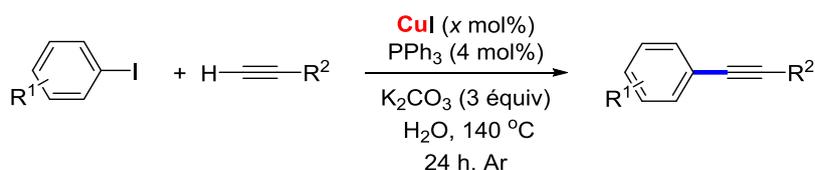
5	0,2/2000	4	140	99
6	0,02/200	4	140	81
7	-	4	140	0

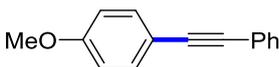
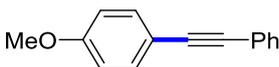
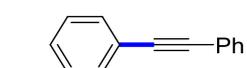
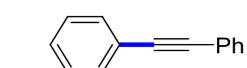
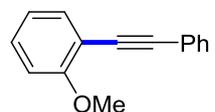
^a Réaction réalisée en présence de 0,3 mmol de 4-iodoanisole, 0,4 mmol de phénylacétylène, 0,9 mmol de K₂CO₃, x mol% de CuI, dissous dans le DMSO (H₂O/DMSO = 100/1), y mol% de PPh₃, 3 mL de l'eau à T °C pendant 24 h sous atmosphère d'argon. ^b Rendements déterminés par la GC-MS en utilisant l'étalon interne 1,3,5-triméthoxybenzène.

III. 4. Champ d'application

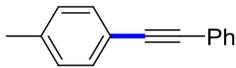
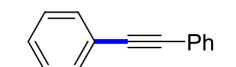
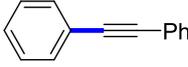
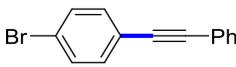
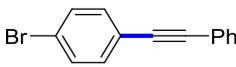
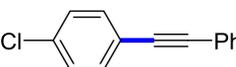
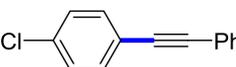
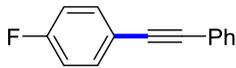
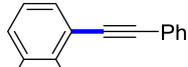
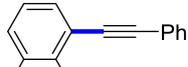
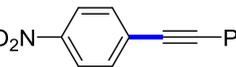
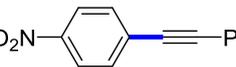
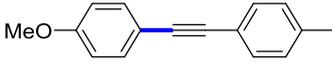
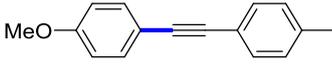
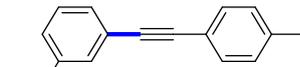
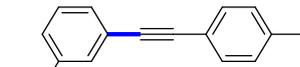
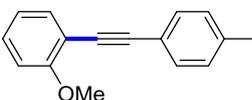
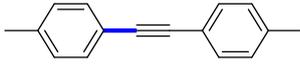
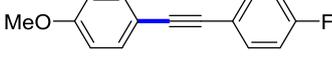
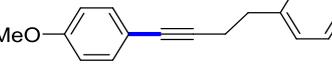
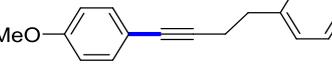
Par la suite, nous avons élargi le champ d'application de la méthode en utilisant les conditions optimisées précédemment (Tableau 3). Ainsi l'utilisation de faibles quantités de CuI (0,2 mol%) dans l'eau a permis de promouvoir efficacement la réaction de couplage entre des iodures aromatiques variés riches ou pauvres en électron et différents dérivés du phénylacétylène. De bons rendements isolés ont été obtenus à partir d'iodures d'aryle substitués par des groupes méthoxy, nitro, méthyle ou halogénure (turnover (TON) jusqu'à 500, Tableau 4, entrées 1, 3, 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20, 22, 23, 25). Dans ces conditions, les iodures d'aryle à fort encombrement stérique (substitution en *ortho* : Tableau 4, entrées 5, 14 et 15) donnent des rendements moyens (25-43%). Avec une quantité encore plus faible de CuI (0,02 mol%), le système est relativement efficace pour la réaction de couplage entre le phénylacétylène et plusieurs iodures d'aryle portant un groupement électroattracteur ou électrodonneur en position *para* comme le méthoxy, le méthyle, le nitro ou le chloro (43-81% de rendements, TON jusqu'à 4000, Tableau 4, entrées 2, 7, 12 et 17). Avec un groupement de méthoxy en position *méta* le rendement en produit de couplage est faible (environ 20 %) et dans le cas d'un substituant en *ortho*, seules des traces de produit ont été observées (< 10 %).

Tableau 4 : Réaction de Sonogashira dans l'eau entre des alcynes vrais et des iodures d'aryle en présence d'une faible quantité de cuivre.^a



Entrée	R ₁	R ₂	Produit	N ^o	x (mol%/ppm)	Rdt (%) ^b	TON
1	<i>p</i> -OMe	Ph		I.1	0,2/2000	99	495
2	<i>p</i> -OMe	Ph		I.1	0,02/200	81	4050
3	<i>m</i> -OMe	Ph		I.3	0,2/2000	76	380
4	<i>m</i> -OMe	Ph		I.3	0,02/200	23	1150
5	<i>o</i> -OMe	Ph		I.4	0,2/2000	25	125

Chapitre 1 : Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

6				I.5	0,2/2000	99	495
7	<i>p</i> -Me	Ph		I.5	0,02/200	60	3000
8	H	Ph		I.6	0,2/2000	43	215
9				I.7	0,2/2000	97	485
10	<i>p</i> -Br	Ph		I.7	0,02/200	10	500
11				I.8	0,2/2000	99	495
12	<i>p</i> -Cl	Ph		I.8	0,02/200	55	2750
13				I.9	0,2/2000	63	315
14				I.10	0,2/2000	43	215
15	<i>o</i> -naphtyl	Ph		I.10	0,02/200	10	500
16				I.11	0,2/2000	99	495
17	<i>p</i> -NO ₂	Ph		I.11	0,02/200	43	2150
18				I.12	0,2/2000	98	490
19	<i>p</i> -OMe	4-MeC ₆ H ₄		I.12	0,02/200	10	500
20				I.13	0,2/2000	99	495
21	<i>m</i> -OMe	4-MeC ₆ H ₄		I.13	0,02/200	20	1000
22				I.14	0,2/2000	68	340
23	<i>p</i> -Me	4-MeC ₆ H ₄		I.15	0,2/2000	93	465
24				I.16	0,2/2000	27 ^c	135
25				I.17	0,2/2000	63	315
26	<i>p</i> -OMe	Ph(CH ₂) ₂		I.17	0,02/200	41	2050

^a Réaction réalisée en présence de 0,3 mmol d'iodure d'aryle, 0,4 mmol d'alcyne, 0,9 mmol de base, x mol% de CuI, dissous dans le DMSO (H₂O/DMSO = 100/1), 4 mol% de PPh₃, 3 mL de l'eau à 140 °C pendant 24 h sous atmosphère d'argon. ^b Rendements isolés. ^c Réaction effectuée pendant 48 h.

IV. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons décrit une réaction de Sonogashira dans l'eau, réalisée par catalyse au cuivre en absence de palladium. La méthode en présence de faibles charges en catalyseur au cuivre a permis la synthèse d'alcynes vrais avec de bons rendements. Ainsi, des turnovers inattendus pour une réaction catalysée au cuivre dans l'eau ont été obtenus (jusqu'à 4000 dans le cas le plus favorable).

Dans cette étude, un complexe, correspondant à un agrégat du cuivre lié à un fragment acétylure (la nucléophile) et à un ligand du phosphore (PPh_3), a été isolé et identifié. Cette espèce de cuivre pourrait intervenir dans le mécanisme sous nos conditions biphasiques (eau/substrats organiques), soit comme intermédiaire réactionnel, soit comme réservoir du cuivre, en équilibre avec l'une des espèces catalytiquement actives.

Les études mécanistiques plus approfondies sur cette réaction sont en cours.

Chapitre 2

Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

Table des Matières

CHAPITRE 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO.....	43
I. Introduction.....	45
II. Bibliographie.....	47
II. 1. Réduction de sulfoxydes (voie A).....	47
II. 2. Formation de la liaison C-S via une réaction de couplage catalysée par les métaux de transition (voies B et C).....	48
II. 2. 1. Couplage entre les thiols et les halogénures organiques (voie B).....	48
II. 2. 2. Couplage entre les disulfures et les halogénures organiques (voie C).....	51
II. 3. Synthèse de sulfures d'aryle méthyle à partir d'autres sources de soufre (voie D).....	55
II. 4. Diméthylsulfoxyde comme la source de méthylthio (voie E).....	58
III. Méthylthiolation d'un halogénure d'aryle par le DMSO, en présence d'un catalyseur au cuivre sous atmosphère de CO ₂	62
III. 1. Découverte de la réaction.....	62
III. 2. Etudes des paramètres de la réaction.....	63
III. 3. Etendue du champ d'application.....	66
III. 4. Informations sur le mécanisme.....	68
IV. Conclusion et perspectives.....	72

I. Introduction

Les sulfures d'aryle sont des molécules importantes dans le domaine biologique et pharmaceutique.¹²⁰ Parmi eux les sulfures d'aryle méthyle constituent la famille la plus représentée. On la rencontre dans beaucoup de produits naturels qui possèdent des activités biologiques intéressantes, ainsi que dans de nombreuses cibles pharmaceutiques.¹²¹ La thioridazine (Mellaril ou Melleril, en fonction des pays de commercialisation) est par exemple utilisée comme un antipsychotique typique. On peut encore citer le saroglitazar (nom commercial : Lipaglyn), un médicament utilisé pour traiter le diabète de type 2 et la dyslipidémie.

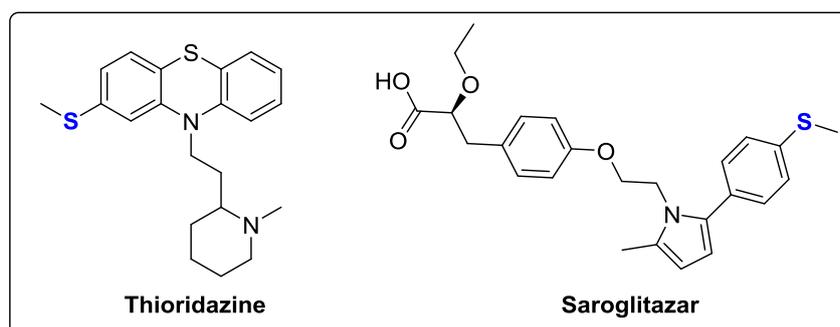


Figure 3 : médicaments commerciaux présentant le motif sulfure d'aryle méthyle.

Plutôt que de présenter la littérature décrivant la synthèse uniquement des sulfures d'aryle méthyle, nous avons fait un bilan des molécules conduisant de manière générale aux sulfures d'alkyle aryle et d'aryle aryle. La possibilité d'obtenir le sulfure d'aryle méthyle sera indiquée au cas par cas.

Il existe trois voies directes principales pour synthétiser les sulfures d'alkyle aryle ou d'aryle aryle (Schéma 39) : la réduction des sulfoxydes (voie **A**), la réaction de couplage entre des thiophénols et des halogénures organiques (voie **B**) et la réaction de couplage entre des halogénures organiques et des disulfures (voie **C**). D'autres voies moins utilisées sont également décrites par couplage entre des halogénures d'aryle et des sources de soufre variées (voie **D**). Très récemment, le diméthylsulfoxyde (DMSO), un solvant organique fréquemment utilisé, a également été employé comme source de groupement méthylthio (SMe) (voie **E**).

[120] a) G. Liu, J. T. Link, Z. Pei, E. B. Reilly, S. Leitz, B. Nguyen, K. C. Marsh, G. F. Okasinski, T. W. von Geldern, M. Ormes, K. Fowler, M. Gallatin, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4025-4040; b) Y. Wang, S. Chackalamannil, W. Chang, W. Greenlee, V. Ruperto, R. A. Duffy, R. McQuade, J. E. Lachowicz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 891-894; c) B. Bonnet, D. Soulez, S. Girault, L. Maes, V. Landry, E. Davioud-Charvet, C. Sergheraert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *8*, 95-99; d) A. Gangjee, Y. Zeng, T. Talreja, J. J. McGuire, R. L. Kisliuk, S. F. Queener, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3046-3053; e) D. Wang, H. Lin, R. Cao, S. Yang, Q. Chen, G. Hao, W. Yang, G. Yang, *J. Agric. Food. Chem.* **2014**, *62*, 11786-11796; f) Y. Zhang, Z. Chen, W. Wu, Y. Zhang, W. Su, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12494-11500.

[121] a) S. A. Laufer, H. -G. Striegel, G. K. Wagner, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4695-4705; b) A. Gallardo-Godoy, A. Fierro, T. H. McLean, M. Castillo, B. K. Cassels, M. Reyes-Parada, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2407-2419; c) S. A. Laufer, D. R. J. Hausser, D. M. Domeyer, K. Kinkel, A. J. Liedtke, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4122-4149; d) P. Koch, C. Bäuerlein, H. Jank, S. Laufer, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5630-5640.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

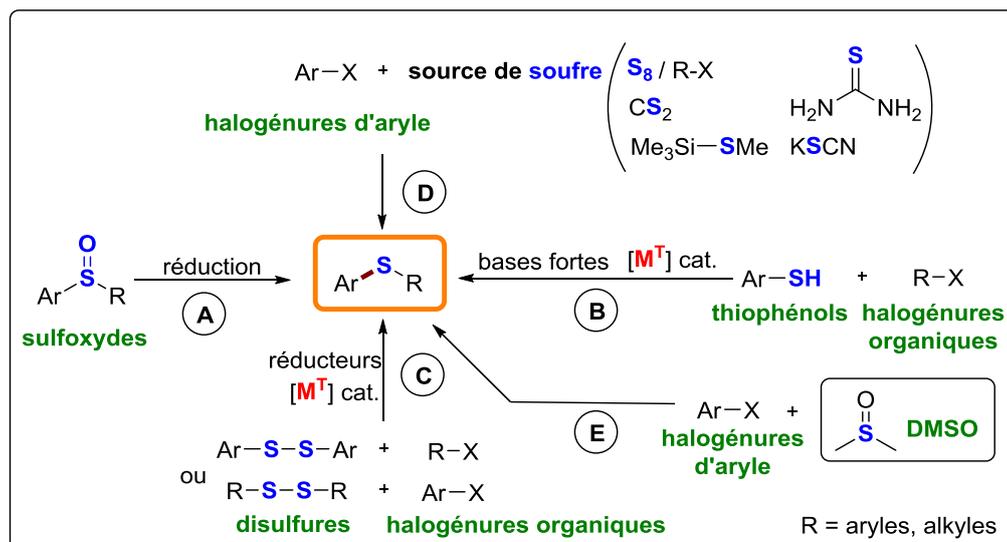


Schéma 39 : méthodes principales de synthèse des sulfures d'alkyle aryle ou d'aryle aryle.

Ces méthodes classiques (voies **A-D**), très répandues, présentent certaines en particulier dans le cas où $R = \text{Me}$ (l'objectif décrit dans ce chapitre) limites. Les réactifs de départ sont par exemple souvent toxiques et malodorants (méthanethiol, disulfure de diméthyle, iodométhane). Dans le cas des sulfoxydes substitués, ils sont également parfois commercialement non disponibles.

Depuis peu, le diméthylsulfoxyde (DMSO) est utilisé comme source du motif SME dans les réactions de méthylation ou thiométhylation (voie **E**).¹²² Couramment utilisé comme solvant organique peu coûteux et peu toxique,¹²³ il intéresse également l'industrie pharmaceutique (dans le domaine de médicament).¹²⁴ Il peut être par exemple utilisé comme conservateur lors de greffes d'organes en vue d'une transplantation. Il a également obtenu en 1978 l'autorisation de Food and Drug Administration (FDA) américaine pour le traitement de la cystite interstitielle. Il est par ailleurs souvent utilisé comme un agent porteur (délivrance du médicament) ou associé avec des médicaments.¹²⁵ Enfin, le DMSO est moins toxique et plus facile à manipuler que les autres agents de méthylation utilisés dans les méthodes courantes (Schéma 39, voies **A-D**).

Dans ce chapitre, nous décrivons l'état de l'art portant sur la synthèse de sulfures d'aryle méthyle par un classement basé sur la source de méthylation. Nous décrivons ensuite un nouveau système catalysé au cuivre, utilisant le DMSO comme source de méthylation procédant sous atmosphère de CO_2 et permettant la synthèse de sulfures d'aryle méthyle variés. Le mécanisme réactionnel sera également discuté.

[122] X.-F. Wu, K. Natte, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 336-352;

[123] a) I. Soroko, Y. Bhole, A. G. Livingston, *Green. Chem.* **2011**, *13*, 162-168; b) W. M. Nelson, in *Green solvents for chemistry: perspectives and practice*, ed. Oxford University Press, **2003**.

[124] a) K. Capriotti, MD, J. A. Capriotti, MD, *J Clin Aesthet Dermatol*, **2012**, *5*, 24-26; b) S. W. Jacob, R. Herschler, *Academic Press, Inc.* **1985**, 14-27; c) A. S. McKim, R. Strub, *Pharm. Technol.* **2008**, 74-85; d) Y. V. Murav'ev, *Ter. Arkh.* **1990**, *62*, 112-116.

[125] a) M. Muir, *Alternative & Complementary Therapies*, **1996**, 230-235; b) S. W. Jacob, www.dmsso.org.

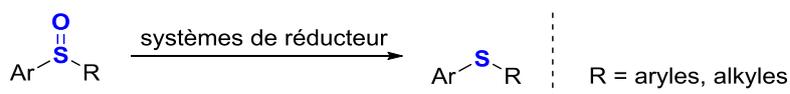
II. Bibliographie

II. 1. Réduction de sulfoxydes (voie A)

La réduction (désoxygénation) de sulfoxydes est une voie très utilisée pour obtenir les sulfures correspondants. Le tableau ci-dessous présente les systèmes réducteurs les plus récemment décrits (Tableau 5, liste non exhaustive). Les conditions réactionnelles listées ci-dessous permettent toutes de désoxygéner des sulfoxydes d'aryle méthyle (la famille de molécules ciblée dans ce chapitre).

Les systèmes réducteurs de Zarei¹³¹, Jabbari¹³³, Kim¹³⁴, Jeon¹³⁶, Abbasi¹⁴⁰, Karimi¹²⁷, Veisi¹³⁵ et celui de Kominami¹³⁹ peuvent réduire des sulfoxydes à température ambiante avec souvent des temps réactionnels relativement courts. Sanz *et al.* ont montré que le pinacol et le glycérol pouvaient, à haute température et en absence de solvants additionnels, réduire chimiosélectivement des sulfoxydes porteurs de substituants variés sur le noyau aromatique.¹²⁹ Le groupe de Bagherzadeh a synthétisé dans un liquide ionique un complexe de molybdate, catalyseur recyclable permettant de réaliser la désoxygénation des sulfoxydes.¹³⁰ Kaneda *et al.* ont rapporté un exemple de désoxygénation des sulfoxydes utilisant les catalyseurs hétérogènes de ruthénium en présence d'alcool comme agent réducteur.¹³⁸

Tableau 5 : systèmes décrits pour réaliser la réduction de sulfoxydes.



Groupe	Système réducteur	Solvant	T (°C)	t
Nicolaou ¹²⁶	Cp ₂ TiCH ₂ ClAl(CH ₃) ₂ ou Cp ₂ Ti(CH ₃) ₂	THF	-40-0	0.5-18 h
Karimi ¹²⁷	NaBH ₄ /I ₂	THF	t.a.	3-18 mn
Enthaler ¹²⁸	Zn(OTf) ₂ cat./borane	toluène	100	18 h
Sanz ¹²⁹	MoO ₂ Cl ₂ (DMF) ₂ cat./pinacol	-	90	2 h
	MoO ₂ Cl ₂ (DMF) ₂ cat./glycerol	-	170-200	2-7 h
Bagherzadeh ¹³⁰	[1-butyl-3-méthylimidazolium] ₂ MoO ₂ (SCN) ₄ cat./PPh ₃	LI/toluène	50	20 h
Zarei ¹³¹	NaI/acide sulfurique lié à la silice	PEG-200	t.a.	1-6.5 h
Fernandes ¹³²	ReOBr ₂ L(PPh ₃) ₂ cat./PhSiH ₃ ou HBpin	THF	66	10-30 mn
Jabbari ¹³³	Acide thioacétique/I ₂ cat.	MeCN	t.a.	0.5-8 h

[126] K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, S. A. Snyder, K. B. Simonsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2529-2532.

[127] B. Karimi, D. Zareyee, *Synthesis* **2003**, 335-336.

[128] S. Enthaler, S. Krackl, *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 1003-1010.

[129] a) N. García, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Rubio, M. R. Pedrosa, F. J. Arnáiz, R. Sanz, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 321-327; b) N. García, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, D. García, M. R. Pedrosa, F. J. Arnáiz, R. Sanz, *Green Chem.* **2013**, *15*, 999-1005.

[130] M. Bagherzadeh, S. Ghazali-Esfahani, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 971-976.

[131] M. Zarei, M. A. Ameri, A. Jamaledini, *J. Sulfur. Chem.* **2013**, *34*, 259-263.

[132] S. C. A. Sousa, J. R. Bernardo, M. Wolff, B. Machura, A. C. Fernandes, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1855-1859.

[133] A. Jabbari, M. Zarei, A. Jamaledini, *J. Sulfur. Chem.* **2012**, *33*, 413-418.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

Kim ¹³⁴	NbCl ₅ /In	THF	t.a.	0.5-4 h
Veisi ¹³⁵	Bromure de silice	CH ₂ Cl ₂	t.a.	3-10 mn
Jeon ¹³⁶	SOCl ₂ /PPh ₃	THF	t.a.	2-4 h
He ¹³⁷	Fe _(s) /CO ₂ -H ₂ O	H ₂ O	80	10 h
Kaneda ¹³⁸	Ru NPs _{cat.} /hydroxyapatite supporté	toluène/ <i>i</i> -PrOH	110	1-3 h
Kominami ¹³⁹	TiO ₂ /UV	MeCN	t.a.	15-30 mn
Abbasi ¹⁴⁰	NaHSO ₃ /I ₂ _{cat.}	CHCl ₃	t.a.	0.5-6 h

Par rapport aux autres voies (**B**, **C**, **D**), la réduction des sulfoxydes nécessite une étape supplémentaire de création de l'une des deux liaisons C-S présentes dans la molécule finale. Par ailleurs, les sulfoxydes ne sont pas toujours commercialement disponibles et une quantité stœchiométrique de réducteur est bien souvent nécessaire.

II. 2. Formation de la liaison C-S via une réaction de couplage catalysée par les métaux de transition (voies B et C)

La réaction de couplage, catalysée par les métaux de transition, des thiophénols ou des disulfures avec les halogénures organiques est une méthode classique et efficace pour créer une liaison C-S.¹⁴¹ Ce type de réactions est cependant moins développé que celui permettant la formation d'une liaison C-hétéroatome (C-O ou C-N).¹⁴² Un des facteurs les plus importants limitants dans cette transformation est l'empoisonnement du catalyseur par les espèces soufrées (thiols et disulfures), même à très faible concentration.¹⁴³ Le problème a cependant été surmonté au cours des dernières décennies.

II. 2. 1. Couplage entre les thiols et les halogénures organiques (voie B)

Depuis une quarantaine d'années, de nombreuses publications ont décrit la synthèse des sulfures d'aryle par catalyse aux métaux de transition, en particulier au palladium et au cuivre.

[134] B. W. Yoo, H. M. Kim, D. Kim, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2057-2061.

[135] F. Mohanazadeh, H. Veisi, A. Sedrpoushan, M. A. Zolfigol, F. Golmohammad, S. Hemmati, M. Hashemi, *J. Sulfur. Chem.* **2013**, *35*, 7-13.

[136] Y. Jang, K. T. Kim, H. B. Jeon, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6328-6331.

[137] R. Ma, A. -H. Liu, C. -B. Huang, X. -D. Li, L. -N. He, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1274-1279.

[138] Y. Takahashi, T. Mitsudome, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 420-422.

[139] H. Kominami, K. Nakanishi, S. Yamamoto, K. Imamura, K. Hashimoto, *Catal. Commun.* **2014**, *54*, 100-103.

[140] M. Abbasi, M. R. Mohammadzadeh, Z. Moradi, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6610-6613.

[141] a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852-860; b) T. Kondo, T. Shimizu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220; c) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534-1544; d) I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636.

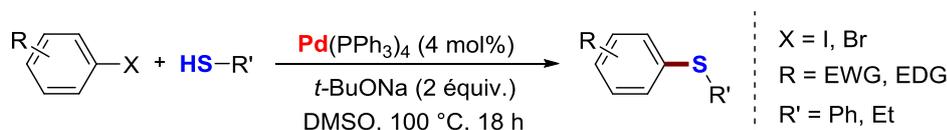
[142] a) E. M. Beccalli, G. Brogini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318-5365; b) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971; c) D. N. Zalatan, J. Du Bois, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 347-378.

[143] a) L. L. Hegedus, R. W. McCabe, *Catalyst Poisoning*; Marcel Dekker: New York, **1984**; b) J. Dunleavy, *Platinum Met. Rev.* **2006**, *50*, 110; c) C. S. Song, *Catal. Today* **2003**, *86*, 211-263.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

En 1978, Migita *et al.* ont découvert un système permettant la réaction de couplage d'halogénures d'aryle avec des thiols catalysée par le complexe $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.¹⁴⁴ Par la suite, différents groupes ont décrit des systèmes catalytiques au palladium associant des ligands phosphorés plus sophistiqués.¹⁴⁵ Ainsi en 2006, Hartwig *et al.* ont décrit un système catalytique au palladium faisant appel à un ligand phosphoré riche en électron (CyPF-*t*-Bu = 1-dicyclohexylphosphino-2-di-*tert*-butylphosphino-éthylferrocène).¹⁴⁶ La méthode est efficace puisqu'elle permet le couplage de chlorures ou de triflates d'aryle avec les thiols.¹⁴⁷ La quantité de catalyseur, beaucoup plus faible que dans les systèmes décrits précédemment avec d'autres ligands phosphorés, compense en partie le coût élevé du ligand (Schéma 40).¹⁴⁵

Migita¹⁴⁴



Hartwig¹⁴⁶

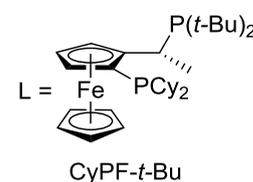
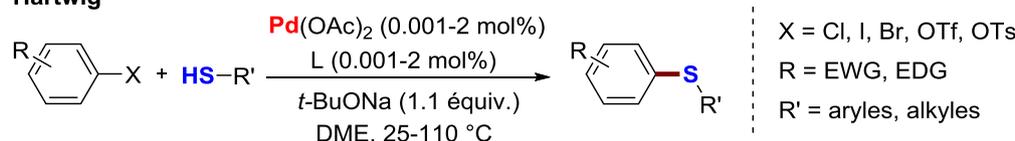


Schéma 40 : couplage des halogénures d'aryle avec des thiols, catalysé au palladium.

Le cuivre, un métal de transition beaucoup moins cher (environ 7000 fois) et bien moins toxique que le palladium, est également communément utilisé pour synthétiser les sulfures d'aryle par réaction de couplage.¹⁴⁸ Les groupes de Palomo¹⁴⁹, Venkataraman¹⁵⁰ et Buchwald¹⁵¹ ont démontré l'efficacité de catalyseurs au cuivre dans le cas de couplages réalisés à partir d'iodures d'aryle (Schéma 41). Alors que les deux premiers systèmes utilisent des bases fortes non nucléophiles (base de Schwesinger (phosphazène) et *t*-BuONa), le système de Buchwald opère sous des conditions plus douces en présence de K_2CO_3 .

[144] a) M. Kosugi, T. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1978**, 13-14; b) T. Migita, T. Shimizu, Y. Asami, J. -I. Shiobara, Y. Kato, M. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1385-1389.

[145] a) N. Zheng, J. C. McWilliams, F. J. Fleitz, J. D. Armstrong III, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9606-9607; b) G. Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1513-1516; c) G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8677-8681; d) U. Schopfer, A. Schlapbach, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3069-3073; e) M. Murata, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7397-7403; f) T. Itoh, T. Mase, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4587-4590; g) C. Mispelaere-Canivet, J.-F. Spindler, S. Perrio, P. Beslin, *Tetrahedron* **2005**, 61, 5253-5259.

[146] Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1371-1375.

[147] M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2180-2181.

[148] a) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400-5449; b) K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett* **2003**, 2428-2439; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337-2364.

[149] C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, E. Gómez-Bengoia, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1283-1286.

[150] C. G. Bates, R. K. Gujadhur, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2803-2806.

[151] F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3517-3520.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

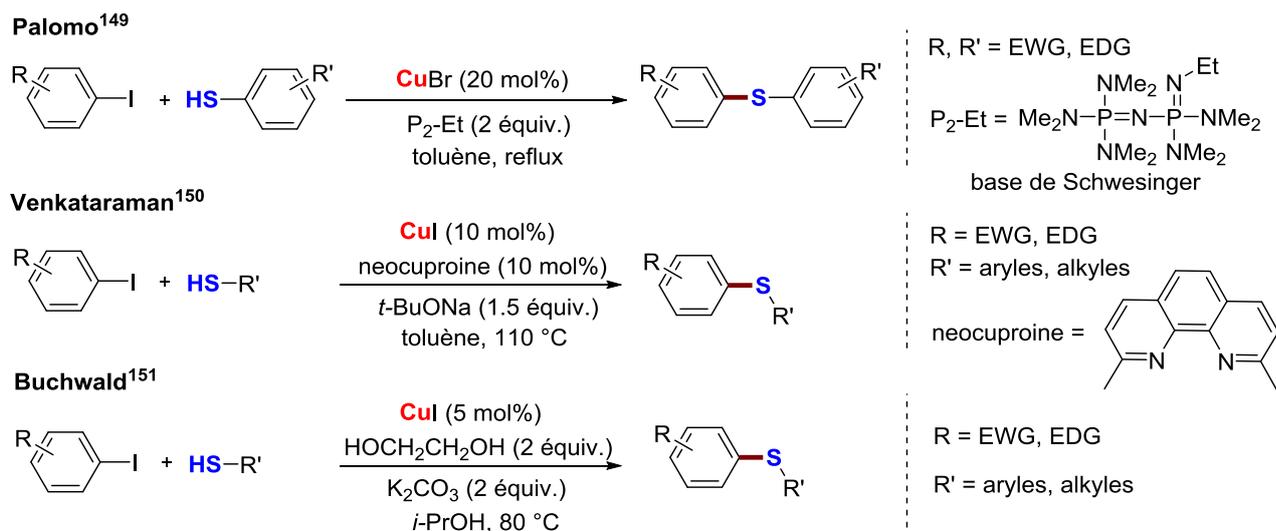


Schéma 41 : couplage d'iodures d'aryle avec des thiols, catalysé au cuivre.

Guo *et al.* ont décrit un système catalytique permettant le couplage des bromures d'aryle avec des thiols en présence d'acides aminés utilisés comme ligand (Schéma 42).¹⁵²

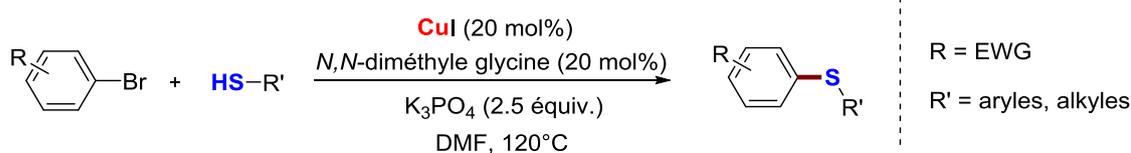


Schéma 42 : couplage des bromures d'aryle avec des thiols, catalysé au cuivre (ligand : acide aminé).

Le nickel,¹⁵³ le cobalt,¹⁵⁴ le fer,¹⁵⁵ le manganèse,¹⁵⁶ l'indium¹⁵⁷ ainsi que d'autres composés métalliques¹⁵⁸ ont également été décrits comme catalyseurs de ce type de réactions. Par ailleurs, l'alkylation et l'arylation des thiols peuvent être réalisées en absence de complexes de métaux de

[152] a) W. Deng, Y. Zou, Y.-F. Wang, L. Liu, Q.-X. Guo, *Synlett* **2004**, 1254-1258.

[153] a) J. Zhang, C. M. Medley, J. A. Krause, H. Guan, *Organometallics* **2010**, *29*, 6393-6401; b) G. T. Venkanna, H. D. Arman, Z. J. Tonzetich, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2941-2950; c) S. Jammi, P. Barua, L. Rout, P. Saha, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1484-1487 ; d) F.-J. Guo, J. Sun, Z.-Q. Xu, F. E. Kühn, S.-L. Zang, M.-D. Zhou, *Catal. Commun.* **2017**, *96*, 11-14.

[154] a) S. Chowdhury, P. M. Samuel, I. Das, S. Roy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1993-1994; b) Y.-C. Wong, T. T. Jayanth, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5613-5616; c) M.-T. Lan, W.-Y. Wu, S.-H. Huang, K.-L. Luo, F.-Y. Tsai, *RSC Adv.* **2011**, *1*, 1751-1755.

[155] A. Correa, M. Carril, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880-2883.

[156] a) M. Bandaru, N. M. Sabbavarpu, R. Katla, V. D. N. Yadavalli, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1149-1151; b) T.-J. Liu, C.-L. Yi, C.-C. Chan, C.-F. Lee, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1029-1034.

[157] a) V. P. Reddy, A. V. Kumar, K. Swapna, K. R. Rao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1697-1700; b) V. P. Reddy, K. Swapna, A. V. Kumar, K. R. Rao, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3189-3191.

[158] a) P. C. B. Page, S. S. Klair, M. P. Brown, C. S. Smith, S. J. Maginn, S. Mulley, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5933-5940; b) T. I. Reddy, R. S. Varma, *Chem. Commun.* **1997**, 621-622; c) S. N. Murthy, B. Madhav, V. P. Reddy, Y. V. D. Nageswar, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5902-5905; d) C. -S. Lai, H.-L. Kao, Y.-J. Wang, C.-F. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4365-4367.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

transition.¹⁵⁹ Il convient de noter que seuls quelques références citées dans ce paragraphe permettant la synthèse des sulfures d'aryle méthyle (à partir des thiols aromatiques et l'iodométhane).^{154a, 158a,b, 159}

La réaction de couplage entre les thiols et les halogénures organiques est donc un outil général et efficace pour synthétiser les sulfures d'aryle. Il est cependant très rare de trouver une méthode permettant d'accéder spécifiquement aux sulfures d'aryle méthyle. En effet pour ces derniers le couplage doit intervenir soit entre un thiophénol et l'iodométhane (MeI), soit à partir d'un halogénure d'aryle et du méthanethiol (MeSH). L'iodométhane et le méthanethiol sont tous deux toxiques et le MeSH est par ailleurs extrêmement malodorant et est délicat à manipuler.

II. 2. 2. Couplage entre les disulfures et les halogénures organiques (voie C)

Les disulfures sont de précurseurs largement utilisés pour la synthèse de protéines, de produits naturels et de composés organiques.¹⁶⁰ Alors que la synthèse de sulfures d'aryle méthyle à partir des thiols nécessite la présence de bases et l'utilisation de précurseurs sensibles à manipuler, celle réalisée à partir des disulfures catalysée par les complexes de métaux de transition présente l'avantage de procéder dans des conditions neutres et d'être plus facile à mettre en œuvre. Par contre, le clivage de la liaison S-S du disulfure nécessite fréquemment l'usage d'une quantité stœchiométrique d'agent réducteur, souvent à base de zinc.^{161,162} Celui-ci a pour rôle la réduction du complexe (RS)₂M, formé par insertion d'un métal de transition dans la liaison disulfure.¹⁶³ (RS)₂M est trop stable pour permettre la thiolation de l'halogénure d'aryle, mais sous l'action du réducteur, celle-ci est possible à partir du complexe mono(organosulfure)-métal RS-M généré dans le milieu.

En 1997, le groupe de Roy a publié une méthode catalysée au cobalt permettant de synthétiser une large gamme de molécules incluant les sulfures d'aryle méthyle en présence d'une quantité stœchiométrique de zinc (Schéma 43).¹⁶⁴ La synthèse procède en absence de base et donc tolère des groupes fonctionnels sensibles.

-
- [159] a) N. Azizi, A. K. Amiri, M. Bolourtchian, M. R. Saidi, *J. Iran. Chem. Soc.* **2009**, *6*, 749-753; b) B. Basu, S. Paul, A. K. Nanda, *Green Chem.* **2010**, *12*, 767-771; c) A. Baker, M. Graz, R. Saunders, G. J. S. Evans, I. Pitotti, T. Wirth, *J. Flow Chem.* **2015**, *5*, 65-68.
- [160] a) S. Xu, S. Sankar, N. Neamati, *Drug. Discov. Today.* **2014**, *19*, 222-240; b) A. A. Dombkowski, K. Z. Sultana, D. B. Craig, *FEBS. Lett.* **2014**, *588*, 206-212; c) S. Lach, S. Demkowicz, D. Witt, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7021-7023.
- [161] J. R. Campell, *J. Org. Chem.* **1962**, 2207-2209.
- [162] a) M. M. Lakouraj, B. Movassagh, Z. Fadaei, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1237-1242; b) C. Mukherjee, P. Tiwari, A. K. Misra, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 441-445.
- [163] a) R. Zanella, R. Ros, M. Graziani, *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2736-2738 ; b) C. T. Lam, C. V. Senoff, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3790-3794; c) J. A. M. Canich, F. A. Cotton, K. R. Dunbar, L. R. Falvello, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 804-811.
- [164] S. Chowdhury, S. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2149-2152.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

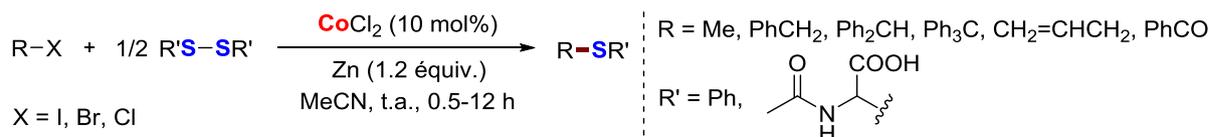


Schéma 43 : couplage d'halogénures organiques avec des disulfures catalysé au cobalt.

En 2004, le groupe de Taniguchi a décrit la synthèse de sulfures d'alkyle aryle catalysée au cuivre (complexe CuI-bipyridine) en présence de 2 équivalents de magnésium, sous des conditions neutres (Schéma 44).¹⁶⁵ Les auteurs proposent que l'espèce active soit un complexe de cuivre (I) (**1**) qui pourrait être généré par deux voies possibles. Dans la première, un complexe du cuivre (Cu(I) provenant de CuI/bipyridine) serait réduit par le magnésium en Cu(0) qui ensuite s'insérerait dans la liaison S-S pour former un complexe Cu(II) (**2**). Ce dernier serait réduit par Mg pour générer l'espèce catalytiquement active **1** (flèches vertes). Dans une seconde voie, Cu(I) s'insérerait dans la liaison S-S conduisant au complexe Cu(III) (**3**) qui pourrait soit être réduit par Mg pour donner directement **1**, soit réagir avec CuI pour donner le complexe **2**. Ce dernier serait ensuite réduit par Mg pour générer **1** (flèches violettes). Le complexe **1** pourrait alors par addition oxydante réagir avec les iodures d'aryle pour produire le complexe de cuivre (III) (**4**). Ce dernier, par élimination réductrice, libérerait le produit de couplage avec régénération de l'espèce catalytiquement active **1**.

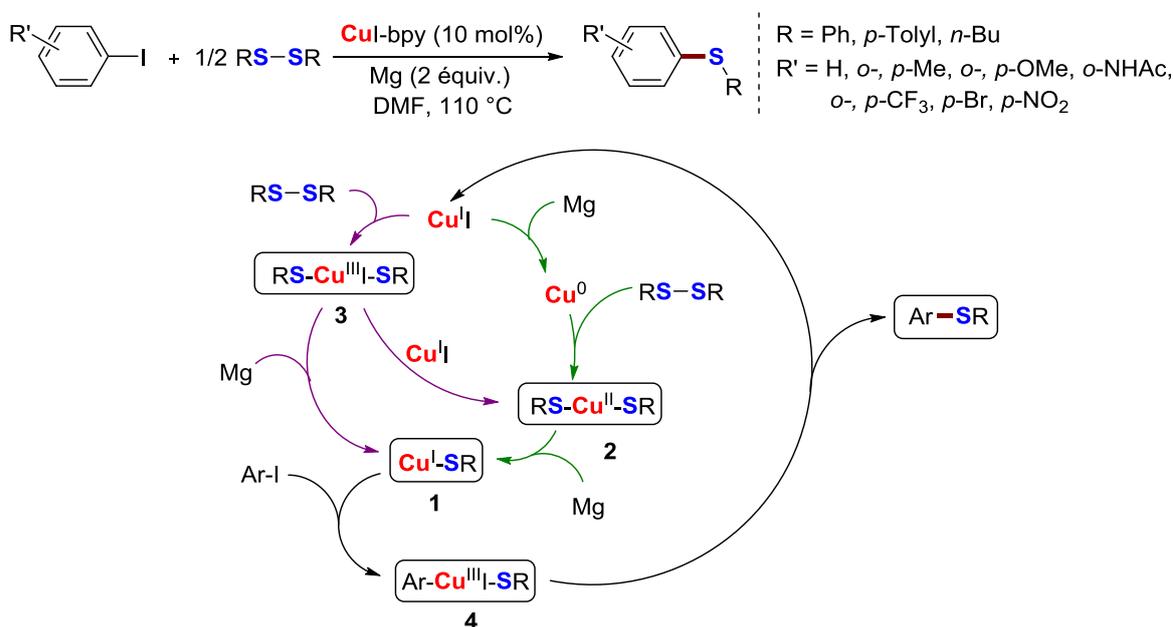


Schéma 44 : couplage des iodures d'aryle avec disulfures catalysé au cuivre en présence de magnésium.

Le groupe d'Engman a synthétisé des chalcogénures de diaryle sous les mêmes conditions catalytiques que Taniguchi mais sous micro-onde.¹⁶⁶ La méthode qui permet d'activer les

[165] N. Taniguchi, T. Onami, *J. Org. Chem.* **2004**, 915-920.

[166] S. Kumar, L. Engman, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5400-5403.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

bromures et chlorures d'aryle qui sont moins réactifs que les iodures d'aryle, a été étendue à la synthèse des tellures de diaryle.

Récemment, un système bimétallique efficace $\text{SnCl}_2/\text{CuBr}_2$ opérant en liquide ionique a permis le couplage entre des halogénures organiques variés et des diséléniures et disulfures de diaryle.¹⁶⁷ La réaction de couplage des halogénures d'aryle avec les disulfures a également été réalisée en présence d'une zéolite de cuivre recyclable dopé avec une structure micro-méso-macroporeuse.¹⁶⁸

En 2014, Liu et Wen ont rapporté une réaction de bis-sulfénylation à partir des di-iodures d'aryle par catalyse au cuivre, en présence d'un ligand de type énamine, pour synthétiser des dérivés de bis(phénylthio)benzènes.¹⁶⁹ La réaction procède sous des conditions basiques dans l'éthanol à 80 °C (Schéma 45). A partir des di-bromures d'aryle, de faibles rendements ont été obtenus (environ 25 %).

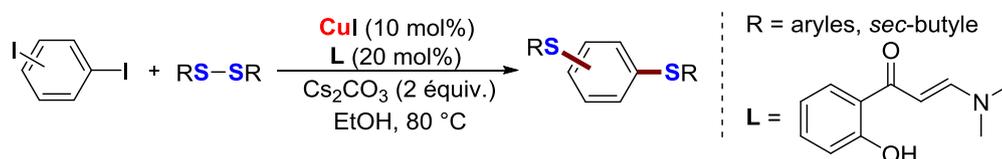


Schéma 45 : bis-sulfénylation à partir de di-iodures d'aryle catalysée au cuivre.

Taniguchi a également décrit une réaction de thiolation catalysée par le nickel en présence de zinc pour synthétiser des sulfures d'aryle dissymétriques à partir d'iodures d'aryle et de disulfures de diaryle ou de dialkyle (0,5 équivalents) (Schéma 46).¹⁷⁰ Cette méthode permet d'utiliser efficacement les deux groupes de RS du disulfure et la réaction peut être effectuée sous les conditions neutres. Le mécanisme plausible est similaire que celui présenté pour le catalyseur de cuivre mentionné ci-dessus.

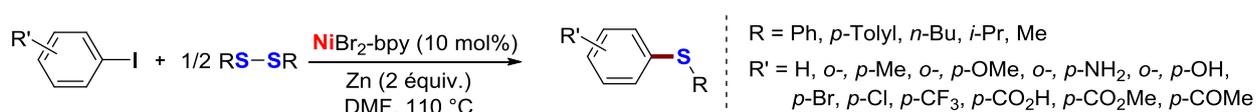


Schéma 46 : couplage d'iodures d'aryle avec des disulfures catalysé au nickel en présence de zinc.

Morales-Morales *et al.* ont travaillé sur la synthèse des complexes de nickel de type « pincer » et les ont utilisés comme catalyseurs permettant la thiolation d'iodures d'aryle avec des disulfures de dialkyle ou de diaryle (Schéma 47).¹⁷¹

[167] K. Gul, S. Narayanaperumal, L. Dornelles, O. E. D. Rodrigues, A. L. Braga, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3592-3596.

[168] W. Fu, T. Liu, Z. Fang, Y. Ma, X. Zheng, W. Wang, X. Ni, M. Hu, T. Tang, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5890-5893.

[169] Y. Liu, H. Wang, J. Zhang, J. Wan, C. Wen, *RSC. Adv.* **2014**, 4, 19472-19475.

[170] N. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6904-6906;

[171] a) O. Baldovino-Pantaleón, S. Hernández-Ortega, D. Morales-Morales, *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, 8, 955-959; b) O. Baldovino-Pantaleón, S. Hernández-Ortega, D. Morales-Morales, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 236-242; c) V. Gómez-Benítez, O. Baldovino-Pantaleón, C. Herrera-Álvarez, R. A. Toscano, D. Morales-

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

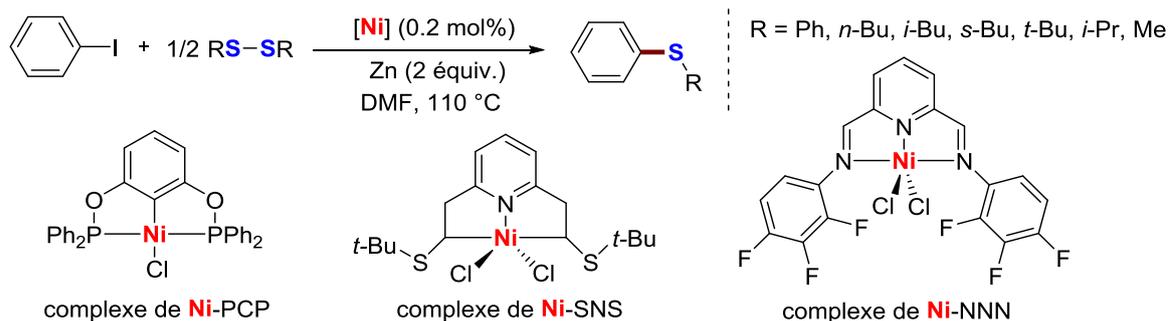


Schéma 47 : couplage d'iodures d'aryle avec des disulfures catalysé par le nickel.

De manière générale, les réactions de thiolation catalysées au cuivre et au nickel sont limitées aux iodures d'aryle. D'autres métaux de transition ont été utilisés pour tenter de réaliser cette transformation à partir de bromures, de chlorures ou de fluorures d'aryle, qui sont moins réactifs.

Le groupe de Tanaka a ainsi rapporté que le complexe de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ catalysait une réaction de couplage réducteur de disulfures et de diséléniures avec les bromures et chlorures d'alkyle en utilisant l'hydrogène comme un agent réducteur (Schéma 48).¹⁷²

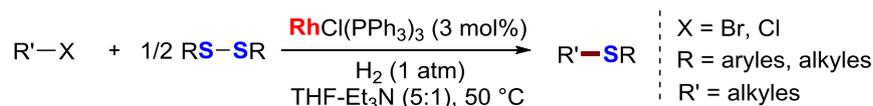


Schéma 48 : couplage des halogénures d'alkyle avec des disulfures catalysé par un complexe de rhodium.

Ainsi le groupe de Fukuzawa a lui publié une réaction de couplage de bromures d'aryle avec des dichalcogénures de diaryle catalysée par le palladium en présence de zinc (Schéma 49).¹⁷³

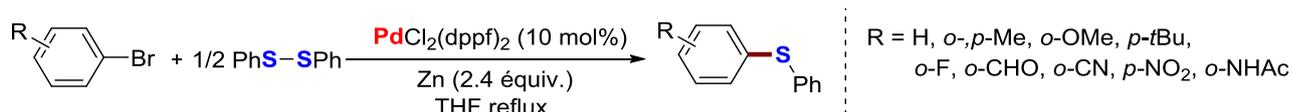


Schéma 49 : couplage de bromures d'aryle avec des disulfures catalysé par un complexe de palladium.

En 2008, le groupe de Yamaguchi a décrit une réaction de substitution de fluorures d'aryle par des disulfures, catalysée au rhodium en présence de triphénylphosphine comme piègeur de l'atome fluor en formant le difluorure triphénylphosphorane (Ph_3PF_2) (Schéma 50).¹⁷⁴ On peut noter que le système ne fonctionne qu'avec des substituants électroattracteurs sur le noyau aromatique.

Morales, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5059-5062; d) M. Basauri-Molina, S. Hernández-Ortega, D. Morales-Morales, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4619-4625.

[172] K. Ajiki, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4193-4195.

[173] S. Fukuzawa, D. Tanihara, S. Kikuchi, *Synlett* **2006**, 2145-2147.

[174] M. Arisawa, T. Suzuki, T. Ishikawa, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12214-12215.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

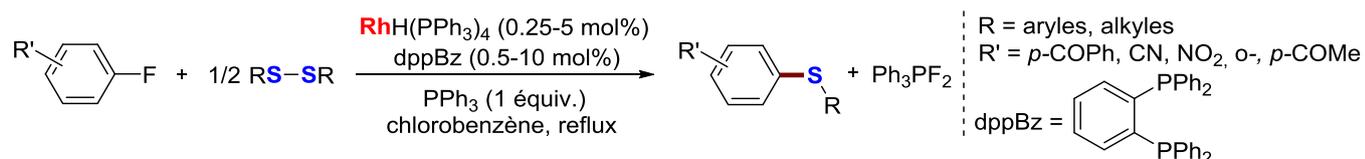


Schéma 50 : couplage des fluorures d'aryle avec des disulfures catalysé par un complexe de rhodium.

Les méthodes ci-dessus ont souvent permis d'atteindre des sulfures d'aryle méthyle, soit par couplage des disulfures de diaryle avec l'iodométhane, soit par celui d'halogénures d'aryle avec le disulfure de diméthyle. Les mêmes inconvénients que ceux signifiés pour la synthèse de sulfures d'aryle méthyle (voie B) peuvent être relevés.

II. 3. Synthèse de sulfures d'aryle méthyle à partir d'autres sources de soufre (voie D)

Au cours de ces dernières années, d'autres précurseurs soufrés ont été utilisés pour la synthèse de sulfures. Le groupe de Maguire a réussi à synthétiser des thioéthers benzyliques symétriques et dissymétriques à partir d'halogénures benzyliques et de la thiourée, via la génération *in situ* du thiolate correspondant (Schéma 51).¹⁷⁵

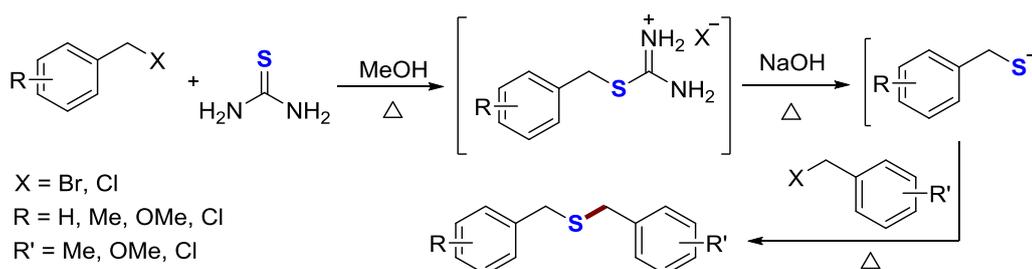


Schéma 51 : couplage d'halogénures benzyliques avec la thiourée.

Plus récemment, un système catalytique à base de nanoparticules de cuivre a été rapporté pour la synthèse des sulfures d'aryle symétriques via des réactions en cascade d'halogénures d'aryle avec la thiourée (Schéma 52).¹⁷⁶

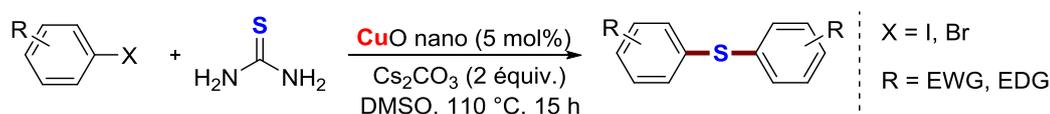


Schéma 52 : couplage d'halogénures d'aryle avec la thiourée catalysé par des nanoparticules de cuivre.

Les (méthylthio)- et (phénylthio)triméthylsilanes ont été utilisés pour préparer les sulfures d'aryle méthyle et de phényle à partir d'aryldiazoniums (Schéma 53, Eq. 1)¹⁷⁷ ou de nitroarènes (Schéma 53, Eq. 2),¹⁷⁸ via une réaction de substitution nucléophile réalisée en présence d'une

[175] K. S. Eccles, C. J. Elcoate, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *Arkivoc* **2010**, ix, 216-228.

[176] K. H. V. Reddy, V. P. Reddy, J. Shankar, B. Madhav, B. S. P. Anil Kumar, Y. V. D. Nageswar, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2679-2682.

[177] G. K. S. Prakash, D. Hoole, D. S. Ha, J. Wilkinson, G. A. Olah, *Arkivoc* **2002**, xiii, 50-54.

[178] Q. Qiao, R. Dominique, A. Sidduri, J. Lou, R. A. Goodnow, Jr. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 3691-3698.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

base. Dans la première équation, les rendements en sulfures d'aryle méthyle varient selon la structure de l'aryldiazonium (un substituant en *ortho* sur le noyau aromatique conduit à un rendement plus faible qu'un substituant en *para*). Dans la seconde équation, les conditions réactionnelles ne permettent que la synthèse de sulfures d'aryle méthyle possédant des substituants électroattracteurs sur le noyau aromatique.

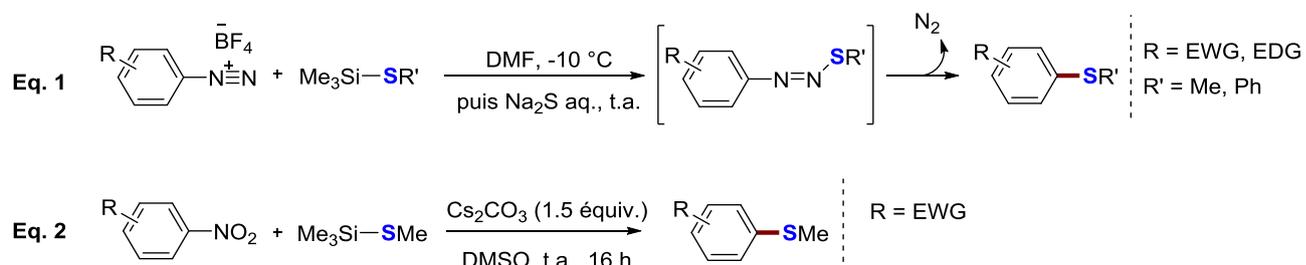


Schéma 53 : couplage d'aryldiazonioms ou de nitroarènes avec des thiotriméthylsilane.

Kang *et al.* ont décrit une synthèse de sulfures d'alkyle aryle par couplage entre des halogénures d'alkyle et des thiophénates de lithium, préparés *in situ* à partir d'aryllithien et de soufre (Schéma 54).¹⁷⁹

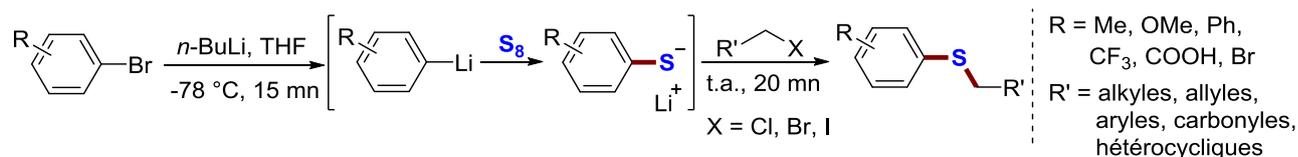


Schéma 54 : synthèse des sulfures d'alkyle aryle à partir d'aryllithiens.

Récemment, Xiao et Deng ont publié une synthèse des sulfures de diaryle à partir d'arène et de dérivé iodé aromatique, catalysée par le cuivre et utilisant du soufre en milieu aqueux (Schéma 55).¹⁸⁰ Les substrats de départ portant un substituant *ortho*-directeur tel que OH, NHR (R = H, Ph) sur le noyau aromatique ont été utilisés et des rendements moyens à bons ont été obtenus. Le mécanisme fait intervenir la dismutation du soufre en présence d'une base conduisant au thiolate (S^{2-}) et au sulfite (SO_3^{2-}). La première étape du cycle catalytique serait une addition oxydante impliquant le cuivre (I) (**A**) et l'iodobenzène pour générer un complexe Cu(III) (**B**). Un échange d'iode avec S^{2-} sur **B** aurait ensuite lieu, suivi par une élimination réductrice conduisant à l'anion PhS^- . Ce dernier substituerait X^- et l'espèce catalytiquement active **C** serait obtenue. Le complexe **C** pourrait participer à une deuxième séquence d'addition oxydante-échange de ligand-élimination réductrice pour régénérer l'espèce PhS^- . S_8 le soufre initierait ensuite l'oxydation donnant le complexe **E**,¹⁸¹ permettant de générer ensuite le disulfure de diphenyle par élimination réductrice. La métallation électrophile de l'arène par **E** aurait lieu pour

[179] J. Ham, I. Yang, H. Kang, *J. Org. Chem.* **2004**, 3236-3239.

[180] F. Xiao, S. Chen, C. Li, H. Huang, G.-J. Deng, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3881-3886.

[181] J. T. Yu, H. Guo, Y. Yi, H. Fei, Y. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 749-752.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

former l'intermédiaire **F**, précurseur du sulfure de diaryle et de l'espèce catalytiquement active **C** (Schéma 55).

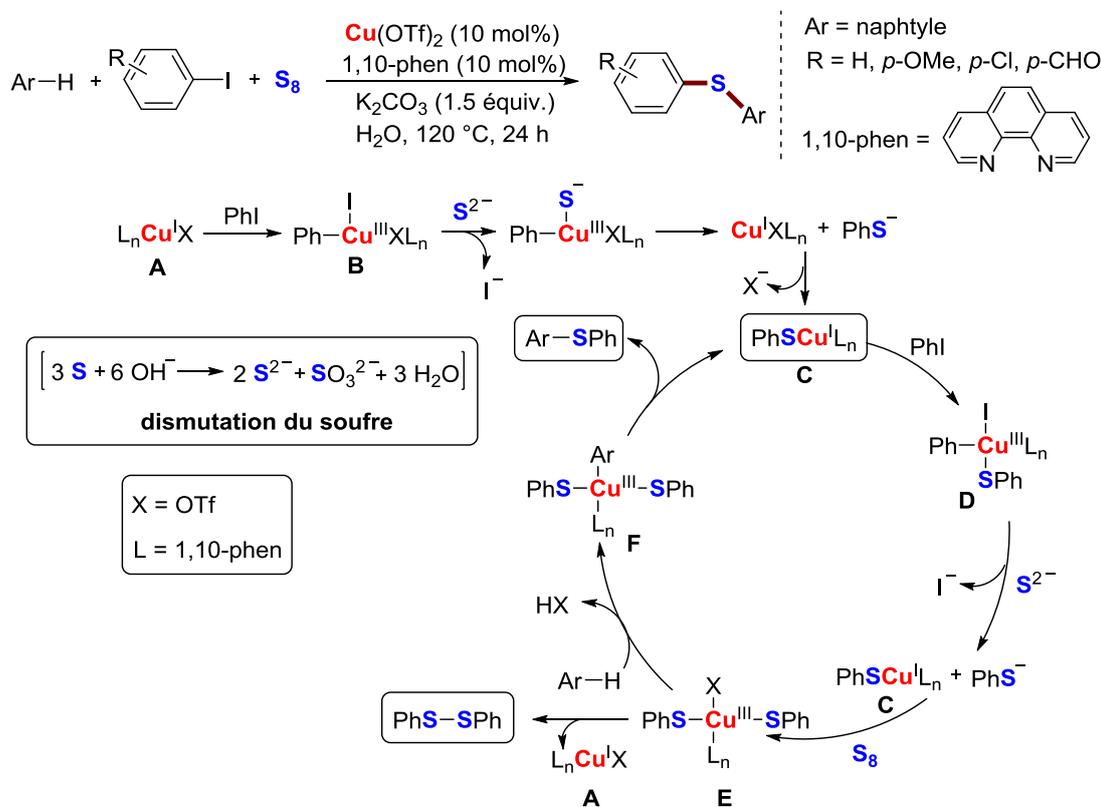


Schéma 55 : synthèse des sulfures de diaryle catalysée par le cuivre en utilisant de S_8 en milieu aqueux.

Le disulfure de carbone (CS_2) a récemment été utilisé par le groupe de Firouzabadi comme substitut de soufre pour réaliser la synthèse des sulfures d'alkyle aryle en plusieurs étapes (Schéma 56).¹⁸² Les auteurs suggèrent que le CS_2 réagit avec la diéthylamine en présence d'une solution aqueuse de NaOH pour produire le *N,N*-diéthylthiocarbamate de sodium (**A**), qui permet de générer le *N,N*-diéthylthiocarbamate d'aryle à partir de dérivés halogénés aromatiques par la catalyse au cuivre. Au niveau du mécanisme, un complexe $ArCuIX$ serait généré à partir de CuI et d' ArX par addition oxydante. Une substitution de l'iode par **A** suivrait pour donner le complexe **B**. Un échange iode/X aurait lieu sur **B** conduisant à **C** qui après réarrangement mènerait à **D**. Après l'hydrolyse sous conditions basiques, les sulfures de diaryle dissymétriques pourraient être générés par addition de bromures d'alkyle.

[182] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. Samadi, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1212-1217.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

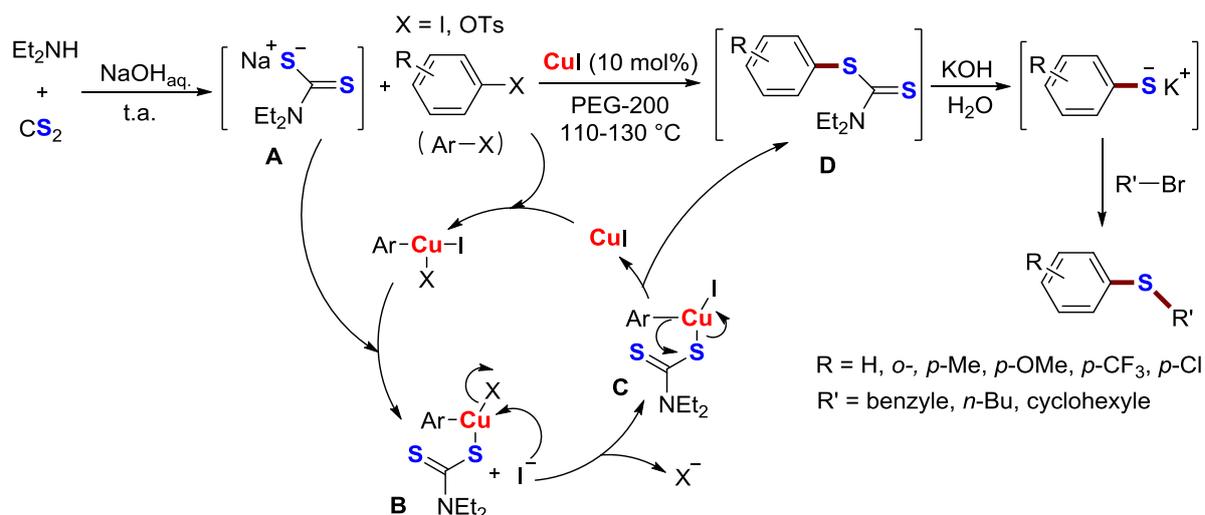


Schéma 56 : synthèse des sulfures d'alkyle aryle à partir de disulfure de carbone (CS₂).

Le groupe de Leadbeater a développé une méthode pour la préparation directe de sulfures de diaryle symétriques à partir d'iodures d'aryle et du thiocyanate de potassium (Schéma 57).¹⁸³ Le système catalytique comporte un catalyseur au cuivre (Cu₂O), le bromure de tétrabutylammonium (agent de transfert de phase) et l'eau comme solvant. La réaction a été réalisée à haute température (200 °C) sous micro-onde.

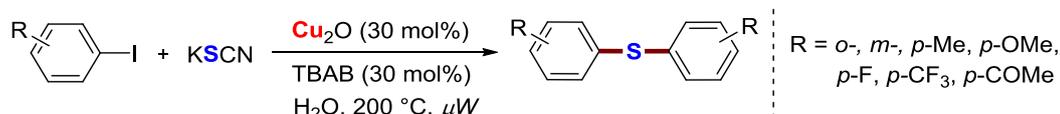


Schéma 57 : synthèse des sulfures de diaryle symétriques à partir de thiocyanate.

Il peut noter que les sources de soufre présentées ci-dessus nécessitent souvent une ou plusieurs étapes de transformation avant être engagés avec le partenaire électrophile (l'halogénure d'aryle).

II. 4. Diméthylsulfoxyde comme la source de méthylthio (voie E)

En 2010, le groupe de Qing a découvert un système assisté par le cuivre permettant la méthylthiolation de dérivés de la 2-phénylpyridine en utilisant le DMSO comme source de groupement SMe.¹⁸⁴ Le système tolère différents substituants sur le noyau aromatique et l'éthylthiolation a été également effectuée à partir de diéthylsulfoxyde. Une quantité plus que stœchiométrique de cuivre et d'oxydant est utilisée dans la réaction dans ce système pour lequel le réactif DMSO joue également le rôle de solvant. Les auteurs ont proposé que le cuivre (II) pourrait se coordonner avec l'atome d'azote de la pyridine permettant la formation d'un complexe A, qui pourrait être transformé en un sulfonium B en suivant deux voies avec une haute *ortho*-sélectivité. Dans la première voie, l'oxygène du DMSO substitue un ligand (L = F) de cuivre et

[183] C. B. Kelly, C. Lee, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4587-4589.

[184] L. Chu, X. Yue, F. Qing, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1644-1647.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

une substitution électrophile aromatique (S_{EAr}) intramoléculaire a lieu. Par la suite, un clivage de liaison la S-O à l'aide du cuivre a lieu pour générer le sulfonium **B**. Dans la seconde voie, un métalacycle de cuivre pourrait être formé à partir de **A** via une S_{EAr} avant de se réarranger après réaction avec le DMSO pour donner **B**. Enfin, un processus de transfert de méthyle, promu par un nucléophile, pourrait délivrer le produit de méthylation (Schéma 58).

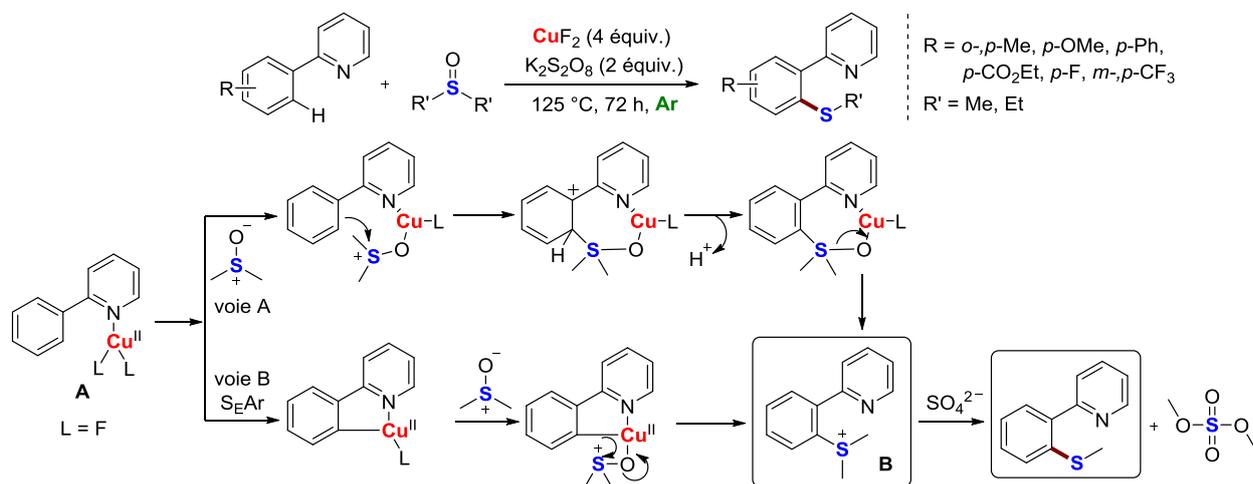


Schéma 58 : méthylation d'ortho C-H aromatique à partir du DMSO induite par CuF_2 .

Un an plus tard, le groupe de Cheng a publié un système basé sur ce travail pour effectuer la méthylation à partir d'un iodure ou d'un bromure d'aryle (Schéma 59).¹⁸⁵ Une quantité stœchiométrique de réducteur de zinc est nécessaire. Pour les réactions à partir d'un bromure d'aryle, une plus grande quantité de cuivre est requise.

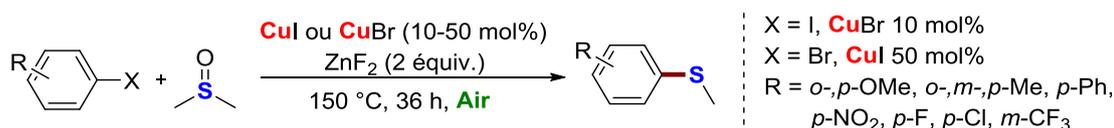


Schéma 59 : méthylation d'halogénures d'aryle catalysée ou induite par Cu(II) avec DMSO.

Le groupe de Sreedhar a ensuite développé un système similaire catalysé au cuivre en présence d'une quantité stœchiométrique de zinc comme réducteur.¹⁸⁶ Les conditions réactionnelles permettent la synthèse des sulfures d'aryle méthyle à partir d'iodures et bromures d'aryle possédant des groupes électroattracteurs et électrodonneurs. Un mécanisme a été proposé. Le DMSO pourrait initialement être *O*-activé par Zn(OAc)_2 , et un proton du DMSO en α serait abstrait par l'anion acétate pour former le complexe **A** et l'acide acétique. L'espèce **B1** pourrait ensuite être formé via la réaction de l'acide acétique avec **A** et Zn(OAc)_2 serait régénéré. Par la suite, MeSH et HCHO seraient formés par isomérisation de **B1** suivi par la décomposition de **B2**. MeSH réagirait avec CuI pour générer CuSMe et ce dernier irait réagir avec les halogénures d'aryle permettant la formation de produit de méthylation (Schéma 60).

[185] F. Luo, C. Pan, L. Li, F. Chen, J. Cheng, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5304-5306.

[186] P. J. A. Joseph, S. Priyadarshini, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 8276-8283.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

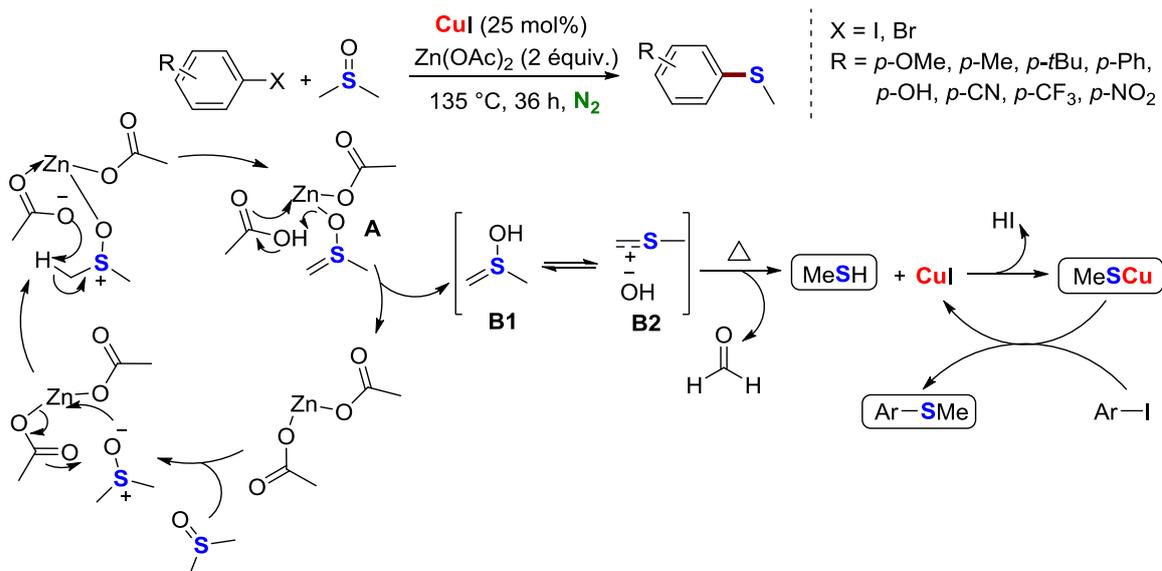


Schéma 60 : méthylthiolation d'halogénures d'aryle catalysée par Cu à partir de DMSO.

En 2014, le groupe de Magolan a décrit un système sans métal pour synthétiser les sulfures d'aryle méthyle à partir du DMSO.¹⁸⁷ La méthode est limitée aux dérivés porteurs d'un substituant électroattracteur sur le noyau aromatique et la température réactionnelle est très élevée. Un mécanisme potentiel a été proposé. A haute température, l'activation du DMSO via une réaction avec un iminium électrophile (A) conduisait à un intermédiaire B qui subirait un transfert de proton intramoléculaire (via un état de transition à 6 chaînons) pour libérer un aldéhyde, une amine et une espèce C. Après une fragmentation subséquente avec un transfert de proton intramoléculaire, un iminium A et le sulfure de diméthyle (DMS) seraient générés. A ce moment une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) entre le DMS et le composé aryle pourrait avoir lieu et le composé E serait obtenu via un intermédiaire de Meisenheimer D. La déméthylation nucléophile de E conduirait au sulfure d'aryle méthyle correspondant (Schéma 61).

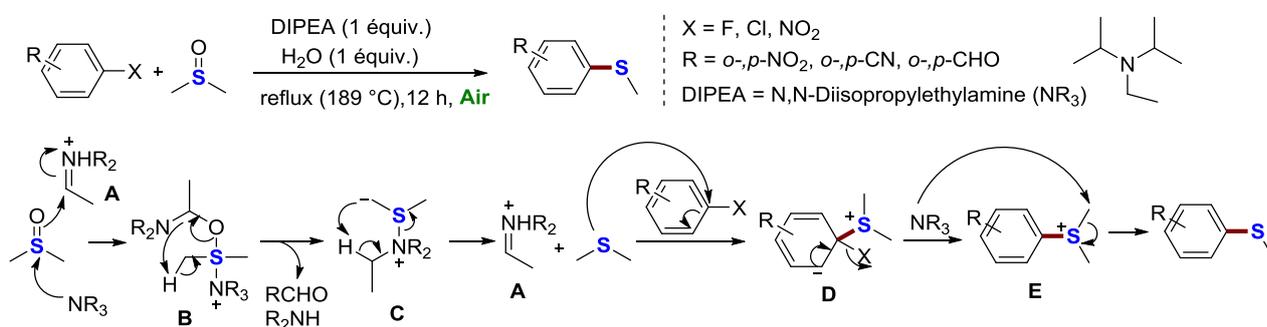


Schéma 61 : méthylthiolation via une substitution nucléophile aromatique avec le DMSO.

[187] E. Jones-Mensah, J. Magolan, *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*, 5323-5326.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

Plus récemment, le groupe de Mal a utilisé une quantité stœchiométrique de cuivre et de ligand permettant la création d'une liaison C-S, par arylation de bromures ou iodures d'aryle avec le DMSO (Schéma 62).¹⁸⁸

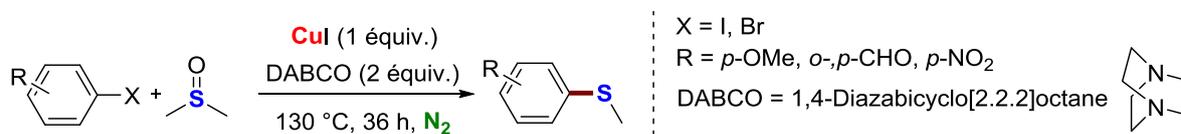


Schéma 62 : méthylthiolation d'halogénures d'aryle induite par Cu(I) avec le DMSO.

Le DMSO utilisé comme source de méthylthiolation présente plusieurs intérêts au niveau de l'écologie et de facilité d'utilisation par rapport aux sources classiques vues précédemment. Il n'a été cependant que peu étudié et les systèmes décrits jusqu'à présent souffrent de limitations telles que l'utilisation fréquente d'une quantité stœchiométrique de réducteur et l'utilisation d'une quantité élevée voire stœchiométrique de cuivre. Dans le paragraphe suivant, nous décrirons nos travaux dans ce domaine, avec la découverte d'un système catalytique au cuivre permettant la méthylthiolation de dérivés halogénés aromatiques à partir de DMSO, sous atmosphère de dioxyde de carbone.

[188] K. Ghosh, S. Ranjit, D. Mal, *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 5199-5202.

III. Méthylthiolation d'un halogénure d'aryle par le DMSO, en présence d'un catalyseur au cuivre sous atmosphère de CO₂

III. 1. Découverte de la réaction

A l'origine nous n'avions pas l'intention de travailler sur ce type de réaction. Notre objectif consistait à réaliser une réaction de carboxylation des dérivés halogénés aromatiques iodés et si possible chlorés en présence de dioxyde de carbone (CO₂), par catalyse avec un métal peu coûteux et peu toxique tel que le fer ou le cuivre.

Nous nous sommes inspirés alors des travaux de Cheng (en 2015) permettant de synthétiser les acides carboxyliques à partir des sulfonates de sodium correspondants en présence de ligand 1,10-phénanthroline et par catalyse au cuivre, sous atmosphère de CO₂ (Schéma 63).¹⁸⁹

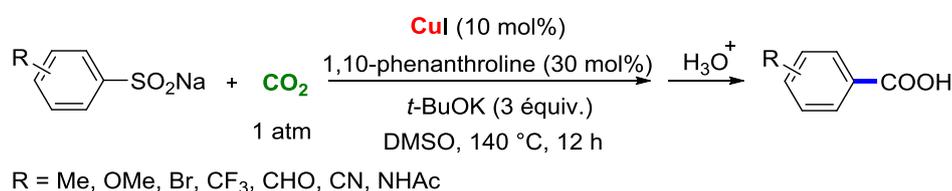


Schéma 63 : carboxylation de sulfonates de sodium en présence de CO₂ par catalyse au cuivre.

En partant de leurs conditions réactionnelles (10 mol% de CuI, 30 mol% de 1,10-phénanthroline, 3 équivalents de *t*-BuOK dans le DMSO à 140 °C dans un Schlenk) et du 4-iodotoluène comme réactif de départ, du sulfure d'aryle méthyle a été obtenu de manière inattendue et en grande quantité (98 %) à la place de l'acide carboxylique correspondant (Schéma 64, Eq. 1). Nous nous sommes alors demandé si la présence du CO₂ pouvait jouer un rôle dans cette transformation. La même réaction a été effectuée sous des conditions similaires sous atmosphère d'argon et curieusement, nous n'avons pas obtenu les mêmes résultats, trois autres produits ayant été observés : 60 % du toluène, le produit majoritaire (réduction du 4-iodotoluène), 30 % du 5-méthyl-2-(méthylthio)phénol et 10 % du *m*-crésol (la formation de ces deux derniers sera expliquée dans la partie mécanisme, en fin de ce chapitre) (Schéma 64, Eq. 2). Etant donné l'intérêt des sulfures d'aryle méthyle et compte tenu des limites des synthèses classiques mentionnées dans la partie bibliographique, nous avons décidé d'étudier de manière plus approfondie ce système.

[189] S. Sun, J. -T. Yu, Y. Jiang, J. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2022-2026.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

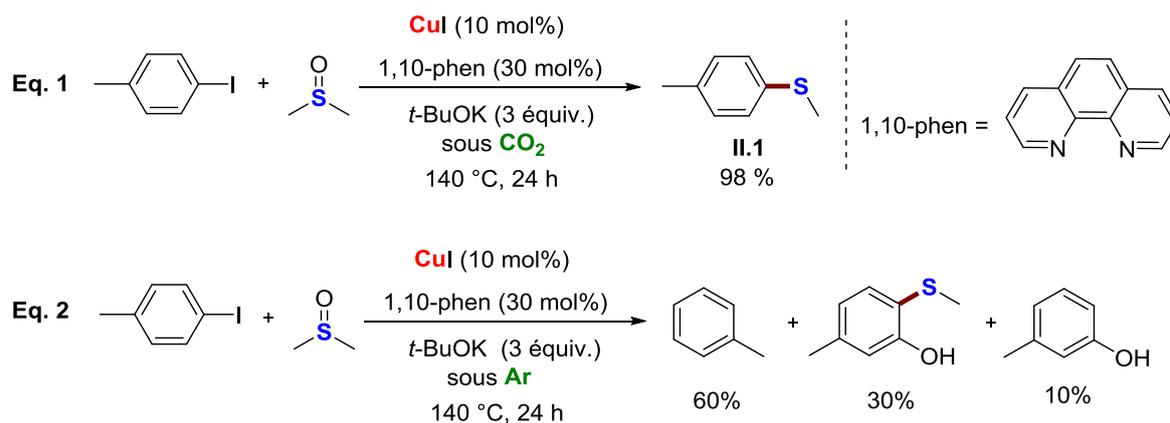
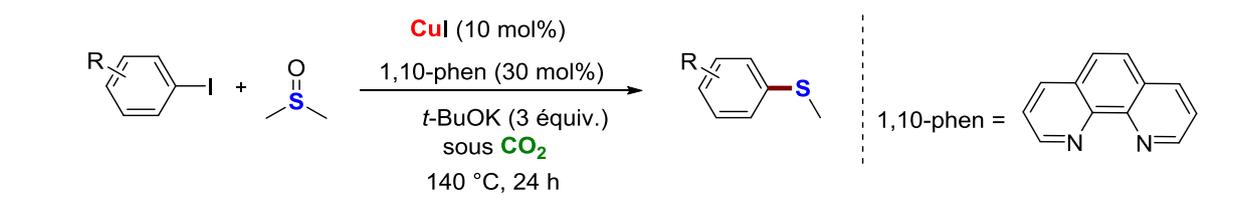


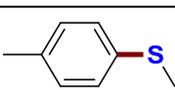
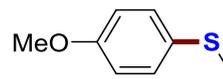
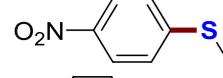
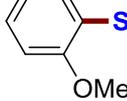
Schéma 64 : tests préliminaires : réaction du 4-iodotoluène avec le DMSO par catalyse au cuivre sous CO₂ (Eq. 1) et sous argon (Eq. 2).

III. 2. Etudes des paramètres de la réaction

Nous avons tout d'abord vérifié qu'avec un autre substituant donneur, la réaction sous CO₂ fonctionnait également. En choisissant le 4-iodoanisole, nous avons constaté que dans les conditions de l'Eq. 1 (Schéma 64), un rendement quasi quantitatif était obtenu en sulfure de méthyle *p*-anisyle (Tableau 6, entrée 2). De même, le système catalytique est efficace en présence d'un substituant électroattracteur sur le noyau aromatique puisque le sulfure de méthyle *p*-nitrophényle se forme avec un rendement de 82% (Tableau 6, entrée 3). Dans un quatrième essai, une première limitation a été observée. En effet, en réalisant la réaction à partir du 2-iodoanisole, un substituant de départ à priori moins favorable pour des raisons stériques, le rendement en sulfure attendu a chuté à 54 % (Tableau 6, entrée 4).

Tableau 6 : essais préliminaires de substituants variés sur le noyau aromatique.^a



Entrée	R	Produit	N°	Rdt (%) ^b
1	4-Me		II.1	98
2	4-OMe		II.2	99
3	4-NO ₂		II.3	82
4	2-OMe		II.4	54

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

^a Réaction réalisée en présence de 0,2 mmol d'iodure d'aryle, 10 mol% de CuI, 30 mol% de 1,10-phenanthroline, 0,6 mmol de *t*-BuOK, dans 2,5 mL de DMSO à 140 °C pendant 24 h sous atmosphère de CO₂. ^b Rendements déterminés par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Nous nous sommes alors basés sur ce dernier réactif pour tenter d'optimiser les conditions réactionnelles en étudiant divers paramètres (Tableau 7).

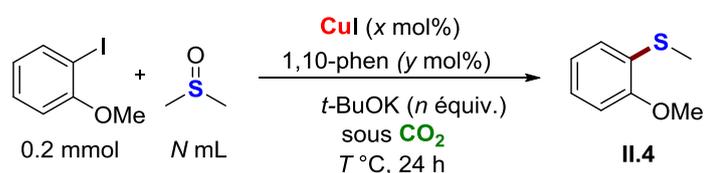
Tout d'abord, nous avons réalisé les tests à blanc et vérifié la nécessité de la présence du ligand, du catalyseur et de la base pour cette réaction. Ces deux derniers constituants du système sont, comme attendu, nécessaire (Tableau 7, entrées 2 et 3). Par contre, la présence de ligand n'est pas obligatoire et nous avons obtenu un rendement quasi similaire (55 %) en absence de ce dernier (Tableau 7, entrée 4).

Nous avons ensuite augmenté la concentration de substrat en travaillant avec moins de DMSO (1 mL au lieu de 2,5 mL), rien n'étant modifié pour les autres paramètres de la réaction (Tableau 7, entrée 5). Aucun effet n'a été observé. Dans la mesure où il était peu commode de travailler un Schlenk (de volume 15 mL) avec de si faibles quantités de solvant, nous avons réalisé les mêmes tests dans de petits vials de 4 mL de contenance. Un rendement supérieur (82 %) a alors été obtenu en sulfure de méthyle 2-méthoxyphényle (Tableau 7, entrée 6). La concentration était la même dans un vial de 4 mL que dans un Schlenk de 15 mL, on peut supposer que la pression autogène (DMSO, CO₂), plus élevée dans le vial, a une influence favorable sur le déroulement de la réaction.

Par la suite, nous avons baissé la quantité de catalyseur et celle de base. Ainsi 5 mol% d'iodure de cuivre (CuI) conduisent à 80 % de produit attendu et en passant à 1 mol%, le rendement reste acceptable (45 %) (Tableau 7, entrées 7 et 8). Par contre, les 3 équivalents du *tert*-butoxyde de potassium (*t*-BuOK) se sont révélés être nécessaire pour maintenir un rendement correct. Avec moitié moins de *t*-BuOK, seulement 42 % de rendement ont été obtenus (Tableau 7, entrée 9).

Enfin, nous avons diminué la température de 140 °C à 120 °C et une chute de rendement (20 %) a été observée (Tableau 7, entrée 10).

Tableau 7 : étude des paramètres de la réaction.^a



Entrée	x (mol %)	y (mol %)	n (équiv.)	N (mL)	T (°C)	Rdt (%) ^b
1	10	30	3	2,5	140	54 ^c
2	0	30	3	2,5	140	0 ^c
3	10	30	0	2,5	140	0 ^c
4	10	0	3	2,5	140	55 ^c

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

5	10	0	3	1	140	52 ^c
6	10	0	3	1	140	82 ^d
7	5	0	3	1	140	81 ^d
8	1	0	3	1	140	45 ^d
9	5	0	1,5	1	140	42 ^d
10	5	0	3	1	120	20 ^d

^a Réaction réalisée en présence de 0,2 mmol de 2-iodoanisole, 0 à 10 mol% de CuI, 0 à 30 mol% de 1,10-phenanthroline, 0 à 0,6 mmol de *t*-BuOK, dans 2,5 mL de DMSO à 140 °C pendant 24 h sous atmosphère de CO₂. ^b Rendements déterminés par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^c Réaction réalisée dans un Schlenk de 15 mL. ^d Réaction réalisée dans un vial de 4 mL.

Sur la base du meilleur essai (Tableau 7, entrée 7), nous avons alors fait varier la nature du précurseur catalytique et de la base (Tableau 8).

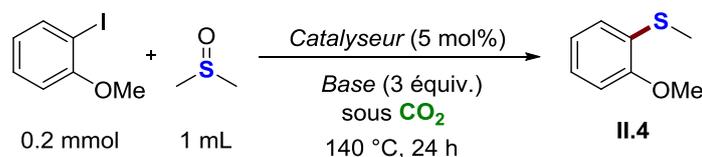
Tout d'abord, différents précurseurs de cuivre (I) tels que l'iodure de cuivre (CuI) ou le cyanure de cuivre (CuCN) ainsi que de cuivre (II) tels que le triflate de cuivre (Cu(OTf)₂), l'acétate de cuivre (Cu(OAc)₂) ont été testés. Le pré-catalyseur CuI donne le meilleur résultat (81 % de rendement en produit, Tableau 8, entrée 1), les rendements avec les autres sources de cuivre oscillant autour de 50 % (Tableau 8, entrées 2-4).

Ensuite, en gardant l'iodure de cuivre, diverses bases inorganiques et organiques ont été testées. Avec le *tert*-butoxyde de lithium (*t*-BuOLi) le rendement baisse à 39 % (Tableau 8, entrée 5) et devient très faible à partir du *tert*-butoxyde de sodium (*t*-BuONa) (Tableau 8, entrée 6). Le cation semble donc être un facteur influençant la réaction, même si les rendements obtenus sont difficiles à corrélés avec l'ordre correspondant à la dureté du cation associée (K⁺ < Na⁺ < Li⁺). L'hydroxyde de potassium (KOH) ne donne qu'un faible rendement (Tableau 8, entrée 7), et un 60 % de produit souhaité ont été obtenus en utilisant le carbonate de césium (Cs₂CO₃) comme base (Tableau 8, entrée 9). Avec le carbonate de potassium (K₂CO₃) le résultat est plus décevant (Tableau 8, entrée 8) et avec deux autres bases, l'hydrure de sodium (NaH) et le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), aucune conversion du 2-iodoanisole n'a été observée (Tableau 8, entrées 10 et 11).

Enfin, nous avons testé différents pré-catalyseurs au fer, un métal encore plus intéressant que le cuivre du point de vue de la toxicité et du coût. Seuls de faibles rendements ont été observés en présence de 5 mol% de chlorure de fer (FeCl₂), de triflate de fer (Fe(OTf)₂), d'acétate de fer (Fe(OAc)₂) ou d'acétylacétonate de fer (Fe(acac)₃) (Tableau 8, entrées 12-15). En portant la charge en fer à 50 mol%, aucune amélioration n'a été observée.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

Tableau 8 : optimisation des conditions réactionnelles : variation de la nature des pré-catalyseurs et des bases.^a



Entrée	Catalyseur	Base	Rdt (%) ^b
1	CuI	<i>t</i> -BuOK	80
2	CuCN	<i>t</i> -BuOK	47
3	Cu(OTf) ₂	<i>t</i> -BuOK	44
4	Cu(OAc) ₂	<i>t</i> -BuOK	51
5	CuI	<i>t</i> -BuOLi	39
6	CuI	<i>t</i> -BuONa	14
7	CuI	KOH	11
8	CuI	K ₂ CO ₃	21
9	CuI	Cs ₂ CO ₃	60
10	CuI	NaH	0
11	CuI	DABCO	0
12	FeCl ₂	<i>t</i> -BuOK	0
13	Fe(OTf) ₂	<i>t</i> -BuOK	7
14	Fe(OAc) ₂	<i>t</i> -BuOK	12
15	Fe(acac) ₃	<i>t</i> -BuOK	10

^a Réaction réalisée dans un vial de 4 mL en présence de 0,2 mmol de 2-iodoanisole, 5 mol% de catalyseur, 0,6 mmol de base, dans 1 mL de DMSO à 140 °C pendant 24 h sous atmosphère de CO₂. ^b Rendements déterminés par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

III. 3. Étendue du champ d'application

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, l'étude du champ d'application a été effectuée. Divers sulfures d'aryle méthyle porteurs de groupes électroattracteurs et électrodonneurs ont ainsi été synthétisés (Tableau 9).

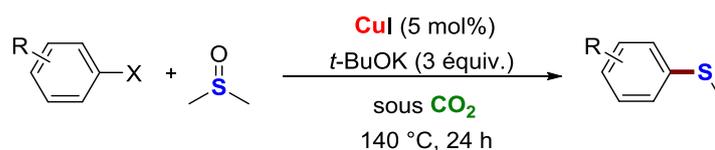
De bons rendements ont été obtenus dans nos conditions optimisés (Tableau 8, entrée 1) à partir de substrats portant un substituant électrodonneur (-Me, -OMe) ou électroattracteur (-CF₃) sur le noyau aromatique en position *ortho* de l'halogène (Tableau 9, entrées 2-4). Quand le groupement donneur (-Me, -OMe) est en position *méta*, des rendements satisfaisants ont été également constatés (Tableau 9, entrées 5 et 14). Par contre, avec un groupement attracteur (-F) en *méta*, la présence du ligand 1,10-phénanthroline (10 mol%) est nécessaire pour générer le produit correspondant avec un bon rendement (Tableau 9, entrée 6). De bons résultats ont été observés en présence d'un groupement attracteur (-NO₂, -CF₃, -Cl) en position *para* (Tableau 9,

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

entrées 10-12). Ce n'est pas le cas pour des groupements donneurs (-Me, -OMe) en position *para*, pour lesquels les rendements sont faibles et la présence de quantité catalytique de 1,10-phénanthroline (10 mol%) nécessaire pour obtenir des valeurs correctes (75-98 %, Tableau 9, entrées 7 et 8). En partant d'iodure de biphenyle, la réaction fonctionne bien en absence de phénanthroline avec 86 % de rendement (Tableau 9, entrée 9).

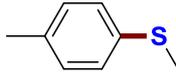
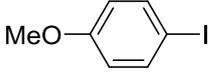
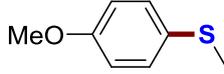
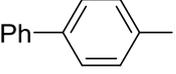
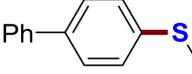
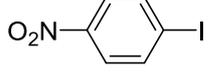
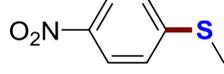
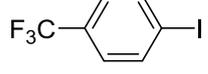
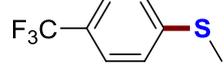
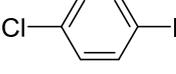
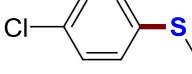
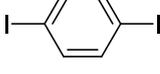
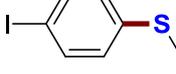
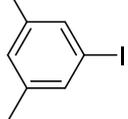
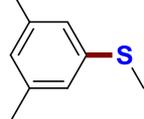
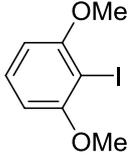
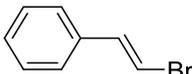
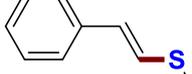
Le rendement est relativement faible à partir de 1,4-diiodobenzène (54 %, Tableau 9, entrée 13), car la réaction ne s'arrête pas au produit de mono-méthylthiolation **II.13** (4-iodothioanisole), mais se poursuit avec le fonctionalisation de la deuxième position iodée pour conduire au produit de di-méthylthiolation (1,4-bis(méthylthio)benzène). Le système catalytique est moins efficace avec un substrat encombré comme le 2,6-diméthoxy-1-iodobenzène pour lequel la présence de ligand est nécessaire pour obtenir un rendement acceptable (Tableau 9, entrée 15). En outre, la réaction fonctionne bien à partir du β -bromostyrène. Elle permet la synthèse du (*E*)-méthyl(styryl)sulfane **II.16** avec 60 % de rendement (Tableau 9, entrée 16).

Tableau 9 : méthylation d'halogénures d'aryle par catalyse au cuivre avec le DMSO sous atmosphère de CO₂.^a



Entrée	Substrat	Produit	N°	Rdt (%) ^b
1			II.5	82
2			II.4	80
3			II.6	77
4			II.7	84
5			II.8	82
6			II.9	20, 84 ^c

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

7			II.1	35, 98 ^c
8			II.2	30, 75 ^c
9			II.10	86
10			II.3	72
11			II.11	93
12			II.12	81
13			II.13	54 ^d
14			II.14	74
15			II.15	5, 40 ^c
16			II.16	58

^a Réaction réalisée en présence de 0,4 mmol d'halogénure d'aryle, 5 mol% de CuI, 1,2 mmol de *t*-BuOK, dans 2 mL de DMSO à 140 °C pendant 24 h sous atmosphère de CO₂. ^b Rendements déterminés par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^c 10 mol% de 1,10-phenanthroline sont ajoutés. ^d 25 % de produit de di-méthylthiolation (1,4-bis(méthylthio)benzène) ont été également obtenus.

III. 4. Informations sur le mécanisme

Comme indiqué au début de cette étude, la présence d'une atmosphère de dioxyde de carbone est cruciale pour la sélectivité de la réaction. Pour mémoire, sous argon (Schéma 64, Eq. 2), le sulfure de méthyle *p*-tolyle n'avait pas du tout été obtenu à partir du 4-iodotoluène, choisi comme substrat de départ. A la place, un mélange de trois produits principaux, le toluène (60 %), le 5-méthyl-2-(méthylthio)phénol (30 %) et le *m*-crésol (10 mol%) avait été détectés. Afin d'interpréter et de comprendre l'effet de la présence de CO₂, des essais supplémentaires ont été effectués.

Nous nous sommes donc intéressés à ce phénomène et la stabilité du DMSO sous argon et sous dioxyde de carbone, bien que prévisible, a tout d'abord été vérifiée à la température

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

réactionnelle standard (140 °C). En fin de réaction, aucun produit de décomposition du DMSO n'a été observé (Schéma 65).



Schéma 65 : stabilité de DMSO sous CO₂ et sous argon à 140 °C.

Ensuite du *t*-BuOK a été ajouté dans le DMSO et le mélange a été porté à 140 °C sous argon et sous CO₂. Une différence a été cette fois observée puisque lorsque la réaction est effectuée sous CO₂, une quantité non négligeable de disulfure de diméthyle (MeSSMe) se forme (16 %, estimé par rapport au réactif en défaut, le *t*-BuOK). Par contre, quand la réaction est lancée sous argon, aucune évolution n'est observée (Schéma 66).

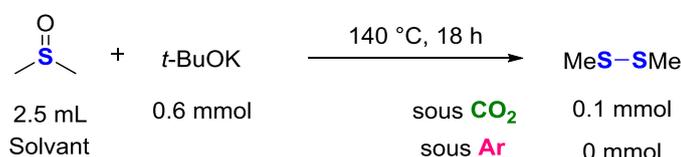


Schéma 66 : réaction entre le DMSO et le *t*-BuOK sous CO₂ et sous Ar à 140 °C.

Nous avons par la suite lancé une réaction à étapes successives (Schéma 67). Dans la première le *t*-BuOK et le DMSO sont chauffés dans un Schlenk à 140 °C pendant 18 heures, sous atmosphère de CO₂ (milieu fermé). La solution est laissée à refroidir jusqu'à température ambiante (25 °C) et le 4-iodotoluène, le CuI ainsi que la 1,10-phénanthroline sont introduits sous flux de CO₂ ou sous flux d'argon selon les essais. Le milieu a ensuite été refermé et chauffé à 140 °C pendant 12 h. Nous avons alors observé que le rendement baissait fortement (de 80 % à 30 %) quand la deuxième étape était réalisée sous argon. Dans ce cas, les mêmes sous-produits que ceux décrits dans le Schéma 64 (Eq. 2) ont été observés.

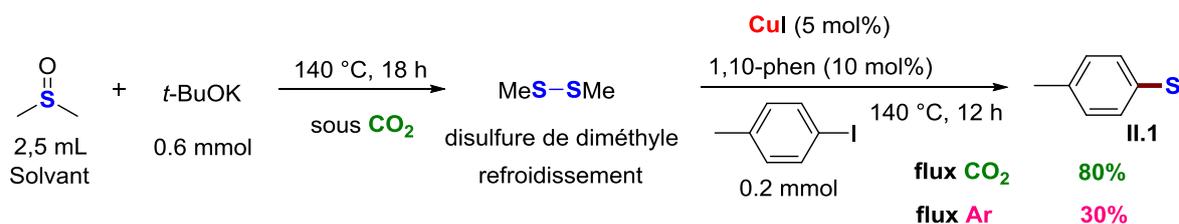


Schéma 67 : réaction effectuée à étapes consécutives respectivement sous CO₂ et sous Ar.

Afin de vérifier si le MeSSMe pourrait être un intermédiaire de cette réaction, deux essais supplémentaires ont ensuite été réalisés à partir de celui-ci et du 4-iodotoluène, sous des conditions similaires (5 mol% de CuI, 10 mol% de 1,10-phénanthroline, 3 équiv. de *t*-BuOK, à 140 °C). Ces deux essais ont été respectivement effectués sous atmosphère de CO₂ et d'argon (Schéma 68). Dans les deux cas, le sulfure de méthyle *p*-tolyle a été obtenu comme produit majoritaire avec de très bons rendements.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

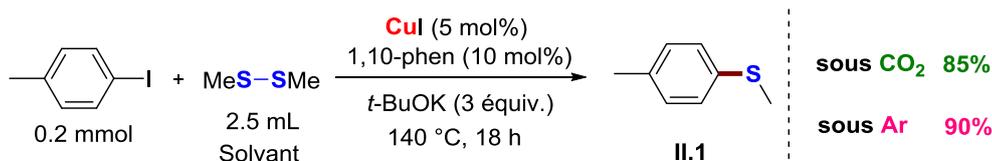


Schéma 68 : réaction effectuée à partir de MeSSMe respectivement sous CO₂ et sous Ar.

A partir de ces essais préliminaires nous avons proposé un mécanisme (Schéma 69) dans lequel *t*-BuOK pourrait réagir avec le CO₂ par une réaction de substitution nucléophile, déjà décrite, pour donner un carbonate.¹⁹⁰ Le DMSO ferait ensuite une attaque nucléophile sur le carbone électrophile du carbonate (comme pour une oxydation de Swern)¹⁹¹ pour générer l'anion *tert*-butoxyde ainsi que l'intermédiaire **A**. Le réarrangement de ce dernier permettrait de libérer un sulfonium.¹⁹² Une nouvelle attaque nucléophile pourrait avoir lieu sur le sulfonium et l'intermédiaire **B** serait formé pour donner l'anion méthylthio.

Par la suite, deux chemins nous semblent possibles. L'anion méthylthio pourrait réagir avec CuI pour donner l'intermédiaire CuSMe¹⁹³ qui pourrait ensuite réagir avec l'halogénure d'aryle et produire le sulfure d'aryle méthyle attendu (flèches noires). L'anion méthylthio pourrait aussi continuer à interagir avec le DMSO pour générer le disulfure de diméthyle (MeSSMe) qui réagirait comme vu plus haut avec l'halogénure d'aryle par catalyse au cuivre, pour donner le sulfure d'aryle méthyle attendu (flèches violettes).

La présence de CO₂ serait nécessaire tout au long de la réaction car elle permettrait non seulement la génération initiale d'une petite quantité de MeSSMe, mais aussi sa formation continue au fur et à mesure de sa consommation via son engagement dans la réaction de couplage.

[190] B. M. Pope, Y. Yamamoto, D. S. Tarbell, *Org. Synth.* **1977**, *57*, 45.

[191] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron.* **1978**, *34*, 1651-1660.

[192] Un réarrangement similaire a été proposé: H. Xing, L. Chen, Y. Jia, Z. Jiang, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2199-2202.

[193] a) M. E. Peach, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1979**, *41*, 1390-1392; b) J. D. Baleja, *Synthetic Communications.* **1984**, *14*, 215-218.

Chapitre 2 : Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

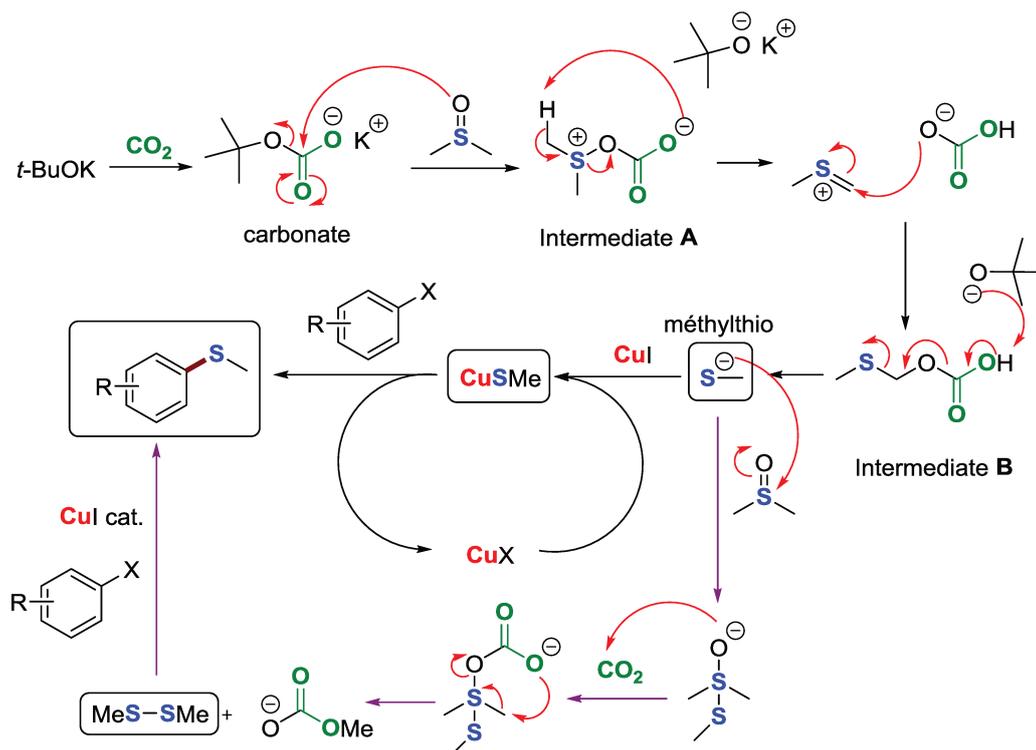


Schéma 69 : chemins mécanistiques possibles proposés sous CO_2 .

La réaction sous argon, comme nous l'avons vu, conduit à la formation du toluène, du *m*-crésol (10 %, **A**) et du 5-méthyl-2-(méthylthio)phénol (30 %, **B**). Nous supposons que dans ce cas, le processus passe en présence de *t*-BuOK par la formation d'un aryne (Schéma 70). Celui-ci pourrait être attaqué en position *mé*ta par l'oxygène du DMSO pour donner le produit **B** via la protonation et la déméthylation de l'intermédiaire **B'** (flèches violettes). En outre, l'intermédiaire aryne pourrait également être attaqué par l'anion *tert*-butoxyde pour générer **A** (dans le cadre vert) via le réarrangement de l'intermédiaire **A'** (flèches vertes). Des voies similaires ont été déjà proposées par Bunnett¹⁹⁴ et par Day¹⁹⁵.

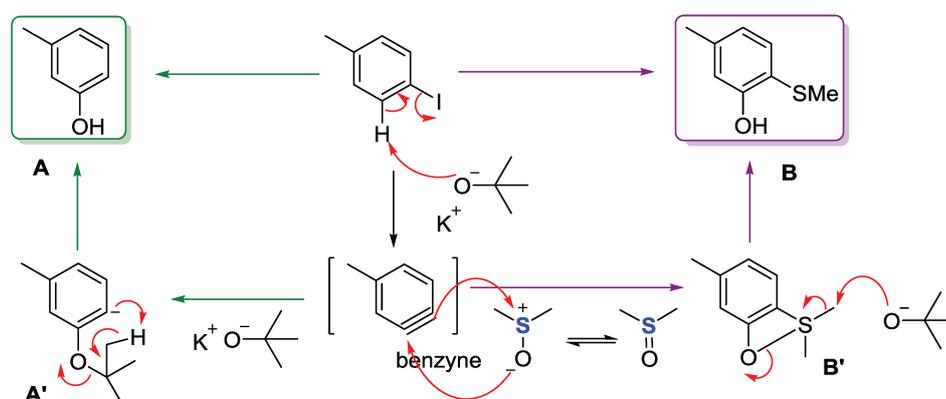


Schéma 70 : chemins mécanistiques possibles proposés sous argon.

[194] R. G. Scamehorn, J. F. Bunnett, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1449-1457.

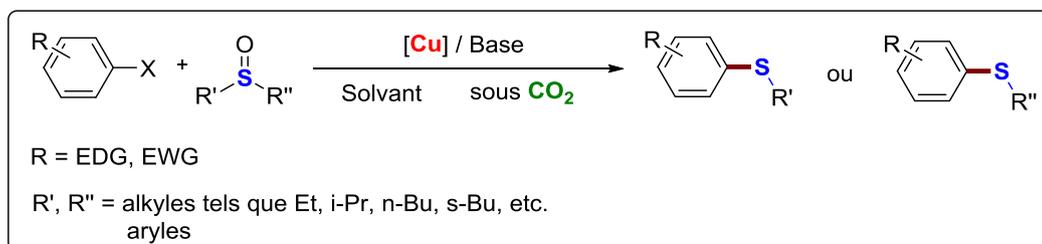
[195] D. J. Cram, A. C. Day, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1227-1232.

IV. Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons découvert un système catalytique au cuivre, procédant sous dioxyde de carbone à partir d'halogénures d'aryle et permettant de synthétiser des sulfures d'aryle méthyle en utilisant le diméthylsulfoxyde (DMSO) associé au *t*-BuOK comme source de méthylthio. Le système, qui tolère des groupements électrodonneurs et électroattracteurs, conduit à des sulfures variés avec de bons rendements.

D'après nos résultats préliminaires, le système *t*-BuOK/DMSO permettrait la génération sous atmosphère de CO₂ de disulfure de diméthyle. Ce dernier serait ensuite capable de réagir avec des halogénures d'aryle par catalyse au cuivre pour conduire aux sulfures obtenus.

Le champ d'application de cette méthode mériterait encore d'être élargi. D'autres composés sulfoxydes symétriques ou dissymétriques tels que le dibutylsulfoxyde, le diphénylsulfoxyde ou le dodécyle méthyle sulfoxyde sont en effet autant des sources de soufre potentielles que l'on pourrait tester avec notre système.



Chapitre 3

Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Table des Matières

CHAPITRE 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse.....	73
I. Introduction.....	75
II. Bibliographie.....	80
II. 1. Le couplage d'Ullmann.....	80
a) Réaction d'homocouplage.....	80
b) Réaction d'hétérocouplage.....	84
II. 2. Réaction de couplage impliquant des composés organométalliques.....	87
II. 2. 1. Organozinciques.....	87
a) Réaction d'homocouplage.....	87
b) Réaction d'hétérocouplage.....	88
II. 2. 2. Organostannanes.....	89
a) Réaction d'homocouplage.....	89
b) Réaction d'hétérocouplage.....	89
II. 2. 3. Organosilanes.....	90
a) Réaction d'homocouplage.....	90
b) Réaction d'hétérocouplage.....	91
II. 2. 4. Organoboranes.....	92
a) Réaction d'homocouplage.....	92
b) Réaction d'hétérocouplage.....	93
II. 2. 5. Organomagnésiens.....	94
a) Réaction d'homocouplage.....	95
b) Réaction d'hétérocouplage.....	96
II. 2. 6. Organolithiens.....	97
a) Réaction d'homocouplage.....	98
b) Réaction d'hétérocouplage.....	101
III. Nouveaux systèmes catalytiques pour la synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques via les aryllithiens.....	104
III. 1. Synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse via les aryllithiens.....	105
III. 1. 1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles.....	105
III. 1. 2. Portée du champ d'application.....	108
III. 1. 3. Synthèse de dérivés du triphénylène et complexation avec le chrome.....	112
III. 1. 4. Etude mécanistique.....	115
III. 2. Synthèse de biaryles dissymétriques catalysée au manganèse via les aryllithiens.....	121
III. 2. 1. Essais préliminaires en présence de manganèse.....	121
III. 2. 2. Essais préliminaires en présence de manganèse et de cuivre.....	124
IV. Conclusion et perspectives.....	127

I. Introduction

La synthèse de biaryles est un objectif extrêmement important en chimie organique car cette famille de composés possède des applications intéressantes dans des domaines variés.¹⁹⁶

Les motifs biaryles sont souvent présents dans les produits naturels (tels que les alcaloïdes, les lignanes, les terpènes, les flavonoïdes, les tanins, les polykétides, les coumarines, les peptides, les glycopeptides, etc.) ainsi que dans de nombreuses parties biologiquement actives de cibles pharmaceutiques et agrochimiques. Par exemple, la Vancomycine est une structure de base pour plusieurs antibiotiques de type glycopeptides.¹⁹⁷ Le Gossypol, un constituant principal du pigment d'huile de coton, a également un effet hypofertile pour les mâles.¹⁹⁸ Certains lignanes possèdent également le motif biaryle. C'est le cas pour le Steganacin, un constituant du *Steganotaenia araliacea*, qui possède une remarquable activité antileucémique.¹⁹⁹ Le Mastigophorène A,²⁰⁰ isolé à partir du *Mastigophora diclados* (une plante), peut stimuler la croissance nerveuse. Le Boscalid²⁰¹ et le Losartan²⁰² sont commercialement disponibles et utilisés respectivement comme pesticide et antihypertenseur. (Figure 4)

-
- [196] a) I. Cepanec (Ed.) in *Synthesis of Biaryls*; Elsevier Ltd., Oxford, **2004**; b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469; c) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9826; d) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447-2464; e) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780-1824; f) T. L. Chan, Y. Wu, P. Y. Choy, F. Y. Kwong, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15802-15814; g) I. Hussain, T. Singh, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1661-16961; h) C. Liu, J. Yuan, M. Gao, S. Tang, W. Li, R. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12138-12204; i) J.-A. García-López, M. F. Greaney, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6766-6798; j) Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787-8863.
- [197] K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T. -Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584-2601.
- [198] a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934; b) M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3124-3127.
- [199] S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo, R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1335-1336.
- [200] a) Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1991**, 2737-2741; b) A. P. Degnan, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2762-2769.
- [201] a) K.-H. Kuck, U. Gisi, in *Modern Crop Protection Compounds*, Vol. 2, (Eds.: W. Krämer, U. Schrimmer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp 415-432; b) F. Earley, in *Modern Crop Protection Compounds*, Vol. 2, (Eds.: W. Krämer, U. Schrimmer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp 433-538; c) S. Engel, T. Oberding, (BASF AG, Ludwigshafen), WO Patent 2006/092429, **2006**.
- [202] P. Deprez, J. Guillaume, R. Becker, A. Corbier, S. Didierlaurent, M. Fortin, D. Frechet, G. Hamon, B. Heckmann, H. Heitsch, H. W. Kleemann, J. P. Vever, J. C. Vincent, A. Wagner, J. D. Zhang, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2357-2377.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

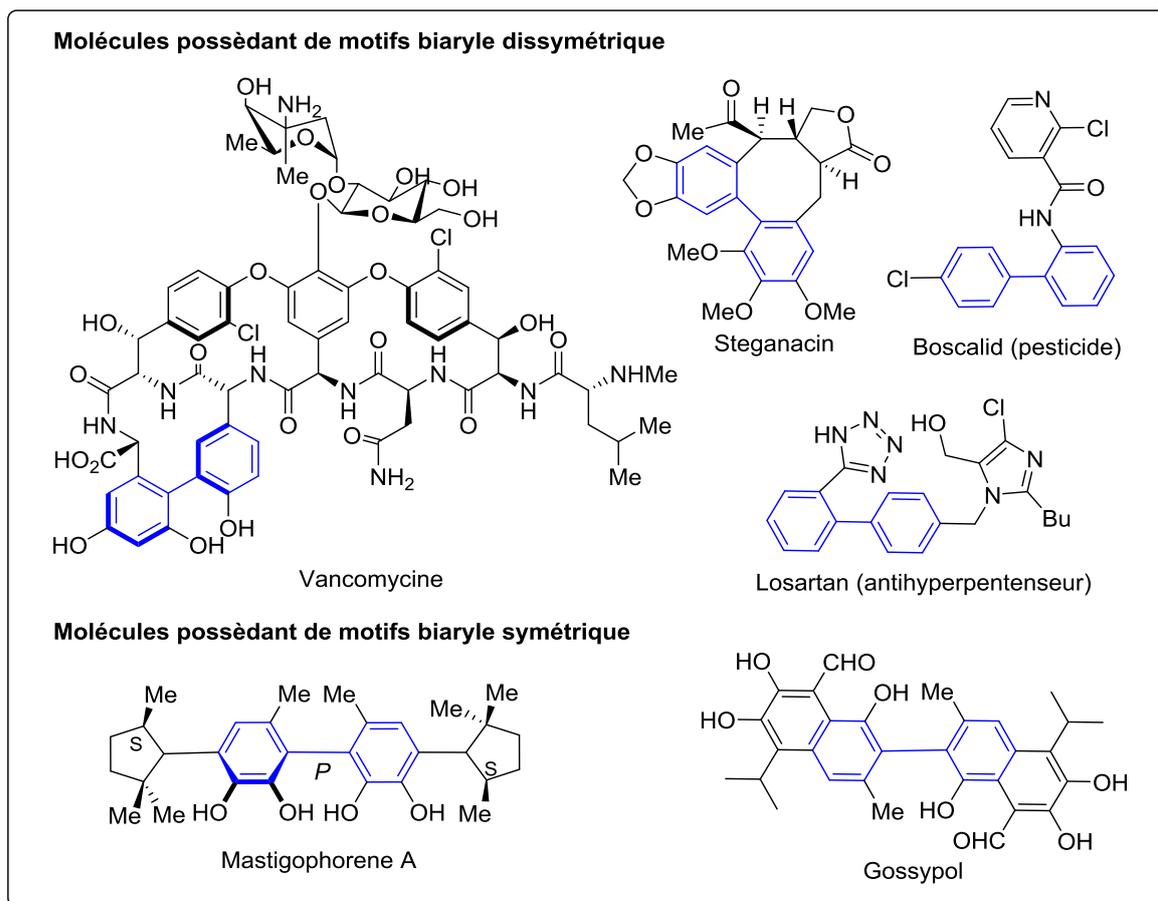


Figure 4 : exemples des molécules biologiquement actives comportant les motifs biaryles.

Beaucoup de pigments commerciaux contiennent le motif biarylique. On peut également noter que les composés polyaromatiques possèdent souvent des propriétés physiques originales qui en font des intermédiaires clés pour la synthèse de conducteurs organiques et de semi-conducteurs.²⁰³

Enfin, les fragments biaryles sont les squelettes principaux de ligands efficaces et sélectifs dans le domaine de la catalyse asymétrique. Cela se vérifie par exemple dans des cas d'atropoisomérisation,²⁰⁴ avec des dérivés 1,1'-binaphtyles tels que le BINAP²⁰⁵ et le binaphthol,²⁰⁶ qui présentent une chiralité axiale (Figure 5).

[203] a) M. B. Nielsen, F. Diederich, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1837-1867; b) M. Kertesz, C. H. Choi, S. Yang, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3448-3481.

[204] a) G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977-991; b) G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.

[205] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.

[206] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709-6716.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

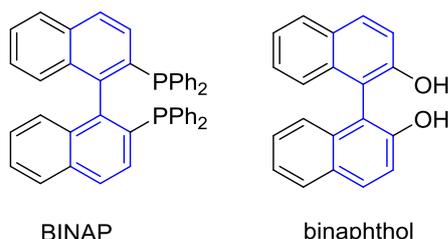


Figure 5 : exemples des ligands biaryle présentant une chiralité axiale.

Les quelques d'applications ci-dessus permettent de distinguer des cibles comportant des motifs biaryliques symétriques ou dissymétriques pour lesquels il existe un nombre très grand de voies de synthèse.

D'une manière générale, les biaryles peuvent être synthétisés en suivant trois stratégies principales : 1) le couplage entre deux aryles électrophiles (couplage réducteur) ; 2) le couplage entre un aryle électrophile et un aryle nucléophile (couplage croisé) ; 3) le couplage entre deux aryles nucléophiles (couplage oxydant). Les aryles électrophiles sont des (pseudo-) halogénures d'aryle et des aryldiazoniums, alors que les aryles nucléophiles correspondent à des composés organométalliques (les organostannanes, les organoboranes, les organozinciques, les organosilanes, les organomagnésiens, les organolithiens) ainsi qu'à d'arènes (Schéma 71).

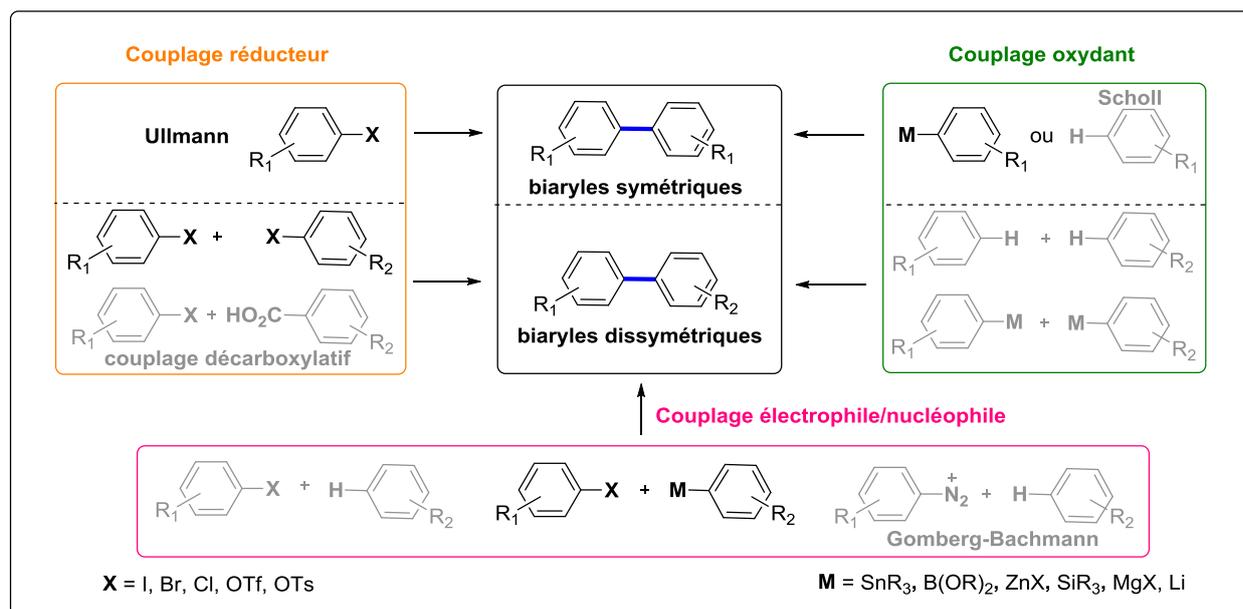


Schéma 71 : différentes voies de synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques.

Les synthèses traditionnelles des biaryles par la réaction d'Ullmann²⁰⁷, de Gomborg-Bachmann²⁰⁸ ou de Scholl²⁰⁹ exigent, en général, des conditions réactionnelles dures et souffrent

[207] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174-2185.

[208] a) M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2339-2343; b) T. B. Patrick, R. P. Willaredt, D. J. DeGonia, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2232-2235; c) J. R. Beadle, S. H. Korzeniowski, D. E. Rosenberg, B. J. Garcia-Slanga, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1594-1603; d) D. E. Rosenberg, J. R. Beadle, S. H. Korzeniowski, G. W. Gokel, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4141-4144; e) S. H. Korzeniowski, L. Blum, G. W. Gokel, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1871-1874; f) S. H. Korzeniowski, G. W. Gokel, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*,

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

souvent d'un champ d'application limité et de rendements faibles en biaryles dissymétriques substitués.

Les réactions de couplage utilisant des composés organométalliques telles que la réaction de Stille (les organostannanes), de Suzuki (les organoboranes), de Negishi (les organozinciques), d'Hiyama (les organosilanes) et de Corriu-Kumada (les organomagnésiens), catalysées par des complexes de métaux de transition, et constituent des outils très puissants pour la synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques (le partenaire est souvent un halogénure d'aryle^{196a,b}, mais ce peut être parfois un autre composé organométallique^{196c}).

Récemment, de nombreux travaux ont porté sur les réactions de couplage entre une arène (C-H) et un halogénure d'aryle (C-X),^{196c,d,f,g} ou entre deux liaisons aromatiques C-H.^{196c,d,e,g,h,j} Ce sont des méthodes directes, évitant les étapes de pré-fonctionnalisation des partenaires de couplage et permettant d'atteindre des structures bi(hétéro)-aryle dissymétriques. Par contre, le développement de ce concept rencontre des défis de taille. En effet, les liaisons C-H aromatiques qui sont généralement stables et inertes, possèdent une énergie de dissociation plus haute que celles de liaisons C-X et C-M. Un processus d'activation C-H assistée par métal est donc souvent nécessaire.²¹⁰ Par ailleurs, les composés aromatiques comportant plusieurs liaisons C-H, il est extrêmement difficile d'atteindre une activation régiosélective de celle-ci. L'introduction d'un groupe directeur (contrôle orienté par chélation), la mise à profit de la nature électronique des substrats, l'utilisation des effets stériques ou encore une sélection de système catalytique adapté, pourraient constituer autant d'outils permettant de régler les problèmes de régiosélectivité.^{196j}

Une autre stratégie récente pour synthétiser les biaryles dissymétriques à partir de carboxylates et d'halogénures d'aryle, par catalyse au palladium, a également été décrite.²¹¹

Dans cette partie bibliographique nous nous intéresserons d'abord à la réaction d'Ullmann à la fois pour la synthèse de biaryles symétriques (homocouplage) et pour celle de biaryles dissymétriques (hétérocouplage). Pour ces deux familles de molécules nous présenterons ensuite les méthodes faisant intervenir des composés organométalliques comme partenaires réactionnels. Nous décrivons ensuite une nouvelle méthode de synthèse de biaryles symétriques à partir

1637-1640; g) A. Wetzel, G. Pratsch, R. Kolb, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2547-2556; h) F. Mo, G. Dong, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1582-1593; i) V. Gauchot, D. R. Sutherland, A.-L. Lee, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2885-2889.

[209] P. Kovacic, M. B. Jones, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 357-379.

[210] Processus d'activation de C-H par la substitution électrophile aromatique (S_EAr) : a) S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467-473; b) B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057; par la déprotonation concernée la métallation (CMD) : c) D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886; d) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849; e) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658-668; par la métathèse de liaison σ : f) M. E. Thompson, S. M. Baxter, A. R. Bulls, B. J. Burger, M. C. Nolan, B. D. Santarsiero, W. P. Schaefer, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 203-219; g) E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084-12085.

[211] L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824-4833.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

d'aryllithiens générés *in situ*, par catalyse au manganèse en absence de ligand. Une étude mécanistique sera présentée. Dans une seconde partie, nous décrivons des essais préliminaires pour réaliser, par catalyse au manganèse, la synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'un halogénure d'aryle et d'un aryllithien commercialement disponible ou formé *in situ*.

II. Bibliographie

II. 1. Le couplage d'Ullmann

La formation d'un biaryle par condensation de deux molécules d'halogénures d'aryle en présence de cuivre a été décrite la première fois par Ullmann en 1901.^{207,212} Il a utilisé pour cela des quantités plus que stœchiométriques de bronze ou de cuivre à des températures élevées (Schéma 72). Réalisée en absence de solvant et décrite avec des réactifs de départ portant un substituant électro-attracteur sur le noyau aromatique, cette réaction a permis la synthèse de biaryles symétriques avec de bons rendements.²⁰⁷

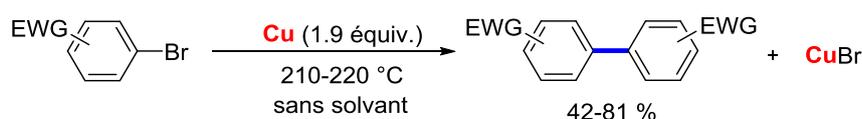


Schéma 72 : premier exemple de synthèse de biaryles symétriques par couplage d'halogénures d'aryle en présence de cuivre (Ullmann).²⁰⁷

Depuis, le couplage d'Ullmann a été largement étudié et utilisé pour la synthèse de biaryles symétriques et pour celle de certaines catégories de biaryles dissymétriques.²¹³ Cette réaction classique, simple et efficace, fonctionne à température élevée (jusqu'à 360 °C), en présence de quantités plus que stœchiométriques de poudre de cuivre ou de bronze avec ou sans solvant.

De nombreuses méthodes alternatives à la réaction d'Ullmann classique, font appel à des complexes du nickel, du palladium et du cuivre, utilisés en quantité stœchiométrique ou catalytique pour réaliser la synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'halogénures d'aryle.^{196a,214}

a) Réaction d'homocouplage

Comme indiqué ci-dessus, la première réaction d'Ullmann a concerné la synthèse de biaryles symétriques à partir de bromures d'aryle portant un substituant électro-attracteur sur le noyau aromatique, en présence de 1.9 équivalents du cuivre à 210-220 °C (Schéma 72).

Des exemples ont été donnés avec des températures plus douces. Par exemple, un excès de « bronze de cuivre » activé (10 équiv.) a permis d'obtenir des rendements quantitatifs à partir du 1-iodo-2-nitrobenzène ou d'iodoferrocène à 60 °C, avec cependant un temps réactionnel élevé de 60 h.²¹⁵ La pré-sonication du bronze aux ultrasons est également une technique qui a été testée et

[212] a) P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1946**, 38, 139-196; b) P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 613-632; c) P. E. Fanta, *Synthesis*, **1974**, 1, 9-21.

[213] a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337-2364; b) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054-3131.

[214] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Synthesis : the Ullmann Reaction in Organic Reactions*, L. E. Overman, Ed.; John Wiley & Sons, **2004**.

[215] M. D. Rausch, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1802-1805.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

qui a permis une augmentation de la vitesse de réaction.²¹⁶ L'utilisation de cuivre obtenu par réduction du sulfate de cuivre aqueux avec de la poudre de zinc, a conduit à des performances supérieures à celles obtenues à partir de bronze commercial.²¹⁷ L'emploi de cuivre supporté sur α -alumine a également été rapporté.²¹⁸ L'utilisation de quantités stœchiométriques d'ions de cuivre (I) a été décrite.²¹⁹ Par exemple, le thiophène 2-carboxylate de cuivre (CuTC, 2,5 équivalents) a permis le couplage inter- et intramoléculaire d'iodoarènes avec des rendements satisfaisants à température ambiante (Schéma 73).^{219c}

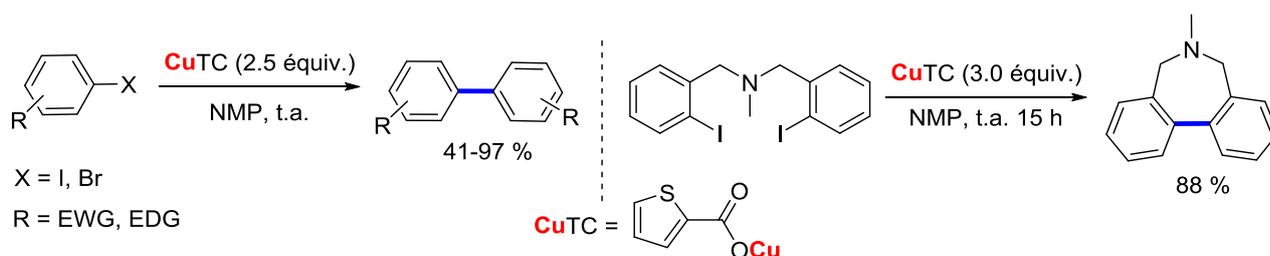


Schéma 73 : homocouplage d'iodobenzènes à l'aide de cuivre (I).

Des nanoparticules de cuivre ont aussi été utilisées en quantité stœchiométrique.²²⁰ Enfin, une version catalytique de ce type couplage d'Ullmann a été décrite en utilisant un catalyseur de cuivre(II) (20 mol%) supporté sur la silice.²²¹ La réaction a été effectuée dans le DMSO à partir d'halogénures d'aryle (X = I, Br, Cl) et le système est recyclable.

En 1971, Semmelhack *et al.* décrivait une réaction d'homocouplage d'halogénures d'aryle assistée par une quantité stœchiométrique du bis(1,5-cyclooctadiène)nickel (Ni(COD)₂), réalisée dans le DMF à 30-60 °C et donnant de bons rendements (54-93 %).²²² L'utilisation par Mori *et al.* de tetrakis(triphénylphosphine) Ni(PPh₃)₄ (1 équivalent), obtenu *in situ* à partir de dichlorobis(triphénylphosphine) de nickel (II) (Ni(PPh₃)₂Cl₂) et de PPh₃ a permis la réaction d'homocouplage d'halogénures d'aryle avec de bons rendements (36-80 %) (Schéma 74).²²³ Cette réaction a pu être réalisée avec une quantité catalytique de nickel (7-15 mol%) par électrochimie.²²⁴

[216] J. Lindley, T. J. Mason, J. P. Lorimer, *Ultrasonics* **1987**, *25*, 45-48.

[217] a) R. D. Rieke, L. D. Rhyne, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3445-3446; b) G. W. Ebert, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5280-5282.

[218] D. M. Roberge, W. F. Hölderich, *Appl. Catal. A: Gen.* **2000**, *194-195*, 341-357.

[219] a) T. Cohen, J. G. Tirpak, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 143-146; b) T. Cohen, I. Cristea, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3649-3651; c) S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313; d) F. Babudri, A. Cardone, G. M. Farinola, F. Naso, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14609-14616; e) G. Stavrov, M. Keller, B. Breit, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5726-5733.

[220] a) N. A. Dhas, C. P. Raj, A. Gedanken, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1446-1452; b) A. A. Ponce, K. J. Klanbunde, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *225*, 1-6.

[221] Q. Wu, L. Wang, *Synthesis* **2008**, 2007-2011.

[222] a) M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5908-5910; b) M. F. Semmelhack, P. Helquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. S. Royono, J. G. Smith, R. D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460-6471.

[223] M. Mori, Y. Hashimoto, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 631-634.

[224] a) K. W. R. de Franca, M. Navarro, É. Léonel, M. Durandetti, J.-Y. Nédélec, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1838-1842; b) F. Raynal, R. Barhdadi, J. Périchon, A. Savall, M. Troupel, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 45-49.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

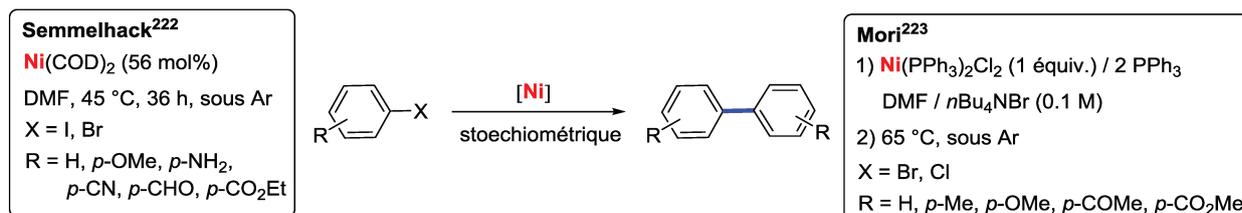


Schéma 74 : homocouplage d'halogénures d'aryle avec une quantité stœchiométrique de nickel.

Plusieurs méthodes (**A-F**)²²⁵ utilisant des quantités catalytiques de nickel ont par la suite été rapportées (Schéma 75). Les conditions réactionnelles sont en général douces (30-80 °C). Le principe de base est d'utiliser un réducteur permettant de passer d'un précurseur du nickel (II) à une espèce catalytiquement active de Ni(0), potentiellement capable d'activer un dérivé halogéné aromatique. Les méthodes **A-D** sont efficaces avec les bromures et iodures d'aryle substitués en position *mé*ta et *para*. Les réactions de couplage des bromures et iodures d'aryle substitués en position *ortho* ont été réalisées en utilisant les méthodes **B**, **C** et **D**. La méthode **E** est la plus efficace pour les chlorures d'aryle qui sont des substrats moins réactifs mais qui sont plus intéressants d'un point de vue économique. La méthode **F** ne fonctionne qu'avec les substrats plus réactifs, les iodures d'aryle. En outre, la méthode **D** est très efficace pour les réactions d'homocouplage des sulfonates d'aryle substitués.²²⁶ Dans la plupart de cas, les auteurs ont observé que la présence d'anion iodure ou bromure permettait d'accélérer la réaction.

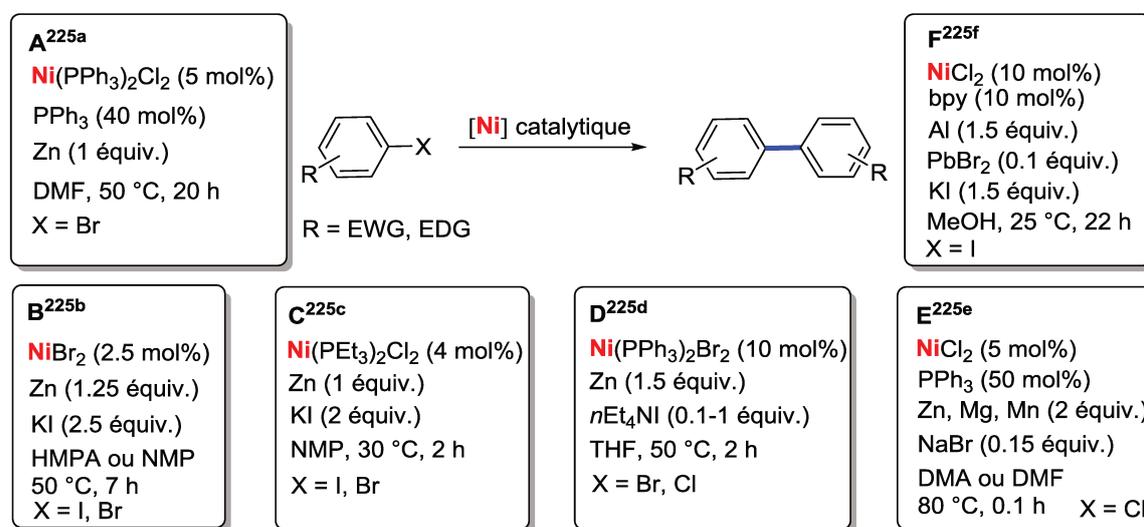


Schéma 75 : méthodes d'homocouplage catalysées au nickel.

- [225] a) M. Zemabayashi, K. Tamao, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4089-4091; b) K. Takagi, N. Hayama, S. Inokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3691-3695; c) K. Takagi, N. Hayama, K. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1887-1890; d) M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisato, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80-87; e) I. Colon, D. R. Kelsey, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2627-2637; f) H. Tanaka, S. Sumida, N. Kobayashi, N. Komatsu, S. Torii, *Inorg. Chim. Acta.* **1994**, *222*, 323-325.
- [226] V. Percec, J. Y. Bae, M. Zhao, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 176-185.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Plus récemment, le groupe de Liu a décrit une combinaison de NiCl₂ comme précurseur catalytique et de samarium (Sm) comme réducteur pour effectuer les réactions d'homocouplage d'halogénures organiques (Schéma 76).²²⁷

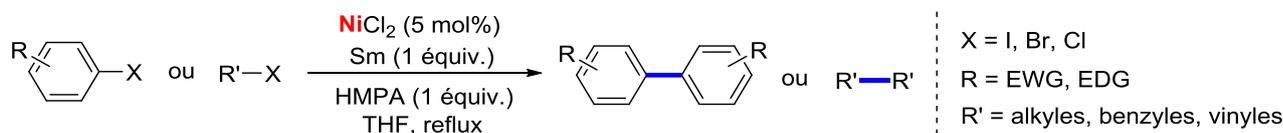


Schéma 76 : système catalytique au nickel pour la réaction d'homocouplage.

En 1975, le groupe de Norman a décrit pour la première fois l'homocouplage d'halogénures d'aryle en utilisant un catalyseur au palladium. Sous les conditions classiques de la réaction de Heck, ils ont montré que l'acétate de palladium (II) permettait la synthèse de biaryles à partir d'iodures d'aryle (Schéma 77).²²⁸



Schéma 77 : homocouplage d'iodures d'aryle catalysé au palladium.

Différentes méthodes (**A-J**) catalysées au palladium, utilisant en général des réducteurs variés tels que l'hydrazine (**A**), la diisopropyléthylamine (**C**), l'hydroquinone (**D**), le tétrakis(diméthylamino) éthylène (TDAE) (**F**), le zinc (**G** et **J**), le formiate de sodium (**H**) et l'hydrogène (H₂) (**I**), ont ensuite été décrites (Schéma 78).²²⁹ Les méthodes **A-G** permettent de réaliser la réaction d'homocouplage à partir de bromures ou iodures d'aryle, alors que les méthodes **H-J** permettent de synthétiser des biaryles symétriques à partir de chlorures d'aryle. La combinaison Pd(II)/*n*Bu₄NX (X = Br, méthode **B**, X = F, méthode **E**) en absence de réducteurs s'est révélée efficace pour ce type de réaction, mais le rôle de *n*Bu₄NX n'a pas été clarifié. Une faible charge en catalyseur au palladium est employée dans les méthodes **C** et **I**. Dans la méthode **G**, la réaction peut être réalisée à température ambiante en milieu aqueux. Sasson *et al.* ont ensuite travaillé sur la réaction d'Ullmann sous les conditions réactionnelles **G** et ont montré que l'eau n'est pas seulement un solvant, mais également un des réactifs dans cette réaction. L'eau peut réagir avec le zinc par catalyse au palladium pour générer l'oxyde de zinc

[227] Y. Liu, S. Xiao, Y. Qi, F. Du, *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 673-678.

[228] F. R. S. Clark, R. O. C. Norman, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1975**, 121-125.

[229] a) R. Nakajima, Y. Shintani, T. Hara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1767-1768; b) D. D. Hennings, T. Iwama, V. H. Rawal, *Org. Lett.* a) V. Penalva, J. Hassan, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2559-2560; c) J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13793-13804; d) F. T. Luo, A. Jeevanandam, M. K. Basu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7939-7942; e) D. D. Hennings, T. Iwama, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1205-1208; f) D. Albanese, D. Landini, M. Penso, S. Petricci, *Synlett* **1999**, 199-200; g) M. Kuroboshi, Y. Waki, H. Tanaka, *Synlett* **2002**, 637-639; h) S. Venkatraman, C.-J. Li, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1133-1135; i) S. Venkatraman, T. Huang, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 399-405; j) P. Bamfield, P. Quan, *Synthesis* **1978**, 537-538; k) S. Mukhopadhyay, S. Ratner, A. Spornat, N. Qafisheh, Y. Sasson, *Org. Proc. Res. & Dev.* **2002**, *6*, 297-300; l) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, H. Wiener, Y. Sasson, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14763-14768; m) N. Qafisheh, S. Mukhopadhyay, Y. Sasson, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1079-1083.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

(ZnO) et l'hydrogène (H₂). Ce dernier, généré *in situ*, pourrait réduire l'espèce Pd(II), qui est produit via la réaction de couplage pour régénérer le catalyseur intact Pd(0).²³⁰

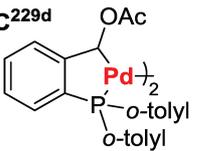
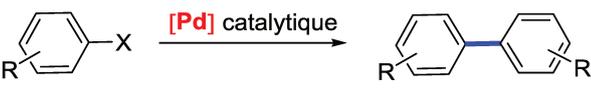
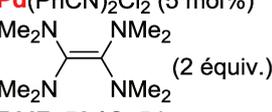
B^{229b,c} Pd(OAc)₂ (5 mol%) <i>n</i> Bu ₄ NBr (50 mol%) K ₂ CO ₃ (1 équiv.) DMF / H ₂ O, 115 °C, 8 h X = Br, I	A^{229a} PdCl₂ (2 mol%) HgCl ₂ (2 mol%) N ₂ H ₄ ·H ₂ O (50 mol%) MeOH, 65 °C, 6 h X = I	J^{229m} PdCl₂ (18 mol%) PPh ₃ (24 mol%) Zn (2.4 équiv.) PTC DMF, 70 °C, 6-12 h X = Cl	I^{229l} Pd/C (0.5 mol%) PEG-400 (7 mol%) NaOH (2.8 équiv.) H ₂ (4 atm.) H ₂ O, 110 °C, 2.5 h X = Cl
C^{229d}  (0.5 mol%) (<i>i</i> -Pr) ₂ NEt (1.2 équiv.) DMF, 110 °C, 12 h X = I	 R = EWG, EDG CTAB = bromure de cétrimonium PTC = catalyseur de transfert de phase	H^{229j,k} Pd/C (3 mol%) HCOONa NaOH _{aq.} CTAB, 95 °C, 24 h X = Br, Cl	
D^{229e} Pd(OAc)₂ (2-4 mol%) PTol ₃ (2-4 mol%) hydroquinone (50 mol%) Cs ₂ CO ₃ (1 équiv.) DMA, 25-75 °C, 3h X = Br, I	E^{229f} [Pd(π-C₃H₅)Cl]₂ (2-3 mol%) <i>n</i> Bu ₄ NF (2 équiv.) DMSO, 120 °C, 4.5 h X = Br, I	F^{229g} Pd(PhCN)₂Cl₂ (5 mol%)  (2 équiv.) DMF, 50 °C, 5 h X = Br, I	G^{229h,i} Pd/C (1-20 mol%) Zn (3 équiv.) H ₂ O / acétone (1:1) t.a., 24 h, sous air X = Br, I

Schéma 78 : méthodes d'homocouplage catalysées au palladium.

Par comparaison les réactions d'homocouplage d'halogénures d'aryle catalysées au nickel, sont moins sensibles à l'encombrement stérique que celles catalysées au palladium. Les complexes de nickel (0) par ailleurs sont plus réactifs que ceux du palladium vis-à-vis des chlorures d'aryle.

b) Réaction d'hétérocouplage

La réaction d'Ullmann est peu efficace pour la synthèse de biaryles dissymétriques à partir de deux halogénures d'aryle différents, sauf lors que l'un d'entre eux est plus réactif (réactif **A**) que l'autre (réactif **B**) (Schéma 79).^{212b,c,d} Les halogénures d'aryle réactifs de type **A** possèdent des groupes électro-négatifs comme NO₂, COOMe ou CN en position *ortho* de l'atome d'halogène. Les halogénures d'aryle de type **B** sont souvent des iodures ou des bromures d'aryle porteurs de groupes électro-donneurs. Quand deux halogénures d'aryle réactifs (ou non réactifs) sont utilisés, les biaryles (**AA**, **AB**, **BB**) sont générés en mélanges et en quantités à peu près égales, ce qui rend difficile leur séparation et limite l'intérêt de la méthode en termes d'applications.

[230] S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, Y. Sasson, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 211-214.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

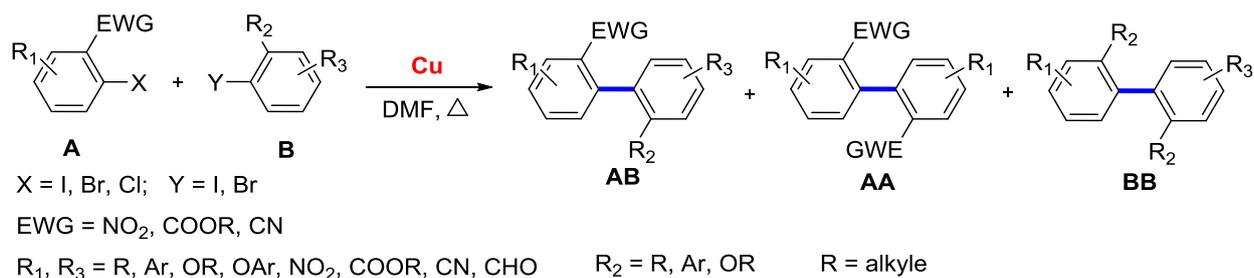


Schéma 79 : réaction d'Ullmann classique dans une réaction d'hétérocouplage.

La méthode de Ziegler implique la préparation d'un composé de cuivre (I) aryle à partir d'un bromure ou d'un iodure d'aryle suivie par une réaction de couplage croisé avec un deuxième iodure d'aryle.²³¹ Tous les deux halogénures d'aryle portent des atomes d'azote ou de soufre en position *ortho*-benzylique afin de stabiliser l'halogénure de cuivre (III) aryle transitoire, via un complexe de cuivre cyclique à 5 chaînons. Les réactifs de cuivre (I) aryle ont été préparés soit par la métallation des arènes correspondants, soit par celle des bromures ou iodures d'aryle avec *n*-BuLi (Schéma 80).

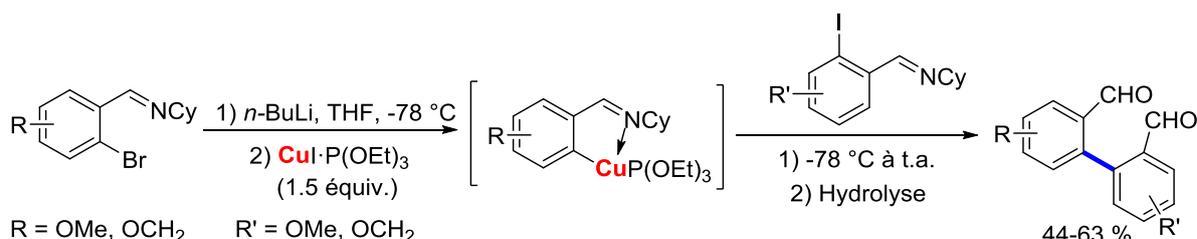


Schéma 80 : réaction de couplage croisé en utilisant des réactifs organocuvre (I) générés *in situ*.

La réaction de Nilsson, de type d'Ullmann, consiste à condenser le 1,3-dinitrobenzène et des halogénures d'aryle en présence de quantités stœchiométriques d'oxyde de cuivre (I) (Schéma 81).²³² Dans cette réaction, un cuprate est généré par la métallation de Cu₂O par le carbanion du 1,3-dinitrobenzène, formé en présence de quinoléine à reflux.

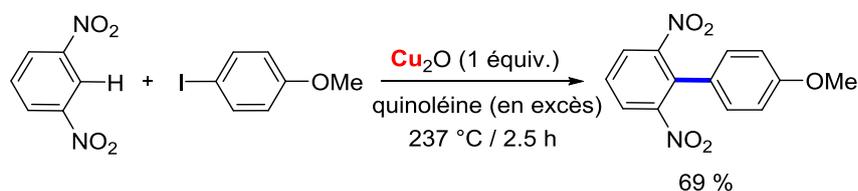


Schéma 81 : réaction de Nilsson à partir du 1,3-dinitrobenzène.

Kochi *et al.* ont rapporté la première réaction d'hétérocouplage en présence d'un complexe de nickel. L'un de leur exemple décrit la synthèse d'un biaryle dissymétrique (l'*ortho*-phénylanisole) à partir du PhBr et de quantités stœchiométriques de bromure de

[231] F. E. Ziegler, I. Chliwner, K. W. Fowler, S. J. Kanfer, S. J. Kuo, N. D. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 790-798.

[232] a) C. Björklund, M. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 675-678; b) J. Cornforth, A. F. Sierakowski, T. W. Wallace, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 2299-2315.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

bis(triéthylphosphine)-2-méthoxyphénylnickel (Schéma 82).²³³ Des produits d'homocouplage ont tout de même été obtenus.

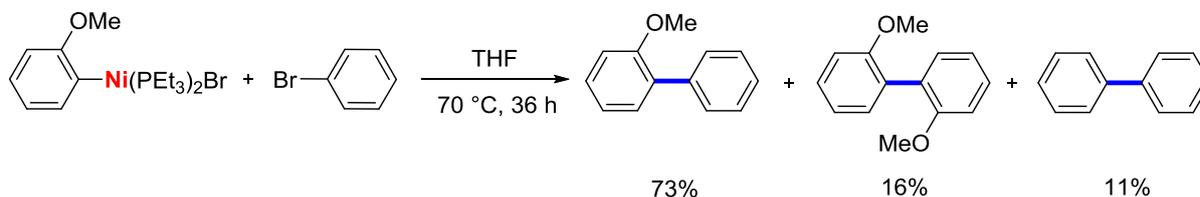


Schéma 82 : réaction d'hétérocouplage assisté par le nickel.

Le groupe de Caubère a préparé un complexe de nickel (NiCRA), stabilisé par la 2,2'-bipyridine (bpy) et l'a utilisé comme réactif en quantité stœchiométrique pour la synthèse de biaryles dissymétriques.²³⁴ Cette méthode permet de coupler des chlorures d'aryle avec des halophénols.

Le groupe de Kageyama a développé une réaction de couplage cette fois catalysée au nickel. (Schéma 83).²³⁵ La méthode permet la synthèse de biaryles dissymétriques entre des chlorobenzènes activés substitués en position *ortho* par le groupe cyano électro-attracteur (CN), et des bromobenzènes porteurs de substituants électro-donneurs (Me, OMe). La méthode, qui nécessite la présence d'une grande quantité de réducteur, est sélective.

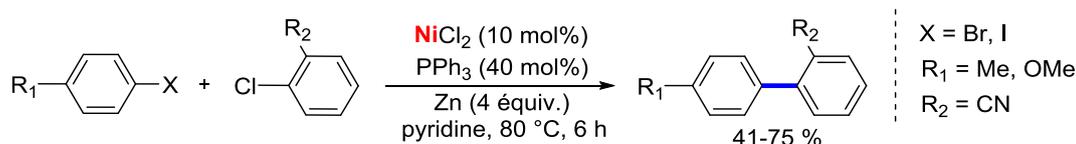


Schéma 83 : réaction d'hétérocouplage catalysée au nickel dans la pyridine.

Lemaire *et al.* ont décrit un système catalytique au palladium pour effectuer la réaction de couplage des deux halogénures d'aryle différents (Schéma 84).²³⁶ Une bonne sélectivité en produit d'hétérocouplage est obtenue entre un iodure d'aryle substitué par un groupement donneur et un bromure d'aryle appauvri en électrons. Le bromure d'aryle doit être présent en large excès (4 équiv.) pour obtenir une bonne sélectivité. Les conditions réactionnelles sont relativement drastiques et l'excès d'ArBr est délicat à éliminer en fin de réaction.

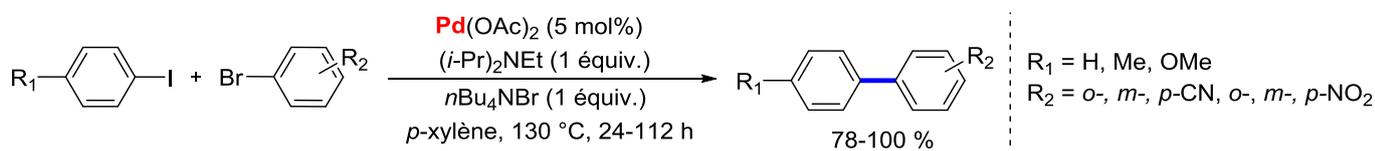


Schéma 84 : réaction d'hétérocouplage catalysée au palladium.

[233] T. T. Tsou, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *98*, 7547-7560.

[234] a) M. Lourak, R. Vanderesse, Y. Fort, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 545-546; b) M. Lourak, R. Vanderesse, Y. Fort, P. Caubère, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4844-4848.

[235] H. Kageyama, T. Miyazaki, Y. Kimura, *Synlett* **1994**, 371-372.

[236] a) J. Hassan, C. Hathroubi, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8791-8794; b) J. Hassan, C. Hathroubi, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7845-7855.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Le groupe de Shimizu a publié une méthode spécifique pour la synthèse des phénylpyridines dissymétriques à partir d'iodopyridines et de dérivés du 2-nitro-bromobenzène par catalyse au palladium, en présence d'un excès de réducteur (4 équiv. de cuivre) (Schéma 85).²³⁷

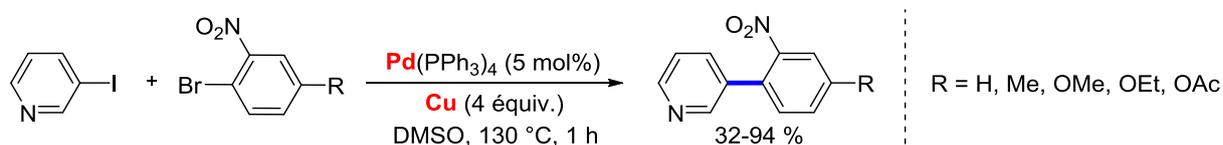


Schéma 85 : synthèse des phénylpyridines dissymétriques catalysée au palladium en présence de cuivre.

II. 2. Réaction de couplage impliquant des composés organométalliques

II.2.1 Organozinciques

La synthèse de biaryles par réaction de couplage à partir de composés organozinciques est la réaction de Negishi. La relativement basse toxicité de sels de zinc ainsi que le nombre croissant de réactifs zinciques commercialement disponibles en font une méthode intéressante. Le couplage a généralement lieu en présence d'un catalyseur au palladium.²³⁸

Les arylzinciques peuvent être préparés par métallation d'halogénures d'aryle avec des bases fortes telles que par exemple les *n*-, *s*-, *t*-BuLi ou le diisopropylamide de lithium (LDA), suivie par une transmétallation avec ZnCl₂ (ZnBr₂). Une autre voie de synthèse fait intervenir la métallation d'arènes relativement acides par les bases fortes mentionnées ci-dessus suivie par une transmétallation avec ZnCl₂. Enfin, l'insertion directe de la poudre de zinc ou par du zinc activé sur les iodures d'aryle et certains bromures d'aryle réactifs, constitue une troisième voie assez souvent décrite.

a) Réaction d'homocouplage

En 2000, le groupe de Takagi a développé une réaction d'homocouplage d'aryl- et d'alcylnylzinciques catalysée au palladium (0) ou (II) en utilisant la *N*-chlorosuccinimide (NCS)²³⁹ ou l'oxygène (Schéma 86).²⁴⁰

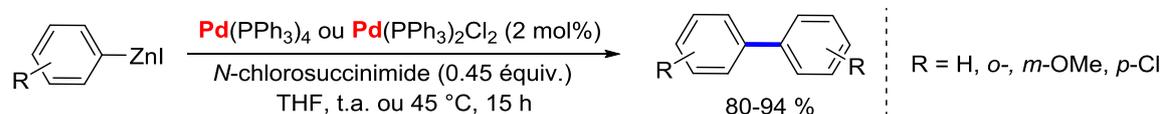


Schéma 86 : réaction d'homocouplage à partir des organozinciques.

[237] N. Shimizu, T. Kitamura, K. Watanabe, T. Yamaguchi, H. Shigyo, T. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3421-3424.

[238] a) E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764; b) D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540-1552.

[239] K. M. Hossain, T. Shibata, K. Takagi, *Synlett* **2000**, *8*, 1137-1138.

[240] K. M. Hossain, T. Kameyama, T. Shibata, K. Takagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2415-2420.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

b) Réaction d'hétérocouplage

En 2007, le groupe de Knochel a pour la première fois démontré que l'utilisation de zinc en présence de LiCl dans le THF pouvait permettre une insertion régiosélective de ce métal sur les iodures d'aryle pour générer des réactifs organozinciques.²⁴¹ Ces derniers peuvent alors effectuer une réaction de couplage par catalyse ou assistance au cuivre avec des électrophiles dont des iodures d'aryle. Récemment, Buchwald *et al.* ont décrit un système catalytique basé sur des précurseurs de palladacycle sophistiqués permettant de réaliser le couplage de Negishi.²⁴² Le champ d'application est vaste, la méthode procède sous des conditions douces, mais le coût du système est très élevé. En 2015, Giri *et al.* ont développé un protocole permettant le couplage entre les iodures d'hétéroaryles et les alkyl-, aryl- et alcynylzinciques par catalyse au cuivre.²⁴³ La méthode procède efficacement sans ligand (Schéma 87).

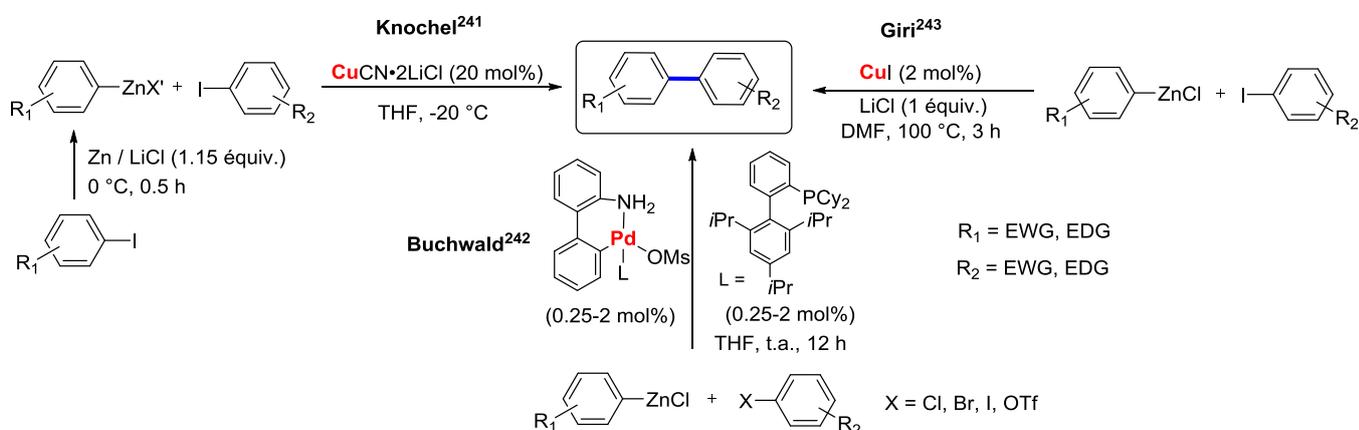
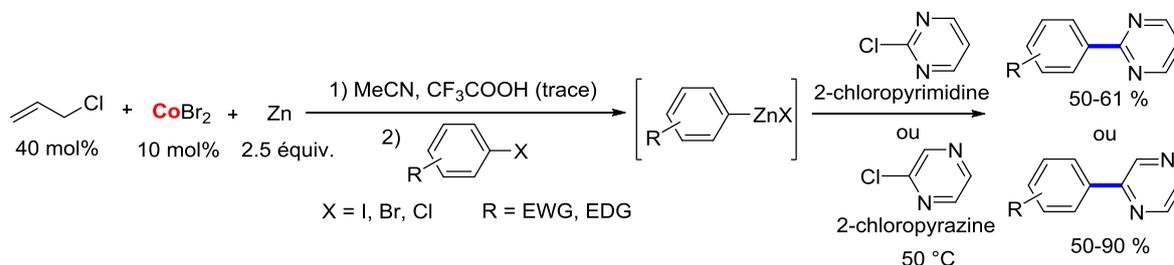


Schéma 87 : réactions d'hétérocouplage à partir des organozinciques.

L'équipe de Gosmini a décrit la réaction de couplage d'halogénures d'aryle avec des 2-chlorodiazines comme la 2-chloropyrimidine et la 2-chloropyrazine, via un intermédiaire arylzincique généré *in situ*, en utilisant un catalyseur au cobalt (Schéma 88).²⁴⁴ La présence du chlorure d'allyle dans le milieu diminue la formation de sous-produit (ArH) de réduction, mais son rôle n'est pas clair.



[241] N. Boudet, S. Sase, P. Sinha, C.-Y. Liu, A. Krasovskiy, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358-12359.

[242] Y. Yang, N. J. Oldenhuis, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 615-619.

[243] S. Thapa, A. Kafle, S. K. Gurung, A. Montoya, P. Riedel, R. Giri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8236-8240.

[244] J.-M. Bégouin, C. Gosmini, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3221-3224.

II.2.2 Organostannanes

La synthèse de biaryles réalisée à partir de composés organostannanes est connue sous le nom de réaction de Stille. Elle a d'abord été décrite en présence de catalyseurs au palladium, mais a ensuite fait appel à d'autres métaux de transition. Les organostannanes ne sont pas particulièrement sensibles à l'humidité ou à l'oxygène.²⁴⁵ Les arylstannanes peuvent être obtenus par métallation d'halogénures d'aryle ou d'arènes avec des bases fortes comme *n*-BuLi ou LDA, suivie par une réaction avec les chlorures de triméthylétain ou de tri-*n*-butylétain. Un autre voie consiste à faire réagir des iodures, bromures ou triflates d'aryle avec l'hexyméthyl-distannane (Me₆Sn₂) ou l'hexa-*n*-butyl-distannane (*n*-Bu₆Sn₂) par catalyse au palladium. La réaction, catalysée au palladium de l'hydruure de tributylétain avec les iodures d'aryle, est également décrite pour conduire aux arylstannanes. Enfin, ces derniers peuvent être obtenus par substitution nucléophile photo-stimulée d'halogénures d'aryle avec le triméthylstannate de sodium (NaSnMe₃).

a) Réaction d'homocouplage

En 1999, le groupe de Kang a décrit deux systèmes catalytiques au cuivre et au manganèse permettant de réaliser l'homocouplage des organostannanes.²⁴⁶ L'iode est utilisé comme oxydant. L'homocouplage d'organostannanes a également été rapporté par le groupe de Shirakawa, dans le cas d'une catalyse au palladium en présence d'un ligand iminophosphine, sous air (oxydant).²⁴⁷ Les biaryles symétriques sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 89).

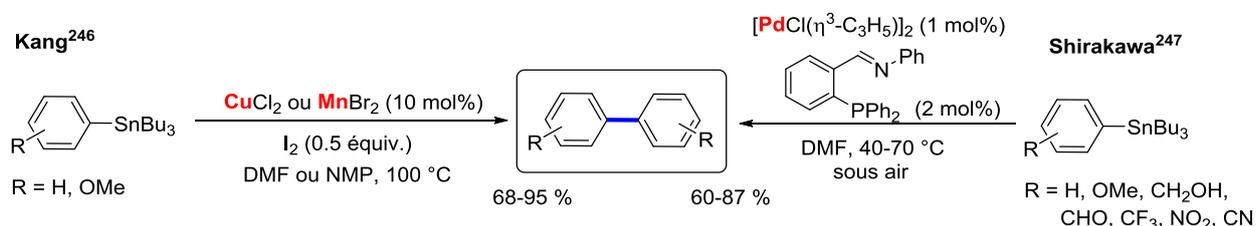


Schéma 89 : réaction d'homocouplage à partir d'organostannanes.

b) Réaction d'hétérocouplage

L'équipe de Farina a développé une réaction de Stille catalysée au palladium à partir d'arylstannanes et de triflates d'aryle à 80 °C, en présence de triphénylarsine comme un ligand.²⁴⁸ En 1997, Kang *et al.* ont réalisé le couplage de Stille à partir d'arylstannanes et d'iodures d'aryle par catalyse au cuivre ou au manganèse en présence de sel de NaCl.²⁴⁹ En 2006, Zhang et Li ont décrit un protocole efficace basé sur l'utilisation de nanoparticules de cuivre.²⁵⁰

[245] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.

[246] S.-K. Kang, T.-G. Baik, X. H. Jiao, Y.-T. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2383-2384.

[247] E. Shirakawa, Y. Nakao, Y. Murota, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *670*, 132-136.

[248] V. Farina, B. Krishnan, D. R. Marshall, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444.

[249] S.-K. Kang, J.-S. Kim, S.-C. Choi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4208-4209.

[250] J.-H. Li, B.-X. Tang, L.-M. Tao, Y.-X. Xie, Y. Liang, M.-B. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7488-7490.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Les conditions réactionnelles tolèrent des groupes fonctionnels variés sur le cycle aromatique et sont également efficaces pour les chlorures d'aryles (Schéma 90).

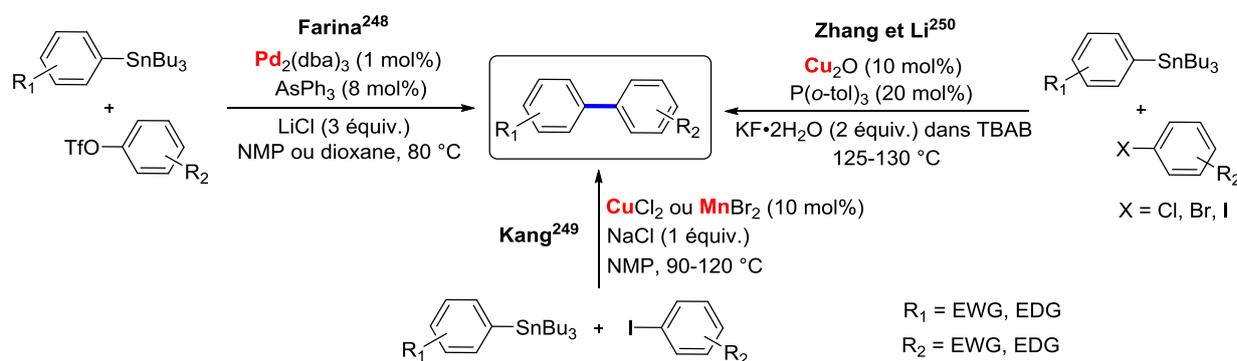


Schéma 90 : réaction d'hétérocouplage à partir d'organostannanes.

II.2.3 Organosilanes

La réaction de couplage d'Hiyama, généralement catalysée au palladium, correspond à la formation d'une liaison C-C entre les halogénures d'aryle, d'alkyle ou de vinyle et les organosilanes. L'avantage de cette transformation réside dans la facilité de synthèse et de manipulation, ainsi que dans la haute stabilité et la faible toxicité des organosilanes.²⁵¹

Les arylsilanes peuvent être obtenus soit par la réaction des aryllithiens ou des réactifs de Grignard avec Si(OR)₄, ClSi(OR)₃, ou SiCl₄ suivie par le traitement avec le méthanol ou l'éthanol, soit par la silylation catalysée au palladium d'iodures ou bromures d'aryle avec le triéthoxysilane (EtO)₃SiH. La silylation catalysée au palladium d'iodures, bromures et de certains chlorures d'aryle appauvris en électrons avec l'hexaméthylidisilane (Me₆Si₂), est également une voie possible.

a) Réaction d'homocouplage

En 1997, Mori *et al.* ont publié une réaction de dimérisation des alcényl-, phényl- et alcynylsilanes à l'aide d'une quantité stœchiométrique de cuivre dans le DMF sous air.²⁵² La même année, le groupe de Kang a décrit un système catalytique au cuivre pour synthétiser des biaryles symétriques, des diènes ou des diynes.²⁵³ En 2003 le groupe de Yoshida a procédé à une réaction d'homocouplage d'aryl- et d'alcynylsilanes catalysée par un complexe de palladium sous oxygène (Schéma 91).²⁵⁴

[251] Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4893-4901.

[252] a) K. Ikegashira, Y. Nishihara, K. Hirabayashi, A. Mori, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **1997**, 1039-1040; b) Y. Nishihara, K. Ikegashira, F. Toriyama, A. Mori, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 985-990.

[253] S.-K. Kang, T.-H. Kim, S.-J. Pyun, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 797-798.

[254] H. Yoshida, Y. Yamaryo, J. Ohshita, A. Kunai, *Chem. Commun.* **2003**, 1510-1511.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

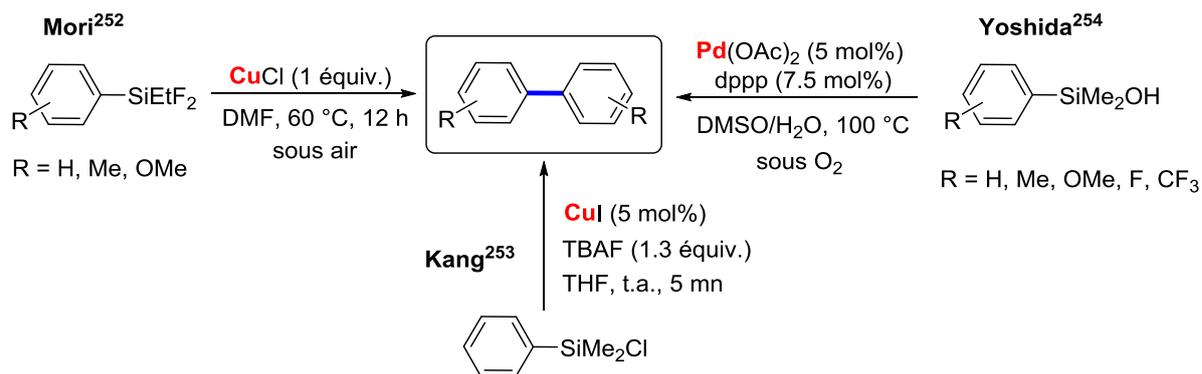


Schéma 91 : réaction d'homocouplage à partir d'organosilanes.

b) Réaction d'hétérocouplage

En 1997, Hosomi *et al.* ont trouvé que les sels de cuivre pouvaient promouvoir la réaction de couplage croisé entre les iodures d'aryle et les (hétéro)arylsilanes.²⁵⁵ En 2005, le groupe de Gros a démontré que la présence de substituants comme le chloro, le fluoro et le méthoxy sur le pyridyltriméthylsilane permettait de réaliser la réaction d'Hiyama à partir d'halogénures d'(hétéro)aryle à température ambiante.²⁵⁶ La réaction est effectuée par catalyse au palladium en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre. En 2006, le groupe de Nájera a réalisé le couplage entre les bromures ou chlorures d'aryle et les arylsiloxanes en présence de très faibles quantités d'un catalyseur de type palladacycle.²⁵⁷ Rothenberg *et al.* ont synthétisé des nanoparticules de Ni-Pd « noyau-enveloppes » et ont décrit leur réactivité catalytique pour le couplage d'Hiyama.²⁵⁸ Récemment, le premier exemple d'un couplage d'Hiyama catalysé au cuivre (I) a été décrit par le groupe de Giri.²⁵⁹ Le ligand bidentate à pince P,N est nécessaire pour obtenir de bons rendements en biaryles (Schéma 92).

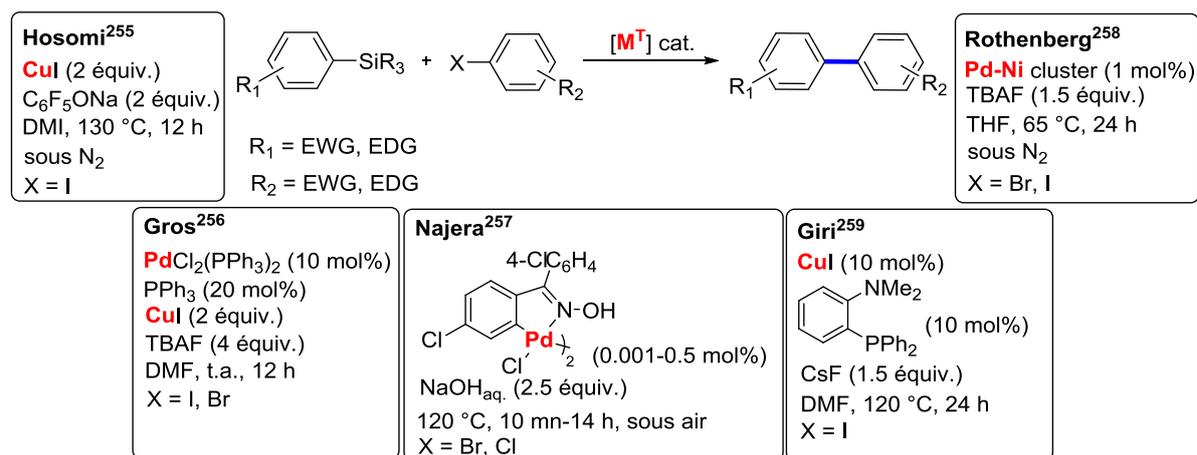


Schéma 92 : réaction d'hétérocouplage à partir d'organosilanes.

[255] H. Ito, H. Sensui, K. Arimoto, K. Miura, A. Hosomi, *Chem. Lett.* **1997**, 639-640.

[256] P. Pierrat, P. Gros, Y. Fort, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 697-700.

[257] E. Alacid, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 945-952.

[258] L. D. Pachón, M. B. Thathagar, F. Hartl, G. Rothenberg, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 151-157.

[259] S. K. Gurung, S. Thapa, A. S. Vangala, R. Giri, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5378-5381.

II.2.4 Organoboranes

La réaction de Suzuki-Miyaura correspond au couplage entre un composé organoborane et un partenaire halogéné, catalysé au palladium en présence d'une base. C'est un outil puissant et général pour la formation de liaisons C-C. Les organoboranes sont largement disponibles. Les arylboranes peuvent être synthétisés par réaction d'aryllithiens ou de réactifs de Grignard avec les esters boriques B(OR)₃, ou par réaction de couplage entre les halogénures d'aryle et les boranes ou diboranes. Ils sont relativement stables dans l'eau.²⁶⁰

La première méthode pour synthétiser les biaryles par la réaction de Suzuki a été rapportée en 1981 (Schéma 93).²⁶¹ Cet exemple a décrit le couplage sélectif entre l'acide phényl boronique et des iodures ou des bromures d'aryle variés.

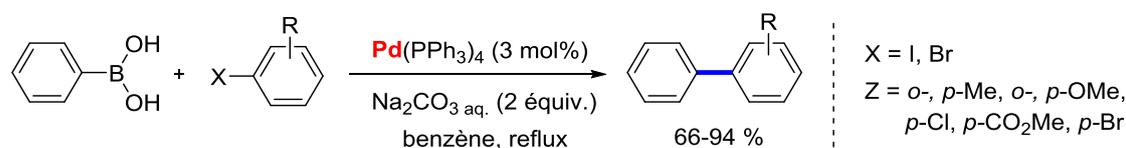


Schéma 93 : première utilisation de la réaction de Suzuki pour synthétiser les biaryles.

a) Réaction d'homocouplage

La réaction d'homocouplage des acides arylboroniques a été rapportée pour la première fois par le groupe de Moreno-Mañas en 1996, en utilisant des catalyseurs au Pd(0) ou Pd(II) associés à des phosphines monodentates (Schéma 94).^{262,263} Le mécanisme de la réaction de dimérisation des arylboroniques par la réaction de Suzuki a été étudié de manière approfondie par A. Jutand en 2006.²⁶⁴

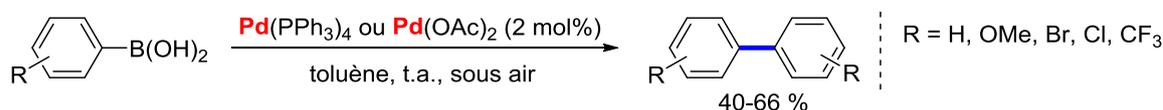


Schéma 94 : premier exemple d'homocouplage d'acides arylboroniques catalysé au Pd.

Des exemples de réactions d'homocouplage de type Suzuki catalysées par différents métaux de transition sont présentés dans le Schéma 95 (une revue de 2014 fait le point dans ce domaine).^{260b} La combinaison du Pd(OAc)₂ avec le 2-bromoacétate comme additif, a permis l'homocouplage d'acides arylboroniques en liquide ionique [bmim][PF₆].²⁶⁵ La séparation du biaryle est facile et le système catalytique peut être recyclé. En 2004, l'utilisation de nanoparticules d'or stabilisées par le poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone) (Au : PVP < 2 nm) s'est

[260] a) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723-6737; b) R. N. Dhital, H. Sakurai, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 668-684; c) I. Hussain, J. Capricho, M. A. Yawer, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3320-3349.

[261] a) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519 ; b) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437-3440.

[262] M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346-2351.

[263] M. A. Aramendía, F. Lafont, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, A. Roglans, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592-3594.

[264] C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829-6836.

[265] K. Cheng, B. Xin, Y. Zhang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *273*, 240-243.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

révélée très efficace pour l'homocouplage oxydant d'acides phénylboroniques sous conditions aérobies dans l'eau.²⁶⁶ Le premier exemple de réaction d'homocouplage d'acides arylboroniques et alcénylboroniques catalysé au rhodium a été publié par le groupe de Studer.²⁶⁷ Dans ce système, le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-*N*-oxyl radical (TEMPO) a été utilisé comme un oxydant. En 2009, le groupe de Yamamoto a présenté une combinaison de sels de cuivre comme pré-catalyseur et de 1,10-phénanthroline comme ligand pour synthétiser des biaryles symétriques à partir d'acides arylboroniques.²⁶⁸ La réaction est effectuée sous air à température ambiante sans base ni oxydant supplémentaire. Un complexe de cuivre μ -hydroxyle binucléaire est supposé être l'espèce catalytiquement active. Récemment, le groupe de Luo a publié un système voisin opérant en absence de ligand.²⁶⁹ Mao *et al.* ont été décrit une méthode sans métal de transition, assistée par une quantité stœchiométrique d'iode pour synthétiser des biaryles symétriques dans le PEG-400 sous air.²⁷⁰ Une température plus élevée que dans les systèmes précédents est appliquée.

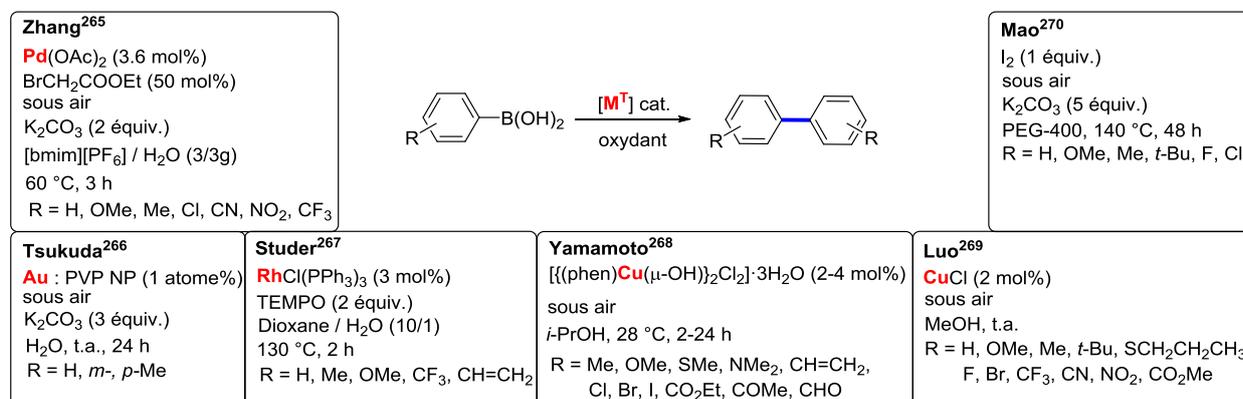


Schéma 95 : réaction d'homocouplage à partir d'acides arylboroniques.

b) Réaction d'hétérocouplage

Fu *et al.* ont décrit une réaction de couplage de Suzuki entre des halogénures d'aryle ou de vinyle variés et les acides arylboroniques, en utilisant le système catalytique Pd₂(dba)₃/P(*t*-Bu)₃. La combinaison Pd(OAc)₂/PCy₃ permet elle de coupler les acides arylboroniques avec les triflates d'aryle.²⁷¹ Le groupe de Buchwald a développé différents systèmes au palladium associés avec des monophosphines²⁷² et des oxydes de phosphine,²⁷³ pour réaliser la réaction de couplage de Suzuki à partir des acides arylboroniques et d'halogénures d'hétérocycles azotés.

[266] H. Tsunoyama, H. Sakurai, N. Ichikuni, Y. Negishi, T. Tsukuda, *Langmuir*, **2004**, *20*, 11293-11296.

[267] T. Vogler, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1963-1967.

[268] N. Kirai, Y. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1864-1867.

[269] G. Cheng, M. Luo, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519-2523.

[270] J. Mao, Q. Hua, G. Xie, Z. Yao, D. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2262-2266.

[271] a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387-3388; b) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028; c) N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1282-1284.

[272] a) K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358-3366; b) M. A. Düfert, K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12877-12885.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

En 2011, le groupe de Chatani a décrit une réaction de couplage de Suzuki catalysée au nickel à partir de fluorures d'aryle.²⁷⁴ La présence de ZrF₄ comme co-catalyseur permet d'accélérer la réaction et d'en étendre son champ d'application. Hartwig *et al.* ont synthétisé un complexe de nickel pouvant catalyser le couplage entre les acides boroniques d'hétéroaryles à cinq chaînons et les halogénures d'hétéroaryles.²⁷⁵ En 2002, le groupe de Rothenberg a montré que des solutions nanocolloïdales à base de cuivre étaient capable de catalyser la réaction de Suzuki.²⁷⁶ En 2006, Li *et al.* ont publié un système catalytique de cuivre permettant d'effectuer la réaction de Suzuki à partir d'iodures ou de bromures d'aryle (Schéma 96).²⁷⁷ D'autres exemples de réactions de Suzuki catalysées au cuivre ont également été rapportés.²⁷⁸

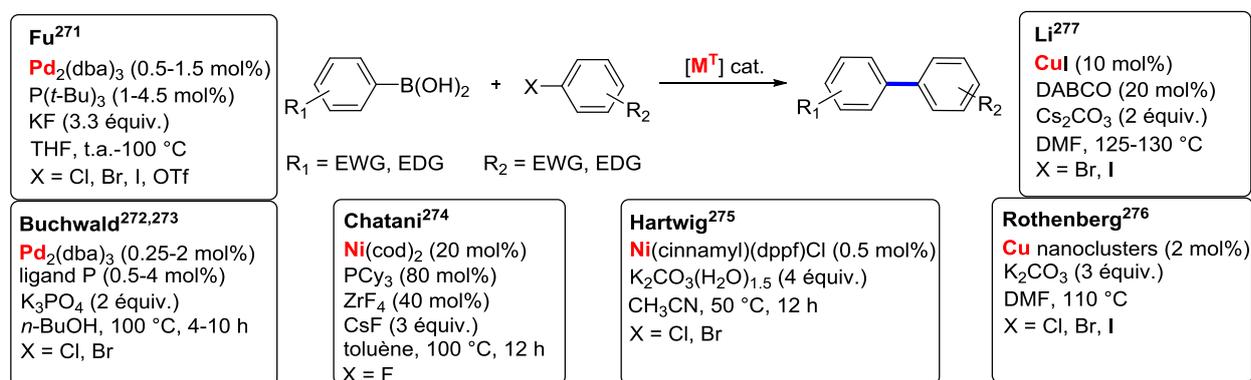


Schéma 96 : réaction d'hétérocouplage à partir d'acides arylboroniques.

II.2.5 Organomagnésiens

Les composés organomagnésiens ou réactifs de Grignard sont préparés à partir des halogénures organiques et de magnésium. Ces composés sont plus réactifs que les composés organométalliques mentionnés ci-dessus mais leur utilisation est parfois limitée lors de la présence de groupements fonctionnels hautement électrophiles.²⁷⁹

Depuis les premières études sur les réactifs de Grignard réalisées par le groupe de Kharasch²⁸⁰, de nombreuses méthodes de couplage croisé impliquant des complexes de métaux de transition variés comme catalyseurs ont été décrites. Dans ce domaine, une étape clé a été

[273] K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4695-4698.

[274] M. Tobisu, T. Xu, T. Shimasaki, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19505-19511.

[275] S. Ge, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12837-12841.

[276] M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11858-11859.

[277] J.-H. Li, D.-P. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2063-2066.

[278] a) J. Mao, J. Guo, F. Fang, S.-J. Ji, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3905-3911; b) S. K. Gurung, S. Thapa, A. Kafle, D. A. Dickie, R. Giri, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1264-1267.

[279] a) J. Cossy (Ed.) in *Grignard Reagents and Transition Metal Catalysts, Formation of C-C Bonds by Cross-Coupling*; Walter de Gruyter GmbH, Berlin, **2016**; b) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320; c) C. E. I. Knap pke, A. Jacobi, V. Wangelin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4948-4962.

[280] a) M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316-2320; b) M. S. Kharasch, W. Nudenberg, S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 495-498; c) M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reagents of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Inc, New York, **1954**.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

franchie en 1972 par Kumada²⁸¹ et par Corriu,²⁸² qui ont décrit de façon indépendante une réaction de couplage croisé catalysée au nickel entre des halogénures d'aryle ou de vinyle et les aryl- ou alkylmagnésiens. En 1975, le même type de réaction catalysée au palladium a été rapportée par Murahashi *et al.*²⁸³

De manière générale, la réaction de Kumada-Corriu correspond au couplage catalysé au nickel ou au palladium entre les halogénures d'aryle ou de vinyle et les réactifs de Grignard. Cette réaction est largement utilisée pour la formation de liaisons C-C ainsi que pour la synthèse de biaryles.²⁷⁹

a) Réaction d'homocouplage

En général, les réactions d'homocouplage des réactifs de Grignard sont réalisées en présence d'un oxydant et de catalyseurs à base de métaux de transition variés (Schéma 97).

En 2005, Hayashi *et al.* ont décrit un système catalytique au fer (FeCl_3), utilisant une quantité stœchiométrique de 1,2-dichloroéthane comme oxydant pour la synthèse de biaryles symétriques.²⁸⁴

La même année, le groupe de Cahiez a publié un système similaire différant du précédent par la nature du solvant (remplaçant de l'éther diéthylique par le THF).²⁸⁵ Plus tard, le même groupe a développé deux procédures efficaces catalysées au fer et au manganèse pour l'homocouplage de réactif de Grignard en utilisant l'oxygène atmosphérique comme oxydant.²⁸⁶ En 2008, Lei *et al.* ont montré que la combinaison FeCl_3 /bipyridine (1/2) était également un système performant pour ce type de réaction.²⁸⁷ En 2011, le groupe de Deng a synthétisé un complexe de cobalt(I)-NHC qui s'est montré efficace pour catalyser l'homocouplage de réactifs de Grignard.²⁸⁸ Plus tard, un complexe de ruthénium a été préparé et utilisé par le groupe de Bhat pour effectuer la même réaction avec l'oxygène comme oxydant.²⁸⁹ Récemment, le groupe de Severin a découvert que l'oxyde nitreux (N_2O) pouvait être utilisé comme oxydant pour effectuer la synthèse de biaryles symétriques en présence de catalyseurs au fer ou au cobalt.²⁹⁰

En 2016, Li *et al.* ont décrit cinq processus efficaces pour l'homocouplage d'organomagnésiens (aryl-, hétéroaryl- et alkylmagnésiens) en présence d'iode, de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, de CuI et de nanoparticules de fer Fe_3O_4 .²⁹¹

[281] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

[282] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a-144a.

[283] M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, c39-c42.

[284] T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491-493.

[285] G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943-1946.

[286] G. Cahiez, A. Moyeux, J. Buendia, C. Duplais, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788-13789.

[287] W. Liu, A. Lei, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 610-613.

[288] Z. Mo, Y. Li, H. K. Lee, L. Deng, *Organometallics*, **2011**, *30*, 4687-4694.

[289] P. I. Aparna, B. R. Bhat, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *358*, 73-78.

[290] G. Kiefer, L. Jeanbourquin, K. Severin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6302-6305.

[291] X. Li, D. Li, Y. Li, H. Chang, W. Gao, W. Wei, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 86998-87002.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

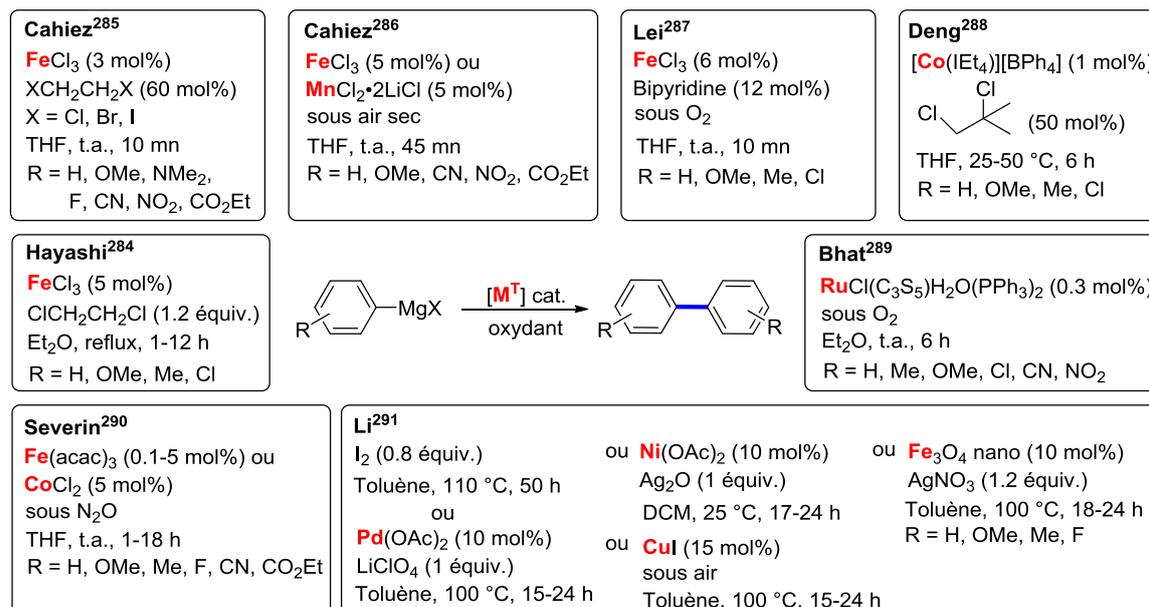


Schéma 97 : réaction d'homocouplage à partir d'organomagnésiens.

b) Réaction d'hétérocouplage

La réaction d'hétérocouplage entre un halogénure d'aryle et un organomagnésien catalysée par les métaux de transition a fait l'objet de nombreux travaux. Dans cette partie, nous ne décrivons pas les systèmes, extrêmement nombreux, basés sur une catalyse au nickel ou au palladium,^{279a,292} mais nous nous concentrerons sur ceux faisant appel à des catalyseurs au fer ou au cobalt (Schéma 98).

En 2002, Fürstner *et al.* ont découvert que les sels de fer pouvaient être utilisés comme pré-catalyseurs pour la réaction de couplage croisé à partir de chlorures d'aryle et d'arylmagnésiens.²⁹³ Ce système peu coûteux et peu toxique, est compatible avec des groupements fonctionnels de nature variée. Avec les bromures ou iodures d'aryle, le produit de réduction est principalement observé.

Plus tard, le groupe de Knochel a développé une réaction de couplage entre un arylmagnésien et un chlorure d'hétéroaryle catalysée au cobalt.²⁹⁴ Récemment, ce groupe a démontré que l'addition d'isoquinoline comme ligand (10 mol%) permettaient d'améliorer les performances du système.²⁹⁵ En 2007, un système catalytique au fer associé à un ligand de type NHC, décrit par le groupe de Nakamura, a permis le couplage entre un arylmagnésien et un chlorure d'aryle.²⁹⁶ L'addition de ligand NHC et d'un contre-anion de fluorure (F⁻) est cruciale pour obtenir un bon rendement et une bonne sélectivité. Basé sur ce travail, les auteurs ont également développé les combinaisons de NiF₂/NHC et CoF₂·4H₂O/NHC pour le même type de

[292] C. E. I. Knappke, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4948-4962.

[293] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856-13863.

[294] T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2003**, 1892-1894.

[295] O. M. Kuzmina, A. K. Steib, J. T. Markiewicz, D. Flubacher, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4945-4949.

[296] T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9844-9845.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

couplages croisés.²⁹⁷ Récemment, Duan *et al.* ont rapporté un système catalytique de $\text{CoCl}_2/\text{PBU}_3$ associé à une quantité sous-stœchiométrique de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ pour le couplage entre un arylmagnésien et un bromure ou un iodure d'aryle.²⁹⁸ Cette catalyse coopérative Co/Ti semble jouer un rôle important pour éviter la réaction d'homocouplage du magnésien. En 2013, Jacobi von Wangelin *et al.* ont réussi à coupler un chlorure d'aryle désactivé avec un réactif de Grignard aromatique, par catalyse au cobalt.²⁹⁹ Les chlorostyrènes ont été arylés sans formation de polymère détectable.

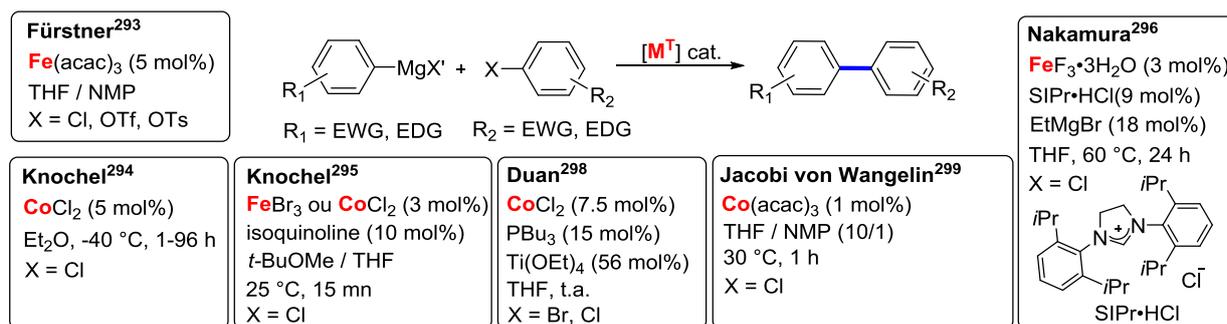


Schéma 98 : réaction d'hétérocouplage à partir d'arylmagnésiens catalysée par systèmes à base de fer ou de cobalt.

II.2.6. Organolithiens

Les réactions de couplage impliquant des composés organolithiens sont très peu décrites par rapport à celles impliquant les organomagnésiens. Le risque avec ces réactifs réside dans le fait qu'ils peuvent donner lieu à des réactions secondaires telles que l'échange halogène-lithium, la déprotonation des halogénures organiques et la substitution nucléophile sur des groupements fonctionnels électrophiles.³⁰⁰

Par contre, l'utilisation des organolithiens pour ces réactions de couplage pourrait présenter certains avantages. Ces réactifs sont en effet soit commercialement disponibles, soit facilement préparables selon des méthodes bien établies. D'une autre part les organolithiens, très réactifs, étant souvent utilisés pour préparer d'autres composés organométalliques, il pourrait être intéressant de shunter cette dernière étape et d'exploiter directement le potentiel nucléophile, par exemple dans des réactions de couplage catalysées par les métaux de transition. Cela constituerait un gain en termes de réduction de déchets et d'économie d'atome.

[297] T. Hatakeyama, S. Hashimoto, K. Ishizuka, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11949-11963.

[298] J. Zeng, K. M. Liu, X. F. Duan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5342-5345.

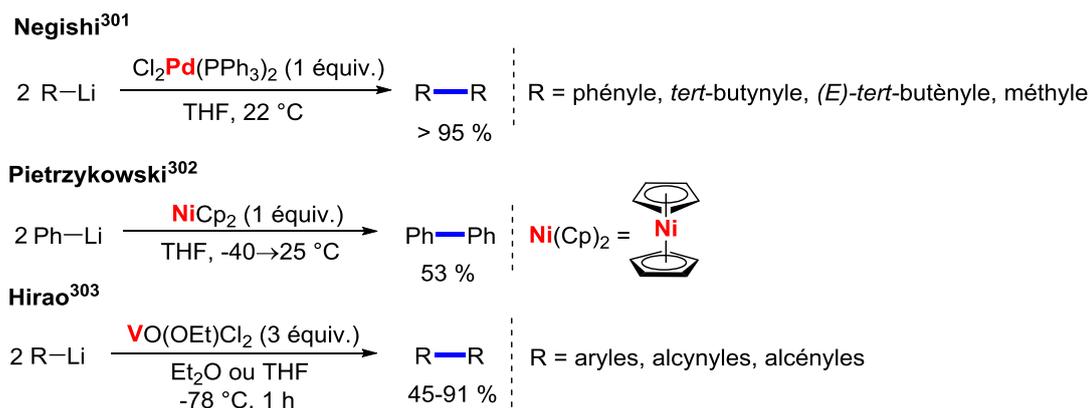
[299] S. Güllak, O. Stepanek, J. Malberg, B. R. Rad, M. Kotora, R. Wolf, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 776-784.

[300] a) *The chemistry of Organolithium Compounds* (Eds. : Z. Rappoport, I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**;
 b) *Lithium Compounds in Organic Synthesis* (Eds.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**; c) V. Pace, R. Luisi, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1516-1519.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

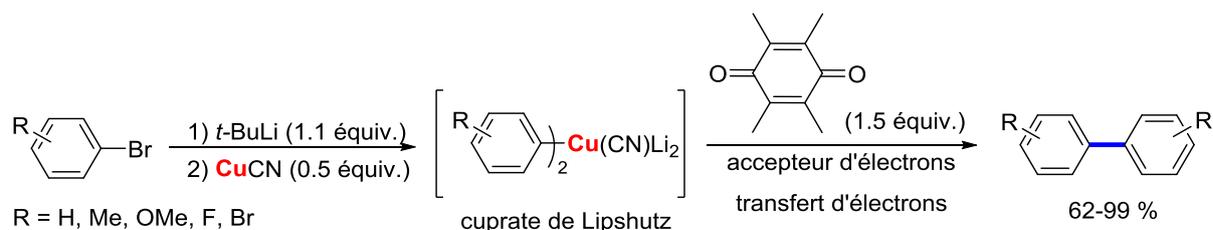
a) Réaction d'homocouplage

En 1987, le groupe de Negishi a décrit l'homocouplage d'aryllithiens en présence de quantités stœchiométriques d'un complexe du palladium (Schéma 99).³⁰¹ En 1992, Pietrzykowski *et al.* ont montré que l'utilisation de quantités stœchiométriques de nickelocène permettait l'homocouplage du phényllithium, à basse température, pour donner le biphenyle.³⁰² En 1998, le groupe d'Hirao a décrit une réaction d'homocouplage d'organolithiens variés induite, par un complexe d'oxovanadium (V) (VO(OR)Cl₂).³⁰³



Sch\u00e9ma 99 : homocouplage d'organolithiens induit par les complexes de m\u00e9taux.

En 2005, le groupe d'Iyoda a d\u00e9crit une r\u00e9action d'homocouplage de bromures d'aryle via la formation des cuprates de Lipshutz³⁰⁴ et leur \u00e9volution en pr\u00e9sence d'un accepteur d'\u00e9lectrons.³⁰⁵ La m\u00e9thode a permis la construction de syst\u00e8mes macrocycliques tels que des cyclophanes \u00e0 10 cha\u00e4ns (Sch\u00e9ma 100).



Sch\u00e9ma 100 : homocouplage de bromures d'aryle via les cuprates de Lipshutz.

La m\u00eame ann\u00e9e, l'\u00e9quipe de Spring a pr\u00e9sent\u00e9 une synth\u00e8se de biaryles symm\u00e9triques *ortho*-substitu\u00e9s \u00e0 partir des aryllithiens correspondants. Ces derniers, par transm\u00e9tallation avec un sel

[301] E. Negishi, T. Takahashi, K. Akiyoshi, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 181-194.

[302] A. Pietrzykowski, S. Pasynkiewicz, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 440, 401-409.

[303] T. Ishikawa, A. Ogawa, T. Hirao, *Organometallics* **1998**, 17, 5713-5716.

[304] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672-7674.

[305] Y. Miyake, M. Wu, M. J. Rahman, M. Iyoda, *Chem. Commun.* **2005**, 411-413.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

de cuivre (I), forment des organocuprates qui en présence d'un oxydant conduisent aux biaryles correspondants (Schéma 101).³⁰⁶

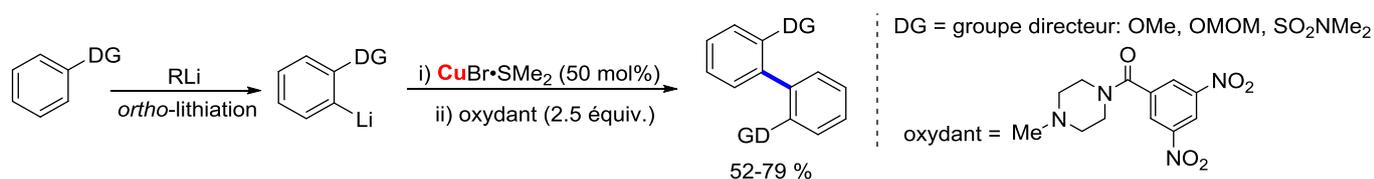


Schéma 101 : homocouplage d'organolithiens avec un substituant *ortho*-directeur via une oxydation des organocuprates.

Les réactions d'homocouplages via les organolithiens mentionnées ci-dessus ont toutes été effectuées en présence d'une quantité stœchiométrique de métal de transition. En 2000, notre équipe a découvert le premier exemple d'utilisation d'une quantité catalytique de métal (le nickel), pour effectuer la réaction d'homocouplage du phényllithium.³⁰⁷ Le rendement obtenu est de 65% (Schéma 102).

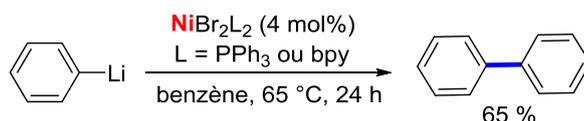


Schéma 102 : homocouplage du phényllithien catalysé au Ni.

En 2008, Carter *et al.* ont publié la réaction d'homocouplage catalysée au nickel de bromures d'aryle en présence d'un allyllithien.³⁰⁸ Le système est très similaire au précédent et les auteurs ont proposé un cycle mécanistique (Schéma 103). Dans un premier temps, l'intermédiaire aryllithien formé *in situ* réagit par transmétallation avec un nickel (II) (NiX₂L₂) pour générer le complexe Ar-Ni^{II}-X (**1**). Une seconde transmétallation aurait lieu sur ce dernier pour former une espèce Ar-Ni^{II}-Ar (**2**), qui libérerait ensuite le produit d'homocouplage par élimination réductrice ainsi qu'une espèce catalytiquement active de nickel (0) (**3**). L'espèce **3** pourrait enfin capter une autre molécule d'ArBr par addition oxydante avec régénération de l'intermédiaire **1**.

[306] D. S. Surry, D. J. Fox, S. J. F. Macdonald, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2005**, 2589-2590.

[307] a) M. Taillefer, C. Bouchitté, H. J. Cristau, T. Schlama, J. F. Spindler (Rhodia Chimie) Fr patent **2000** 01787 (WO 2001/58834) ; b) C. Bouchitté, H. J. Cristau, J. F. Spindler, M. Taillefer, Thesis, *Nickel catalyzed biaryl synthesis from aryl halides and aryllithium derivatives*.

[308] S. B. Jhaveri, K. R. Carter, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6845-6848.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

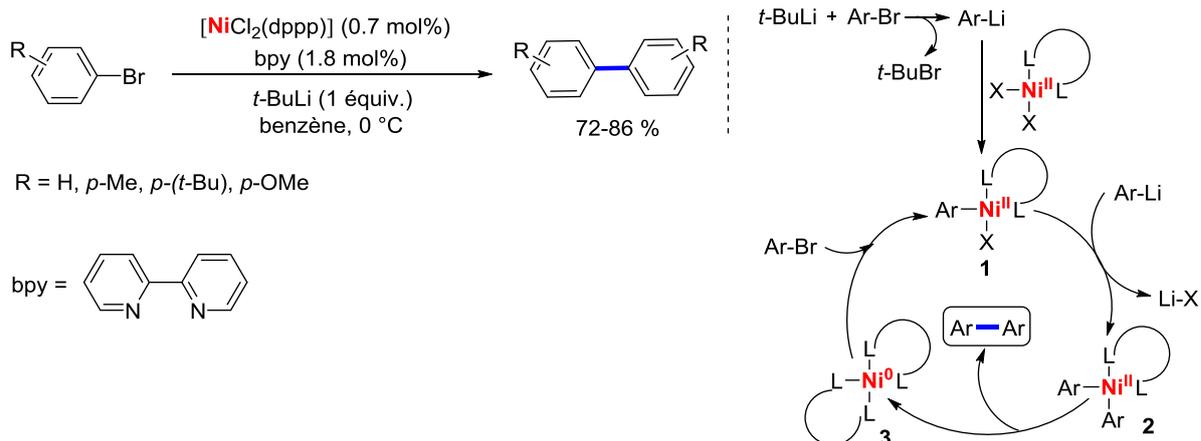


Schéma 103 : homocouplage de bromures d'aryle via leur lithiation *in situ* et catalyse au nickel.

En 2011, le groupe d'Yoshida a réalisé l'homocouplage d'aryllithiens catalysé par FeCl_3 sous conditions de chimie en flux.³⁰⁹ Ce système tolère des substituants électrophiles (CN et NO_2) sur le noyau aromatique.

En 2012, Lu a développé une méthode pour préparer les biaryles symétriques via la réaction d'homocouplage d'aryllithiens générés *in situ* à partir d'aromatiques pouvant être chlorés, par catalyse au vanadium (VCl_4).³¹⁰ Un mécanisme a été proposé (Schéma 104). Le pré-catalyseur pourrait d'abord former en présence de *n*-BuLi l'intermédiaire actif V(III), qui conduirait ensuite à une addition oxydante avec le bromure d'aryle pour générer le complexe $\text{Ar-V}^{\text{V}}\text{-Br}$. Ce dernier réagirait avec l'aryllithien (ArLi) par une étape de transmétallation pour donner le sel LiBr et l'espèce $\text{Ar-V}^{\text{V}}\text{-Ar}$. L'élimination réductrice à partir de cette dernière conduirait à la formation de biaryles avec régénération de l'espèce catalytiquement active V(III).

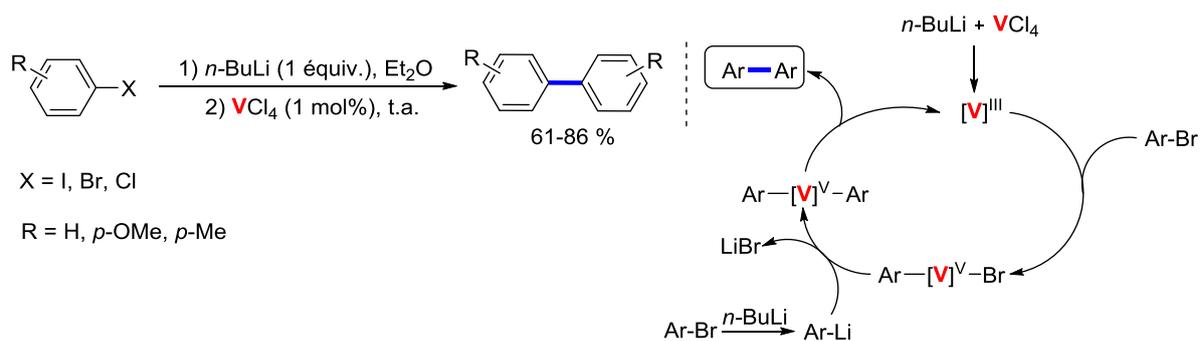


Schéma 104 : homocouplage d'halogénures d'aryle via lithiation *in situ* catalysé au vanadium.

En 2013, notre équipe a décrit une réaction d'homocouplage à partir d'halogénures d'aryle ou d'arènes catalysée au fer en présence d'alkyllithiens (Schéma 105).³¹¹ Le système catalytique tolère différents groupes fonctionnels sur le cycle aromatique et aucun ligand n'est nécessaire pour effectuer cette réaction.

[309] A. Nagaki, Y. Uesugi, Y. Tomida, J. Yoshida, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1064-1069.

[310] F. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2444-2446.

[311] D. Toummi, F. Ouazzani, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4690-4693.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

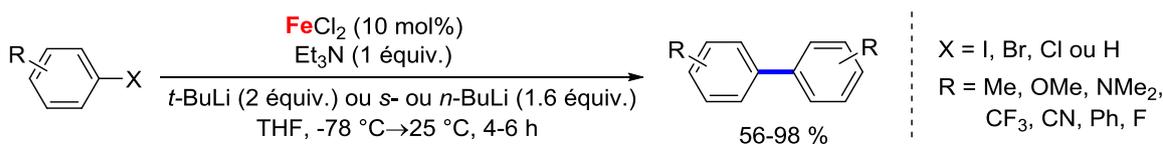


Schéma 105 : homocouplage d'halogénures d'aryle via lithiation *in situ* catalysé au fer.

En 2016, Feringa *et al.* ont utilisé un complexe de Pd afin d'effectuer la dimérisation des halogénures d'aryle.³¹² Ils ont réalisé la synthèse atroposélective du Mastigophorène A avec leur système catalytique (Schéma 106).

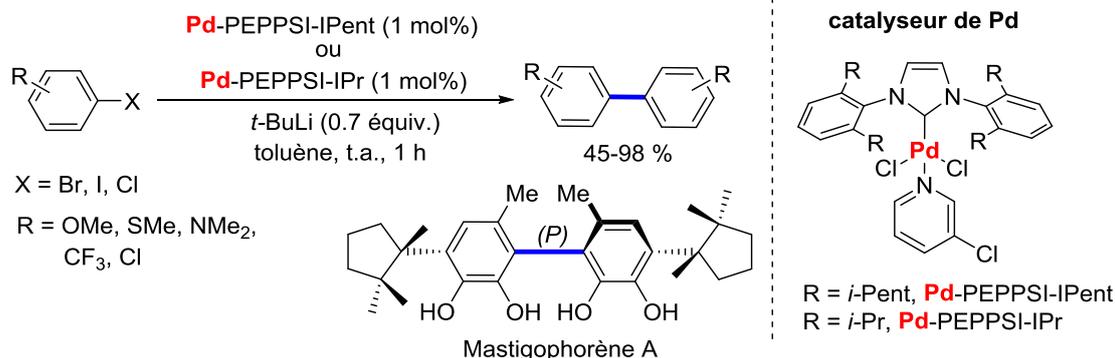


Schéma 106 : homocouplage d'halogénures d'aryle via lithiation *in situ* catalysé au palladium.

b) Réaction d'hétérocouplage

Le système catalytique du nickel qui a été découvert au laboratoire a également permis la réaction d'hétérocouplage entre des bromures et chlorures d'aryle et le phényllithium (Schéma 107).³⁰⁷

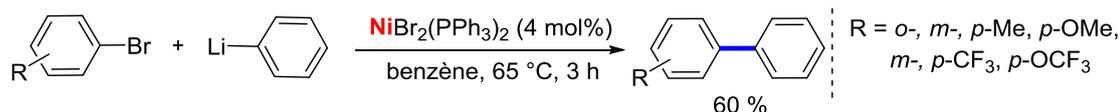


Schéma 107 : hétérocouplage entre les halogénures d'aryle et le phényllithium catalysé au nickel.

En 2006, le groupe de Tamao a décrit le couplage croisé catalysé au palladium entre les iodures d'aryle et les aryllithiens via la formation intermédiaire d'un éther de silyle cyclique à 5 chaînons (Schéma 108).³¹³ Le système tolère des groupes fonctionnels variés et les conditions réactionnelles sont relativement douces, mais une quantité stœchiométrique de cuivre est nécessaire pour maintenir l'efficacité de la réaction.

[312] J. Buter, D. Heijnen, C. Vila, V. Hornillos, E. Otten, M. Giannerini, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3620-3624.

[313] E.-C. Son, H. Tsuji, T. Saeki, K. Tamao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 492-494.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

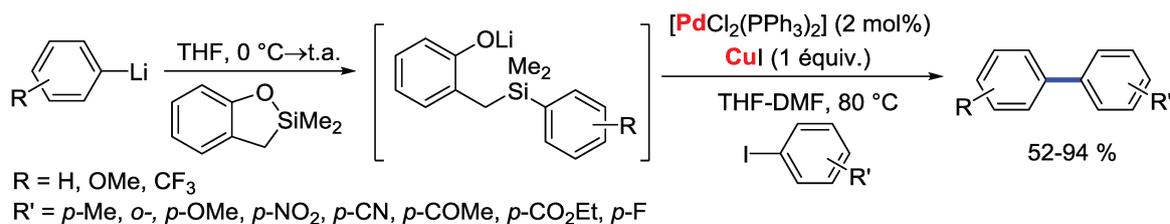


Schéma 108 : hétérocouplage entre les iodures d'aryle et les aryllithiens catalysé au Pd en présence d'un éther de silyle et de CuI.

Smith *et al.* ont aussi utilisé des agents de transfert de type 1-oxa-2-silacyclopentène (siloxanes) pour le couplage croisé entre les halogénures d'aryle et les organolithiens aryles et vinyliques (Schéma 109).³¹⁴ La réaction est effectuée par la catalyse au palladium et au cuivre.

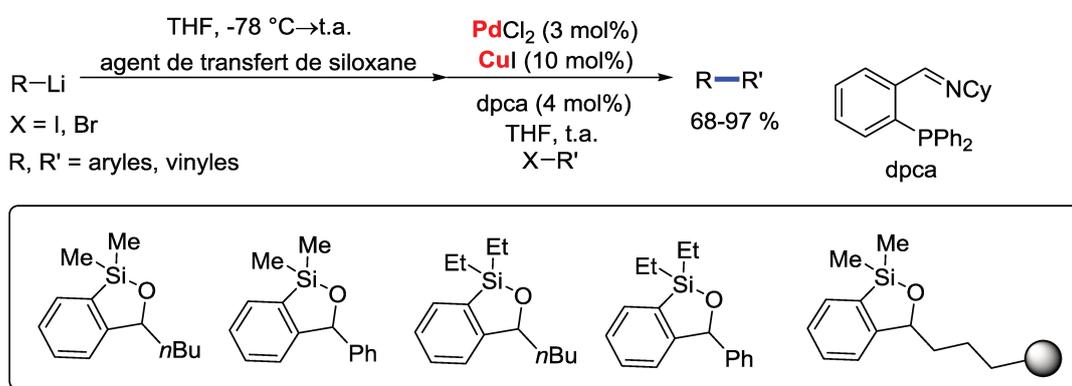


Schéma 109 : agents de transfert de siloxane développés par Smith III pour la réaction du couplage croisé catalysée au Pd et au Cu.

Le groupe d'Yoshida a appliqué la chimie en flux continu pour effectuer les couplages croisés entre deux bromures d'aryle différents via la formation *in situ* d'un organolithien, en présence d'un catalyseur au palladium sophistiqué (Schéma 110).³¹⁵ Les auteurs ont ensuite étendu leur méthode au couplage entre un bromure d'aryle et un bromure de vinyle.³¹⁶

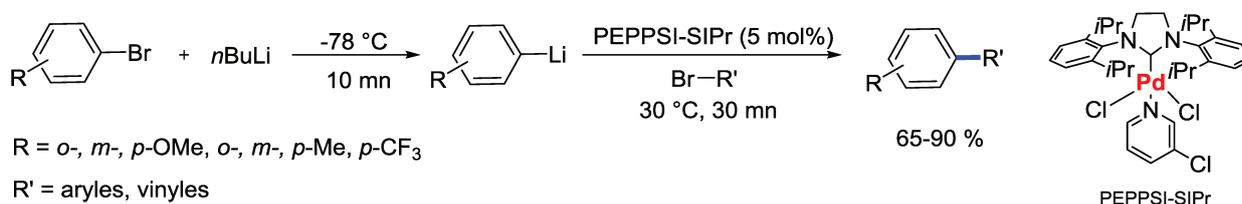


Schéma 110 : application de la chimie en flux continu en synthèse de biaryles dissymétriques.

[314] a) A. B. Smith, III, A. T. Hoye, D. Martinez-Solorio, W.-S. Kim, R. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4533-4536; b) D. Martinez-Solorio, A. T. Hoye, M. H. Nguyen, A. B. Smith, III, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2454-2457; c) M. H. Nguyen, A. B. Smith, III, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2070-2073.

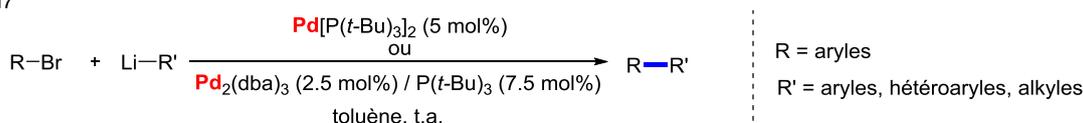
[315] A. Nagaki, A. Kenmoku, Y. Moriwaki, A. Hayashi, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7543-7547.

[316] A. Nagaki, Y. Moriwaki, S. Haraki, A. Kenmoku, N. Takabayashi, A. Hayashi, J. Yoshida, *Chem. Asian. J.* **2012**, *7*, 1061-1068.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

En 2013, Feringa a décrit une réaction de couplage croisé sélective catalysée au Pd entre des alkyl- et (hétéro)aryllithiens et des bromures d'aryle (Schéma 111, Eq. 1).³¹⁷ Le même groupe a ensuite étendu la méthode aux chlorures d'aryle³¹⁸ et aux triflates d'aryle³¹⁹ via une sophistication de leur système catalytique au palladium. Moyennant un réglage au niveau du ligand du palladium, le système a été étendu aux aromatique encombrés³²⁰ et à la synthèse des 3,3'-diaryl binols (Schéma 111, Eq. 2).³²¹ Les études ont révélé qu'en présence d'oxygène, la formation de nanoparticules de palladium au moment de l'addition des réactifs organolithiens semblait faciliter la réaction.³²²

Eq. 1³¹⁷



Eq. 2^{320,321}

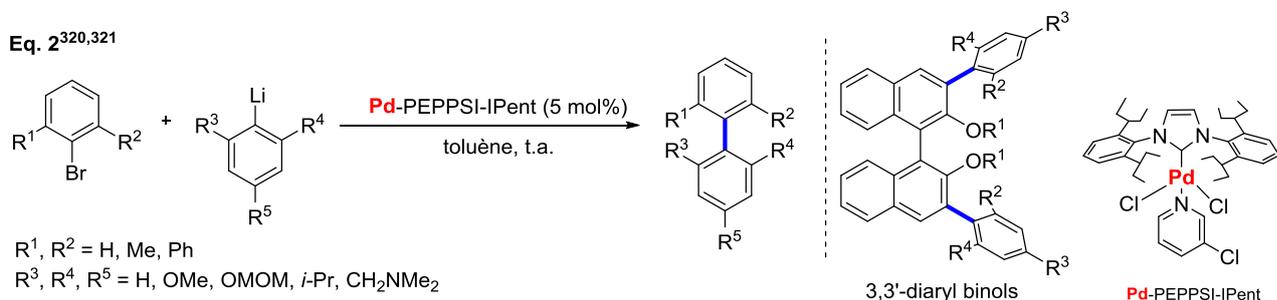


Schéma 111 : systèmes du couplage croisé d'organolithiens catalysés au Pd développés par Feringa.³¹⁷⁻³²²

En 2016, le groupe de Wang a décrit une réaction de couplage croisé entre les chlorures d'(hétéro)aryle et les aryllithiens, par catalyse à partir de complexes du nickel de type « pincer », sous des conditions douces (Schéma 112).³²³ Le système permet la synthèse de biaryles dissymétriques à partir de composés aromatiques chlorés activés ou désactivés avec de bons rendements.

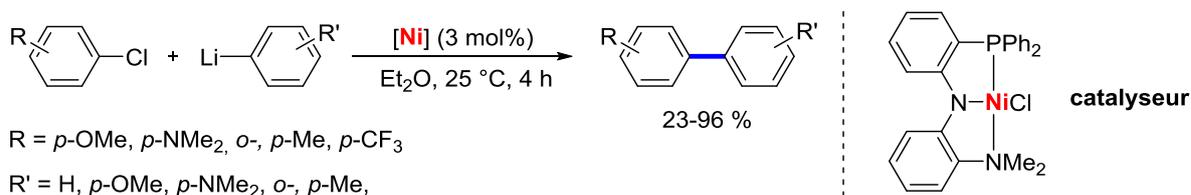


Schéma 112 : couplage croisé à partir de chlorures d'aryle et d'aryllithiens par catalyse au nickel.

[317] M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 667-672.

[318] V. Hornillos, M. Giannerini, C. Vila, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5114-5117.

[319] C. Vila, V. Hornillos, M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*; 13078-13083.

[320] M. Giannerini, V. Hornillos, C. Vila, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13329-13333.

[321] L. M. Castelló, V. Hornillos, C. Vila, M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 62-65.

[322] D. Heijnen, F. Tosi, C. Vila, M. C. A. Stuart, P. H. Elsinga, W. Szymanski, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3354-3359.

[323] J.-L. Tao, Z.-X. Wang, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 521-527.

III. Nouveaux systèmes catalytiques pour la synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques, via les aryllithiens

L'un des sujets principaux au laboratoire concerne la formation de liaisons $C_{Ar}-N$, $C_{Ar}-O$, $C_{Ar}-P$ et $C_{Ar}-C$ à partir de dérivés halogénés aromatiques, par catalyse au cuivre, au fer ou réalisée en absence de métal de transition. Dans ce cadre général, nous nous sommes également intéressés à la formation de liaisons $C_{Ar}-C_{Ar}$ à partir d'aryllithiens, réaction pouvant mener à la synthèse de biaryles symétriques ou dissymétriques.

Par rapport aux arylmagnésiens, les aryllithiens possèdent un avantage potentiel intéressant en termes d'applications industrielles. En effet, même si les arylmagnésiens sont en théorie facilement préparables par chauffage d'halogénures d'aryle avec du magnésium, cette étape peut parfois s'avérer difficile à mettre en œuvre du fait d'un retard du processus d'initiation. Cela peut être du par exemple, à la présence de traces d'eau ou de solvants organiques en solution qui peuvent réagir en partie avec le magnésium.

Dans le cadre d'une production industrielle, cela peut être délicat, car un retard du processus d'initiation peut s'accompagner d'un démarrage tardif mais brutal de la formation du magnésien. Sur des volumes conséquents à l'échelle industrielle, cela peut s'avérer problématique, notamment lorsque cette synthèse de magnésien intervient dans un procédé multiétapes (avec des traces de solvants ou d'oxygène résiduelles présentes dans le réacteur). L'utilisation des lithiens permet d'éviter ce problème. La synthèse de ces derniers *in situ* dans un réacteur par addition de *n*-BuLi sur l'halogénure d'aryle se fera de manière beaucoup plus douce, puisque les impuretés potentielles seront immédiatement neutralisées sans que cela ne gêne la génération de l'aryllithien.

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, quelques méthodes conduisant aux biaryles symétriques et dissymétriques existent dans ce domaine, le système le plus récent ayant été décrit par Feringa avec des réactions d'homocouplage³¹² ou d'hétérocouplage³¹⁷⁻³²² impliquant des aryllithiens et catalysées au palladium. Même si ces méthodes constituent un accès efficace aux composés biaryliques, le palladium demeure un métal de transition cher et toxique. Très récemment le manganèse, un métal de transition peu coûteux, peu toxique et assez abondant, a attiré beaucoup d'attention.

Le manganèse est le 12^e élément le plus abondant dans l'écorce terrestre ainsi que le 4^e métal le plus utilisé dans le monde après le fer, l'aluminium et le cuivre. D'après la base de données de l'United States Geological Survey (USGS), les réserves mondiales étaient estimées en 2016 à 690 millions de tonnes (en manganèse métal, toutes teneurs confondues), la production des mines de manganèse approchant les 16 millions de tonnes.

En outre, l'utilisation des sels de manganèse ne semble pas justifier de précautions particulières. Ce métal est donc un candidat parfait pour remplacer les métaux précieux ou toxiques qui sont largement employés en synthèse organique. La catalyse au manganèse est cependant demeurée relativement longtemps inexploitée dans ce domaine en comparaison par

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

exemple avec le fer.³²⁴ Les recherches autour de ce métal se sont cependant accélérées au cours des cinq dernières années.³²⁵

Nous avons alors pensé réaliser la synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens par catalyse au manganèse, un métal peu coûteux et peu toxique par rapport au palladium. Les complexes du manganèse ont été utilisés comme catalyseurs pour la formation de liaisons C-H, C-N, C-O, C-X et C-C.³²⁵ Dans ce dernier cas, des réactions de couplage à partir d'organostannanes^{246,249} et de réactifs de Grignard^{286,326} permettant d'accéder à des dérivés stilbènes, à des styrènes, à des arylacétylènes et surtout à des biaryles, ont été rapportées, par catalyse au manganèse. A notre connaissance, la synthèse de biaryles à partir d'organolithiens catalysée par ce métal n'a jamais été décrite dans la littérature.

III. 1. Synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse via les aryllithiens

III. 1. 1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles

Nous avons initialement sélectionné un sel de manganèse simple et facile à manipuler, le chlorure de manganèse (II) (MnCl₂) comme pré-catalyseur potentiel. Pour les essais préliminaires, l'iodobenzène est choisi comme le substrat modèle et le *tert*-butyllithium (*t*-BuLi) est utilisé afin de générer *in situ* le phényllithium correspondant. La température, d'abord maintenue à -78 °C pendant 20 minutes, est ensuite portée à 25 °C. Le milieu réactionnel est alors agité sous argon pendant une heure à cette température (schéma du Tableau 10).

Dans le THF, le toluène ou l'éther diéthylique (Et₂O), le biphenyle attendu (**III.1**) a été obtenu mais avec un rendement faible (Tableau 10, entrées 1-3). Ensuite, nous avons testé des ligands potentiels du manganèse (1,10-phénanthroline et L-proline) mais des rendements décevants en produit souhaité ont été constatés (Tableau 10, entrées 4-5). L'inefficacité du système a également été observée en présence de bases de Lewis neutres telles que le 1,4-diasabicyclo-[2.2.2]octane (DABCO), la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) ou la triméthylamine (NEt₃). La base était supposée diminuer, en solvants donneurs, le degré

[324] Revues concernées la catalyse au fer en synthèse organique. a) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500-1511; b) A. Correa, O. Garcia Mancheno, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108-1117; c) A. A. O. Sarhan, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730-2744; d) W. M. Czaplik, M. Mayer, J. Cvengroš, A. J. von Wangelin, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396-417; e) B. A. F. Le Bailly, S. P. Thomas, *RSC Adv.* **2011**, *1*, 1435-1445.

[325] Revues concernées la catalyse au manganèse en synthèse organique. a) J. R. Carney, B. R. Dillon, S. P. Thomas, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3912-3929; b) W. Liu, J. T. Groves, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1727-1735.

[326] a) G. Cahiez, C. Duplais, J. Buendia, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1434-1476; b) G. Cahiez, D. Luart, F. Lecomte, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4395-4398; c) M. Rueping, W. Leawsuwan, *Synlett* **2007**, 247-250; d) G. Cahiez, O. Gager, F. Lecomte, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5255-5256; e) H. Kakiya, R. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2131-2137; f) Z. Zhou, W. Xue, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 599-603; g) G. Cahiez, C. Duplais, J. Buendia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6731-6734.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

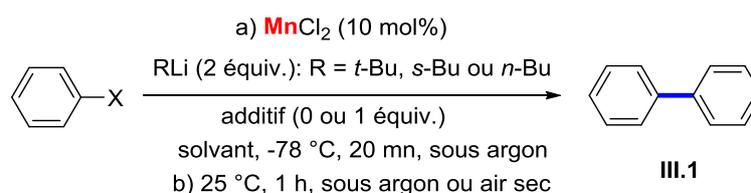
d'agrégation des dérivés organolithiens et donc augmenter leur solubilité et leur réactivité (Tableau 10, entrées 6-8). Ce paramètre ne s'est cependant pas révélé être déterminant.³²⁷

Par contre, une amélioration très nette du rendement (85 %) a été obtenue quand le mélange réactionnel, une fois la température de 25 °C établie (étape b), est placé sous atmosphère de dioxygène (Tableau 10, entrée 9). Enfin, quand l'étape b est effectuée sous atmosphère d'air sec (piège à gel de silice déshydratant), nous avons observé une formation sélective et quantitative de biphenyle **III.1** (Tableau 10, entrée 10). Il convient de noter qu'une absence totale de réactivité a été constaté lorsque les expériences ont été effectuées à blanc, en absence de manganèse (Tableau 10, entrée 11).

Après avoir résolu le problème du rendement, nous avons testé d'autres sources d'organolithiens ainsi que d'autres halogénures d'aryle. Sous nos meilleures conditions, de bons rendements en biphenyle **III.1** ont également été obtenus via l'utilisation de solutions commerciales de *sec*-butyllithium (*s*-BuLi, 2-Li-butane) ou de *n*-butyllithium (*n*-BuLi) (Tableau 10, entrée 12 et 13). A partir du bromobenzène (Tableau 10, entrées 14-16) et du chlorobenzène (Tableau 10, entrée 19) qui sont généralement moins réactifs, le système catalytique a également très bien fonctionné. Nous avons alors réétudié l'effet de solvants sous des conditions aérobies. Dans le toluène, un rendement faible a de nouveau été obtenu, alors que dans Et₂O, 85 % de produit souhaité ont cette fois été observés (Tableau 10, entrées 17 et 18).

Après ces résultats, nous avons décidé de continuer l'étude avec le bromobenzène comme le substrat, le *t*-BuLi comme la source de lithium et le THF comme le solvant.

Tableau 10 : synthèse du biphenyle **III.1** à partir du chloro-, bromo-, ou iodobenzène catalysée par le MnCl₂, en présence de *t*-, *n*- ou *s*-BuLi.^a



Entrée	Solvant	X	Additif	Atm.	RLi	Rdt (%) ^b
1	THF	I	-	Ar	<i>t</i> -BuLi	20
2	toluène	I	-	Ar	<i>t</i> -BuLi	18
3	Et ₂ O	I	-	Ar	<i>t</i> -BuLi	19
4	THF	I	1,10-phen	Ar	<i>t</i> -BuLi	30
5	THF	I	L-proline	Ar	<i>t</i> -BuLi	5

[327] a) *Lithium Compounds in Organic Synthesis From Fundamentals to Applications* (Eds.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, pp.8; b) V. H. Gessner, C. Däschlein, C. Strohmam, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3320-3334.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

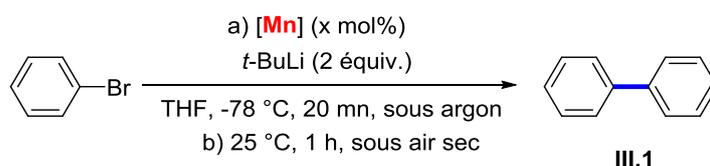
6	THF	I	DABCO	Ar	<i>t</i> -BuLi	0
7	THF	I	TMEDA	Ar	<i>t</i> -BuLi	20
8	THF	I	Et ₃ N	Ar	<i>t</i> -BuLi	22
9	THF	I	-	O ₂	<i>t</i> -BuLi	85
10	THF	I	-	air	<i>t</i> -BuLi	99
11	THF	I	-	air	<i>t</i> -BuLi	0 ^c
12	THF	I	-	air	<i>s</i> -BuLi	91
13	THF	I	-	air	<i>n</i> -BuLi	81
14	THF	Br	-	air	<i>t</i> -BuLi	99
15	THF	Br	-	air	<i>s</i> -BuLi	91
16	THF	Br	-	air	<i>n</i> -BuLi	75
17	toluène	Br	-	air	<i>t</i> -BuLi	15
18	Et ₂ O	Br	-	air	<i>t</i> -BuLi	85
19	THF	Cl	-	air	<i>t</i> -BuLi	75

^a Réaction réalisée a) en présence de 0,5 mmol d'halogénure d'aryle, 0,05 mmol de chlorure de manganèse (MnCl₂) et de 1,0 mmol de RLi, dans 2 mL de solvant à -78 °C pendant 20 mn, sous atmosphère d'argon ; b) à 25 °C, 1 h, sous atmosphère d'argon ou d'air sec. ^b Rendements déterminés par GC-MS en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^c Réaction réalisée sans MnCl₂.

Des sources variées de manganèse à divers degrés d'oxydation telles que l'acétylacétonate de manganèse (III) (Mn(acac)₃), le dioxyde de manganèse (IV) (MnO₂) ou le permanganate de potassium (KMnO₄) (Tableau 11, entrées 1-3) ont ensuite été testées, mais des rendements faibles ou moyens ont été observés. Le chlorure de manganèse (II) (MnCl₂) demeure le catalyseur le plus efficace (Tableau 11, entrée 4). Il convient de noter que l'utilisation du MnCl₂ ultra pur (99,998%, fournisseur Sigma Aldrich) a conduit au même excellent résultat.

Par la suite, nous avons étudié l'influence de la quantité de MnCl₂ sur les performances de la réaction. Nous avons commencé par une diminution de la charge initiale en catalyseur de moitié (5 mol%), qui s'est traduite par une légère baisse du rendement (83 %) en biphenyle **III.1** (Tableau 11, entrée 5). En présence de 2,5 mol% et de 1 mol% de chlorure de manganèse, une réduction progressive de rendement a été observée (Tableau 11, entrées 6 et 7).

Tableau 11 : synthèse du biphenyle **III.1** à partir du bromobenzène, catalysée par le manganèse en présence du *t*-BuLi.^a



Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Entrée	[Mn]	x (mol%)	Rdt (%) ^b
1	Mn(acac) ₃	10	55
2	MnO ₂	10	5
3	KMnO ₄	10	13
4	MnCl ₂	10	99, 99 ^c
5	MnCl ₂	5	83
6	MnCl ₂	2,5	66
7	MnCl ₂	1	50

^a Réaction réalisée a) en présence de 0,5 mmol du bromobenzène, x mol% de manganèse, 1,0 mmol de *t*-BuLi (1,7 M dans le pentane), dans 2 mL de THF à -78 °C pendant 20 mn, sous atmosphère d'argon ; b) à 25 °C, 1 h, sous atmosphère d'air sec. ^b Rendements déterminés par GC-MS en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^c Réaction réalisée avec le MnCl₂ ultra pur (99,998 %, Sigma Aldrich).

III. 1. 2. Portée du champ d'application

Nous avons étudié le champ d'application de la méthode en utilisant les conditions réactionnelles optimisées (Tableau 11, entrée 4) avec 10 mol% de MnCl₂ et 2 équivalents en *t*-BuLi dans le THF. La solution commerciale *t*-BuLi a été ajoutée sous atmosphère d'argon à -78 °C au milieu contenant le dérivé halogéné aromatique, et le mélange a été laissé sous agitation pendant 20 minutes pour générer *in situ* l'aryllithien correspondant. Une fois le bain froid retiré et la température du milieu fixée à 25 °C, l'air sec a été introduit dans le montage. Cette opération procède par simple échange d'atmosphère (argon/air), sans bullage d'air au sein de la solution. La réaction est ensuite laissée sous agitation pendant une heure à 25 °C. Ce système catalytique a été appliqué à des substrats variés possédant des groupes électrodonneurs (EDG) et électroattracteurs (EWG) sur le cycle aromatique (Tableau 12).

Avec les *o*-, *m*-, *p*-bromotoluènes et les *o*-, *m*-, *p*-bromoanisoles, les produits de dimérisation correspondants (**III.2-III.7**) ont été obtenus avec des rendements allant de bons à excellents. Un bon rendement (78 %) a également été obtenu avec le groupe *tert*-butyle en position *para* pour générer le 4,4'-di-*tert*-butyl-1,1'-biphényle (**III.8**) et nous avons d'ailleurs obtenu des performances similaires à l'échelle de 10 mmol. Le biaryle **III.8** est utilisé pour préparer le réactif de Freeman (le 4,4'-di-*tert*-butylbiphénylure de lithium = LiDBB),³²⁸ qui est souvent employé comme réactif de lithiation en synthèse organique.³²⁹ La *N*4,*N*4,*N*4',*N*4'-tétraméthyl-[1,1'-biphényl]-4,4'-diamine (**III.9**) a également été synthétisée avec un très bon rendement.

[328] a) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1849-1852; b) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930.

[329] a) T. Cohen, M. Bhupathy, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152-161; b) F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2620-2633; c) R. R. Hill, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10707-10714.

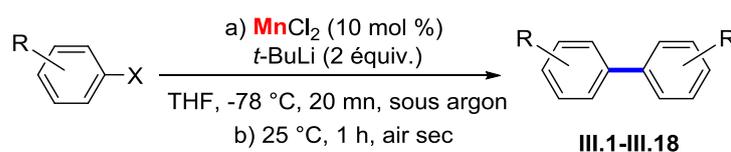
Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Nous sommes ensuite passé à des dérivés aromatiques portant des groupements électro-attracteurs tels que le trifluorométhyle (-CF₃) et le chlore. Les rendements sont relativement bons en produits d'homocouplage (**III.10** et **III.11**) à partir du 1-trifluorométhyl-4-bromobenzène et du 1-trifluorométhyl-3-bromobenzène. Par ailleurs, un faible rendement a été observé avec le 1-trifluorométhyl-2-bromobenzène probablement à cause de son encombrement stérique (**III.12**). Dans ce cas, le produit de réduction (le trifluorométhylbenzène) et le phénol correspondant ont été obtenus comme produits secondaires. Nous avons réussi à augmenter les rendements de 20 % pour les produits **III.10** et **III.12** ainsi que celui de 10 % pour le produit **III.11** en travaillant à partir des dérivés aromatiques iodés correspondants. Cela n'est pas surprenant car la vitesse d'échange d'iode-lithium est supérieure à celle entre le brome et le lithium.³³⁰ La réaction a été également lancée avec le substrat 4-chloro-1-iodobenzène et 63 % de rendement en biaryle correspondant ont été obtenus. Le complément est produit de réduction (le chlorobenzène).

Nous avons ensuite effectué les réactions d'homocouplage avec des substrats polyaromatiques comme le 2-bromo-1,1'-biphényle, le 1-bromonaphtylène et le 2-bromonaphtylène et là encore de très bons rendements ont été obtenus (produits **III.14-III.16**). Ces composés polyaromatiques sont des précurseurs de matériaux et sont couramment utilisés pour synthétiser des molécules polycycliques aromatiques de taille plus grande.³³¹

Deux halogénures d'hétéroaryles ont été transformés en 2,2'-bipyridine (**III.17**) et 1,1'-biisoquinoline (**III.18**) respectivement avec de bons rendements sous les conditions standards. Ces ligands classiques, complexés avec différents métaux de transition, sont souvent utilisés en synthèse organique et catalyse homogène.³³²

Tableau 12 : synthèse de biaryles **III.1-III.18** à partir des halogénures d'aryles catalysée au manganèse, en présence du *t*-BuLi (rendements isolés).^a

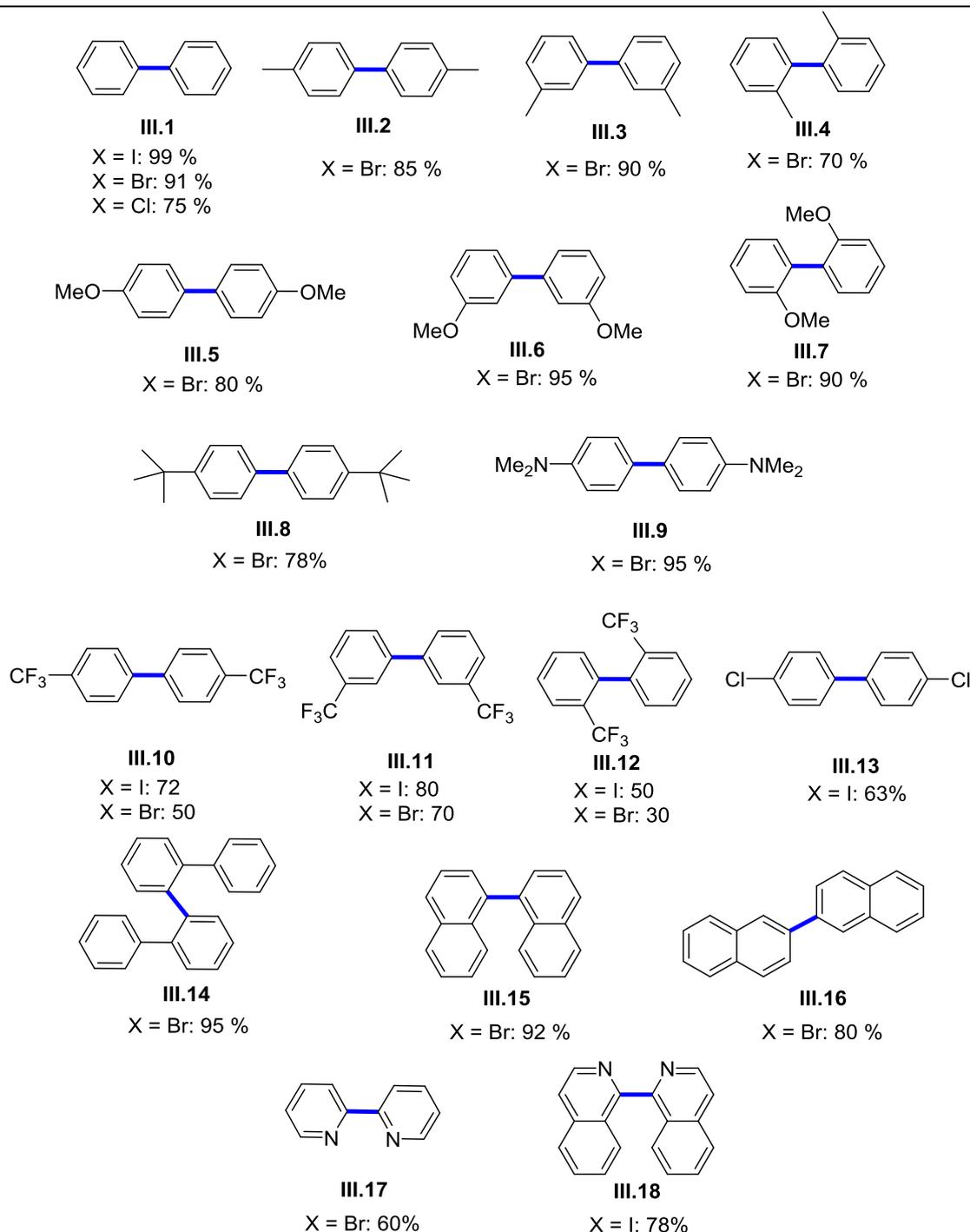


[330] H. Gilman, R. G. Jones, *Org. React.* **1951**, 6, 339-356.

[331] Exemples sélectionnés d'applications des composés **III.14-III.16** pour la synthèse de composés polycycliques aromatiques : a) F. B. Mallory, C. W. Mallory, *Org. React.* **1984**, 30, pp. 74-76; b) J. A. Snyder, A. E. Bragg, *J. Phys. Chem. A.* **2015**, 119, 3972-3985; c) K. Uchida, S. Ito, M. Nakano, M. Abe, T. Kubo, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2399-2410; d) S. L. Skraba-Joiner, E. C. Mclaughlin, A. Ajaz, R. Thamatam, R. P. Johnson, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 9578-9583.

[332] Exemples sélectionnés d'applications de la 2,2'-bipyridine **III.17** et la 1,1'-biisoquinoline **III.18** comme ligands dans la synthèse organique : a) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 497-526; b) M. A. Iron, A. Sundermann, J. M. L. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11430-11441; c) M. T. Ashby, G. N. Govindan, A. K. Grafton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4801-4809; d) P. Frediani, C. Giannelli, A. Salvini, S. Ianelli, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 667, 197-208.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse



^a Réaction réalisée a) en présence de 1,0 mmol d'halogénure d'aryle, 0,1 mmol de MnCl_2 (99,998%, fournisseur Sigma Aldrich), 2,0 mmol de *t*-BuLi (1,7 M dans le pentane), dans 4 mL de THF à -78°C pendant 20 mn, sous atmosphère d'argon ; b) à 25°C , 1 h, sous atmosphère d'air sec.

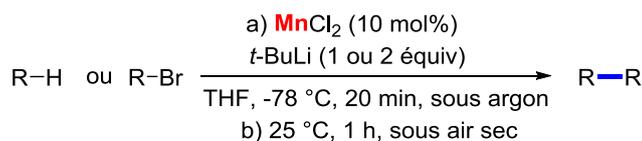
Nous avons étendu le champ d'application de cette méthode aux halogénures de benzyles ainsi qu'aux arènes (Tableau 13). A partir du bromure de benzyle, le 1,2-diphényléthane **III.19**, produit de dimérisation correspondant, a été obtenu avec un bon rendement (Tableau 13, entrée 1). Fait intéressant, à partir du 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène, le 9,10-dihydrophénanthrène **III.20** résultant d'un double couplage aryle-aryle ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$) et alkyle-alkyle ($\text{C}_{\text{sp}^3}-\text{C}_{\text{sp}^3}$) a été

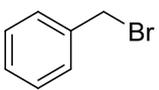
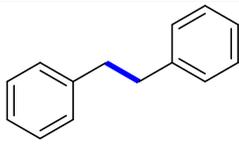
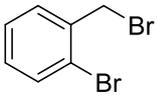
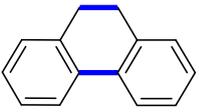
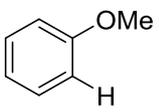
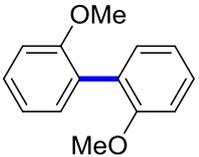
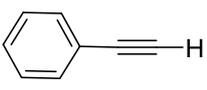
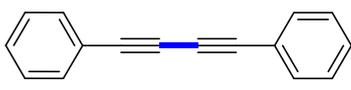
Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

synthétisé comme produit majoritaire avec un rendement correct (Tableau 13, entrée 2). Dans la littérature la méthode courante pour synthétiser ce dernier en une seule étape passe par la réduction du phénanthrène³³³ ou une cyclisation intramoléculaire catalysée à l'or ou au nickel.³³⁴

Nous avons ensuite testé quelques substrats ne possédant pas de liaison carbone-halogène, mais possédant une liaison C-H susceptible d'être lithiée. Nous avons d'abord essayé l'anisole qui possède une liaison C-H aromatique activée par un groupe méthoxy en *ortho*. Le produit correspondant 2,2'-diméthoxy-1,1'-biphényle **III.7** a été obtenu avec un très bon rendement (compte tenu l'encombrement stérique) (Tableau 13, entrée 3). Nous avons également réalisé les réactions d'homocouplage du phénylacétylène et du 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole, deux substrats possédant un proton relativement acide pouvant être facilement lithié. Le 1,4-diphénylbuta-1,3-diyne **III.21** et le 1,1'-diméthyl-1H, 1'H-2,2'-bibenzo[d]imidazole **III.22** ont été obtenus avec de très bons rendements (Tableau 13, entrées 4 et 5). Par ailleurs, il convient de noter que seulement un équivalent de *t*-BuLi est nécessaire pour la réaction avec les arènes.

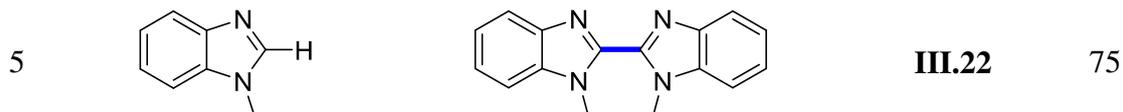
Tableau 13 : synthèse de biaryles à partir d'halogénures de benzyle et d'arènes catalysée au manganèse, en présence du *t*-BuLi (rendements isolés).^a



Entrée	Substrat	Produit	N°	Rdt (%)
1			III.19	72
2			III.20	60
3			III.7	70
4			III.21	94

[333] a) T. V. Chciuk, A. M. Li, A. Vazquez-Lopez, W. R. Anderson, Jr. R. A. Flowers II, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 290-293; b) A. Sinha, A. K. Jaiswal, R. D. Young, *Polyhedron*, **2016**, *120*, 36-43.

[334] a) T. J. A. Corrie, L. T. Ball, C. A. Russell, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 245-254; b) W. Xue, H. Xu, Z. Liang, Q. Qian, H. Gong, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4984-4987; c) G. Revol, T. McCallum, M. Morin, F. Gagosz, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13342-13345.



^a Réaction réalisée a) en présence de 1,0 mmol d'halogénure de benzyle ou d'arène, 0,1 mmol de MnCl_2 (99,998%, fournisseur Sigma Aldrich), 1,0 ou 2,0 mmol de *t*-BuLi (1,7 M dans le pentane), dans 4 mL de THF à -78°C pendant 20 mn, sous atmosphère d'argon ; b) à 25°C , 1 h, sous atmosphère d'air sec.

III. 1. 3. Synthèse de dérivés du triphénylène et complexation avec le chrome

Lorsque nous avons testé notre système catalytique en utilisant le 1-fluoro-2-iodobenzène utilisé comme substrat, nous n'avons pas obtenu le produit d'homocouplage attendu (2,2'-difluoro-1,1'-biphényle). A la place, le triphénylène **III.23** a été synthétisé avec un rendement excellent (91 %) (Schéma 113).

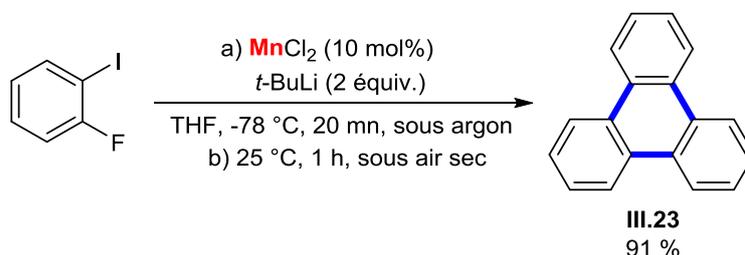


Schéma 113 : synthèse du triphénylène en présence de MnCl_2 (10 mol%).

Les dérivés du triphénylène sont des composés très intéressants dans le domaine supramoléculaire et dans celui des matériaux.³³⁵ Ce genre de composés peut être synthétisé de façon directe par trimérisation de trois unités benzyne, catalysée par les complexes du palladium ou de l'or tels que $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$,³³⁶ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,³³⁷ $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ³³⁸ ou PPh_3AuCl .³³⁹ Ils peuvent être également obtenus à partir d'intermédiaires précurseurs, comme des composés biphényles et terphényles (Schéma 114).³⁴⁰

- [335] a) M. D. Watson, A. Fechtenkötter, K. Müllen, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1267-1300; b) D. Pérez, E. Guitián, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 274-283.
- [336] a) D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659-2661; b) D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Synthesis* **2002**, 1454-1458.
- [337] a) H. S. Kim, S. Gowrisankar, E. S. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6569-6572; b) A. A. Cant, L. Roberts, M. F. Greaney, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8671-8673.
- [338] J. -A. García-López, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2338-2341.
- [339] L. Chen, C. Zhang, C. Wen, K. Zhang, W. Liu, Q. Chen, *Catal. Commun.* **2015**, *65*, 81-84.
- [340] a) D. Pérez, D. Peña, E. Guitián, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5981-6013; b) M. Iwasaki, S. Iino, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5326-5329; c) M. Iwasaki, Y. Araki, S. Iino, Y. Nishihara, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9247-9263; d) H. Jiang, Y. Zhang, D. Chen, B. Zhou, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2032-2035.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

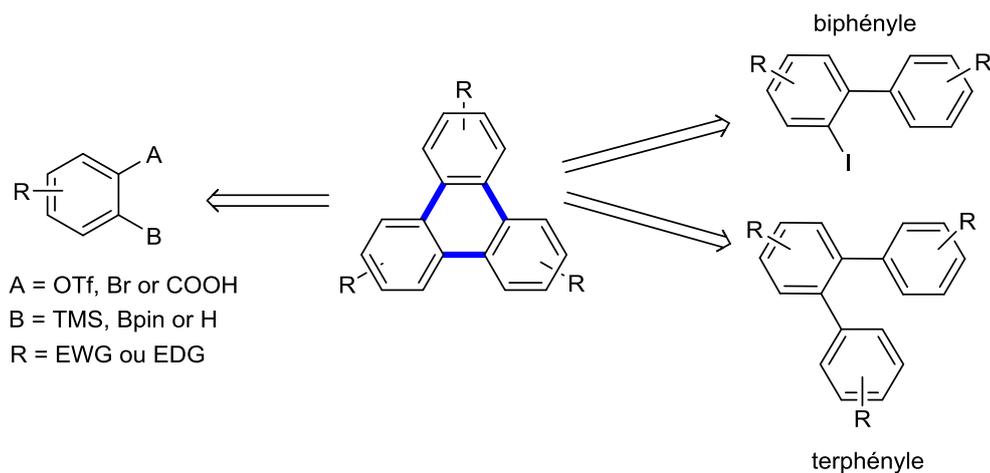


Schéma 114 : voies synthétiques existantes pour les dérivés du triphénylène.

Compte tenu de l'intérêt de ces composés, nous avons ensuite testé d'autres dérivés du 1-fluoro-2-iodobenzène. Pour le moment, nous avons obtenu des résultats exploitables à partir du 4-fluoro-3-iodotoluène puisque un mélange de deux isomères de triméthyltriphénylène (**III.24A** et **III.24B**), avec un ratio de 1/3 déterminé par RMN ^{13}C (APT) a été isolé avec un rendement global de 80 % (Schéma 115).

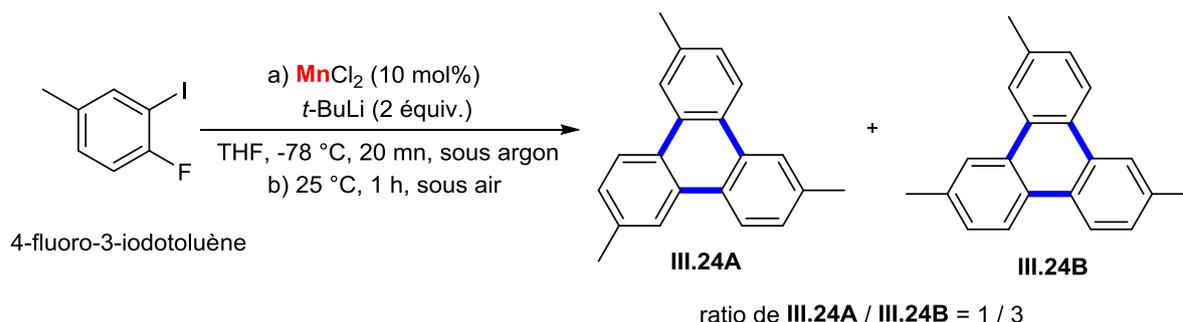


Schéma 115 : synthèse du triméthyltriphénylène en présence de MnCl_2 .

La séparation des deux isomères n'a pas été simple. Ces molécules sont très similaires et sont sujettes à des interactions de type π -stacking assez fortes. Ainsi la séparation par colonne de chromatographie a été un échec. Nous avons alors tenté des recristallisations pour isoler ces molécules. En utilisant le dichlorométhane comme « bon » solvant et le *n*-pentane comme « mauvais » solvant, nous avons eu la chance d'obtenir un cristal blanc dont la structure a pu être résolue par diffraction aux rayons X, elle correspond au composé majoritaire 2,6,11-triméthyltriphénylène **III.24B** (Figure 6). Les molécules sont planaires et empilées en couches parallèles. Elles sont arrangées en chaînes connectées par de faibles interactions de van der Waals entre les groupes méthyle. Il n'y a pas d'interactions π - π entre des couches adjacentes, mais de faibles interactions CH- π sont présentes.

Plusieurs échantillons du cristal blanc ont été analysés par diffraction aux rayons X et nous avons observé toujours la même structure. Cela semble montrer que l'isomère **III.24A**,

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

minoritaire, n'est pas présent dans ces cristaux. Il faut noter que la structure aux rayons X de **III.24B** n'avait jamais été décrite.

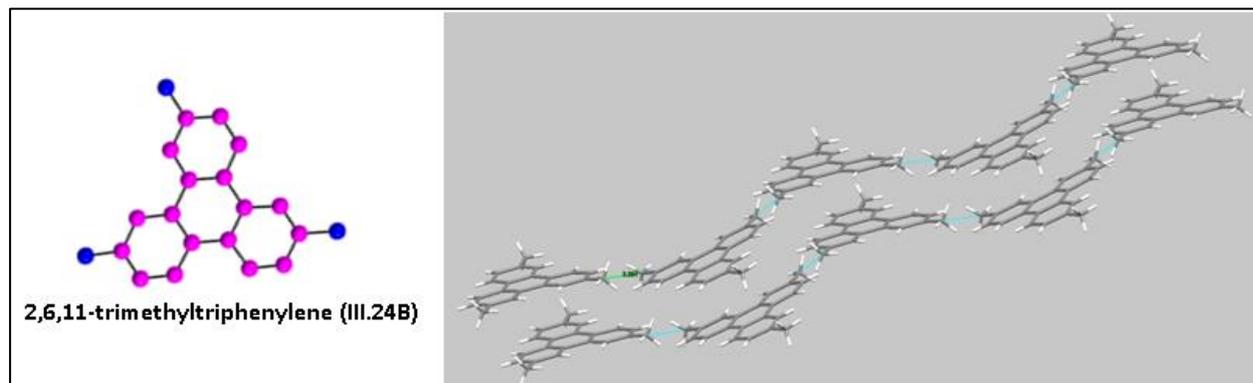


Figure 6 : structure du 2,6,11-triméthyltriphénylène (III.24B).

Des travaux sont en cours pour synthétiser d'autres dérivés du triphénylène et les premiers résultats avec 3-fluoro-2-iodoanisole semblent prometteurs.

Les dérivés du triphénylène, qui possèdent des liaisons π conjuguées, sont riches en électron. Ce sont des ligands potentiels intéressants pour former des complexes de métaux de transition. Par exemple, le triphénylène peut former des complexes avec le chrome³⁴¹ ou le ruthénium.³⁴² Il se comporte alors comme un ligand à 6 électrons (Figure 7). Ces complexes peuvent potentiellement être utilisés comme précurseurs de matériaux organométalliques ou comme réactifs médicaux. Ils peuvent également être utilisés comme catalyseurs en synthèse organique.

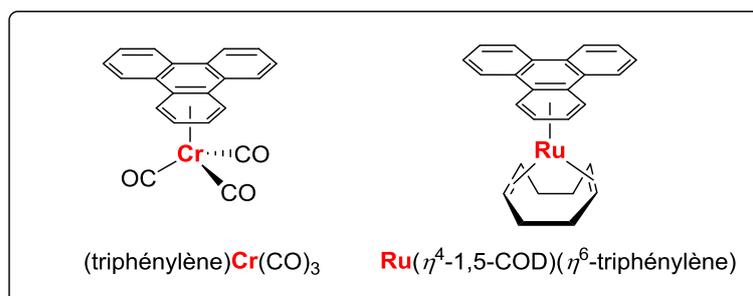


Figure 7 : complexes du chrome et du ruthénium avec le triphénylène.

Nous avons testé la réaction de complexation du triméthyltriphénylène (0,5 mmol) et du chrome hexacarbonyle (Cr(CO)₆, 0,5 mmol), dans un mélange d'éther dibutylique (6,8 mL) et de THF (570 μ L), chauffé à 145 °C pendant 24 heures sous argon. Ces conditions sont celles décrites pour obtenir le complexe (triphénylène)Cr(CO)₃, Figure 7), synthétisé à partir du triphénylène simple.³⁴¹ Le milieu réactionnel est ensuite laissé à refroidir jusqu'à température ambiante, puis filtré par la canulation sous argon. De l'alumine est ensuite ajoutée et les solvants sont évaporés sous vide. Après dépôt sur colonne chromatographique et élution avec de l'hexane

[341] R. D. Rogers, J. L. Atwood, T. A. Albright, W. A. Lee, M. D. Rausch, *Organometallics* **1984**, *3*, 263-270.

[342] T. Shibusaki, N. Komine, M. Hirano, S. Komiya, *Organometallics* **2006**, *25*, 523-527.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

(en poussant à l'argon), du triméthyltriphénylène libre est récupéré. Le remplacement de l'hexane par de l'éther diéthylique permet de récupérer en fin de colonne un solide jaune (après l'évaporation) (Schéma 116).

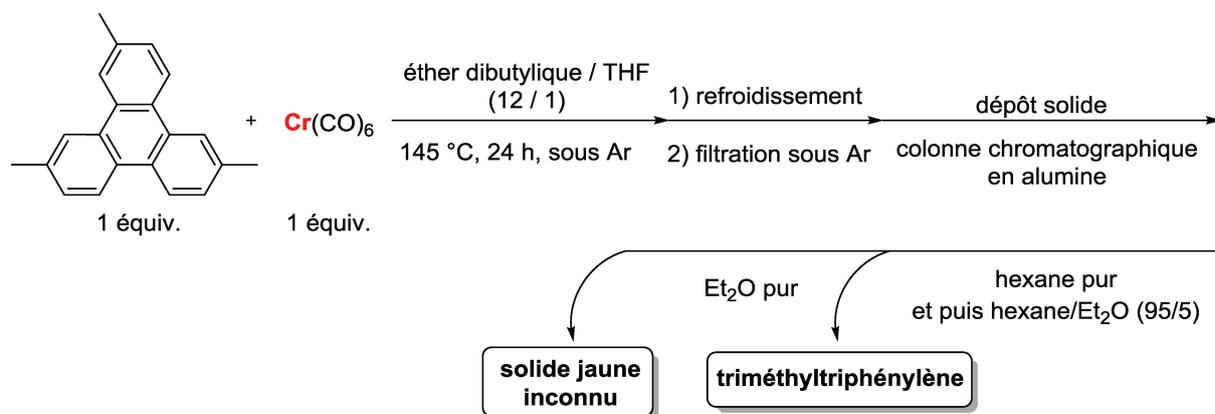


Schéma 116 : réaction du triméthyltriphénylène et l'hexacarbonyle de chrome.

Des essais de recristallisation toujours en cours n'ont pour l'instant pas permis d'obtenir une structure pour ce produit inconnu, qui par ailleurs en ¹H RMN du proton ne donne aucun signal. On peut noter que les complexes apparentés³⁴¹ n'est pas décrit en RMN. L'HRMS et l'infrarouge du solide obtenu n'ont pas donné d'informations exploitables.

III. 1. 4. Etude mécanistique

L'un des facteurs clé pour l'efficacité de notre système est l'introduction d'une atmosphère d'oxygène (O₂) en fin de lithiation. Pour tenter de voir à quel niveau pourrait intervenir ce facteur, un suivi de l'évolution de la réaction par spectrométrie de masse à ionisation par électronébulisation (ESI-MS) a été effectué en présence de différents dérivés iodés et bromés aromatiques. Les tests ont été entrepris avec une quantité stœchiométrique de MnCl₂ (50 mol%) afin de mieux détecter les intermédiaires métalliques pendant la mesure. Les réactions ont été réalisées comme d'habitude (1 mmol de substrat halogéné, 0,5 mmol de MnCl₂, 2 mmol de *t*-BuLi dans 4 mL de THF à -78 °C sous argon). Le milieu réactionnel est porté à 0 °C et 1 mL de solution est prélevé sous argon puis injecté directement dans l'ESI-MS afin de détecter un (ou des) intermédiaire(s) du manganèse, avant introduction de l'air. Par la suite, un autre millilitre de solution est prélevé sous argon et une petite quantité d'air est introduite dans la seringue avant injection dans la machine. Cette opération a pour but de détecter un (ou des) complexe(s) du manganèse après l'introduction de l'air. (Schéma 117).

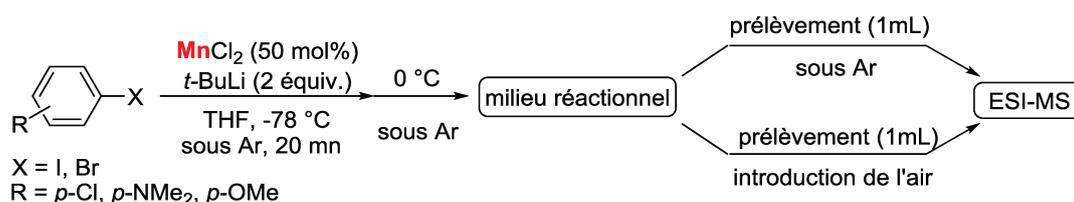


Schéma 117 : suivi de l'évolution de l'homocouplage par mesure d'ESI-MS.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Le spectre le plus exploitable est celui obtenu à partir du 1-chloro-4-iodobenzène. En effet, la présence d'un noyau aromatique substitué par le chlore permet d'identifier facilement les composés et intermédiaires réactionnels contenant celui-ci, grâce à la distribution isotopique de cet halogène (^{35}Cl et ^{37}Cl). Le spectre théorique est obtenu par un calcul prenant en compte les isotopes pour chaque élément ainsi que leur abondance. Le spectre expérimental, obtenu par mesure de la machine, est bien en accord avec celui des calculs (Figure 8).

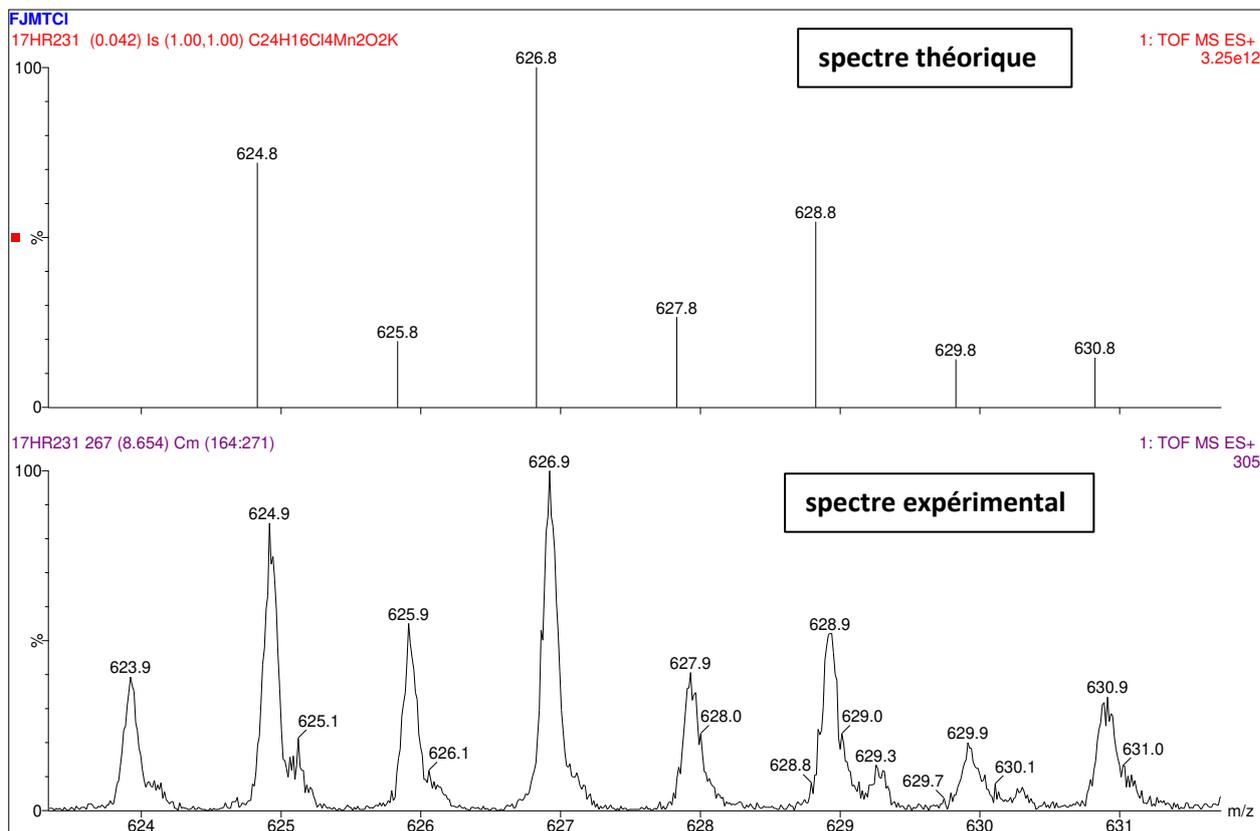


Figure 8 : spectre de masse à partir du 1-chloro-4-iodobenzène.

Le signal observé à $m/z = 624.8$ correspond à un composé de formule brute $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{Mn}_2\text{O}_2\text{K}$. Formellement il peut provenir d'un dimère de bis(μ -oxo) manganèse (IV) **B1**, d'un dimère de μ - η^2 : η^2 -peroxy manganèse (III) **B2** ou d'un dimère de μ -1,2-peroxy manganèse (III) **B3** (Figure 9) complexé avec un ion potassium présent sous forme de traces dans le THF.

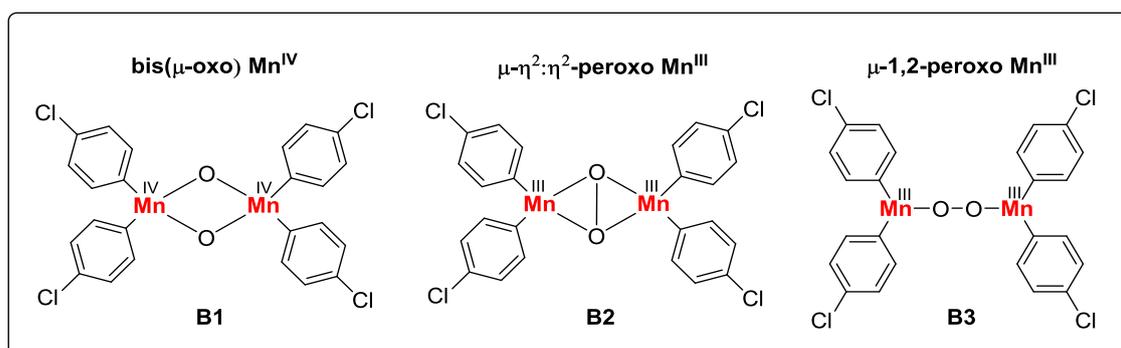


Figure 9 : dimères de manganèse (IV) ou (III) pouvant correspondre à la masse détectée par ESI-MS.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Deux dimères du manganèse apparentés, porteur de ligands de type L, ont été décrits dans la littérature.³⁴³ Ainsi Gennari, Duboc et de Visser ont isolé un premier dimère de bis(μ -oxo) manganèse (IV), par réaction entre de l'oxygène et un complexe du manganèse (II) lié à un thiol déprotoné (Schéma 118). Ce dimère a été caractérisé par différentes techniques telles que la diffraction par rayons X et la spectrométrie de masse.^{343f} Même s'il s'apparente à la structure précédente de type **B1**, il en diffère bien sûr par la nature des ligands et en particulier par la présence de thiolates capables de stabiliser l'espèce métal-peroxo. Kovacs et al. ont caractérisé le premier exemple d'un dimère de μ -1,2-peroxo manganèse (III), qui est obtenu par réaction entre un complexe de manganèse (II) et l'oxygène.^{343h} Les molécules incorporant le fragment « Mn-peroxo » sont très étudiées car ce dernier est supposé jouer des rôles variés dans plusieurs processus biologiques clé. De même que pour la structure précédente, si le complexe obtenu s'apparente à la structure **B3**, il en diffère grandement par la nature des ligands, comportant là encore une partie thiolate. La présence de cette dernière permet d'ailleurs de baisser la barrière d'activation de la réaction d'oxydation. A notre connaissance, il n'y a pas dans la littérature de preuve indiscutable de l'existence de complexe du manganèse de type **B2**, même si ce type de structure a parfois été proposé.³⁴⁴ Par contre, des structures μ - η^2 : η^2 -peroxo ont été isolées et caractérisées par rayons X dans le cas de complexes équivalents au cuivre, porteurs de ligands tridentates azotés.³⁴⁵

[343] Les publications sélectionnées liées aux complexes de dimère de bis(μ -oxo) manganèse (IV): a) S. R. Cooper, G. C. Dismukes, M. P. Kelvin, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 7248-7252; b) B. Mabad, J.-P. Tuchagues, Y. T. Hwang, D. N. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2801-2802; c) C. Hureau, G. Blondin, M.-F. Charlot, C. Philouze, M. Nierlich, M. Césario, E. Anxolabéhère-Mallart, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 3669-3683; d) S. Groni, P. Dorlet, G. Blain, S. Bourcier, R. Guillot, E. Anxolabéhère-Mallart, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 3166-3172; e) D. F. Leto, S. Chattopadhyay, V. W. Day, T. A. Jackson, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 13014-13025; f) D. Brazzolotto, F. G. C. Reinhard, J. Smith-Jones, M. Retegan, L. Amidani, A. S. Faponle, K. Ray, C. Phhilouze, S. P. de Visser, M. Gennari, C. Duboc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 8211-8215; les publications sélectionnées liées aux complexes de dimère de μ -1,2-peroxo manganèse (III): g) D.-F. Zhou, Q.-Y. Chen, H.-J. Fu, Q. Yan, *Spectrochimica Acta Part A*, **2011**, 81, 604-608; h) M. K. Coggins, X. Sun, Y. Kwak, E. I. Solomon, E. Rybak-Akimova, J. A. Kovacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5631-5640; i) P. Barman, P. Upadhyay, A. S. Faponle, J. Kumar, S. S. Nag, D. Kumar, C. V. Sastri, S. P. de Visser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11091-11095.

[344] J. A. Kovacs, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2744-2753.

[345] a) N. Kitajima, K. Fujisawa, C. Fujimoto, Y. Moro-oka, S. Hashimoto, T. Kitagawa, K. Toriumi, K. Tatsumi, A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1277-1291; b) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 227-237; c) E. I. Solomon, F. Tuczek, D. E. Root, C. A. Brown, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 827-856; d) L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1013-1045.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

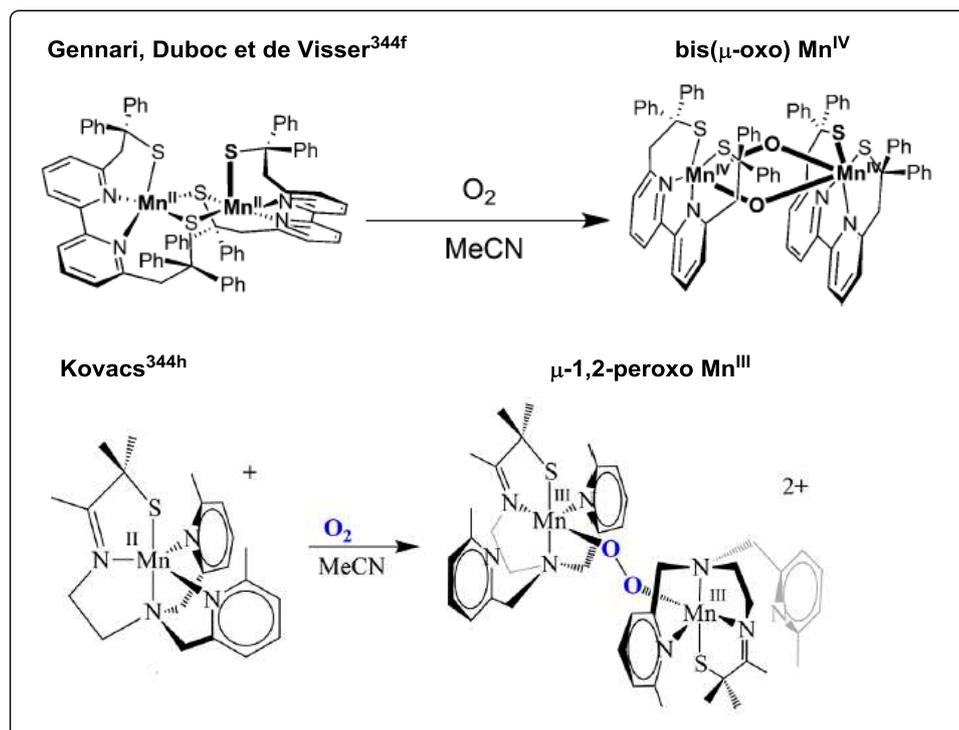


Schéma 118 : dimères de manganèse (IV) et (III) isolés et caractérisés dans la littérature.

Basé sur les résultats de l'ESI-MS et sur la littérature, un mécanisme possible a été proposé (Schéma 119). L'aryllithien, généré *in situ*, pourrait d'abord réagir avec le pré-catalyseur MnCl₂ pour former une quantité catalytique de diarylmanganèse (II) **A**,³⁴⁶ pouvant éventuellement être coordonné et stabilisé par le solvant (THF). On peut noter qu'un complexe apparenté Li₂(THF)₃{MnArCl₂}₂ (Ar = C₆H₃-2,6-(C₆H₂-2,6-(*i*-Pr)₃)₂), a pu être obtenu à partir d'un équivalent de MnCl₂ et d'un équivalent d'ArLi dans le THF.³⁴⁷ L'introduction de l'air et donc de l'oxygène pourrait ensuite provoquer l'oxydation du complexe **A** pour générer un dimère du manganèse de type **B1**, **B2** ou **B3**. Les intermédiaires Mn-peroxo (**B2** et **B3**) métastables pourraient se transformer en adduits de Mn-oxo (**B1**) via un clivage de liaison O-O.³⁴⁸ A partir du bis(μ-oxo) manganèse (IV) **B1**, le biaryle souhaité pourrait être libéré par élimination réductrice et un nouveau complexe de manganèse (II) (**C**) pourrait se former. Ce dernier pourrait ensuite réagir avec deux équivalents de l'aryllithien pour régénérer le diarylmanganèse (II) **A** en relargant le peroxyde de lithium (Li₂O₂).

[346] C. Beermann, K. Clauss, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 627-628.

[347] a) C. Ni, J. C. Fettinger, G. J. Long, P. P. Power, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10664-10670; b) K. Jacob, K.-H. Thiele, *Z. anorg. allg. Chem.* **1984**, *511*, 89-94.

[348] a) H. E. Colmer, A. W. Howcroft, T. A. Jackson, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2055-2069; b) C.-M. Lee, W.-Y. Wu, M.-H. Chiang, D. S. Bohle, G.-H. Lee, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 10559-10569.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

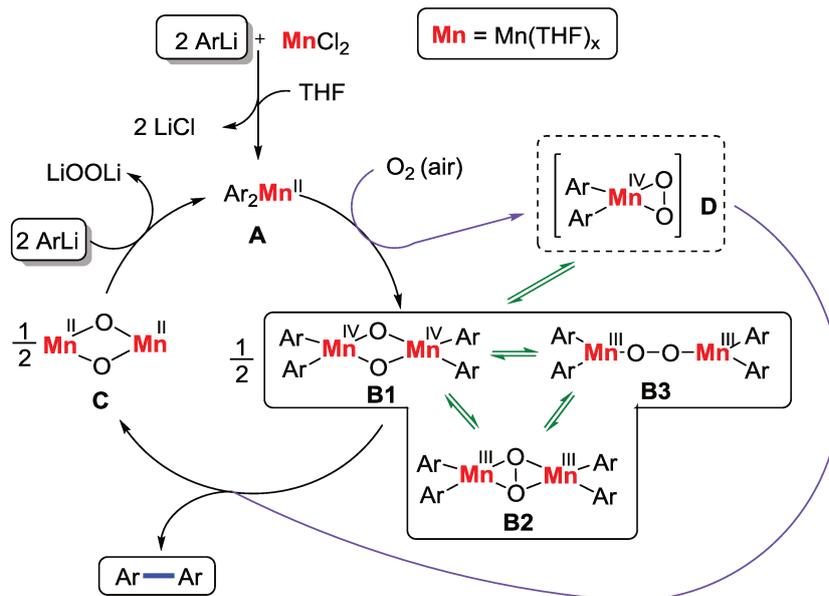


Schéma 119 : cycle catalytique proposé pour la réaction d'homocouplage sous nos conditions réactionnelles.

Cette proposition mécanistique n'est qu'une hypothèse qu'il nous faudra tenter de préciser par des études plus poussées (DFT, cinétique, électrochimie, etc.). Celles-ci pourront par exemple essayer de déterminer lequel (ou lesquels) des intermédiaires **B1**, **B2** et **B3** peut le plus facilement donner lieu à une élimination réductrice pour conduire au biaryle. On peut noter que dans la littérature, des structures de type **B3** (avec des ligands de type thiolate et bidentate azoté) ont déjà été proposées comme précurseurs de structures de type **B1**.^{343f,348b} Les calculs effectués par DFT indiquent d'ailleurs que cette transformation peut se faire de manière exothermique. Dans une autre publication, les 3 formes **B1-B3** (toujours avec des ligands bidentates) sont proposées en équilibre.³⁴⁴ Il ne nous est pas possible dans l'état actuel de nos travaux de déterminer laquelle des structures est prédominante dans le milieu réactionnel.

Par ailleurs, il est possible que **B1-B3** proviennent en fait d'un intermédiaire monomérique **D** (de type η^2 -oxo manganèse), pouvant se former par oxydation du diarylmanganèse (II) **A**, et qui serait trop instable pour être détecté. Ce type de complexes, déjà décrit dans la littérature et parfois isolé (avec des ligands polydentates stabilisants), est un précurseur de complexes du manganèse de type **B1** et/ou **B3**.^{343e,348a}

Il est également possible que **D** soit l'intermédiaire conduisant directement au produit d'élimination réductrice.^{286,349} Dans ce cas, **B1-B3** pourraient n'être que des spectateurs du processus catalytique.

[349] A. Bottoni, G. Cahiez, M. Calvaresi, A. Moyeux, P. Giacinto, G. P. Miscione, *J. Organomet. Chem.* **2016**, *814*, 25-34.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Enfin, l'existence d'un intermédiaire **C** n'a jamais à notre connaissance été prouvée. Par contre, sa forme monomère a été proposée par Cahiez dans un cycle catalytique décrivant l'homocouplage des arylmagnésiens par catalyse au manganèse.²⁸⁶

Comme indiqué plus haut l'étude mécanistique sur cette réaction n'en est qu'à son début et la proposition que nous avons faite n'est qu'une des pistes possibles. L'information intéressante que nos premières études apportent par spectrométrie de masse, en est la mise évidence la formation d'un ou plusieurs intermédiaires **B1-B3** durant le cours de la réaction. Cela à notre connaissance n'avait jamais été rapporté.

III. 2. Synthèse de biaryles dissymétriques catalysée au manganèse via les aryllithiens

Comparée à la réaction d'homocouplage des aryllithiens, celle d'hétérocouplage entre un aryllithien et un halogénure d'aryle est plus délicate à réaliser. La difficulté réside dans le fait que la réaction d'homocouplage catalysée par les complexes de métaux de transition vue précédemment, devient ici une réaction secondaire qui peut être gênante. Il en est de même avec la réaction de réduction des dérivés halogénés aromatiques. Pour ce qui est de l'homocouplage, il faut éviter qu'il n'ait lieu à partir de l'aryllithien de départ à priori formé au préalable (ou commercialement disponible). Il faut également éviter sa formation à partir du dérivé halogéné aromatique. En effet celui-ci peut dans le cas d'un échange rapide lithium-halogène, se transformer en aryllithien et conduire au produit d'homocouplage correspondant (Schéma 120).

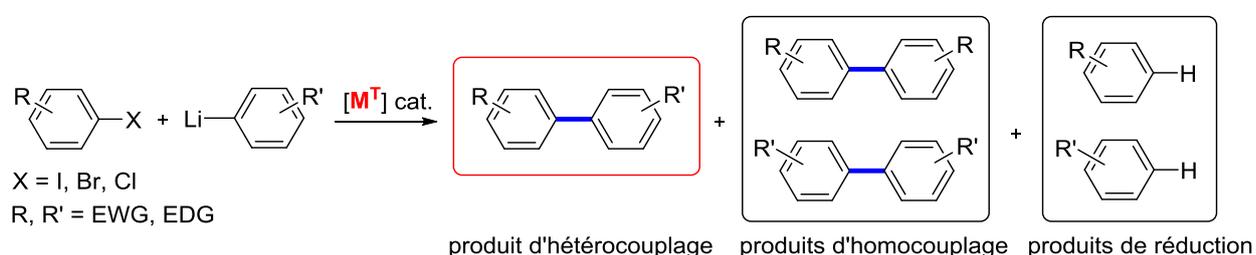


Schéma 120 : réaction d'hétérocouplage via les aryllithiens et produits secondaires possibles.

Dans notre laboratoire des travaux antérieurs avaient été réalisés sur la synthèse de biaryles dissymétriques par catalyse au nickel à partir d'aryllithiens.³⁰⁷ Dans des travaux plus récents et non publiés, nous avons tenté de remplacer le catalyseur au nickel par un catalyseur au fer. Bien que de très nombreux essais aient été réalisés, une quantité non négligeable de produits d'homocouplage a cependant toujours été observée et le rendement maximum en produit souhaité a rarement dépassé les 50 %.

En espérant obtenir de meilleurs résultats, nous avons effectué une étude préliminaire pour tenter la réaction de couplage entre un dérivé halogéné aromatique et un aryllithien par catalyse au manganèse.

III. 2. 1. Essais préliminaires en présence de manganèse

De manière générale, les rendements et les conversions ont été déterminées par GC-MS à l'aide des courbes d'étalonnage en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Les meilleurs résultats de réaction d'hétérocouplage par catalyse au fer avaient été obtenus en présence de ligand bidentate de type N,N (la phenanthroline, la bipyridine) ou d'acides aminés (par exemple la L-proline). Basé sur ces résultats, nous avons débuté nos essais au manganèse sous des conditions similaires, en tenant compte de l'importance de la présence d'air mise en évidence précédemment pour l'homocouplage.

Tout d'abord, nous avons effectué deux essais à partir du 4-iodotoluène (0,5 mmol) et du phényllithium (1,9 M dans l'éther dibutylique, 0,75 mmol) dans le THF (2 mL), en présence de

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

sel de manganèse (20 mol%, $\text{Mn}(\text{acac})_3$ ou MnCl_2) et de 1,10-phénanthroline (20 mol%). La solution commerciale de phényllithium a été ajoutée goutte à goutte et sous argon au milieu réactionnel contenant tous les autres constituants, en 5 minutes à température ambiante. Ensuite, l'atmosphère d'argon a été échangée par une atmosphère d'air sec avant que le mélange réactionnel ne soit laissé sous agitation pendant une heure à température ambiante. Pour la réaction avec MnCl_2 , 75 % du 4-iodotoluène sont convertis en 35 % du produit souhaité (biaryle dissymétrique) et en 40 % de produits secondaires (16 % de biaryle symétrique et 8 % de toluène). Dans la réaction avec $\text{Mn}(\text{acac})_3$, une plus faible conversion en 4-iodotoluène (40 %) a été observée et le rendement en biaryle attendu n'est que de 20 % (Schéma 121). Dans les deux cas le phényllithium, qui n'a pas contribué à la formation du 4-iodotoluène (produit attendu), conduit au biphenyle (homocouplage de PhLi) et au benzène (réduction de PhLi).

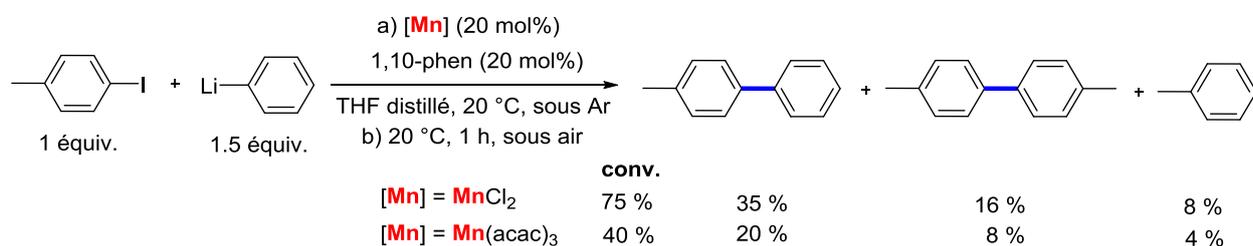


Schéma 121 : réaction de couplage entre le phényllithium et l'iodotoluène en présence de manganèse.

Pour la suite, nous avons donc poursuivi les essais à partir du chlorure de manganèse (II). Afin de pousser la conversion de la réaction, nous avons augmenté légèrement la température réactionnelle (portée à 30 °C), en gardant les mêmes proportions de réactifs. Le phényllithium est ajouté sur 1 heure via un pousse-seringue sous argon. L'addition lente de PhLi avait pour objectif de le mettre en présence d'une concentration artificiellement élevée de son partenaire de couplage dans le but de favoriser le couplage croisé. Quand l'addition est terminée, le mélange est laissé à 30 °C pendant 2 heures sous argon, puis 1 heure sous air. Dans ces conditions, la conversion est totale et 40 % du produit souhaité (le 4-phényltoluène) a été obtenu. Le 4,4'-diméthylbiphenyle et le toluène se forment en plus grande quantité que dans les essais précédents. Le phényllithium qui n'a pas contribué à la formation du 4-iodotoluène mène au biphenyle et au benzène. En remplaçant la 1,10-phénanthroline par la L-proline, nous n'avons pas observé d'amélioration (Schéma 122).

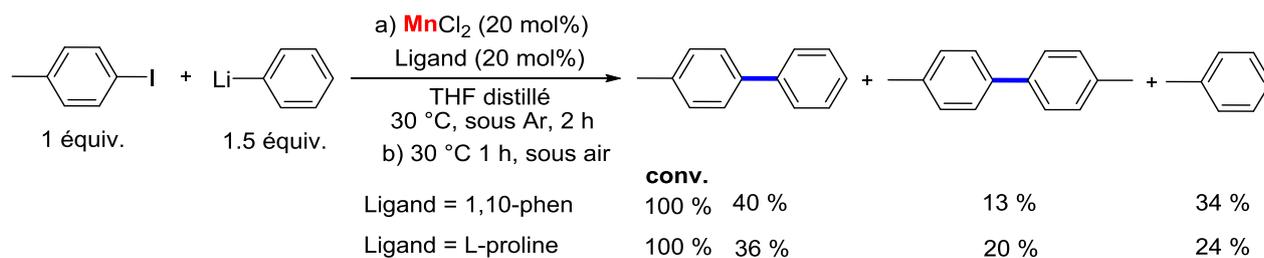


Schéma 122 : réaction de couplage croisé catalysée au manganèse à 30 °C.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Ces essais préliminaires inspirés par les tests antérieurs réalisés en présence de sels de fer et de phénanthroline n'ayant pas donné de bonne sélectivité, nous avons ensuite réalisé cette réaction en absence de ligand.

Dans l'hypothèse où l'hétérocouplage procéderait par le même mécanisme que l'homocouplage l'une des clés de la réaction pourrait être la génération du lithien correspondant au dérivé halogéné aromatique par réaction de ce dernier avec PhLi. Le phényllithium n'étant pas forcément disponible en quantité suffisante (du fait de sa consommation), nous avons pensé préformer l'aryllithien correspondant au dérivé halogéné aromatique et l'engager directement dans la réaction avec PhLi.

Nous avons d'abord réalisé la lithiation du 4-iodotoluène avec 2 équivalents de *t*-BuLi dans le THF à -78 °C sous argon. Après l'ajout de *t*-BuLi, le mélange reste sous agitation pendant 1 heure (la température monte lentement de -78 °C à -45 °C). Ensuite, 20 mol% de MnCl₂ et 2,5 équivalents de phényllithium sont introduits à -45 °C sous argon. La température du milieu réactionnel remonte jusqu'à 0 °C et l'argon est remplacé par une atmosphère d'air sec. Après 1 heure à 0 °C, le 4-iodotoluène a été consommé entièrement. Par contre seulement 18 % du produit d'hétérocouplage ont été obtenus, les produits majoritaires étant ceux de réduction (22 %) et d'homocouplage (25 %). Le phénol et le 4-méthylphénol, obtenus par oxydation des aryllithiens, ont également été observés en petite quantité (Schéma 123).

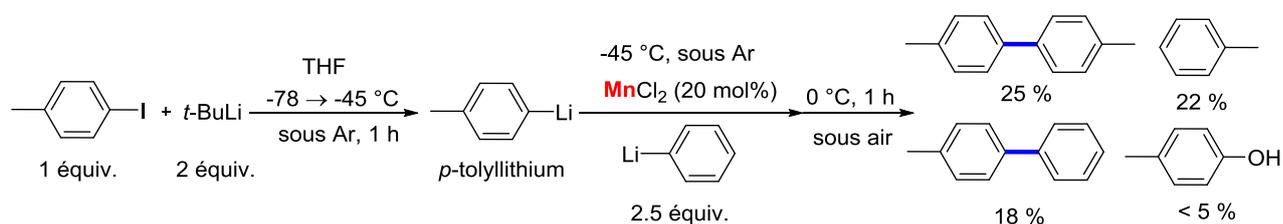


Schéma 123 : réaction d'hétérocouplage à partir des deux aryllithiens par catalyse au manganèse.

En poursuivant de cette stratégie impliquant deux aryllithiens différents préformés, nous avons légèrement modifié le protocole.

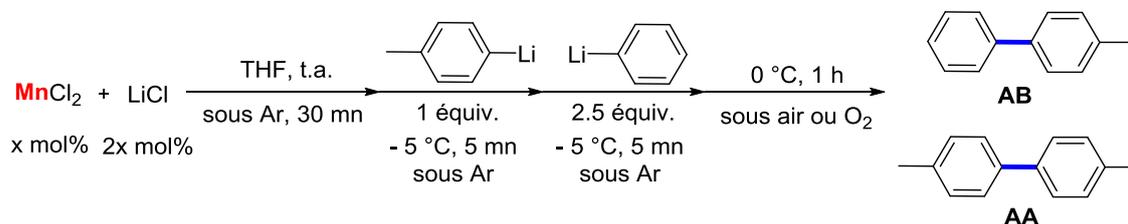
Un ratio de 1/2 de MnCl₂/LiCl a été d'abord mélangé dans le THF (0.5 M en MnCl₂) sous argon à température ambiante pendant 30 minutes (le chlorure de lithium a pour rôle de solubiliser le sel de manganèse dans le THF³⁵⁰). La solution transparente obtenue a été refroidie à -5 °C, et le (4-méthylphényl)lithium (0.5 mmol), préparé à partir de 4-iodotoluène et de *t*-BuLi a été ajouté lentement. Le mélange est agité pendant 5 minutes à -5 °C et le phényllithium (1.25 mmol) est alors additionné. Ce milieu est laissé pendant 5 minutes à -5 °C. De l'air sec est ensuite introduit et la réaction tourne pendant 1 heure à 0 °C. L'essai réalisé avec 20 mol% de MnCl₂ ne donne pas d'amélioration (Tableau 14, entrée 1). Nous avons alors testé différentes quantités de manganèse (Tableau 14, entrées 2-4) et constaté que l'utilisation de 70 % de MnCl₂

[350] G. Cahiez, C. Duplais, J. Buendia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6731-6734.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

fournissait le meilleur résultat (50 % en produit souhaité, Tableau 14, entrée 3). L'introduction d'oxygène à la place de l'air ne modifie pas les résultats.

Tableau 14 : réaction d'hétérocouplage en introduisant deux organolithiens successivement.^a



Entrée	x (mol%)	THF (mL)	atmosphère	Conv. (%)	Rdt AB (%)	Rdt AA (%)
1	20	0,2	Air	100	28	12
2	50	0,5	Air	100	40	14
3	70	0,7	Air	100	50	20
4	100	1,0	Air	100	28	13
5	70	0,7	O_2	100	52	20

^a Les rendements de produits **AB** et **AA** sont déterminés par analyse RMN ^1H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

III. 2. 2. Essais préliminaires en présence de manganèse et de cuivre

Nous avons ensuite réalisé quelques essais combinant une quantité catalytique de CuI (2 à 10 mol%) associé à un ligand complexant bidentate (P, N) et à 50 mol% de MnCl_2 .

L'idée consistait en travaillant sous argon à piéger l'aryllithien sous forme $[\text{Ar-Mn-Ar}]$ qui pourrait servir de réservoir de nucléophiles (Ar^-). Combiné à un électrophile (un dérivé halogéné aromatique Ar-X) ce dernier pourrait par catalyse au cuivre, conduire à la formation d'un biaryle dissymétrique $\text{Ar-Ar}'$. Le choix du système CuI /ligand bidentate P,N (2-(di-*tert*-butylphosphino)-*N,N*-diméthylaniline), provient d'un système identique décrit dans la littérature et permettant la synthèse sélective de biaryles dissymétriques à partir de dérivés aromatiques iodés ou bromés et d'esters arylboronates^{278b, 351} ou de triaryllindiums.³⁵² Quant au « piégeage » de l'aryllithien il pourrait également se montrer bénéfique en ralentissant l'échange lithium-halogène qui conduirait à la formation de biaryle provenant du dérivé halogéné aromatique (Ar-X) (Schéma 124).

[351] S. K. Gurung, S. Thapa, B. Shrestha, R. Giri, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 649-653.

[352] S. Thapa, S. K. Gurung, D. A. Dickie, R. Giri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11620-11624.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

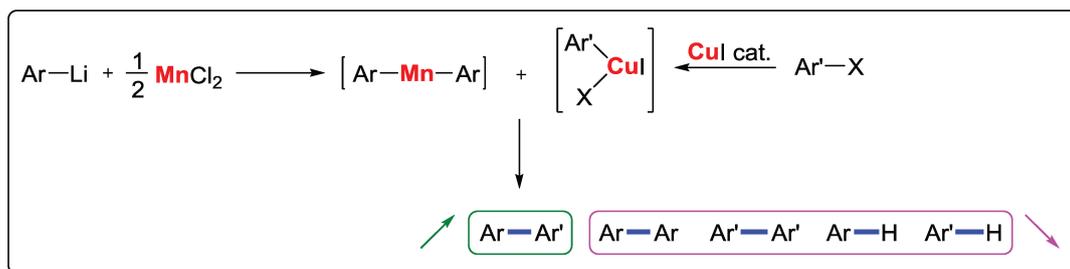


Schéma 124 : utilisation d'un système associant cuivre et manganèse pour le couplage ArLi/Ar'X. Produits éventuellement obtenus.

Nous avons commencé par l'utilisation de 2 mol% de cuivre et un ratio Cu/ligand N,P de 1/1. Le manganèse (MnCl₂, 50 mol%) a alors été chargé et la réaction effectuée à température ambiante sous argon. Seule une faible conversion du 4-iodotoluène (25 %) a été observée. Le chargement en cuivre a été augmenté à 10 mol% (le ratio Cu/ligand N,P est inchangé), sans plus de résultats, même à plus haute température (120 °C) (Schéma 125).

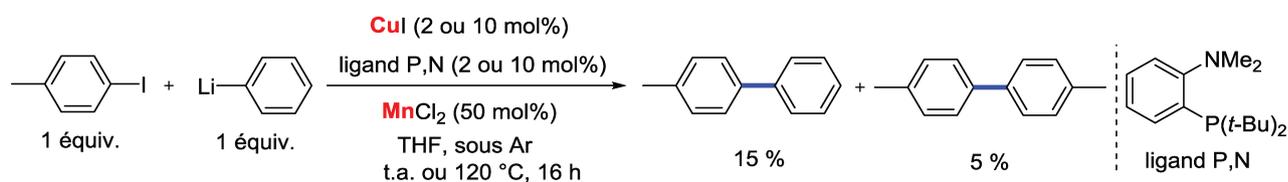


Schéma 125 : réaction d'hétérocouplage catalysée par une combinaison cuivre/manganèse en présence d'un ligand complexant..

Par la suite, nous avons travaillé à l'aide d'un pousse-seringue. Nous avons d'abord mélangé sous argon le 4-iodotoluène, l'iodure de cuivre et le ligand dans le THF, à température ambiante pendant 30 minutes (**A**). Dans un autre Schlenk, le phényllithium et le sel MnCl₂ ont été mis en solution sous argon dans le THF à température ambiante pendant 30 minutes (**B**). Le mélange **B** a ensuite été prélevé et injecté sous argon dans le mélange **A** à l'aide d'un pousse-seringue sur une durée d'une heure. Le milieu réactionnel a ensuite été chauffé à 120 °C pendant 16 heures à l'issue desquelles, une conversion de 40 % du 4-iodotoluène a été obtenue. Parallèlement 30 % du 4-phényltoluène espéré se sont formés dans le milieu accompagné par seulement 5 % de bistolyle (Schéma 126).

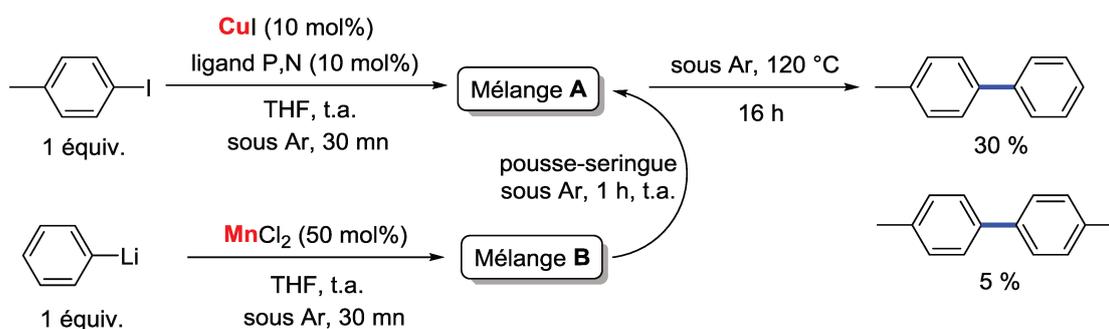


Schéma 126 : réaction d'hétérocouplage catalysée une combinaison cuivre/manganèse.

Chapitre 3 : Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

Du biphényle et du benzène (mais pas de toluène) correspondant au PhLi n'ayant pas réagi, sont obtenus également après traitement à l'air du milieu réactionnel.

Même si les résultats sont insuffisants, en particulier au niveau de la conversion du dérivé halogéné aromatique, l'information importante de ces tests est que le système parvient à limiter la formation de bistolyle (et donc probablement l'échange $\text{Ar}'\text{X} \rightarrow \text{Ar}'\text{Li}$) dans des proportions raisonnables.

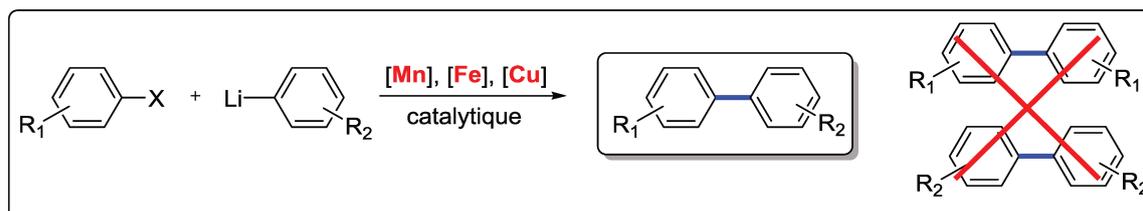
IV. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons développé une synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse (en absence de ligand), à partir d'halogénures d'aryle, via la formation *in situ* des aryllithiens correspondants. La présence d'oxygène est essentielle pour cette réaction. Ce système catalytique a été appliqué à différents halogénures d'aryle possédant des groupements électrodonneurs et électroattracteurs avec des rendements moyens à excellents. Des dérivés de triphénylène ont par ailleurs été synthétisés par la même méthode.

Une étude mécanistique a été effectuée en utilisant la spectrométrie de masse à ionisation par électronébulisation (ESI-MS). Un intermédiaire possible du processus réactionnel, un dimère du manganèse, a été observé. Basé sur ces résultats et sur la littérature, un mécanisme possible a été proposé.

Par catalyse au manganèse nous avons également essayée de synthétiser des biaryles dissymétriques par couplage entre un halogénure d'aryle et un aryllithien. Nous en sommes à un stade préliminaire et nous avons obtenu quelques résultats intéressants en termes de sélectivité.

La recherche de systèmes catalytiques basés sur des métaux de transition comme le manganèse, le fer ou le cuivre permettant la réaction de couplage croisé et impliquant les organolithiens va se poursuivre dans notre laboratoire.



Chapitre 4

Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

Table des Matières

CHAPITRE 4 : Arylation de nucléophiles via le système <i>t</i>-BuOK/DMF en absence de métal de transition.....	129
I. Introduction.....	131
II. Bibliographie.....	132
II. 1. Formation de liaison C-C avec le système <i>t</i> -BuOK/DMF.....	132
II. 2. Formation de liaison C-N avec le système <i>t</i> -BuOK/DMF.....	135
III. Réaction de couplage à partir d'halogénures d'aryle en absence de métaux de transition.....	137
III. 1. Etudes préliminaires sur les différents nucléophiles.....	137
III. 2. Etudes préliminaires sur la formation de liaison C-N.....	139
III. 3. Etudes préliminaires sur la formation de liaison C-S.....	140
III. 4. Etudes préliminaires sur la formation de liaison C-P.....	143
IV. Conclusion et perspectives.....	145

I. Introduction

Les réactions catalysées par les complexes de métaux de transition et permettant la formation de liaisons C-C, C-N, C-O, C-P et C-S par couplage entre des dérivés halogénés aromatiques et des nucléophiles, ont été énormément étudiées.

L'une des limitations de ces méthodes provient du coût relativement élevé de certains métaux (par exemple le palladium) ainsi que des ligands parfois sophistiqués qui leur sont associés. En outre, nombre de ces métaux de transition sont toxiques, et l'élimination coûteuse et difficile de toute trace de ces derniers (seuls des ppm sont tolérés) est essentielle, en particulier dans l'industrie pharmaceutique. L'utilisation de systèmes basés sur des complexes de métaux de transition (métal/ligand) peut également poser des problèmes en termes de pollution. Enfin, ces systèmes, souvent sensible à l'air, nécessitent parfois des protocoles rigoureux qui peuvent abaisser la compétitivité des méthodes concernées.³⁵³

Dans ce contexte le développement de réactions de couplage réalisées en absence de métal de transition fait l'objet d'un nombre croissant de travaux. La difficulté réside bien souvent dans le fait que des précautions drastiques doivent être prises pour être bien certain qu'aucune trace de métal, éventuellement capable de catalyser de manière aléatoire la réaction concernée, n'est présente dans les réactifs de départ, les additifs et les solvants.³⁵⁴

Une autre difficulté est liée au fait qu'en absence de catalyseur à base de métal de transition, une base forte est nécessaire pour accomplir les réactions. Cela peut souvent conduire par voie arylique à deux régioisomères. Les réactions ne sont alors pas régiosélectives,³⁵⁵ sauf dans quelques cas spécifiques à partir d'halogénures d'aryle porteurs de groupes directeurs.³⁵⁶ L'objectif principal consiste donc à découvrir des systèmes pouvant bloquer la voie arylique et contrôler la sélectivité des réactions concernées.

Récemment au sein de notre laboratoire, nous avons montré que le système *t*-BuOK/DMF permettait, en absence de complexes de métaux de transition, la réaction d' α -arylation régiosélective de cétones énolisables à partir d'halogénures d'aryle (Schéma 127).³⁵⁷ Une étude mécanistique a été effectuée et un mécanisme radicalaire a été proposé (La réaction sera présentée en détail par la partie bibliographique).

[353] C. Sun, Z. Shi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219-9280.

[354] I. Thomé, A. Nijss, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 979-987.

[355] a) J. A. García-López, M. F. Greaney, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6766-6798; b) F. R. Leroux, L. Bonnafoux, C. Heiss, F. Colobert, D. A. Lanfranchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2705-2713.

[356] a) Q. Chen, X. Mollat du Jourdin, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4958-4961; b) T. Truong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5964-5967.

[357] M. P. Drapeau, I. Fabre, L. Grimaud, I. Ciofini, T. Ollevier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10587-10591.

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

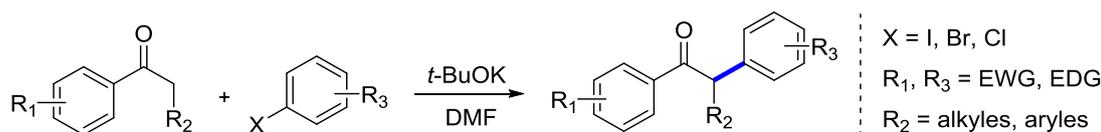


Schéma 127 : α -arylation régiosélective de cétones énolisables via le système *t*-BuOK/DMF à partir d'halogénures d'aryle.

L'objectif de nos travaux a consisté à essayer d'exploiter le potentiel du système *t*-BuOK/DMF dans le cadre général des réactions d'arylation de nucléophiles. Des résultats préliminaires portant sur la formation de liaisons C-hétéroatome (N, S, P) seront décrits. Ils seront précédés par une partie bibliographique faisant le point sur l'utilisation du système *t*-BuOK/DMF dans le domaine de l'arylation de nucléophiles.

II. Bibliographie

Au cours de ces dernières années, des travaux en nombre croissant portant sur les réactions de couplage aromatique permettant la formation de liaisons C_{Ar}-C,^{353,358} C_{Ar}-N³⁵⁹, C_{Ar}-O³⁶⁰, C_{Ar}-S³⁶¹ ou C_{Ar}-P,³⁶² en absence de catalyseur à base de métal de transition ont été décrits.³⁵⁷ Le système *t*-BuOK/DMF a quant à lui, été récemment appliqué dans le cadre des réactions d'arylation de nucléophiles, mais très peu d'exemples sont décrits et seulement pour former les liaisons C-C et C-N.

II. 1. Formation de liaisons C-C avec le système *t*-BuOK/DMF

A notre connaissance, le système *t*-BuOK/DMF a été utilisé pour promouvoir la réaction de Heck,³⁶³ des réactions de cyclisation intramoléculaire (formation de liaison C-C)³⁶⁴ et la réaction d' α -arylation régiosélective de cétones énolisables.³⁵⁷

- [358] a) S. Roscales, A. G. Csáky, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8215-8225; b) T. L. Chan, Y. Wu, P. Y. Choy, F. Y. Kwong, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15802-15814; c) E. Shirakawa, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 130-134.
- [359] a) S. Tao, R. Wang, N. Liu, B. Dai, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 2282-2287; b) L. Wang, E. Ji, N. Liu, B. Dai, *Synthesis* **2016**, *48*, 737-750; c) M. Wang, Z. Huang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10185-10188; d) X. Kong, H. Zhang, Y. Xiao, C. Cao, Y. Shi, G. Pang, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 7035-7048; e) Y. Fang, Y. Zheng, Z. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1495-1498; f) J. L. Bolliger, C. M. Frech, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1180-1187; g) L. Shi, M. Wang, C. Fan, F. Zhang, Y. Tu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3515-3517.
- [360] a) Y. Dong, M. I. Lipschutz, T. D. Tilley, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1530-1533; b) M. P. Drapeau, T. Ollevier, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5231-5236; c) Q. Liu, Z. Lu, W. Ren, K. Shen, Y. Wang, Q. Xu, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 764-772; d) Y. Yuan, I. Thomé, S. H. Kim, D. Chen, A. Beyer, J. Bonnamour, E. Zuidema, S. Chang, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2892-2898; e) A. Weickgenannt, M. Oestreich, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 406-410.
- [361] A. Kumar, B. S. Bhakuni, C. D. Prasad, S. Kumar, S. Kumar, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5383-5392.
- [362] N. Qi, N. Zhang, S. R. Allu, J. Gao, J. Guo, Y. He, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6204-6207.
- [363] E. Shirakawa, X. Zhang, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4671-4674.
- [364] a) Y. Chen, N. Zhang, L. Ye, J. Chen, X. Sun, X. Zhang, M. Yan, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 48046-48049; b) W. Wei, Y. Cheng, Y. Hu, Y. Chen, X. Zhang, Y. Zou, M. Yan, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3474-3478; c) W. Wang, X. Zhao, L. Tong, J. Chen, X. Zhang, M. Yan, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8557-8565; d) Y. Chen, X. Zhang, H. Yuan, W. Wei, M. Yan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10974-10976; e) W. Wei, X. Dong, S. Nie, Y. Chen, X. Zhang, M. Yan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6018-6021.

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

En 2011, l'équipe d'Hayashi a décrit l'utilisation du système *t*-BuOK/DMF pour réaliser le couplage entre des dérivés halogénés aromatiques (iodé, bromé et chloré) et des dérivés du styrène (réaction de Heck en absence de palladium).³⁶³ La réaction, qui procède dans des conditions simples en présence d'éthanol comme additif, permet d'accéder à des stilbènes variés (Schéma 128).

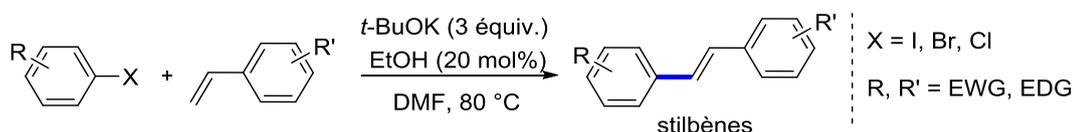


Schéma 128 : couplage de Heck réalisée en présence du système *t*-BuOK/DMF.

Hayashi a proposé plusieurs mécanismes (un seul est représenté sur le Schéma 130), qui débutent tous par la même étape dans laquelle *t*-BuOK donne un électron au dérivé halogéné aromatique (illustré dans le Schéma 130 par PhI) conduisant ainsi au radical *t*-BuO[•] (**2**) et au radical anion PhI^{•-} (**1**). Celui-ci donne naissance au radical phényle **3** (Ph[•]) qui réagit ensuite avec le styrène pour donner un nouveau radical résultant du couplage de ces derniers. Dans la version représentée sur le Schéma 129, **4**, en présence de **2**, libère le produit stilbène ainsi que *t*-BuOH.

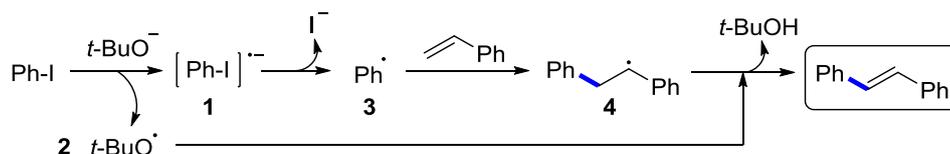


Schéma 129 : mécanisme proposé pour le couplage de Heck en présence de *t*-BuOK/DMF (sans Pd).

En 2013, le groupe de Yan a développé une réaction de cyclisation intramoléculaire efficace à l'aide du système *t*-BuOK/DMF (formation de liaison C-C par couplage entre un alcène et un C_{sp}³ en α d'un azote) (Schéma 130).^{364d} Quand un dérivé tétrahydroisoquinoline est utilisé comme réactif, un seul produit de cyclisation est obtenu. Par contre, lorsqu'un dérivé d'arylméthylamine est employé, un mélange de deux produits de cyclisation (le produit de 5-*exo* et le 6-*endo*) est observé. Un fort encombrement stérique favorise la formation de ce dernier.

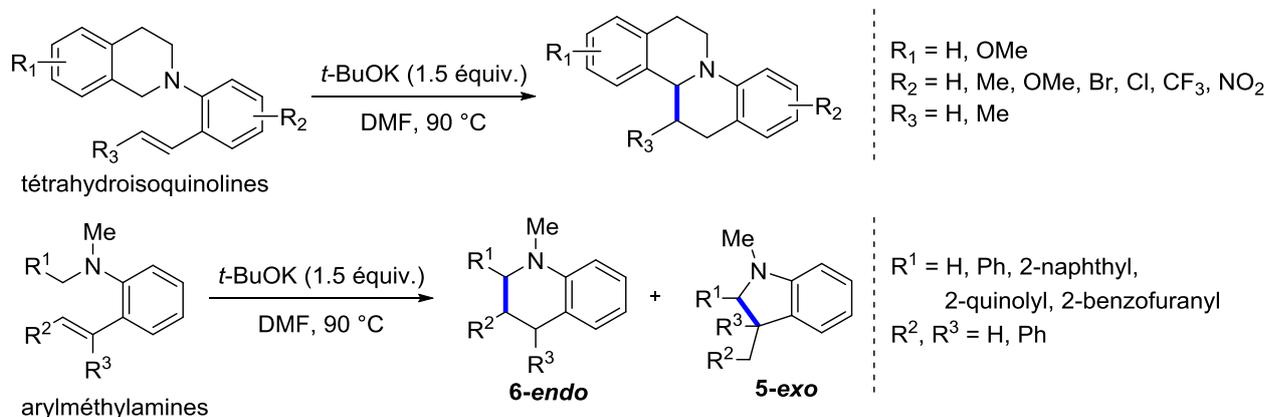


Schéma 130 : cyclisation intramoléculaire par utilisation du système *t*-BuOK/DMF.

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

Un mécanisme a été proposé par les auteurs (Schéma 131) dans lequel le DMF est déprotoné par le *t*-BuOK pour générer l'anion carbamoylé coordonné (η^2) avec le potassium sur le groupe carbonyle. La formation des anions carbamoylés via la déprotonation de formamides *N,N*-disubstitués par le diisopropylamide de lithium ou d'autres bases fortes a été rapporté par Reeves, Smith *et al.*³⁶⁵ L'anion carbamoylé généré pourrait ensuite être transformé en radical carbamoylé **A** par un processus de transfert monoélectronique vers une autre molécule de DMF conduisant à un radical anion **B**. Le radical **A** pourrait capter un radical hydrogène en position C-1 sur la tétrahydroisoquinoline pour former le radical correspondant **C**. Ce dernier se cycliserait, produisant alors l'intermédiaire **D**. Enfin, la molécule attendue pourrait être libérée et le radical carbamoylé **A** régénéré, après abstraction d'un radical hydrogène de DMF.

Yan *et al.* ont appliqué ce système à des autres substrats similaires toujours pour des réactions de cyclisation intramoléculaire.^{364a,b,c,e}

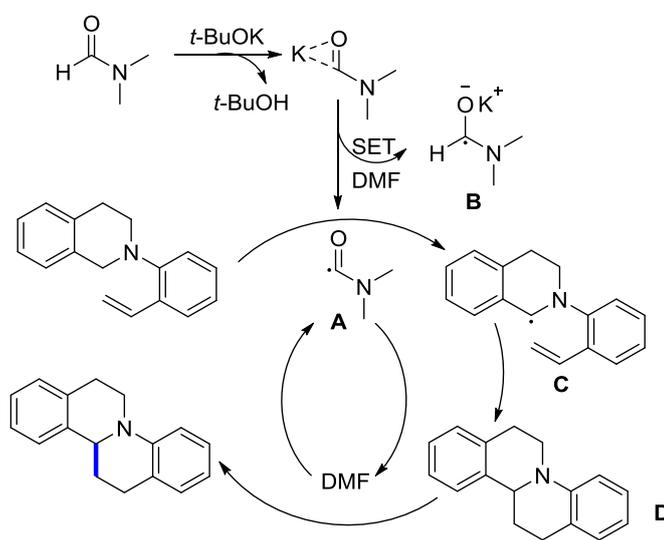


Schéma 131 : mécanisme proposé pour la cyclisation intramoléculaire de la tétrahydroisoquinoline par le système *t*-BuOK/DMF.

En 2015, dans notre laboratoire, nous avons découvert que le système *t*-BuOK/DMF pouvait, en absence de catalyseur à base de métal de transition, permettre la réalisation de la réaction d' α -arylation de cétones énolisables non activées à partir d'iodures et de bromures d'aryle (Schéma 132).³⁵⁷

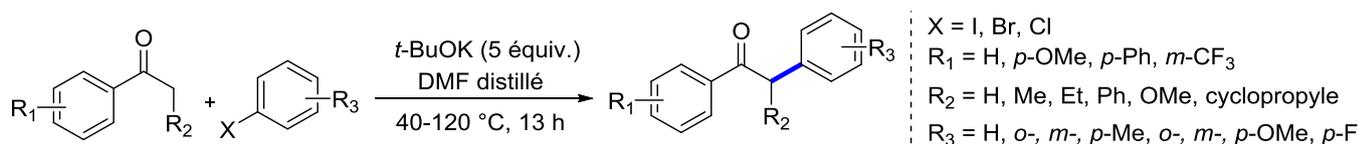


Schéma 132 : α -arylation de cétones énolisables à partir d'halogénures d'aryle par *t*-BuOK/DMF.

[365] a) J. T. Reeves, Z. Tan, M. A. Herbage, Z. S. Han, M. A. Marsini, Z. Li, G. Li, Y. Xu, K. R. Fandrick, N. C. Gonnella, S. Campbell, S. Ma, N. Grinberg, H. Lee, B. Z. Lu, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5565-5568;
b) K. Smith, K. Swaminathan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 387-388.

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

D'après les résultats d'études mécanistiques (calcul DFT et électrochimie), réalisées en collaboration avec Ilaria Ciofini (ENSCP) et Laurence Grimaud (ENS), un processus radicalaire de type $S_{RN}1$ (substitution nucléophile aromatique radicalaire) a été proposé (Schéma 133 : illustration avec l'iodobenzène PhI). Dans celui-ci, l'anion *tert*-butoxyde déprotone le DMF en générant l'anion carbamoylé (**A**) qui peut être stabilisé par interaction avec le cation associé K^+ et le *tert*-butanol. L'anion carbamoylé **A** transfère ensuite un électron sur l'iodobenzène générant ainsi l'iodure (I^-), le radical phényle (**C**) et le radical carbamoylé **B**. Ce dernier est stabilisé par les interactions avec le KI et le *tert*-butanol. Le processus de propagation suit un chemin classique pour une $S_{RN}1$. Le radical phényle **C** réagit avec l'énolate (généralisé *in situ*) pour produire le radical anion **D**. Enfin, un transfert monoélectronique (SET) de **D** à une nouvelle molécule d'iodobenzène permet de libérer le produit final et de régénérer le radical phényle. Récemment, le groupe de Murphy a confirmé nos résultats tout en proposant une alternative passant par un dimère du DMF.³⁶⁶

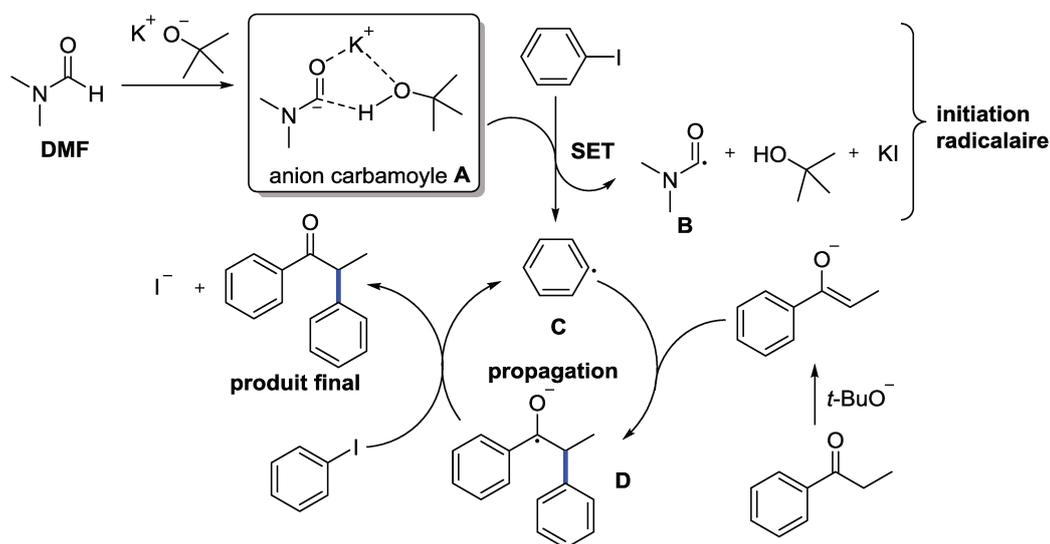


Schéma 133 : mécanisme proposé pour l' α -arylation de cétones énolisables non activées par le système *t*-BuOK/DMF (calcul DFT/électrochimie).

Il faut noter que nos travaux ont montré que le *t*-BuOK seul ne pouvait pas transférer un électron à l'iodobenzène (comme indiqué par Hayashi, Schéma 129) et donc n'était pas capable d'initier et de permettre la réaction.

II. 2. Formation de liaisons C-N avec le système *t*-BuOK/DMF

En 2012, le groupe de Wu a développé une réaction de cycloaddition d'azotures aromatiques avec des alcynes triméthylsilylés (Schéma 134).³⁶⁷ L'utilisation de *t*-BuOK dans le DMF humide

[366] J. P. Barham, G. Coulthard, K. J. Emery, E. Doni, F. Cumine, G. Nocera, M. P. John, L. E. A. Berlouis, T. McGuire, T. Tuttle, J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7402-7410.

[367] L. Wu, Y. Chen, M. Tang, X. Song, G. Chen, X. Song, Q. Lin, *Synlett* **2012**, *23*, 1529-1533.

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

permet de générer les 1,2,3-triazoles régiosélectivement 1,5-disubstitués avec de bons rendements à température ambiante.

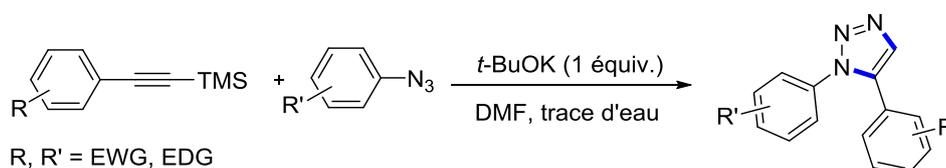


Schéma 134 : synthèse de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués en utilisant le système *t*-BuOK/DMF en présence de traces d'eau.

En 2014, le groupe de Shafiee a décrit une amination intramoléculaire à partir des 1-aryl-2-(2-nitrobenzylidène)hydrazines pour synthétiser des dérivés de type 1-aryl-1*H*-indazole en déplaçant le groupe nitro (Schéma 135).³⁶⁸ La réaction est réalisée en présence de *t*-BuOK dans le DMF à 100 °C et les produits correspondants sont obtenus avec de bons rendements.

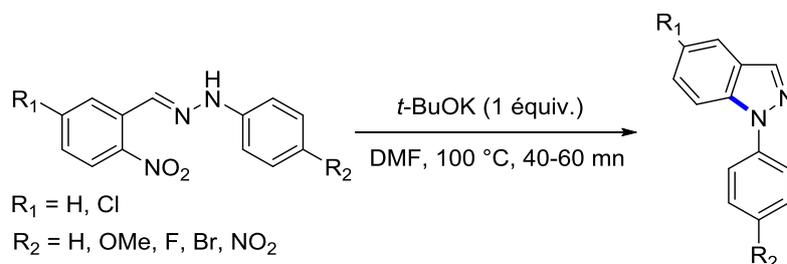


Schéma 135 : synthèse de dérivés de type 1-aryl-1*H*-indazole en présence de *t*-BuOK dans le DMF.

III. Réaction de couplage d'halogénures d'aryle avec divers nucléophiles en présence du système *t*-BuOK/DMF

III. 1. Etudes préliminaires pour des nucléophiles azotés, phosphorés et soufrés

Nos essais préliminaires ont été réalisés à partir de l'iodobenzène et de nucléophiles azotés, phosphorés et soufrés en utilisant les conditions réactionnelles décrites précédemment pour la réaction d' α arylation de cétones énolisables.³⁵⁷

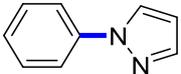
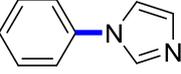
L'iodobenzène a été distillé sous vide et puis conservé sous argon dans un Schlenk. Le *tert*-butoxyde de potassium (*t*-BuOK) a été sublimé sous vide (et fraîchement utilisé) et le DMF a été distillé sous vide sur du pentaoxyde de phosphore (P₂O₅, desséchant) puis conservé sous argon dans un Schlenk avec du tamis moléculaire. Les réacteurs (Schlenks) ont été mis dans un bain de potasse et les barreaux aimantés ont été plongés dans l'eau régale quelques heures avant leur utilisation. Les tests ont parfois été doublés en utilisant du matériel neuf. Les nucléophiles ont été purifiés la plupart du temps. Toutes ces précautions ont permis normalement de diminuer le risque de contamination du milieu réactionnel par des traces éventuelles de métaux de transition.

Nous avons testé des hétérocycles azotés variés, des amides, des substitués de l'ammoniac, la diphénylphosphine et le disulfure de diméthyle (Tableau 15). Dans tous les cas, la conversion de l'iodobenzène est totale, que le nucléophile réagisse ou pas. L'iodobenzène est selon les cas converti en produit de réduction (le benzène) ou réagit avec un résidu du DMF ou avec *t*-BuOK pour donner respectivement la *N,N*-diméthylaniline et le *tert*-butoxybenzène.

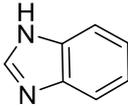
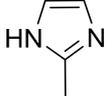
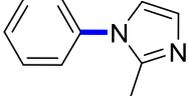
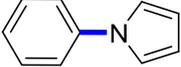
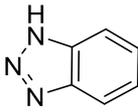
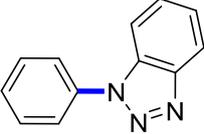
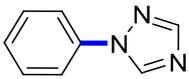
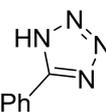
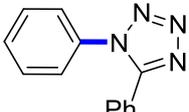
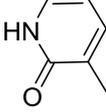
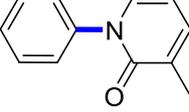
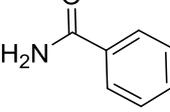
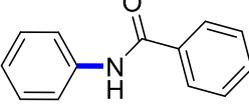
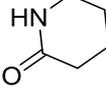
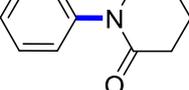
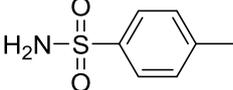
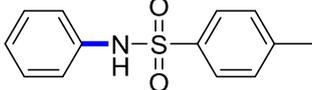
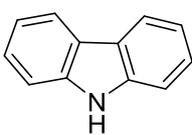
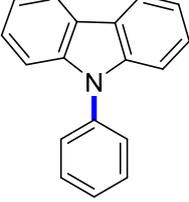
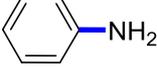
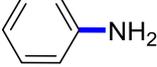
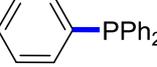
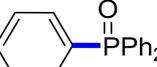
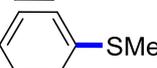
Parmi les nucléophiles azotés, des résultats encourageants ont été obtenus avec l'imidazole (86 %), le benzimidazole (76 %) et le carbazole (90 %) (Tableau 15, entrées 2, 3 et 13). Nous avons par RMN ¹H confirmé la formation de la liaison C-N (et non C-C). Il convient de noter que plusieurs isomères ont été observés quand le pyrrole (Tableau 15, entrée 5) et le 3-méthylpyridin-2(1H)-one (Tableau 15, entrée 9) ont été utilisés comme nucléophiles.

Les réactions avec la diphénylphosphine, l'oxyde de diphénylphosphine et le disulfure de diméthyle sont efficaces dans ces conditions et de bons rendements ont été obtenus dans ces deux cas (Tableau 15, entrées 16-18).

Tableau 15 : couplage de nucléophiles variés par le système *t*-BuOK/DMF.^a

Entrée	NuH	Produit de couplage	Rdt (%)
1			0
2			86

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

3			76
4			20
5			35 ^b
6			<5
7			0
8			0
9			20 ^c
10			10
11			30
12			0
13			90
14	NH ₄ Cl		0
15	LiNH ₂		0
16	HPPH ₂		85
17	HP(O)Ph ₂		70
18	MeSSMe		80

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

^a Réaction réalisée en présence de 0,5 mmol d'iodobenzène distillé, 1,0 mmol de nucléophile distillé ou sublimé, 2,5 mmol de *t*-BuOK sublimé, dans 1,5 mL de DMF distillé à 120 °C pendant 16 h sous atmosphère d'argon. ^b 3 isomères observés. ^c 2 isomères observés.

En considérant ces résultats préliminaires à partir de divers nucléophiles, nous avons décidé de poursuivre nos travaux sur la formation de liaisons C-N, C-S et C-P.

III. 2. Etudes préliminaires pour la formation de la liaison C-N

Dans cette partie, l'imidazole est choisi comme substrat modèle. Nous avons effectué des tests en variant l'halogénure d'aryle afin d'examiner la généralité de cette méthode.

Nous avons d'abord engagé dans les conditions précédentes (Schéma 136) le bromobenzène et le chlorobenzène qui sont moins coûteux mais aussi moins réactifs que l'iodobenzène. Avec PhBr et PhCl, une baisse significative du rendement a été observée en produit de couplage (le phénylimidazole). Par la suite, les iodures d'aryle ont été choisis comme substrats.

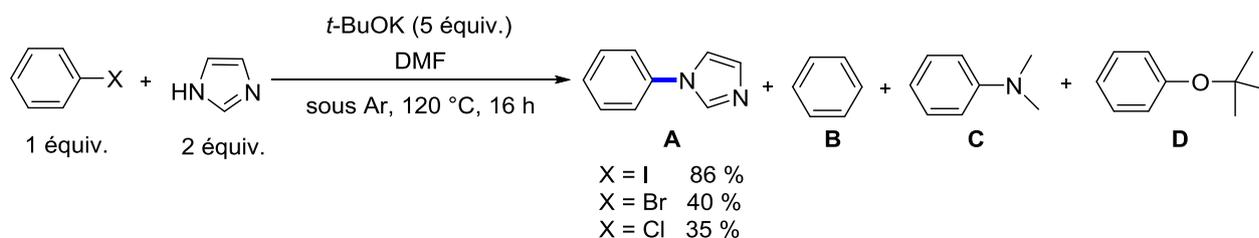


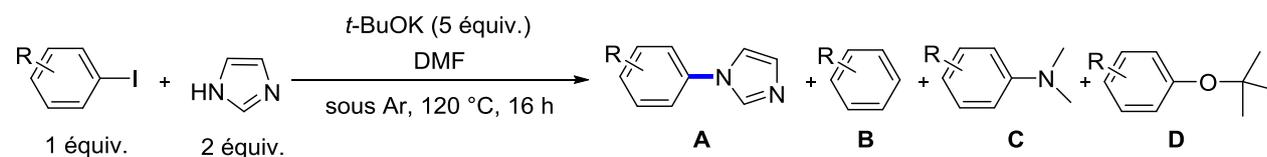
Schéma 136 : couplage entre l'imidazole et respectivement l'iodo-, le bromo- et le chlorobenzène.

Différents iodures d'aryle substitués sur le cycle aromatique par des groupements électroattracteurs et électrodonneurs ont été testés dans les conditions réactionnelles du Schéma 136 (Tableau 16).

Nous avons observé une conversion totale des dérivés iodés aromatiques en présence de substituants donneurs (*p*-Me, *p*-OMe, *o*-OMe) ou attracteurs (*p*-CF₃). Dans ce dernier cas, 50 % du produit de couplage (trifluorométhylphénylimidazole) ont été obtenus sous la forme de deux isomères en proportions équivalentes (Tableau 16, entrée 4). 30 % du produit de réduction **B** (le trifluorométhylbenzène) ainsi que 20 % de l'aniline correspondante **C** (également sous la forme de deux isomères) sont aussi observés. Le 2-iodoanisole lui a uniquement conduit à la formation quantitative de l'anisole (Tableau 16, entrée 3). Le 4-iodotoluène et le 4-iodoanisole donnent eux environ 5 % de produit de couplage, 50 % de produit de réduction et 15 à 25 % de dérivés **C** et **D** (2 isomères observés dans chaque cas).

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

Tableau 16 : iodures d'aryle testés dans la réaction de couplage avec l'imidazole.^a



Entrée	Iodure d'aryle	Produit de couplage	Rdt (%)
1			A/B/C/D (5/55/28/16)
2			A/B/C/D (5/50/23/20)
3			A/B/C/D (0/100/0/0)
4			A/B/C/D (50/30/20/0)

^a Réaction réalisée en présence de 0,5 mmol d'iodure d'aryle, 1,0 mmol d'imidazole, 2,5 mmol de *t*-BuOK sublimé, dans 1,5 mL de DMF distillé, à 120 °C pendant 16 h sous atmosphère d'argon.

Les résultats du Tableau 16 semblent montrer l'intervention d'un mécanisme de type arylique éventuellement en compétition avec un mécanisme radicalaire (page 135, voir Schéma 133), nous avons, en travaillant avec le 4-iodotoluène, ajouté une quantité sous-stœchiométrique d'un additif complexant (1,10-phénanthroline, bipyridine, DMEDA) au milieu réactionnel. L'objectif consistait à tenter de favoriser le processus radicalaire en facilitant le transfert électronique vers le 4-iodotoluène. Nous n'y sommes pas parvenus puisque seules des traces de produits de couplage, accompagnées par des quantités significatives des sous-produits **B**, **C** et **D** ont été observées. Par contre, ces additifs étant également de bons ligands du cuivre, ces résultats tendent à confirmer qu'il n'y a pas de traces de ce métal dans le milieu réactionnel et que par exemple pour le couplage de PhI avec l'imidazole (page 137, Tableau 15, entrée 2, 86 %), on peut raisonnablement invoquer un mécanisme n'impliquant pas un couplage classique catalysé par un complexe de métal de transition.

III. 3. Etudes préliminaires pour la formation de la liaison C-S

Dans cette partie, nous avons d'abord travaillé sur la réaction de couplage entre l'iodobenzène (1 équiv.) et le disulfure de diméthyle (2 équiv.). Le point d'ébullition de ce composé étant de 110 °C, nous avons essayé de baisser la température réactionnelle (Tableau 17). A 60 °C, la réactivité du système est très faible (Tableau 12, entrée 4). Par contre à 80, 100 ou 120 °C, la conversion du réactif est totale et le produit de couplage (le thioanisole) est obtenu

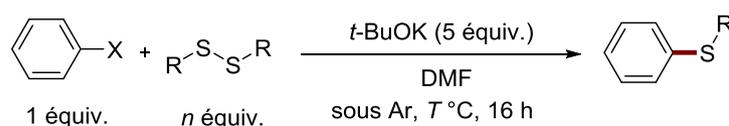
Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

avec en général un bon rendement (Tableau 17, entrées 1-3). Pour la suite, la température réactionnelle a été fixée à 80 °C.

Les substrats moins réactifs comme le bromobenzène et le chlorobenzène ont été également testés à 80 °C et un résultat prometteur a été obtenu avec PhBr (Tableau 17, entrée 5, 70 % de rendement). Par contre à partir de PhCl, la conversion en produit est faible (Tableau 17, entrée 6, 10 % de rendement).

Nous avons ensuite diminué la quantité du disulfure de diméthyle (MeSSMe) car en théorie, seuls 0,5 équivalents de MeSSMe sont nécessaires pour convertir 1 équivalent de l'halogénure d'aryle. En présence de 0,5 et de 1 équivalent de MeSSMe, des rendements acceptables ont été obtenus à partir du bromobenzène (Tableau 17, entrées 7 et 8). Nous avons aussi essayé le disulfure de dibutyle (*n*BuSS*n*Bu) comme nucléophile et le produit de couplage s'est formé avec un rendement de 80 % (Tableau 17, entrée 9).

Tableau 17 : réaction de couplage entre un halogénure d'aryle et le disulfure de diméthyle ou de dibutyle.^a



Entrée	R	X	<i>n</i> (équiv.)	<i>T</i> (°C)	Rdt (%) ^b
1	Me	I	2	120	80
2	Me	I	2	100	82
3	Me	I	2	80	78
4	Me	I	2	60	15
5	Me	Br	2	80	70
6	Me	Cl	2	80	10
7	Me	Br	1	80	60
8	Me	Br	0,5	80	48
9	<i>n</i> -Bu	Br	1	80	80

^a Réaction réalisée en présence de 0,5 mmol d'halogénure d'aryle, 0,5 *n* mmol de disulfure de diméthyle ou de dibutyle, 2,5 mmol de *t*-BuOK sublimé, dans 1,5 mL de DMF distillé à *T* °C pendant 16 h sous atmosphère d'argon. ^b Les rendements ont été estimés par GC-MS par courbe d'étalonnage en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Nous avons ensuite réalisé la réaction avec le 4-bromoanisole (conditions du Tableau 17, entrée 7). Deux isomères en proportions équivalentes en sulfure attendu (rendement total 100 %) ont été obtenus, montrant ainsi la participation d'un mécanisme benzynique dans le processus.

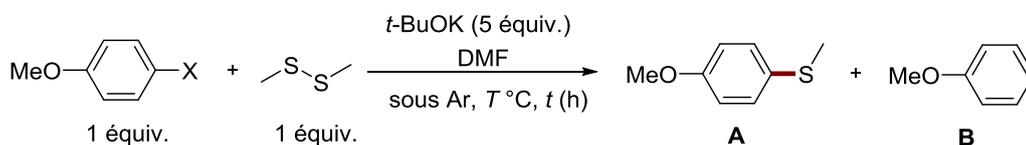
Dans l'idée de renforcer ou de provoquer l'intervention d'un mécanisme radicalaire (page 135, voir Schéma 133) et donc d'améliorer la sélectivité, nous avons réalisé des tests sous irradiation en commençant par de la lumière blanche (ampoule 35 w).

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

Dans ces conditions, la conversion du 4-bromo- et même du 4-iodoanisole est inhibée, sur un temps de réaction variant de 5 à 16 h, à 35 °C (Tableau 18, entrées 1-3). Une plus haute température réactionnelle donne une conversion totale du 4-iodoanisole qui s'accompagne par la formation du produit de couplage **A** (50 %, 2 isomères avec un ratio 1/1) ainsi que de l'anisole **B** (50 %) (Tableau 18, entrée 4).

Nous avons alors changé de source lumineuse. Une irradiation sous UVA a été appliquée pour cette réaction durant 1 heure, avec pour conséquence une baisse du taux de transformation du 4-iodoanisole à 30 %, avec la formation concomitante de 15 % d'anisole et de 15 % du sulfure attendu (Tableau 18, entrée 5). Fait intéressant, un seul isomère de ce dernier a été observé. Une irradiation avec une LED bleue (476 nm) a alors été tentée et une plus grande conversion (50 %) a été observée. Là encore le produit de couplage (20 %) est obtenu régiosélectivement, avec le produit de réduction (Tableau 18, entrée 6). Pour tenter de pousser la réaction, une quantité catalytique (10 mol%) de 1,10-phénanthroline, connue pour aider le transfert d'électrons, a été ajoutée au milieu. La conversion est totale mais le produit majoritaire est l'anisole **B** (80 %). Le rendement en **A** reste toujours faible (Tableau 18, entrée 7, 20 %, un seul isomère).

Tableau 18 : réaction de couplage entre un halogénure d'aryle et le disulfure de diméthyle sous irradiation.^a



Entrée	X	T (°C)	t (h)	Source lumineuse	Résultat
1	Br	35	5	Lumière blanche	A/B (0/0)
2	I	35	5	Lumière blanche	A/B (10/0)
3	I	35	16	Lumière blanche	A/B (10/0)
4	I	60	16	Lumière blanche	A/B (50/50), 2 isomère A (ratio 1/1)
5	I	35	1	UVA (365 nm)	A/B (15/15), 1 seul isomère A
6	I	35	16	LED bleue	A/B (20/30), 1 seul isomère A
7	I	35	16	LED bleue	A/B (20/80), 1 seul isomère A ^b

^a Réaction réalisée en présence de 0,5 mmol d'halogénure d'aryle, 0,5 mmol du disulfure de diméthyle, 2,5 mmol de *t*-BuOK sublimé, dans 1,5 mL de DMF distillé à *T* °C, pendant *t* h sous atmosphère d'argon, avec différentes sources lumineuses. ^b 10 mol% de 1,10-phénanthroline ont été ajoutés au milieu.

Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

III. 4. Etudes préliminaires pour la formation de la liaison C-P

Dans le Tableau 15 (page 137), nous avons obtenu un bon rendement pour le couplage de l'iodobenzène avec la diphénylphosphine ou avec l'oxyde de diphénylphosphine. Par contre, en réalisant le couplage à partir du 4-iodotoluène et de $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ dans les conditions standard (page 141, Tableau 17, entrée 7) nous avons obtenu, comme avec le disulfure de diméthyle, un mélange de deux isomères (ratio = 1/1) en produit de couplage, c'est-à-dire l'oxyde de diphényltolylphosphine (rendement total 80 %) (Schéma 137).

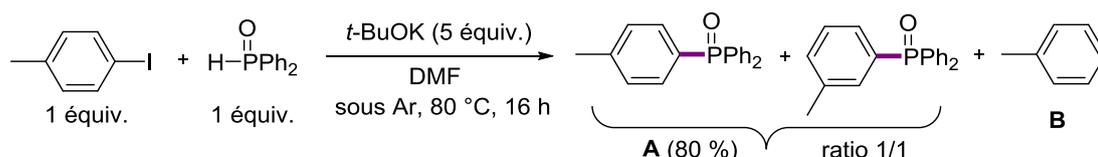


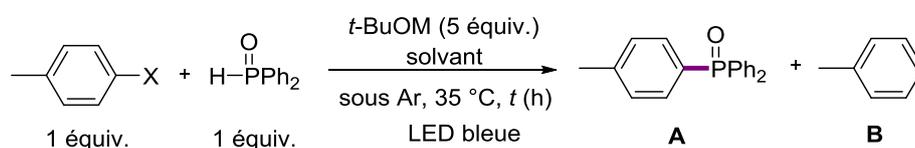
Schéma 137 : couplage du 4-iodotoluène avec $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ conduisant aux deux isomères (ratio 1/1).

Nous avons donc travaillé comme dans le cas précédent, sous irradiation (LED bleue) et observé que le couplage était efficace et très sélectif à partir de l'iodotoluène puisque qu'un seul isomère a été obtenu avec un rendement de 83 % (Tableau 19, entrée 1).

En partant du 4-bromotoluène un faible rendement en oxyde de phosphine souhaité a été obtenu (20 %), associé à une faible conversion du réactif de départ (Tableau 19, entrée 2). En portant le temps de réaction à 16 h (au lieu d'une heure), il n'y a pas eu d'amélioration. Par contre lorsque nous avons réalisé ce test dans un petit vial de 4 mL (les essais précédents étaient réalisés en Schlenk), nous avons observé une amélioration spectaculaire des performances du système puisque 85 % de l'oxyde de diphényltolylphosphine ont été obtenus avec une sélectivité totale (1 seul isomère) (Tableau 19, entrée 3). Ce résultat peut éventuellement provenir du fait que dans un petit vial, pour un temps d'exposition identique, un volume beaucoup plus grand de solution que dans le cas d'un Schlenk est artificiellement soumis à l'irradiation (la surface de contact à volume de solution constant est bien supérieure).

Nous avons ensuite testé le 4-chlorotoluène pour lequel le produit de couplage a été obtenu avec un rendement correct, pour ce dérivé peu réactif (58 %, Tableau 19, entrée 4). On peut noter que lorsque différents solvants comme le DMSO et l'acétonitrile (ACN) ont été utilisés, aucune réactivité du 4-chlorotoluène n'a été observée (Tableau 19, entrées 5 et 6). En présence d'une autre base comme le *tert*-butoxyde de sodium (*t*-BuONa), le rendement en produit a diminué, et avec le *tert*-butoxyde de lithium (*t*-BuOLi), il n'a y pas de réaction (Tableau 19, entrées 7 et 8).

Tableau 19 : réaction de couplage entre un halogénure d'aryle et l'oxyde de diphénylphosphine sous irradiation.^a



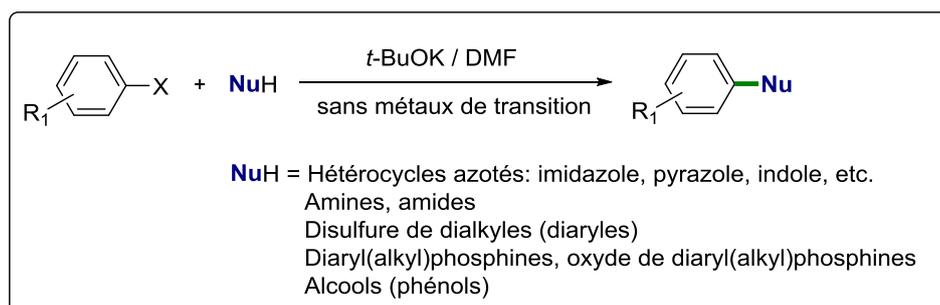
Chapitre 4 : Arylation de nucléophiles via le système *t*-BuOK/DMF en absence de métal de transition

Entrée	X	M	Solvant	<i>t</i> (h)	Résultat
1	I	K	DMF	1	A/B (83/17)
2	Br	K	DMF	1	A/B (20/0)
3	Br	K	DMF	16	A/B (20/10) ; A/B (85/15) ^b
4	Cl	K	DMF	16	A/B (58/16) ^b
5	Cl	K	DMSO	16	A/B (0/0) ^b
6	Cl	K	ACN	16	A/B (0/0) ^b
7	Cl	Na	DMF	16	A/B (44/16) ^b
8	Cl	Li	DMF	16	A/B (0/0) ^b

^a Réaction réalisée en présence de 0,2 mmol d'halogénure d'aryle, 0,2 mmol d'oxyde de diphenylphosphine, 2,5 mmol de *t*-BuOM, dans 0,6 mL de solvant à 35 °C, pendant *t* h sous atmosphère d'argon et irradiation par des LED bleues. Les réactions ont été lancées en Schlenk. ^b Les réactions ont été lancées dans des vial de 4 mL.

IV. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre nous avons réalisé des études très préliminaires portant sur la réaction d'arylation entre de dérivés halogénés aromatiques et de nucléophiles variés, réalisée en absence de catalyseur à base de métaux de transition. Nous avons pour cela utilisé le système *t*-BuOK/DMF, précédemment décrit au laboratoire, pour permettre l' α -arylation de cétones énolisables (le nucléophile). Nous avons travaillé sur des nucléophiles variés permettant théoriquement la création lors du couplage de liaisons C_{Ar}-N, C_{Ar}-S et C_{Ar}-P.



Au cours de nos tests des résultats encourageants bien que très préliminaires ont été obtenus en engageant l'iodobenzène avec l'imidazole, le sulfure de diméthyle et la diphénylphosphine (ainsi que son oxyde). Par contre, à partir de dérivés iodés aromatiques substitués, les produits de couplage correspondants ont été observés avec des rendements corrects mais souvent sous la forme de deux isomères laissant entrevoir l'intervention d'un mécanisme arylique.

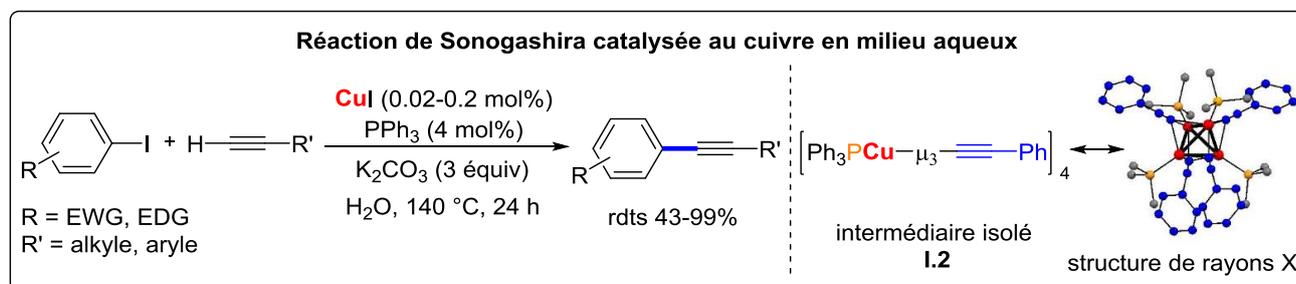
Afin de tenter de promouvoir un processus radicalaire qui serait éventuellement plus sélectif, nous avons réalisé des tests sous irradiation (lumière blanche, UVA, LED bleue) et constaté que la réaction de couplage devenait sélective. Cela a été en particulier illustré par la formation de 85 % de l'oxyde de diphényltolylphosphine, par couplage sous irradiation par une LED bleue, entre le 4-bromotoluène et Ph₂P(O)H.

Ces travaux, très préliminaires seront poursuivis et nous envisageons d'ailleurs dans le cas de la formation de liaison C-C, de réaliser de couplages énantiosélectifs.

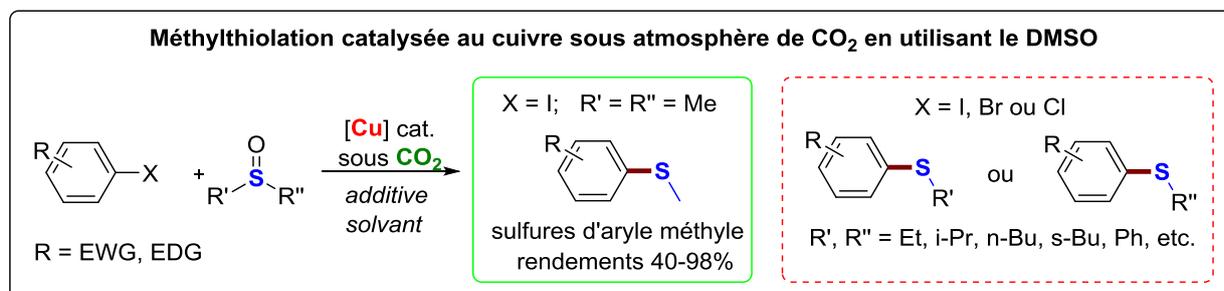
Conclusion Générale

Cette thèse a été réalisée dans le cadre général de la découverte de nouvelles méthodes de synthèse, peu coûteuses et peu toxiques, permettant d'accéder à des cibles intéressantes dans le domaine pharmaceutique, agrochimique ou dans celui des matériaux. Plus précisément, nous visons à créer des liaisons C-C et C-hétéroatome (S, N, P, O) par catalyse au cuivre, au manganèse ou à l'aide de méthodes ne faisant pas appel à des métaux de transition.

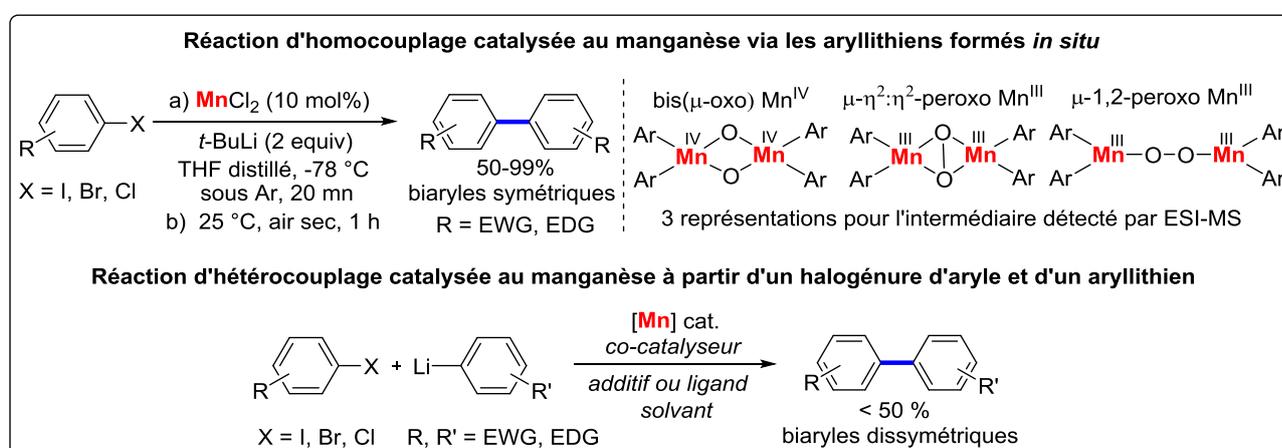
Dans une première partie, nous avons décrit un système catalytique au cuivre pour réaliser la réaction de Sonogashira dans l'eau. La charge en catalyseur peut être diminuée jusqu'à 0,02-0,2 mol% et des alcynes variés ont été synthétisés avec de bons rendements. Un intermédiaire potentiel de cette réaction, correspondant à un cluster de cuivre lié à un groupe acétylure, a été identifié par diffraction aux rayons X. Cette espèce pourrait intervenir dans le mécanisme sous nos conditions biphasiques (eau/réactifs organiques), soit comme intermédiaire réactionnel, soit comme réservoir du cuivre, en équilibre avec l'une des espèces catalytiquement actives. Des études mécanistiques plus approfondies sont mises en œuvre et sont en cours au laboratoire.



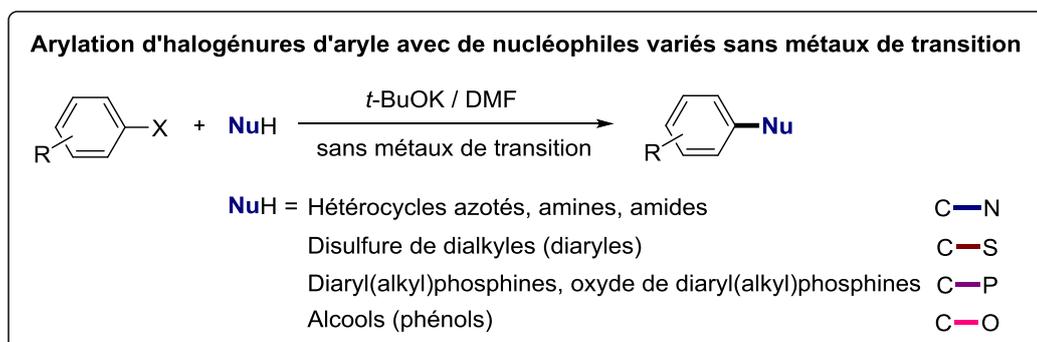
Dans une deuxième partie, nous avons découvert une réaction de méthylothiation catalysée au cuivre et nécessitant la présence d'une atmosphère de dioxyde de carbone, à partir d'halogénures d'aryle et de diméthylsulfoxyde (DMSO). Le système catalytique est efficace pour synthétiser des sulfures d'aryle méthyle porteurs des substituants variés. Nos résultats semblent indiquer que le DMSO et le *t*-BuOK sont capables, en présence de CO₂, de générer le disulfure de diméthyle (MeSSMe) qui pourrait constituer la source du groupement méthylothio. D'autres sulfoxydes symétriques tels que le diéthylsulfoxyde, le diphenylsulfoxyde ainsi que dissymétriques tels que le dodécyle méthyle sulfoxyde, pourront être testés sous ces conditions. Au niveau de mécanisme, la clarification du rôle de CO₂ sera poursuivie.



La troisième partie concerne des réactions d'homocouplage et d'hétérocouplage catalysées au manganèse, mettant en jeu des dérivés aryllithiens synthétisés *in situ* à partir d'halogénures d'aryle. Selon les conditions expérimentales, des biaryles symétriques ou dissymétriques peuvent être obtenus. Ce type de réaction impliquant les aryllithiens a été récemment réalisé par catalyse au palladium en présence de ligands sophistiqués. Le système catalytique au manganèse décrit dans cette partie est très simple, peu coûteux et peu toxique. Le suivi du milieu réactionnel par ESI-MS a été effectué pour la réaction d'homocouplage avec différents dérivés halogénés aromatiques et un intermédiaire du manganèse a été détecté. Ce dernier pourrait correspondre à un complexe du manganèse de type bis(μ -oxo), μ - η^2 : η^2 -peroxo ou μ -1,2-peroxo. Sur cette base un mécanisme a été proposé. Il devra être étudié par la suite de manière plus approfondie (calcul DFT, électrochimie, etc). Pour la réaction d'hétérocouplage, des résultats prometteurs et préliminaires ont été obtenus par catalyse au manganèse.



Enfin, un système associant DMF et *t*-BuOK et ne faisant pas appel aux complexes de métaux de transition a été développé dans cette dernière partie afin de réaliser l'arylation de nucléophiles variés tels que le pyrazole, l'imidazole, le disulfure de diméthyle ou l'oxyde de diphenylphosphine à partir d'halogénures d'aryle. Ce système a précédemment été utilisé au laboratoire pour l'arylation entre un halogénure d'aryle et une cétone énolisable non activée, via un mécanisme de substitution nucléophile radicalaire aromatique. Nous avons testé ce système pour créer des liaisons C-hétéroatome (N, S, P) et les résultats obtenus semblent assez prometteurs. Ce sujet en est à un stade très préliminaire.



Partie Expérimentale

Table des Matières

Partie expérimentale.....	149
General analytical measurement information.....	151
Chapitre 1: Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux.....	152
I. Solvents and reagents information.....	152
II. Preparation of the intermediate complex of copper.....	152
III. Preparation of a solution of CuI in DMSO.....	152
IV. General procedure for copper-catalyzed coupling of various aryl halides and alkynes.....	152
V. Characterization of the corresponding products.....	153
VI. X-ray diffraction and crystallography.....	157
Chapitre 2: Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO.....	160
I I. Solvents and reagents information.....	160
II. General procedure for the synthesis of methyl aryl sulfanes.....	160
III. Characterization data for all synthetic compounds.....	160
Chapitre 3: Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse.....	164
I. Solvents and reagents information.....	164
II. General procedure for the synthesis of symmetrical biaryls.....	164
III. Characterization data for all synthetic compounds.....	164
IV. X-ray diffraction and crystallography.....	170

General analytical measurement information

^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{31}P NMR spectra were recorded on a Bruker AC 400 MHz spectrometer in CDCl_3 . For ^1H NMR (400 MHz), CHCl_3 and TMS served as internal standards ($\delta = 7.27$ and 0 ppm) and data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, br s = broad singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet), coupling constant (in Hz), and integration. For ^{13}C NMR (101 MHz), CHCl_3 was used as internal standard ($\delta = 77.2$ ppm) and spectra were obtained with complete proton decoupling. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Agilent 6210 ESI TOF (time of flight) mass spectrometer or on a JEOL JMS-DX300 mass spectrometer (3 keV, xenon) in an *m*-nitrobenzylalcohol matrix. Flash column chromatography was performed on Silicycle silica gel (230–400 mesh) or Merck Geduran Si 60 silica gel (40–63 μm) and analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out using 250 μm silica gel plates. Visualization of the developed chromatograms was performed by UV irradiation (254 nm).

Chapitre 1: Réaction de Sonogashira catalysée par le cuivre en milieu aqueux

I. Solvents and reagents information

Water was degassed by distillation under argon atmosphere and the other solvents were dried and degassed by standard methods. All alkynes, aryl halides and phosphine ligands were purchased from Sigma-Aldrich and Alfa Aesar without further purification. CuI (99.999%, metal basis, Sigma-Aldrich) and K₂CO₃ (99.997%, metal basis, Alfa Aesar) were stored in the presence of P₂O₅ in a bench-top desiccator at room temperature and weighed in the air without further purification.

II. Preparation of the intermediate complex of copper

A mixture of CuI (0.02 mmol), K₂CO₃ (3 mmol), PPh₃ (0.04 mmol) and phenylacetylene (1.3 mmol) in water (6 mL) was heated at 85 °C during 6 hours. The resulting mixture was cooled at room temperature and diethyl ether was added. After, the diethyl ether was removed at atmospheric pressure and room temperature during 12 hours and the resulting yellow crystals formed in the water surface were filtered and washed with cold water. The X-ray data matched to the literature data.³⁶⁹

III. Preparation of a solution of CuI in DMSO

7.6 mg (0.04 mmol) of CuI (99.999 % - Sigma Aldrich) were added into 200 µL of DMSO and the solution was stirred for 1 minute on the Vortex (transparent phase) (solution **A**, 0.2 M). 50 µL of the solution (**A**) were added into 450 µL of DMSO and the solution was stirred for 1 minute on the Vortex (transparent phase) (solution **B**, 0.02 M). 50 µL of the solution (**B**) were added into 450 µL of DMSO and the solution was stirred for 1 minute on the Vortex (transparent phase) (solution **C**, 0.002 M). 30 µL of (**B**) correspond to 0.0006 mmol of CuI, that is 0.2 mol% (2000 ppm) of catalyst loading and 30 µL of (**C**) correspond to 0.00006 mmol of CuI, that is 0.02 mol% (200 ppm) of catalyst loading when added in a reaction mixture containing 0.3 mmol of the substrate (aryl halide – see below the general procedure).

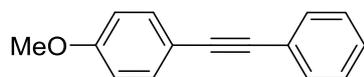
IV. General procedure for copper-catalyzed coupling of various aryl halides and alkynes

CuI (0.2 mol% or 0.02 mol%, 30 µL in DMSO – see above), PPh₃ (4 mol%), K₂CO₃ (0.9 mmol - 99.997 % Alfa Aesar - metal basis) and the aryl halide (0.3 mmol, if it is solid), were added to a screw-capped test tube with 3 mL of deoxygenated water (freshly distilled under argon). The tube was evacuated and backfilled with argon (3 cycles). Under an argon atmosphere the aryl halide (if it is liquid) and the alkyne (0.4 mmol) were added by syringe at room temperature (25°C). The mixture was heated to 140 °C and stirred for 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated to yield the crude product, which was

[369] L. Naldini, F. Demartin, M. Manassero, M. Sansoni, G. Rassu, M. A. Zoroddu, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 279, c42-c44.

further purified by silica gel chromatography, using petroleum ether and ethyl acetate as eluent to provide the desired product.

V. Characterization of the corresponding products

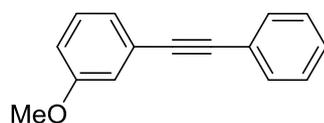


4-(phenylethynyl)anisole (I.1)³⁷⁰:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52-7.46 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.87 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.61, 133.05, 131.44, 128.31, 127.93, 123.59, 115.37, 114.00, 89.38, 88.07, 55.28.

HRMS m/z: [M⁺] Calcd. for C₁₅H₁₂O 208.0888; Found 208.0896.

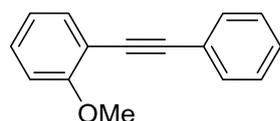


1-methoxy-3-(2-phenylethynyl)benzene (I.3)³⁷¹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54-7.52 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.33, 131.62, 129.40, 128.33, 124.24, 124.17, 123.17, 116.32, 114.94, 89.30, 89.19, 55.28.

HRMS m/z: [M⁺] Calcd. for C₁₅H₁₂O 208.0888; Found 208.0884.



1-(2-(2-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (I.4)³⁷⁰:

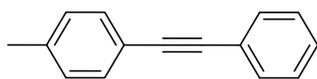
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.56-7.49 (m, 3H), 7.31 (s, 4H), 6.95-6.87 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.84, 133.51, 131.60, 129.71, 128.18, 128.05, 123.48, 120.42, 112.35, 110.62, 93.37, 85.67, 55.76.

HRMS m/z: [M⁺] Calcd. for C₁₅H₁₂O 208.0888; Found 208.1000.

[370] D. Ma, L. Liu, *Chem. Commun.* **2004**, 1934-1935.

[371] J. Mao, G. Xie, M. Wu, J. Guo, S. Ji, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2477-2482.

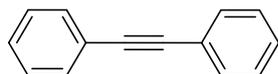


4-(phenylethynyl)toluene (I.5)³⁷¹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53-7.50 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.34, 131.50, 131.46, 129.08, 128.28, 128.03, 123.45, 120.15, 89.54, 88.70, 21.48.

HRMS m/z : [M⁺] Calcd. for C₁₅H₁₂ 192.0939; Found 192.0926.

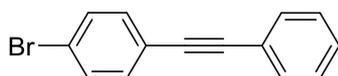


Diphenyl acetylene (I.6)³⁷¹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56-7.54 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 131.55, 128.29, 128.21, 123.20, 89.35.

HRMS m/z : [M⁺] Calcd. for C₁₄H₁₀ 178.0783; Found 178.0791.

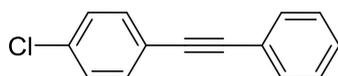


4-bromophenylethynylbenzene (I.7)³⁷²:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, J = 15.0 Hz, 4H), 7.36 (d, J = 15.0 Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.46, 132.98, 131.56, 128.47, 128.36, 122.85, 122.43, 122.18, 90.47, 88.28.

HRMS m/z : [M⁺] Calcd. for C₁₄H₉Br 255.9888; Found 255.9886.

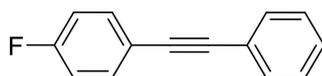


1-(4-chlorophenyl)-2-phenylacetylene (I.8)³⁷⁰:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.53-7.51 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 5H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 134.19, 132.75, 131.55, 128.63, 128.43, 128.35, 122.86, 121.71, 90.29, 88.22.

HRMS m/z : [M⁺] Calcd. for C₁₄H₉Cl 212.0393; Found 212.0396.



1-fluoro-4-(phenylethynyl)benzene (I.9)³⁷³:

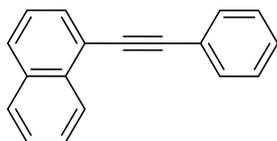
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.50 (m, 4H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.48 (d, J = 248.25 Hz), 133.48 (d, J = 8.25 Hz), 131.56, 128.36 (d, J = 3 Hz), 123.09, 119.36 (d, J = 3.75 Hz), 115.64 (d, J = 21.75 Hz), 89.06, 88.31.

HRMS m/z : [M⁺] Calcd. for C₁₄H₉F 196.0688; Found 196.0690.

[372] C.-H. Lin, Y.-J. Wang, C.-F. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4368-4371.

[373] L.-H. Zou, A. J. Johansson, E. Zuidema, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8144-8152.

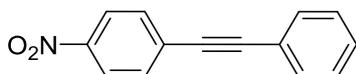


α -naphthylphenylacetylene (I.10)³⁷⁴:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 133.21, 133.16, 131.61, 130.31, 128.71, 128.37, 128.27, 126.73, 126.37, 126.16, 125.22, 123.35, 120.84, 94.31, 87.53.

HRMS m/z : [M⁺] Calcd. for C₁₈H₁₂ 228.0939; Found 228.0938.

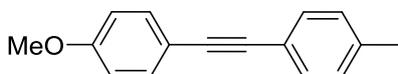


4-(phenylethynyl)nitrobenzene (I.11)³⁷⁵:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.84, 132.15, 131.74, 130.13, 129.19, 128.45, 123.52, 121.99, 94.63, 87.49.

HRMS m/z : [M⁺] Calcd. for C₁₄H₉NO₂ 223.0633; Found 223.0635.

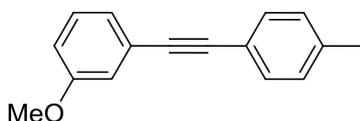


1-[4-[2-(4-methylphenyl)ethynyl]phenyl]methyl ether (I.12)³⁷¹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.44, 137.97, 132.93, 131.29, 129.04, 120.46, 115.56, 113.93, 88.63, 88.17, 55.25, 21.45.

HRMS m/z : [M⁺] Calcd. for C₁₆H₁₄O 222.1045; Found 222.1042.



1-(2-(3-methoxyphenyl)ethynyl)-4-methylbenzene (I.13)³⁷¹:

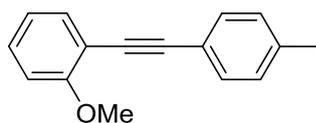
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.26, 138.37, 131.45, 129.31, 129.06, 124.39, 124.05, 120.01, 116.18, 114.70, 89.35, 88.62, 55.17, 21.44.

HRMS m/z : [M⁺] Calcd. for C₁₆H₁₄O 222.1045; Found 222.1046.

[374] K. G. Thakur, G. Sekar *Synthesis* **2009**, 16, 2785-2789.

[375] J.-H. Li, J.-L. Li, D.-P. Wang, S.-F. Pi, Y.-X. Xie, M.-B. Zhang, X.-C. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2053-2057.

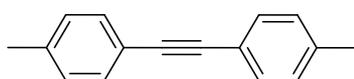


1-(2-(2-methoxyphenyl)ethynyl)-4-methylbenzene (I.14)³⁷⁴:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.47 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.76, 138.13, 133.46, 131.48, 129.51, 128.95, 120.41, 112.55, 110.60, 93.57, 84.96, 55.76, 21.45.

HRMS *m/z*: [M⁺] Calcd. for C₁₆H₁₄O 222.1045; Found 222.1046.

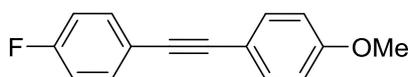


1,2-bis(4-methylphenyl)acetylene (I.15)³⁷⁴:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.35 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.12, 131.39, 129.05, 120.36, 88.85, 21.45.

HRMS *m/z*: [M⁺] Calcd. for C₁₆H₁₄ 206.1096, found 206.1042.

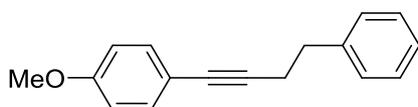


1-fluoro-4-(2-(4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (I.16)³⁷⁶:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51-7.45 (m, 4H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.22 (d, *J* = 248.25 Hz), 159.60, 133.20 (d, *J* = 8.25 Hz), 132.93, 119.64 (d, *J* = 3 Hz), 115.49 (d, *J* = 22.5 Hz), 115.10, 113.96, 89.01, 86.94, 55.14.

HRMS *m/z*: [M⁺] Calcd. for C₁₅H₁₁FO 226.0794; Found 226.0794.



1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene (I.17)³⁷¹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.21 (m, 7H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.04, 140.75, 132.80, 128.48, 128.31, 126.21, 115.95, 113.77, 87.84, 80.99, 55.18, 35.27, 21.65.

HRMS *m/z*: [M⁺] Calcd. for C₁₇H₁₆O 236.1201; Found 236.1205.

VI. X-ray diffraction and crystallography³⁷⁷

Crystal evaluation and data collection were performed on an Agilent Gemini-S diffractometer with sealed-tube Mo- $K\alpha$ radiation using the *CrysAlis Pro* program (Agilent, 2012). The same program was used for the integration of the data using default parameters, the correction for Lorentz and polarization effects, and for the empirical absorption correction using spherical harmonics employing symmetry-equivalent and redundant data.

The sample was found to be a polycrystal consisting of two domains rotated by approximately 4 degrees around the c -axis. The data were treated accordingly as being twinned, although this case is not actually a proper twin. Another samples appeared to have the same problem and single-domain crystals were not found. This made data reduction rather problematic with as result that the overall data quality appeared to be rather mediocre.

The crystal structure was solved using the *ab-initio* iterative charge flipping method with parameters described elsewhere (Van der Lee, 2013) using the *Superflip* program (Palatinus & Chapuis, 2007) and it was refined using full-matrix least-squares procedures as implemented in *CRYSTALS* (Betteridge *et al.*, 2003) on all independent reflections with $I > 2\sigma(I)$.

The positions of the carbon atoms constituting the triple bond of the phenylacetylene moiety appeared to be ill-defined and it was necessary to apply restraints on the triple bond distance in order to have an acceptable geometry. Thermal similarity and vibrations restraints on these atoms were also applied on refinement.

The H atoms were all located in a difference map, but repositioned geometrically. The H atoms were initially refined with soft restraints on the bond lengths and angles to regularise their geometry (C---H in the range 0.93-0.98 Å) and $U_{\text{iso}}(\text{H})$ (in the range 1.2-1.5 times U_{eq} of the parent atom), after which the positions were refined with riding constraints (Cooper *et al.*, 2010).

The structural drawings have been made by *OLEX2* (Dolomanov *et al.*, 2009).

Crystal data:

Formula = $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cu}_{0.50}\text{P}_{0.50}$, Moiety Formula = $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cu}_{0.50}\text{P}_{0.50}$, $T = 175$ K, $M_r = 213.48$ g mol^{-1} , crystal size = $0.15 \times 0.20 \times 0.22$ mm^3 , monoclinic, space group $C2/c$, $a = 14.6490(10)$, $b = 24.1927(15)$, $c = 23.1774(18)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 96.186(7)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 8166.2(6)$ Å³, $Z = 32$, $r_{\text{calcd}} = 1.389$ g cm^{-3} , $\mu = 1.156$ mm^{-1} , $q_{\text{max}} = 29.170^\circ$, experimental resolution 0.90 Å, 19593 reflections measured, 8725 unique, 10106 with $I > 2\sigma(I)$, $R_{\text{int}} = 0.101$, $\langle \sigma(I)/I \rangle = 0.126$, refined parameters = 486, $R_I(I > 2\sigma(I)) = 0.0774$, $wR_2(I > 2\sigma(I)) = 0.0643$, $R_I(\text{all data}) = 0.1476$, $wR_2(\text{all data}) = 0.0643$, GOF = 1.2622, $\Delta\rho(\text{min/max}) = -1.34/2.49$ $\text{e}\text{\AA}^{-3}$.

[377] a) *CrysAlisPro* Agilent Technologies, England **2012**; b) A. van der Lee, *J. Appl. Crystallogr.* **2013**, *46*, 1306-1315; c) L. Palatinus, G. Chapuis, *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 786-790; d) P. W. Betteridge, J. R. Carruthers, R. I. Cooper, K. Prout, D. J. Watkin, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 1487-1487; e) R. I. Cooper, A. L. Thompson, D. J. Watkin, *J. Appl. Crystallogr.* **2010**, *46*, 1100-1107; f) O.V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339-341.

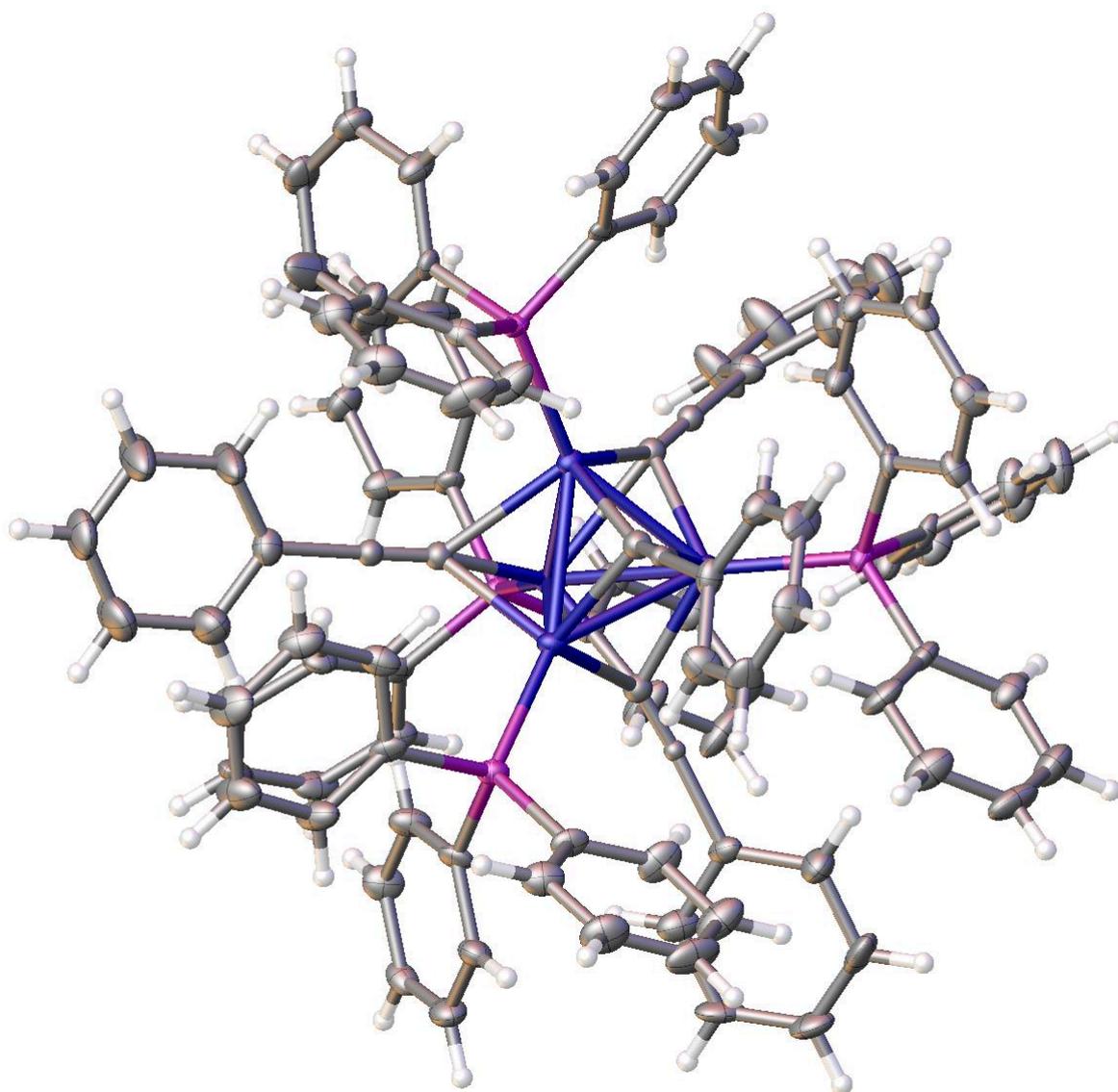


Figure S1: molecular structure of **2** with atomic displacement ellipsoids at the 50% occupation probability level.

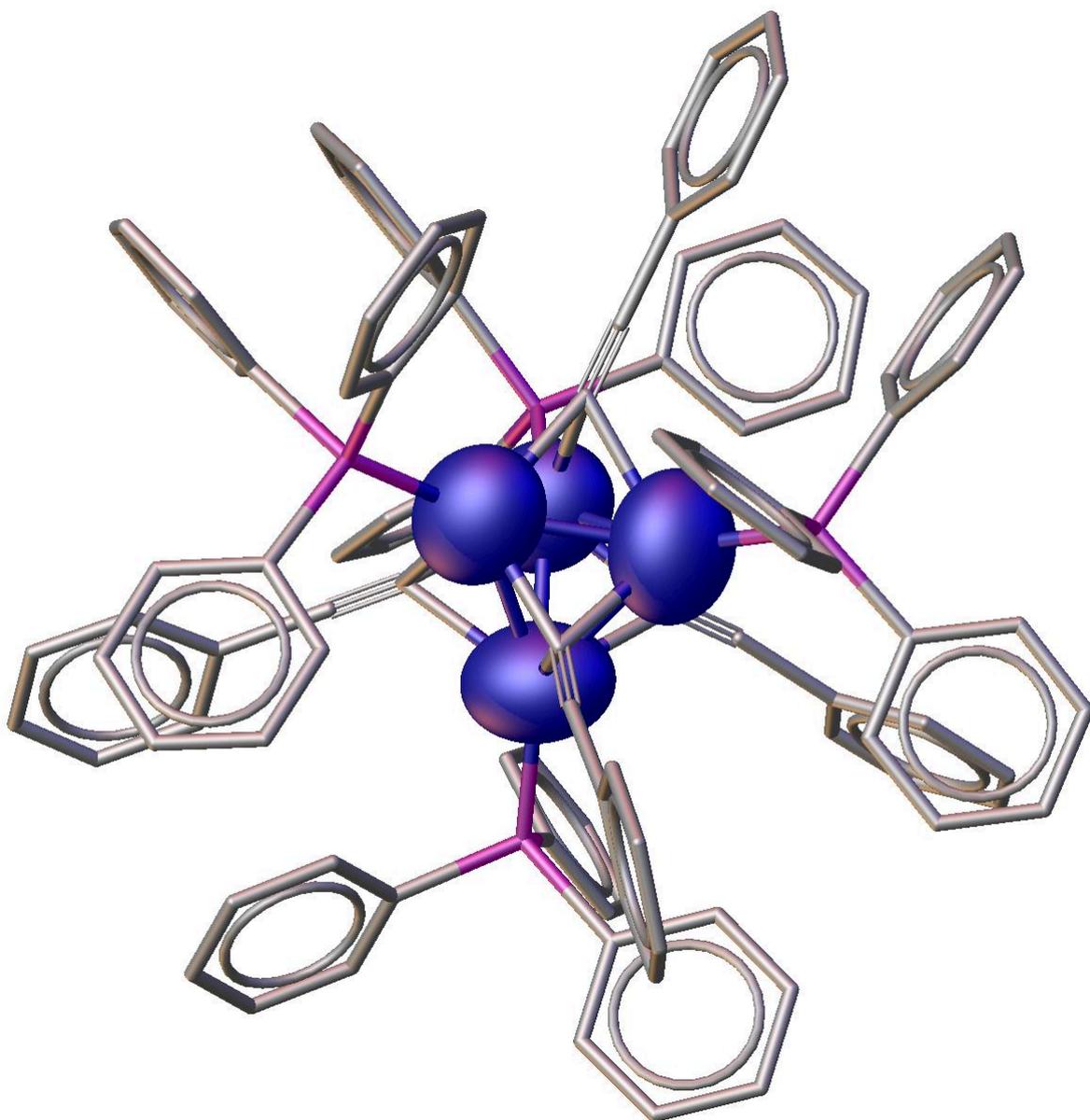


Figure S2: stick diagram of the molecular structure of **2** showing the central Cu cluster.

Chapitre 2: Méthylthiolation de dérivés aromatiques catalysée par le cuivre sous atmosphère de dioxyde de carbone à partir de DMSO

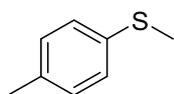
I. Solvents and reagents information

All reactions were performed in flame-dried vial (4 mL) under an atmosphere of argon. Dimethyl sulfoxide (DMSO) was distilled from CaH₂ and stored on 4 Å activated molecular sieves under an argon atmosphere. Copper iodide (CuI, 99.999%) was purchased from Sigma-Aldrich, stored in a Schlenk flask under an atmosphere of argon. Potassium tert-butoxide (*t*-BuOK, >98%) was purchased from Sigma-Aldrich, stored in a Schlenk flask under an atmosphere of argon. All other reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa Aesar or Acros and used as received, without further purification. All reagents were weighed in the air.

II. General procedure for the synthesis of methyl aryl sulfanes

After standard cycles of evacuation and back-filling with dry and pure argon, an oven-dried vial equipped with a magnetic stirring bar was charged with CuI (0.02 mmol, 5 mol%), K₂CO₃ (1.2 mmol, 3 equiv.) and aryl halide (0.4 mmol, 1.0 equiv.), if a solid. The vial was evacuated and back-filled with carbon dioxide (CO₂), then dry DMSO (2 mL) and aryl halide (0.4 mmol, 1.0 equiv.), if a liquid were added by syringe under a stream of CO₂. Then the vial was heated to 140 °C and the mixture was allowed to stir for 48 hours at this temperature. After 48 hours, the reaction mixture was allowed to cool down to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (8.4 mg, 0.05 mmol) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with Et₂O (5 mL) and washed with NaCl saturated solution (3 x 10 mL). The aqueous layer was washed with Et₂O (3 x 5 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by column chromatography to give the desired methyl aryl sulfanes.

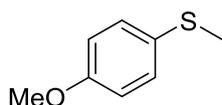
III. Characterization data for all synthetic compounds



methyl(p-tolyl)sulfane (II.1)³⁷⁹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

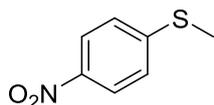
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 135.24, 134.86, 129.77, 127.48, 21.09, 16.72.



(4-methoxyphenyl)(methyl)sulfane (II.2)³⁷⁹:

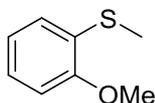
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 158.33, 130.33, 128.90, 114.75, 55.52, 18.23.



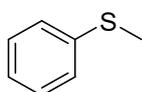
methyl(4-nitrophenyl)sulfane (II.3)³⁷⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 149.02, 128.53, 125.20, 124.11, 15.05.



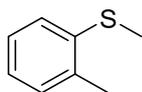
(2-methoxyphenyl)(methyl)sulfane (II.4)³⁷⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21-7.13 (m, 2H), 6.97 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 156.50, 127.00, 126.42, 126.13, 121.37, 110.27, 55.96, 14.96.



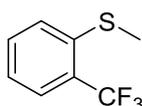
methyl(phenyl)sulfane (II.5)³⁷⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.24 (m, 4H), 7.19-7.11 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.55, 128.97, 126.74, 125.16, 15.98.



methyl(o-tolyl)sulfane (II.6)³⁷⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.12 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 137.78, 135.89, 129.93, 126.63, 124.75, 124.66, 20.15, 15.40.



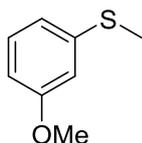
methyl(2-(trifluoromethyl)phenyl)sulfane (II.7)³⁸⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.42, 132.17, 128.31 (q, *J* = 30.5 Hz), 126.85 (q, *J* = 5.7 Hz), 124.87, 124.12 (q, *J* = 273.7 Hz), 16.51.

[378] S. Perumal, R. Chandrasekaran, S. Selvaraj, M. Ganesan, D. A. Wilson, *Magnetic Resonance in Chemistry* **2000**, *38*, 55-57.

[379] F. Luo, C. Pan, L. Li, F. Chen, J. Cheng. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5304-5306.

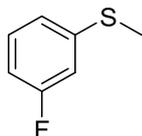
[380] T. Knauber, F. Aarikan, G. -V. Röschenthaler, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689-2697.



(3-methoxyphenyl)(methyl)sulfane (II.8)³⁷⁹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91-6.75 (m, 2H), 6.69 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 0.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

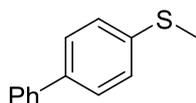
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 160.02, 139.99, 129.83, 118.86, 112.19, 110.71, 55.41, 15.85.



(3-fluorophenyl)(methyl)sulfane (II.9):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27-7.21 (m, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.83 (tdd, *J* = 8.5, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

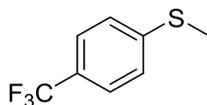
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.21 (d, 247.3 Hz), 141.21 (d, 7.9 Hz), 130.21 (d, 8.6 Hz), 121.98 (d, 2.9 Hz), 113.12 (d, 23.8 Hz), 111.93 (d, 21.3 Hz), 15.66.



[1,1'-biphenyl]-4-yl(methyl)sulfane (II.10)³⁸¹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.53 (m, 4H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 2.55 (s, 3H).

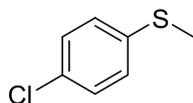
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 140.71, 138.22, 137.75, 128.98, 127.66, 127.38, 127.13, 127.01, 16.08.



methyl(4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfane (II.11):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 144.01, 131.18, 126.93 (q, *J* = 32.6 Hz), 125.73 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.43 (q, *J* = 271.4 Hz), 15.17.

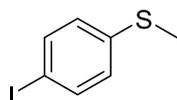


(4-chlorophenyl)(methyl)sulfane (II.12)³⁷⁹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 137.18, 131.07, 129.07, 128.09, 16.26.

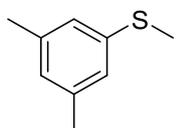
[381] S. Lazzaroni, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4360-4365.



(4-iodophenyl)(methyl)sulfane (II.13):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

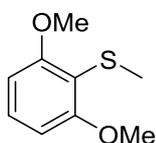
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.78, 137.79, 128.34, 89.35, 15.80$.



(3,5-dimethylphenyl)(methyl)sulfane (II.14)³⁷⁹:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.92$ (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

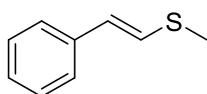
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.58, 138.05, 127.10, 124.41, 21.42, 15.95$.



(2,6-dimethoxyphenyl)(methyl)sulfane (II.15)³⁸²:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.24$ (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 2.38 (s br, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.84, 129.41, 112.20, 104.24, 56.33, 17.92$.



(E)-methyl(styryl)sulfane (II.16)³⁸³:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33$ - 7.15 (m, 5H), 6.82 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.26, 128.81, 126.82, 125.91, 125.53, 124.78, 14.96$.

[382] M. Asahara, T. Morikawa, S. Nobuki, T. Erabi, M. Wada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1899-1903.

[383] M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chianelli, M. Montanucci, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4795-4800.

Chapitre 3: Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'aryllithiens, par catalyse au manganèse

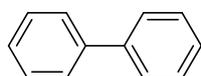
I. Solvents and reagents information

All reactions were performed in flame-dried Schlenk flasks under an atmosphere of argon. THF was distilled from sodium/benzophenone, stored on 4 Å activated molecular sieves under an argon atmosphere. MnCl₂ (99.998%) was purchased from Sigma-Aldrich, stored in a Schlenk flask under an atmosphere of argon. All other reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa Aesar or Acros and used as received, without further purification. All reagents were weighed in the air.

II. General procedure for the synthesis of symmetrical biaryls

After standard cycles of evacuation and back-filling with dry and pure argon, an oven-dried Schlenk flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with MnCl₂ (0.1 mmol, 0.1 equiv.) and aryl halide (1.0 mmol, 1.0 equiv.), if a solid. The flask was evacuated and back-filled with argon, then dry THF (4 mL) and aryl halide (1.0 mmol, 1.0 equiv.), if a liquid were added by syringe under a stream of argon. Then the flask was stirred, cooled to -78 °C and *t*-BuLi (2.0 mmol, 2.0 equiv. 1.1 ml of a 1.9 M solution in pentane) or *s*-BuLi (2.0 mmol, 2.0 equiv., and 1.5 ml of a 1.3 M solution in cyclohexane/hexane – 92/8) was added under a stream of argon by syringe. The reaction mixture was stirred for about 20 minutes at -78 °C and then heated to room temperature. The air was introduced when the screwed cap of flask was replaced by a guard tube filled with silica gel. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then, 1, 3, 5-trimethoxybenzene (16.8 mg, 0.1 mmol) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with Et₂O (10mL) and washed with NH₄Cl saturated solution (3 x 15 mL). The aqueous layer was washed with Et₂O (3 x 10mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by column chromatography to give the desired symmetrical biaryl.

III. Characterization data for all synthetic compounds



1,1'-biphenyl (III.1)³⁸⁴:

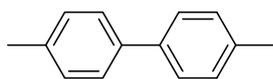
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 141.41, 128.93, 127.43, 127.35.

GC/MS: rt = 7.17 min, *m/z* = 154.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.

[384] G. Cahiez, A. Moyeux, J. Buendia, C. Duplais, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788.



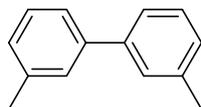
4,4'-dimethyl-1,1'-biphenyl (III.2)³⁸⁵:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (d, *J* = 8.1, 4H), 7.31 (d, *J* = 8.1, 4H), 2.46 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.44, 136.85, 129.61, 126.97, 21.26.

GC/MS: rt = 8.36 min, *m/z* = 182.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



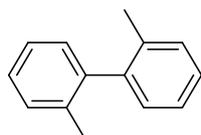
3,3'-dimethyl-1,1'-biphenyl (III.3)³⁸⁵:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46-7.44 (m, 4H), 7.37 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.5, 2H), 2.47 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 141.52, 138.40, 128.77, 128.14, 128.08, 124.46, 21.71.

GC/MS: rt = 8.24 min, *m/z* = 182.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



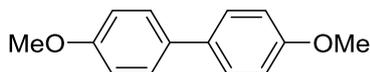
2,2'-dimethyl-1,1'-biphenyl (III.4)³⁸⁵:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 – 7.19 (m, 6H), 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 141.75, 135.98, 129.97, 129.45, 127.32, 125.71, 20.01.

GC/MS: rt = 7.36 min, *m/z* = 182.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



4,4'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (III.5)³⁸⁶:

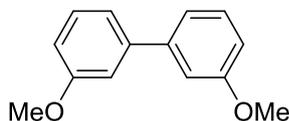
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 3.86 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 158.88, 133.67, 127.91, 114.35, 55.53.

HRMS *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₄O₂ 214.0994; Found 214.0996.

GC/MS: rt = 9.77 min, *m/z* = 214.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane/DCM 50/50.



3,3'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (III.6)³⁸⁷:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 160.06, 142.77, 129.87, 119.84, 113.10, 112.94, 55.41.

HRMS *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₅O₂ 215.1072; Found 215.1074.

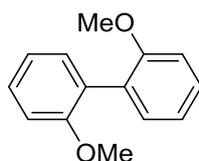
[385] A. Moncomble, P. Le Floch, C. Gosmini, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770-4774.

[386] G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943-1946.

[387] G. Cheng, M. Luo, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519-2523.

GC/MS: rt = 9.61 min, m/z = 214.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane/DCM 50/50.



2,2'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (III.7)³⁸⁴:

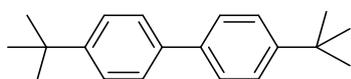
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 4H), 3.79 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 157.19, 131.64, 128.79, 127.96, 120.51, 111.25, 55.87.

HRMS m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₅O₂ 215.1072; Found 215.1073.

GC/MS: rt = 8.67 min, m/z = 214.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane/DCM 50/50.



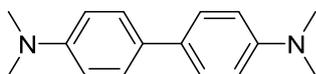
4,4'-di-tert-butyl-1,1'-biphenyl (III.8)³⁸⁷:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 1.39 (s, 18H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 150.09, 138.39, 126.85, 125.82, 34.69, 31.58.

GC/MS: rt = 10.37 min, m/z = 266.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



N4,N4,N4',N4'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diamine (III.9)³⁸⁷:

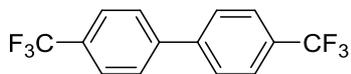
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 3.00 (s, 12H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 149.42, 130.04, 127.14, 113.28, 40.98.

HRMS m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₆H₂₁N₂ 241.1705; Found 241.1703.

GC/MS: rt = 11.41 min, m/z = 240.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane/EtOAc 70/30.



4,4'-bis(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (III.10)³⁸⁵:

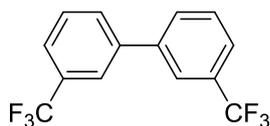
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77-7.71 (m, 8H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 143.43, 130.47 (q, *J* = 32.7 Hz), 127.82, 126.14 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.14 (q, *J* = 272.0 Hz).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -62.56.

GC/MS: rt = 7.16 min, m/z = 290.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



3,3'-bis(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (III.11)³⁸⁵:

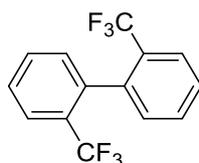
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 140.78, 131.70 (q, *J* = 32.4 Hz), 130.71, 129.73, 124.94 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.23 (q, *J* = 272.4 Hz), 124.20 (q, *J* = 3.8 Hz).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -62.68.

GC/MS: rt = 6.94 min, *m/z* = 290.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



2,2'-bis(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (III.12)³⁸⁵:

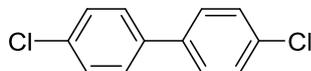
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 4H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 137.66, 131.72, 130.84, 128.96 (q, *J* = 30.1 Hz), 128.29, 126.15 (m), 124.07 (q, *J* = 274.2 Hz).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -58.12.

GC/MS: rt = 7.16 min, *m/z* = 290.

Column chromatography: SiO₂, Petroleum ether 100%.



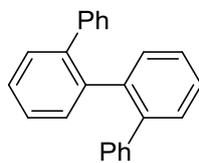
4,4'-dichloro-1,1'-biphenyl (III.13)³⁸⁸:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.62, 133.93, 129.23, 128.41.

GC/MS: rt = 9.239 min, *m/z* = 223.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



1,1':2',1'':2'',1'''-quaterphenyl (III.14)³⁸⁹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H).

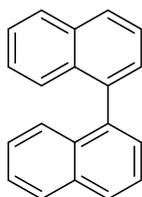
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 141.20, 141.13, 140.18, 131.85, 130.13, 129.43, 127.63, 127.59, 127.23, 126.09.

GC/MS: rt = 11.50 min, *m/z* = 306.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.

[388] Y. Yuan, Y. Bian, *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, *22*, 15-18.

[389] S. Ozasa, Y. Fujioka, M. Okada, H. Izumi, E. Ibuki, *Chem. Pharma. Bull.* **1981**, *29*, 370-378.



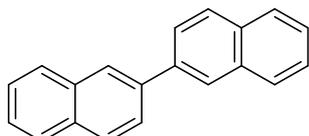
1,1'-binaphthalene (III.15)³⁸⁷:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98-7.95 (m, 4H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.65, 133.71, 133.04, 128.33, 128.07, 128.01, 126.75, 126.16, 125.99, 125.56.

GC/MS: rt = 11.41 min, m/z = 254.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



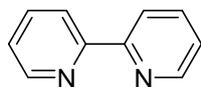
2,2'-binaphthalene (III.16)³⁸⁴:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (s, 2H), 7.99 – 7.95 (m, 4H), 7.93 – 7.86 (m, 4H), 7.59 – 7.48 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.62, 133.94, 132.87, 128.71, 128.43, 127.87, 126.55, 126.31, 126.20, 125.93.

GC/MS: rt = 12.78 min, m/z = 254.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



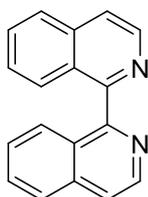
2,2'-bipyridine (III.17)³⁹⁰:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (ddd, J = 7.9, 2.8, 1.4 Hz, 2H), 7.30 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 156.33, 149.34, 137.06, 123.86, 121.23.

GC/MS: rt = 7.51 min, m/z = 156.

Column chromatography: Al₂O₃, *n*-Pentane/EtOAc 80/20.



1,1'-biisoquinoline (III.18)³⁹¹:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 2H), 7.69 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.1 Hz, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, 2H)..

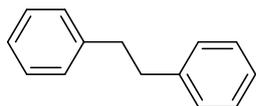
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 158.25, 142.05, 136.94, 130.43, 127.93, 127.64, 127.28, 127.01, 121.14.

GC/MS: rt = 12.22 min, m/z = 256.

[390] W. Shen, G. Trötscher-Kaus, B. Lippert, *Dalton Trans.* **2009**, 8203-8214.

[391] P. Frediani, C. Giannelli, A. Salvini, S. Lanelli, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 667, 197-208.

Column chromatography: Al₂O₃, petroleum ether/EtOAc 70/30.



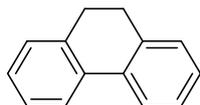
1,2-diphenylethane (III.19)³⁹²:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.32 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 6H), 3.00 (s, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 141.97, 128.61, 128.51, 126.10, 38.12.

GC/MS: rt = 7.89 min, m/z = 182.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



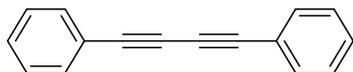
9,10-dihydrophenanthrene (III.20)³⁹³:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 4H), 2.93 (s, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 137.56, 134.66, 128.30, 127.55, 127.12, 123.87, 29.22.

GC/MS: rt = 8.77 min, m/z = 180.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane 100%.



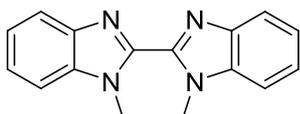
1,4-diphenylbuta-1,3-diyne (III.21)³⁹⁴:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.53 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 132.67, 129.38, 128.61, 121.96, 81.74, 74.11.

GC/MS: rt = 10.20 min, m/z = 202.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane/DCM 50/50.



1,1'-dimethyl-1H,1'H-2,2'-bibenzo[d]imidazole (III.22)³⁹⁵:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52-7.35 (m, 4H), 4.35 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 143.46, 142.78, 136.43, 124.15, 123.07, 120.53, 110.29, 32.64.

GC/MS: rt = 12.61 min, m/z = 262.

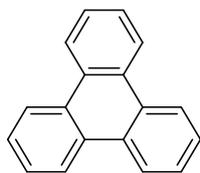
Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane/EtOAc 50/50.

[392] P. J. Black, M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4367-4378.

[393] R. Deng, L. Sun, Z. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5207.

[394] N. Kakusawa, K. Yamaguchi, J. Kurita, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2956-2966.

[395] T. Truong, J. Alvarado, L. D. Tran, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1200-1203.



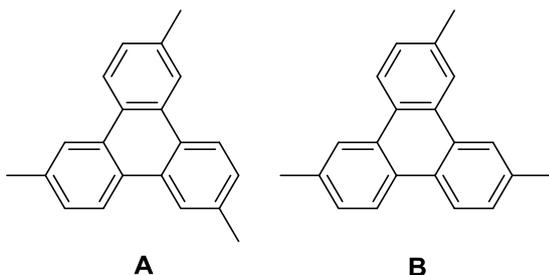
Triphenylene (III.23)³⁹⁶:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.68 (dd, *J* = 6.2, 3.4 Hz, 6H), 7.68 (dd, *J* = 6.3, 3.3 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 129.98, 127.41, 123.49.

GC/MS: rt = 11.89 min, *m/z* = 228.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane/dichloromethane 90/10.



2,6,10-trimethyltriphenylene (III.24A) / 2,6,11-trimethyltriphenylene (III.24B) (1/3)³⁹⁷:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.52 (ddd, *J* = (15.0, 8.4, 2.9 Hz, 3H), 8.42 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 7.46 (ddd, *J* = 8.4, 3.9, 1.9 Hz, 3H), 2.69-2.58 (m, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 136.76, 136.70, 136.43, 136.37, 130.14, 129.95, 129.65, 129.45, 128.63, 128.57, 128.33, 128.27, 127.86, 127.67, 127.37, 127.18, 123.40, 123.35, 123.30, 123.24, 123.19, 123.17, 123.13, 21.99.

HRMS *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₉ 271.1487; Found 271.1481.

Column chromatography: SiO₂, *n*-Pentane/dichloromethane 90/10.

IV. X-ray diffraction and crystallography^{377b,c,d,e,398}

The crystal evaluation and data collection were performed on an Rigaku Oxford Diffraction Gemini-S diffractometer with sealed-tube Mo-*K*α radiation using the *CrysAlis Pro* program (Rigaku Oxford Diffraction, 2017). The integration of the data frames was done with the same program using default parameters. Lorentz and polarization effects were also corrected, and the empirical absorption correction was done using spherical harmonics employing symmetry-equivalent and redundant data. Six different crystals were tested which gave all the same set of cell parameters, proving that the selected crystal for the final data collection was representative for the set of crystals. The cell parameters were also investigated as a function of temperature at 125, 175, 225 and room temperature, but no phase transition was detected and cell parameters evolved normally with temperature. The final data collection for the structure refinement was done with a full set of reflections collected at 175 K.

[396] J. Hsieh, C. Cheng, *Chem. Commun.* **2008**, 2992-2994.

[397] J.-A. García-López, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2338-2341.

[398] a) *CrysAlis^{Pro}* Rigaku Oxford Diffraction, England **2017**; b) C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 466-470.

The crystal structure was solved using the *ab-initio* iterative charge flipping method with parameters described elsewhere (Van der Lee, 2013) using the *Superflip* program (Palatinus & Chapuis, 2007). The symmetry of the crystal structure appeared to be $P2_1/c$ and it was refined in this space group using full-matrix least-squares procedures as implemented in *CRYSTALS* (Betteridge *et al.*, 2003) on all independent reflections with $I > 2\sigma(I)$.

The final R -value (0.1258) is relatively high in view of the relatively good statistical metrics of the data set ($R_{\text{int}} = 0.029$, $\langle \sigma(I)/I \rangle = 0.0473$). No clear tendencies could be detected in the final Fourier difference map, but it appeared that the atomic displacement ellipsoids are all relatively spreaded (Fig. S1), which makes it likely that there is unresolved static and/or dynamic disorder in the structure.

The H atoms were all located in a difference map, but repositioned geometrically. The H atoms were initially refined with soft restraints on the bond lengths and angles to regularise their geometry (C---H in the range 0.93-0.98 Å) and $U_{\text{iso}}(\text{H})$ (in the range 1.2-1.5 times U_{eq} of the parent atom), after which the positions were refined with riding constraints (Cooper *et al.*, 2010). The molecule is essentially planar with largest deviations from the mean least-squares plane for the methyl groups (0.082, 0.096, and 0.101 Å, respectively).

The molecules are stacked in layers parallel to the (1 0 -1) plane (Fig. S2). Within these planes they are arranged in chains connected by very weak van der Waals interactions between methyl moieties (C...C distance 3.39 Å; van der Waals radius of carbon 1.7 Å, Fig. S3). There are no $\pi \dots \pi$ interactions between adjacent layers, but very weak CH... π interactions are present (2.97 Å).

Crystal data for liu1d:

Formula = $\text{C}_{21}\text{H}_{18}$, moiety = $\text{C}_{21}\text{H}_{18}$, $T = 175$ K, $M_r = 270.35$ g mol^{-1} , crystal size = $0.05 \times 0.12 \times 0.30$ mm^3 , monoclinic, spacegroup $P2_1/c$, $a = 7.7369(7)$ Å, $b = 18.281(2)$ Å, $c = 10.7850(11)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106.322(11)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1463.94(15)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.227$ g cm^{-3} , $\mu = 0.069$ mm^{-1} , $\theta_{\text{max}} = 29.106^\circ$, experimental resolution = 0.80 Å, 6913 reflections measured, 3353 unique, 1875 least-squares, 1875 with $I > 2\sigma(I)$, $R_{\text{int}} = 0.029$, $\langle \sigma(I)/I \rangle = 0.0473$, 190 refined parameters, $R_1(I > 2\sigma(I)) = 0.1258$, $wR_2(I > 2\sigma(I)) = 0.1028$, $R_1(\text{all data}) = 0.1969$, $wR_2(\text{all data}) = 0.1285$, GOF = 1.1170, $\Delta\rho(\text{min/max}) = -0.48/0.81$ $\text{e}\text{\AA}^{-3}$.

The figures S3-S5 have been made with Mercury (Macrae *et al.*, 2008).

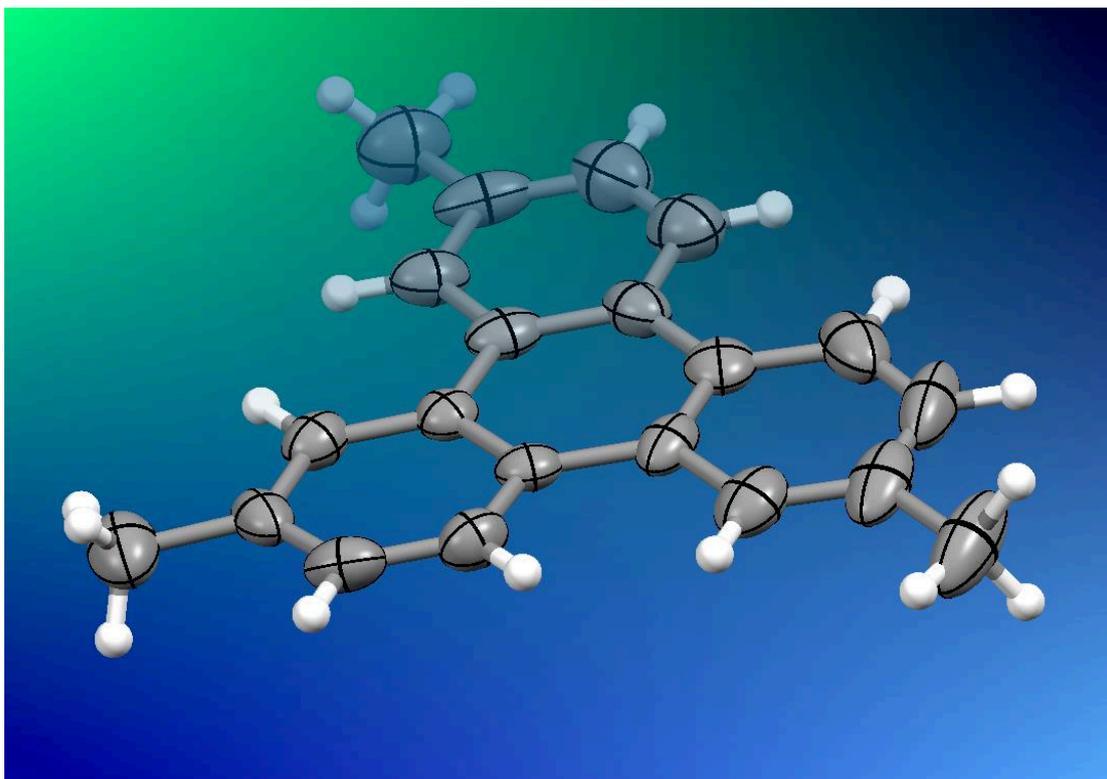


Figure S3: ORTEP style plot of the structure of **liu1d** with atomic displacement ellipsoids at the 50% probability level

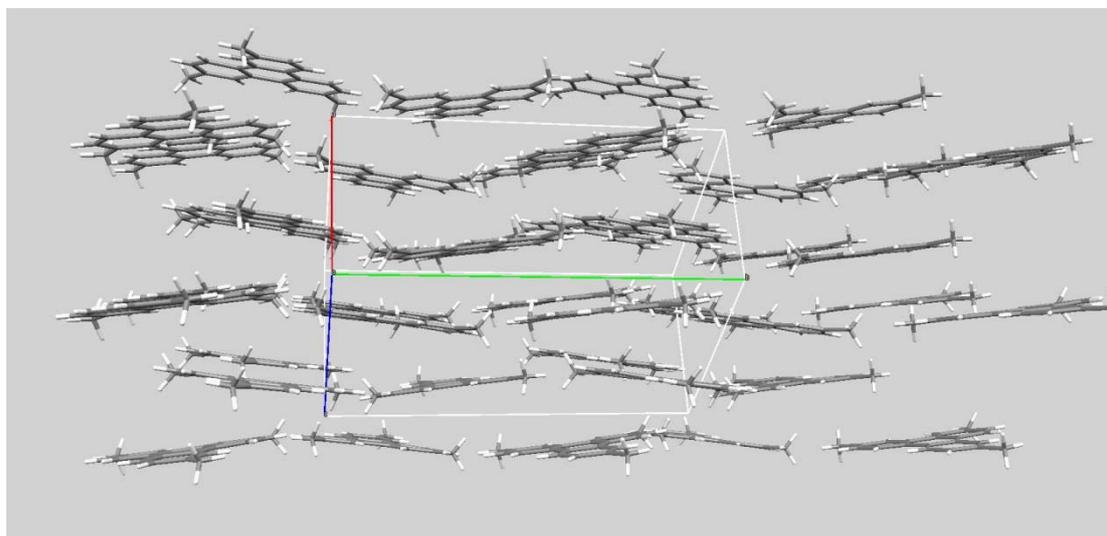


Figure S4: perspective view of the stacking of the molecules in layers parallel to the (1 0 -1) plane.

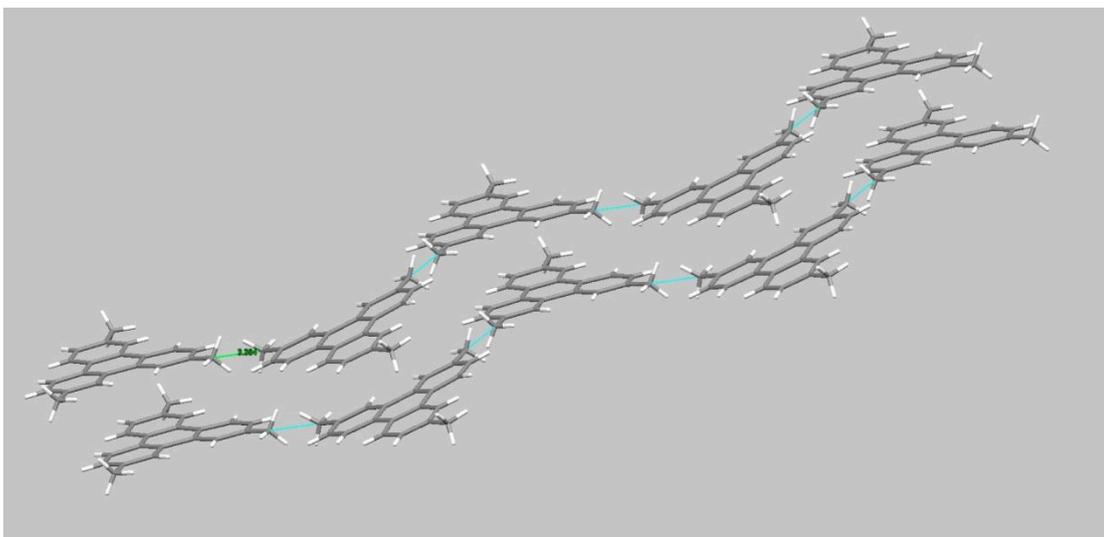


Figure S5: intra-layer chains connected by close methyl-methyl contacts.

Résumé:

Cette thèse se situe dans le cadre général de la recherche de nouvelles méthodes de synthèse, peu coûteuses et éco-compatibles, permettant d'accéder à des molécules intéressantes dans le domaine pharmaceutique, agrochimique ou dans celui des matériaux. Plus particulièrement, l'objectif consiste à créer des liaisons C-C et C-hétéroatome (S, N, P) par la catalyse au cuivre, au manganèse ou à l'aide de méthodes ne faisant pas appel à des métaux de transition.

Dans une première partie, une réaction de Sonogashira réalisée par catalyse au cuivre sous des conditions biphasiques (eau / substrats organiques) a été décrite. La charge en catalyseur peut être diminuée jusqu'à 0,02-0,2 mol% et un intermédiaire potentiel de cette réaction, correspondant à un cluster de cuivre lié à un groupe acétylure, a été identifié par diffraction aux rayons X.

Dans une deuxième partie, nous avons décrit un nouveau système catalytique au cuivre permettant de réaliser, sous atmosphère de dioxyde de carbone, la méthylothiolation d'halogénures d'aryle, en utilisant le diméthylsulfoxyde comme source du fragment méthylothio. Le rôle de CO₂, dont la présence est un facteur crucial pour la formation des sulfures d'aryle méthyle correspondants, est discuté.

La troisième partie décrit des réactions d'homocouplage et d'hétérocouplage, catalysées au manganèse, et mettant en jeu des dérivés aryllithiens synthétisés *in situ* à partir d'halogénures d'aryle. Selon les conditions expérimentales, des biaryles symétriques ou dissymétriques peuvent être obtenus. Un complexe intermédiaire du manganèse pouvant intervenir dans les mécanismes réactionnels a été détecté par l'ESI-MS.

Enfin, un système associant DMF et *t*-BuOK et ne faisant pas appel au complexe de métaux de transition a été développé pour réaliser l'arylation de nucléophiles variés tels que le pyrazole, l'imidazole, le disulfure de dialkyle ou l'oxyde de diarylphosphine à partir de dérivés halogénés aromatiques. Pour ce sujet, les travaux sont à un stade préliminaire.

Abstract:

This thesis is one part of a general research of the novel, non-expensive and environmentally friendly methods for the synthesis of the interesting molecules in the pharmaceutical, agrochemical or material field. In particular, the objective consists of creating the C-C and C-heteroatom (S, N, P) bonds by using copper, manganese catalysis or transition-metal-free system.

In the first part, a copper-catalyzed palladium-free Sonogashira reaction has been realized under biphasic conditions (water / organic substrates) allowing decreasing the copper loading up to 0.02 – 0.2 mol% and a potential intermediate species of this reaction, corresponding to a copper cluster linked with acetylide moiety, has been identified by X-ray diffraction.

In the second part, we described a novel carbon dioxide involved copper-catalyzed system for the methylation of aryl halides using dimethylsulfoxide as a source of methylthio group. The presence of carbon dioxide is a crucial factor for the formation of aryl methyl sulfides products and its role is discussed.

The third part describes the manganese-catalyzed homocoupling and cross-coupling reactions via the formation *in situ* of aryllithium from corresponding aryl halides or arenes. According to the experimental conditions, the symmetrical or unsymmetrical biaryls could be obtained. An intermediate complex of manganese which could involve in the reaction mechanism was detected by ESI-MS.

Finally, a transition-metal-free system associating DMF with *t*-BuOK has been developed to realize the arylation of aromatic halide derivatives and various nucleophiles such as pyrazol, imidazole, dialkyl disulfide or diarylphosphine oxide. This project is at a preliminary stage.